



동국의대 동국대학교일산병원 박철용

단순포진 바이러스 각막내피염



요약

단순포진 바이러스 각막염은 각막상피염, 간질염, 내피염의 다양한 형태 및 잦은 재발의 과정을 통하여 각막에 비가역적 혼탁을 유발하는 심각한 질환이다. 단순포진 바이러스 각막염의 정확한 진단과 예방 요법, 환자들의 세심한 관리는 이 질환에 의한 실명을 막기 위해 반드시 필요하다.

서론

단순포진 바이러스(HSV)는 감염, 잠복 그리고 재활성을 특징으로 하는 바이러스로, 안구 표면에서는 다양한 형태의 재발성 염증을 일으키는 것으로 알려져 있다.

HSV는 이중가닥 DNA를 가지고, 두 가지 아형이 알려져 있으며, 안구 침범은 주로 제1형 HSV가 원인이 된다. HSV 각막염은 매우 다양한 형태로 각막염을 일으키기 때문에, 원인을 특정할 수 없는 모든 형태의 각막염에서 HSV를 일단 의심하는 것이 중요하다.

본론

증례

63세 남자환자로 1주 전부터 서서히 나빠진 좌안 시력을 주소로 내원하였다. 내원 당시 좌안 시력은 안전수동이었고, 우안은 정상 시력을 보였다. 좌안 안압은 16mmHg로 측정되었으며 환자가 기억하

는 한 이전에 안과에서 각막염을 진단받은 적은 없다고 하였다. 평소 당뇨 조절을 위하여 경구 혈당 강하제를 복용하였고, 특별한 외상이나 수술의 과거력도 없었다.

세극등 현미경에서 보이듯이 각막 중심부를 침범하는 원반형의 각막부종과 keratic precipitate가 관찰되었고, 전방내 염증 소견도 관찰되었다(그림 1). 방수를 이용한 virus PCR 검사에서는 HSV, CMV, VZV 모두 음성으로 나왔다. 임상양상을 토대로 HSV각막내피염으로 진단하고 치료를 시행하였으며, 경구 acyclovir 400mg 하루 5회 7일, 1% prednisolone을 하루 8번 점안하도록 하였다. 또한 좌안 중심 각막부종이 심하여 안전수동의 시력으로 큰 불편감을 호소하여 경구 prednisolone을 10mg 하루 한 번 7일 처방하였다. 치료 후 각막 부종과 염증은 빠른 회복을 보였고 치료 4주 후에는 좌안 교정시력이 0.5까지 호전되었으며, 치료 2달 후에는 좌안 교정시력이 1.0으로 회복되고, 각막 부종도 더 이상 관찰되지 않았다. 그러나 치료 4개월 후 시행한 경면현미경 검사에서 좌안 각막 내피세포의 감소와 형태이상을 관찰할 수 있었다(그림 2). 환자는 현재 경구 acyclovir 400mg 하루 한 번 예방목적으로 복용하고 있다

HSV는 일차 감염시 피부나 점막의 상피세포를 감염시킨다. 이때 HSV의 당단백질(glycoprotein)과 상피세포의 Heparan

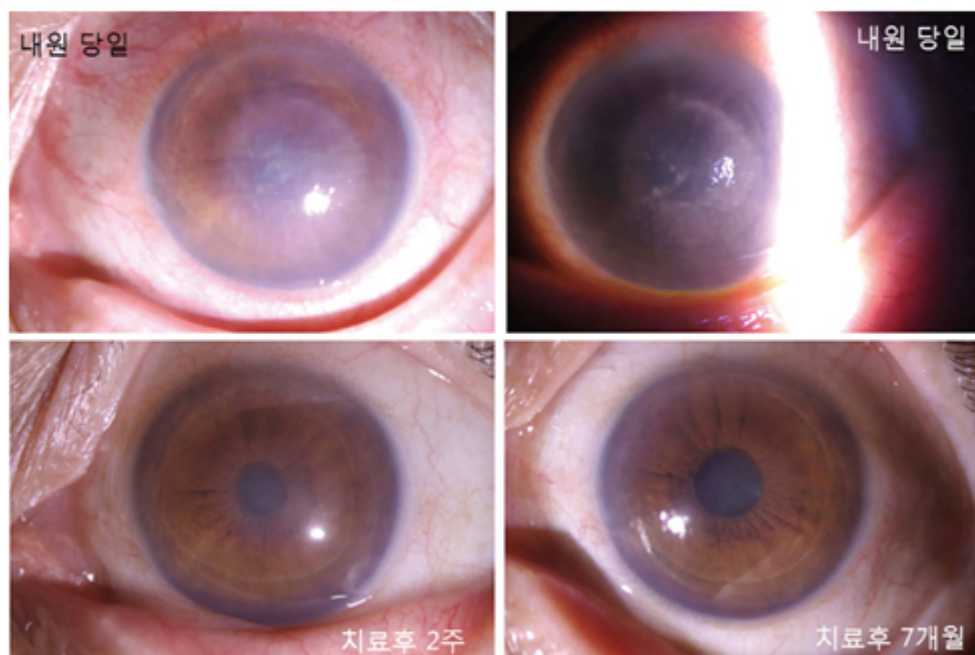
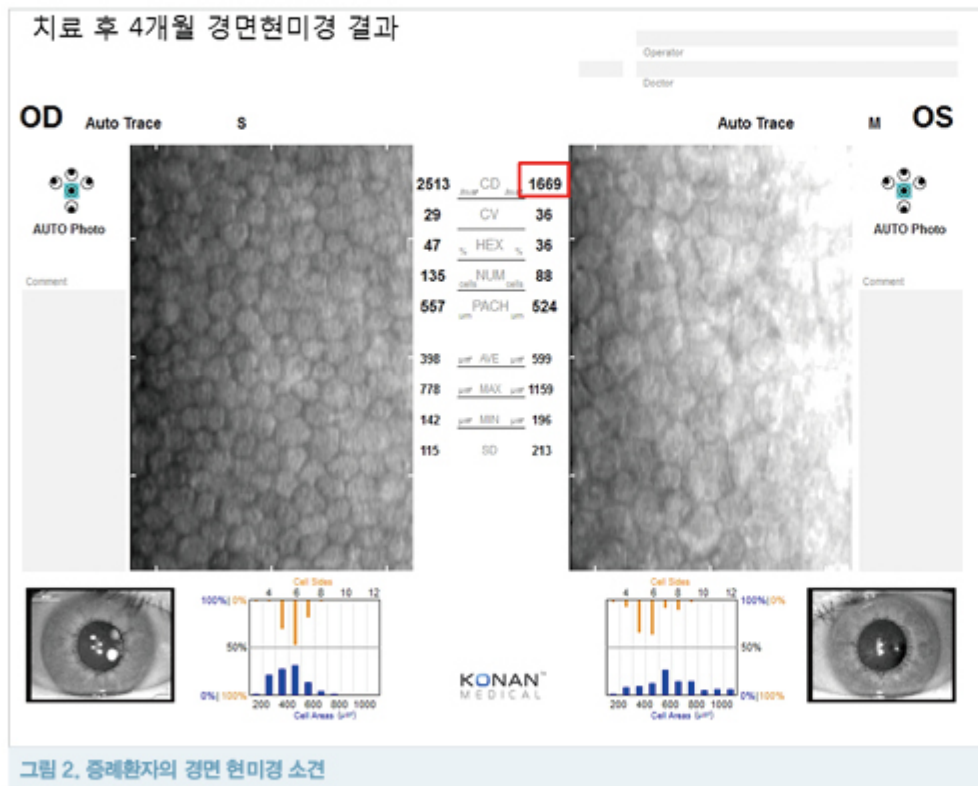


그림 1. 증례 환자의 세극등 현미경 소견



연간 약 10명 정도가 발생한다고 알려져 있으며,³ 일단 HSV 안질환이 발생하면, 1년 내 다시 재발할 확률은 약 10~30%, 5년 내 재발 확률은 36~50% 정도로 보고되었다. 경구 Acyclovir의 복용이 재발률을 감소시키는 효과가 있으며, Herpetic eye disease study 보고에 의하면 400mg을 하루 2번 복용할 경우 1년 관찰기간 동안 재발률을 placebo 군과 비교하여 거의 절반 수준으로 낮출 수 있다고 한다.⁴

HSV는 각막에서 두 가지의 기전을 통해 질병을 일으킨다. 첫째는 바이러스가 활발히 증식하면서 감염된 세포를 파괴하고, 주변 세포로 감염의 영역을 넓혀가는 것이다. 대표적인 질환이 HSV 각막상피염이며, 특징적인 가지모양의 병변과 그 주변부에서 활발히 증식하는 바이러스에 의한 상피세포 파괴부분이 곤봉모양(knob)으로 관찰된다. 두 번째 기전은 숙주의 면역세포에 의한 과도한 면역반응이다. HSV 각막간질염, 각막내피염, 포도막염 등이 해당하며, 바이러스 항원의 절대량은 각막상피염보다 적으나, 숙주의 면역 세포의 공격으로 각막 내피, 각막 간질이 파괴된다. 따라서 HSV 안질환의 치료는 질병의 두 가지 기전을 함께 조절하는 것이 필요하다. 바이러스 항원을 완전히 사라지게 할 수는 없으나, 항바이러스제의 사용을 통하여 항원 노출을 최소화하고, 스테로이드를 사용하여 숙주의 과도한 면역 반응을 조절해야 한다. 때로는 각막상피염과 각막간질염이 함께 동반되는 경우도 있어 균형 있는 항바이러스제와 스테로이드 치료가 더욱 필요하다.

HSV에 대한 항바이러스제로는 점안제로는 trifluridine과 acyclovir, ganciclovir가 있으며, 경구용 약제는 acyclovir, famciclovir 그리고 valacyclovir가 있다. 미국 FDA에서

sulfate의 결합이 바이러스의 세포 침입의 가장 중요한 첫 단계로 알려져 있다. 감염된 상피세포에서 HSV는 복제되며, 감염 세포의 파괴와 함께 주변의 상피세포를 감염시키면서 병변이 증폭된다. 단순 포진 바이러스의 일차 감염은 대부분 숙주의 innate immune response의 공격으로 치유되나, HSV는 특징적으로 병변 주변의 감각 신경 축삭으로 침범하여 신경세포의 cell body까지 도달하게 된다. 이곳에서는 오랜 기간 잠복하게 되는데, HSV가 잠복하는 동안에는 감염된 신경세포에서는 LAT(latency associated transcript)가 특징적으로 발견된다. LAT에는 microRNA를 포함한 다양한 크기의 RNA들이 발견되며, 이들이 잠복기간 중 숙주의 면역기전으로부터 바이러스가 회피하거나, 아니면 감염된 숙주세포의 생존기능의 변화를 가져온다고 알려져 있다.¹ HSV가 잠복하게 되는 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았으나, 신경세포의 축삭이 상피세포와 달리 매우 길고, 세포체까지 도

달하는 긴 경로 중에 HSV 복제에 중요한 VP16 등의 바이러스 항원들이 서로 멀리 떨어져 분포하게 되어 상피세포에서처럼 바이러스의 효율적인 복제 활동을 방해하는 것도 그 기전 중 하나일 것이라 추정되고 있다.

HSV에 대한 인간의 면역 반응 중 IgM 항체는 일반적으로 감염 후 10일 정도에 발견되고, IgG 항체는 약 3주 이후 생성되어 평생 지속하게 된다.²

잠복한 HSV는 숙주의 면역 기능과의 균형 관계가 깨지면 다시 증식을 시작하게 되며, 이때 신경 축삭을 통하여 재발되는 병소로 이동하게 된다. 각막에서는 이 병소가 상피, 간질, 내피 어느 부분이든 가능하나, 약 80%의 재발은 각막 상피염으로 발현한다. HSV의 재발성의 위험인자로는 스트레스, 감염, 외상, 발열 등의 신체적 변화나 자외선 노출 등의 환경 인자가 알려져 있다. HSV에 의한 안질환은 인구 10만 명당

는 topical acyclovir를 인정하지 않고 있으나, 국내에서는 topical acyclovir(3%)와 topical ganciclovir(0.15%) 연고가 가장 널리 쓰이는 항바이러스제이다. 특히 trifluridine, ganciclovir와 달리 topical acyclovir는 각막상피 결손이 없는 경우에도 하루 5번 점안으로 방수내에서 HSV를 억제할 수 있는 median effective dose(ED50)이상의 충분한 농도를 유지하는 것으로 알려져 있다. 경구용 acyclovir의 경우 400mg을 하루 5번 복용, 그리고 famciclovir의 경우 500mg 하루 3번 복용하면 방수내에서 충분한 항바이러스 농도를 유지한다. 이들 경구약은 pregnancy category B에 해당하고, 신기능의 장애가 있는 환자에서는 사용에 주의를 요한다.

2014년도에 제시된 HSV 각막염 치료 가이드라인(<https://www.aao.org/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline>)은 표 1과 같다.

국소 항바이러스제의 경우 각막상피염이 완전히 나을 때까지 충분히 사용하고, 이후는 1~2주에 걸쳐 taper해주는 것이 좋다. 그러나 장기간 자주 점안할 경우 상피독성이 발생할 수 있어 3주를 넘기지 않는 것이 좋다. HSV각막상피염은 대부분 뚜렷한 각막 혼탁없이 치유되나, 재발과 함께 발생하는 각막간질염의 경우 각막혼탁

과 신생혈관을 동반하여 심각한 시력저하를 초래하게 된다. 특히 재발의 횟수와 최종 시력 저하는 밀접한 연관성을 가진다. 따라서 예방요법이 중요한데, 국내에서는 경구용 acyclovir의 예방 요법이 보험급여 인정이 되지 않기 때문에, 예방적 항바이러스제는 비급여로 처방하거나, 점안 항바이러스제를 장기간 소량 매일 한 번 점안하게 하는 것도 대안이 될 수 있겠다.

결론

HSV 각막염은 잦은 재발을 통하여 결국은 심각한 각막 혼탁을 초래하는 질환이다. 하나하나의 에피소드는 항바이러스제와 스테로이드 치료에 반응하여 대부분 조절이 가능하지만, 병변을 앓고 난 이후 발생하는 각막 혼탁은 재발의 횟수와 함께 더 심해진다. 따라서 HSV 각막염 환자는 예방요법과 함께 증상 발현 시 신속한 내원과 치료가 필요함을 반드시 주지시켜야 하겠다. *cyfite**

References

1. Wilson AC, Mohr I. A cultured affair: HSV latency and reactivation in neurons. Trends in microbiology 2012;20:604-611.
2. Page J, Taylor J, Tideman RL, et al. Is HSV serology useful for the management of first episode genital herpes? Sexually transmitted infections 2003;79:276-279.
3. Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976-2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. Archives of ophthalmology 2010;128:1178-1183.
4. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. Herpetic Eye Disease Study Group. The New England journal of medicine 1998;339:300-306.

표 1. HSV 각막염 치료

Types	Treatment	
HSV epitheliitis	Therapeutic dose of topical or oral antiviral agent	
HSV stromal keratitis	Ulcer (-)	Therapeutic dose of topical steroid plus prophylactic dose of oral antiviral agents
	Ulcer (+)	Therapeutic dose of topical steroid plus therapeutic dose of oral antiviral agents
HSV endotheliitis	Therapeutic dose of topical steroid plus therapeutic dose of oral antiviral agents	