

히알루론산나트륨 점안액의 장기 사용으로 인한 독성 각막염 1예

A Case of Toxic Keratitis due to Chronic Use of Sodium Hyaluronate Eyedrops

이은정 · 유인정 · 현 주 · 임동희 · 정태영

Eun Jung Lee, MD, In Jeong Lyu, MD, Joo Hyun, MD, Dong Hui Lim, MD, Tae Young Chung, MD, PhD

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of toxic keratitis due to chronic use of sodium hyaluronate eyedrops.

Case summary: A 74-year-old female visited our clinic with severe ocular pain and decreased vision in both eyes. She had received refractive surgeries in both eyes 10 years prior. She had been using sodium hyaluronate eyedrops for the treatment of dry eye symptoms for 10 years. Slit-lamp examination revealed inferior punctate erosions in the inferior part of the cornea in both eyes. With her history of chronic use of sodium hyaluronate and after ophthalmologic examination, we suspected keratitis medicamentosa due to sodium hyaluronate eyedrops. We discontinued the eyedrops she was using and prescribed autologous serum. One month later, ocular discomfort and decreased vision were improved and corneal erosions were decreased.

Conclusions: In the present case, toxic keratitis was assumed to be associated with the use of sodium hyaluronate eyedrops and corneal erosions improved after the eyedrops were discontinued. We suggest sodium hyaluronate eyedrops are potentially hazardous and recommend a regular follow-up should be performed by a qualified ophthalmologist.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(2):291-295

Key Words: Keratitis medicamentosa, Sodium hyaluronate, Toxic keratitis

건성안은 2007년에 있었던 International Dry Eye Workshop (DEWS)에서 정의한 바에 의하면 ‘눈물막의 삼투압이 증가하고 안구표면의 염증이 유발되어 눈의 불편감, 시력저하, 눈물막의 불안정을 일으키는 복합성질환’이다.¹ 일반적으로 건성안 환자의 유병률은 14-33%로 매우 높으며 특히 동양인과 히스패닉계에서 더 높다.²⁻⁵ 국내에서도 많은 수의 환자가 건성안으로 안과 진료를 받고 있다. 2010년에 시행된 국내조사에서는 건성안 환자가 안과 진료 수진자의 20-30%를 차지하는 것으로 나타났고⁵ 2011년에 시행된 연

구에서는 65세 이상의 노인인구에서 약 33%의 유병률을 보이는 것으로 조사되었다.⁶ 최근 건성안에 대한 개념이 바뀌면서 항염증제들이 건성안 치료에 도입되고 있지만^{7,8} 아직까지 범국민적인 인식에는 도달하지 못한 상태이다. 특히, 인공누액의 부작용에 대해서도 특별한 주의를 기울이지 않고 있다. 인공누액은 과량 사용하여도 안전하다는 인식에 따라 많은 수의 환자들이 적절한 안과 진료 없이 인공누액을 장기 점안하고 있다. 경미한 안병변 혹은 안증상은 경험하고 있지만 아직까지는 국내에서 인공누액의 장기 점안으로 인한 직접적이고 심각한 안병변의 합병증은 논문으로 보고된 적이 없다. 저자들은 건성안으로 히알루론산나트륨 점안액을 장기적으로 사용한 각막염 환자 1예를 경험하였고, 이의 중단과 함께 각막염의 호전을 관찰하였기에 히알루론산나트륨 점안액에 의한 독성각막염의 가능성을 염두에 두어 이를 임상 의들에게 보고하고자 한다.

■ Received: 2014. 11. 21. ■ Revised: 2014. 11. 28.

■ Accepted: 2015. 1. 27.

■ Address reprint requests to **Tae Young Chung, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, #81
Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-3563, Fax: 82-2-3410-0029
E-mail: tychung@skku.edu

증례보고

74세 여자 환자가 내원 1달 전부터 심해진 양안 통증과 시력저하를 주소로 내원하였다. 과거력상 내원 10년 전 양안 근시로 굴절교정수술을 시행 받았고, 이후 발생한 건성안 증상 조절을 위하여 적절한 안과진료 없이 장기간 0.1% sodium hyaluronate 점안액(히아레인0.1점안액, Taejoon Pharm, Seoul, Korea)을 하루 4회 이상 매일 사용하였다. 내원 8년 전 좌안 백내장 수술을 시행 받았고 우안은 Pirenexine (가리유니점안액, Taejoon Pharm, Seoul, Korea)을 간혹 점안하였다. 이외 안과적인 과거력 및 전신 질환은 없었고, 복용 중인 약물도 없었다. 환자는 정기적으로 안과 진료를 받지 않고 약 처방만 받아 하루 4회 이상 10년간 지속적으로 히알루론산나트륨 점안제를 사용하였으며 내원 2주 전 양안 통증으로 인근 안과에서 표충각막염으로 진단받고 Tosufloxacin Tosylate (오젱스 점안액, Dong-A Pharm, Seoul, Korea) 하루 3회, solcoseryl 120 concentrate ophthalmic gel (솔코린 점안겔, 한림제약)을 하루 2회 2주간 사용하며 증상의 호전이 없어서 본원으로 내원하였다. 히알루론산나트륨 점안액은 지속적으로 사용하고 있었으며, 내원 당시 나안시력은

우안 0.5, 좌안 0.4, 안경교정시력 우안 0.7 좌안 0.4로 시력저하가 있었다. 세극등현미경검사상 양안 결막의 충혈 소견과 함께 각막 중심부를 포함한 아랫부분에 표충각막염 소견을 보였고, 우안보다 좌안이 더 심하였다(Fig. 1).

교정시력저하를 동반한 양안 각막의 중심부 및 아랫부분을 침범한 표충각막염 소견과 히알루론산나트륨 점안액의 장기 점안 과거력을 고려하여 저자들은 약물 독성 각막염을 의심하였고 히알루론산나트륨 점안액 및 오젱스 점안액, 솔코린점안겔을 모두 중단하도록 하였다. 동시에 20% 자가혈청안약을 2시간마다 점안하도록 하고 다른 점안 약제의 사용은 없었다.

1달 후 외래에서 추적 관찰하였을 때 나안시력은 우안 0.6, 좌안 0.3, 안경교정시력은 우안 0.9, 좌안 0.5로 상당한 증세의 호전을 보였고, 양안 각막염 소견의 호전도 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

고 찰

이론적으로 모든 점안제는 각막 상피세포 막의 생리적 작용에 영향을 끼칠 수 있고 장기 점안하는 경우 문제를 일

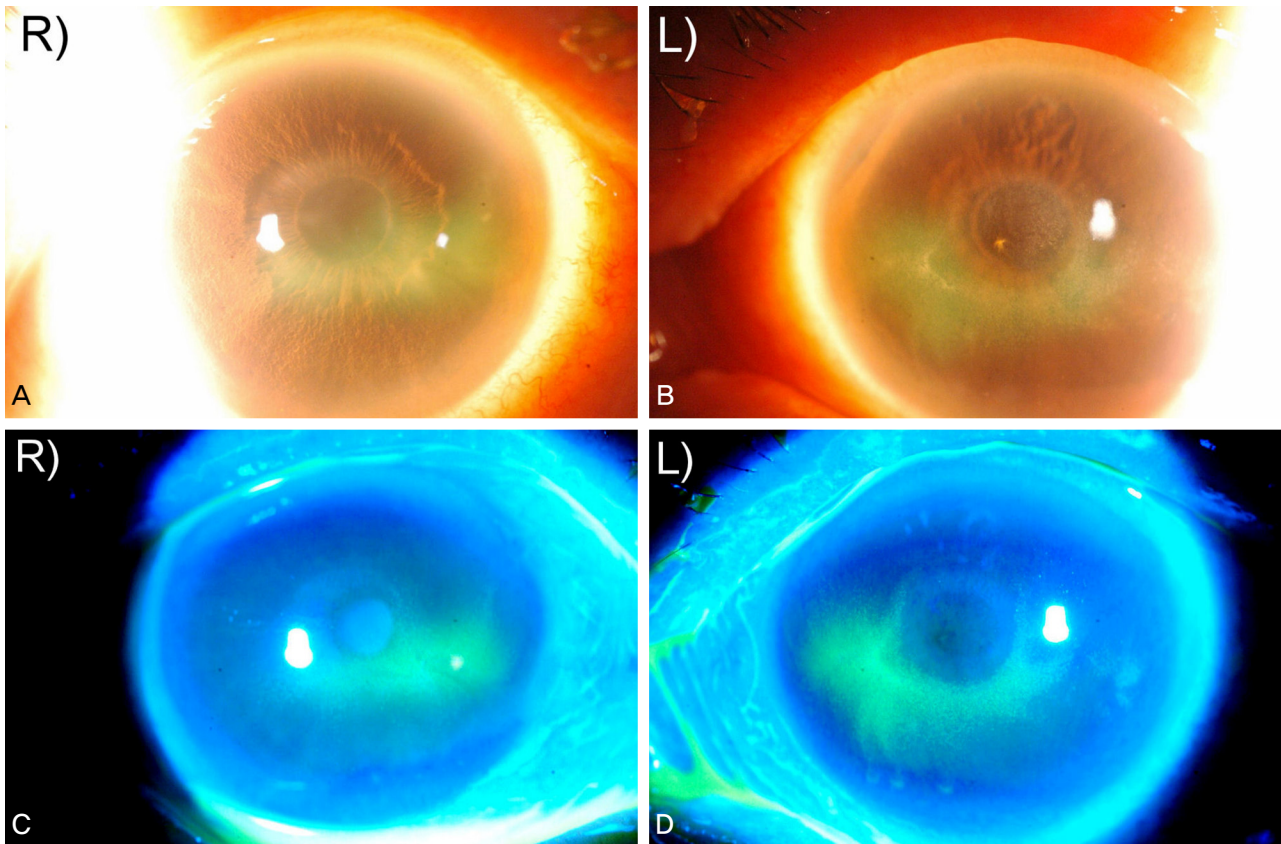


Figure 1. Slit-lamp photography of the patient on the first visit under white light (A, B) and cobalt-blue light (C, D). Corneal punctate erosions are found in her both eyes, mostly on the inferior side.

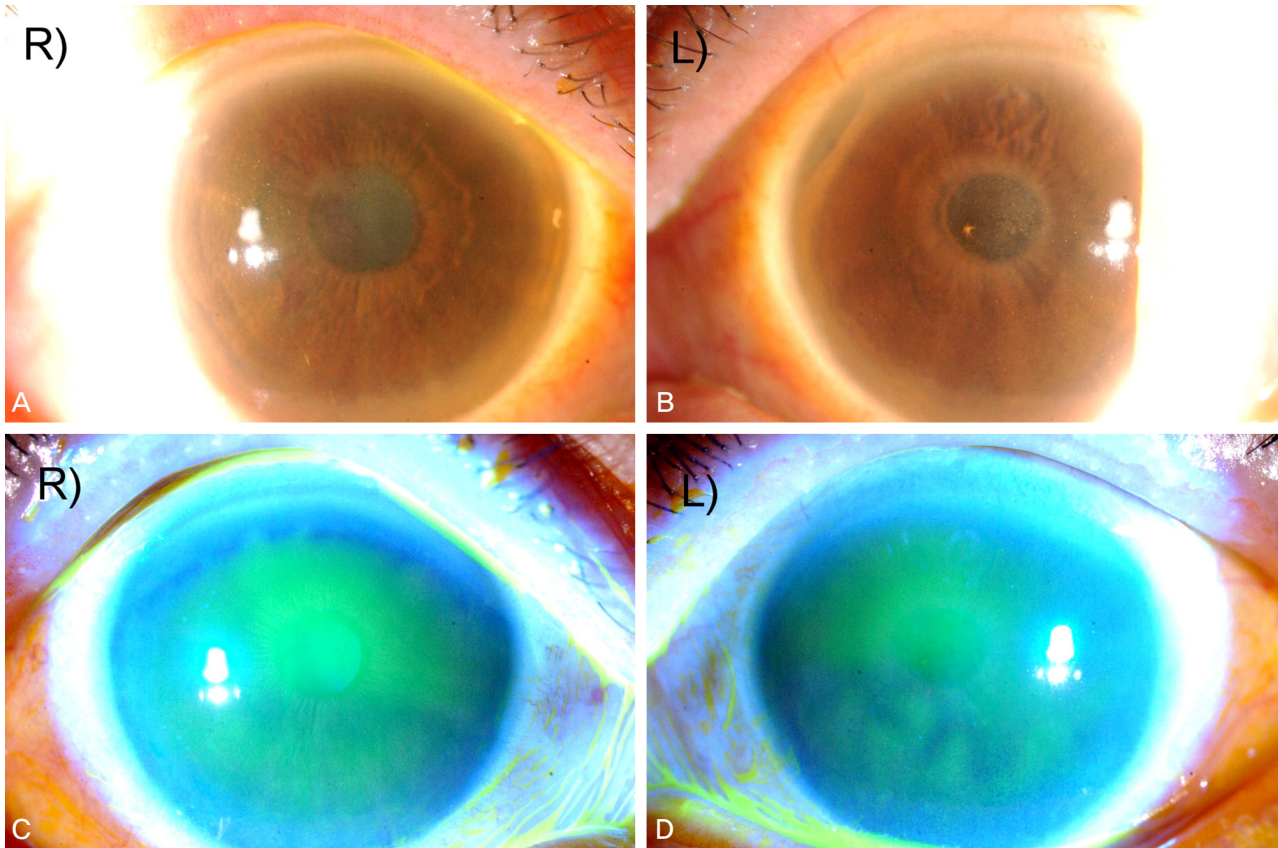


Figure 2. Slit-lamp photography of the patient one month after discontinuation of the eyedrops under white light (A, B) and cobalt-blue light (C, D). The corneal erosion improved in both eyes.

으킬 수 있다.⁹ 따라서 어떠한 약물이든 안과 의사의 임상적 판단에 따른 처방과 지속적인 치료를 통한 관리가 권장된다. 일반적으로 안합병증을 잘 유발하지 않는 인공누액의 점안약제는 안과의사의 정기적인 관리 없이 장기간 본인의 의도만으로 사용하게 되는 경우가 많다.

본 증례에서 환자는 10여 년간 지속적으로 히알루론산나트륨 점안제를 점안한 과거력이 있었고, 양안의 각막 중심부 및 아랫부분에 점상미란 소견과 결막 충혈 소견을 종합하여 볼 때 저자들은 약물에 의한 독성각막염을 가장 의심할 수 있었다. Pirenoxine 사용에 의한 독성 각막염의 가능성은 우안에만 간헐적으로 점안하였고, 우안보다 좌안에서 각막염 소견이 더 심했다는 점에서 독성각막염의 유발 원인으로 배제된다. 이외에 장기간 사용한 점안제는 없었고 히알루론산나트륨 점안제의 중단과 함께 각막염이 다소 호전된 점에서 히알루론산나트륨 점안제를 각막염을 일으킨 원인으로 결론 내릴 수 있었다.

건성안 등의 안구표면질환이 있을 때에는 독성 각막염이 쉽게 유발되는 것으로 알려졌다.¹⁰⁻¹² 1989년에 Schwab and Abbott¹³는 19명의 독성 각막염 환자를 대상으로 연구를 시행하였는데 건성안, 이전 안구내 수술 과거력, 헤르페스 감

염, 혹은 대상포진 감염 등으로 인한 안구표면질환을 가진 환자들이 14명으로 다수를 차지하였다. 특히 방부제가 포함된 안약 제제를 장기간 사용한 경우에 각막염이 잘 발생하며 이는 점안 빈도와 기간, 그리고 환자의 각막 상태에 크게 영향 받음이 증명되었다.¹⁴ 또한 Baudouin and de Lunardo¹⁵는 안과 수술을 받은 과거력, 고령, 안구표면질환 등의 요소가 있을 때에도 점안제 부작용의 발현 빈도가 커진다고 하였으며, Ashton et al¹⁶은 각막상피세포층의 손상이나 기능이 저하되어 있는 경우에는 기존에는 무해하다고 알려진 점안제 성분들의 각막 내로의 침투가 촉진되어 독성을 야기할 수도 있다고 언급하였다. 건성안 치료로 사용되는 인공누액은 윤활 작용 외에도 눈물 구성 성분 대체, 염증성 물질 희석, 눈물 오스몰 농도 조절 등의 기능을 갖는데 눈물층의 전해질 농도, 오스몰 농도, pH, 산소 농도 등이 각막 상태에 영향을 줄 수 있다.¹⁷ 오스몰농도 스트레스가 있을 때 각막상피세포는 수분을 잃게 되고 전해질농도를 올리게 되어 세포 손상을 유발한다.¹⁸ 미생물 번식을 억제하기 위해 첨가되는 보존제는 계면활성제인 벤잘코늄염화물이 주로 사용되는데 이는 세포막 투과도를 변화시켜 상피세포 독성을 나타낼 수 있고, 녹내장 환자에서 건성안을 유발하

는 주요 원인으로 작용한다고 알려졌다.¹⁹

본 증례에서 독성각막염이 발생한 것은 환자가 74세의 고령 여성이었고, 굴절교정수술과 백내장수술을 받았으며, 건성안으로 인하여 일반 인구보다 각막염에 취약하다는 점이 작용하였을 것이다. 이러한 위험인자를 가진 환자들이 국내에 적지 않음에도 불구하고 현재까지 보고가 없었는데 이는 독성각막염이 나타내는 증상이 기존의 건성안 증상과 유사하여 간과되었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 환자들이 병원에 내원하지 않고 약 처방만 받아 장기간 점안제를 사용하는 경우에도 독성각막염을 진단하지 못하고, 건성안의 기존 증상이나 안압병증으로 인한 현상으로 혼돈할 경우가 있을 것으로 저자들은 생각한다. 따라서 현재까지 국내에서는 이러한 예가 보고된 바가 없었으나, 미미한 독성각막염이나 건성안의 합병증으로 인한 혼돈으로 점안약제에 의한 각결막염의 위험에 노출된 건성안 환자들의 수는 상당할 것으로 생각한다. 본 증례에서는 벤잘코늄염화물 등 미량 함유된 요소에 의한 영향을 완전히 배제할 수는 없지만, 히알루론산나트륨 점안제를 사용하고 발생한 독성각막염의 첫 증례보고라는 점에서 그 의미가 크다고 생각한다.

증례에서와 같이 히알루론산나트륨 점안제 특히 벤잘코늄염화물 같은 보존제가 포함된 경우 이를 적절한 진료 및 관리 없이 장기간 사용하는 경우에 시력저하와 각막염이 발생할 수 있으며, 특히 고령, 굴절교정수술 혹은 안과 수술력 등 건성안의 위험인자를 가진 환자들에서는 더욱 주의가 필요할 것이다. 따라서 향후 보존제의 유무에 상관없이 임상적으로 많이 사용되는 인공누액 점안약제의 부작용을 줄이기 위해서는 전문적인 지식을 갖춘 안과 전문의의 관리 및 정기적인 검진이 병행되어야 하며 부작용에 대한 지속적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:179-93.
- 2) Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8.
- 3) Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101.
- 4) Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S199-202.
- 5) Kim WJ, Kim HS, Kim MS. Current trends in the recognition and treatment of dry eye: a survey of ophthalmologists. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1614-22.
- 6) Han SB, Hyon JY, Woo SJ, et al. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol* 2011;129:633-8.
- 7) Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16.
- 8) Dana MR, Hamrah P. Role of immunity and inflammation in corneal and ocular surface disease associated with dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):729-38.
- 9) Wilson FM 2nd. Adverse external ocular effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979;24:57-88.
- 10) Burstein NL. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:308-13.
- 11) Coster DJ. Superficial keratopathy. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology*, revised ed. Philadelphia: Lippincott, 1995; v. 4. chap. 17.
- 12) Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:350-6.
- 13) Schwab IR, Abbott RL. Toxic ulcerative keratopathy. An unrecognized problem. *Ophthalmology* 1989;96:1187-93.
- 14) Ichijima H, Petroll WM, Jester JV, Cavanagh HD. Confocal microscopic studies of living rabbit cornea treated with benzalkonium chloride. *Cornea* 1992;11:221-5.
- 15) Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carbetolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 1998;82:39-42.
- 16) Ashton P, Diepold R, Platzer A, Lee VH. The effect of chlorhexidine acetate on the corneal penetration of sorbitol from an arnolol formulation in the albino rabbit. *J Ocul Pharmacol* 1990;6:37-42.
- 17) Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:163-78.
- 18) Chen Z, Tong L, Li Z, et al. Hyperosmolarity-induced cornification of human corneal epithelial cells is regulated by JNK MAPK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:539-49.
- 19) Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23.

= 국문초록 =

히알uron산나트륨 점안액의 장기 사용으로 인한 독성 각막염 1예

목적: 히알uron산나트륨 점안액을 장기간 점안하여 이로 인해 독성각막염이 발생한 증례를 보고하고자 한다.

증례요약: 74세 여자 환자가 양안의 심한 안구통증 및 시력저하를 주소로 내원하였다. 내원 10년 전 양안 굴절교정수술 받았으며 수술 후 발생한 건성안 조절을 위하여 히알uron산나트륨 점안액을 장기간 사용하였다. 검안상 양안 각막 중심부 및 하부에 표층각막염 소견을 보였고, 이에 과거력과 임상소견으로 독성 각막염을 의심하고 사용하던 점안약제를 중단한 후 자가혈청안약을 처방하고 1개월 후 추적 관찰하였을 때 안경교정시력의 호전, 주관적인 불편감의 해소 및 부분적인 각막염의 호전을 관찰하였다.

결론: 장기간 점안하던 히알uron산나트륨 점안액의 사용을 중단한 후 각막염이 회복됨을 관찰하였기에 독성각막염의 가능성이 높다고 생각하며, 본 증례를 통해 히알uron산나트륨 점안제를 장기간 사용하는 경우의 위험성을 일깨우고, 적절한 안과 진료가 동반되어야 한다는 점을 되새겨 볼 수 있겠다.

〈대한안과학회지 2015;56(2):291-295〉
