

# 헤르페스각막내피염의 임상양상 및 예후인자 분석

## Analysis of Clinical Manifestations and Prognostic Factors in Herpetic Endotheliitis

윤현정 · 지영석 · 윤경철

Hyeon Jeong Yoon, MD, Yong Sok Ji, MD, PhD, Kyung-Chul Yoon, MD, PhD

전남대학 의과대학 안과학교실

*Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea*

**Purpose:** We aimed to analyze the clinical features of herpetic endotheliitis and to investigate the risk factors for recurrence of herpetic endotheliitis and corneal decompensation.

**Methods:** The medical records of 58 patients (58 eyes) who were diagnosed with herpetic endotheliitis were retrospectively reviewed. Patients with a follow-up period of less than 6 months and a previous history of ocular inflammation were excluded from this study. We recorded visual acuity, intraocular pressure, central corneal thickness, and endothelial cell density on both initial and final visit, and recorded clinical findings of the anterior and posterior segments of the eye only on initial visit. Factors affecting the recurrence of herpetic endotheliitis and corneal decompensation were also analyzed.

**Results:** Among the 58 patients, 45 patients had disciform type endotheliitis, 11 patients had diffuse type, and 2 patients had linear type. There were no significant differences between final clinical manifestations according to subtype. 14 patients exhibited recurrence of herpetic endotheliitis. High intraocular pressure and high-grade anterior chamber cells were associated with the recurrence of herpetic endotheliitis. On multivariate analysis, the only risk factor for the recurrence of herpetic endotheliitis was high intraocular pressure. We found that 8 patients exhibited corneal decompensation, and high intraocular pressure, high anterior chamber cell grade, and a history of cataract surgery were associated with corneal decompensation. On multivariate analysis, the risk factors for corneal decompensation were high anterior chamber cell grade and cataract surgery history.

**Conclusions:** For herpetic endotheliitis, the subtype did not affect the final records of clinical manifestation, and the only risk factor for the recurrence of herpetic endotheliitis was high intraocular pressure. Additionally, the risk factors of corneal decompensation were found to be high-grade anterior chamber cells and a history of cataract surgery. Initial examinations of clinical manifestation are important for the successful treatment of herpetic endotheliitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(5):516-522

**Keywords:** Disciform keratitis, Herpetic endotheliitis

헤르페스바이러스 감염으로 인한 안질환은 1년에 10만

명당 4.1-20.7명에서 발생하고, 유병률은 10만 명당 149명으로 보고되고 있다.<sup>1</sup> 헤르페스바이러스 감염으로 인한 안질환은 주로 눈꺼풀 염증이나 결막염, 상피각막염의 형태로 나타나게 되며, 반복하여 재발하는 경우에는 기질각막염 또는 각막내피염의 형태로 나타나게 되는 경우가 많다.<sup>2</sup>

헤르페스각막내피염은 각막 내피의 염증으로 인한 파괴와 함께 국한된 각막부종, 각막내피침착물, 경한 전방 내염증 및 안압 상승을 특징으로 하는 질환이다.<sup>2,3</sup> 발생 기전

■ **Received:** 2017. 2. 9.      ■ **Revised:** 2017. 3. 14.  
■ **Accepted:** 2017. 4. 25.  
■ Address reprint requests to **Kyung-Chul Yoon, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Chonnam National University  
Hospital, #42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea  
Tel: 82-62-220-6753, Fax: 82-62-227-1642  
E-mail: kcyoon@jnu.ac.kr

© 2017 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.

은 명확하게 규명되지는 않았으나 헤르페스바이러스의 직접감염 또는 지연성 과민반응이 작용하는 것으로 알려져 있다. 헤르페스바이러스에 직접적으로 작용하는 경구 항바이러스제 및 지연성 과민반응을 억제하는 스테로이드 점안약이 일반적인 치료로 사용되고 있다.<sup>2-4</sup> 헤르페스각막내피염은 각막내피 침착물 및 각막부종의 분포에 따라 원판형, 미만형 및 선형의 3가지 아형으로 구분되며, 아형에 따라 임상경과 및 예후가 다르다.<sup>4</sup> 스테로이드 점안약만으로도 반응이 좋은 원판형과 달리 미만형 및 선형은 병변의 관해를 위해 경구 및 국소 항바이러스제 및 경구 스테로이드를 추가로 요하는 경우가 많으며, 선형의 경우에는 적극적인 치료에도 각막부전이 자주 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup>

헤르페스각막내피염은 일반적으로 경구 항바이러스제 및 스테로이드 점안약 치료에 반응이 좋고, 예후가 대체적으로 좋으나 재발이 잦다.<sup>4</sup> 반복되는 재발이 시력저하의 주요 원인으로 작용할 수 있기 때문에,<sup>5,6</sup> 이와 관련 있는 인자를 파악하고 재발을 예측하는 것이 중요하다. 그리고 치료가 실패할 경우에는 영구적인 각막부종에 의한 각막부전이 발생할 수 있어,<sup>4</sup> 각막부전의 발생과 관련된 인자를 파악하여 보다 적극적인 치료 및 예방요법을 시행하는 것이 중요하다고 할 수 있다.

헤르페스바이러스 안감염에 대해서 전향적으로 진행되었던 연구인 Herpetic Eye Disease study (HEDS)에서는 경구 acyclovir를 예방적으로 투여했을 때 재발을 줄일 수 있다고 보고하였다.<sup>7,8</sup> 그리고 국내에서 Hwang et al<sup>6</sup>은 경구 acyclovir 투여가 헤르페스각막염의 치료기간을 단축시키거나 재발을 유의하게 감소시키지 못한다고 하였고, Lee<sup>9</sup>는 점안용 스테로이드가 헤르페스각막염의 재발률을 유의하게 증가시킨다고 보고한 바가 있다.

이처럼 지금까지 헤르페스각막염 전체를 대상으로 치료 약제에 따라 재발 및 예후를 분석한 연구는 있으나, 헤르페스각막내피염에 국한된 임상양상 및 예후인자에 대한 연구는 드물다. 이에 저자들은 헤르페스각막내피염의 임상양상과, 재발 및 각막부전의 위험인자에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

2008년 1월부터 2015년 12월까지 전남대학교병원 안과에 처음 방문하여 헤르페스각막내피염으로 진단 받고 6개월 이상 경과관찰이 가능하였던 58명 58안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 비교 분석하였다. 녹내장, 각막혼탁과 같은 다른 안과적 기저질환이 있거나, 이전에 세균성 또는 바이러스성 각막염에 이환되었던 경우는 분석에서 제외하였다. 정도의 당뇨병망막병증 및 노년백내장이 동반된 경우

는 제외시키지 않았다.

헤르페스각막내피염의 진단은 각막내피 침착물, 국소적인 각막부종 등의 특징적인 임상 양상으로 이루어졌다. 각막내피 침착물 및 국소적 각막부종과 같은 헤르페스각막내피염의 임상양상이 저명하지 않을 경우 전방천자를 통해 방수를 채취하여 헤르페스바이러스 중합효소 연쇄반응검사를 시행하여 헤르페스 바이러스가 검출되었을 때 확진하였고, 중합효소 연쇄반응검사를 시행한 군에서 헤르페스 바이러스가 검출되지 않을 경우에는 분석에서 제외하였다. 동전 모양 각막내피침착물 등의 거대세포바이러스 각막내피염에 해당하는 임상양상이 있을 경우에도 분석에서 제외하였다.

피험자들은 모두 내원 시 자세한 문진과 함께 종합적인 안과검사를 실시하였다. 고혈압, 당뇨, 뇌혈관 질환 및 기타 심혈관 질환의 동반 유무와 이전 안과적 과거력에 대하여 조사하였다. 안과적 검사로는 logMAR 단위를 사용한 최대 교정시력, 세극등현미경을 이용한 전안부 및 안저 검사<sup>10</sup>, 골드만압평안압계를 이용한 안압측정, 전안부 빛간섭단층촬영(Visante<sup>®</sup> anterior segment optical coherence tomography, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)을 이용한 중심각막두께 및 경면현미경검사(Specular KR-80<sup>®</sup>, KONAN, Nishinomiya, Japan)를 통한 각막내피세포 밀도를 측정하였고, 중심부 각막의 부종이 있는 경우에는 각막 주변부를 촬영하였다. 초진 시의 안압이 21 mmHg 초과일 때 고안압으로 분류하였고, 재발 및 각막부전의 위험인자를 분석할 때 중심각막두께는 750  $\mu$ m, 각막내피세포밀도는 1,600 cells/mm<sup>2</sup>, 관해 시까지의 치료기간은 2개월, 관해 후 예방요법기간은 12개월을 범주형 변수의 기준으로 삼았다. 세극등현미경검사는 단일 안과전문의(KCY)를 통해 이루어졌으며, 전방 내 세포수는 Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) 기준에 따라 평가하였다.<sup>10</sup>

치료는 병변의 정도에 따라 점안용 0.1% Flumetholone 제제(Ocumetholone<sup>®</sup>, Sam-il Pharm., Seoul, Korea)를 하루에 4회에서 6회 점안하였다. 경구 Acyclovir (Zovirax tab<sup>®</sup>, Dong-A Pharm., Seoul, Korea)는 진단일부터 관해 시까지 1일 1,200 mg에서 2,000 mg까지 복용하였고, 관해 후 예방목적으로는 400 mg 2회로 3개월에서 6개월 동안 복용하였다. 필요시 진단일부터 병변의 관해 시까지 Acyclovir gel (Herpeticid eye ointment<sup>®</sup>, Sam-il Pharm., Seoul, Korea)을 하루에 6회 점안하였고, 경구 Methylprednisolone (Methylon<sup>®</sup>, Alvogen Korea, Seoul, Korea)은 초기 2주에서 4주 동안 1일 8 mg에서 24 mg까지 사용하였다.<sup>11</sup>

헤르페스각막내피염의 관해는 각막의 활동성 병변이 모두 사라지는 것으로 판정하였고, 재발은 관해 후 1개월 이상 경과하여 다시 활동성의 병변이 나타나는 것으로 정의

하였으며, 각막부전은 각막내피세포수 감소로 인해 비가역적인 각막부종 및 혼탁이 발생한 경우로 정의하였다. 각막내피염이 관해된 후 4개월째에 최대교정시력, 안압, 중심각막두께 및 각막내피세포 밀도를 측정하였다. 각막부전이 발생한 경우의 각막내피세포 밀도는 각막부전이 발생하기 직전의 값을 사용하였다.

본 연구는 후향적인 의무기록 분석으로 전남대학교병원 IRB에 승인을 받았다(CNUH-2017-034). 통계학적인 분석은 SPSS 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 헤르페스각막내피염의 종류에 따른 군, 헤르페스각막내피염의 재발 및 각막부전이 발생한 군과 발생하지 않은 군으로 나누어 각 군 간의 비교를 위해 Student-*t* test 및 Chi-square test를 시행하여, *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 단변량 로지스틱 회귀분석에서 *p*값이 0.05 미만인 변수를 이용하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였고 *p*값이 0.05 미만인 경우를 의미있는 것으로 보았다.

## 결 과

총 58명 58안 중 남자가 31안(53.7%), 여자가 27안(46.6%)이었으며, 평균 연령은  $61.74 \pm 15.13$  (19-91)세였다. 초진 시 평균 시력은  $0.96 \pm 0.73$  logMAR, 전방 내 평균 염증세포수는  $0.74 \pm 0.80$  grade, 중심각막두께 평균은  $819.69 \pm 58.76$   $\mu\text{m}$ , 각막내피세포 밀도 평균은  $1,588 \pm 337$  cells/mm<sup>2</sup>였다. 평균 안압은  $18.02 \pm 6.13$  mmHg였으며 21 mmHg 이하의 정상 안압은 43안(74.1%), 21 mmHg 초과 안압은 15안

(25.9%)이었다. 추적관찰기간은  $20.55 \pm 26.46$  (6-92)개월, 평균 관해까지 치료기간은  $1.51 \pm 1.12$ 개월이었다. 58안 중 원판형이 45안(77.6%), 미만형이 11안(19.0%), 선형이 2안(3.4%)이었다. 58안 중 8안(13.8%)에서 전방천자를 실시하였고, 중합효소 연쇄반응검사상 양성을 보였다.

원판형과, 미만형 및 선형의 2개의 군으로 나누어 비교하였을 때, 평균 시력( $p=0.001$ ) 및 안압( $p=0.013$ )을 제외한 연령, 성별, 백내장수술 여부, 전방 내 염증, 중심각막두께, 각막내피세포 밀도 등은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

원판형 45안 중 12안(26.7%)에서 헤르페스각막내피염이 재발하였고, 5안(11.1%)에서 각막부전이 발생하였다. 미만형 및 선형 13안 중 2안(15.4%)에서 헤르페스각막내피염이 재발하였고, 3안(23.1%)에서 각막부전이 발생하였다. 원판형에서 관해까지의 치료기간은  $1.47 \pm 1.09$ 개월, 경구 Acyclovir 예방요법 기간은  $9.69 \pm 6.11$ 개월이었고, 치료 후 평균 시력은  $0.45 \pm 0.64$  logMAR, 평균 안압은  $14.29 \pm 2.13$  mmHg, 중심각막두께 평균은  $614.18 \pm 122.26$   $\mu\text{m}$ , 각막내피세포 밀도 평균은  $1413 \pm 463$  cells/mm<sup>2</sup>였다. 미만형 및 선형에서 관해까지의 치료기간은  $1.63 \pm 1.25$ 개월, 경구 Acyclovir 예방요법 기간은  $13.46 \pm 14.63$ 개월이었고, 치료 후 평균 시력은  $0.80 \pm 0.77$  logMAR, 평균 안압은  $14.69 \pm 3.38$  mmHg, 중심각막두께 평균은  $644.46 \pm 145.88$   $\mu\text{m}$ , 각막내피세포 밀도 평균은  $1,365 \pm 542$  cells/mm<sup>2</sup>로, 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

14안(24.1%)에서 헤르페스각막내피염이 재발하였다. 헤르페스각막내피염이 재발한 군과 재발하지 않은 군 간의 비교에서 평균 연령, 성별, 과거력, 초진 시 시력, 백내장수술

**Table 1.** Baseline characteristics of herpetic endotheliitis patients according to the type

Variable	Disciform (n = 45)	Diffuse & linear (n = 13)	Total	<i>p</i> -value
Age (years)*	60.44 $\pm$ 15.13	66.23 $\pm$ 16.73	61.74 $\pm$ 15.13	0.228
Sex (male/female) <sup>†</sup>	8/5	23/22	31/27	0.546
BCVA (logMAR)*	0.80 $\pm$ 0.69	1.52 $\pm$ 0.62	0.96 $\pm$ 0.73	0.001
IOP (mmHg), (>21/ $\leq$ 21), n*, <sup>†</sup>	16.56 $\pm$ 4.59, 7/38	23.05 $\pm$ 8.10, 8/5	18.05 $\pm$ 6.16, 15/43	0.013
Cataract surgery (yes/no), n <sup>†</sup>	4/41	3/10	7/51	0.180
Anterior chamber cells (grade)*	1.00 $\pm$ 0.76	1.54 $\pm$ 1.20	1.12 $\pm$ 0.895	0.146
Central corneal thickness ( $\mu\text{m}$ )*	825.76 $\pm$ 52.27	825.31 $\pm$ 77.46	825.66 $\pm$ 58.27	0.981
Endothelial cell density (cells/mm <sup>2</sup> )*	1,574.17 $\pm$ 355.2	1,638.2 $\pm$ 270.46	1,588.4 $\pm$ 336.9	0.550
Systemic condition (n)				
HTN (present/absent) <sup>†</sup>	8/37	3/10	11/47	0.696
DM (present/absent) <sup>†</sup>	6/39	2/11	8/50	0.850
CVA history (present/absent) <sup>†</sup>	3/42	1/12	4/54	0.898
Follow up duration (months)*	18.98 $\pm$ 23.83	26.00 $\pm$ 34.67	20.55 $\pm$ 26.46	0.841
Aqueous PCR (yes/no), n <sup>†</sup>	6/39	2/11	8/50	0.580

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation or n.

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; CVA = cerebrovascular accident; PCR = polymerase chain reaction.

\*Student-*t* test; <sup>†</sup>Fisher's exact test.

여부, 헤르페스각막내피염 종류, 중심각막두께, 각막내피세포 밀도, 관해까지 치료기간 및 경구 Acyclovir 예방요법 기간은 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 헤르페스각막내피염이

재발하였던 군은 재발하지 않았던 군에 비하여, 안압이 높았고 ( $p=0.004$ ), 전방 내 염증세포수가 많았다( $p=0.001$ ) (Table 3). 헤르페스각막내피염의 재발유무에 따른 두 군 간의 단변량

**Table 2.** Clinical outcomes of herpetic endotheliitis patients according to the type at the final visit

Variable	Disciform	Diffuse & Linear	p-value
Treatment period (months)*	1.47 ± 1.09	1.63 ± 1.25	0.654
Prophylaxis period (months)*	9.67 ± 6.11	13.46 ± 14.63	0.170
Recurrence (yes/no) <sup>†</sup>	12/33	2/11	0.490
Corneal decompensation (yes/no) <sup>†</sup>	5/40	3/10	0.361
BCVA (logMAR)*	0.45 ± 0.64	0.80 ± 0.77	0.101
IOP (mmHg)*	14.29 ± 2.13	14.69 ± 3.38	0.603
Central corneal thickness (μm)*	614.18 ± 122.26	644.46 ± 145.88	0.216
Endothelial cell density (cells/mm <sup>2</sup> )*	1,413.02 ± 463.17	1,364.85 ± 541.88	0.752

Values are presented as mean ± standard deviation or n (%).

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure.

\*Student-*t* test; <sup>†</sup>Fisher's exact test.

**Table 3.** Characteristics of the herpetic endotheliitis patients with recurrence at the first visit

Variable	Recurrence (n = 14)	No-recurrence (n = 44)	p-value
Age (≥60 years / <60 years)	7/7	27/17	0.328
Sex (male/female)	7/7	24/20	0.503
BCVA (>1 logMAR/≤1 logMAR)	6/8	23/20	0.380
IOP (>21 mmHg/≤21 mmHg)	8/6	7/37	0.004
Cataract operation (yes/no)	1/13	6/38	0.456
Type (disciform / diffuse & linear)	12/2	33/11	0.605
Anterior chamber cells (≥grade 2 / <grade 2)	10/4	10/34	0.001
Central corneal thickness (≥750 / <750, μm)	11/3	28/16	0.243
Endothelial cell density (<1,600 / ≥1,600, cells/mm <sup>2</sup> )	6/8	20/24	0.579
Systemic condition			
HTN (present/absent)	2/12	9/35	0.470
DM (present/absent)	2/12	6/38	0.628
CVA history (present/absent)	1/13	3/41	0.680
Treatment period (≥2 months / <2 months)	5/8	10/35	0.204
Prophylaxis period (≥12 months / <12 months)	5/8	9/36	0.158
Aqueous PCR (yes / no)	1/12	7/38	0.420

Values are presented as number. Fisher's exact test.

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; CVA = cerebrovascular accident; PCR = polymerase chain reaction.

**Table 4.** Factors affecting recurrence in herpetic endotheliitis by univariate and multivariate analysis

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age (≥60 years / <60 years)	0.78 (0.22–2.70)	0.692		
Sex (male/female)	0.97 (0.30–3.52)	0.974		
BCVA (>1 logMAR/≤1 logMAR)	0.82 (0.24–2.83)	0.753		
Type (disciform/diffuse & linear)	0.56 (0.11–2.94)	0.494		
Cataract surgery (yes/no)	0.54 (0.06–4.96)	0.587		
Treatment period (>1 month/≤1 month)	2.18 (0.58–8.19)	0.245		
Prophylaxis period (>12 months/≤12 months)	2.50 (0.65–9.52)	0.179		
IOP (>21 mmHg/≤21 mmHg)	8.69 (2.19–34.45)	0.002	4.35 (2.34–20.0)	0.011
Anterior chamber cells (≥grade 2 / <grade 2)	6.96 (1.79–27.09)	0.005	3.27 (0.65–16.33)	0.150

OR = odds ratio; CI = confidence interval; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure.

**Table 5.** Characteristics of the herpetic endotheliitis patients with corneal decompensation at the first visit

Variable	Corneal decompensation (n = 8)	No corneal decompensation (n = 50)	p-value
Age ( $\geq 60$ years/ <60 years)	7/1	27/23	0.077
Sex (male/female)	2/6	29/21	0.087
BCVA ( $> 1$ logMAR/ $\leq 1$ logMAR)	5/3	24/26	0.353
IOP ( $> 21$ mmHg / $\leq 21$ mmHg)	5/3	10/40	0.022
Cataract surgery history (yes/no)	3/5	4/46	0.048
Type (disciform/diffuse & linear)	5/3	40/10	0.321
Anterior chamber cells ( $\geq$ grade 2/ <grade 2)	6/2	14/36	0.016
Central corneal thickness ( $\geq 750$ $\mu$ m / <750 $\mu$ m)	5/3	34/16	0.524
Endothelial cell density ( $< 1,600$ cells/ $\text{mm}^2$ / $\geq 1,600$ cells/ $\text{mm}^2$ )	4/4	22/28	0.522
Systemic condition			
HTN (present/absent)	2/6	9/41	0.475
DM (present/absent)	0/8	8/42	0.280
CVA history (present/absent)	1/7	3/47	0.457
Treatment period ( $\geq 2$ months/ <2 months)	3/5	12/38	0.338
Prophylaxis period ( $\geq 12$ months / <12 months)	4/4	10/40	0.086
Aqueous PCR (yes / no)	2/6	6/44	0.303

Values are presented as number. Fisher's exact test.

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; CVA = cerebrovascular accident; PCR = polymerase chain reaction.

**Table 6.** Factors affecting corneal decompensation in herpetic endotheliitis by univariate and multivariate analysis

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age ( $\geq 60$ years/ <60 years)	5.96 (0.68–52.11)	0.106		
Sex (male/female)	0.24 (0.04–1.32)	0.100		
BCVA ( $> 1$ logMAR/ $\leq 1$ logMAR)	1.81 (0.39–8.38)	0.451		
Type (disciform/diffuse & linear)	2.40 (0.49–11.77)	0.281		
Treatment period ( $> 1$ month/ $\leq 1$ month)	1.90 (0.40–9.17)	0.423		
Prophylaxis period ( $> 12$ months/ $\leq 12$ months)	4.00 (0.85–18.86)	0.080		
IOP ( $> 21$ mmHg/ $\leq 21$ mmHg)	6.67 (1.36–32.70)	0.019	1.84 (0.26–13.15)	0.545
Cataract surgery history (yes/no)	6.90 (1.19–40.05)	0.031	16.88 (1.19–178.72)	0.023
Anterior chamber cells ( $\geq$ grade 2/ <grade 2)	7.71 (1.39–42.88)	0.020	14.91 (1.59–140.14)	0.018

OR = odds ratio; CI = confidence interval; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure.

분석을 시행하였을 때, 안압 및 전방내 염증세포수가 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 다변량분석을 시행하였을 때, 헤르페스각막내피염 재발의 위험인자는 높은 안압임을 알 수 있었다( $p=0.011$ ) (Table 4).

각막부전은 8안(24.1%)에서 발생하였다. 각막부전이 발생한 군과 발생하지 않은 군 간의 비교에서 평균 연령, 성별, 과거력, 초진 시 시력, 헤르페스각막내피염 종류, 중심각막두께, 각막내피세포 밀도, 관해까지 치료기간 및 경구 Acyclovir 예방요법기간은 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 각막부전이 발생한 군은 각막부전이 발생하지 않았던 군에 비하여, 안압이 높았고( $p=0.022$ ), 전방 내 염증세포수가 많았으며( $p=0.001$ ), 백내장수술을 시행받은 과거력이 많았다( $p=0.048$ ) (Table 5). 헤르페스각막내피염 후 발생한 각막부전의 발생 유무에 따른 두 군 간의 단변량분석을 시

행하였을 때, 안압, 전방 내 염증세포수 및 백내장수술이 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 다변량분석을 시행하였을 때, 각막부전의 위험인자는 전방 내 염증세포수( $p=0.018$ ) 및 백내장수술 기왕력( $p=0.023$ )임을 알 수 있었다(Table 6).

## 고 찰

헤르페스 안질환은 눈꺼풀염, 결막염, 각막염 등의 여러 형태로 나타날 수 있으나, 일차성 헤르페스 안질환의 첫 발현이 각막내피염으로 나타나는 경우는 단 2%로 알려져 있어 상대적으로 드문 질환이다.<sup>1</sup> 헤르페스각막내피염은 국소 스테로이드 치료에 반응이 좋은 것으로 알려져 있으나 재발이 빈번하고, 치료가 실패할 경우 각막부전에 의한 영구적인 시력손상에 이를 수 있어 임상양상 따른 위험인자

를 알고, 적절한 치료를 하는 것은 임상적으로 중요하다고 할 수 있다.<sup>4</sup>

각막내피염은 병변의 분포에 따라 원판형, 미만형 및 선형으로 분류할 수 있는데, 일반적으로 미만형 및 선형에서 국소 스테로이드 치료에 반응이 좋지 않아, 경구용 스테로이드 및 국소 및 경구 항바이러스제 등의 적극적인 치료가 요구되는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 본 연구에서는 원판형과, 미만형 및 선형의 2군으로 나누어서 통계분석을 시행하였을 때, 처음 내원 시 각각교정시력 및 안압을 제외한 모든 변수 및 치료 후 재발 및 각막부전 발생에서 통계적으로 유의한 차이가 없다는 결과를 도출하였다. 이는 처음 내원 시 미만형 및 선형으로 판단되었을 경우에는 원판형에 비해 더 고용량의 점안 스테로이드 및 경구 항바이러스제를 투여하고, 전신 스테로이드제제 등의 추가치료를 적용하였기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 헤르페스각막내피염의 평균 연령은  $61.74 \pm 15.13$ 년, 재발률은 23.1%로 Hwang et al<sup>6</sup>에 의해 2009년도에 진행된 국내 헤르페스 각막염 연구 결과와 비교해봤을 때 평균연령은 비슷했으나, 재발률은 66.7%로 본 연구와 비교할 때 다소 차이가 있었다. 이는 표본수의 차이 및 이전 연구에서 변수로 삼았던 예방적 경구 항바이러스제를 본 연구에서는 기본으로 사용하였다는 차이에 기인하는 것으로 보인다. 또한 본 연구에서는 헤르페스각막염 등의 안질환의 과거력이 없는 환자만을 대상으로 하였으나, Hwang et al<sup>6</sup>에 의해 진행된 연구에서는 재발된 각막염도 모두 포함하였다는 점도 결과값의 차이를 보이는 이유로 작용했을 것으로 생각된다.

본 연구에서 다변량분석을 시행하였을 때, 헤르페스각막내피염 재발의 위험인자는 안압임을 알 수 있었다( $p=0.002$ ). Ohashi et al<sup>12</sup>에 의한 연구에서 헤르페스 바이러스가 5번 뇌신경 신경절을 거쳐 섬유주에 잠복하여 감염을 일으킨다는 가설을 제시한 바 있고, Carrillo-Arroyo et al<sup>13</sup>은 섬유주염을 동반한 각막내피염에서 안압상승이 일어난 사례를 보고하였다. 또한 Amano et al<sup>14</sup>에 의해 섬유주염을 동반한 헤르페스각막내피염에서 섬유주에 헤르페스 바이러스가 직접 잠복하고 있다는 것을 조직염색을 통해 증명한 바 있다. 위 연구들을 통해 헤르페스각막내피염에서 안압이 상승한 경우에는 섬유주까지 헤르페스 바이러스가 침범하였을 가능성이 높으며, 완치 후에도 섬유주에 잠복해있는 헤르페스 바이러스가 다시 재발을 일으킬 수 있기 때문일 것으로 생각된다.

본 연구에서 각막부전의 위험인자는 다변량 분석에 의해 전방내 세포 수 및 백내장수술 기왕력으로 나타났다. Reijo et al<sup>15</sup>에 의한 연구에서 경한 헤르페스 각막포도막염에서는 각막내

피세포의 수가 치료 전후로 유의한 차이가 없었으나, 중등도 이상의 원판형 각막부종 및 전방내 염증을 동반한 심한 헤르페스 각막포도막염에서는 각막내피세포 수가 치료 전후로 유의한 차이가 있었다. 위 연구에서는 심한 헤르페스 각막포도막염에서 면역세포가 각막내피세포를 공격한 후 바이러스가 각막내피세포에 직접 침범하는 것으로 각막내피세포수의 감소를 설명하였고, 본 연구에서도 심한 전방내 염증으로 인한 각막세포수의 감소가 각막부전을 초래할 수 있을 것으로 생각된다. Reijo et al<sup>15</sup>에 의한 연구에서 35 mmHg 이상의 안압의 높은 상승이 있었던 경우 각막내피세포의 수가 유의하게 감소했다는 결과도 도출하였는데, 본 연구에서는 각막부전이 있는 군에서 안압이 유의하게 높았으나 다변량 분석에서 통계적 유의성에 도달하지는 못하였고, 이는 본 연구에서 고안압을 21 mmHg 이상으로 정의하였기 때문에 나타난 차이로 생각된다.

백내장수술에서 백내장 제거에 초음파유화술을 사용하게 된 후 각막내피세포수의 감소에 영향을 미친다는 사실을 뒷받침하는 연구는 많이 이루어져 있다.<sup>16-19</sup> 각막부전이 발생한 군과 각막부전이 발생하지 않은 군 간의 치료 전 각막내피세포수는 본 연구에서 유의한 차이가 없었다. 그러나 백내장수술을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 각막내피세포 수는 통계적으로 유의하지 않았으나 백내장수술을 시행한 군에서 각막내피세포수가 더 낮은 경향성을 보여( $p=0.060$ ), 백내장수술에 의한 각막내피세포수의 감소가 각막부전의 인자로 작용했을 가능성이 있을 것으로 사료된다.

한계점으로는 대상환자수가 적어 선형 각막내피염의 사례가 2예에 불과해 헤르페스각막내피염 세 아형 간의 비교분석을 진행하지 못하였고, 후향적인 의무기록에 근거하여 병변소견에 대해 정확한 자료획득에 한계가 있었다는 점이 있다. 향후 이러한 문제점을 보완하여 추가적인 다기관, 대규모의 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구는 이전 헤르페스 안질환의 감염력이 없는 일차성 각막내피염의 환자만을 대상으로 하였으며, 현재 HEDS 등에 의해 연구된 일반적인 치료를 모든 환자에게 적용하였다. 헤르페스각막내피염에 국한하여 임상양상에 대해 비교분석을 진행하였고, 재발 및 각막부전에 대한 위험인자를 연구한 첫 논문이라는 데에 그 의의가 있다고 할 수 있겠다. 재발의 위험인자는 초진 시의 높은 안압, 각막부전의 위험인자는 초진 시의 많은 전방 내 염증 및 백내장수술의 기왕력임을 알 수 있어, 위험인자로 작용할 수 있는 소견이 있을 경우 보다 적극적인 초기치료 및 긴 유지요법이 필요할 것으로 사료되므로, 초진 시의 임상양상을 정확하게 평가하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001;20:1-13.
- 2) Williams LE, Nesburn AB, Kaufman HE. Experimental induction of disciform keratitis. *Arch Ophthalmol* 1965;73:112-4.
- 3) Power WJ, Hillery MP, Benedict-Smith A, Collum LM. Acyclovir ointment plus topical betamethasone or placebo in first episode disciform keratitis. *Br J ophthalmol* 1992;76:711-3.
- 4) Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea*, 4th ed. Vol. 1. Amsterdam: Elsevier, 2017;909-41.
- 5) Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:355-80.
- 6) Hwang JS, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Clinical analysis of herpetic keratitis in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1212-9.
- 7) The Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral acyclovir for iridocyclitis caused by herpes simplex virus. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1065-72.
- 8) The Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998;339:300-6.
- 9) Lee JH. Corticosteroid therapy in herpes simplex virus keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1986;27:493-6.
- 10) Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.
- 11) White ML, Chodosh J. Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline. Ocular Microbiology and Immunology Group and American Academy of Ophthalmology 2014; 32-69. <http://www.hbky.com/uploadfile/2016/0124/20160124817259.pdf>. Accessed January 20, 2017.
- 12) Ohashi T, Yamamoto S, Nishida K, et al. Demonstration of herpes simplex virus DNA in idiopathic corneal endotheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;112:419-23.
- 13) Carrillo-Arroyo I, Gutiérrez-Díaz E, Mencia-Gutiérrez E, et al. Herpetic endotheliitis and trabeculitis with delayed corneal involvement. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012;87:47-9.
- 14) Amano S, Oshika T, Kaji Y, et al. Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis. *Am J ophthalmol* 1999;127:721-2.
- 15) Reijo A, Antti V, Jukka M. Endothelial cell loss in herpes zoster keratouveitis. *Br J Ophthalmol* 1983;67:751-4.
- 16) Linebarger EJ, Hardten DR, Shah GK, Lindstrom RL. Phacoemulsification and modern cataract surgery. *Surv Ophthalmol* 1999;44:123-47.
- 17) Hwang HB, Lyu B, Yim HB, Lee NY. Endothelial cell loss after phacoemulsification according to different anterior chamber depths. *J Ophthalmol* 2015;2015:210716.
- 18) Díaz-Valle D, Benítez Del Castillo Sanchez JM, Toledano N, et al. Endothelial morphological and functional evaluation after cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:242-5.
- 19) Choi JH, Oh HJ, Yoon KC. Long-term results after cataract surgery in patients with low corneal endothelial cell density. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:602-9.

---

## = 국문초록 =

# 헤르페스각막내피염의 임상양상 및 예후인자 분석

**목적:** 헤르페스각막내피염의 임상양상을 알아보고, 재발 및 각막부전 발생의 위험인자에 대하여 분석하고자 한다.

**대상과 방법:** 2008년 1월부터 2015년 12월까지 본원에서 헤르페스각막내피염으로 진단받고 6개월 이상 경과관찰이 가능하였던 58명 58안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 초진 시 전신질환, 시력, 안압, 세극등현미경 임상소견과 각막내피세포수, 중심각막두께를 측정하였고, 치료 후 시력, 안압, 중심각막두께를 헤르페스각막내피염의 재발 및 각막부전이 발생한 군과 발생하지 않은 군으로 나누어 분석하였다.

**결과:** 58안 중 45안(77.6%)에서 원판형, 11안(19.0%)에서 미만형, 2안(3.4%)에서 선형의 임상양상을 보였다. 헤르페스각막내피염의 종류별로 치료 후 결과를 비교분석하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 14안(24.1%)에서 헤르페스각막내피염이 재발하였으며, 헤르페스각막내피염이 재발하였던 군은 재발하지 않았던 군에 비하여, 초진 시 안압이 높았고, 전방 내 염증이 많았다. 다변량 분석에서 헤르페스각막내피염 재발의 위험인자는 안압이었다. 각막부전은 8안(13.8%)에서 발생하였으며, 각막부전이 발생한 군은 각막부전이 발생하지 않았던 군에 비하여, 초진 시 안압이 높았고, 전방 내 염증이 많았으며, 백내장수술을 시행 받은 과거력이 있었던 경우가 많았다. 다변량분석에서 각막부전의 위험인자는 전방 내 염증 및 백내장수술 기왕력이었다.

**결론:** 헤르페스각막내피염의 아형별로 치료 후 임상 결과는 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 재발의 위험인자는 초진 시의 높은 안압, 각막부전의 위험인자는 많은 전방 내 염증 및 백내장수술의 기왕력임을 알 수 있어, 초진 시의 임상양상을 정확하게 평가하는 것이 헤르페스각막내피염의 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

(대한안과학회지 2017;58(5):516-522)

---