

유리체강 내 덱사메타손임플란트삽입술 후 발생한 전격 톡소플라즈마 맥락망막염

Fulminant Toxoplasmic Chorioretinitis Following Intravitreal Dexamethasone Implantation

정아름 · 박동근 · 사공민

Areum Jeong, MD, Dong-Geun Park, MD, Min Sagong, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To report a case of fulminant toxoplasmic chorioretinitis following intravitreal dexamethasone implantation monotherapy in a stabilized toxoplasmic chorioretinitis patient with initial treatment.

Case summary: A 60-year-old healthy female presented with decreased visual acuity in the left eye. On fundus examination, focal chorioretinitis and yellow-white infiltration were observed. Laboratory work-up, including blood chemistry, complete blood count, and serum serology, was negative; however, toxoplasmic chorioretinitis could not be ruled out. The primary lesion improved with antibiotics and prednisolone treatment. However, the patient did not come in for her follow-up visit, as she had already received an intravitreal dexamethasone implant for recurrent vitreous inflammation elsewhere. On her return, she presented with necrotic retinitis with extensive infiltration. She underwent diagnostic vitrectomy and implant removal. A diagnosis of toxoplasma antigen was confirmed by polymerase chain reaction analysis; the lesions stabilized after anti-toxoplasmic therapy.

Conclusions: Intravitreal dexamethasone implant monotherapy with stabilized toxoplasmic chorioretinitis without systemic antibiotics can lead to fulminant toxoplasmic chorioretinitis and should be used with caution.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(9):896-900

Keywords: Dexamethasone implant, Intravitreal injection, Toxoplasma gondii, Toxoplasmic chorioretinitis, Toxoplasmosis

톡소플라즈마증(toxoplasmosis)은 *Toxoplasma gondii* 기생원충 감염에 의해 발생하며 전 세계 인구의 1/3에서 혈청 내 항체 양성 반응을 보인다. 모든 안감염의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 일부 국가에서는 감염성 후포도막

염의 원인 중 50%를 차지한다고 보고되었다.¹ 주로 단안에서 단일 또는 다발성으로 망막염을 일으키며, 전형적으로 회백색의 염증 침윤 및 맥락망막 반흔을 형성한다. 혈관염과 출혈, 유리체염을 보이기도 하며, 맥락막과 전방 또한 감염될 수 있다.²

톡소플라즈마증은 정상 면역을 가진 감염자에서 특별한 치료 없이 수주에서 수개월 후 자연 치유되는 경우가 많다. 그러나 심각한 시력 저하를 일으킬 수 있는 황반부 또는 시신경에 발생한 병변일 경우 전신적 항생제 치료의 적응증이 된다. 전형적인 치료는 피리메타민(pyrimethamine)과 설파다이아진(sulfadiazine), 경구 스테로이드의 삼중 요법으로 알려져 있다.³ 삼중 요법의 대체 요법으로 트리메토프림

■ Received: 2019. 1. 10. ■ Revised: 2019. 3. 17.

■ Accepted: 2019. 8. 16.

■ Address reprint requests to **Min Sagong, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital,
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: msagong@ynu.ac.kr

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

© 2019 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.

-설파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole)을 사용할 수 있으며, 만약 위의 약제들이 모두 사용될 수 없다면 아토바쿠온(atovaquone), 클린다마이신(clindamycin), 아지스로마이신(azithromycin) 등이 사용될 수 있으며, 질병의 경과에 따라 경구 스테로이드를 추가할 수 있다.⁴ 이러한 스테로이드는 독소플라즈마증환자들에 있어서 조직의 염증 반응을 조절하고 좀 더 빠르게 혼탁을 줄이기 위해 사용하며, 주로 항생제 치료 시작과 동시에 또는 시작한 후 24시간에서 72시간 뒤에 사용하게 된다.⁵ 하지만 독소플라즈마 맥락망막염에서 적절한 항생제 처치 없이 스테로이드만 사용할 경우 오히려 염증이 악화될 수 있는데, Oray et al⁶은 독소플라즈마 맥락망막염환자에서 오진으로 인해 경구 또는 유리체강 내 스테로이드를 단독 사용한 후 발생한 전격 독소플라즈마 맥락망막염을 보고하기도 하였다. 최근 포도막염과 그로 인한 황반부종의 치료에 장기 서방형 스테로이드 이식제인 유리체강 내 텍사메타손 임플란트의 사용이 늘고 있어 감염 원인에 대한 적절한 치료나 이에 대한 배제 없이 사용하는 경우 병변의 갑작스런 악화가 우려된다. 하지만 초기 치료 후 안정을 보이는 전형적인 독소플라즈마 맥락망막염환

자에서 적절한 항생제 유지 없이 유리체강 내 텍사메타손 임플란트를 삽입한 후 전격 독소플라즈마 맥락망막염으로 진행된 경우를 보고한 경우는 드물다. 이에 저자들이 경험한 사례를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

60세 여자 환자가 3주 전부터 시작된 좌안 시력 저하를 주소로 내원하였다. 고혈압 외 안과적 및 전신적 특이 과거력은 없었다. 초진 시 최대교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.4였다. 우안은 이학적 검사상 특이 소견이 없었으나 좌안은 세극등현미경검사에서 유리체내 3+의 염증세포가 관찰되었고 안저검사에서는 비측 망막에 황백색 침윤을 동반한 국소 망막염이 관찰되었다(Fig. 1A). 단안에서 발생한 단발성 황백색의 용기된 병소와 함께 심한 유리체염을 동반하고 있어 독소플라즈마 맥락망막염 의심하에 정확한 진단을 위해 혈청학적 검사를 포함한 혈액검사를 시행하였다. 혈청학적 검사에서 독소플라즈마 면역글로불린 G (Immunoglobulin G, IgG) 항체는 357.90 IU/mL (정상 범위 30.00 international

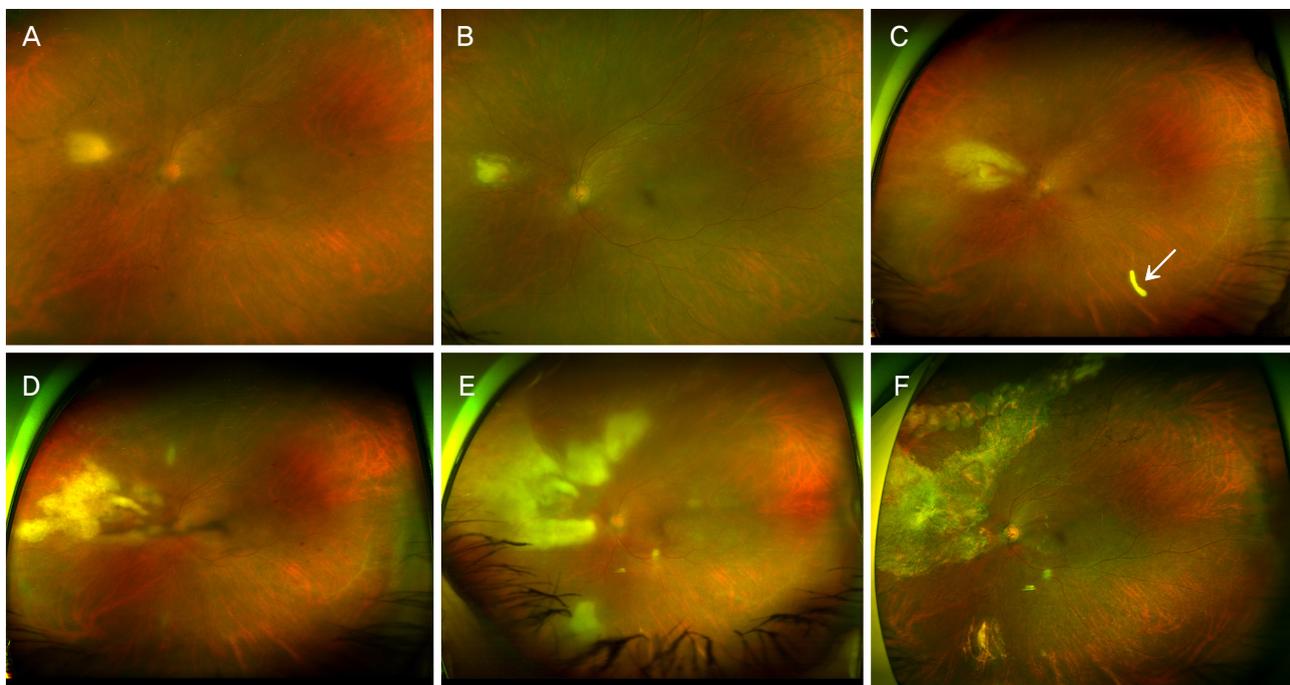


Figure 1. A 60-year-old female patient with hypertension had a small focus of active chorioretinitis of the left eye. (A) Initial ultra-widefield imaging of left eye showed yellow-whitish lesion with infiltration. (B) After 1 month of oral antibiotics and prednisolone, the lesion was decreased. (C) After intravitreal dexamethasone implantation, yellow-whitish lesion and multiple retinal hemorrhages were present. Dexamethasone implant (white arrow) was seen in vitreous. (D) After 2 weeks of intravitreal ganciclovir injection, the lesion and infiltrations increased. (E) Three weeks after intravitreal ganciclovir injection, severe retinitis and new whitish lesion (at 7 o'clock) were detected. (F) After 8 weeks of oral trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin therapy, chorioretinal scar was remained but inflammation was not seen.

unit (IU/mL 이하)였고 면역글로블린 M (IgM) 항체는 음성이었으며, 그 외 기본 혈액검사, 결핵, 매독과 거대세포 바이러스 등 기타 바이러스에 대한 결과는 모두 정상 범위였다. 검사 결과와 임상양상을 통해서 톡소플라즈마 맥락망막염으로 진단 후 경구 트리메토프림-설파메톡사졸(Septrin® 160-800 mg, bid, Samil Pharm., Seoul, Korea)과 프레드니솔론(Solondo® 30 mg, qd; Yuhanyanghaeng, Seoul, Korea)을 처방하였다. 치료 한 달 후 환자의 시력은 0.8로 호전되었고 국소 맥락망막염의 안정과 함께 유리체혼탁의 감소를 보였으나(Fig. 1B), 이후 추적 관찰이 중단되었다. 2개월 후 재발을 보이는 유리체염에 대해 개인 의원에서 유리체강 내 텍사메타손 임플란트(Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA)삽입술을 시행받았고 이후 맥락망막염의 빠른 악화 및 유리체 내 염증세포의 증가를 보여 다시 의뢰되었다. 최대교정시력은 0.6으로 저하되었고 세극등현미경검사서 유리체 내 2+의 염증세포가 관찰되었으며 안저검사서 이전 병변 주변으로 황백색 망막괴사병변의 진행을 보였다(Fig. 1C). 정확한 진단을 위해 혈액검사와 진단적 유리체절제술을 시행하였고, 텍사메타손 임플란트를 제거하였다. 혈액검사서 엡스타인-바 바이러스 IgG 항체와 거대세포 바이러스 IgG 항체, 수두-대상포진 바이러스 IgG 항체는 양성이었다. 진단적 유리체절제술을 통한 중합효소연쇄반응 검사서 엡스타인-바 바이러스가 양성이었으나, 그 외 바이러스나 톡소플라즈마에 대한 결과는 검체 부족으로 얻지 못하였다. 톡소플라즈마 IgG의 역가가 높았으나 안저검사서 망막출혈을 동반한 불투명한 흰색 괴사 병변이 관찰되고 바이러스 항체들이 양성인 점을 고려하여 스테로이드 이식제 사용에 따른 이차적 바이러스 연관 괴사 맥락망막염으로 판단하고 유리체강 내 간시클로버(Cymevene® 2 mg/0.05mL, Roche, Reinach, Switzerland)를 8차례 주사하였다. 주사 후에도 추가적 시력 저하와 함께 안저검사서 황백색의 염증 침윤의 뚜렷한 증가 소견을 보여(Fig. 1D, E), 추가적으로 진단적 유리체절제술을 시행하였다. 최종적으로 톡소플라즈마 양성을 중합효소연쇄반응 검사서 확인하였고 전격 톡소플라즈마 맥락망막염으로 진단 후 트리메토프림-설파메톡사졸 및 클린다마이신을 8주간 재투여하였다. 이후 교정시력은 0.5로 호전되었고 유리체염의 안정과 함께 맥락망막반흔이 형성되면서 안정되었다(Fig. 1F).

고 찰

톡소플라즈마증은 감염성 후포도막염의 가장 흔한 원인

이며 대개 맥락망막염의 형태로 나타나는 것으로 알려져 있다.² *Toxoplasma gondii* 항원 및 숙주의 면역 반응이 질병의 전반적인 활성도를 결정하며, 면역 기능에 이상이 없는 경우 특별한 증상이 나타나지 않는다. 하지만 고령, 혈액종양, 후천성 면역 결핍증, 장기 이식 후, 면역억제제의 장기간 사용 등 면역기능이 저하된 환자에서는 심한 임상 증상 및 빠른 진행을 보이게 된다.

톡소플라즈마증은 전형적인 임상양상 및 항톡소포자충 약물에 반응이 있는 경우 진단할 수 있으며, *Toxoplasma gondii*에 대한 혈중 IgM, IgG 항체 수치가 진단에 도움을 준다. 혈중 IgM의 높은 항체 수치는 가장 믿을만한 진단 수치로 간주되고 있으며, 일차 감염을 의미한다. 그러나 Papadia et al⁷은 *Toxoplasma gondii*에 대한 혈중 IgG 또한 중요한 진단 수치로 보고하였는데, 혈중 IgG 수치가 기준치보다 높아질수록 민감도와 특이도가 증가하며 20배 이상 증가해 있으면 민감도와 특이도가 아주 높은 검사로 간주할 수 있다고 보고하였다. 또한 혈중 IgG의 항체결합성 검사(Avidity test)는 IgG 항체결합성 키트(Bio-Rad Laboratories AG, Cressier, Swiss)를 이용하여 항체결합성에 대한 백분위를 알 수 있으며, 톡소플라즈마증이 최근 감염인지 감염의 재 활성인지를 구별할 수 있게 해준다고 알려져 있는데, 낮은 혈중 IgG 항체결합성(<40%)은 최근 감염을 의미하고 높은 혈중 IgG 항체결합성(>40%)은 재감염을 의미한다고 하였다.⁸ 또한 진단이 확실하지 않을 경우 방수나 유리체 검체에서 항톡소플라즈마 항체를 검출해볼 수 있는데, 이를 통해 Goldmann-Witmer 계수를 구할 수 있고 이 수치가 3 이상일 때 활성 감염을 의미한다고 알려져 있다.⁹ 이와 함께 DNA 중합효소연쇄반응 검사는 민감도와 특이도가 높은 확진 방법으로 알려져 있으며 최근 민감도를 높이기 위해서 톡소플라즈마의 유전체를 검출하기 위한 정성적인 다중 중합효소연쇄반응을 먼저 시행한 후, *Toxoplasma gondii*의 유전체의 양을 측정하기 위해 정량적인 실시간 중합효소연쇄반응을 시행하는 2단계 중합효소연쇄반응 검사를 사용하기도 한다.¹⁰

본 증례의 경우 혈중 톡소플라즈마 IgM 항체는 음성이었으나 IgG 항체는 양성으로 IgG 수치가 기준치의 약 11배(357.90 IU/mL)로 측정되었으며, 이러한 항체 수치와 더불어 특징적인 임상양상을 통해 톡소플라즈마증으로 진단하였다. 하지만 추적 관찰 중단 후 적절한 항생제 치료 없이 유리체강 내 텍사메타손 임플란트삽입술이 행해졌고 이후 전형적인 톡소플라즈마 맥락망막염 형태가 아닌 출혈성 괴사 병변으로 빠른 진행을 보였다. 이에 저자들은 톡소플라즈마 맥락망막염의 악화보다는 Takakura et al¹¹의 보고와 같이 건강한 성인에서 유리체강 내 텍사메타손 임플란트삽

입술 후 발생한 거대세포 바이러스 망막염으로 의심하고 치료하였다. 이후에도 호전을 보이지 않아 진단적 유리체 절제술을 통해 DNA 중합효소연쇄반응 검사를 시행하였고 톡소플라즈마 맥락망막염으로 확진할 수 있었다.

톡소플라즈마증에 대한 확립된 표준 치료법은 아직 없다. 면역 기능이 정상인 경우 특별한 치료가 필요하지 않으나, 시력에 영향을 주는 맥락망막염의 경우 항생제와 스테로이드 병행 치료의 적응증이 된다. 톡소플라즈마 맥락망막염에서 스테로이드의 사용은 염증 반응으로 인한 조직의 손상을 억제하기 위하여 시행되어 왔으며, 체중 증가, 소화성 궤양, 혈당 증가 등의 합병증으로 인해 전신 스테로이드를 사용할 수 없는 경우에는 유리체강 내 스테로이드삽입술을 시도해 볼 수 있다. Backhouse et al¹²은 심한 톡소플라즈마증에서 유리체강 내 트리암시놀론삽입술을 부가적 치료로 시행할 수 있다고 발표하였으며, 전신 항생제 치료의 부작용으로 지속적인 복용이 어렵거나 병변이 진행되는 톡소플라즈마 맥락망막염환자를 대상으로 유리체강 내 클린다마이신 및 텍사메타손삽입술을 시행하여 좋은 결과를 보인 보고도 있다.¹³

하지만 안정화된 톡소플라즈마 맥락망막염환자에서 전신 스테로이드 단독 치료는 빠르게 진행되는 전격 톡소플라즈마증을 일으킬 수 있다고 알려져 있으며,¹⁴ Rush and Sheth¹⁵는 적절한 항생제 사용에도 불구하고 유리체강 내 트리암시놀론 아세트나이드삽입술 후 급격히 악화된 톡소플라즈마 맥락망막염을 보고한 바 있다. 또한 Oray et al⁶은 비감염성 포도막염으로 오진되어 스테로이드 단독 요법을 시행받은 후 전격 톡소플라즈마 맥락망막염으로 확진된 환자들을 보고하였다. 본 증례는 유리체강 내 텍사메타손 임플란트를 단독으로 사용한 후 비전형적인 형태의 전격 톡소플라즈마증으로 진행한 경우였다.

결론적으로 본 증례는 초기 항생제 치료 후 안정을 보이는 톡소플라즈마 맥락망막염환자에서 염증 조절을 위해 유리체강 내 텍사메타손 임플란트삽입술을 시행할 때 적절한 항생제 치료가 유지되지 않는 경우 비전형적인 괴사 맥락망막염 형태로 진행할 수 있음을 보여준다. 따라서 이들 환자에서 스테로이드 제제의 단독 사용은 전격 톡소플라즈마 맥락망막염의 진행을 유발하여 진단과 치료에 어려움을 유

발할 수 있으므로 주의가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Cunningham ET Jr, Belfort R Jr, Muccioli C, et al. Ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23:191-3.
- 2) Park YH, Han JH, Nam HW. Clinical features of ocular toxoplasmosis in Korean patients. *Korean J Parasitol* 2011;49:167-71.
- 3) Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:517-23.
- 4) Park YH, Nam HW. Clinical features and treatment of ocular toxoplasmosis. *Korean J Parasitol* 2013;51:393-9.
- 5) Holland G, Lewis K. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134:102-14.
- 6) Oray M, Ozdal PC, Cebeci Z, et al. Fulminant ocular toxoplasmosis: the hazards of corticosteroid monotherapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:637-46.
- 7) Papadia M, Aldigeri R, Herbot CP. The role of serology in active ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol* 2011;31:461-5.
- 8) Suresh S, Nor-Masniwati S, Nor-Idahriani MN, et al. Serological IgG avidity test for ocular toxoplasmosis. *Clin Ophthalmol* 2012;6:147-50.
- 9) De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006;141:313-8.
- 10) Sugita S, Ogawa M, Inoue S, et al. Diagnosis of ocular toxoplasmosis by two polymerase chain reaction (PCR) examinations: qualitative multiplex and quantitative real-time. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:495-501.
- 11) Takakura A, Tessler HH, Goldstein DA, et al. Viral retinitis following intraocular or periocular corticosteroid administration: a case series and comprehensive review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22:175-82.
- 12) Backhouse O, Bhan K, Bishop F. Intravitreal triamcinolone acetate as an adjunct in the treatment of severe ocular toxoplasmosis. *Eye (Lond)* 2008;22:1201-2.
- 13) Zamora YF, Arantes T, Reis FA, et al. Local treatment of toxoplasmic retinochoroiditis with intravitreal clindamycin and dexamethasone. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78:216-9.
- 14) O'Connor GR, Frenkel JK. Editorial: dangers of steroid treatment in toxoplasmosis. periocular injections and systemic therapy. *Arch Ophthalmol* 1976;94:213.
- 15) Rush R, Sheth S. Fulminant toxoplasmic retino-choroiditis following intravitreal triamcinolone administration. *Indian J Ophthalmol* 2012;60:141-3.

= 국문초록 =

유리체강 내 덱사메타손임플란트삽입술 후 발생한 전격 독소플라즈마 맥락망막염

목적: 초기 치료 후 안정을 보이는 독소플라즈마 맥락망막염환자에서 유리체강 내 덱사메타손 임플란트삽입술을 단독 시행한 후 전격 독소플라즈마 맥락망막염으로 진행한 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 60세 건강한 여자 환자가 3주 전부터 시작된 좌안 시력 저하를 주소로 내원하였다. 안저검사에서 황백색 침윤을 동반한 국소 맥락망막염이 관찰되어 시행한 혈청학검사를 포함한 혈액검사에서 특이 소견은 발견되지 않았으나 임상적으로 독소플라즈마 맥락망막염이 의심되어 항생제와 스테로이드 경구 요법을 시행하였다. 이후 호전을 보였으나 추적 관찰이 중단되었고, 재발을 보이는 유리체 염증에 대해 타 병원에서 유리체강 내 덱사메타손 임플란트 단독 삽입술을 시행받은 후 광범위한 침윤을 동반한 괴사성 망막염의 진행을 보여 재의뢰되었다. 임플란트 제거 및 정확한 진단을 위해 유리체절제술을 시행하였고 중합효소연쇄반응 검사를 통해 독소플라즈마증 확진 후 항생제 투여로 안정되었다.

결론: 초기 치료 후 안정을 보이는 전형적 독소플라즈마 맥락망막염환자에서 적절한 항생제 유지 없이 염증 조절을 위해 유리체강 내 덱사메타손 임플란트를 삽입하는 경우 전격 독소플라즈마 맥락망막염으로 진행할 수 있어 주의가 필요하다.

〈대한안과학회지 2019;60(9):896-900〉

정아름 / Areum Jeong

영남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Yeungnam University College of Medicine

