

*Alternaria*에 의한 감염결정각막병증

Infectious Crystalline Keratopathy Caused by *Alternaria*

홍혜진 · 윤종명 · 박대진

Hye Jin Hong, MD, Jong Myoung Yun, MD, Dae Jin Park, MD

대구파티마병원 안과

Department of Ophthalmology, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose: To report a case of infectious crystalline keratopathy caused by *Alternaria* in the corneal center.

Case summary: A 66-year-old male visited our clinic with right ocular pain and visual loss after corneal trauma caused by a foreign body hitting his right eye while performing farm work 1 month prior to his visit. The patient had no history of corneal surgery and long-term use of topical corticosteroid. A corneal epithelial defect and whitish snowflake margin infiltration around the corneal stroma were observed in the corneal center, but there was an absence of conjunctival injection and anterior segment inflammation. Cultures and a biopsy of the corneal scrapings revealed *Alternaria* species fungus. The patient was treated with 1% topical voriconazole and 0.5% moxifloxacin, together with oral voriconazole (400 mg/day). After 2 months of treatment, the disease was completely cured, with a minute corneal opacity.

Conclusions: We successfully treated a rare case of infectious crystalline keratopathy caused by *Alternaria*, which has not been previously reported in the Republic of Korea.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(11):1112-1116

Keywords: *Alternaria* spp., Corneal trauma, Infectious crystalline keratopathy

감염결정각막병증은 결막이나 전방에 염증 소견 없이 각막에 특징적인 바늘 모양의 침윤이 있으면서 심한 기질 염증은 동반하지 않고 서서히 진행되는 감염성 각막염으로 정의된다.¹ 감염결정각막병증은 매우 드문 각막염으로 실제 유병률에 대한 연구는 없었고, 주로 단안에 발생하며 성별이나 인종에 대한 우위 또한 보고된 적이 없다.² 임상양

상으로는 무증상에서부터 시력저하, 안구통증, 광 공포증의 각막염 증상이 나타나지만 결막 충혈이나 주변부의 염증 반응은 전형적인 미생물에 의한 감염성 각막염과 비교할 때 덜 두드러지는 것이 특징이며,^{1,3} 이는 감염결정각막병증을 진단하는 데 있어서 중요한 인자이다. 감염결정각막병증의 조직 병리학적 연구에서 특징적으로 보여지는 생물막(biofilm)이 각막기질 내에서 염증 반응이 파급되는 것을 막는 것으로 알려지면서 각막에 심한 기질 염증은 동반하지 않고 결막이나 전방 또한 염증 소견이 감염성 각막염에 비해 덜 한 임상양상을 뒷받침한다.^{4,5} 또한 다양한 병원균들이 감염결정각막병증을 일으킬 수 있지만 가장 흔하게 보고된 원인균은 *Streptococci*균이며, 그 이유는 *Streptococci*균이 생물막(biofilm)의 성분인 세포 외 다당류(exopolysaccharide)를 생산하는 능력이 두드러지기 때문이다.⁵ 보고된 선행 위험 인자로는 안과적 수술 과거력, 장기간의 점안 스테로이드 혹은 점안마취제 사용으로 인한 국소적 면역 억제 상태, 수

■ Received: 2019. 6. 7. ■ Revised: 2019. 7. 4.

■ Accepted: 2019. 10. 23.

■ Address reprint requests to Dae Jin Park, MD

Department of Ophthalmology, Daegu Fatima Hospital, #99

Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 41199, Korea

Tel: 82-53-940-7140, Fax: 82-53-954-7417

E-mail: dj_oph_2540@hanmail.net

* This study was presented as an e-poster at the 120th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2018.

* 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.

술적 혹은 비수술적 각막상피 결함 등을 들 수 있으며^{1,2} 본 증례의 경우 안과적 수술 과거력이나 장기간의 점안제 사용의 과거력 등의 위험인자는 없었다. 국외에서 Verma et al⁶가 *Alternaria*균에 의한 레이저각막절삭성형술(laser in situ keratomileusis) 후의 감염결정각막병증 증례를 보고한 바 있지만 국내에서는 아직 *Alternaria*균에 의한 감염결정각막병증 증례가 보고된 바 없다. 저자들은 각막외상 후 *Alternaria*균에 의한 감염결정각막병증 1예를 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

66세 남자 환자가 내원 1개월 전 밭에서 일을 하다가 우안에 이물질이 튀어 들어갔고 눈을 비빈 후 발생한 우안 통증과 시력저하를 주소로 타 병원에서 moxifloxacin (Vigamox[®], Alcon, Fort Worth, TX, USA) 하루 7회, Ofloxacin (Ocuflox[®],

Samil Co., Ltd., Seoul, Korea) 하루 2회, Topical voriconazole (타 병원 제조, 농도 미확인) 하루 5회 점안 치료 중 호전 없어 본원으로 전원되었다. 고혈압과 당뇨가 10년 전부터 있었고, 전립선 암 수술 받은 과거력이 있었으며 다른 안과적 수술 과거력은 없었고 장기간 점안 스테로이드 혹은 점안 마취제 사용 과거력 또한 없었다. 내원 당시 우안 나안 시력 안전수지 20 cm, 안압은 측정할 수 없었으며 좌안 나안 시력 1.0, 안압은 18 mmHg로 측정되었다. 세극등현미경 검사상 각막 중앙부에 상피결손과 함께 눈송이 같은 경계를 가진 3 × 3 mm 크기의 흰색 각막침윤이 관찰되었으나 각막기질의 심한 염증은 동반되지 않았고, 감염성 각막염에서 흔히 볼 수 있는 결막의 충혈이나 전방의 염증세포는 관찰되지 않았다(Fig. 1A, B). KOH 도말 슬라이드검사에서 격벽이 있는 균사가 발견되었으며(Fig. 2A), 가장 아래쪽 각막 병변을 채취하여 함께 시행한 각막생검(corneal biopsy) 상(Fig. 1C) Grocott's methenamine silver stain과 Periodic

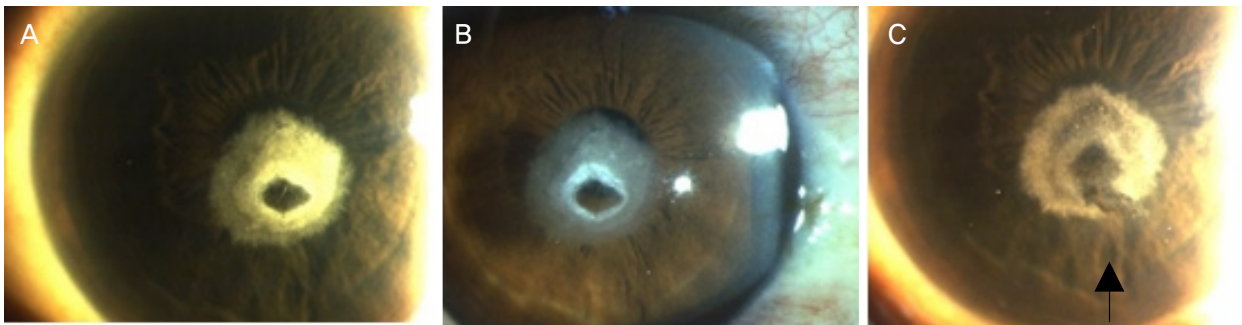


Figure 1. Slit-lamp photography of the right eye at the initial examination. (A) The right eye shows whitish snowflake-like margin of stromal infiltration. (B) Absence of corneal and anterior segment inflammation. (C) Corneal surface of the right eye after corneal biopsy (arrow).

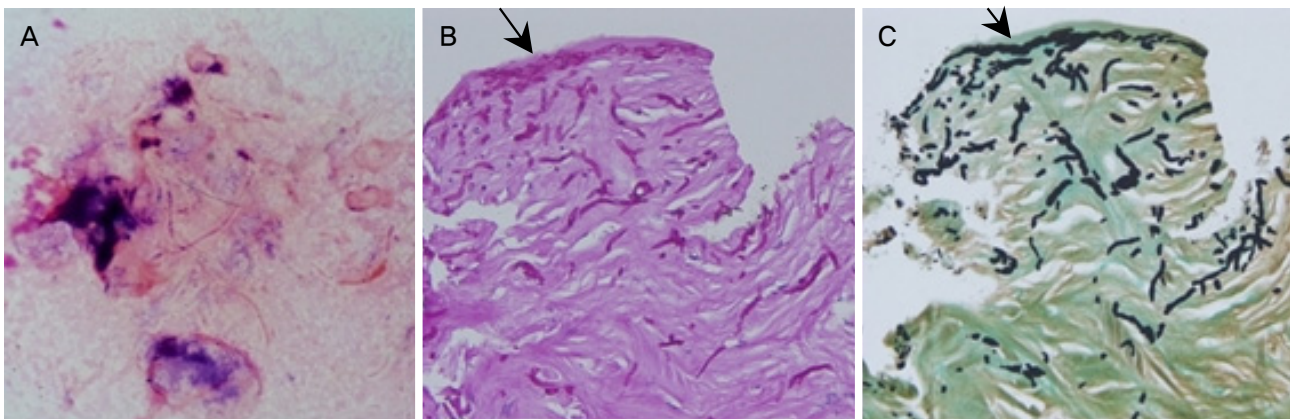


Figure 2. Pathology slides of the corneal tissue. (A) The KOH mount & Gram stain showed plenty of septate hyphae. (B) Corneal biopsy. The organisms stained positive with Periodic acid Schiff (PAS). PAS stain revealed the microbial colonies aggregated in the stroma (arrow). (C) Corneal biopsy. The organisms stained positive with Grocott's methenamine silver (GMS). GMS stain revealed the microbial colonies aggregated in the stroma (arrow). Original magnification (×200).

acid Schiff stain에서 양성 소견을 보였다(Fig. 2B, C). Sabouraud dextrose agar 배지 배양검사에서 전면에 솜털 모양의 회백색 집락이 관찰되며(Fig. 3A), Lactophenol cotton blue 염색 후 현미경적 소견에서 격벽이 있는 균사와 곤봉 모양의 대분생자가 연쇄상으로 배열된 *Alternaria* species가 배양되었다(Fig. 3B). 치료 초기에는 전신적 치료로 Voriconazole (Vfend®, Pfizer, Paris, France) 200 mg을 1일 2회 경구 투여하였으며, 국소적 치료로 1% topical voriconazole (Vfend® 주 사용제, Pfizer 200 mg/vial을 BSS에 희석하여 1% 점안액으로 조제, 차광 처리한 후 냉장 보관)을 1시간 간격으로 2주간

점안, 0.5% moxifloxacin (Vigamox®, Alcon)을 1일 4회 2주간 점안하였다. 죽은조직제거술(debridement)은 처음 내원 시 균 동정검사를 시행하면서 1회, 약물 침투를 위해서 경과 관찰을 4일째, 7일째, 2주째, 4주째에 총 5차례 시행하였다. 치료 2주째 임상양상이 호전되면서 1% topical voriconazole을 2시간 간격으로 점안 변경하여 2개월간 유지하였고, 0.5% moxifloxacin은 1일 4회로 계속 유지하였으며, 경구 voriconazole은 6주까지 사용하였고 이후 중단하였다. 치료 2개월 후 우안 나안 시력이 0.01로 측정되며 병변 부위에 미세한 각막흔적을 남기고 완전히 치료되었다(Fig. 4).

고 찰

감염결정각막병증의 증례는 Gorovoy et al⁷가 1983년에 각막이식술 후 각막이식편 내에서 바늘과 같은 간질 혼탁이 그람 양성구균의 국소 집락과 함께 봉합사를 따라 상피내 성장을 보였으며, 박테리아의 집락에도 불구하고 염증 반응은 보이지 않아 ‘간질내 비감염 세균집락화’라는 용어로 처음으로 보고하였다. 그 후 감염결정각막병증이라는 용어는 Meisler et al⁸에 의해 처음 소개되었는데 그는 임상적 특징과 기본적인 병인학을 연계시켜야 한다고 제시하였고, 조직검사상 3예에서 세균성 집락이 주로 각막 전 간질에서 발견되었고 염증 반응의 결핍이 반복된 증상을 야기한다고 보고하였다. 1993년 Stern¹은 장기간 국소 스테로이드 점안약을 사용하는 경우와 수술에 의해서나 다른 기전(콘택트렌즈 착용, *Acanthamoeba keratitis*)에 의해 발생하는 상피의 결함과 관련된 감염결정각막병증의 증례를 보고하였다. 관련 증례로 69세 여자 환자가 무수정체수포각막

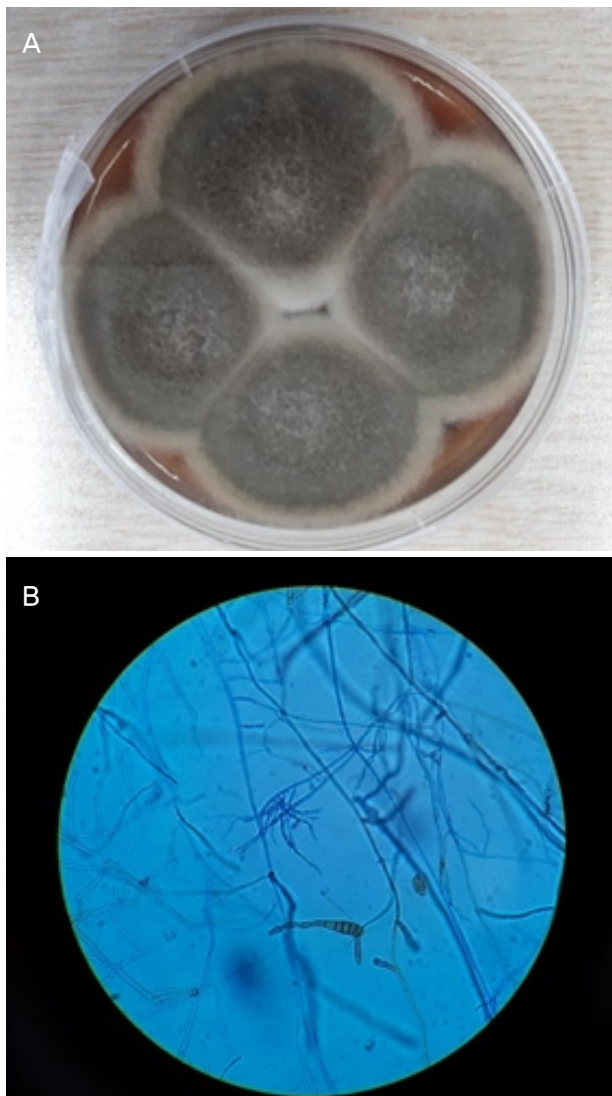


Figure 3. Photograph of *Alternaria* species cultured on Sabouraud dextrose agar plate (A), stained with lactophenol cotton blue (B). (A) Sabouraud dextrose agar plate *Alternaria* species showed typical darkly pigmented (dematiaceous) feathery-like light gray colony. (B) On staining with lactophenol cotton blue, branched acropetal chain and macroconidium were seen.



Figure 4. Slit-lamp photography of the right eye 2 months after treatment. The disease was completely cured, with a minute corneal opacity.

병으로 우안 전체층각막이식술을 시행 받았으며, 수술 후 5개월째 점안 항생제는 끊고 하루에 한 번 국소 스테로이드 점안약만 사용하던 중 각막이식편의 주변부 기질에 회백색의 가지 모양의 혼탁이 발생했으며 각막과 전방에 염증 소견은 없다고 보고하였다.

감염결정각막병증은 무증상이거나 시력 감소, 광 공포증 및 통증 등의 각막염 증상이 나타날 수 있으며 일반적인 감염성 각막염과 비교하여 결막의 충혈이나 인접한 기질의 심한 염증이 동반되지 않는다는 특징이 있다.¹³ 국내에서는 You et al⁹이 *Alternaria* 각막염의 임상양상과 예후에 대한 보고에서 *Alternaria* 각막염 13안 중 4안(30.8%)에서 전방축농이 있다고 하였다. 관련 증례로 70세 남자 환자가 흡이 눈에 튀면서 우안의 시력저하, 통증, 이물감 및 결막충혈을 주소로 내원하였고 각막기질의 절반 이상을 침범한 각막궤양이 있었으며, 궤양 주위에 염증세포의 침윤과 각막의 부종이 관찰되었다. 전방에 염증 반응이 있었고, 각막내피반과 선상의 전방축농이 관찰되었다고 보고하였다. 반면 Rhem et al¹⁰의 *Candida*균에 의한 감염결정각막병증 증례 보고에 의하면 66세 여자 환자가 전체층각막이식술 2주 후에 가지 모양의 각막혼탁이 각막이식편 내로 보였지만, 각막주변부나 전방에 염증 소견은 없었다고 보고하였다. 또한 Ainbinder et al¹¹도 이와 유사하게 75세 남자 환자가 전체층각막이식술 6주 후에 전방에 염증 소견 없이 각막에 흰 가지 모양의 침윤이 보였고, *Candida guilliermondii*에 의한 감염결정각막병증으로 보고하였다. 본 증례에서도 결막의 충혈 소견은 없었으며 전방과 주변 기질에 염증 반응은 보이지 않았다(Fig. 1A, B).

문헌에 기술된 감염결정각막병증의 중요한 특징 중 하나는 미생물이 층간 공간 내에 조밀한 세균 집락을 형성한다는 것이다.³⁻⁵ 세균 집락은 인접한 층판과 각막세포의 구조를 보존하면서 일반적으로 단일 층판을 형성하고 미생물 집락 주변에는 염증세포의 침투가 없으며 다형 핵세포는 소수에 불과하다고 알려져 있다.^{4,5} 본 증례에서도 Grocott's methenamine silver stain과 Periodic acid Schiff stain상 cornea의 층판에 조밀한 세균 집락을 확인할 수 있으며, 염증세포는 거의 보이지 않는다(Fig. 2B, C). 이와는 달리 Christakopoulos et al³는 감염성 각막염의 경우에는 세균성 집락이 다형핵백혈구 및 림프구의 치밀한 염증세포 침윤으로 둘러싸여 있다고 보고하였다.

또 하나의 감염결정각막병증의 특징은 생물막(biofilm)이 염증세포의 화학 주성이나 식균 작용의 억제에 관여한다는 것이다.³⁻⁵ 생물막(biofilm)은 다당류, 단백질, DNA로 구성된 세포 외 기질과 함께 엉킨 채로 표면에 부착된 미생물 군집으로서, Hunts et al⁵의 보고에 의하면 *Streptococcus*

*sanguinis type II*에 감염된 토끼 각막에서 뮤코다당류를 검사한 결과, 감염결정각막병증 병변에서 염증세포 침윤을 예방하는 세포 외 다당류(exopolysaccharide)에 대한 강한 염색이 관찰되었다. Elder et al¹²은 Stevens-Johnson 증후군을 앓고 있는 남자 환자에서 *Candida albicans*에 의한 감염결정각막병증을 보고하면서 추가적인 전자현미경검사로 다당류가 풍부한 생물막을 보고하였다. 본 증례에서는 생물막의 화학적 성분에 대한 추가적인 검사는 시행하지 못하였다.

감염결정각막병증이 의심될 때 병인 병원균은 침윤물의 배양을 통해 결정될 수 있으며 미생물 검사실의 위 음성 가능성을 고려하여 진단을 위해 각막 생검이 필요할 수도 있다.¹² 본 증례에서도 진단을 위하여 각막 생검을 함께 시행하여 각막조직을 염색하였고(Fig. 2B, C), Sabouraud dextrose agar 배지 배양검사에서 *Alternaria*균이 검출되었다(Fig. 3A, B). *Alternaria*는 사람 감염을 흔히 야기하는 색소성사상진균(*Melanized hyphomycetes*)으로 전 세계적으로 분포하며 보통은 토양 등 다양한 서식지에서 발견되는 부생생물(saprophyte)이다. 감염의 종류는 피부나 피하 감염이 가장 많으며 그 뒤로 안구 감염, 부비동염, 손발톱 감염 순이다. 안구나 손발톱 감염은 오염된 환경 및 외상과 관련되며 *Alternaria* 각막염의 가장 흔한 유발 인자는 외상으로 농부나 야외에서 맨손으로 일하는 직업을 가진 사람에서 현재까지 발생하며 흡이나 식물에 우연히 각막외상을 입은 경우가 가장 많다고 알려져 있다.¹³ 본 증례에서 환자는 밭에서 작업 중 흡이 눈에 튀었을 가능성이 높고, 불편감으로 눈을 비비면서 각막상피에 손상이 일어난 것으로 추정되며 이것이 *Alternaria*균 감염에 중요한 원인으로 작용했을 것으로 생각된다.

감염결정각막병증의 치료는 국소 광범위항생제 점안 치료를 시작으로 치료가 불충분한 경우 보조 치료 방법으로 특히 생물막을 대상으로 하는 각막기질 내 항생제 사용,¹⁴ Nd:YAG 레이저가 보고되었으며,¹⁵ *Acanthamoeba*에 의한 감염결정각막병증의 경우에는 좋지 않은 치료 결과로 인하여 66.7%의 높은 비율로 전체층각막이식술이 요구되며, 진균에 의한 감염결정각막병증에서도 치료 후 더 나은 결과를 위해 50%에서 전체층각막이식술이 시행되었다고 보고된다.² *Alternaria* 감염에 대한 항진균제는 일반적으로 voriconazole, itraconazole, posaconazole이 효과적인 것으로 알려져 있고,¹³ 본 증례에서는 초기에 적극적인 항진균제인 voriconazole을 경구와 점안 치료함으로써 좋은 결과를 얻었다. 하지만 향후 환자의 각막혼탁으로 인한 시력저하를 해결하기 위하여 각막이식술이 필요할 수도 있겠다. 결론적으로 본 저자들은 각막수술력이나 장기간 점안제 사용의

과거력이 없는 환자에서 각막외상으로 인해 발생한 감염결정각막병증환자에서 조기에 정확한 원인 진균의 동정과 더불어 적절한 항진균제 사용으로 심한 합병증을 피하고 비교적 좋은 치료 성과를 거두어 본 증례를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Stern GA. Infectious crystalline keratopathy. Int Ophthalmol Clin 1993;33:1-7.
- 2) Porter AJ, Lee GA, Jun AS. Infectious crystalline keratopathy. Surv Ophthalmol 2018;63:480-99.
- 3) Christakopoulos CE, Prause JU, Heegaard S. Infectious crystalline keratopathy histopathological characteristics. Acta Ophthalmol Scand 2003;81:659-61.
- 4) Bispo PJM, Haas W, Gilmore MS. Biofilms in infections of the eye. Pathogens 2015;4:111-36.
- 5) Hunts JH, Matoba AY, Osato MS, Font RL. Infectious crystalline keratopathy. the role of bacterial exopolysaccharide. Arch Ophthalmol 1993;111:528-30.
- 6) Verma K, Vajpayee RB, Titiyal JS, et al. Post-LASIK infectious crystalline keratopathy caused by *Alternaria*. Cornea 2005;24:1018-20.
- 7) Gorovoy MS, Stern GA, Hood I, Allen C. Intrastromal non-inflammatory bacterial colonization of a corneal graft. Arch Ophthalmol 1983;101:1749-52.
- 8) Meisler DM, Langston RHS, Naab TJ, et al. Infectious crystalline keratopathy. Am J Ophthalmol 1984;97:337-43.
- 9) You IC, Kang IS, Yoon KC. Clinical aspect and prognosis of *alternaria* keratitis. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:478-84.
- 10) Rhem MN, Wilhelmus KR, Font RL. Infectious crystalline keratopathy caused by *Candida parapsilosis*. Cornea 1996;15:543-5.
- 11) Ainbinder DJ, Parmley VC, Mader TH, Nelson ML. Infectious crystalline keratopathy caused by *Candida guilliermondii*. Am J Ophthalmol 1998;125:723-5.
- 12) Elder MJ, Matheson M, Stapleton F, Dart JK. Biofilm formation in infectious crystalline keratopathy due to *Candida albicans*. Cornea 1996;15:301-4.
- 13) Pastor FJ, Guarro J. *Alternaria* infections: laboratory diagnosis and relevant clinical features. Clin Microbiol Infect 2008;14:734-46.
- 14) Khan IJ, Hamada S, Rauz S. Infectious crystalline keratopathy treated with intrastromal antibiotics. Cornea 2010;29:1186-8.
- 15) Daneshvar H, MacInnis B, Hodge WG. Nd:YAG laser corneal disruption as adjuvant treatment for infectious crystalline keratopathy. Am J Ophthalmol 2000;129:800-1.

= 국문초록 =

*Alternaria*에 의한 감염결정각막병증

목적: 각막 중심에 발생한 *Alternaria*에 의한 감염결정각막병증 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 66세 남자 환자가 1개월 전에 발일 중 우안에 이물이 튀는 각막외상 후에 지속적인 우안 통증과 시력저하로 내원하였다. 각막수술이나 장기간 스테로이드 점안액 사용의 과거력은 없었다. 각막 중심에 상피결손과 각막기질 주위로 백색의 눈송이 모양의 침윤이 보였으나 심한 기질염증은 없었고, 결막총혈이나 전방염증은 관찰되지 않았다. 도말 배양 및 조직검사상 *Alternaria* 균종이 검출되었다. 1% voriconazole 점안액, 0.5% moxifloxacin 점안액과 경구 voriconazole (400 mg/day)을 이용하여 2개월간 치료 후 병변 부위에 미세한 각막혼탁을 남기고 완치되었다.

결론: 저자들은 국내에서 보고된 적 없는 *Alternaria*에 의한 감염결정각막병증 1예를 성공적으로 치험하였기에 이를 보고하는 바이다. <대한안과학회지 2019;60(11):1112-1116>

홍혜진 / Hye Jin Hong

대구파티마병원 안과
Department of Ophthalmology,
Daegu Fatima Hospital

