

= 증례보고 =

로시글리타존 복용 환자에서 발생한 황반부종 1예

이택훈¹ · 진선영¹ · 최문정² · 김철구¹ · 김종우¹

건양대학교 의과대학 안과학교실¹, 건양대학교 김안과병원 명곡안연구소²

목적 : 혈당강하제인 rosiglitazone 복용 후 발생한 황반부종 1예를 보고하고자 한다.

대상과 방법 : 당뇨가 있는 43세 남자 환자가 rosiglitazone 복용 후 발생한 좌안 시력저하를 주소로 내원하였다. 안저검사 및 빛간섭단층촬영상 좌안의 황반부종이 관찰되어 rosiglitazone 투여를 중단하였다.

결과 : 투여 중단 2주 후 좌안 시력호전이 있었고 황반부종 감소가 관찰되었다.

결론 : 황반부종 발생시 rosiglitazone 복용도 가능한 원인 중 하나로 고려되어야 할 것으로 생각된다.

〈한안지 48(10):1425-1428, 2007〉

Rosiglitazone (Avandia[®], GlaxoSmithKline)은 제 2형 당뇨병에 대해 임상에서 흔히 사용되는 thiazolidinedione 계열의 경구용 혈당강하제다.¹ 현재까지 보고된 rosiglitazone의 부작용은 말단부종 및 드물게 발생하는 폐부종 및 울혈성 심부전, 황반부종 등이 있다.²⁻⁹ 이러한 약물 부작용은 rosiglitazone에 의한 체액 정체 때문에 발생하는 것으로 추정하고 있으며 약물 투여 중단 후 대부분 호전을 경험한다고 알려져 있다.^{3,5,7,9}

저자들은 아직까지 국내에 보고된 바가 없는 rosiglitazone 복용 후 발생한 황반부종 1예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

43세 남자 환자가 1개월전 발생한 좌안 시력 저하를 주소로 내원하였다. 환자는 11년전 당뇨, 3년전 고혈압 진단 받았으며 5년전 심근경색으로 경피적 관동맥확장 성형술을 시행받은 과거력이 있었다. 전신 검사상 경도의 하지부종 관찰 되었으며 그 외 특이 소견은 보이지 않았다. 내원 1개월 전 시행한 흉부 X선 검사상 특이 소견 없었으며 심초음파검사상 좌심방 및 좌심실 비대

소견 이외의 특별한 문제는 없었다. 안과 검사상 교정 시력은 우안 20/20, 좌안 20/50 이었고 세극등 검사 상 전안부에 특이 소견 없었으며 안저검사 상 양안 다수의 점상망막출혈, 좌안 중심와 반사 감소 소견 보여 시행한 좌안 빛간섭단층촬영검사 상 좌안 중심와에 낭포형 황반부종 관찰되었다(Fig. 1). 내원시 복용 중인 약은 aspirin, losartan, rosuvastatin, gliclazide, rosiglitazone으로 그 중 rosiglitazone은 2년 9개월간 복용해왔으며 투약량은 복용시작부터 내원 당시까지 하루 1회 4 mg이었다. 좌안에 대해 유리체강 내 트림프시놀론 주입술 권유 드렸으나 환자 분 거부하여 일단 rosiglitazone 복용을 중단하고 경과관찰하기로 하였다. 2주 후 내원 시 환자 좌안 시력 호전 및 5 kg의 체중감량 있었다고 했으며 하지부종 감소된 소견 관찰되었다. 안과 검사상 교정시력은 우안 20/20, 좌안 20/30 이었으며 안저검사상 전과 비교하여 특이 변화는 없었으나 좌안 빛간섭단층촬영검사상 황반부종 감소 소견 관찰되었다(Fig. 2). 형광안저촬영검사 상 양안 다수의 점상망막출혈 및 주변신생혈관, 광범위한 망막 모세혈관 비관류 관찰되어 양안 범안저 광응고술 시행하였다(Fig. 3). 환자 현재 다른 약물들은 그대로 유지한 채 rosiglitazone 복용만 중단한 상태로 좌안 교정시력은 20/30으로 유지 중이며 경과관찰 중 황반부종의 재발은 없었다.

〈접수일 : 2007년 3월 16일, 심사통과일 : 2007년 6월 20일〉

통신저자 : 김 철 구
대전시 서구 가수원동 685
건양대학교병원 안과
Tel: 042-600-9250, Fax: 042-600-9176
E-mail: chulguk@yahoo.co.kr

고 찰

Thiazolidinedione 계열 약물들은 제2형 당뇨병에 흔히 사용되는 혈당강하제 들로써 rosiglitazone,

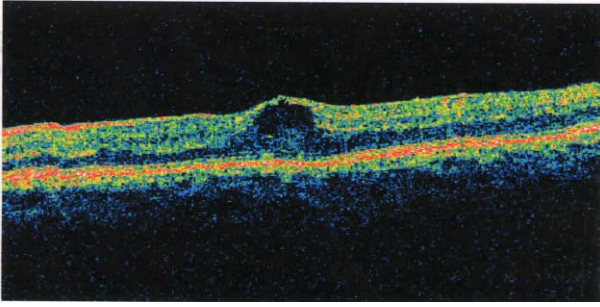


Figure 1. Optical coherence tomography (OCT) finding of the patient's left eye, 1 month after the development of visual disturbance showed cyst-like accumulation of subretinal fluid at the central macula.

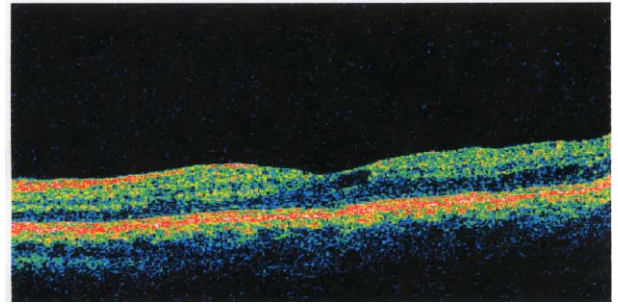


Figure 2. Optical coherence tomography (OCT) of the patient's left eye, two weeks after discontinuation of rosiglitazone showed marked decrease of subretinal fluid at the central macula.

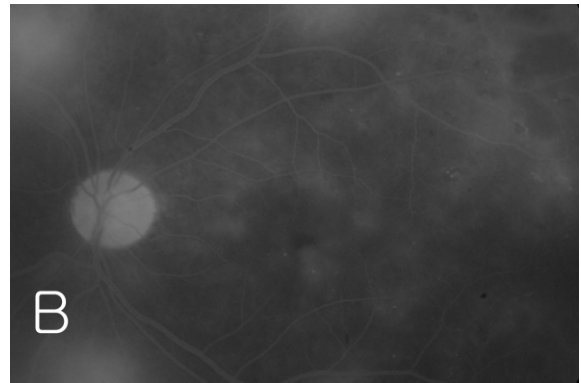


Figure 3. (A) Fundus photo of the patient's left eye, two weeks after discontinuation of rosiglitazone showed multiple dot and blot shaped retinal hemorrhages and circinate hard exudates around macula. (B) Late phase fluorescein angiogram showed diffuse fluorescein leaking from new vessel elsewhere and fluorescein pooling at remnant macular edema.

pioglitazone, troglitazone 등이 있다.¹ 그 중 troglitazone은 간독성으로 인한 간부전이 보고되며 현재 판매가 중지된 상태이다.¹⁰ Thiazolidinedione은 체내 특히, 지방 세포에 분포하는 PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ) 수용체와 결합하여 자유 지방산 및 tumor necrosis factor α , resistin, adiponectin 등 인슐린 저항성을 일으키는 매개체의 발현 및 분비를 방해하여 인슐린 감수성을 증가시키는 작용이 있다고 알려져 있다.¹

현재 보고된 약물 부작용은 말단부종 및 드물게 발생하는 폐부종 및 울혈성 심부전, 황반부종 등이 있으며 말단부종은 rosiglitazone 단독 투여의 경우 3.0에서 7.5%, rosiglitazone과 인슐린 병용시 14.7%의 환자에서 발생할 수 있다고 알려져 있다.² 폐부종 및 울혈성 심부전은 드물게 발생하며 기존의 심장 및 신장 질환, 인슐린과의 병용이 발생 위험인자로 생각되고 있다.⁴⁻⁶ 치료는 이뇨제 투여 및 약물 중단으로 약물 중단 없는 이뇨제 투여 만으로는 호전이 없는 경우가 많은 것으로 알려져 있다.^{3,5}

황반부종의 발생에 대한 보고는 Colucciello⁷가 3년간 rosiglitazone을 복용한 55세 남자 환자에서 투약량을 늘린 후 양안에 발생한 황반부종을 처음 보고한 후 Ryan et al⁹이 thiazolidinedione 복용 후 황반부종이 발생한 30명을 보고한 바 있다. 여기서 저자들은 약물 복용 후 황반부종의 발생률을 3.4에서 5%로 추정하였고 전신적인 체액 정체가 그 원인일 것이라고 추정하였다.⁹ 심장이나 신장질환에 의한 전신적인 체액 정체가 망막 모세혈관으로부터 누출을 조장하여 당뇨 황반부종을 악화시킬 수 있으며 반대로 혈압조절이나 이뇨제 사용, 투석 등으로 전신적인 요인을 교정했을 경우 황반부종이 호전될 수 있음은 알려져 있다.^{11,12} Thiazolidinedione 복용 역시 그 기전은 뚜렷이 밝혀져 있지 않지만 체액 정체를 일으킬 수 있다.³ 따라서 thiazolidinedione 복용에 의한 체액정체는 황반부종을 일으킬 가능성이 있다.

본 증례의 경우 황반부종이 발생한 시점과 호전된 시점에서 안구 및 전신 상태의 변화는 없었으며 따라서 약물 복용을 중단한 것 외에는 황반부종의 호전을 설

명할 만한 요인이 없었기 때문에 황반부종 발생이 rosiglitazone 복용에 의한 것임을 추정할 수 있었다.

Thiazolidinedione은 신장에서 나트륨 흡수 증가, 혈장 부피의 증가, 교감신경의 활성화, 장에서 이온 수송의 변화, 혈관내피세포성장인자 생산의 증가를 통해 전신적인 체액정체를 일으키는 것으로 추정되고 있다.² 혈관내피세포성장인자의 증가는 망막 모세혈관의 투과성을 증가시켜 황반부종을 일으킬 수 있어 전신적 체액정체에 의한 황반부종의 발생 기전 외에 혈관내피세포성장인자의 증가에 의한 직접적인 황반부종 발생의 기전도 생각해 볼 수 있다.¹³

Thiazolidinedione 복용에 의한 황반부종의 치료는 첫째 의심될 경우 일단 약물 복용을 중단하는 것이다. 만성적인 황반부종인 경우 부종이 호전되어도 영구적인 손상에 의해 시력 호전이 없었던 경우도 있었다고 보고되었다.⁹ 따라서 황반 부종 발생시 thiazolidinedione의 복용에 의한 것일 수 있음을 인지하고 빨리 약물 사용을 중단하는 것이 좋은 시력 예후를 위해 필요하다고 할 수 있다. 본 증례에서는 증상 발생 1개월 만에 약물 복용을 중단하여 황반부종 호전 후 비교적 좋은 시력을 유지할 수 있었다고 생각된다.

또한 약물중단 후 황반부종의 호전이 말단부종에 비해 상당히 느려 황반부종에 대한 레이저 치료를 시행한 경우도 있으며 그럼에도 불구하고 호전이 없는 경우가 있었다는 보고가 있다.⁹ 앞서말한 바와 같이 thiazolidinedione 복용 후 황반부종의 발생 기전은 전신적인 체액 정체 및 혈관내피세포성장인자의 생산 증가 등을 생각해 볼 수 있기 때문에 약물 중단 및 레이저 치료에도 불구하고 황반부종의 호전이 없는 경우 이뇨제 투여나 전신 혹은 안구내 항 혈관내피세포성장인자 항체의 투여도 한가지 치료 방편으로 고려해 볼 수 있으리라 사료된다.

Ryan et al⁹은 양안 및 확산 황반부종이 단안 및 국소 황반부종에 비해 흔하다고 했는데 본 증례의 경우 단안에 발생한 국소 황반부종이기 때문에 thiazolidinedione 복용이 원인이 아닐 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 따라서 향후 더 많은 증례 수집을 통해 thiazolidinedione 복용과 황반부종 발생의 상관관계를 명확히 밝혀내야 할 것으로 사료된다.

결론적으로 당뇨가 있는 환자에서 황반부종이 발생했을 경우 현재 알려져 있는 여러 원인들 외에도 thiazolidinedione 계열 약물 복용 또한 가능한 원인으로 고려되어야 하며 이러한 환자에 있어서는 약물 복용의 중단도 고려해야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Stumvoll M, Hfaring HU. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med* 2002;34:217-24.
- 2) Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract* 2003;9:406-16.
- 3) Niemeyer NV, Janney LM. Thiazolidinedione-induced edema. *Pharmacotherapy* 2002;22:924-9.
- 4) Kennedy F. Do thiazolidinediones cause congestive heart failure? *Mayo Clin Proc* 2003;78:1088-91.
- 5) Kermani A, Garg A. Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1088-91.
- 6) Wang CH, Weisel RD, Liu PP, et al. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;107:1350-4.
- 7) Coluciello M. Vision loss due to macular edema induced by rosiglitazone treatment of diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1273-5.
- 8) Kendall C, Woollorton E. Rosiglitazone (Avandia) and macular edema. *CMAJ* 2006;174:623.
- 9) Ryan EH, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006;26:562-70.
- 10) Graham DJ, Green L, Senior JR, et al. Troglitazone induced liver failure: a case study. *Am J Med* 2003;114:299-306.
- 11) Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986;93:989-97.
- 12) Perkovich BT, Meyers SM. Systemic factors affecting diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1988;105:211-2.
- 13) Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-9.

=ABSTRACT=

A Case of Macular Edema after Rosiglitazone Use

**Taek Hoon Lee, M.D.¹, Sun Young Jin, M.D.¹, Moon Jeong Choi, M.D.²,
Chul Gu Kim, M.D.¹, Jong Woo Kim, M.D., Ph.D.¹**

*Department of Ophthalmology, College of Medicine, Konyang University¹, Daejeon, Korea
Myung Gok Eye Research Institute, Kim's Eye Hospital, Konyang University², Seoul, Korea*

Purpose: To report a case of macular edema after the use of the oral hypoglycemic agent rosiglitazone.

Methods: A 43-year-old man, who had diabetic mellitus and was on oral rosiglitazone therapy, complained of a visual disturbance in his left eye. After fundus examination and optical coherence tomography, macular edema was observed, therefore rosiglitazone therapy was discontinued.

Results: After 2 weeks, his visual acuity improved, and macular edema decreased in the left eye on optical coherence tomography.

Conclusions: Rosiglitazone use should be considered as one of the potential causes of macular edema.

J Korean Ophthalmol Soc 48(10):1425-1428, 2007

Key Words: Glitazone, Macular edema, Rosiglitazone, Thiazolidinedione

Address reprint requests to **Chul Gu Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Konyang University

#685 Gasuwon-dong, Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea

Tel: 82-42-600-9250, Fax: 82-42-600-9176, E-mail: chulguk@yahoo.co.kr