항바이러스제 점안에 의한 안독성: 6증례들의 임상 소견 및 경과 관찰

Ocular Toxicity Induced by Topical Antivirals: Clinical Manifestation and Follow-up of 6 Case Series

이지혜 · 조양경

Ji Hye Lee, MD, Yang Kyung Cho, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 안과 및 시과학교실

Department of Ophthalmology, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Purpose: We report six cases of ocular toxicity following treatment with topical antiviral agents for herpes epithelial keratitis.

Case summary: Among 47 patients with a diagnosis of herpes simplex epithelial keratitis treated between July 1, 2018, and June 10, 2020, five patients treated with 1% trifluridine and one patient treated with 3% acyclovir showed ocular toxicity. These six patients showed repeated aggravation and slow recovery throughout the period of treatment with topical antiviral agents over 1 month. Total duration of treatment was 6.0 ± 1.8 weeks since the additional diagnosis of ocular toxicity due to antivirals in these six patients.

Conclusions: Use of topical antiviral agents for extended periods showed ocular toxicity. In particular, 1% trifluridine showed frequent toxicity in the cornea, conjunctiva, and eyelid, which required special care and attention.

Ann Optom Contact Lens 2021;20(2):79-83

Key Words: Acyclovir; Contact dermatitis; Toxic keratoconjunctivitis; Trifluridine

안과에서 사용되는 점안 약제들은 처음에는 약제 효과에 의해 임상양상이 호전되는 것을 보이나, 지속적으로 사용 시 약제독성에 의해 임상 소견을 판단하는 데 혼동을 준다.^{1,2} 따라서 진료 경과 중 기저질환의 악화인지, 약제에 의한 독성인지 구분하기 어려울 때가 많고, 약제에 의한 알레르기나 독성반응은 약제를 사용하는 기간이나 농도, 빈도

등에 따라 매우 심하게 발생하는 경우가 있다.¹

외래 진료 중 빈번하게 볼 수 있는 단순포진바이러스각막염 중 각막중심부에 오는 수지상 상피각막염은 대개 약을 쓰지 않아도 저절로 일정 기간 앓은 후 낫는 경우가 많고, 점안 항바이러스제에 잘 반응하여 각막에 발병하였을 시점부터 완치까지의 기간은 길지 않다.^{2,3} 반면, 주변각막부에 오는 수지상각막염이나 비전형적인 단순포진바이러스 상피각막염은 중심부에 올 때보다 치료 기간이 길고 치료가 어려울 수 있다.^{2,3}

헤르페스각막염치료에 쓰였던 약제는 idoxuridine, vidarabine, trifluridine, acyclovir, ganciclovir, 그리고 bromovinyldeoxyuridine 등이 있으며, 현재 점안 약제로 가장 빈번하게 쓰이는 약제는 trifluridine, acyclovir, 그리고 ganciclovir이다.² 이 약제들 중 acyclovir와 ganciclovir는 바이러스

■ Received: 2021. 2. 1.

■ Revised: 2021. 4. 30.

■ Accepted: 2021. 5. 2.

■ Address reprint requests to **Yang Kyung Cho, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, #93
Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea
Tel: 82-31-240-7340, Fax: 82-31-251-6225
E-mail: yangkyeung@hanmail.net

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

Copyright © 2021, The Korean Optometry Society
The Korean Contact Lens Study Society

© Annals of Optometry and Contact Lens is an Open Access Journal. All articles are 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.

에만 선택적으로 작용하여 정상세포에는 독성이 덜하다고 알려져 있는 반면, trifluridine은 정상세포에도 작용하여 약제독성이 나타나기 쉬운 것으로 알려져 있다.^{2,4,5}

저자들은 단순포진바이러스각막염으로 진단하여 항바이러스 점안제를 사용한 후 약제독성에 의한 각결막염 및 접촉성 피부염을 나타낸 6안의 다양한 증례들을 경험하여 이를 보고하는 바이다. 항바이러스제 점안치료에 의한 안독성에 관한 증례군, 특히 trifluridine 안독성은 해외 문헌에 보고되어 알려져 있으나, 아직까지 국내 문헌에는 보고된 적이 없다. 본 논문은 24개월간의 장기간 동안 외래에서 치료받았던 단순포진 상피각막염 환자 중 안독성이 관찰된 증례 보고로서 안독성의 양상, 빈도, 원인이 되는 항바이러스제의 종류를 파악할 수 있어 향후 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

증 례

본 증례보고는 본원의 임상연구윤리위원회(IRB)에 의해 승인되었다(VC20RISI0106). 2018년 7월 1일부터 2020년 6월 10일까지 본원 안과에서 단순포진바이러스에 의한 상피각막염치료를 위해 국소 항바이러스제를 점안한 환자 중 안독성을 보인 환자들에 대한 증례보고이다. 단순포진바이

러스에 의한 상피각막염으로 진단을 받은 환자들 중, 치료를 위해 항바이러스 점안을 시작한 후 한 달 이상 상피각막염의 느린 회복이나 악화가 지속되면서 독성 각결막염 및 접촉성 피부염을 보인 환자를 안독성을 나타낸 환자로 기준하여 그 임상 소견 및 경과 관찰을 보고하는 바이다. 전체 24개월간의 외래 경과 관찰 중 단순포진바이러스에 의한 상피각막염으로 진단을 받은 환자는 47명이었고, 그중 23명은 3% acyclovir (Herpecid®, Samil Pharm., Seoul, Korea)를, 10명은 0.15% ganciclovir (Virgan®, Thea, Clermont-Ferrand, France)를 그리고 14명은 1% trifluridine (Ocufridine®, Samil Pharm., Seoul, Korea)을 점안하였다. 전체 47명의 환자에서 3% acyclovir를 사용한 23명 중 1명(4.34%)이, 1% trifluridine을 사용한 전체 14명의 환자 중 5명(35.71%)이 안독성을 보였다. Table 1에 항바이러스 점안치료 후 안독성을 보인 6명에 대한 기본 정보 및 경과가 요약되어 있으며, 그 6명의 환자에서 지연된 치료 경과가 보였다. 이 중 1% trifluridine을 사용했던 증례 1과 증례 2, 그리고 3% acyclovir를 사용했던 증례 6번 환자의 안과적 소견과 임상 경과는 다음과 같다.

1번 증례

40세 여자 환자가 수년 전 망막분지정맥폐쇄가 있어 외

Table 1. Summary of the six patients who showed ocular toxicity after topical antiviral treatment

Case number	Age/sex	Topical antiviral agent	Duration of topical antiviral use	Appearance of toxicity	Treatment	Treatment duration after diagnosis of toxic, blepharokerato conjunctivitis	Combined topical eyedrops
1	40/F	1% trifluridine	2 months	Follicular conjunctivitis, eye lid dermatitis, superficial punctate keratitis	Stop all eyedrops, add oral antihistamine, oral steroid, dermal steroid ointment	2 weeks	None
2	37/M	1% trifluridine	1 month	HSV epitheliopathy, follicular conjunctivitis, dermatitis	Add oral antihistamine, oral steroid	1 week	1.5% levofloxacin
3	27/M	1% trifluridine	1 month	HSV epitheliopathy, follicular conjunctivitis, diffuse superficial punctate erosion	Stop all eye drops	1 week	0.5% moxifloxacin
4	95/F	1% trifluridine	1 month	HSV epitheliopathy, diffuse epithelial erosion	Stop 1% trifluridine, add 50% autologous serum eye drop	1 week	Latanoprost (50 µg/mL)
5	39/M	1% trifluridine	1 month	HSV epitheliopathy, diffuse superficial punctate erosion	Stop all eyedrops	2 weeks	None
6	78/F	3% acyclovir	1 month	follicular conjunctivitis, superficial punctate erosion	Stop all eyedrops, add 50% autologous serum eye drop, topical antihistamine	1 week	None

F = female; M = male; HSV = herpes simplex virus.

래 경과 관찰 중이었으며, 약 2개월 전부터 우측 안검 주변 수포 및 발적 소견을 보여, 경구 항바이러스제와 1% trifluridine 점안약을 하루 4회 사용하였다. 그러나 치료 중 호전과 악화가 지속적으로 반복되었으며, 다시 우측 상, 하안검의 피부 수포가 관찰되고 지속적인 1% trifluridine의 국소 점안 및 acyclovir 800 mg 하루 5회, famciclovir 750 mg 하루 1회 경구투여에도 호전되지 않는 임상양상을 보였다. 우안 및 좌안의 교정시력은 0.8/1.0, 안압은 15/13 mmHg였으며 세극등현미경검사에서 심한 여포결막염 및 부종, 표재성 각막염, 우측 안검의 심한 발적, 경화, 수포와 각질이 관찰되었다(Fig. 1A, B). 약제독성이 의심되어 2개월 동안 써왔던 1% trifluridine과 경구 항바이러스제를 즉시 중단하고, 경구 항히스타민제와 경구 스테로이드 및 스테로이드 피부 연고를 사용하였다. 환자는 1% trifluridine에 의한 안독성으로 진단된 후 2주에 걸쳐 점차 회복되었다.

2번 증례

37세 남자 환자가 1개월 전부터 시작된 좌안의 충혈 및 시력저하를 주소로 단순포진바이러스각막염 의심하에 경구 및 국소 항바이러스제를 사용하였으나, 약물 용량에 따라 증상 완화 및 악화가 반복되는 양상을 보였다. 환자는 1개월 동안 1% trifluridine 점안약(1일 4회) 및 1.5% levofloxacin 점안약을 사용하였고 경구 acyclovir 200 mg, 하루 5회를 최근 2주간 복용하였다. 우안 및 좌안 교정시력 0.8/1.0, 안압 10/13 mmHg였다. 세극등현미경검사에서 각막하부에 각막상피의 불규칙한 혼탁을 보였고(Fig. 1C), 중증도 여포결막염 및 충혈, 각막혼탁 주변의 표재성 각막염이 관찰되었으며, 안검의 경화 및 각질화가 관찰되었다(Fig. 1D, E). 약제독성이 의심되어 1개월 동안 사용하였던 약제를 전부 중단하고, 경구 스테로이드와 경구 항히스타민제로 치료한 후 1주일 만에 기존 수지상각막염을 앓았던

Figure 1. Case 1 (A, B). (A) Severe chemosis, follicular conjunctivitis and superficial punctate keratitis during treatment with topical 1% trifluridine. (B) Redness, thickening, bleb and crust of eye lid during treatment with topical 1% trifluridine. Case 2 (C-E). (C) Corneal epithelial irregularity and opacity during treatment with topical 1% trifluridine. (D) Faint fluorescein staining in the center of dendrite during treatment with topical 1% trifluridine. (E) Edematous thickening, bleb and crust of eyelid during treatment with topical 1% trifluridine. Case 6 (F, G). (F) Diffuse superficial punctate keratitis with fluorescein staining during treatment with topical 3% acyclovir. (G) Superficial punctate keratitis during treatment with topical 3% acyclovir.

부위에 남은 혼탁 외 각결막 및 안검은 회복을 보였다.

6번 증례

78세 여자 환자가 좌안 단순포진바이러스각막염의 치료로 4주간 3% acyclovir 안연고를 사용하였으나 호전되지 않아 내원하였다. 초진 시 우안 및 좌안의 교정시력은 0.2/0.16이었으며, 안압은 9/10 mmHg였다. 세극등현미경검사상 결막의 여포결막염과 각막에 소용돌이 모양의 표재성 각막미란이 전체적으로 관찰되었다(Fig. 1F, G). 약제를 전부 끊고 눈물점 마개와 50% 자가혈청 점안약과 국소 항히스타민제를 점안하였으며, 약 1주일 후 각결막 회복을 확인할 수 있었다. 회복할 때 교정시력은 0.2/0.4였다.

고 찰

단순포진바이러스에 의한 상피각막염은 대개 특별한 치료 없이 나을 수 있지만, 항바이러스제를 적절한 시기에 사용하면 신속한 치료에 도움이 된다.^{2,6} 정상 면역을 가진 사람의 경우 상피각막염 치료 시 항바이러스제 사용 후 2주 이상 치료 기간이 소요되는 경우는 드물다.² 일반적으로 항바이러스제는 10일에서 14일 정도 지속되고, 사용한 지 5일에서 7일 후부터는 항바이러스제의 빈도를 줄여서 사용하게 된다.^{2,3} 2주 이상 항바이러스제의 사용에도 불구하고 낫지 않는 상피각막염의 세극등현미경 양상이 수지상 모양을 보이기는 하지만, 궤양성 병변이 아니라면 이 병변은 바이러스가 없는, 즉 이미 치료가 되었으나 비정상적인 상피를 보이는 단순포진바이러스 수지상 각막상피증으로 보아야 한다.² 많은 경우 병변의 악화나 불충분한 치료로 오인이 되어 지속적으로 항바이러스 약제를 연장해서 점안하게 되며, 또 다른 약제를 추가 사용하게 되어 독성 각결막염으로 진행하게 된다. 본 증례의 환자들도 경과 도중 이러한 수지상 각막상피병증을 보였다.

반면 2주 이상의 치료 후 궤양성 상피병변을 보이면서, 궤양의 모양이 수지상이 아닌 주변이 매우 매끈한 경계를 보이는 경우에는 신경영양 각막염을 염두에 두어야 한다.² 또한 오랫동안 상피병변이 낫지 않는 경우 trifluridine의 약제 내성을 생각해 볼 수 있으나, 면역이 저하된 환자를 제외하면 일반적으로 단순포진바이러스 상피각막염에서 trifluridine에 대한 내성은 매우 드물다.^{7,8}

현재 안과에서 단순포진바이러스각막염에 사용되는 주된 점안약제로는 1% trifluridine, 3% acyclovir, 0.15% ganciclovir 등이 있다.^{2,6} Trifluridine은 항암제로 개발되었으나 후에 항바이러스 효과가 입증된 약제로서 단순포진바이러스에 의한 상피각막염에 매우 효과적으로, 단순포진바이러

스치료에 있어 1차 선택 약제로 사용되어 왔다.^{2,3,6} 작용기전은 thymidine analogue로 바이러스 핵산에 병합이 되어 비정상적인 단백질을 만들어 냄으로써 바이러스의 증식을 방해하는 것이며, 이는 바이러스만 아니라 정상 각막세포에도 같이 병합이 되어 각막세포에 독성을 나타내기 쉽다.^{5,9-12} 알려진 독성으로는 표재성 상피각막염, 눈물점 수축 및 폐쇄, 여포결막염, 국소화된 접촉 피부염 등이 있다.^{1,2,12} 반면, acyclovir와 ganciclovir는 바이러스에만 선택적으로 작용하여 정상 세포에는 독성이 적으며,^{1,2,5} 바이러스에 감염된 세포에 의해 활성화되고 정상적인 각막세포에서는 활성화되지 않아 독성이 덜 나타나게 된다.

본 증례에서도 3% acyclovir를 사용하였던 환자가 보인 독성 각결막염은 trifluridine에 의한 다른 증례보다 임상적으로 더 경한 양상을 보였다. 증례에서 보이는 바와 같이, trifluridine을 사용한 14명 중 5명(35.7%)이 지연된 치유와 더불어 독성반응을 보였다. 사용되었던 1% trifluridine 안약에는 항바이러스 효과를 나타내는 주성분 이외에도 보존제인 benzalkonium chloride 성분(0.01%) 등 다양한 물질이 포함되어 있으나, 이는 장기간 사용하는 상품화된 다른 안약제에도 포함된 낮은 농도이며 본 논문의 관찰 기간 동안 단 한 명의 독성반응도 나오지 않았던 0.15% ganciclovir에서도 0.007%의 비슷한 농도로 포함되어 있어 benzalkonium chloride는 의미 있는 각결막 독성을 나타내지는 못한 것으로 생각된다.^{1,13} 본 논문의 증례 1과 증례 2의 환자에서는 1% trifluridine 장기간 사용시 각결막염 이외에 접촉성 피부염도 확인되었다.

본 증례의 6명 환자에서 전체 치료 기간, 즉 단순포진바이러스각막염의 치료를 위해 항바이러스를 점안하던 중 독성 각결막염으로 추가 진단된 후 최종적으로 각막이 호전을 보일 때까지 소요된 기간(6.0 ± 1.8 주)이 길어졌다. 그 이유는 바이러스 없이, 비정상적인 상피만을 보이는 치료된 상태인 단순포진바이러스 수지상 각막상피병증을 치유가 안 된 병변으로 간주하여 지속적으로 항바이러스제를 점안하였기 때문에 항바이러스제로 인한 약제독성에 대한 치료를 시행해야 했기 때문이다. 본 연구의 결과에서 알 수 있듯이 항바이러스제를 점안하며 경과 관찰할 경우에는 단순포진바이러스 상피각막염의 경과가 나아지기 시작하면, 빠른 판단하에 약제 용량이나 횟수를 줄여가며 면밀한 관찰을 하여야 독성 각결막염이 생기는 것을 방지할 수 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Toxic conjunctivitis.

- Cornea, 3rd ed. Maryland Heights: Mosby Elsevier, 2011; chap. 53.
- 2) Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Viral conjunctivitis. Cornea, 3rd ed. Maryland Heights: Mosby Elsevier, 2011; chap. 44.
 - 3) Roozbahani M, Hammersmith KM. Management of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29:360-4.
 - 4) Sahin A, Hamrah P. Acute herpetic keratitis: what is the role for ganciclovir ophthalmic gel? *Ophthalmol Eye Dis* 2012;19:23-34.
 - 5) Moreira LB, Oliveira C, Seitz B, et al. In vitro effects of antiviral agents on human keratocytes. *Cornea* 2001;20:69-72.
 - 6) Kaufman HE, Varnell ED, Thompson HW. Trifluridine, cidofovir, and penciclovir in the treatment of experimental herpetic keratitis. *Arch Ophthalmol* 1998;116:777-80.
 - 7) Carter SB, Cohen EJ. Development of herpes simplex virus infectious epithelial keratitis during oral acyclovir therapy and response to topical antivirals. *Cornea* 2016;35:692-5.
 - 8) Turner LD, Beckingsale P. Acyclovir-resistant herpetic keratitis in a solid-organ transplant recipient on systemic immunosuppression. *Clin Ophthalmol* 2013;7:229-32.
 - 9) Maudgal PC, Van Damme B, Missotten L. Corneal epithelial dysplasia after trifluridine use. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;220:6-12.
 - 10) Novitskaya ES, Dean SJ, Craig JP, Alexandroff AB. Current dilemmas and controversies in allergic contact dermatitis to ophthalmic medications. *Clin Dermatol* 2011;29:295-9.
 - 11) Grey KR, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to ophthalmic medications: relevant allergens and alternative testing methods. *Dermatitis* 2016;27:333-47.
 - 12) Holdiness MR. Contact dermatitis from topical antiviral drugs. *Contact Dermatitis* 2001;44:265-9.
 - 13) Okahara A, Kawazu K. Local toxicity of benzalkonium chloride in ophthalmic solutions following repeated applications. *J Toxicol Sci* 2013;38:531-7.