

난치진균각막궤양에서 냉동치료 1예

Cryotherapy on Refractory Fungal Corneal Ulcer: A Case Report

김현주 · 임화랑 · 고재웅

Hyun Ju Kim, MD, Hwa Rang Lim, MD, Jae Woong Koh, MD, PhD

조선대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

Purpose: We report a case of cryotherapy for fungal corneal ulcers that did not respond to antifungal agents.

Case summary: A 58-year-old man was transferred to our hospital with a left eye corneal ulcer due to pain and visual impairment in his left eye for two weeks, and he was suspected to have a history of fungal infection. At the time of admission, corneal opacity and progressive ulcerative lesions were observed at 5 o'clock in the left eye and visual acuity was 0.025, uncorrected. The corneal ulcer marginal resection, bacterial culture, and potassium hydroxide preparation (KOH) test were performed on lesion sites. Cultures of *Candida albicans* were reported to grow, topical antibiotics (Fortified tobramycin, Fortified cefazolin, moxifloxacin), and anti-fungal agents (fortified amphotericin B, 0.5%, Natamycin) were administered, but no improvement was observed for 2 weeks. On the 14th day after admission, Cryotherapy was performed. After surgery, eye drops were equally applied, and there was no other discomfort other than pain for 3 days after the operation. He discharged 10 days after surgery, the corneal lesion was healed and the visual acuity was improved to 0.32, uncorrected.

Conclusions: We report a case of cryotherapy for fungal corneal ulcers that did not react with topical antifungal drugs and improved visual acuity and symptom improvement.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(10):1194-1198

Keywords: Cryotherapy, Refractive fungal cornea ulcer

진균각막염에 대한 보고는 최근 급속도로 증가하고 있다. 이는 점안용 광범위 항생제의 남용, 부신피질 호르몬제, 면역억제제의 사용 증가에 더불어, 기회 감염을 증가시키는 당뇨와 같은 만성질환의 증가에 기인한다.¹ 진균각막염은 천천히 진행하며 초기 증상이 심하지 않아 늦게

발견되는 경우가 많고 세균각막염과 감별이 어려운 특징이 있다. 또한 상품화된 진균 점안약이 거의 없고, 현재 사용하는 대부분의 조제형 진균 점안약은 각막 침투가 좋지 않기 때문에, 진균성 각막궤양은 치료가 매우 어려운 질환으로 알려져 있으며 발병 시 불량한 시력 예후를 보이는 주요한 질환 중 하나이다.^{2,3} 진균 각막염의 일차적 치료는 항진균제의 점안과 전신적인 투여이다. 항진균제의 종류로는 polyene 계, imidazole 계, triazole 계, Pirimidine 계로 나눌 수 있으며, 이 중 polyene 계 항진균제는 small polyene인 natamycin과 large polyene인 amphotericin B, nystatin으로 나눌 수 있다. Natamycin은 진균각막염에서 일차적인 선택약제로 사용되고 있다. Natamycin은 *Fusarium*, yeast에 효과적이고, amphotericin B는 *Candida*, *Aspergillus*에 효과적이나 *Fusarium*에 일정하지 않은 활성을 가진다

■ Received: 2017. 8. 10. ■ Revised: 2017. 8. 28.

■ Accepted: 2017. 9. 20.

■ Address reprint requests to Jae Woong Koh, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Chosun University Hospital,
#365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea
Tel: 82-62-220-3190, Fax: 82-62-225-9839
E-mail: ophkoh@hanmail.net

* This study was supported by research funds from Chosun University Hospital 2017.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 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.

는 한계를 갖는다. 따라서 *Candida*가 높은 유병률을 보이며 natamycin이 상용화되지 못한 지역에서는 amphotericin B가 일차 선택 약제로 사용되고 있다.⁴ 진균성 각막 궤양의 항진균제 치료에 대하여 궤양의 크기가 크거나 전방축농이 존재하는 경우, *Aspergillus*가 동정된 경우 치료 실패의 위험성이 큰 것으로 보고되고 있고, 이러한 내과적 치료에 반응이 없는 경우, 궤사조직제거술, 층판각막절제술, 냉동치료, 결막편 및 전층각막이식술 등의 수술적 처치가 시도될 수 있다.^{5,6} 특히 점안 항진균제와 동시에 냉동치료술을 시행한 환자군에서 항진균제 단독으로 치료한 환자군보다 통계적으로 유의하게 우수한 치료 결과를 보인 연구결과가 보고된 바 있다.⁷

본 증례의 환자 역시 2주간의 항진균제를 사용하였으나 호전을 보이지 않아, 각막 냉동치료술을 통해 성공적 치료를 한 환자로 국내에서 보고는 없는 바 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

58세 남자 환자가 2주 전부터 발생한 좌안의 통증 및 시력저하를 주소로 인근 안과에서 각막궤양 진단하 일주일 동안 치료하였으나 증상이 악화되어 본원으로 전원되었다. 과거력상 좌안에 외상력이나 수술력은 없었고 Moxifloxacin 0.5% (Vigamox[®] Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA)와 0.3% hyaluronic acid (Hyaluni[®], Taejoon, Seoul, Korea)를 점안 중이었다. 내원 당시 좌안 최대교정시력은 0.025였으며, 안압은 11 mmHg였다. 세극등 현미경상 좌안 각막의 5시 방향에 각막상피결손과 함께 전층을 침범한 감염성 침윤 소견을 보이고 있었으며,

환자는 심한 이물감과 통증을 호소하였다. 본원 치료 전 균동정을 위해 좌안 각막궤양 죽은 조직 제거술을 시행하였고, 배양검사 결과 *Candida albicans*가 동정되었다. 입원 1일째, 점안 항생제(Fortified tobramycin, Fortified cefazolin)와 점안 항진균제(Fortified amphotericin B 0.5%) 매 시간, 1% Atropine (Isopto Atropine[®], Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA) 점안액 하루 2회, 0.3% hyaluronic acid (Hyaluni[®], Taejoon, Seoul, Korea) 하루 4회 투여를 시작하였다. 점안 항생제 및 점안 항진균제는 2일째 두 시간마다, 3일째부터 세 시간마다 투여하였다. 4일째부터 점안 항진균제 및 점안항생제는 하루 8번 점안으로 유지하였고, moxifloxacin과 Natamycin을 하루 8회 점안 추가하여 2주간 사용하였지만 각막상피결손 및 각막 혼탁은 호전 양상을 보이지 않고(Fig. 1), 전방에 염세포가 증가하는 양상을 보여 치료 14일째 각막 냉동치료술을 환자에게 설명하고 동의를 받아 시행하였다.

냉동치료 전처치로 각막궤양병변 부위로 죽은 조직 제거술을 시행하였고, Merocel[®] (Medtronic, Minnesota, MN, USA)로 건조시킨 후 N₂O 가스를 사용하여 -60℃로 냉각시킨 직경 3 mm 크기의 냉동치료 기구를 이용하여 냉동치료술을 시행하였다. 각막침윤이 있던 병변 부위는 4.0 × 4.1 mm였고, 병변 한가운데 1회 및 사사분면 방향으로 돌아가면서 주변부 4회 냉동 치료하였고, 1회당 주변부위가 하얗게 부종이 생길 정도인 10초씩 시행하였다(Fig. 2). 냉동 치료 후 점안 항생제 및 항진균제는 냉동치료 전과 동일하게 점안하였다. 냉동 치료술 직후 각막상피결손 및 통증은 증가하였으나, 냉동 치료 3일 후부터 통증, 각막침윤 및 각막상피 결손 부위가 감소하는 양상을 보였고 냉동 치료 4주째 각막상피결손이 완전히 소실되었다. 약 2

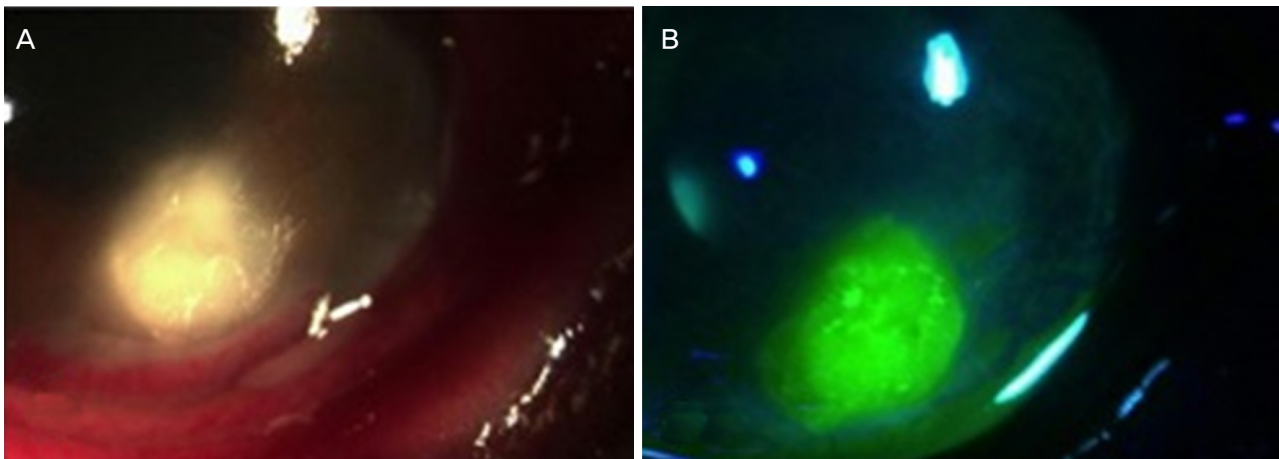


Figure 1. Anterior segment photo of the patient who did not show improvement in medical treatment for 2 weeks. 2 weeks after medical treatment, (A) corneal opacity and progressive infiltrative lesion still observed at 5 o'clock in the left eye. (B) Cornea epithelial defect with ulcerative lesion observed in the cornea at 5 o'clock after staining.

달 후 외래 추적 관찰에서 각막신생혈관 및 각막 혼탁은 여전히 남았지만 좌안 최대교정시력 0.32로 퇴원 시와 같은 시력으로 유지되었고, 전방 염증 소견은 보이지 않았다 (Fig. 3).

고 찰

진균은 결막낭 내 상재균의 일부이며, 정상안의 3-28%에서 발견되는 것으로 알려져 있다.^{8,9} *Aspergillus*, *Candida*, *Rhodotorula*, *Penicillium*, *Ckadosporium*, *Altanaria* 등이 흔히 알려진 상재균이고, 그중 *Candida*가 가장 흔한 상재균으로 보고되어 있다.¹⁰ 임상적으로 진균 각막염을 확진하는 것은 매우 어렵기 때문에 도말 및 배양검사의 결과가

진단에 매우 중요하다. 진균각막염의 배양배지는 세균각막염과 임상적으로 구별되지 않으므로, 기본적으로 감염 각막염에서 시행하는 기본 배지를 포함하는 것이 좋다.¹¹ Sabouraud's dextrose 한천배지, Sheep blood 한천배지, 초콜릿 한천배지, thioglycollate 한천배지에서 일반적으로 배양하며, 진균은 보통 3일 이내에 증식, 대부분 1주 이내에 자란다. 그러나 간혹 성장하는 데 14일 이상 소요되는 경우도 있기 때문에 확진을 위해서는 배양을 3주 이상 지속시킬 필요가 있다. 본 증례에서는 배양 3일째 균 성장이 보고되었고 5일째 *Candida albicans*로 확인되었다.

진균성 각막궤양에서 사용하는 항진균제 중 현재 임상에서 가장 많이 사용하는 점안약은 Amphotericin B와 Voriconazole, Natamycin이다. Voriconazole은 Azole 계열의 약물로 세포막과 미토콘드리아막의 스테롤 생합성을 억제하여 진균을 억제하는 기전을 가진 항진균제이며,¹² 본 증례에서 사용한 Amphotericin B, Natamycin은 세포막의 스테롤과 반응하여 세포막 내에 aqueous pore를 형성하고, 이로 인해 세포막 투과성이 증가하여 진균이 사멸하게 되는 기전을 가진 polyene 계열 약물이다. 이렇듯 진균 각막염에는 여러 가지 항진균제가 사용되지만, 이를 치료하기 위한 상품화된 진균 점안약이 거의 없고, 특히 *Candida*와 같은 진균은 각막 심부 실질로 침투하는 성질을 가지고 있는데, 대부분의 조제형 진균 점안약은 죽은 조직 제거술을 시행하더라도 각막침투성이 낮기 때문에 치료가 매우 어렵다. 또한 진균각막염은 천천히 진행하고 초기증상이 심하지 않아 늦게 발견되는 경우가 많으며 세균각막염과 감별이 어려워 진단 및 처치의 시기가 늦어지는 경우가 많다.³ 따라서 항진균제에 반응이 없는 경우 적



Figure 2. Photo of cryotherapy. Cryotherapy was performed on 5 o'clock of progressive ulcerative and infiltrative lesion refractory to previous medical treatment.

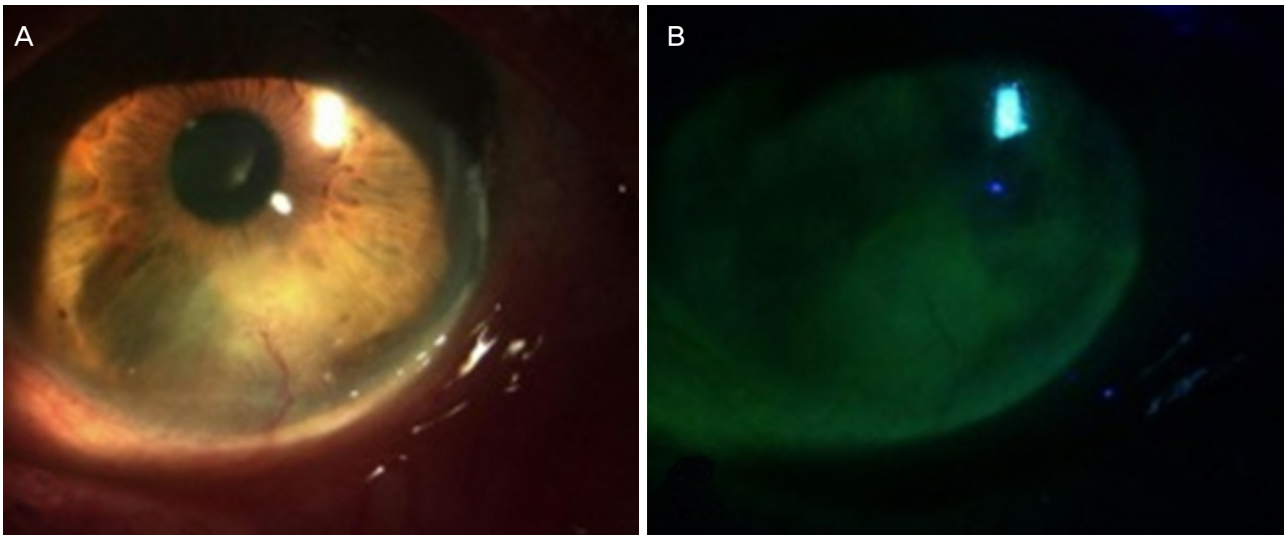


Figure 3. 2 months after cryotherapy. (A) Corneal neovascularization and corneal opacity remain, since 5 o'clock cornea lesion completely healed. (B) Corneal epithelium defect was fully recovered.

절한 시기의 수술적 처치는 진균각막염의 완치 가능성을 높이는 매우 중요한 치료이다.

균의 감량을 위한 죽은조직제거술, 항진균제의 전방주사, 약물에 반응하지 않는 경우 또는 각막천공 임박 시 시행 가능한 결막판피복술, 치료각막이식술, 그리고 공막감염이 합병된 경우 공막에 대한 냉동치료술이 진균각막궤양염의 수술적 처치로 사용된다고 알려져 있다. 심부각막염이나 진균의 전방내 침범이 진행된 경우 시행 가능한 항진균제의 전방내주사는 단순 점안보다는 유효 농도를 높이는 데 효과적일 수 있지만 안구와 안내 조직의 손상 위험이 있고 전방수 순환으로 인한 유효 농도의 유지가 어렵기 때문에 처치 전 필요성에 대하여 신중히 고려해야 한다.

진균성 각막궤양의 수술적 처치 중 하나인 치료각막이식술은 약물치료에 반응하지 않을 때 고려해 볼 수 있다. 하지만 이식 전에 이미 각막 윤부나 공막에 침윤이 있거나, 전방에 전방축농이 있어 감염이 전방 내로 진행되었을 가능성이 있는 경우 이식 후에 공막염, 안내염, 재발 등의 합병증이 발생할 위험도가 높아진다. 또한 심한 난시 발생의 가능성이 높고, 원하는 시기에 광학적으로 투명한 각막을 즉각적으로 공급하기 어려운 점 등의 단점이 있어 시력저하를 감안한 안구유지를 목적으로 주로 사용되고 있다.¹³ 천공 임박 시 적절한 각막의 공급이 어려운 경우 시행 가능한 결막판피복술은 각막 병변의 진행과정, 전방의 깊이, 염증 반응 정도와 동공의 변화를 볼 수 없게 되며 제한된 결막조직으로 재수술을 하기 힘들고, 염증에 의한 결막판 용해 위험성, 또한 눈꺼풀 처짐 및 미용적인 문제가 생길 수 있으나 시력저하를 감안한 안구 유지를 목적으로 주로 사용되고 있다.¹⁴

Chen et al⁷의 연구에서 진균성 각막궤양의 치료로 점안 항진균제와 냉동치료술을 시행한 군과, 점안 항진균제만 사용한 군으로 나누어 비교 실험한 결과를 보고하였다. 냉동치료를 시행한 군에서 74.1% 치료 효과를 가진 반면, 점안 항진균제만 사용한 군에서는 34.6%로, 냉동치료술을 시행한 경우 통계적으로 유의하게 우수한 치료효과를 보였다고 하였다($p < 0.01$). 또한 냉동치료를 시행한 진균성 각막궤양을 *Candida albicans* group, *Fusarium solani* group, *Aspergillus fumigates* group으로 나눠서 비교한 결과, 세 군 중 *Candida albicans* 군이 치료성공률 80%로 가장 좋은 치료 효과를 보였음을 보고하였다.⁷ 본 증례 환자도 *Candida albicans*가 배양되었고 항진균제의 점안으로 호전되지 않아 각막냉동치료술을 추가로 시행하였고 성공적인 치료 효과를 보였다.

진균성 각막염에서 각막에 대한 냉동치료술은 국내에

서는 보고된 적 없는 수술방법으로 본 증례에서 제시한 기준은 다음과 같다. 첫째, 시축을 침범하지 않은 주변부에 위치한 진균성 각막궤양인 경우, 둘째, 각막실질 전층을 침범한 경우, 셋째, 항진균제에 반응하지 않는 경우이다. 다음 세 가지 기준을 모두 충족시키는 경우에 각막냉동치료술을 시행하였고 냉동치료 후 점안 항진균제 및 항생제는 치료 전과 동일하게 사용하였다. 진균성 각막염에서 각막냉동치료술의 병합치료 효과는 다음과 같은 것들을 생각해 볼 수 있겠다. 첫째, 급속 냉각은 세포 안의 수분을 얼음 결정으로 만들어 세포막을 파괴하고, 그 뒤로 천천히 일어나는 해동은 다시 세포막을 파괴시키며, 진균 단백질의 변성과 분해를 일으킨다. 둘째, 급속 냉동은 일부 항원-항체 복합체를 제거해 독소 및 단백질 분해 효소 등의 작용을 줄인다. 셋째, 해동 과정에서는 면역체계가 활성화되어 감염된 각막세포에서 인터페론이 분비되고, 일련의 면역반응이 전신 면역반응을 일으켜 진균에 대한 저항성을 키우고, 건강한 새로운 각막 세포가 만들어지도록 한다.^{7,14-17}

본 증례에서처럼 시축을 침범하지 않은 진균각막염 환자에서 2주 이상 점안 항진균제를 사용하여도 증상의 호전이 보이지 않는 경우 각막 냉동치료술을 시행한다면 치료효과 및 치료 시간과 비용을 단축시킬 수 있을 것으로 생각되며 아직 국내에서 보고된 바 없기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Hahn YH, Lee DJ, Kim MS, et al. Epidemiology of Fungal Keratitis in Korea: a multi-center study. J Korean Ophthalmol Soc 2000;41:1499-508.
- 2) O'Day DM. Selection of appropriate antifungal therapy. Cornea 1987;6:238-45.
- 3) Thomas PA. Fungal infections of the cornea. Eye (Lond) 2003; 17:852-62.
- 4) Rosa RH Jr, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. Ophthalmology 1994;101:1005-13.
- 5) Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, et al. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. Ophthalmology 2006;113:526-30.
- 6) Xie L, Zhai H, Shi W. Penetrating keratoplasty for corneal perforations in fungal keratitis. Cornea 2007;26:158-62.
- 7) Chen Y, Yang W, Gao M, et al. Experimental study on cryotherapy for fungal corneal ulcer. BMC Ophthalmol 2015;15:29.
- 8) Arora S, Tyragi SC. Fungal flora of conjunctival sac in health and disease. Indian J Ophthalmol 1976;24:15-8.
- 9) Ando N, Takatori K. Fungal flora of the conjunctival sac. Am J Ophthalmol 1982;94:67-74.
- 10) Wilson LA, Ahearn DG, Jones DB, Sexton RR. Fungi from the normal outer eye. Am J Ophthalmol 1969;67:52-6.
- 11) Alfonso EC, Rosa RH, Miller D. Fungal keratitis. In: Krachmer JH,

- Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea, 3rd ed. Vol. 1. New York: Mosby Elsevier Inc, 2011; chap. 82.
- 12) Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clin Microbiol Rev 1999;12:501-17.
- 13) Lee KH, Ghae HJ, Yoon KC. Analysis of risk factors for treatment failure in fungal keratitis. J Korean Ophthalmol Soc 2008;49:737-42.
- 14) Mannis MJ. Conjunctival flaps. Int Ophthalmol Clin 1988;28: 165-8.
- 15) Sullivan JH. Cryosurgery in ophthalmic practice. Ophthalmic Surg 1979;10:37-41.
- 16) Wilkes TD, Fraunfelder FT. Principles of cryosurgery. Ophthalmic Surg 1979;10:21-30.
- 17) Ebrahimi KB, Green WR, Grebe R, Jun AS. Acanthamoeba sclerokeratitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:283-6.

= 국문초록 =

난치진균각막궤양에서 냉동치료 1예

목적: 항진균제에 반응하지 않는 난치진균각막궤양에서 냉동치료를 이용하여 치료한 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 58세 남자 환자가 2주 전부터 발생한 좌안의 통증 및 시력 저하로 좌안 각막궤양으로 진단 후 치료 받았으나 증세 악화 및 진균 감염이 의심되어 전원되었다. 내원 당시, 좌안 각막 5시 방향으로 각막혼탁 및 진행형 궤양성 병변이 관찰되었으며, 나안시력 0.025이며, 교정되지 않았다. 병변 부위에 대해 각막궤양 죽은 조직 제거술 및 균 배양, potassium hydroxide preparation (KOH) 검사를 시행하였다. 배양 검사상 *Candida albicans* 균 성장이 보고되었고, 점안 항생제(Fortified tobramycin, Fortified cefazolin, moxifloxacin), 점안 항진균제(Fortified amphotericin B 0.5%, Natamycin)를 투여하였으나 2주간의 투여에도 호전을 보이지 않았고, 입원 14일째 병변 부위의 냉동 치료를 시행하였다. 수술 이후 안막은 동일하게 점안하였고, 수술 이후 3일간 통증 이외의 다른 불편감은 호소하지 않았으며 각막의 병변 부위는 호전되었으며, 나안 시력도 0.32로 호전되어 수술 10일 후 퇴원하였다.

결론: 점안 항진균제에 반응하지 않는 진균성 각막궤양에 대해 냉동치료를 시행하여 시력개선 및 증상 호전을 보인 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

〈대한안과학회지 2017;58(10):1194-1198〉
