

칸디다 알비칸스 각막염 환자에서 동결보존각막을 이용한 치료적 각막이식술 1예

A Case of Therapeutic Keratoplasty Using Cryo-preserved Cornea in *Candida albicans* Keratitis

한정엽 · 전종화

Jung Yeob Han, MD, Jong Hwa Jun, MD, PhD

계명대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To report a case treated with therapeutic keratoplasty using a cryo-preserved cornea in a patient with *Candida albicans* keratitis.

Case summary: A 77-year-old female visited our clinic because of left ocular pain and visual disturbance for 3 days. Microscopic slit lamp examination revealed a 1.2 mm sized round corneal epithelial defect with deep stromal infiltration, brownish pigmentation and signs of inflammation with cyclitic membranes in the anterior chamber. On suspicion of *Candida* keratitis, we performed penetrating keratoplasty using a cryo-preserved donor cornea in Optisol-GS® (Bausch & Lomb, Irvine, CA, USA) solution with excision of the infected iris and colony of the anterior chamber. After the procedure, injection of intravitreal or intracameral amphotericin B and voriconazole were administered alternately. At 2 weeks after the second surgery, infection signs disappeared. At the follow-up in the outpatient clinic, signs of infection were not observed.

Conclusions: Therapeutic keratoplasty using a cryo-preserved donor cornea can be an immediate and effective therapeutic strategy for *Candida albicans* keratitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(7):1170-1175

Keywords: *Candida albicans*, Cryopreserved cornea, Fungal keratitis, Therapeutic keratoplasty

임상적으로 각막의 진균감염에 있어 푸사리움(*Fusarium*)과 아스페르질러스(*Aspergillus*)와 같은 사상균(*Filamentous fungi*) 감염이 더 흔한 것으로 알려져 있지만, 미국을 비롯한 온대기후 지역에서는 칸디다(*Candida*)를 비롯한 효모균

(yeast)이 진균각막염의 흔한 원인이 된다.¹ 사상진균의 경우 기후나 습도와 같은 환경적인 요소가 발생에 중요하며 외상이 가장 큰 발생의 위험요소이지만 칸디다 각막염은 고령, 안과적 질환의 과거력, 노출 각막염, 이물, 각막수술의 과거력, 만성적인 스테로이드의 사용 및 면역결핍상태와 같은 안과적, 전신적 요인이 더 주요한 것으로 알려져 있다.¹ 칸디다 각막염의 안과적 소견은 회색 빛의 침윤을 동반한 용기형 각막상피, 깃털모양의 경계부, 갈색 빛의 색소침착, 위성병변, 전방축농 등이 있다. 이는 비특이적인 임상 양상으로 이러한 소견만으로 세균 각막염 및 바이러스 각막염과 정확히 구별하기는 사실상 불가능하다. 따라서 병변에서 얻은 검체를 이용한 도말검사와 배양검사가 칸디

■ Received: 2015. 12. 10. ■ Revised: 2016. 3. 3.
■ Accepted: 2016. 4. 21.

■ Address reprint requests to Jong Hwa Jun, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Keimyung University Dongsan Medical Center, #56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea
Tel: 82-53-250-7702, Fax: 82-53-250-7705
E-mail: junjonghwa@gmail.com

* This study was presented as a poster at the 114th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2015.

© 2016 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다 각막염의 정확한 진단에 매우 중요하다. 도말검사에서 균사(hyphae), 원구(blastopores), 가성균사(pseudohyphae) 등을 관찰할 수 있으며 배양검사에서 진균의 증식이 확인될 경우 확진을 할 수 있다. 또한 서서히 진행하여 진단이 늦어지는 경우가 많으며 초진 시에 오진되어 적합한 치료의 시점을 놓치는 경우가 많아 일반적으로 더 심각한 시력소실을 일으키게 된다.²

칸디다 각막염의 일차치료는 항진균제 점안이며, 암포테리신 B 점안제와 나타마이신 점안제가 보리코나졸, 플루코나졸을 비롯한 아졸계 점안제에 비해서 칸디다의 억제에 좋은 효과를 보였다.³ 국내에서는 나타마이신 점안제의 약제의 접근성과 더불어 비용적인 문제로 인해 암포테리신 B 점안제가 주로 사용된다. 항진균점안제의 각막투과성은 과사조직제거를 시행하더라도 불량하며 일차적 암포테리신 B 점안제 치료의 실패율은 30-40%에 달한다.^{3,4} 초기치료에서 실패할 경우 광범위한 홍채유착 및 이차적 녹내장, 각막천공, 안구 내 구성물들의 압출 등을 일으키며 이 경우, 과사조직제거술, 천공 위험시 조직접합제 적용, 결막피판, 양막이식술 등이 시행 가능하며 치료적 각막이식이 가장 결정적인 역할을 하고 있다.^{5,6} 이는 각막이식을 통해 적극적으로 감염 조직을 제거할 수 있기 때문이며 전체 진균각막염의 25%에서 결국에는 전층각막이식술이 필요하였다는 보고가 있다.⁷

일반적으로 각막염에서 치료적 각막이식은 생체 공여각막을 사용하며 칸디다 각막염의 경우에는 감염병소의 즉각적이고 적극적인 제거가 필요한데 국내현실상 즉각적인 치료적 이식술이 필요한 시기에 생체 공여각막을 얻기는 상당히 어려우며, 동종이식술 후 면역억제제 등의 사용은 감염의 재발을 유도할 수 있고, 술 전 감염은 이식거부반응의 빈도가 증가될 수 있다. 반면에 본 증례에서 동결보존각막

은 생체에서 얻은 공여안구가 각막이식의 적응이 되지 않는 경우 이를 이용하여 각막 이식편(corneal button)을 만든 후 즉각적으로 Optisol-GS[®] (Bausch & Lomb, Irvine, CA, USA)에 담아 -70℃에서 냉동 보관한 것으로 내피세포는 사멸하게 되지만 부분층 각막이식술에 사용하거나 시력회복의 가능성이 비교적 적은 환자의 치료 및 심한 진균각막염을 비롯하여 즉각적인 안구안정성의 확보가 필요한 경우에서 전층각막이식술에도 좋은 치료적 도구가 될 수 있다.

본 증례에서는 칸디다 알비칸스 각막염 환자에서 적극적으로 감염병소를 제거하고 술 후 이식거부반응과 면역조절제 등의 사용을 피하기 위해 동결보존각막을 이용하여 치료적 각막이식술을 시행하였고 성공적으로 치료하였기에 이의 임상경과를 보고하고자 한다.

증례보고

77세 여자 환자가 3일 전부터 급격히 진행되는 좌안의 통증 및 시력저하를 주소로 내원하였다. 환자는 간세포암종으로 8년 전 경동맥 화학색전술(transarterial chemoembolization)을 시행 받았으며, 내원 2개월 전 간세포암종이 재발하여 경피적 에탄올 주입술(percutaneous ethanol injection therapy)을 시행 받은 병력이 있었다. 안과적 과거력상 내원 수년 전 좌안 분지망막정맥폐쇄증을 진단 받았고 내원 3년 전 우안에 백내장 수술을 시행한 것 외에 특이점은 없었다.

내원 시 세극등현미경검사에서 1.2 mm 직경의 경계가 다소 불분명한 기질침윤을 동반한 원형 상피결손이 있었다. 기질침윤의 중심부에 흑갈색의 특징적인 색소침착이 관찰되었고 전방내에 중증도의 염증세포와 함께 모양체염막이 관찰되었다(Fig. 1). 이에 칸디다 각막염을 의심하였고 이의 경우 약물치료에 반응이 불량한 경우가 많아 감염조직의

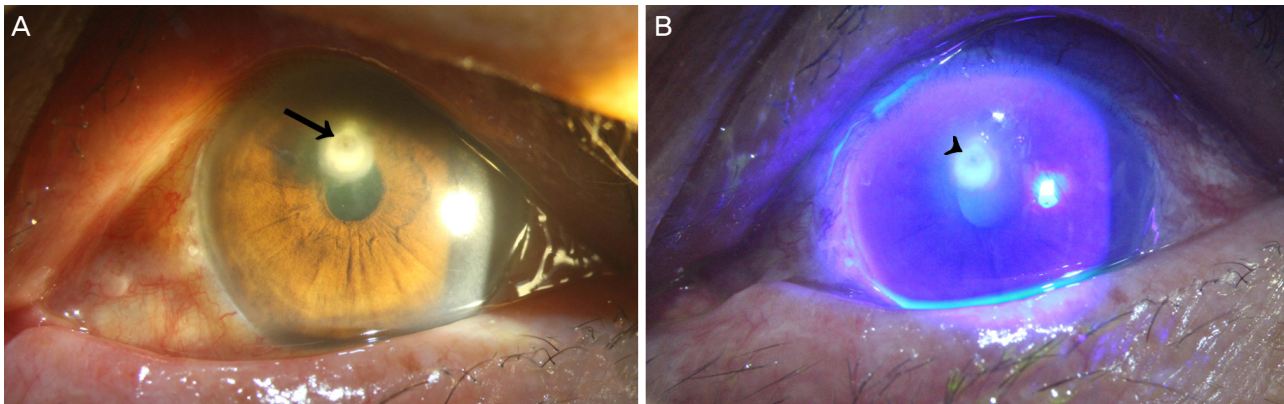


Figure 1. Anterior segment photographs of the initial ophthalmic examination. (A) A 1.2 mm-sized thick and deep stromal infiltration with central brownish pigmentation (arrow). (B) Fluorescein staining revealed a round and well demarcated epithelial defect (arrowhead).

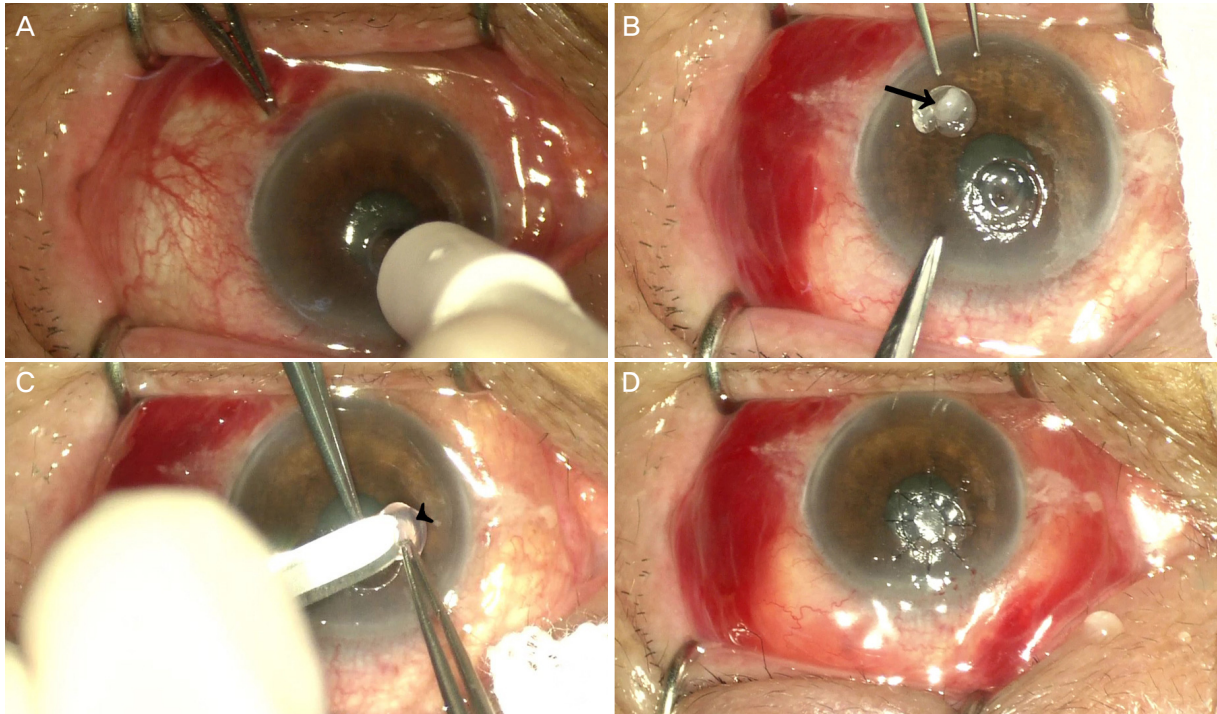


Figure 2. The serial surgical steps of therapeutic lamellar keratoplasty using a cryo-preserved cornea. (A) Infected cornea was trephined with skin biopsy punch 3.0 mm in diameter. (B) Additionally, the infected cornea and visible inflamed tissues were removed. The dissected lesion is shown (arrow). (C) Lamellar dissection of cryo-preserved cornea was performed using a crescent corneal blade (arrowhead). (D) A lamellar graft of the same diameter was positioned and sutured using 10-0 nylon.

제거와 같은 적극적인 치료를 요하는 경우가 많다. 더욱이 세극등현미경검사상 감염 병변이 각막조직의 심부에 있어 투과력이 약한 기존 약물치료의 효과가 제한적이라고 예상되었으며 환자의 과거병력상 고령 및 면역저하의 가능성이 있어 약물치료에 의한 감염의 조절 가능성이 더욱 낮고 전방내로의 확산될 가능성이 있어 보다 적극적인 치료전략이 필요할 것으로 판단하였다. 이에 즉각적인 치료적 각막이식을 시행하기로 하였고 Optisol-GS® (Bausch & Lomb)에 -70°C로 동결 보존된 공여각막을 이용한 치료적 전방충관 각막이식술을 시행하였다. 술 전 세극등현미경검사상 감염 병소가 각막실질의 전반부에 국한되어 있어 직경 3.0 mm의 피부생검편치(Stiefel Biopsy Punch®, Stiefel, Germany)를 이용하여 각막감염병소를 충분히 포함하여 약 2/3 두께로 상피층과 각막실질을 절제하였다. 이후 같은 직경의 피부생검편치로 해동된 동결보존각막을 원형으로 부분충절제한 후 덮고 10-0 나일론(Ethilon®, Ethicon, Somerville, NJ, USA)을 이용하여 단속봉합하였다(Fig. 2). 술 후 0.5% 목시플록사신 점안제(Vigamox®, Alcon, Fort Worth, TX, USA) 및 0.125% 암포테리신 B (Amphotericin B, Fungi-zone, Bristol-Myers-Squibb, New York, NY, USA) 조제안약을 2시간마다 점안하였다. 술 중 얻은 환자의 각막검체를 이용하여 진균배양검사와 각막생검을 동시에 시행하였고

각막찰과 염색에서 효모균이 발견되었으며 배양검사상 최종적으로 칸디다 알비칸스 균주가 동정되었다. 술 후 2일째 각막절편은 잘 부착되어 있었으나 전방충농이 발생하고 감염이 내피층과 공여각막으로 확산되는 양상을 보였다. 이는 수술로 인한 염증의 확산이라기보다는 전방내에 칸디다의 균집으로 생각되는 전형적인 병변이 관찰되었고 이는 추측하건대 감염각막의 제거가 불충분하여 술 후 잔여각막조직 내에 남아 있던 칸디다균의 활성화로 인한 것으로 생각되었다. 유리체강내에 5 µg의 암포테리신 B 주사술을 시행하고 1% 보리코나졸(Voriconazole, Vfend®, Pfizer, United Kingdom) 점안제를 추가하여 점안하였으나 조절되지 않는 양상을 보여, 술 후 4일째에 동결 보존된 각막을 이용한 치료적 전층각막이식술을 시행하였다. 기존 병변을 충분히 포함하기 위해 직경 4.0 mm의 피부생검편치를 이용하여 해동된 동결보존각막과 수여부 각막을 전층 절제하였고 절제공을 통해 전방내 형성된 균락과 감염된 홍채를 절제하였다. 이후 보존각막을 위치시키고 10-0 나일론을 이용하여 단속봉합술을 시행하고 보리코나졸 100 µg을 전방내에 주사하였다(Fig. 3). 술 후 유리체강내 및 전방내 암포테리신 B, 보리코나졸 주사술을 교대로 시행하였다. 치료적 각막이식술 후 18일째에 각막감염과 전방내 감염 소견은 완전히 소실되었고 이후 외래 경과관찰상에서 특이한 합병증

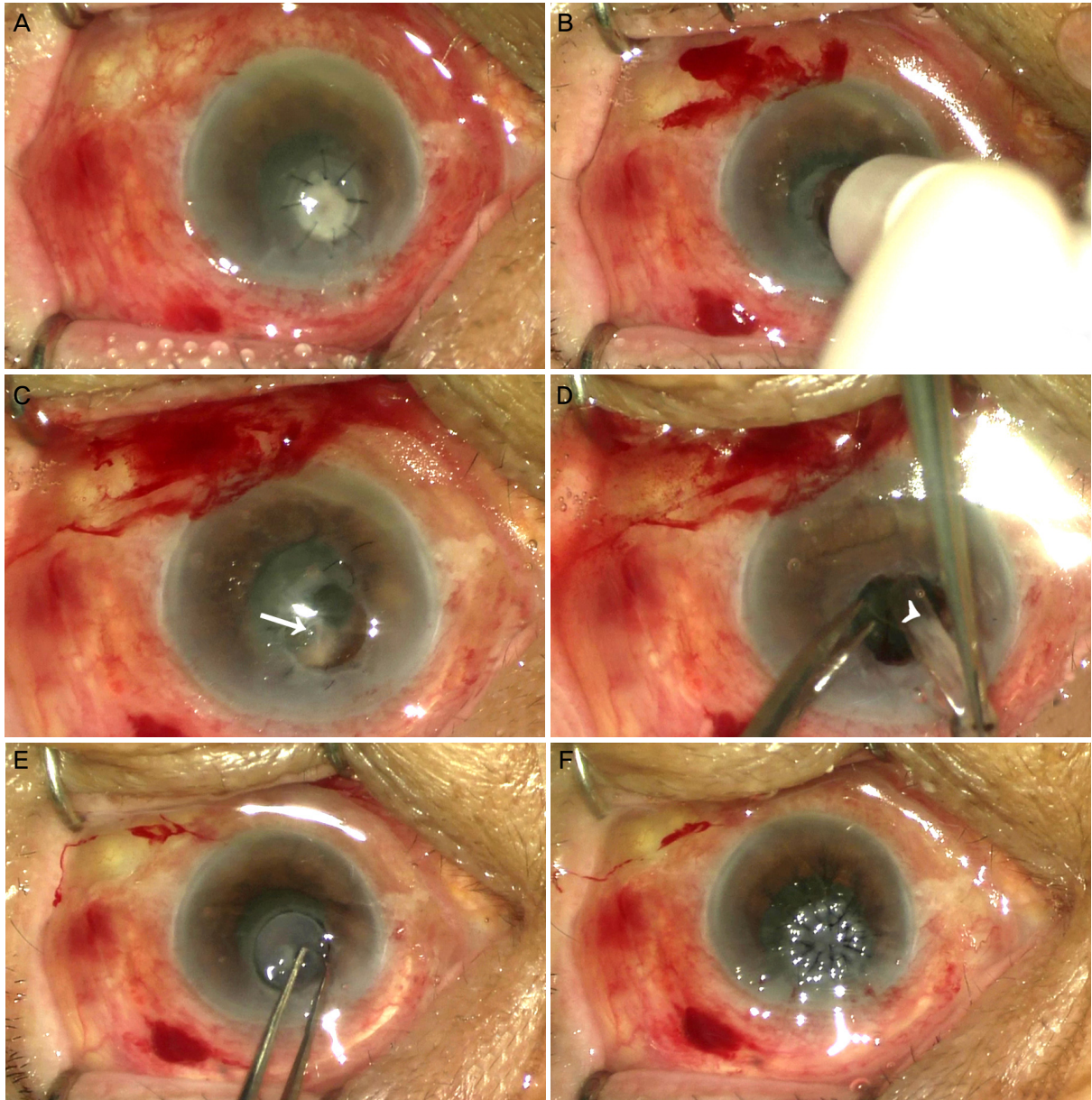


Figure 3. The serial surgical step of therapeutic penetrating keratoplasty using a cryo-preserved cornea. (A) Previous lamellar graft was infected and colonies of the *Candida* species spread to the iris and anterior surface of the crystalline lens. (B) The previous lamellar graft was trephined with skin biopsy punch 4.0 mm in diameter. (C) Status after full thickness keratectomy. Coagulum at anterior chamber (arrow) was observed. (D) Removal of coagulum using vannas scissors (arrowhead). (E) The full thickness cryo-preserved corneal graft was obtained using the same-sized skin biopsy punch and sutured with 10-0 nylon. (F) A full thickness graft of the same diameter was positioned and sutured using 10-0 nylon.

없이 공여각막은 잘 부착되어 있었고 감염 재발소견은 보이지 않으며 전방은 잘 유지되었다(Fig. 4).

고 찰

치료적 각막이식술의 수술 방법으로는 주로 전체층각막이식술과 전방층판각막이식술이 사용된다. 전체층각막이식술은 수여각막의 전층을 공여각막으로 대체하여 이식하는

데 비하여 전방층판각막이식술은 데스메막 위에서 수여각막의 기질전체를 절제하여 건강한 내피세포와 바닥막을 보존하는 수술법이다. 따라서 전방층판각막이식술은 수용자의 내피층을 보존하므로 전층각막이식술에 비하여 술 후 내피거부반응의 발생 위험이 없으며 내피세포 수의 감소가 적고, 수술 후 안압상승 등의 합병증이 적다는 장점이 있다.⁸ 반면에 공여각막과 수여각막의 접합부에 발생하는 혼탁이나 불균질성으로 인하여 발생하는 시력저하의 단점도 있다.⁹

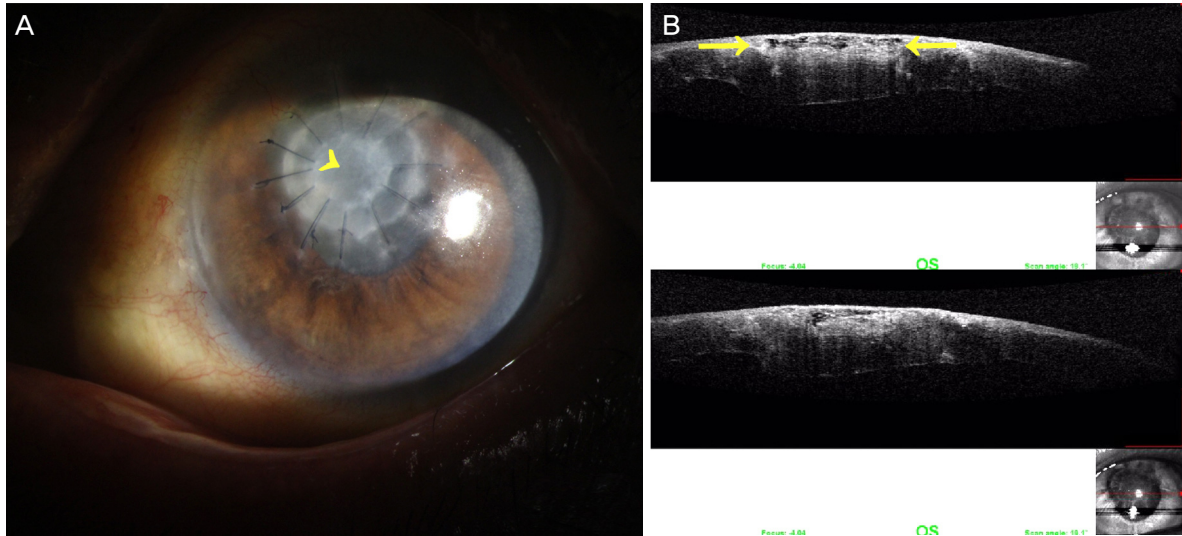


Figure 4. Postoperative slitlamp photograph and anterior segment optical coherence tomography (OCT). (A) After 2 months, the corneal graft was well attached and no signs of a recurring infection were observed (arrowhead). (B) Anterior segment OCT at 2 months after the operation shows well attached corneal graft (between arrows) and slightly swollen epithelium. OS = oculus sinister.

그러나 수술술기와 수술도구의 발전으로 인하여 수술성공률이 높아지면서 전방충판각막이식술의 가용성은 더 높아졌다.¹⁰ 또한 치료적 충판이식술은 치료 후 시력회복을 위한 광학적 전층각막이식술(optical keratoplasty)을 시행하기 전에 염증이나 감염을 치료하기 위한 일시적인 치료법으로 사용될 수도 있다.¹¹

본 증례의 환자는 초진 시에 시행한 이학적 검사에서 각막감염의 양상과 특징적인 병변 내 색소침착으로 인해 칸디다 감염으로 인한 각막염을 강하게 의심하였다. 또한 환자가 고령이었으며 동반된 질환으로 인해 전신상태가 좋지 않아 항진균제에 의한 감염의 조절 가능성이 낮고 감염병변이 전방내로 확산될 가능성이 있어 초기부터 동결보존각막을 이용한 치료적 각막이식술을 계획하였다. 이는 특히, 칸디다 감염의 경우 감염이 공막 또는 전방내로 진행하게 되면 완전한 관해가 매우 어렵고 수술을 시행하더라도 합병증 발생의 위험이 증가하며 수술실패의 가능성이 증가하므로 수술시기를 결정하는 것 또한 매우 중요하다.¹² 실제로 진균각막염에서 치료적 각막이식술을 초기에 시행할수록 좋은 예후를 보였다는 보고도 있다.¹³ 본 증례에는 일차적 수술로 전방충판각막이식술을 시행하였는데, 이는 상기 환자의 감염병소가 내피세포까지 침범하지 않았으며 동결보존각막에는 존재하지 않는 내피세포와 데스메막을 수여자의 각막에서 보존하고 홍채유착, 이차성 녹내장 등의 합병증을 줄이기 위함이었다. 다만 치료적 전방충판각막이식술 시행 후 감염이 데스메막을 뚫고 전방내로 진행하여 전방내 축농이 발생하였고 이에 초기 치료에는 실패하여 결

국에는 동결보존각막을 이용한 치료적 전층각막이식술을 재차 시행하게 되었다.

일반적으로 치료적 각막이식의 경우 생체 공여각막을 사용하나 국내현실상 진균감염으로 인한 각막염을 비롯하여 즉각적인 치료적 각막이식술이 필요한 시기에 생체 공여각막을 얻기는 매우 어려우며 수입각막의 경우도 최소 수일의 시간이 소요되며 이 또한 각막구입을 위한 추가적 비용의 지출이 필요하게 된다. 또한 수입각막을 사용하게 되더라도 각막감염 시 치료적 각막이식술 후 면역억제제의 사용은 잔재하는 진균의 재활성화를 유발할 수 있으며 안구내 염증 직후 각막이식은 이식거부반응의 가능성 또한 높아지게 된다.¹⁴ 따라서 이러한 경우에 동결보존각막이 해결책이 될 수 있다. 동결 보존되는 과정에서 각막 내 세포의 사멸로 인해 거부반응의 가능성이 매우 낮아져 앞서 말한 문제점들을 모두 해결할 수 있는 장점이 있다.⁵ 본 증례에서 사용한 동결보존각막은 앞에서 언급한 것처럼 생체에서 얻은 공여안구가 각막이식의 적응이 되지 않는 경우 이를 이용하여 각막 이식편(corneal button)을 만든 후 즉각적으로 Optisol-GS® (Bausch & Lomb)에 담아 -70℃에서 냉동보관하였으며 이를 이용한 동결보존 각막의 보관 가능한 기간에 대해서는 아직 알려진 바는 없다. 다만 본 저자들은 경험적으로 1년 이내로 보존된 각막을 사용하고 있으며 보관 가능한 기간을 알기 위해서는 추가적인 실험실 내 연구가 필요할 것으로 생각된다. 치료적 각막이식술의 목적은 약물치료로 해결되지 않는 각막의 감염을 조절하고 근절하는 것과 더불어 구조적인 안정성을 유지하는 것에 있으며

동결보존 공여각막에 내피세포가 없다는 점이 수술 성공에 있어 차이를 만들어내지 않는다.^{14,15} 또한 동결보존각막을 이용한 치료적 전층각막이식술을 시행한 후에 연속적인 생체공여각막을 이용한 광학적 전층각막이식술을 시행하는 것이 일차적인 감염의 치료, 이식성공률, 시력호전의 정도에서 일차수술로 생체공여각막을 이용한 전층각막이식을 선택한 경우보다 더 나은 결과를 나타냈다는 보고도 있다.^{5,15} 또한 동결보존각막은 살아있는 세포가 없기 때문에 거부반응을 방지하기 위한 술 후 스테로이드나 면역억제제를 사용할 필요가 없기에 진균감염의 활성화를 억제하므로 특히 진균각막염의 경우 동결보존각막의 임상적 유용성이 더욱 높은 장점이 있다.⁵ 현재 국내에서 동결보존각막을 이용한 각막이식술은 질병관리본부 장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing)에 다수 보고되어 있고 이를 허용하고 있으나 이러한 동결보존각막의 정확한 적응증, 사용기한 등에 대해서는 향후 추가적인 조사와 논의가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Cheikhrouhou F, Makni F, Neji S, et al. Epidemiological profile of fungal keratitis in Sfax (Tunisia). *J Mycol Med* 2014;24:308-12.
- 2) Sun RL, Jones DB, Wilhelmus KR. Clinical characteristics and outcome of Candida keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007;143:1043-5.
- 3) Spierer O, Dugar J, Miller D, O'Brien TP. Comparative antifungal susceptibility analysis of Candida albicans versus non-albicans Candida corneal isolates. *Cornea* 2015;34:576-9.
- 4) Sengupta J, Khetan A, Saha S, et al. Candida keratitis: emerging problem in India. *Cornea* 2012;31:371-5.
- 5) Yao YF, Zhang YM, Zhou P, et al. Therapeutic penetrating keratoplasty in severe fungal keratitis using cryopreserved donor corneas. *Br J Ophthalmol* 2003;87:543-7.
- 6) Cristol SM, Alfonso EC, Guildford JH, et al. Results of large penetrating keratoplasty in microbial keratitis. *Cornea* 1996;15:571-6.
- 7) Ang M, Mehta JS, Sng CC, et al. Indications, outcomes, and risk factors for failure in tectonic keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119:1311-9.
- 8) Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002;134:159-65.
- 9) Ilango B. Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye (Lond)* 2007;21:447; author reply 447.
- 10) Fogla R, Padmanabhan P. Results of deep lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2006;141:254-9.
- 11) Soong HK, Farjo AA, Katz D, et al. Lamellar corneal patch grafts in the management of corneal melting. *Cornea* 2000;19:126-34.
- 12) Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, et al. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Ophthalmology* 2006;113:526-30.
- 13) Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1070-4.
- 14) Killingsworth DW, Stern GA, Driebe WT, et al. Results of therapeutic penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1993;100:534-41.
- 15) Lim LS, Arundhati A, Tan DT. Sequential therapeutic penetrating keratoplasty with cryopreserved and fresh corneal tissue for severe infectious keratitis: a case-control study. *Cornea* 2011;30:739-43.

= 국문초록 =

칸디다 알비칸스 각막염 환자에서 동결보존각막을 이용한 치료적 각막이식술 1예

목적: 칸디다 알비칸스 각막염 환자를 동결보존각막을 이용한 치료적 각막이식술을 시행하여 치료하였기에 이를 보고하고자 한다.
증례요약: 77세 여자 환자가 3일 전부터 시작된 좌안의 통증 및 시력저하를 주소로 내원하였다. 세극등현미경검사상 각막중심 상측부에 1.2 mm 직경의 기질침윤을 동반한 원형의 상피결손과 갈색 색소침착을 보였고 전방내 염증세포 및 모양체염막 소견을 보였다. 칸디다 각막염 의심하에 Optisol-GS® (Bausch & Lomb, Irvine, CA, USA)에 동결 보존된 공여각막을 이용하여 치료적 전층각막이식술을 시행하면서 전방내 균락과 감염된 홍채를 일부 절제하였다. 이후 유리체강내 또는 전방내에 암포테리신 B 또는 보리코나졸 주사술을 교대로 시행하였으며 전층각막이식술 후 2주경에 감염 양상은 소실되었다. 이후 외래 경과관찰에서 감염의 재발소견은 보이지 않았다.

결론: 동결 보존된 각막을 이용한 치료적 각막이식술은 칸디다 감염으로 인한 각막염에서 즉각적이며 효과적인 치료법으로 이용될 수 있다.

〈대한안과학회지 2016;57(7):1170-1175〉