

싸이클로펜톨레이트를 사용한 조절마비굴절검사 후 발생하는 부작용에 대한 연구

Side Effects after the Use of Cyclopentolate for Cycloplegic Refraction

김은우 · 김영욱 · 이주연

Eun Woo Kim, MD, Young Wook Kim, MD, Joo Yeon Lee, MD

한림대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Purpose: To investigate the frequency of side effects due to the use of cyclopentolate for cycloplegic refraction.

Methods: For 4 months, temperature change and adverse effects in 157 children who visited the pediatric ophthalmology clinic of a university hospital for cycloplegic refraction using cyclopentolate were observed. Topical 1% cyclopentolate was instilled 5 times at 5 minute intervals and temperature measured before and after administration using a tympanic thermometer. Side effects such as facial flushing, skin rash, and central nervous system disorders were recorded while cycloplegic refraction was performed.

Results: The mean temperature was increased $36.67 \pm 0.10^{\circ}\text{C}$ to $36.90 \pm 0.09^{\circ}\text{C}$, but no fever exceeded 38°C . Seventeen (10.83%) patients experienced side effects including facial flushes ($n = 6$), temperature change ($n = 5$), abnormal central nervous system symptoms ($n = 4$), and a visible skin rash ($n = 2$). No patient experienced more than 1 side effect and long term adverse effects were not observed.

Conclusions: The incidence of side effects due to cyclopentolate instillation for cycloplegic refraction was 10.83% in children. Although side effects due to cyclopentolate disappeared without any treatment, careful monitoring for their occurrence is necessary.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(10):1520-1524

Key Words: Children, Cyclopentolate, Cycloplegic refraction, Side effects

조절마비굴절검사는 과도한 조절을 풀어 안정된 상태에서 굴절력을 정확하게 측정하기 위해 시행하며 특히 소아의 굴절검사에 많이 이용된다.^{1,2} 조절은 주로 부교감신경계가 담당하므로 부교감 차단제를 조절마비제로 사용하는데

싸이클로펜톨레이트는 빠른 작용 시간으로 인해 가장 흔히 사용되고 있는 조절마비제이다.³⁻⁵ 싸이클로펜톨레이트는 항무스카린 제제로서 아세틸콜린에 경쟁적 길항작용을 하여 홍채수축근육과 모양체근육의 마비를 유발하여 산동과 조절마비의 작용을 나타낸다.^{6,7}

하지만 싸이클로펜톨레이트 점안액은 점안 시 안구뿐만 아니라 결막 및 코눈물관, 비강을 통한 전신적인 흡수로 체온변화, 안면홍조, 중추신경계이상증상 등의 부작용이 증례 보고된 바 있으나⁷⁻⁹ 소아에서의 부작용 발생빈도에 대해서는 정확히 알려진 바 없다. 저자들은 소아안과 임상에서 싸이클로펜톨레이트를 사용한 조절마비조절검사 후 부작용에 대해 알아보고자 하였다.

■ Received: 2014. 6. 13.

■ Revised: 2014. 8. 5.

■ Accepted: 2014. 9. 17.

■ Address reprint requests to Joo Yeon Lee, MD

Department of Ophthalmology, Hallym University Sacred Hospital, #22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 431-796, Korea

Tel: 82-31-380-3834, Fax: 82-31-380-3833

E-mail: Ljy690725@hanmail.net

© 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.

대상과 방법

전향적 방법으로 단일 대학병원의 소아안과 클리닉에서 4개월 동안 사이클로펜톨레이트 조절마비굴절검사를 시행하는 6개월부터 12세 사이의 환아에서 조절마비굴절검사 후 나타난 부작용을 관찰하고 기록하였다. 조절마비굴절검사는 소아 안과 전문의가 사시 및 굴절 이상이 있어 조절마비 굴절검사가 필요하다고 판단한 12세 이하 소아에서 평상시 진료와 동일한 방법으로 아래와 같이 시행하였다. 1세부터 12세 사이 소아 조절마비굴절검사에서는 1% 사이클로펜톨레이트를 사용하였고 6개월부터 1세 사이 영아는 0.5% 사이클로펜톨레이트를 사용하였다. 진료 90분 전부터 사이클로펜톨레이트를 5분 간격으로 5번 점안하게 하였다. 부작용의 기록을 위하여 정해진 4개월 동안은 조절마비굴절검사를 시행하는 환아에서 전자고막체온계를 통하여 체온을 측정하였다. 점안 시작 전 체온을 측정하여 38.0도 이상의 발열을 보인 경우는 제외하였고 상기도 감염 등 발열을 동반할 만한 질환이 있는 환아 역시 제외시켰다. 또한 안면홍조를 동반하는 피부질환이나 결체조직질환, 신경학적 질환, 발달장애 아동의 경우도 대상에서 제외하였다. 점안 시작 시 보호자에게 발생 가능한 부작용 및 근거리 작업

장애, 눈부심의 불편 증상이 생길 수 있음과 산동 지속 시간에 대해 설명하고 점안을 시작하였다. 점안 시작 90분 후 1인의 전문의가 검안법으로 조절마비굴절검사를 시행하면서 피부발진, 안면홍조, 중추신경계 이상 증상 등의 부작용 여부를 기록하였고, 점안시작 직전과 점안 90분 경과 후 각각 소아의 체온을 측정하여 기록하였다. 만약 점안 전보다 1도 이상의 체온변화를 보이면 체온증가로 판정하였고, 소아과적 정의에 따라 임상적으로 의미 있는 발열은 38.0도 이상으로 정의하였다.¹⁰⁾

결 과

4개월 동안 사이클로펜톨레이트 조절마비굴절검사를 시행한 환아는 모두 157명이었고 평균 나이는 5.85 ± 0.54 세, 남아는 80명, 여아는 77명이었고 사이클로펜톨레이트 점안 전 환아들의 평균 체온은 검사 전 36.67 ± 0.10 도, 검사 후 36.90 ± 0.09 도였다($p=0.001$). 38.0도 이상의 발열을 보인 소아는 없었고 1.0도 이상의 체온증가를 보인 소아는 5명이었으며 가장 높은 체온변화는 1.6도이었다. 검사 전후 0.5도 이상의 체온증가를 보인 소아도 16명 있었다. 연령별 체온변화는 Table 1과 같다. 연령별 체온변화는 0.5%로 희석

Table 1. Mean temperature change after cyclopentolate cycloplegic refraction (CR) according to age

Age	Person (n)	Concentration of cyclopentolate (%)	Mean temperature (°C)		Differences of temperature	p-value
			Pre-CR	Post-CR		
6-12 (months)	11	0.5	36.56	36.79	+0.23	0.068
1-3 (years)	35	1	36.66	36.84	+0.18	0.018
4-6 (years)	47	1	36.78	37.03	+0.25	0.038
≥7 (years)	64	1	36.64	36.91	+0.27	0.002

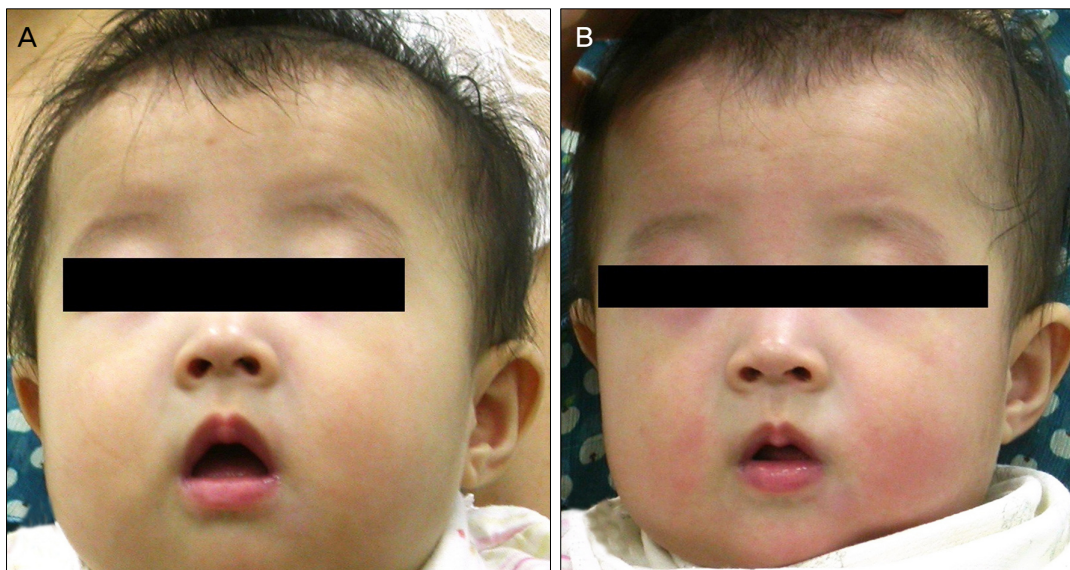


Figure 1. (A, B) Facial flushing after five times instillation of 0.5% cyclopentolate of 1 year old baby (A: before using, B: after using).

Table 2. Symptoms of central nervous system (CNS) disorders after 1% cyclopentolate cycloplegic refraction

Age (years)	Sex	CNS stimulatory or inhibitory symptoms
7	M	Drowsy, irritability, incorporation
9	M	Mild drowsy
10	M	Gait disturbance, illusion, delirium
12	F	Gait disturbance, illusion, delirium

한 안약을 사용한 6-12개월 영아에서는 의미 있는 체온증가가 없었고 나머지 연령군은 모두 체온증가가 통계적으로 유의한 변화를 보였다. 그 외의 부작용으로 안면홍조 6명 (Fig. 1), 중추신경계 이상 증상 4명, 턱과 목의 피부 발진 2명의 결과를 보였다. 졸림, 보행장애, 착각 및 섬망 등의 중추 신경계 이상 증상을 보인 4명의 환아는 Table 2와 같았고 이상증상 후 소아안과 외래에서 30분간 경과관찰을 하고 귀가하였다. 다음 경과관찰 내원일에 보호자에게 확인한 결과 위의 부작용은 당일 내 모두 증상이 호전되었다. 한 환아에서 2가지 이상의 복수 부작용을 보이거나 소아과적 처치가 필요한 장기적인 부작용을 보인 환자는 없었다.

고 찰

싸이클로펜톨레이트의 부작용은 항무스카린 제제의 전신작용과 관련 있다. 체온상승은 항무스카린 제제가 직접 뇌의 체온중추에 작용하여 체내 열 생산과 열 조절에 관여하는 것으로 본다. 그리고 신체말단의 땀샘에 작용하여 땀분비를 저해함으로써 국소적인 체온상승을 유발하며 안면홍조는 이와 같은 기전으로 나타나는 것으로 생각한다.¹¹ 중추신경계 부작용은 정확한 기전은 알려져 있지 않지만 뇌-혈관장벽을 통과한 항무스카린 제제가 뇌의 무스카린 수용체에 직접 작용하여 나타나는 것으로 여겨지고 있다.¹²

Mirshahi and Kohlen⁷은 조절마비굴절검사에서 싸이클로펜톨레이트 점안 시 결막 및 코눈물관을 통하여 안구뿐만 아니라 전신적으로 흡수가 되며 이에 따라 체온변화, 안면홍조, 입안마름증, 두드러기 등의 부작용을 나타내었다고 보고하였으며 Elibol et al⁹은 영아에서 싸이클로펜톨레이트 투여 후 통계적으로 유의하게 피부홍조 및 혈압상승이 일어난다고 하였다. 또한 중추신경계부작용으로 빈맥, 전신적 혈관 확장, 지남력 장애, 환각, 환청, 보행장애, 발작장애, 호흡기장애 등의 부작용이 보고된바 있다.^{13,14}

안약의 전신 흡수경로는 결막을 통하거나 코눈물관 경로를 통해 위장관으로 들어간다. 이 과정에서 소아는 성인에 비해 순환하는 혈액량이 적기 때문에 흡수된 안약이 덜 희석되어 혈중 내에 고농도로 유지되는 시간이 길다.¹⁵ 또한 출생 한 달 이내의 쥐를 이용한 동물실험결과 싸이클로펜

톨레이트는 안약 투여 후 30-60분 후 혈중농도가 최고가 되고 그 후 점점 줄어드는 것으로 판명되어 매우 빠른 전신흡수력을 보이는 것으로 알려졌다.¹⁶ 소아에서 가장 흔하게 쓰이는 싸이클로펜톨레이트 농도는 1.0%로 본 연구에도 1세 미만 영아를 제외하고는 이와 같은 농도의 점안액을 사용하였다.¹⁴ 여기에는 안약 한 방울당 대략 50 UL (0.5 mg)이 포함된다. Lahdes et al¹⁷은 1.0% 싸이클로펜톨레이트의 전신흡수 후 혈중농도를 측정하여 안약 한 방울이 혈중에 검출되는 데 3분 이내의 시간이 걸림을 보고하였다. 이와 같은 연구결과처럼 싸이클로펜톨레이트는 소아에서 성인보다 빠른 전신흡수와 장시간 고농도로 유지되는 혈중농도로 인해 부작용 발생 가능성이 성인에 비해 높을 것으로 추측해 볼 수 있다.

대부분의 싸이클로펜톨레이트 부작용은 수 시간 내 자연적으로 회복되어 특별한 치료가 필요하지 않다.¹⁸ 본 연구에서도 부작용을 보였던 환자 모두 특별한 치료 없이 회복되었다. 만약 스스로 회복되지 않고 점차 악화되는 경우에 쓸 수 있는 약물로는 physostigmine이 있다. 생후 3개월된 재태연령 28주 저체중출생 미숙아에서 1% 싸이클로펜톨레이트를 점안하고 30분 후부터 구토, 청색증, 호흡장애를 보여 physostigmine을 투여한 후 증상이 호전되었던 증례가 보고된 바 있다.¹⁸ Physostigmine은 단기 작용성 아세티콜린 에스테레이스 억제제(acetylcholinesterase inhibitor)로 중추신경계에 직접 작용하여 중심성뿐 아닌 말초성 항콜린성 부작용을 회복시킨다.¹⁸

싸이클로펜톨레이트는 성인에서는 거의 사용하지 않는 약물이므로 성인에서 싸이클로펜톨레이트 관련한 부작용 발생 빈도에 대한 연구는 없고 소아에서도 흔하지 않다. 앞서 언급되었던 Elibol et al⁹의 연구에서 싸이클로펜톨레이트 점안 시 혈압상승과 안면홍조가 통계적으로 유의하게 발생함을 증명했지만 그 발생빈도에 대해서는 기록이 없었다. 이외에도 부작용 발생과 관련된 증례보고만 있을 뿐 발생 빈도에 대해 통계적으로 증명한 연구는 찾을 수 없었다. 본 연구에서는 157명의 소아에서 싸이클로펜톨레이트 점안 후 유의한 체온상승이 있음을 증명하였고, 17명의 환아 (10.83%)에서 부작용을 보인 사례를 보고하였다. 부작용을 보인 17명 중 안면홍조가 6명(3.82%)으로 가장 많았다. 다음으로 조절마비굴절검사 중추신경계 이상 증상을 보인 환아는 4명(2.54%), 피부 발진 2명(1.27%)의 순으로 나타났다. 본 연구는 안과외래에서 관찰연구 형식으로 시행하였으므로 기존에 보고된 바 있는 혈압, 빈맥 등의 순환기장애와 호흡기장애에 대해서는 따로 검사하지 않았으나, 이에 해당하는 증상을 호소한 환자는 없었다. 임상에서 조절마비굴절검사 시행 시 안면홍조를 피는 경우 대부분 보호자

들이 아이가 얼굴이 뜨겁고 열이 난다고 호소하는 것을 경험하게 된다. 그러나 본 연구결과 실제로 안면홍조와 38도 이상의 발열이나 1도 이상의 체온상승 부작용이 같이 있는 환자는 없었다. 이는 앞에서 기술한 것처럼 체온상승과 안면홍조가 발생하는 기전이 다르기 때문으로 생각한다.¹¹ 현재 안면홍조의 객관적 등급의 구분은 내과적 또는 피부과적으로도 마련되어 있지 않다. 따라서 본 연구에서 안면홍조의 경중을 기록하지는 않았으며 안면홍조가 있는 것으로 판정된 환자들은 뺨, 턱, 이마, 귓볼 등의 안면부가 전체적으로 붉어진 소견을 보였다.

사이클로펜톨레이트는 안과 임상에서 널리 사용되는 것에 비해 부작용 빈도와 그 경과 및 치료에 대한 연구가 충분히 이루어져 있지 않다. 본 연구는 비록 단일병원 연구이고 연구대상 소아의 수는 적지만 통계적으로 유의한 체온상승과 부작용 발생 빈도에 대해 보고했다는 점에 의의가 있다. 사이클로펜톨레이트에 의한 부작용 대부분이 특별한 치료 없이 스스로 회복되지만 심각한 부작용의 경우 생명을 위협할 정도로 위협할 수 있기 때문에¹⁸ 부작용 발생에 대한 보다 광범위한 연구가 추가적으로 더 필요하리라 생각한다. 사이클로펜톨레이트를 검사 목적으로 사용 시 투여 전 보호자에게 부작용 발생 가능성 및 대처법에 대해 충분한 설명을 하여야 하며 안약점안 후 눈을 감고 눈물주머니를 2-3분 정도 압박하여 전신흡수를 최대한 예방하도록 교육해야 한다.

REFERENCES

- 1) Moon NJ, Kim JC, Koo BS. The study on the necessity of cycloplegic refraction in school children. J Korean Ophthalmol Soc 1988;29:377-85.
- 2) Benjamin M, Melvin LR. The fine art of prescribing glasses without making a spectacle of yourself, 2nd ed. Triad Publishing Company, 1991;56.
- 3) Cho BC, Kim YH, Choi KR. The effects of cycloplegic (cyclogyl) on refractive states. J Korean Ophthalmol Soc 1985;26:293-301.
- 4) Shin KM, Chung SA, Lee JB. Comparative study on the efficacy of different cycloplegic agents in myopic adults. J Korean Ophthalmol Soc 2011;52:141-6.
- 5) Arthur GB, Ronald BR. Clinical visual optics, 2nd ed. Butterworths, 1989;133.
- 6) Jimmy DB, Siret DJ. Clinical ocular pharmacology, 2nd ed. Butterworth, 1989;132-4.
- 7) Mirshahi A, Kohnen T. Acute psychotic reaction caused by topical cyclopentolate use for cycloplegic refraction before refractive surgery: case report and review of the literature. J Cataract Refract Surg 2003;29:1026-30.
- 8) Bhatia SS, Vidyashankar C, Sharma RK, Dubey AK. Systemic toxicity with cyclopentolate eye drops. Indian Pediatr 2000;37:329-31.
- 9) Elibol O, Alçelik T, Yüksel N, Caglar Y. The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. Acta Ophthalmol Scand 1997;75:178-80.
- 10) Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, et al. Nelson textbook of pediatrics, 19th ed. Elsevier, 2011; chap. 169.
- 11) Laszlo G. Pharmacology of antimuscarinic agents. Vol. 47. CRC Press, 1997;136-7.
- 12) Staskin DR, Zoltan E. Anticholinergics and central nervous system effects: are we confused? Rev Urol 2007;9:191-6.
- 13) Gray LG. Avoiding adverse effects of cycloplegics in infants and children. J Am Optom Assoc 1979;50:465-70.
- 14) Vale J, Cox B. Drugs and the Eye. Butterworths, 1978;21.
- 15) Palmer EA. How safe are ocular drugs in pediatrics? Ophthalmology 1986;93:1038-40.
- 16) Rozette NA, Matragoon S, Sethi S, et al. Systemic effects of ophthalmic cyclopentolate on body weight in neonatal mice. Neonatology 2014;106:37-41.
- 17) Lahdes K, Huupponen R, Kaila T, et al. Systemic absorption of ocular cyclopentolate in children. Ger J Ophthalmol 1992;1:16-8.
- 18) Derinoz O, Emeksiz HC. Use of physostigmine for cyclopentolate overdose in an infant. Pediatrics 2012;130:e703-5.

= 국문초록 =

싸이클로펜톨레이트를 사용한 조절마비굴절검사 후 발생하는 부작용에 대한 연구

목적: 싸이클로펜톨레이트를 사용한 조절마비굴절검사 후 소아에서의 부작용 발생빈도를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 4개월간 한 대학병원의 소아안과 외래를 방문하여 싸이클로펜톨레이트 조절마비굴 검사를 한 157명 소아에서 체온변화 및 부작용 발생을 관찰하였다. 1% 싸이클로펜톨레이트를 5분 간격으로 5번 점안하게 하고 점안 전후 전자고막체온계로 체온을 측정 하였으며 조절마비굴절검사를 시행하면서 피부발진, 안면홍조, 중추신경계 이상 등의 부작용 여부를 기록하였다.

결과: 평균체온이 36.67 ± 0.10 도에서 36.90 ± 0.09 도로 통계학적으로 유의한 체온상승을 보였으나 38도 이상의 발열은 없었다. 안면홍조 6명, 1도 이상의 체온증가 5명, 중추신경계 이상증상 4명, 피부발진 2명으로 총 17명(10.83%)에서 부작용이 관찰되었다. 2가지 이상의 복수 부작용이나 장기적인 악화를 보인 환자는 없었다.

결론: 소아에서 싸이클로펜톨레이트 조절마비굴절검사 후 10.83%의 부작용이 관찰되었다. 싸이클로펜톨레이트에 의한 부작용은 모두 스스로 회복되었으나 발생가능성에 대한 주의가 필요하다.

〈대한안과학회지 2014;55(10):1520-1524〉
