

전층각막이식 환자에서 발병한 *Paecilomyces lilacinus* 진균 각막염 1예

A Case of Fungal Keratitis Caused by *Paecilomyces lilacinus* after Penetrating Keratoplasty

원재연¹ · 신지영¹ · 황제형² · 주천기¹

Jae Yon Won, MD¹, Ji Young Shin, MD¹, Je Hyung Hwang, MD², Choun-Ki Joo, MD, PhD¹

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과 및 시과학교실 시과학연구소¹, 인제대학교 의과대학 상계백병원 안과학교실²

Catholic Institute for Visual Science, Department of Ophthalmology and Visual Science, Seoul St. Mary's Hospital,

The Catholic University of Korea College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To report a case of corneal ulcer caused by *Paecilomyces lilacinus* after penetrating keratoplasty.

Case summary: A 67-year-old male with a history of penetrating keratoplasty in the left eye 7 years prior and re-penetrating keratoplasty in the left eye due to graft failure in June 2013, visited our clinic for ocular pain and conjunctival injection in the left eye 3 days in duration. Corneal scrapings were performed for Gram and fungal stains and cultures. The patient was admitted to the hospital for hourly topical fortified ceftazidime and amphotericin B. Despite intensive topical therapy, no improvement was observed. Three days later, fungal culture confirmed *Paecilomyces lilacinus* and topical voriconazole was prepared from the intravenous formulation and was administered topically and intravenously. Despite medical therapy with voriconazole, perforation occurred requiring a tectonic keratoplasty.

Conclusions: Keratitis caused by *Paecilomyces lilacinus* is difficult to eradicate and refractory to amphotericin B. We suggest early use of topical eyedrops, intracameral, and intravitreal injections of voriconazole may be an appropriate treatment for patients with *Paecilomyces lilacinus* keratitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(9):1384-1387

Key Words: Corneal ulcer, *Paecilomyces lilacinus*, Penetrating keratoplasty

진균 각막염은 세균 각막염과 달리 초기 증상이 심하지 않고 상피의 결손 없이도 침입이 가능하며, 진단이 배양을 통해 이루어져 시간이 오래 걸리기 때문에 진단과 치료가

쉽지 않은 것으로 알려졌다.¹ *Paecilomyces* 균종은 주로 안 내수술이나 외상 후 안구감염을 일으키는 균주로 각막염의 원인이 되는 경우는 드물며 기존의 상품화된 항진균 점안 제에 내성이 있는 것으로 알려졌다.² Voriconazole (Vfend®, Pfizer, Sandwich, U.K) 점안액은 새로운 triazole계열의 항진균제로 현재 경구약과 정맥주사용으로 사용되고 있으며, *Paecilomyces* 균종의 안구 감염 시 치료에 효과적이라고 알려졌다.³ 본 저자는 각막이식술 후 발병하여 기존의 항진균제 치료와 voriconazole 점안액에 반응하지 않고 빠르게 진행한 *Paecilomyces lilacinus*에 의한 각막염을 경험하여 이를 보고하고자 한다.

■ Received: 2014. 4. 11. ■ Revised: 2014. 5. 27.

■ Accepted: 2014. 7. 17.

■ Address reprint requests to Choun-Ki Joo, MD, PhD
Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, #222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: 82-2-2258-1188, Fax: 82-2-599-7405
E-mail: ckjoo@catholic.ac.kr

* This study was presented as an e-poster at the 110th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

© 2014 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.

증례보고

내원 7년 전 좌안 각막혼탁으로 좌안 전층각막이식술 후

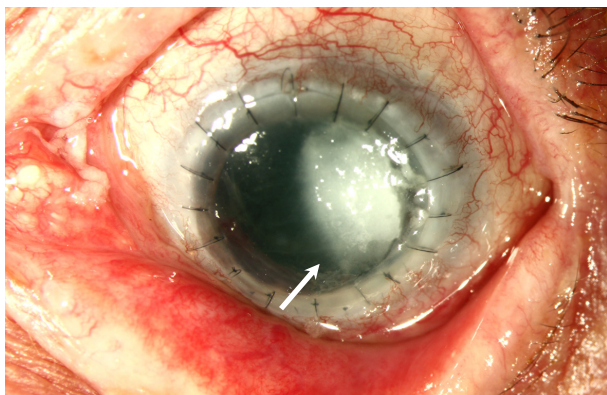


Figure 1. Pre-therapeutic photograph. 3.8×6 mm sized corneal ulcer with feathery margin (arrow) and deep stromal infiltration were observed on initial presentation.

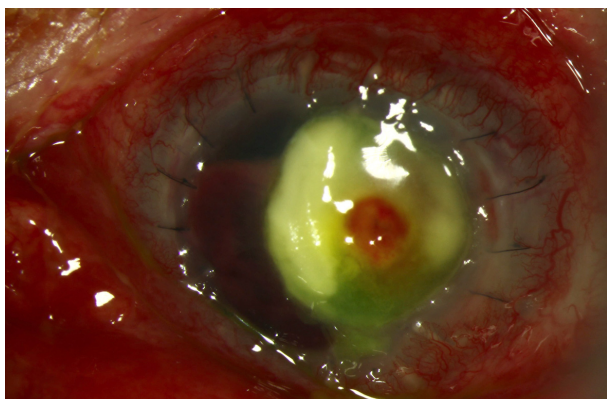


Figure 2. Post-therapeutic photograph (8 days). Corneal perforation and collapsed anterior chamber was observed after using voriconazole eyedrop for 2 days.

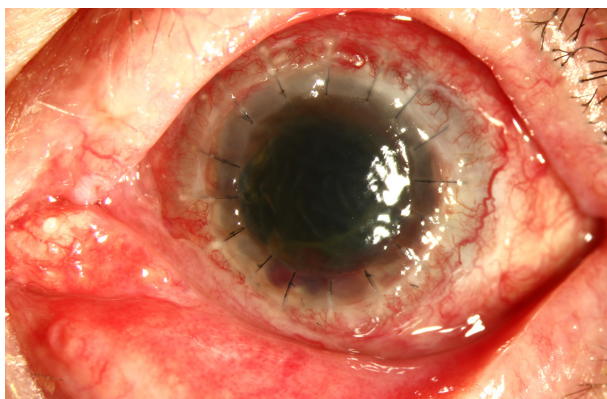


Figure 3. Post-therapeutic keratoplasty photograph. Well grafted cornea and slight descemet membrane (DM) folding was observed at 7 days after penetrating keratoplasty. And there was no infection sign in left eye.

이식 실패로 내원 2주 전 두 번째 좌안 전층각막이식술을 받은 67세 남자 환자가 내원 3일 전부터 발생한 좌안의 열감, 통증 및 이물감을 주소로 본원 외래로 방문하였다. 안과검사에서 나안시력은 우안 0.1, 좌안 안전 수지 50 cm이었고 최대교정시력은 우안은 0.15였고, 좌안은 교정되지 않았다. 비접촉안압계로 측정한 안압은 우안 12 mmHg, 좌안 8 mmHg이었으며 세극등 현미경 검사상 좌안에 결막 충혈을 보였고, 각막에 3.8×6 mm 크기의 각막상피 결손과 결손 주위로 건조하고 거친 느낌의 각막 표면과 깃털 모양의 각막기질 침윤 소견을 보였다(Fig. 1). 전방내 경한 염증반응이 있었고, 이외에 특이한 소견은 보이지 않았다. 그람염색 및 KOH 도말검사와 균 배양 그리고 감수성검사를 하였고 KOH 도말검사는 음성이었다. 이후 moxifloxacin (Vigamox®, Alcon, USA) 점안액, fortified amphotericin B 점안액과 fortified ceftazidime 점안액을 2시간마다 점안하기 시작하였다. 3일 뒤 좌안 시력은 안전수동으로 저하되었고 각막 침윤이 심해지고 전방의 염증반응이 진행되었다. 세균배양 검사상 *Paecilomyces lilacinus*가 동정되어 voriconazole (Vfend®, Pfizer, Sandwich, U.K) 항진균제 정주 및 점안을 시작하였으나 2일 뒤 각막천공이 발생하여 전방내 voriconazole 주사 및 각막이식을 시행하였고 수술 후 voriconazole 정주 및 점안을 유지하였다(Fig. 2). 점안제나 전방주입에는 정맥주 사용 voriconazole을 점안제는 5% 농도로, 전방주입 시에는 100 µg/0.1 cc로 희석하여 사용하였다. 각막이식 7일 뒤 좌안 나안 시력은 안전수지 50 cm로 교정되지 않았고, 비접촉 안압계로 측정한 좌안 안압은 8 mmHg로 측정되었으며 각막염의 재발소견은 보이지 않았다(Fig. 3). 수술 후 1달째 환자의 좌안 교정시력은 0.15였고 좌안의 각막 상피결손 및 침윤 소견 보이지 않았으며 안정된 상태를 유지하였다.

고 찰

진균 각막염은 점안용 스테로이드, 콘택트렌즈 사용, 외상, 안내수술 후 흔히 발생하며^{4,6} 감염성 각막염의 6-20%를 차지하고,⁶ 일반적으로 natamycin, amphotericin B, voriconazole 등의 항진균제를 사용하여 치료한다. 세균성 각막궤양이나 헤르페스 각막염과 유사한 경우가 있어 다른 치료를 받다가 상당히 진행된 후 치료를 하는 경우가 많다. 전안부 감염의 가장 흔한 진균은 효모균으로는 *Candida*, 사상균으로는 *Fusarium*, *Aspergillus*, *Alternaria* 등이 있고, 이상성 사상균으로는 *Curvularia* 등이 알려졌다. 일반적으로 진균각막염의 치료는 polyene 계열의 항진균제인 natamycin, amphotericin B가 사용되었다. natamycin은 각막심부까지의 투과율이 낮으며 *Fusarium*에 효과적으로 점안용으로만 사용이 가능하

다. amphotericin B는 *Candida*, *Aspergillus*에 효과적으로 점안 및 전방내 주입, 결막하 주사, 전신투여가 가능하다. amphotericin B 전방내 주입술은 각막내피에 독성을 일으키지 않으며 기존의 항진균제 점안에 반응하지 않는 진균 각막염에 효과적인 것으로 알려졌다.^{4,7} Voriconazole은 triazole 계열 항진균제로 cytochrome P450-dependent 14 α sterol demethylase를 억제하여, 진균의 세포막 생성과 세포 성장에 필수적인 ergosterol의 생합성 과정의 중요한 단계의 진행을 차단하여 항진균 작용을 하며,⁸ 경구로 복용하였을 경우에도 좋은 안내 침투력을 가진다고 알려졌고, 점안 투여 외에도 유리체강내 및 전방내 투여가 가능하다.^{9,10}

Voriconazole은 natamycin, amphotericin B 등의 기존 항진균제에 비해 낮은 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)를 갖고 있으며, 전신사용 시 용량과 비례하여 간효소 및 피부발진 등의 부작용이 보고되고 있으나 그 정도는 심하지 않은 것으로 알려졌다.^{11,12} 또한 광범위한 항진균력을 가져 fluconazole에 반응하지 않는 *Candida* species, *Aspergillus* species, *Scedosporium* species, *Fusarium* species, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* 등의 진균주에 감수성이 높은 것으로 알려졌다.⁸

*Paecilomyces*는 토양진균으로 면역저하된 사람에게 감염될 수 있고, 안외상 또는 수술 후 각막염 등의 안내 감염을 일으킨다.¹³ 그중 *Paecilomyces lilacinus*, *Paecilomyces farinosus*, *Paecilomyces marquandii*, *Paecilomyces variotti*, *Paecilomyces viridis* 등이 각막염을 유발한다.¹⁴ *Paecilomyces lilacinus*에 의한 각막염은 안구천공 및 안내염을 유발할 수 있는 질환으로 기존의 natamycin, amphotericin B, fluconazole, ketoconazole 등의 항진균제에 반응하지 않는 것으로 알려졌다.¹³

국내에서는 1987년 변등이 *Paecilomyces*에 의한 각막염 1예를 보고하였으나 amphotericin B 점안만으로 완치되었고, 질환의 진행이 빠르지 않아 치료방법과 예후가 본 증례와 달랐다.¹⁵ 본 증례는 각막이식 수술 후 점안 및 경구 스테로이드를 사용하고 있던 환자로 스테로이드의 사용이 병의 빠른 진행에 영향을 주었을 것으로 생각한다. 또한 본 증례에서 사용한 5% voriconazole 점안액은 기존의 문헌보다 높은 농도로, 높은 조직내 농도를 얻는 데 도움이 되었을 것으로 생각하며 높은 농도로 인한 부작용은 없었다.^{16,17}

Sponsel et al¹⁸은 동물 실험에서 voriconazole 점안이 *Paecilomyce* 각막염에 효과적임을 밝혔고, Deng et al¹³은 voriconazole 점안액 및 전방내 주사, 안내주사를 통해 전층 각막이식술 후 발생한 *Paecilomyces lilacinus*에 의한 각막염을 효과적으로 치료하였다고 보고하였다.

본 증례에서는 진균 각막염을 의심하여 배양검사 결과가 나오기 전 amphotericin B 점안액을 이용해 치료하였으나 반응이 없었고 배양검사상 *Paecilomyces lilacinus*가 검출된 뒤 voriconazole 점안액 및 정맥주사를 사용하였으나 voriconazole 점안 2일만에 각막 천공이 발생하여 치료적 전층 각막이식술 및 전방내 voriconazole 주사를 시행하였다. *Paecilomyces lilacinus*에 의한 각막염 발병 시 안구천공 및 안내염을 유발될 수 있으므로 voriconazole 점안액의 사용만이 아닌 전방내 주사 및 안내주사 등의 보다 적극적인 치료를 고려해야 한다. 하지만 점안제 및 전방내 주사 시 안전한 치료제로 사용되기 위해서는 사용농도에 대한 실험과 다양한 농도에서의 사용경험이 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Lee DC, Lee JW, Chang SD. A case of fusarium keratitis treated with moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution. J Korean Ophthalmol Soc 2012;53:338-41.
- 2) Kozarsky AM, Stulting RD, Waring GO 3rd, et al. Penetrating keratoplasty for exogenous *Paecilomyces* keratitis followed by post-operative endophthalmitis. Am J Ophthalmol 1984;98:552-7.
- 3) Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, et al. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. Br J Ophthalmol 2008;92:871-8.
- 4) Srinivasan M. Fungal keratitis. Curr Opin Ophthalmol 2004;15:321-7.
- 5) Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. Bull World Health Organ 2001;79:214-21.
- 6) Oh DH, Kim JC, Chun YS. A case of fusarium deep keratitis following scleral graft. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:606-10.
- 7) O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Clanton JA. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. Curr Eye Res 1986;5:877-82.
- 8) Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, et al. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. Br J Ophthalmol 2008;92:871-8.
- 9) Aydin S, Ertugrul B, Gultekin B, et al. Treatment of two post-operative endophthalmitis cases due to *Aspergillus flavus* and *Scopulariopsis* spp. with local and systemic antifungal therapy. BMC Infect Dis 2007;7:87.
- 10) Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. Ann Pharmacother 2000;34:1032-43.
- 11) Jurkunas UV, Langston DP, Colby K. Use of voriconazole in the treatment of fungal keratitis. Int Ophthalmol Clin 2007;47:47-59.
- 12) Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis 2003;36:630-7.
- 13) Deng SX, Kamal KM, Hollander DA. The use of voriconazole in the management of post-penetrating keratoplasty *Paecilomyces* keratitis. J Ocul Pharmacol Ther 2009;25:175-7.
- 14) Pastor FJ, Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. Clin Microbiol Infect 2006;12:948-60.
- 15) 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.
- 16) Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, et al. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. Am J Ophthalmol 2007;143:151-3.
- 17) Ozbek Z, Kang S, Sivalingam J, et al. Voriconazole in the management of Alternaria keratitis. Cornea 2006;25:242-4.
- 18) Sponsel W, Chen N, Dang D, et al. Topical voriconazole as a novel treatment for fungal keratitis. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:262-8.

= 국문초록 =

전충각막이식 환자에서 발병한 *Paecilomyces lilacinus* 진균 각막염 1예

목적: 전충각막이식술 후 발생한 *Paecilomyces lilacinus*에 의한 각막염 1예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 내원 7년 전 좌안 각막혼탁으로 좌안 전충각막이식술 후 이식 실패로 내원 2주 전 두 번째 좌안 전충각막이식술을 받은 67세 환자가 내원 3일 전 시작된 통증, 이물감과 충혈을 주소로 본원에 내원하였다. 각막찰과표본을 얻어 균 도말 검사 및 배양검사를 시행하였고 moxifloxacin, ceftazidime, amphotericin B를 점안하며 치료하였다. 균 배양검사상 *Paecilomyces lilacinus*가 배양되었으며 감수성 검사상 voriconazole에 감수성이 있어 voriconazole 점안액으로 치료하였으나 치료 2일째 각막천공이 발생하여 전충각막 이식술 및 전방내 voriconazole 주사 후 치료되었다.

결론: *P. lilacinus*에 의한 각막염은 진행이 매우 빠르며 Amphotericin B 등의 기존 항진균제 점안과 정주 등의 치료에 잘 반응하지 않고 각막천공이 발생하였다. *P. lilacinus*에 의한 각막염 발병 시 빠른 voriconazole 안약 사용 및 전방내 항진균제 주사 등의 보다 적극적인 치료를 고려해야 한다.

〈대한안과학회지 2014;55(9):1384-1387〉
