

패실로마이세스 각막염: 국내 증례 보고 및 해외 문헌 고찰

Paecilomyces Keratitis: Cases in Korea and Literature Review

정새롬¹ · 유인천^{1,2,3} · 조남천^{1,2,3} · 안 민^{1,2,3}

Sae Rom Chung, MD¹, In Cheon You, MD^{1,2,3}, Nam Chun Cho, MD, PhD^{1,2,3}, Min Ahn, MD, PhD^{1,2,3}

전북대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 전북대학교 임상의학연구소², 전북대학교병원 의생명연구원³

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Medical School¹, Jeonju, Korea

Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University², Jeonju, Korea

Biomedical Research Institute, Chonbuk National University Hospital³, Jeonju, Korea

Purpose: To analyze the Paecilomyces keratitis cases in Korea and compare cases from foreign literature.

Methods: The records of 3 patients diagnosed with Paecilomyces keratitis at our hospital and other reported cases in Korea were evaluated to examine the predisposing factors, clinical aspects, antifungal therapy, therapeutic surgery, and visual outcome and compared with previously reported foreign cases.

Results: In Korea, 1 patient was female, 4 patients were male and had predisposing factors including prior corneal trauma or surgery, except 1 spontaneous occurrence. All 5 eyes of 5 patients had poor initial visual acuity, less than finger count, and deep corneal infiltration. The patients were treated with multiple topical and systemic antifungal treatments such as intracameral or intrastromal voriconazole injections and required evisceration and penetrating keratoplasty. However, the final outcomes were unsatisfactory. Previously reported cases from foreign literature also had predisposing factors such as corneal surgery, trauma, and soft contact lens use. They were resistant to antifungal therapy and eventually led to surgeries such as penetrating keratoplasty and the final outcomes were poor.

Conclusions: Frequently, Paecilomyces keratitis has direct risk factors and is resistant to many topical and systemic antifungal agents. In the majority of cases, therapeutic surgery was required and the final visual outcomes were poor. When Paecilomyces keratitis is suspected, we suggest aggressive therapy including intracameral and intravitreal injections of voriconazole in the initial treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(3):390-398

Keywords: Corneal ulcer, Fungal keratitis, Paecilomyces, Voriconazole

패실로마이세스는 토양과 식물의 부패과정에서 발견되는 균류로 전 세계적으로 국소적, 전신적 감염을 일으키는

것으로 보고되고 있다.¹ 패실로마이세스는 발생이 드문 병원균이지만, 인체에서 심한 감염을 일으킬 수 있다.¹ 패실로마이세스에 감염된 사람 중 절반은 눈을 침범하는 것으로 알려져 있고, 여러 항진균약제에 잘 반응하지 않아 치료가 어렵다고 알려져 있다.²

국내에서는 Byun et al³이 백내장 수술을 하고 난 뒤 콘택트렌즈를 착용한 후 발생한 패실로마이세스 각막염 1예를 보고하였고, Won et al⁴이 전충각막이식술 후 발생한 패실로마이세스 각막염 1예를 발표한 바 있다. 해외에서는 미국, 호주, 일본, 브라질 등을 비롯한 여러 국가들에서 패실

■ Received: 2015. 8. 11. ■ Revised: 2015. 11. 12.

■ Accepted: 2016. 1. 21.

■ Address reprint requests to In Cheon You, MD

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Hospital, #20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: 82-63-250-2581, Fax: 82-63-250-1960
E-mail: you2ic@daum.net

* This study was presented as an e-poster at the 113th 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.

로마이세스 각막염 발생의 역학조사가 단일병원 혹은 다병원 연구로 보고된 바 있다.^{1,2,5-7} 하지만 국내에서는 패실로마이세스 각막염의 역학에 대한 분석은 보고된 바가 없다.

이에 본 저자들은 본원에서 패실로마이세스 각막염으로 치료 받은 환자와 대한안과학회지에 보고된 증례를 모아 각막염 발생의 위험인자, 초기 임상양상, 수술적 처치 여부, 치료 후 시력에 대해 알아보고, 이를 기존에 외국에서 발표된 수 편의 패실로마이세스 각막염과 비교하여 패실로마이세스에 의한 감염의 치료에 유용하게 활용될 수 있는 기초 자료를 만들고자 하였다.

대상과 방법

2000년 1월 이후 본원 안과에서 패실로마이세스 각막염으로 진단 받고 치료 받은 3명의 환자를 대상으로 하였다. 감염각막염이 의심되는 환자에서 각막찰과 혹은 각막생검으로 검체를 채취하여 도말 후 염색검사(그람염색, 수산화칼륨[KOH] 습식도말) 및 배양검사(혈액한천배지, 초콜릿배지, thioglycollate 배지, Sabouraud's 배지)를 실시하여 진단하였다.

각막병변의 위치는 각막중심에서 3 mm 이내에 있는 경우를 중심으로 정의하였고, 각막윤부에서 3 mm에 있는 경우를 주변부로, 그 사이에 있는 경우를 중심주변부로 나누었다. 각막기질의 침윤 깊이에 따라 각막의 앞쪽 2/3 이내까지 침범한 경우를 표층, 각막의 뒤쪽 1/3까지 침범한 경우는 심층으로 나누었다. 전방축농은 6시 방향에서 각막윤부로부터의 수직 높이를 측정하였다. KOH 검사에서 군사가 보일 경우 진균각막염을 의심하고 경험적 항진균제 치료를 시작하였으며, 배양검사 결과를 통해 진균의 종류를 확인하였다. KOH가 음성일 경우에도 임상증상이 진균각막염으로 강하게 의심되는 경우에는 항진균제로 약물치료를 시작하였다.

패실로마이세스 각막염으로 치료 받은 본원 3명 3안과, 대한안과학회지에 1987년, 2014년에 게재된 각 1예를 종합하여 5명 5안의 나이, 성별, 각막염 발생의 위험인자, 초기 임상양상, 수술적 처치 여부, 치료 후 시력에 대하여 한국의 패실로마이세스 각막염의 특징을 분석하였다. Pubmed를 통하여 현재까지 발표된 외국 논문을 분석하고 이를 본 연구의 증례와 비교 분석하였다. Yuan et al²은 1987년부터 Cullen Eye Institute (Houston)와 Bascom Palmer Eye institute (Miami)에서 패실로마이세스 각막염으로 보고된 17안을 보고하였고, 이를 1975년부터 2008년까지 보고된 기존 논문 20편의 25안 환자들을 따로 분석하여 비교하였다. Pastor and Guarro¹는 1964년에서 2004년까지의 패실로마이세스 인체감염 증례들을 보고하였는데 이 중 안내염이

포함된 눈감염 환자 56명을 정리하였고 여기에 브라질에서 보고된 5안의 새로운 각막염이 추가되었는데, 이 중 각막염 환자만을 정리하였다. Monden et al⁵은 일본에서 보리코나졸을 사용하여 치료한 패실로마이세스 각막염 2안과, 보리코나졸을 사용하지 않고 치료한 환자 2안을 합하여 총 4안을 보고하였다. Hirst et al⁶은 호주에서 외상 없이 발생한 패실로마이세스 각막염 22안에 대하여 보고하였고, Yildiz et al⁷은 미국에서 소프트콘택트렌즈 착용 후 발생한 3안에 대하여 보고하였다.

또한 추가로 과거에 보고된 적이 없는 최근 패실로마이세스 각막염 1예를 각각 보고한 Wu et al⁸, Arnoldner et al⁹, McLintock et al¹⁰, Maier et al¹¹의 예를 묶어서 하나의 기타군(Other previous cases)으로 정리하였다.

결 과

국내의 패실로마이세스 각막염

2000년 1월 이후 본원 안과에서 패실로마이세스 각막염으로 진단 받고 치료 받은 3안에 대하여 기술하였고, 본원에서 치료 받은 3안과 국내에 발표된 2안, 총 5안에 대하여 분석하였다.

본원 증례 1

69세 여자가 내원 10일 전부터 발생한 우안의 시력감소 및 통증을 주소로 내원하였다. 안과적 과거력은 없었고, 고혈압 진단 후 혈압약 복용 중이었다. 내원 시 최대교정시력은 우안 안전수동, 좌안은 0.5였고, 세극등현미경 검사상 우안의 각막 중심 부위에 4.5 × 4.5 mm 상피 결손과 심층 기질 침윤, 1.2 mm 깊이의 전방축농이 관찰되었다(Fig. 1A). 각막 병변에 대하여 도말염색 및 배양검사를 시행하였고, 내원 시 시행한 도말검사 중 KOH에서 군사가 관찰되어 진균각막염으로 판단하고 0.5% moxifloxacin (Vigamox[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA), voriconazole 점안액 2%, amphotericin B 점안액 0.125%를 매시간 투여하였다. 또한 atropine (Isopto-atropine eye drop[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 하루 2회 투여하였다. 13일 동안 본원에 입원하여 약물치료 하였다. 배양검사상 Paecilomyces가 동정되어 패실로마이세스 각막염으로 최종 진단하였고, 항균제 및 항진균제 점안액을 유지하였다. 최종 경과 관찰 시 최대교정시력은 0.04였다(Fig. 1B).

본원 증례 2

69세 남자가 5년 전에 눈꺼풀 기저세포암으로 수술 받은 후 발생한 노출각막염으로 간헐적으로 경과 관찰 중이었으며, 내원 10일 전 발생한 시력저하 및 안구통을 주소로 내

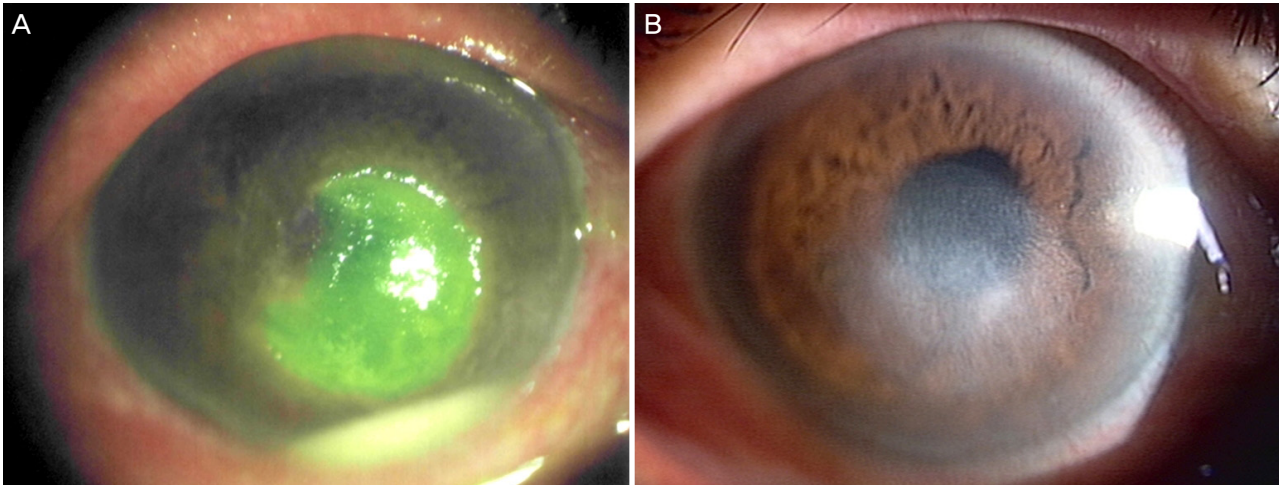


Figure 1. Slit-lamp photographs of Case 1. (A) At the initial visit, 4.5 × 4.5 mm sized epithelial defect with a 1.2 mm height hypopyon. (B) After 3 months, corneal lesion regressed with opacity at corneal center.

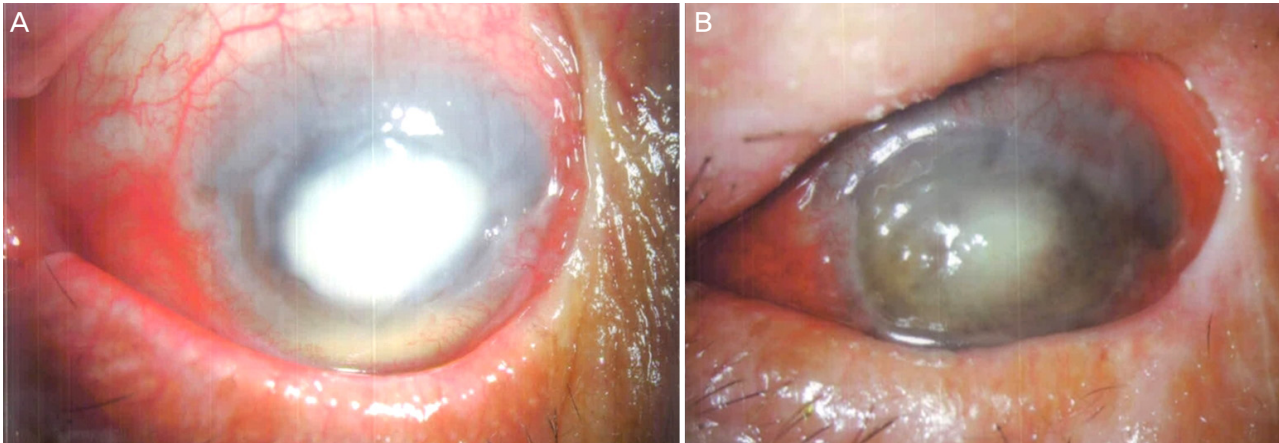


Figure 2. Slit-lamp photographs of Case 2. (A) At the initial visit, 6.0 × 7.0 mm sized epithelial defect with a 1.5 mm height hypopyon. (B) After 2 weeks, epithelial defect was healed with corneal opacity at the center and the infected eye became phthisis bulbi.

원하였다. 내원 시 최대교정시력은 안전수동이었으며, 세극등 현미경에서 약 6.0 × 7.0 mm 크기의 각막상피결손 및 기질 침윤, 약 1.5 mm 높이의 전방축농이 존재하였다(Fig. 2A). 배양결과 *Paecilomyces* 외에 *Staphylococcus epidermidis*가 동반 검출되어 입원하여 voriconazole 점안액 2%, amphotericin B 점안액 0.125%, fortified vancomycin 점안액 2.5% 안약을 1시간마다 점안하였고, 경구 fluconazole 100 mg/day 복용 및 결막 밑 voriconazole 주입을 2차례 시행하였으나, 결국 안구로 상태가 되었다(Fig. 2B).

본원 증례 3

72세 남자 환자로 과거력상 약 10년 전 우안 외상력이 있으나, 치료 받지 않아 내원 2년 전부터 광각불능 상태였다. 세극등 검사상 8.0 × 7.0 mm 크기의 각막궤양 및 위성

병소가 보였으며 약 1.5 mm 높이의 전방축농이 존재하였다(Fig. 3A). KOH에서 균사가 관찰되어 진균각막염으로 판단하고 voriconazole 점안액 2%, amphotericin B 점안액 0.125%를 1시간마다 점안하고 fluconazole 100 mg/day를 복용하던 중 환자가 치료를 거부하고 자의퇴원하였다가, 결국 안구가 천공되어 안구적출술을 시행하였다(Fig. 3B). 추후 보고된 배양검사서 *Paecilomyces*와 *Staphylococcus hemolyticus*가 검출되었다.

임상양상 및 역학

패실로마이세스 각막염으로 진단 받은 5명 5안 중 남자는 4명(80%), 여자는 1명(20%)이었다. 패실로마이세스 각막염의 위험인자는 노출각막염, 외상, 과거 각막이식수술, 콘택트렌즈 착용과 당뇨병 등 다양하였고 1안에서 특별한

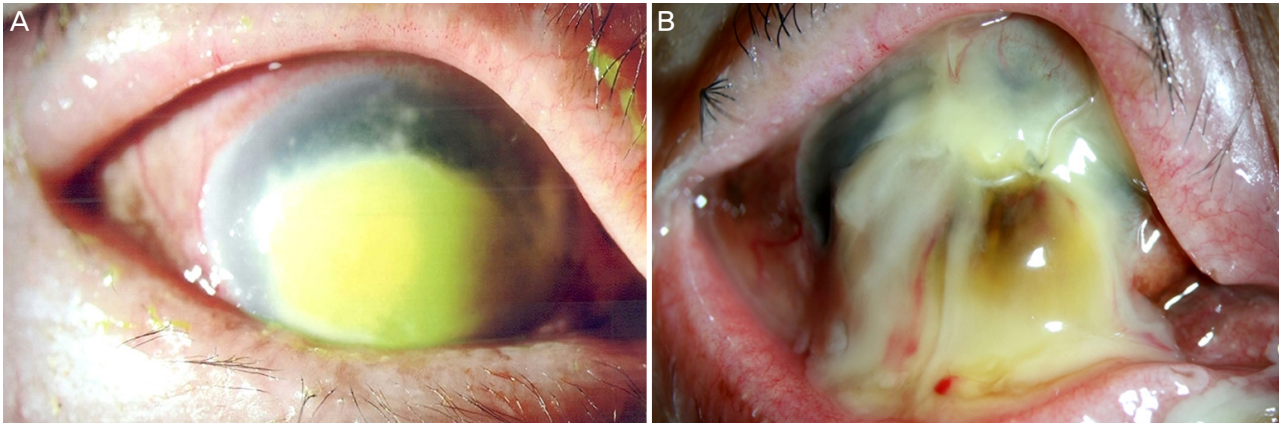


Figure 3. Slit-lamp photographs of Case 3. (A) At the initial visit, 8.0 × 7.0 mm sized epithelial defect with satellite lesion at the superior. (B) The patient rejected antifungal treatment and returned to hospital with corneal perforation.

Table 1. Data from 5 cases of *Paecilomyces* species keratitis in Korea

No	Age (years)	Gender	Predisposing factor	Initial V/A	Location	Depth	Initial size (mm × mm)	Hypopyon height (mm)	Causative organism	Surgical Tx	Final V/A	Hospital
1	69	F	Spontaneous	HM	Central	Deep	4.5 × 4.5	1.2	<i>Paecilomyces</i> species	None	0.04	Chonbuk National University (2009)
2	69	M	Exposure keratitis	HM	Central	Deep	6.0 × 7.0	1.5	<i>Paecilomyces lilacinus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	None	NLP	Chonbuk National University (2011)
3	72	M	Trauma	NLP	Central	Deep	8.0 × 7.0	1.0	<i>Paecilomyces</i> species, <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Evisceration	NLP	Chonbuk National University (2011)
4	67	M	Penetrating keratoplasty	FC50 cm	Central	Deep	3.8 × 6.0	-	<i>Paecilomyces lilacinus</i>	Penetrating keratoplasty	0.15	Catholic University (2013)
5	67	M	Soft contact lens, diabetes mellitus, cataract operation	FC50 cm	Central	Deep	1.5 × 1.5	-	<i>Paecilomyces</i> species	None	-	Choong-Ang University (1986)

V/A = visual acuity; Tx = treatment; F = female; M = male; HM = hand movement; NLP = no light perception; FC = finger count.

병력 없이 발생하였다. 병변은 각막의 중심부위에 위치하였고, 각막기질 침윤은 깊게 각막기질 후부까지 침범하였다. 2안에서 복합감염으로 확인되었고 *Paecilomyces* 이외에 각각 *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hemolyticus*가 검출되었다.

항진균제 및 수술적 치료

5안 모두에서 Amphotericin B를, 4안에서 voriconazole을 국소 점안하였다. 진균과 세균의 복합감염의 경우 moxifloxacin 점안액(Vigamox®, Alcon, Fort Worth, TX, USA), vancomycin, fortified ceftazidime를 복합점안하였다. 전신적 항진균제 치료는 2안에서 fluconazole 경구복용, 1안에서 voriconazole을 정주하였다. 2안에서 약물 치료와 더불어 수술

적 처치를 받았는데 1안에서 안구내용제거술을, 1안에서 전층각막이식술을 시행 받았다.

최종 시력

5명 5안 모두 초기 시력이 손가락세기(finger count, FC) 이하였으며, 최종시력은 2안에서 빛인지불능(no light perception, NLP)이었고, 각 1안에서 0.04, 0.15, 측정결과 없음으로 전반적으로 최종시력은 낮았다(Table 1).

해외의 패실로마이세스 각막염

임상양상 및 역학

Yuan et al²은 1987년부터 Cullen Eye Institute와 Bascom

Palmer Eye institute에서 발생한 17예를 보고하였는데 남자가 7안(41%), 여자가 10안(59%)이고 각막염의 위험인자로는 기존의 각막질환이나 각막수술을 받은 경우가 6안(35%), 위험인자가 없는 경우가 5안(29%), 소프트 콘택트렌즈 착용이 4안(24%), 외상 후 감염 2안(12%)을 보였다. 또한 Yuan et al²은 같은 논문에서 1975년부터 2008년까지 보고된 기존의 논문 20편을 모아 비교군(control group)으로 정리하였는데 총 25안 중 남자가 13안(52%), 여자가 12안(48%)이었으며, 19안(76%)에서 진균각막염으로 진단 받기 전 스테로이드제제를 사용하고 있었다. 위험인자로는 외상이 9안(36%), 과거 각막질환이나 각막수술을 한 경우가 7안(28%), 소프트 콘택트렌즈 착용이 6안(24%), 위험인

자가 없는 경우가 3안(12%)이었다. Yuan et al²은 조직학적 인 검사를 통해 진균의 군사가 각막기질의 심층까지 침범하고 데스메막까지 침범한 경우는 천공으로 진행하였다고 하였다.

Pastor and Guarro¹는 패실로마이세스 안구감염 61안을 보고하였는데 이 중 각막염으로 진단된 15안을 살펴보면 남자가 6안(40%)이었고 위험인자로는 안구수술 5안(33%), 과거 스테로이드제제 사용 4안(27%), 소프트 콘택트렌즈 사용 2안(13%) 등이었다. Monden et al⁵의 보고에서는 남자가 3안(75%)이었고 보리코나졸로 치료 받은 2명(50%)은 모두 당뇨병이 있었고 각각 공막염, 외상으로 스테로이드 안약을 사용하고 있었으며, 보리코나졸로 치료받지 않은 2

Table 2. Data from Paecilomyces species keratitis outside Korea

	Gender	Predisposing factors	Topical antifungal agents	Systemic antifungal therapy	Therapeutic surgery	V/A
Yuan et al ² (n = 17)	Male (41%)	1. Prior corneal condition or surgery (35%) 2. None (29%) 3. Soft contact lens wearer (24%) 4. Trauma (12%)	1. Natamycin 5% suspension 2. Amphotericin B 0.15% to 0.25% 3. Miconazole 1% 4. Voriconazole 0.2%	1. Oral voriconazole 2. Oral fluconazole 3. Oral ketoconazole 4. IV amphotericin B	1. Penetrating keratoplasty (47%) 2. Enucleation (6%)	1. FC or worse (35%) 2. 20/80 and 20/400 (12%) 3. 20/60 or better (53%)
Yuan et al ² Previous cases review: 20 papers (n = 25)	Male (52%)	1. Trauma (36%) 2. Prior corneal condition or surgery (28%) 3. Soft contact lens wearer (24%) 4. None (12%)			1. Penetrating keratoplasty (68%) 2. Conjunctival flap (8%) 3. Enucleation (4%)	
Pastor and Guarro ¹ (n = 15) (Review)	Male (40%)	1. Ophthalmic surgery (33%) 2. Previous steroid use (27%) 3. Wearing of contact lenses (13%)	1. Amphotericin B 2. Miconazole 3. Flucytosine 4. Natamycin	1. Amphotericin B 2. Miconazole		1. Loss of vision (26.7%) (Enucleation included) 2. Recovered (46.6%) 3. Not reported (26.7%)
Monden et al ⁵ (n = 4)	Male (75%)	1. Diabetes, previous steroid use (50%) 2. Trauma (25%) 3. None (25%)	1. Fluconazole 0.1% 2. Miconazole 0.1% 3. Voriconazole 1%	1. IV fluconazole 2. IV miconazole 3. IV voriconazole	1. Lamellar keratoplasty (50%) 2. Penetrating keratoplasty (25%)	1. 20/100 or worse (50%) 2. 20/25 (25%) 3. 20/20 (25%)
Hirst et al ⁶ (n = 22)	Male (68%)	1. None (81%) 2. Minor trauma with no defect (14%) 3. Keratitis (5%)	1. Amphotericin B 2. Voriconazole 3. Natamycin	1. Amphotericin B 2. Itraconazole 3. Ketoconazole 4. Voriconazole 5. Terbinafine	1. Penetrating keratoplasty (59%) 2. Corneoscleral graft (41%) 3. Enucleation (27%) 4. Corneal patch graft (4.5%)	1. NLP (45.5%) 2. LP (4.5%) 3. FC (9%) 4. 6/18, 6/24, 6/60 (23%) 5. 6/9 or better (18%)
Yildiz et al ⁷ (n = 3)	Male (67%)	1. Wearing of contact lenses (100%)	1. Natamycin	1. Voriconazole	1. Penetrating keratoplasty (33%) 2. Perforated glue (33%)	1. 20/40 (66.7%) 2. 20/200 (33.3%)
Other previous cases (n = 4)*	Male (75%)	1. Wearing of contact lenses (50%) 2. Previous steroid use (25%) 3. None (25%)	1. Voriconazole 2. Amphotericin 3. Natamycin 4. Miconazole	1. Voriconazole 2. Itraconazole 3. Posaconazole	1. Penetrating keratoplasty (75%)	1. 20/200 or worse (50%) 2. 6/36 (25%) 3. 20/60 (25%)

V/A = visual acuity; IV = intravenous; FC = finger count; NLP = no light perception; LP = light perception.

*Other previous cases: Wu et al⁸, Arnoldner et al⁹, McLintock et al¹⁰, Maier et al¹¹.

명 중 1명은 특별한 위험인자가 없었고 1명은 외상에 의해 발생하였다. 4명 중 3명에서 각막심층까지 침범하여 매우 얇아지거나 천공되었다.

Hirst et al⁶은 외상이나 수술의 기왕력이 없는 패실로마이세스 각막염 환자 22명을 대상으로 하였는데 남자 15안(68%), 여자 7안(32%)이었고 경미한 외상의 병력도 없는 경우가 19안(86%), 외상의 병력이 애매한 경우(각막미란을 일으키지 않을 정도)가 3안(14%)이었다고 하였다. 전신상태는 17안(77.3%)에서 전신병력이 없는 건강한 사람이었고, 이 외에 당뇨, 천식, 전신홍반성루푸스, 연골육종(chondrosarcoma), 류마티스다발근통(polymyalgia rheumatica)이 각각 1명(각 4.5%)씩이었다. 모든 환자에서 각막기질 심층까지 침범하였으며 전형적인 각막내피반(endothelial plaque)을 보였다.

Yildiz et al⁷은 소프트 콘택트렌즈 사용 후 발생한 3안에 대하여 보고하였는데 남성이 2안(67%)이었으며 1안에서 렌즈를 뺄 때 각막미란이 생긴 병력이 있으나 3안 모두에서 스테로이드안약을 사용한 병력은 없었다.

기존에 보고되지 않았던 증례로 최근 4편의 논문을 모아 정리한 기타군(Other previous cases)⁸⁻¹¹에서는 남성이 3명(75%)이었고 위험인자로 소프트 콘택트렌즈 착용 2안(50%), 공막염으로 스테로이드 안약 사용 1안(25%)을 보았다. 3안(75%)에서 각막기질 심층까지 침범하였다(Table 2).

항진균제 및 수술적 치료

Yuan et al² (n=17)은 항진균제를 복합적으로 투여하였고, 10안(59%)에서 natamycin 5% suspension, 5안(29%)에서 amphotericin B 0.15-0.25%, 7안(41%)에서 miconazole 1%, 1안(6%)에서 voriconazole 0.2% 국소 점안을 하였다. 상태가 심하고, 감염이 악화되는 17안 중 8안에서 전신 항진균제 치료를 병행하였으며 3안(17%)에서 경구 voriconazole, 3안(17%)에서 경구 fluconazole, 1안(6%)은 경구 ketoconazole, 1안(6%)은 정맥 amphotericin B를 사용하였다. 전신 항진균제를 투여한 8명 모두에서 항진균제에 반응하지 않아 수술적 처치가 필요하였고, 17안 중 8안(47%)에서 전층각막이식술을, 1안(6%)에서는 안구적출술을 시행받았다. Yuan et al²에서 이미 예전에 발표한 논문 20편(n=25)을 묶어 분석한 대조군은 17안(68%)에서 전층각막이식술을, 2안(8%)에서 결막판피복술을, 1안(4%)에서 안구적출술을 시행받았다. Yuan et al²은 natamycin 및 amphotericin B의 점안약물로 잘 치료된 경우가 본인 증례 13안 중 5안(38%)이었고 대조군은 18안 중 4안(22%)뿐이었다고 보고하였다.

Pastor and Guarro¹ (n=15)는 항진균제를 단독투여 또는 복합투여하였고, 투여 경로는 국소 점안, 결막 밑 주사, 안구

내 주사 또는 전신 요법으로 투여되었는데, 국소 점안은 7안(47%)에서 amphotericin B, 6안(40%)에서 miconazole, 2안(13%)에서 flucytosine, 3안(20%)에서 natamycin을 사용하였고, 전신 요법으로는 3안(20%)에서 amphotericin B, 1안(7%)에서 miconazole을 투여하였다. 11안에서 수술적 치료를 받았고, 2안은 약물치료만을, 2안은 치료에 대한 기록이 없었다.

Monden et al⁵은 기존에 스테로이드를 사용하고 있던 2안(50%)에서 스테로이드의 항염증 작용으로 인해 진균각막염 진단 및 치료가 늦어져 임상증상이 심했는데, 처음 0.1% fluconazole과 0.1% miconazole을 국소 점안하고, 정맥으로 fluconazole을 투여하였으나 호전 없이 악화 소견을 보여 1% voriconazole을 국소 점안하고 정맥 voriconazole을 투여하였다. 그러나 천공 또는 각막 얇아짐으로 진행하여 각각 전층각막이식술, 표층각막이식술을 시행 받았다. 나머지 2안에서는 초기에 항진균제 치료를 시작하여 voriconazole 사용이 필요하지 않았고, 그중 1안(25%)은 fluconazole을 국소 점안과 정맥으로 사용하였으나 각막천공으로 인해 표층각막이식술을 시행하였고, 1안(25%)은 주변부에 작은 병변으로 1% pimaricin (natamycin) 연고만 사용하여 호전되었다.

Hirst et al⁶은 1987부터 2007년까지 치료한 22안을 보고하였고 국소 점안약은 6안(27%)에서 amphotericin B, 6안(27%)에서 natamycin, 11안(50%)에서 voriconazole을 사용했고, 전신적 치료는 13안(59%)에서 정맥 amphotericin B, 11안(50%)에서 경구 voriconazole, 3안(14%)에서 경구 itraconazole, 1안(5%)에서 경구 terbinafine, 1안(5%)에서 ketoconazole을 사용했다. 2002년 이전에는 국소 점안약으로 amphotericin과 natamycin을, 전신 치료로 정맥 amphotericin이 사용되었고, 2002년 이후에는 voriconazole의 국소 점안 및 경구 투여가 주로 사용되었다. Voriconazole의 사용이 예후에 좋은 영향을 주었지만 1명을 제외하곤 21안(95%)에서 수술을 받았는데 9안(41%)에서 전층각막이식술 단독치료를, 4안(18%)에서 전층각막이식술 후 각공막이식술을, 5안(23%)에서 각공막이식술 단독치료를, 2안(9%)에서 바로 안구적출술을, 1안(4.5%)에서 각막편이식술을 시행 받았다. 그러나 일부에서는 진행하여 결국 마지막에는 안구적출술을 22안 중 6안(27%)에서 시행 받았고 2안(9%)은 안구위축(phthisis) 상태가 되었다.

Yildiz et al⁷은 1안은 natamycin 5% 국소 점안과 voriconazole 200 mg 경구 투여하였고 2안은 voriconazole 점안과 voriconazole 경구 투여하였다. 이 중 1안은 호전되었고 1안은 전층각막이식술을, 1안은 조직접합제를 사용하였다.

기타군(other previous cases)⁸⁻¹¹에서는 4안 모두에서 vor-

iconazole을 점안하였고, 오직 1안에서만 수술치료 없이 점안 voriconazole로 잘 치료되었다. 나머지 3안(75%)은 모두 수술적 치료로 각막이식술을 시행 받았고 이 중 1안에서는 수정체적출술 및 유리체절제술까지 시행 받았다. 기타 점안제로는 1안(25%)에서 amphotericin B와 natamycin를 함께 사용 후 miconazole로 바꿨고, 2안(50%)에서 전방내 voriconazole, 1안에서 miconazole 주입술을 시행 받았다. 전신적으로 3안(75%)에서 경구 voriconazole을 복용하였고, 1안(25%)에서 경구 posaconazole을 복용 후 호전되었다.

최종 시력

Yuan et al² (n=17)에서 최종 시력 결과는 손가락세기(FC) 이하가 6안(35%), 20/80이 1안(6%), 20/400이 1안(6%), 20/60 이상이 9안(53%)이었고, Yuan et al²에서 발표한 대조군(n=25)에서는 최종 시력은 보고되지 않았다. Pastor and Guarro¹에서는 안구적출술을 포함하여 시력이 소실된 경우가 4안(26.7%)이었고, 시력 회복이 7안(46.6%)이었으며, 4안(26.7%)은 최종시력이 보고되지 않았다. Monden et al⁵의 보고에서는 증상악화 후 voriconazole 치료 및 각막이식술을 시행 받은 2안(50%)은 20/100 이하, 초기부터 항진균제를 사용하여 voriconazole의 사용이 필요하지 않았던 2안은 각각 최종시력 20/25, 20/20을 보였다. Hirst et al⁶의 보고에서 최종시력은 빛인지불능(NLP)이 10안(45.5%), 빛인지(LP)가 1안(4.5%), 손가락세기(FC) 2안(9%), 6/60이 2안(9%), 6/24가 1안(4.5%), 6/18이 2안(9%), 6/9 이상이 4안(18%)이었다. Voriconazole을 사용하기 이전 10안 중 7안(70%)에서 최종시력이 빛인지불능(NLP)인 것에 반해 voriconazole을 사용한 이후 12안 중 8안(66.7%)에서 손가락세기(FC) 이상의 시력을 보였다. Yildiz et al⁷은 2안(66.7%)에서 20/40, 1안(33.3%)에서 20/20이었다. 기타 군(other previous cases)⁸⁻¹¹은 2안(50%)에서 20/20 이하였고, 1안(25%)에서 6/36, 1안(25%)에서 20/60이었다.

고 찰

패실로마이세스는 열대 또는 아열대 지역에서 각막염의 약 5%를 차지하는 드문 병원균이지만, 면역저하자에서 심각한 감염을 일으키며 정상면역자에서의 감염이 증가하고 있다.^{1,2} 국내에서는 1987년 Byun et al³이 amphotericin B 점안으로 완치된 패실로마이세스 각막염 1예를 발표하였고, 2014년 Won et al⁴이 전층각막이식술 후 빠르게 진행하여 각막천공이 발생하여 각막이식과 voriconazole 정맥 투여 및 점안 치료한 패실로마이세스 각막염 1예를 발표하였다. 외국의 경우, 미국, 일본, 호주, 브라질 등에서 다양한

사례가 보고되었고 이들을 분석한 역학조사가 있으나 국내에서는 다양한 사례 보고가 부족하며 위험인자, 임상양상, 치료 결과에 대한 역학 분석이 없다.

본 연구에서 국내에서 진단 받은 패실로마이세스 각막염의 위험인자는 노출각막염, 외상, 각막이식술, 콘택트렌즈 착용이었다. 해외 보고 문헌에서도 위험인자는 기존 각막질환이나 각막수술을 받은 경우, 외상, 소프트 콘택트렌즈를 착용한 경우, 스테로이드제제를 사용하고 있던 경우 등 비슷한 위험인자를 보였다.^{1,2,6} 그러나 Hirst et al⁶은 외상이나 수술 기강력이 없는 각공막염 환자에 대하여 조사한 결과 81%에서 원인 없이 발생하였다고 하였고, Yildiz et al⁷은 위험 인자 중에서도 소프트 콘택트렌즈 사용 후 발생한 패실로마이세스 각막염 환자를 보고하였다. 한편 Yildiz et al¹²은 전체 진균각막염의 위험인자로 콘택트렌즈를 착용한 경우가 35.9%, 외상에 의한 경우가 21.8%, 과거 전층각막이식술을 시행한 경우가 15.4%라 보고하였고, Keay et al¹³은 진균각막염의 위험인자로 콘택트렌즈를 착용한 경우가 37%, 외상이 25%, 기존 각막질환과 관련하여 발생한 경우가 29%였고, 10%에서는 위험인자가 없었다고 보고하였는데 이는 본 논문의 패실로마이세스 위험인자와 유사하며 안구표면이 손상 받거나 병든 경우 패실로마이세스와 같은 사상진균이 침범하기 쉬운 것으로 생각된다. 스테로이드제제 사용도 중요한 위험인자 중 하나인데, 스테로이드를 사용하고 있는 경우 염증반응을 억제하여 진균각막염의 진단과 치료를 지연시키고, 진단이 안 되어 항진균제 치료가 늦어지면 증상이 급하게 악화되고 치료 실패로 이어질 수 있다.⁵ Keay et al¹³은 진균각막염에서 진단이 2주 이상 늦어질 경우 수술적 처치가 필요한 경우가 많아진다고 보고하였고 이는 신속한 진단과 치료의 중요성을 설명한다. Lee et al¹⁴은 진균각막염에서 치료 실패의 위험인자로 궤양의 크기가 큰 경우와 이전의 안질환이 있는 경우라고 하였는데 패실로마이세스 각막염의 국내 증례에서는 1명을 제외하고 모두 15 mm² 이상의 크기로 궤양의 크기가 컸고 시력 예후가 좋지 않았다.

각막에서 패실로마이세스 균의 감수성 결과 amphotericin B나 natamycin은 주로 감수성이 없어 이들 약제의 점안으로는 각막염 치료가 잘 되지 않는다.² 패실로마이세스는 azole 계열 약물 중 fluconazole에는 대개 감수성이 없지만, *in vitro*에서 miconazole이나 itraconazole과 같은 imidazoles에는 감수성이 있다.² 또한 voriconazole이 다른 항진균제에 반응하지 않는 패실로마이세스 각막염에서 부가 약물로 사용할 수 있고, 국내에서 발표된 사례들도 약물에 반응을 잘 하지 않아 amphotericin B, fluconazole, voriconazole의 복합요법을 사용하였다.^{3,4} 해외 논문들에서도 패실로마이세

스 각막염 치료를 위해 natamycin, amphotericin B, fluconazole, voriconazole 등을 복합적으로 사용하였다. Hirst et al⁶은 voriconazole을 사용하기 이전의 과거 증례에서는 70%에서 최종시력이 빛인지불능(NLP)인 것에 반해 voriconazole을 사용한 이후에는 66.7%에서 손가락세기(FC) 이상의 시력을 보여 voriconazole의 사용이 시력을 보존하는 데 좋은 영향을 준다고 하였다.

Kim et al¹⁵은 voriconazole은 *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Paecilomyces* 등에 대한 광범위한 활성을 지니며, 전방에 국한된 진균안내염에서 보리코나졸을 전방 내에 주입함으로써 임상적인 각막내피 독성 없이 효과적으로 염증을 조절할 수 있다고 하였고, Al-Badriyeh et al¹⁶은 voriconazole은 항진균제에 저항을 보이는 진균에서 광범위한 활성을 가진다고 하였으며, 각막염을 일으키는 비교적 덜 흔한 *Paecilomyces*, *Histoplasma*, *Acremonium*에도 효능이 있다고 하였다.

그럼에도 불구하고 많은 경우에서 약물 치료로 호전되지 않아 결국 수술적 처치가 필요했는데,¹ 국내 증례의 40%에서 안구내용제거술 또는 전층각막이식술을 시행하였고, Yuan et al²은 전층각막이식술 47%, 안구적출술 6%를 시행하였고 Yuan et al²에서의 대조군은 전층각막이식술 68%, 결막판피판술 8%, 안구적출술 4%를, Hirst et al⁶에서는 전층각막이식술을 59%, 각공막이식술을 41% 시행하였고 결국 최종적으로 안구적출술을 27%에서 시행하는 등 모든 논문에서 절반 이상에서 수술적 처치가 필요하였고 시력 예후가 좋지 않았다.

Keay et al¹³은 전체 진균각막염에서 수술적 치료가 필요했던 경우가 26%라 보고하였고, Sharma et al¹⁷은 전체 진균각막염의 38%에서 각막이식술이 필요했다고 하였는데 군중에 따라서는 *Fusarium* species 67%, *Aspergillus* species 10.5%, *Candida* 10%에서 각막이식술을 시행했다고 보고하였다. Cho et al¹⁸은 진균각막염의 치료 결과 안구내용물제거술이나 안구적출술을 시행하게 된 경우는 10.6%라 보고하였다. 본 논문과 비교하였을 때 패실로마이세스는 다른 진균각막염과 비교하였을 때 예후가 좋지 않고 최종적으로 수술적 처치가 필요한 경우가 많음을 확인할 수 있었다.

패실로마이세스 각막염은 일반적으로 국소적, 전신적 약물치료에 잘 반응을 보이지 않고 수술적 치료를 시행하였으나 최종시력 예후는 좋지 않았다. 패실로마이세스 각막염이 의심되는 경우 처음부터 voriconazole의 전방내 또는 각막내, 안내투여와 같은 적극적인 국소적, 전신적 치료가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Pastor FJ, Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:948-60.
- 2) Yuan X, Wilhelmus KR, Matoba AY, et al. Pathogenesis and outcome of *Paecilomyces* keratitis. *Am J Ophthalmol* 2009;147:691-6.e3.
- 3) Byun DS, Yang HN, Cho HG, Cha YJ. A case of corneal ulcer caused by *Paecilomyces* in diabetic patient wearing soft contact lens. *J Korean Ophthalmol Soc* 1987;28:667-71.
- 4) Won JY, Shin JY, Hwang JH, Joo CK. A case of fungal keratitis caused by *Paecilomyces lilacinus* after penetrating keratoplasty. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:1384-7.
- 5) Monden Y, Sugita M, Yamakawa R, Nishimura K. Clinical experience treating *Paecilomyces lilacinus* keratitis in four patients. *Clin Ophthalmol* 2012;6:949-53.
- 6) Hirst LW, Choong K, Playford EG. Nontraumatic *paecilomyces* anterior segment infection: a pathognomonic clinical appearance. *Cornea* 2014;33:1031-7.
- 7) Yildiz EH, Ailani H, Hammersmith KM, et al. *Alternaria* and *paecilomyces* keratitis associated with soft contact lens wear. *Cornea* 2010;29:564-8.
- 8) Wu PC, Lai CH, Tan HY, et al. The successful medical treatment of a case of *Paecilomyces lilacinus* keratitis. *Cornea* 2010;29:357-8.
- 9) Arnoldner MA, Kheirkhah A, Jakobiec FA, et al. Successful treatment of *Paecilomyces lilacinus* keratitis with oral posaconazole. *Cornea* 2014;33:747-9.
- 10) McLintock CA, Lee GA, Atkinson G. Management of recurrent *Paecilomyces lilacinus* keratitis. *Clin Exp Optom* 2013;96:343-5.
- 11) Maier AK, Reichenbach A, Rieck P. *Paecilomyces lilacinus* keratitis. *Ophthalmology* 2011;108:966-8.
- 12) Yildiz EH, Abdalla YF, Elsahn AF, et al. Update on fungal keratitis from 1999 to 2008. *Cornea* 2010;29:1406-11.
- 13) Keay LJ, Gower EW, Iovieno A, et al. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001-2007: a multicenter study. *Ophthalmology* 2011;118:920-6.
- 14) Lee KH, Chae HJ, Yoon KC. Analysis of risk factors for treatment failure in fungal keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:737-42.
- 15) Kim KH, Kim MJ, Tchah H. Management of fungal ocular infection with topical and intracameral voriconazole. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1054-60.
- 16) Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, Kong DC. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. *Clin Ophthalmol* 2010;4:391-405.
- 17) Sharma N, Sachdev R, Jhanji V, et al. Therapeutic keratoplasty for microbial keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:293-300.
- 18) Cho SH, Park JW, Chung SK. The risk factor analysis of infectious corneal ulcers leading to eyeball removal. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:34-9.

= 국문초록 =

패실로마이세스 각막염: 국내 증례 보고 및 해외 문헌 고찰

목적: 패실로마이세스 각막염으로 확진된 본원 및 국내 사례를 종합하여 알아보고, 이를 외국에서 보고된 증례와 비교해 보고자 하였다.
대상과 방법: 본원 안과를 방문하여 패실로마이세스가 검출된 환자 3예와 국내에 보고된 증례를 종합하여 각막염 발생의 위험인자, 초기 임상양상, 수술적 처치 여부, 치료 후 시력에 대해 알아보고, 이를 외국에서 발표된 패실로마이세스 각막염 환자의 논문들을 정리하여 비교하였다.

결과: 국내 사례 중 자연적으로 발생한 1예의 여성을 제외하고 모두 남성이었으며 외상, 수술과 같은 위험인자가 있었다. 5예 모두 초기시력이 손가락세기 이하였으며 각막의 중심부위에 깊게 침범된 소견을 보였다. 전방 내 및 각막기질 내 보리코나졸 주사 등의 약물치료 외에도 안구내용제거술, 각막이식술을 시행 받았으며 1예는 안구위축 상태가 되는 등 시력이 불량한 경우가 많았다. 외국 사례들도 과거 안수술, 외상, 콘택트렌즈 착용과 같은 위험인자가 존재하는 경우가 많았으며, 약물치료에 호전되지 않아 각막이식술과 같은 수술적 처치가 필요한 경우가 많았고, 최종 시력이 낮다는 점에서 국내와 비슷한 임상양상을 보였다.

결론: 패실로마이세스 각막염은 국내외에서 모두 직접적인 위험인자를 갖는 경우가 많고, 심한 임상 경과를 보이며 기존의 약물치료에 잘 호전되지 않고, 수술적 처치가 필요한 경우가 많았다. 패실로마이세스 각막염이 의심되는 경우에는 처음부터 전방내주사, 안내주사와 같은 적극적인 치료가 필요하다.

〈대한안과학회지 2016;57(3):390-398〉
