

항바이러스제 정맥주사 후 급성 신손상이 발생한 급성망막괴사 환자의 치료

Treatment of Acute Retinal Necrosis with Acute Kidney Injury after Intravenous Antiviral Injection

황선진 · 김두루 · 강민호 · 성민철 · 조희윤 · 신용운

Sun Jin Hwang, MD, Du Roo Kim, MD, Min Ho Kang, MD, PhD,
Min Cheol Seong, MD, PhD, Hee Yoon 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: In the present study, a case of acute retinal necrosis with acute renal injury due to high-dose intravenous antiviral injection which was treated by intravitreal ganciclovir injection is reported.

Case summary: A 46-year-old female visited our clinic complaining of red eye and decreased vision in the right eye. At the first visit, her corrected visual acuity was finger count in the right eye, and 20/20 in the left eye. Fundus examination of the right eye revealed multiple peripheral arterial occlusion, papilledema, and whitish necrotic infiltration at the periphery. Clinically diagnosed as acute retinal necrosis, the patient was started on intravenous acyclovir. Two days after injection, her serum creatinine level increased, therefore, intravenous acyclovir was discontinued and she was started on intravitreal ganciclovir. Five days after the intravenous injection was discontinued, the serum creatinine level returned to normal range. Four months after the first visit, visual acuity was 20/100 and no recurrence was observed.

Conclusions: Intravitreal ganciclovir injection can be an effective alternative in patients with acute retinal necrosis and poor kidney function.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(12):1976-1980

Keywords: Acute renal injury, Acute retinal necrosis, Acyclovir, Antiviral, Ganciclovir

급성망막괴사증후군(acute retinal necrosis syndrome)은 면역 능력이 정상인 사람에서 헤르페스 바이러스군에 의해 발생하는 질환으로 괴사성 망막염, 폐쇄성 망막혈관염, 유리체염이 급속히 진행되는 것이 특징이다.¹ 급성망막괴사증후군의 진단은 임상 소견과 질병의 진행 양상에 의하며, 병의

원인 또는 환자의 면역 상태는 진단 기준에 포함되어 있지 않다.² 임상적으로는 갑작스런 시력 저하를 보이고, 50-75%의 환자에서 망막박리가 발생하여 시력예후가 불량하다.³ 급성망막괴사증후군의 주된 원인은 수두대상포진바이러스(varicella zoster virus, VZV), 단순헤르페스바이러스(Herpes simplex virus, HSV), 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)와 같은 헤르페스 바이러스 군으로 확진을 위해 망막 조직검사, 바이러스 배양검사, polymerase chain reaction 등을 시행할 수 있다.^{4,5} 급성망막괴사 증후군은 대개 acyclovir 정맥주사로 치료하지만, acyclovir 정맥주사에 반응이 없을 경우 foscarnet 정맥주사로 변경하거나 유리체강내 ganciclovir를

■ Received: 2016. 8. 11. ■ Revised: 2016. 10. 20.

■ Accepted: 2016. 11. 23.

■ 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

© 2016 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.

병용하여 치료를 할 수 있다.⁶ 망막박리가 있는 경우 레이저 광응고술, 유리체절제술, 공막돌륭술, 가스주입술, 실리콘기름주입술 등의 수술적 치료를 시도할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{7,8}

Acyclovir는 헤르페스 바이러스 감염 등에 사용하는 항바이러스제로 약제 사용으로 인해 급성신부전이 발생할 수 있다. 저자들은 급성망막괴사증후군 의심 환자에서 항바이러스제 정맥 투여 후 급성 신부전이 발생한 환자를 acyclovir를 중단하고 유리체강 내 ganciclovir 단독 주입술로 변경하여 호전된 증례를 관찰하였고, 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

54세 여자 환자로 내원 10일 전 발생한 우안 시력저하를 주소로 내원하였다. 안과적으로 특별한 과거력은 없고, 내과적으로 10년 된 당뇨와 심근경색으로 타원 진료를 받고 있었다. 개인병원에서 포도막염 의심하에 스테로이드 점안약을 사용하고 있었으나 호전이 없어 의뢰된 환자였다. 초진 시 최대 교정시력 우안이 0.02, 좌안이 1.0이었고, 안압은 우안이 13 mmHg, 좌안이 15 mmHg였다. 세극등 현미경 검사에서 우안 각막뒷면침착물 및 홍채뒤유착이 관찰되었고, 다발성 주변부 망막동맥폐쇄, 시신경부종, 주변부 망막의 백색 괴사성 침윤 등이 관찰되었으며 양안 망막 4분역 모두에서 미세혈관류 및 출혈이 관찰되었다(Fig. 1). 좌안의 염증소견은 없었다. 우안 급성망막괴사 및 양안 심한 비증식당뇨망막병증으로 진단하여, 입원 후 혈액 검사 및 혈청학적 검사를 실시하였고, acyclovir 10 mg/kg 용량으로 하루 3회 정맥 투여를 시작하였다. 혈액학적 검사 및 전해질

검사, 기본 신기능검사는 정상이었고, 혈청학적 검사에서 HSV, VZV, CMV에 대한 IgG 항체는 모두 양성이었으나 IgM 항체는 음성이었고, Venereal Disease Research Laboratory test, Fluorescent treponemal antibody absorption test 검사와 toxoplasma, Human Immunodeficiency Virus 항체는 음성이었다.

주사 치료 2일째, 망막주변부 괴사 진행 소견은 관찰되지 않았으나, 추적 관찰한 혈액 검사상 크레아티닌 수치가 치료 전 1.0 mg/dL에 비해 3.0 mg/dL로 상승되었고, 사구체 여과율은 치료 전 64.024 mL/min에서 15.690 mL/min으로 감소되었다. 신장내과 협진 후 acyclovir에 의한 급성 신손상 진단하에 acyclovir 정맥주사를 중단하였고, 신장내과로 전과하여 수액 치료 등 내과적 처치를 시작하였다. Acyclovir 정맥 주사 중단 5일 후 혈청 크레아티닌 수치는 1.5 mg/dL로 감소하였고 9일째에는 1.2 mg/dL로 회복되었다. Acyclovir 정맥주사 중지 직후부터 유리체강내 ganciclovir (2 mg/0.05 mL) 주입술을 1주일에 2회씩 총 3주간 시행하였고 경구 스테로이드는 하루 30 mg으로 시작하여 1주에 5 mg씩 감량하여 약 1달간 사용하였다(Fig. 2). 유리체강내 ganciclovir 주입술을 시작한 후 안저에 보이던 침윤은 빠르게 호전되었으며 약 1달째 레이저 치료를 시행하였다. 3주간의 유리체강내 ganciclovir 주사 후 저용량 경구 acyclovir를 복용하였으며, 3개월 뒤 모든 병변은 소실되었으며 망막박리는 발생하지 않았다. 최종 시력은 0.2였다(Fig. 3).

고 찰

급성망막괴사 증후군의 원인으로 헤르페스 바이러스군이 알려진 후로 acyclovir 정맥주사가 급성망막괴사 증후군

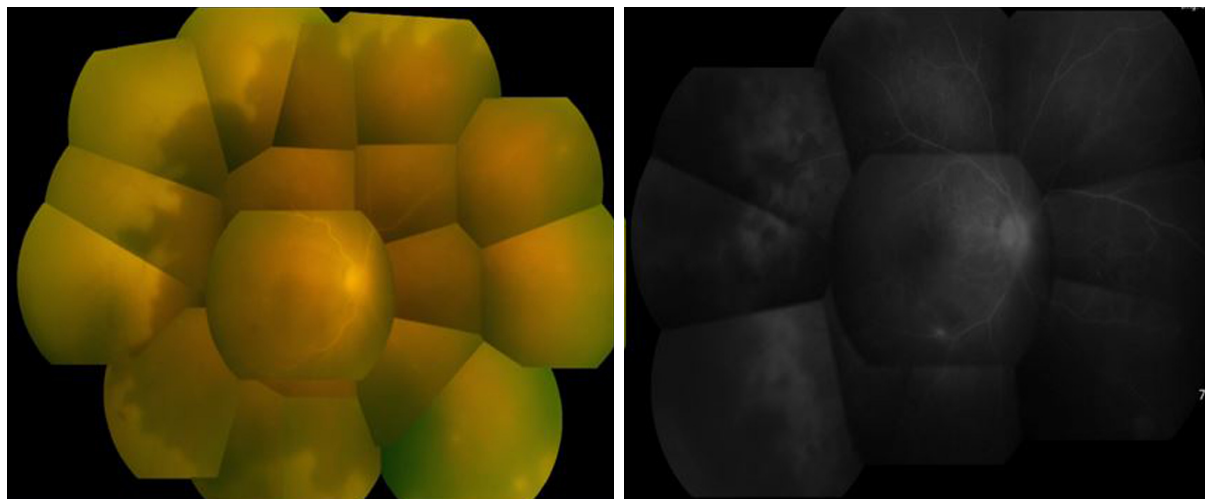


Figure 1. Fundus photograph and fluorescein angiography at initial visit. Confluent, whitish, and necrotic infiltrations are seen around peripheral retina. Obstructive arteritis, vitreous haziness and disc edema are also observed.

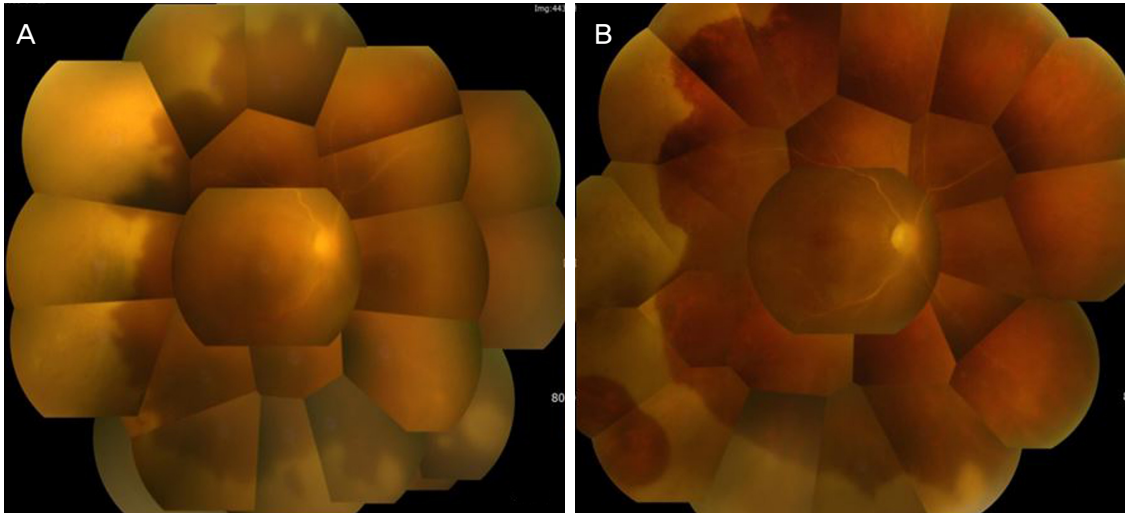


Figure 2. Fundus photographs after administration. (A) Hospital day #2. After intravenous acyclovir, the progression of the diseases was stopped, however, acyclovir-induced acute renal injury was occurred. (B) Hospital day #7. Instead of IV acyclovir, intravitreal gancyclovir was performed 2 times per week. The area of infiltrations began to decrease.

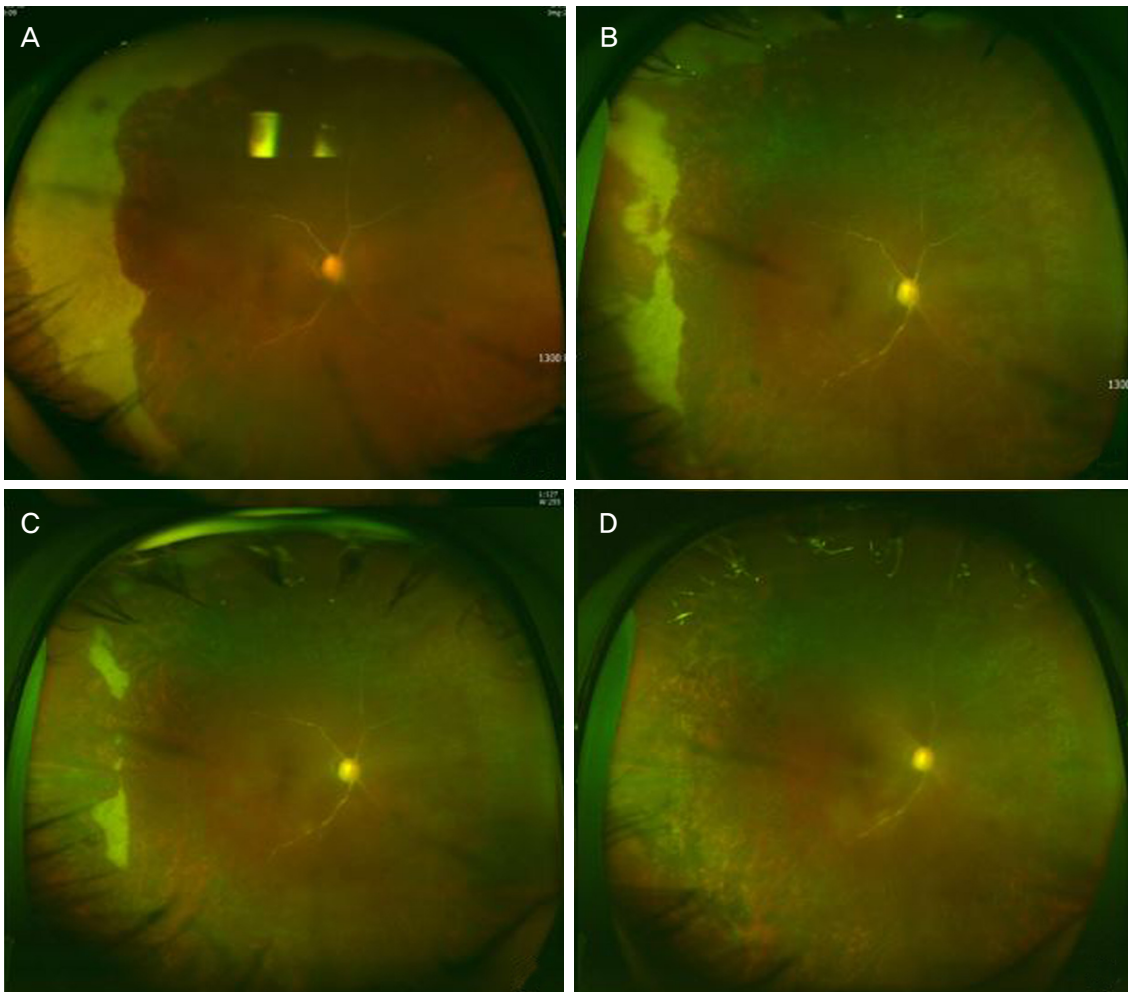


Figure 3. Chronologic order of ultra-wide fundus images during the patient's clinical course. (A) One month after initial visit. Peripheral confluent whitish lesions were moved to more peripheral area. At that time, 360° barrier laser was done. 6 week (B) and 8 weeks (C) later, peripheral infiltrations were significantly improved. 3 months later (D), no infiltration was observed.

의 공인된 치료 방법이다. 1,500 mg/m²/day의 용량을 하루 세 번으로 나누어 5-10일 정도 투여하며, 치료 시작 후 48 시간 이내 새로운 망막 괴사 병변이 나타나지 않으면, 4-5 일 후 대개 병변이 호전된다.⁹ 이후 경구 약제로 변경하여 (acyclovir 800 mg, 하루 5번 복용) 6주에서 8주 동안 복용한다. Acyclovir 정맥주사 외에 항혈소판 제제, 전신적 스테로이드를 같이 사용할 수 있으며 망막박리 예방을 위해 예방적 레이저 광응고술을 시행한다.

Acyclovir는 혈장에서 빠르게 제거되고 소변에서 낮은 용해도를 가지는 특징이 있어 소변에서 불용 상태로 존재하는 양이 많아져 세뇨관에 결정 형성을 유도한다.¹⁰ 따라서 acyclovir를 고농도로 빠르게 정맥 투여하였을 경우 세뇨관 결정 생성으로 인한 폐쇄성 신장병증과 요세관사이질 콩팥염(tubulo-interstitial nephritis)에 의한 급성신부전이 발생할 수 있다.¹¹ 앞선 국내 보고에 따르면 고용량의 acyclovir 정맥 투여로 급성 신부전이 발생할 수 있으므로, 천천히 주입하면서 수액치료를 병행하여 이를 예방해야 한다고 강조하였다.¹² 하지만, 기저 신장 질환이 있거나 체용적이 적은 경우 예방적 요법을 적용하더라도 급성 신부전에 빠지게 될 위험이 높다.¹⁰ 따라서 고용량 acyclovir 정맥 주사의 사용에 있어 이러한 점에 주의를 기울여야 한다.

고용량 acyclovir 정주의 부작용과 경구 acyclovir의 낮은 생체 이용률로, 최근에는 valacyclovir, famciclovir, valganciclovir 등 여러 경구 약제들이 소개되고 있다. 경구 valacyclovir와 famciclovir는 acyclovir 정주와 거의 동일한 생체 이용률을 보이며, famciclovir의 경우 신장기능에 영향을 끼치지 않는다.¹³ 또한 경구 valacyclovir 또는 경구 famciclovir 단독으로 급성망막괴사의 치료에 효과를 보였다는 보고도 있었다.¹⁴

Ganciclovir는 HSV, VZV, CMV에 acyclovir보다 강한 항바이러스 효과를 보이나, 그 전신적 독성이 심하여 급성 망막괴사증후군에 일차 약제로 사용되지는 않고, 면역기능이 저하된 환자나 acyclovir 치료에 반응이 없는 경우 사용하기도 한다.⁹ 유리체 내에서도 ganciclovir는 HSV, VZV, CMV에 항바이러스 작용을 하는 것으로 알려져 있다. Liu et al¹⁵은 급성망막괴사증후군에서 고용량 acyclovir 정맥 투여 후 급성 신부전이 발생한 환자에서 유리체내 ganciclovir와 foscarnet을 함께 사용하여 치료한 증례를 보고하였다. 국내에서도 고용량 acyclovir 정맥주사에 반응이 없는 급성 망막괴사 증후군에서 유리체강내 ganciclovir 주입술을 병행하여 효과를 보았다.¹⁶

급성망막괴사의 고전적인 치료는 우선적으로 전신 항바이러스제 치료를 시작하는 것이나 최근에는 유리체강 내 항바이러스제 주사를 초기에 투여하거나 처음부터 병합하는 치료가 시도되고 있다. 최근 Yeh et al¹⁷은 급성망막괴사

가 치료에 있어 유리체강 내 항바이러스제 주사와 함께 전신 항바이러스제 투여 복합치료가 전신 항바이러스제 투여 단독 치료보다 시력 예후 및 망막박리 발생을 줄이는 데 도움이 된다고 보고하였다. 또한 Wong et al¹³은 심한 혈관염, 후극부를 침범한 장액박리 혹은 시신경병증이 동반된 경우에는 전신 항바이러스제 치료와 더불어 유리체강 내 항바이러스제 치료를 즉시 병합하는 것이 치료에 도움이 된다고 추천하였다.

본 증례에서는 고용량 acyclovir 정맥 주사 후 급성 신부전이 발생한 환자에서 유리체내 ganciclovir 주사치료를 단독으로 시행하여 치료하였다. 신장 기능이 떨어져 있거나 오래된 당뇨를 앓고 있는 경우 고용량 acyclovir 정맥 주사 후 초기에 신장기능 확인 검사가 중요하며 정맥 주사 전에 유리체강내 ganciclovir 주입술을 먼저 고려하는 것이 전신적인 부작용의 위험을 줄이면서 보다 효과적인 방법이 될 수 있을 것으로 생각된다. 저자들은 당뇨 환자에서 발생한 급성망막괴사 증후군 1예를 acyclovir 정맥주사로 치료했으나, 급성 신부전이 발생하여 유리체내 ganciclovir 주입술로 바꾸어 호전된 증례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology* 2007;114:756-62.
- 2) Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994;117:663-7.
- 3) Clarkson JG, Blumenkranz MS, Culbertson WW, et al. Retinal detachment following the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology* 1984;91:1665-8.
- 4) Freeman WR, Thomas EL, Rao NA, et al. Demonstration of herpes group virus in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1986;102:701-9.
- 5) de Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:650-8.
- 6) Chau Tran TH, Cassoux N, Bodaghi B, Lehoang P. Successful treatment with combination of systemic antiviral drugs and intravitreal ganciclovir injections in the management of severe necrotizing herpetic retinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11:141-4.
- 7) Mastsuo T. Vitrectomy and silicone oil tamponade as an initial surgery for retinal detachment after acute retinal necrosis syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13:91-4.
- 8) McDonald HR, Lewis H, Kreiger AE, et al. Surgical management of retinal detachment associated with the acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol* 1991;75:455-8.
- 9) Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome. *Surv Ophthalmol* 1991;35:327-43.
- 10) Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: a focus

- on tubulointerstitial disease. Clin Chim Acta 2005;351:31-47.
- 11) Bean B, Aeppli D. Adverse effects of high-dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. J Infect Dis 1985;151:362-5.
 - 12) Cho JH, Jang JH, Lee DH, et al. Acyclovir-induced acute renal failure in a patient with suspected acute retinal necrosis syndrome. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:1528-31.
 - 13) Wong RW, Jumper JM, McDonald HR, et al. Emerging concepts in the management of acute retinal necrosis. Br J Ophthalmol 2013;97:545-52.
 - 14) Emerson GG, Smith JR, Wilson DJ, et al. Primary treatment of acute retinal necrosis with oral antiviral therapy. Ophthalmology 2006;113:2259-61.
 - 15) Liu DT, Lee VY, Lam PT, Lam DS. Acyclovir-induced nephrotoxicity in a patient with acute retinal necrosis. Hong Kong Med J 2007;13:155-6.
 - 16) Yang JW, Kim WJ, Park YH. Two cases of acute retinal necrosis treated with systemic antiviral drugs and intravitreal antiviral injections. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:794-9.
 - 17) Yeh S, Suhler EB, Smith JR, et al. Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2014;45:399-407.

= 국문초록 =

항바이러스제 정맥주사 후 급성 신손상이 발생한 급성망막괴사 환자의 치료

목적: 급성망막괴사의 치료를 위해 항바이러스제 정맥 투여 후 급성 신손상이 발생한 환자에서 정맥투여 중단 후 유리체강 내 ganciclovir 단독 주입술로 호전된 환자 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 46세 여자가 10일 전 시작된 우안 충혈, 시력저하로 내원하였다. 초진 당시 교정시력 우안 안전수지, 좌안 1.0이었으며, 안저 검사상 우안은 다발성 주변부 망막동맥폐쇄, 시신경부종, 주변부 망막의 백색 괴사성 침윤 등이 관찰되었다. 우안 급성망막괴사 진단하에 acyclovir 정맥투여를 시작하였다. 주사치료 2일째 혈액검사에서 혈청 크레아티닌 수치가 상승되었고 사구체 여과율은 감소하여 acyclovir에 의한 급성 신손상으로 보고 정맥주사를 중지하였다. 정맥주사 중지 직후부터 유리체강 내 ganciclovir 주입술을 시행하였으며, 중지 5일 후 혈청 크레아티닌은 정상범위로 회복되었고, 발병 4달째 나안 시력 우안 0.2로 유지되었으며, 진행 및 재발 소견은 관찰되지 않았다.

결론: 유리체강 내 ganciclovir 단독 주사치료가 신장 기능이 좋지 않은 환자의 급성망막괴사 치료에 있어 효과적인 대체 치료법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2016;57(12):1976-1980〉
