

장기간 예방적 경구 항생제를 이용한 재발성 톡소플라즈마 망막염 치료

Recurrent Toxoplasma Retinitis Treated with Long-Term Oral Antibiotics

염호석 · 박승훈 · 조희윤 · 신용운

Hosuck Yeom, MD, Seung Hun Park, MD, Heeyoon Cho, MD, PhD, Yong Un Shin, MD, PhD

한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

Purpose: The purpose of this case was to report the inhibition of toxoplasma retinitis reactivation with long-term, low-dose antibiotics.

Case summary: A 76-year-old woman complained of poor vision and floaters in her right eye. The corrected visual acuity (LogMAR) of the right eye was 0.5, and there was an area of yellow infiltration and dye leakage on the retinal fluorescein angiography images. Toxoplasma IgG were detected in the serum, the patient was diagnosed with toxoplasma retinitis, and the patient was advised oral trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin, and steroids. Her visual acuity improved and the inflammation resolved. However, she again had decreased visual activity and retinal inflammation in her right eye after 5 months. The inflammation improved with oral steroids, but she was shifted to intravitreal dexamethasone because of the side effects of systemic steroids. Although the inflammation improved initially, there was worsening of inflammation (evidenced by vitreous opacity) after 2 months, which was treated with oral antibiotics. After vitrectomy for the removal of residual vitreous opacity, antibiotics were stopped because of the stable disease course. After discontinuation of the antibiotics, inflammation was noted again, and low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole was administered. Low-dose antibiotics were continued for 5 months and the disease remained stable without any retinal inflammation.

Conclusions: Long-term, low-dose oral antibiotics may prevent reactivation of recurrent toxoplasma retinitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(11):1565-1569

Keywords: Dexamethasone implant, Long-term trimethoprim-sulfamethoxazole, Toxoplasma retinitis, Toxoplasmic chorioretinitis, Toxoplasmosis

*Toxoplasma gondii*는 인간을 비롯한 온혈동물을 감염시키는 세포 내 기생충으로 망막맥락막염과 포도막염의 주요 원인이며, 모든 안감염의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.¹ 눈톡소플라즈마증은 주로 단안에서 후극부를 포함한 염증

으로 나타나고 일부 국가에서는 감염성 후포도막염의 원인 중 과반을 차지한다고 보고되었다. 혈관염, 유리체염, 전방염 등 임상 범위는 다양할 수 있으며, 전형적으로 망막에 회백색의 염증 침윤 및 맥락막 반흔을 형성한다.^{2,3} 병변이 후극부에 있으면 초기 시력감소로 나타나며, 황반이 포함되면 시력이 매우 낮은 수준으로 떨어질 수 있다.⁴ 대부분의 경우, 눈톡소플라즈마증은 임상적으로 진단될 수 있지만 면역글로불린 G (immunoglobulin G, IgG), IgM 및 IgA를 포함한 특정 항-톡소플라즈마 항체에 대한 혈청학적 검사와 같은 일부 전임상 방법도 진단에 도움이 될 수 있다.⁵

정상 면역을 가진 환자에서는 특별한 치료 없이 눈톡소플라즈마증이 자연 치유되는 경우가 많지만, 황반부 또는 시신

■ Received: 2021. 4. 8. ■ Revised: 2021. 5. 31.

■ Accepted: 2021. 10. 20.

■ Address reprint requests to **Yong Un Shin, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Hanyang University Guri Hospital, #153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea
Tel: 82-31-560-2522, Fax: 82-31-564-9479
E-mail: syu2000@hanmail.net

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

© 2021 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.

경과 같이 심한 시력저하를 일으킬 수 있는 병변일 경우 전신적 항생제 치료의 적응증이 된다. 전형적인 치료는 피리메타민(pyrimethamine)과 설파다이아진(sulfadiazine), 경구 스테로이드의 삼중 요법으로 알려져 있으며, 클린다마이신(clindamycin)을 추가하여 사제 요법으로 적용하기도 한다. 대체 요법으로 트리메토프림-설파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole)을 주로 사용하며, 이밖에 스피라마이신(spiramycin), 아지스로마이신(azithromycin)을 사용할 수 있다. 질병의 경과에 따라 염증 반응의 조절과 빠른 혼탁의 감소를 위해 경구 스테로이드를 추가할 수 있다.⁶

눈톡소플라즈마증 환자에서 스테로이드를 단독 사용한 후 발생한 전격 톡소플라즈마 맥락망막염이 보고된 바 있으며,⁷ 최근에는 초기 치료 후 안정을 보이는 전형적인 톡소플라즈마 맥락망막염 환자에서 적절한 항생제 유지 없이 유리체내 텍사메타손 이식제 주입술 후 전격 톡소플라즈마 맥락망막염으로 진행된 경우가 보고된 바 있다.⁸

저자들은 재발한 톡소플라즈마 망막염의 염증 조절을 위한 유리체내 텍사메타손 이식제 주입술 후 지연성 염증 악화를 경험하였다. 항생제 재투여 후에 염증은 호전되었으나 약 중단 시 재발을 반복하였고, 장기간 저용량 트리메토프림-설파메톡사졸을 투여하여 톡소플라즈마 망막염의 재활성화를 예방하였기에 보고한다.

증례보고

76세 여자 환자가 2개월 전부터 시작된 우안의 시력저하 및 비문증을 주소로 내원하였다. 기저질환으로 고혈압이 있었으며, 10년 전에 좌안 익상편수술을 받은 이력이 있었다. 우안의 교정시력은 0.3, 안압은 32 mmHg였다. 좌안은 이학적 검사상 특이 소견이 없었으나, 우안은 세극등현미경검사서 전방에 1+의 염증세포가 관찰되었고, 안저검사에서는 상측 망막에 노란 침윤성 병변을 동반한 국소 맥락망막염이 관찰되었다. 형광안저검사상 해당 부위의 누출을 확인할 수 있었다. 정확한 진단을 위하여 혈청학적 검사를 포함한 혈액검사를 진행하였다. 혈액검사상 톡소플라즈마 IgG 항체가 450 IU/mL 이상(정상 범위 30.0 IU/mL 이하)였다. 검사 결과와 임상양상을 통해서 톡소플라즈마 망막염으로 진단 후 경구 트리메토프림-설파메톡사졸, 클린다마이신 및 경구 스테로이드를 처방하였다. 치료 2개월 후 환자의 시력은 0.7로 호전되었고 국소 맥락망막염과 유리체혼탁은 안정화되었다(Fig. 1).

5개월 후 우안의 시력이 0.3으로 저하되었고 세극등현미경검사서 유리체염증이 관찰되었으며, 안저검사서 이전 병변 주변으로 황백색 침윤성 병변의 진행을 보였다. 항

생제 사용 없이 경구 스테로이드만 투약하였고, 염증은 다시 호전 양상을 보였다. 경과 관찰 중 경구 스테로이드에 대하여 환자가 불편감을 호소하여 경구 제제는 중단 후 유리체내 텍사메타손 이식제를 주입하였다. 텍사메타손 이식제 주입술 1개월 후 시력은 0.5로 호전되었으며, 염증도 점차 감소하는 소견을 보였다. 그러나, 주사 2개월 후 시력이 0.02로 저하되었고, 유리체염증 및 전방에도 3+ 이상의 염증세포가 관찰되었다. 혈액검사서 톡소플라즈마 IgM 항체가 양성임을 확인하였고, 재감염에 대한 치료를 위하여 초기에 투여했던 경구 항생제 조합을 다시 투약하였다. 2개월 뒤 시력은 0.2로 호전되었으며, 염증도 많이 감소하였다(Fig. 2). 잔여 유리체혼탁의 제거를 위하여 유리체절제술을 시행하였고, 항생제는 중단하였다. 수술 중 얻은 유리체 검체로 시행한 세포검사에서는 염증세포만 관찰되었다. 유리체절제술 후 시력은 0.4로 호전되었으며, 망막 상태는 염증 없이 안정적으로 유지되었다. 항생제 중단 후 2개월 뒤, 안저검사서 이전 병변 주변으로 황백색 침윤성 병변의 진행을 보여 트리메토프림-설파메톡사졸 복용을 다시 시작하였다. 3개월간 트리메토프림(160 mg)-설파메톡사졸(800 mg)을 2일에 한번, 이후 5개월간 트리메토프림(80 mg)-설파메톡사졸(400 mg)을 2일에 한 번 복용 후 중단하였다. 재복용 후 병변의 진행은 없었다. 교정시력 0.8까지 호전되었으며, 망막 상태는 염증 없이 안정적으로 유지되었다(Fig. 3).

고 찰

*Toxoplasma gondii*는 모든 안감염의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 주로 단안에서 후극부를 포함한 염증으로 나타나는 눈톡소플라즈마증은 일부 국가에서는 감염성 후포도막염의 원인 중 과반을 차지한다고 보고하였다.^{2,3} 정상 면역을 가진 환자에서는 특별한 증상이 나타나지 않으며, 특별한 치료 없이 눈톡소플라즈마증이 자연 치유되는 경우가 많다. 하지만 황반부 또는 시신경과 같이 심한 시력저하를 일으킬 수 있는 병변일 경우 전신적 항생제 치료의 적응증이 된다.⁶ 첫 발생 후 1년 이내에 재발률이 가장 높으며, 고령일수록 재발률이 높다고 알려져 있다. 전신적 항생제 복합치료를 통해 그 위험도를 낮출 수 있다고 보고되고 있다.⁹

대부분의 경우, 눈톡소플라즈마증은 임상적으로 진단될 수 있지만 IgG, IgM 및 IgA를 포함한 특정 항-톡소플라즈마 항체에 대한 혈청학적 검사도 진단에 도움이 될 수 있다. 눈톡소플라즈마증 환자에서의 혈중 톡소플라즈마 IgG 역가는 비톡소플라즈마성 포도막염과 비교하여 평균적으로 더 높았으며, 혈중 톡소플라즈마 IgG 역가가 기준치보다 높아질수록 그 민감도와 특이도가 증가한다는 보고가

있다.⁵ 혈중 특소플라즈마 IgG의 항체결합성 검사(avidity test)는 항체결합력이 낮을수록 급성 감염임을 시사하는 정성적 검사이다. 낮은 IgG 결합력 결과를 바탕으로 눈특소플라즈마증으로 진단 내리기는 어렵지만, 높은 IgG 결합력 결과는 지난 5개월 동안 발생한 감염을 배제할 수 있다. 혈중 특소플라즈마 IgG의 항체결합성 검사를 통해 눈특소플

라즈마증이 최근 감염인지(낮은 IgG 결합력 $\leq 40\%$) 감염의 재활성인지(높은 IgG 결합력 $>40\%$)를 구별할 수 있다고 알려져 있다.¹⁰ 본 증례의 경우 특징적인 임상양상을 통해 특소플라즈마 망막염으로 진단할 수 있었고, 초진 시 혈중 특소플라즈마 IgG의 항체결합성 검사는 시행하지 못하였으나, IgG 항체 역가(>450 IU/mL)가 기준치의 약 15배로

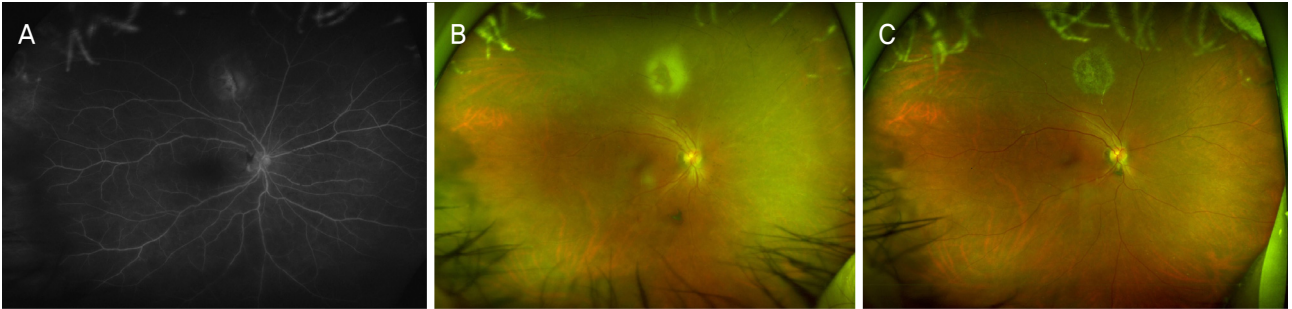


Figure 1. Initial fundus photography. (A) Wide-angle fundus photography and fluorescein angiography performed at the first visit. (B) Focal chorioretinitis was observed with a yellow infiltrating lesion on the upper retina and leakage at the affected area on fluorescein angiography. (C) Two months after oral trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin and oral steroid treatment, focal chorioretinitis was stabilized.

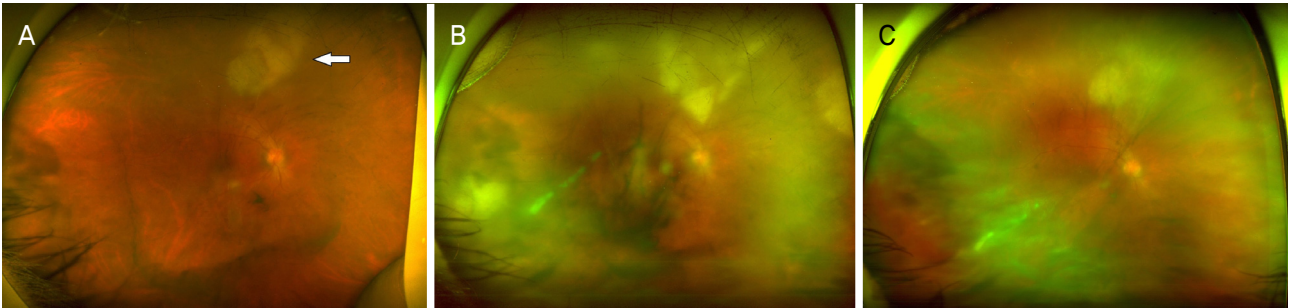


Figure 2. Recurrent inflammation in the right eye was observed. (A) The fundus examination showed progression of a yellowish-white infiltrating lesion (white arrow) around the previous lesion. (B) Inflammatory cells in the vitreous increased 2 months after the injection of dexamethasone implant. (C) Two months after resuming the oral antibiotic treatment, the inflammation significantly decreased.

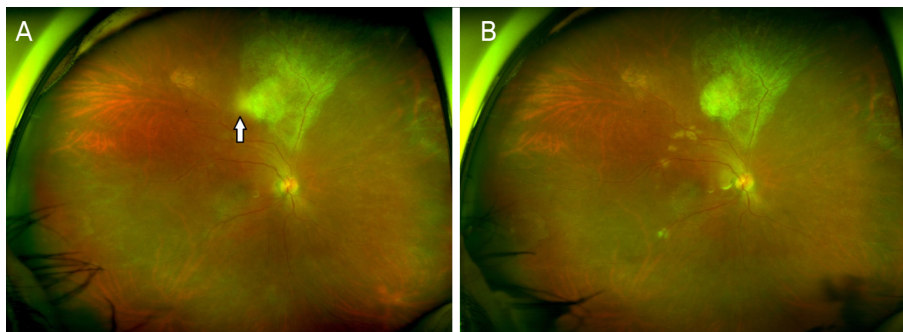


Figure 3. Two months after vitrectomy and discontinuation of antibiotics, the fundus examination showed progression. (A) A yellowish-white infiltrating lesion (white arrow) around the previous lesion. (B) Fifth months of re-dosing. The oral antibiotic treatment was maintained for a long period of time, and there was no progression after re-dosing.

측정되어 진단에 정확성을 높일 수 있었다.

눈톡소플라즈마증의 치료는 정상 면역을 가진 환자의 경우 특별한 치료 없이 자연 치유되는 경우가 많지만, 시력에 영향을 주는 병변일 경우 전신적 항생제를 사용한다.⁶ 또한, 질병의 경과에 따라 염증반응의 조절과 빠른 혼탁의 감소를 위해 경구 스테로이드를 추가할 수 있으나, 전신 스테로이드에서 오는 합병증으로 인해 치료의 순응도가 저하되는 경우 유리체내 트리암시놀론아세토나이드, 유리체내 덱사메타손 이식제 주입술 등을 시도해 볼 수 있다.¹¹ 항생제 부작용 등으로 지속적인 전신 항생제 복용이 어려운 환자나 맥락망막염이 진행되는 눈톡소플라즈마증 환자를 대상으로 유리체내 클린다마이신 및 덱사메타손 이식제 주입술을 시행하여 전신 약물을 사용할 필요 없이 단독으로 효과적인 치료를 내었다는 보고도 있다.¹²

본 증례는 톡소플라즈마 망막염 환자의 첫 감염 시 항생제 및 스테로이드 치료로 호전된 경우에서, 재활성화된 염증에 대하여 스테로이드 단독 치료를 시행하였다. 재활성화 초기에는 일시적으로 호전양상을 보이다가 점차 염증이 악화되었다. 2개월이 지나 적절한 항생제 치료를 병합하여 안정이 되었던 경우로, 잔여 유리체혼탁의 제거를 위해 유리체절제술까지 시행하였다. 눈톡소플라즈마증 환자들에게 스테로이드 제제의 단독 사용은 주의가 필요하다. 톡소플라즈마 망막염 환자를 비감염성 포도막염으로 오진하여 스테로이드 단독 치료 후 빠르게 악화된 증례 보고가 있다.¹³ 또한 눈톡소플라즈마증 환자에서 항생제 사용을 하면서 유리체내 트리암시놀론 주사 후 염증 악화가 보고된 증례도 있다.⁶

본 증례에서 유리체절제술을 시행 후 망막 상태는 염증 없이 안정적이었으나, 항생제를 중단하고 2개월 후 염증의 재활성화 소견을 보였다. 트리메토프림-설파메톡사졸 복용을 다시 시작하고 병변의 진행은 없었다. 이후 예방적 목적으로 장기간 저용량 항생제치료를 유지하였으며, 망막 상태는 염증 없이 안정적으로 유지되었다. 초기 치료 후 안정적인 눈톡소플라즈마증 환자에서 염증이 재발되었을 때 유효성이 입증된 치료법은 알려져 있지 않다. 초기 치료와 동일하게 혹은 절반 용량으로 치료를 권고하기도 한다.¹⁴ 한 설문에서는 많은 응답자들이 약물 부작용, 환자 연령, 염증 정도, 치료 효과의 속도, 병변의 위치 또는 악화 등 임상적 요인을 고려하여 치료 기간을 정한다고 하였다.⁶

눈톡소플라즈마증의 고전요법은 피리메타민(pyrimethamine)과 설파디아아진(sulfadiazine), 경구 프레드니솔론(prednisolone)의 삼중요법으로 구성된다. 피리메타민은 75-100 mg의 초기 용량을 2일간 매일 투여한 후 25-50 mg 용량을 매일 투여한다. 설파디아아진은 2-4 g을 2일간 매일 투여 후 500 mg-1 g을 6시간마다 투여하고, 4-6주 동안 매일 5 mg의 폴린산(folic

acid)을 투여한다. 경구 프레드니솔론은 치료 3일째부터 투여되며 하루 1 mg/kg에서 2-6주에 걸쳐 점차 감량한다. 트리메토프림(80 mg)/설파메톡사졸(400 mg)을 12시간마다 6주간 복용하고, 치료 3일째부터 경구 프레드니솔론을 하루 1 mg/kg으로 시작하는 대체요법도 있다. 최근 무작위 임상 시험에서 고전요법과 대체요법은 유사한 효능을 갖는 것으로 나타났다. 다른 대체요법으로는 고전요법에 클린다마이신(clindamycin) 300 mg을 더한 사체요법이 있다.¹⁵

한 연구에서는 염증이 재발된 눈톡소플라즈마증 환자에서 트리메토프림(160 mg)-설파메톡사졸(800 mg) 복합 항생제를 2일에 한 번 45일간 복용 후 중단한 그룹이, placebo 그룹에 비해 1년 재발률이 유의미하게 낮았다고 보고하였다.¹⁶ 또 다른 전향적 연구에서는 염증이 재발된 눈톡소플라즈마증 환자에서 트리메토프림(160 mg)-설파메톡사졸(800 mg) 복합 항생제를 3일에 한 번 20개월간 지속적으로 복용한 그룹이, 치료 없이 경과만 관찰한 그룹에 비하여 유의미하게 염증의 재발률이 낮았다고 보고하였다.⁹ 하지만 이 연구에서 항생제 중단 후 10년 경과 관찰에서 두 그룹의 재발률 차이는 없었으며, 장기간 항생제의 복용을 지속하는 기간에만 재발률을 낮출 수 있음을 보고하였다.¹⁷ 트리메토프림-설파메톡사졸 복합 항생제를 장기간 투여하여도 일반적으로 큰 합병증을 야기하지 않고 부작용을 경험하는 환자는 3% 미만으로 알려져 있지만, 혈액학적 독성, 신독성 및 간독성 가능성을 모니터링해야 한다.¹⁸ 가장 흔한 부작용으로 메스꺼움, 구토, 경련 등의 경미한 위장 문제와 설파 메톡 사졸에 대한 과민증으로 인한 경미한 피부 병변이 발생할 수 있다. 매우 드물지만 스티븐스-존슨증후군과 같은 심각한 피부 과민 반응으로 나타나는 경우도 있다.

본 증례는 초기 항생제 및 스테로이드 치료 후 안정을 보이는 톡소플라즈마 망막염 환자에서 재발되는 염증에 대해 스테로이드 치료만 할 경우, 톡소플라즈마 감염의 재활성화를 유발할 수 있다는 것을 보여주었고 장기간 저용량 항생제 투약으로 염증 및 감염에 대한 치료를 시행하여 재활성화를 억제한 국내에서의 최초 보고이다.

REFERENCES

- 1) Novais EA, Commodaro AG, Santos F, et al. Patients with diffuse uveitis and inactive toxoplasmic retinitis lesions test PCR positive for *Toxoplasma gondii* in their vitreous and blood. *Br J Ophthalmology* 2014;98:937-40.
- 2) Cunningham ET Jr, Belfort R Jr, Muccioli C, et al. Ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23:191-3.
- 3) Park YH, Han JH, Nam HW. Clinical features of ocular toxoplasmosis in Korean patients. *Korean J Parasitol* 2011;49:167-71.
- 4) Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection

and toxoplasmosis. J Infect Dis 2002;185 Suppl 1:S73-82.

- 5) Roh M, Yasa C, Cho H, et al. The role of serological titres in the diagnosis of ocular toxoplasmosis. Acta Ophthalmol 2016;94:521-2.
- 6) Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 2002;134:102-14.
- 7) Oray M, Ozdal PC, Cebeci Z, et al. Fulminant ocular toxoplasmosis: the hazards of corticosteroid monotherapy. Ocul Immunol Inflamm 2016;24:637-46.
- 8) Jeong A, Park DG, Sagong M. Fulminant toxoplasmic chorioretinitis following intravitreal dexamethasone implantation. J Korean Ophthalmol Soc 2019;60:896-900.
- 9) Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. Am J Ophthalmol 2002;134:41-6.
- 10) Suresh S, Nor-Masniwati S, Nor-Idahriani MN, et al. Serological IgG avidity test for ocular toxoplasmosis. Clin Ophthalmol 2012;6:147-50.
- 11) Bawdekar AC, Jindal A, Shah M, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in management of ocular toxoplasmosis in an HIV patient: a case report. Can J Ophthalmol 2013;48:e94-5.
- 12) Bor'i A, Mahrous A, Al-Aswad MA, et al. Intravitreal clindamycin and dexamethasone combined with systemic oral antitoxoplasma therapy versus intravitreal therapy alone in the management of toxoplasma retinochoroiditis: a retrospective study. J Ophthalmol 2018;2018:4160837.
- 13) Rush R, Sheth S. Fulminant toxoplasmic retinochoroiditis following intravitreal triamcinolone administration. Indian J Ophthalmol 2012;60:141-3.
- 14) Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363:1965-76.
- 15) de-la-Torre A, Stanford M, Curi A, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. Ocul Immunol Inflamm 2011;19:314-20.
- 16) Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of toxoplasma gondii retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. Am J Ophthalmol 2014;157:762-6.e1.
- 17) Silveira C, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort R Jr. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis: 10 years of follow-up. Ocul Immunol Inflamm 2015;23:246-7.
- 18) Wormser GP, Keusch GT. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the United States. Ann Intern Med 1979;91:420-9.

= 국문초록 =

장기간 예방적 경구 항생제를 이용한 재발성 톡소플라즈마 망막염 치료

목적: 장기간 저용량 항생제를 사용하여 재발하는 톡소플라즈마 망막염의 재활성화를 억제하였기에 보고하는 바이다.

증례요약: 76세 여자 환자가 우안 시력저하 및 비문증을 주소로 내원하였다. 교정시력은 0.3, 망막에 노란 침윤성 병변 및 해당 부위의 형광안저촬영상 누출, 혈액검사상 톡소플라즈마 면역글로불린 G가 검출되어 톡소플라즈마 망막염 진단하에 경구 트리메토프림-설파메톡사졸, 클린다마이신 및 경구 스테로이드를 투여하여 호전되었다. 5개월 후 시력저하 및 염증 재발 소견으로 경구 스테로이드를 투약하고 호전되었다. 전신 스테로이드에 대한 부작용으로 유리체내 덱사메타손 이식제 주입으로 대체하였다. 초기에는 염증이 감소하였지만 2개월 후 악화되는 양상으로 재감염에 대한 치료를 위해 항생제를 다시 투여하였다. 잔여 유리체혼탁 제거를 위한 유리체절제술 후 안정적인 경과를 보여 항생제를 중단하였으나, 염증 재활성화 소견을 보여 저용량 항생제 복용을 다시 시작하고 5개월간 유지하였다. 이후 망막 상태는 염증 없이 안정적으로 유지되었다.

결론: 반복적으로 재발하는 톡소플라즈마 망막염 증례에서 장기간 저용량 경구 항생제 투약이 감염의 재활성화를 예방하는 데 도움이 될 수 있다.

〈대한안과학회지 2021;62(11):1565-1569〉

염호석 / Hosuck Yeom

한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원
Department of Ophthalmology,
Hanyang University Guri Hospital,
Hanyang University College of Medicine

