

클로자핀 복용으로 유발된 각막 및 수정체 색소침착 1예

A Case of Clozapine-induced Corneal and Lenticular Pigmentation

안지선¹ · 이영미² · 객주영¹ · 현 주¹ · 최진석¹ · 박규홍¹ · 정성근¹

Ji Seon An, MD¹, Young Mi Lee², Joo Young Kwag, MD¹, Joo Hyun, MD¹, Jin Seok Choi, MD, PhD¹,
Kyu Hong Pak, MD¹, Sung Kun Chung, MD, PhD¹

새빛안과병원¹, 새빛안과병원 약제실²

Saevit Eye Hospital¹, Goyang, Korea

Department of Pharmacy, Saevit Eye Hospital², Goyang, Korea

Purpose: To report a case of corneal and lenticular pigmentation after prolonged clozapine therapy.

Case summary: A 56-year-old male visited our hospital with a progressive decline in vision that affected both eyes. He had a history of schizophrenia. He was being treated with 200 mg clozapine and 1 mg lorazepam daily, and had been treated with clozapine for 5 years. At the first visit, his best-corrected-visual acuity was 20/32 in both eyes. Slit lamp examination of the corneas showed bright, fine, grayish-brown deposits on the endothelium, and on dilation, bilateral central stellate opacity of the anterior portion of the lens capsule was revealed.

Conclusions: Clozapine may induce corneal and lenticular pigmentation and thus may lead to a decline in vision. Patients on long-term clozapine therapy should be considered for regular ophthalmic review.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(3):276-279

Keywords: Clozapine, Corneal pigmentation, Lenticular pigmentation

백내장을 유발하는 위험요인으로는 연령증가, 당뇨병, 외상, 갈락토오스혈증, 방사선, 특정 의약품들을 포함한 화학물질 및 흡연 등이 있다.¹ 이중 전형적 항정신병 약물인 클로르프로마진은 안구 합병증을 유발하는 약으로 알려져 있으며, 각막내피세포의 색소침착, 수정체의 색소침착을 동반한 전낭하의 백내장과 같은 안구 부작용 사례는 다수 보고된 바가 있다.²⁻⁶ 전형적 항정신병 약물은 추체 외로 부작용이 많아 최근에는 클로자핀과 같은 비전형 항정신병 약물을

사용하고 있는 추세이다. 비전형 항정신병 약물인 클로자핀을 장기 복용한 환자에서 안과적 문제가 있는 사례는 국내에는 아직 보고된 바가 없다. 본 저자들은 클로자핀에 의한 각막 및 수정체 혼탁 1예를 소개하고 임상 소견, 검사 소견을 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증례보고

5년 전 조현병 진단을 받고 수차례 정신과 입원 치료와 외래 추적 관찰하던 56세 남자환자가 양안의 시력저하를 주소로 2018년 6월 본원 안과 외래에 내원하였다. 환자는 정신과 병력상 2013년부터 로라제팜 1 mg을 저녁에 복용, 클로자핀 50 mg과 150 mg을 아침, 저녁으로 각각 복용하였으며 그외 다른 병력은 없었다.

내원 당시의 환자의 나안시력은 양안 20/300, 교정시력은 양안 20/32이었고, 굴절이상은 현성굴절검사서 우안

■ Received: 2018. 8. 30. ■ Revised: 2018. 11. 7.

■ Accepted: 2019. 2. 19.

■ Address reprint requests to **Sung Kun Chung, MD, PhD**
Saevit Eye Hospital, #1065 Jungang-ro, Ilsandong-gu, Goyang
10447, Korea
Tel: 82-31-900-7700, Fax: 82-31-900-7777
E-mail: eyekun@gmail.com

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

© 2019 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.

은 -5.25 Dsph, 좌안 -4.25 Dsph였다. 공기안압계로 측정한 안압은 우안 16 mmHg, 좌안 18 mmHg였다. 세극등검사에서 양안 각막내피세포층에 밝고 미세한 회갈색의 침착물이 관찰되었고(Fig. 1), 수정체 전방아래 방사선상의 색소침착이 중앙부에 관찰되었다(Fig. 2). 안저검사 및 망막의 빛간섭단층촬영에서 이상 소견이 관찰되지 않았으며, 각막두께 검사에서 우안 568 μm , 좌안 570 μm , 각막내피세포촬영에서 우안의 내피세포밀도는 2,671 cells/ mm^2 , 세포면적의 변이계수는 0.47, 육각형성은 30이었고, 좌안의 내피세포밀도는 2,579 cells/ mm^2 세포면적의 변이계수는 0.51, 육각형성은 32였다. 광학질분석기(optical quality analysis system, Visiometrics, Barcelona, Spain)검사서 객관적산란광지수(objective scattering index)가 1보다 클 경우 비정상 범주에 속하는데 환자의 경우 우안은 1.4, 좌안은 1.0이었다. 환자

의 추정진단은 클로자핀으로 인한 안구 색소침착이다. 시력저하의 원인으로 약물에 의한 각막 및 수정체 색소침착을 설명하였으나 정신과적 치료를 위해 치료 중단이 어려웠으며, 환자의 약 복용량은 유지한 채 외래 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

페노티아진계열인 클로르프로마진은 전형적 항정신병 약물로 장기 복용에 의한 부작용으로 각막, 수정체, 피부에 색소침착이 있으며, 백내장이 22%에서 80%까지 다양한 속도로 유발한다고 보고되었다.⁴ 그러나 비정형 항정신병 약물 사용과 관련된 백내장 형성 보고는 매우 드물며, 문헌에 보고된 약물로는 올란자핀, 지프라시돈 및 리스페리돈이

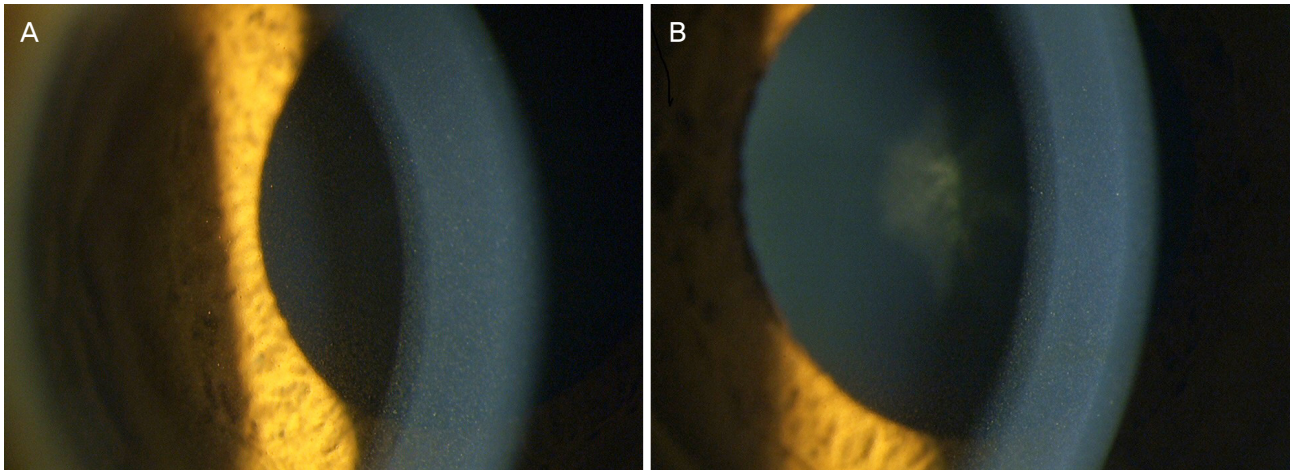


Figure 1. Anterior segment photographs showed pigmented deposits on the corneal endothelium. (A) Right eye. (B) Left eye.

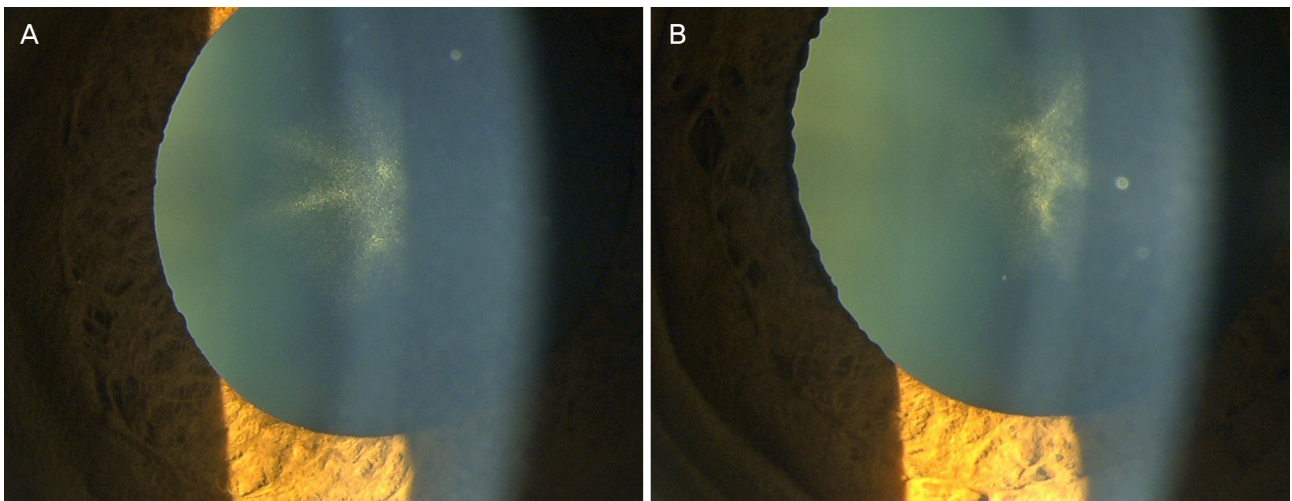


Figure 2. Anterior segment photographs showed pigmented deposits on the lens. (A) Right eye. (B) Left eye.

있다.⁶ 본 환자는 각막과 수정체의 색소침착은 장기간의 클로자핀 복용으로 인한 부작용으로 생각된다. 이 변화는 클로르프로마진의 부작용과 유사하며 환자는 이전에 페노티아진 계열의 약을 복용한 과거력은 없었다. 또한 클로자핀과 함께 복용했던 로라제팜은 벤조다이아제핀계열의 약물로서 백내장을 유발했다는 보고가 있지만⁷ 각막과 수정체의 색소침착에 대한 문헌 보고는 없다.

클로자핀은 합성 다이벤조다이아제핀 유도체며, 비전형 항정신병약으로 조현병환자들에게 널리 쓰이는 치료제이다. 클로자핀의 항정신병 효과의 기전은 세로토닌 2A (5-HT_{2A}), 세로토닌 2C (5-HT_{2C}), 도파민 D1 (DRD1), 도파민 D3 (DRD3), 도파민 D4 (DRD4) 수용체들을 차단한다. 클로자핀은 전형적 항정신병제와 달리 D1과 D2 도파민수용체 차단 활성이 약해 근육긴장이상, 좌불안석, 파킨슨증, 진전 등의 추체외로 부작용이 적으며, 특히 난치 조현병에 효과적이다. 클로자핀의 노르아드레날린성, 항히스타민성, 항콜린성 성질은 졸음과 체중 증가가 흔한 부작용이다. 또한 항콜린성 부작용으로 변비와 구강건조가 발생할 수 있다. 드물게 클로자핀은 무과립증의 부작용이 있어 주기적인 혈액검사가 필요하다.⁸⁻¹⁰ 클로자핀요법은 보통 25 mg의 용량으로 시작하며, 치료저항성환자에서 하루 최대 900 mg까지 사용 가능하며, 클로르프로마진 사용으로 인한 피부 색소침착을 경험한 환자의 대체약품으로 권장되기도 한다.¹¹

클로르프로마진과 관련된 안구 합병증의 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 클로르프로마진이 조직에 축적되고 광광성을 가지게 되면 조직 단백질 변성이 보다 쉽게 일어나 백내장이 유발되며, 광수용체의 빛에 대한 민감성을 증가시켜 광수용체 손상에 영향을 줄 것이라고 추측된다.¹² 또한 체내 멜라닌이 클로르프로마진에 의해 생성된 자유라디칼을 포획하여 그로 인해 생성된 화합물이 색소침착이 일어나게 할 것이라고 추측된다.^{1,12,13} 클로자핀 복용으로 인한 안 부작용 역시 정확한 기전이 밝혀진 바가 없으나 클로르프로마진의 부작용과 비슷한 이유는 도파민 수용체에 작용한다는 점을 생각해 볼 수 있다. 망막의 도파민성 체계는 축적된 클로자핀과 클로르프로마진에 흑질선조체 도파민 체계와 비슷한 방식으로 반응할 것이다.¹⁴

Lal et al⁵에 의하면 클로르프로마진을 장기간 사용하여 피부와 각막내피에 색소침착이 다른 항정신병제로 대체했을 때 피부의 이상 색소침착은 거의 회복되지만, 각막의 색소침착은 지속적으로 남아 피부와 각막의 색소침착 기전이 서로 다를 것이라고 보고하기도 하였다. Borovik et al⁸에 의해 보고된 클로자핀으로 인한 각막 색소침착과 백내장 증례는 55세 여자가 조현병으로 매일 클로자핀 800 mg을 16년간 클로자핀을 복용하여 4.67 kg의 클로자핀 누적 용

량을 가진 환자로 눈꺼풀틈새 사이의 각막내피세포에 색소침착이 관찰되었고 양안 수정체에 방사선 모양으로 혼탁이 보였으며, 태양 노출이 잘 되는 얼굴, 목, 손에서 갈색 피부가 두드러졌다. 클로자핀 하루 용량을 600 mg으로 줄이고 6개월 후 경과 관찰하였지만 시력은 좋아지지 않았고, 색소병변들이 감소되지도 진행되지도 않았다. Alam and Praveen Kumar¹⁵에 의해 클로자핀 복용으로 유발된 백내장 증례에서는 28세 여자가 조현병으로 매일 클로자핀 25 mg을 1년간 복용하여 총 누적용량 9.1 g으로 후낭막 백내장이 발생했으며, 각막내피세포 및 피부에 색소침착은 없었다. 이 환자의 경우 정신건강의학과에 클로자핀을 대체할 약물에 대해 의뢰되었고, 백내장수술을 권유받았다. 수정체의 변화는 두 증례에서 모두 발견이 되었으나 피부, 각막의 색소침착은 두 증례에서 모두 보이는 증상은 아니었으며 본 증례에서도 피부의 색소침착은 나타나지 않는 차이점이 있었다.

클로자핀이 안구에 미치는 부작용에 대한 기전은 앞으로 연구가 되어야 할 것이며, 클로자핀 복용이 백내장, 각막 색소침착 등의 안구 부작용을 일으킬 수 있다는 것을 고려해야 한다. 더 많은 유사한 사례로 클로자핀으로 인한 안구 부작용이 분명해지면 장기간의 클로자핀 치료를 받는 환자는 주기적인 안과검사를 시행하면서 클로자핀을 복용해야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Shahzad S, Suleman MI, Shahab H, et al. Cataract occurrence with antipsychotic drugs. *Psychosomatics* 2002;43:354-9.
- 2) Kim HS, Choi HJ, Yun YS. Two cases of chlorpromazine-induced corneal and lenticular opacity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:2349-53.
- 3) Buffaloe WJ, Johnson AW, Sandifer MG Jr. Total dosage of chlorpromazine and ocular opacities. *Am J Psychiatry* 1967;124:250-1.
- 4) Greiner AC, Berry K. Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged chlorpromazine therapy. *Can Med Assoc J* 1964;90:663-5.
- 5) Lal S, Bloom D, Silver B, et al. Replacement of chlorpromazine with other neuroleptics: effect on abnormal skin pigmentation and ocular changes. *J Psychiatry Neurosci* 1993;18:173-7.
- 6) Souza VB, Moura Filho FJ, Souza FG, et al. Cataract occurrence in patients treated with antipsychotic drugs. *Braz J Psychiatry* 2008;30:222-6.
- 7) Choo BJ, Kang YS, Kim TJ, Park JH. A case of cataract after long-term use of clonazepam in a young patient. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1541-4.
- 8) Borovik AM, Bosch MM, Watson SL. Ocular pigmentation associated with clozapine. *Med J Aust* 2009;190:210-1.
- 9) Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10:79-104.
- 10) Malhotra AK. Pharmacogenomics and schizophrenia: clinical

- implications. Pharmacogenomics J 2001;1:109-14.
- 11) Lal S, Lal S. Chlorpromazine-induced cutaneous pigmentation effect of replacement with clozapine. J Psychiatry Neurosci 2000;25:281.
- 12) Deluise VP, Flynn JT. Asymmetric anterior segment changes induced by chlorpromazine. Ann Ophthalmol 1981;13:953-5.
- 13) Razeghinejad MR. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. CNS drugs 2010;24:977-8.
- 14) Cohen J, Iuvone PM, Neff NH. Neuroleptic drugs activate tyrosine hydroxylase of retinal amacrine cells. J Pharmacol Exp Ther 1981;218:390-4.
- 15) Alam MS, Praveen Kumar KV. Clozapine-induced cataract in a young female. J Pharmacol Pharmacother 2016;7:184-6.

= 국문초록 =

클로자핀 복용으로 유발된 각막 및 수정체 색소침착 1예

목적: 장기간 클로자핀을 복용한 환자에서 각막과 수정체의 색소침착 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 조현병을 앓고 있는 56세 남자가 양안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 환자는 5년간 매일 클로자핀 200 mg, 로라제팜 1 mg을 복용하였다. 첫 내원 시 양안 최대 교정시력은 양안 20/32였다. 세극등검사에서 양안 각막내피세포층에 밝고 미세한 회갈색의 침착물이 관찰되었고, 산동 후 수정체 전낭아래 방사선상의 색소침착이 중앙부에 관찰되었다.

결론: 클로자핀의 복용은 각막과 수정체에 색소침착을 유발하며, 시력저하를 일으킨다. 앞으로 장기간의 클로자핀 복용 치료를 받는 환자는 정기적인 안과 검진을 고려해야 할 것이다.

〈대한안과학회지 2019;60(3):276-279〉

안지선 / Ji Seon An

새빛안과병원
Saevit Eye Hospital

