

= 증례보고 =

아만타딘에 의한 각막부종 1예

황보성¹ · 이상범¹ · 차순철¹ · 위원량²

영남대학교 의과대학 안과학교실¹, 서울대학교 의과대학 안과학교실²

목적: 아만타딘(amantadine)을 복용한 후 드물게 발생하는 각막부종 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례요약: 심실 세동으로 인한 저산소 뇌병증으로 진단받은 35세 남자 환자가 파킨슨 증상으로 아만타딘을 복용하던 중 우안의 각막염이 발생하여 입원치료를 시행하였다. 각막염 치료 후 양안의 상피와 간질 부종은 5% NaCl과 점안 스테로이드 치료에도 계속 악화되어 퇴원 후 3개월째 교정시력이 우안 0.2 (-2.0 Dsph -0.5 Dcyl Ax 90), 좌안 0.4 (-0.75 Dsph -2.0 Dcyl Ax 90)로 감소하였다. 전신 투여 약물 중 아만타딘의 사용을 중지하였으며, 투약 중지 1개월 후 양안 각막의 상피와 간질 부종은 사라졌고 교정시력은 우안 0.5 (-1.5 Dsph), 좌안 0.7 (-1.0 Dsph -1.0 Dcyl Ax 90)로 호전되었다.

결론: 원인이 쉽게 확인되지 않는 양안 각막 부종으로 시력 장애가 있는 환자의 경우 아만타딘에 의한 시력장애의 가능성을 염두에 두고 전신 투여 약물에 대한 자세한 조사와 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 보인다.

〈대한안과학회지 2009;50(6):936-941〉

각막부종은 정확한 진단과 적절한 치료가 지체될 경우 영구적인 시력상실로 이어질 수 있는 안과 영역에서 주요한 문제 가운데 하나이다. 그러나 분명한 형태적, 기능적 이상이 존재하지 않을 때 그 원인을 간파하기가 쉽지 않아 치료에 어려움을 겪게 된다. 각막 부종을 일으킬 수 있는 전신적인 약물로는 비스테로이드성 진통제인 piroxicam과 naproxen,¹ 항생제인 cefaclor,² 항정신성 약물인 psychotropic agents,³ 파킨슨병 치료제인 아만타딘⁴⁻¹⁰ 등이 알려져 있다.

아만타딘(PK-Merz®, Hanwha Pharmaceutical Co. Ltd., Korea)은 N-methyl-D-aspartate (NMDA)-glutamate receptor에 대한 antagonist로써 파킨슨병 치료제로 널리 사용되어지고 있다.¹¹ 아만타딘에 대한 눈 부작용은 시력장애, 환시, 안구운동발작(oculogyric crises), 산동 등이 있으며 보고된 각막 부작용으로는 미만성 점상 상피하 혼탁, 표층 점상 각막염, 상피와 간질 부종 등이 있다.^{4-10,12}

아만타딘에 의한 각막부종은 현재까지 외국인 환자 11예^{5,7-9}와 한국인 환자 1예¹³가 보고된 바 있다. 최근 저자들은 아만타딘을 복용하는 젊은 남자에서 각막부종이 있었고, 복용 중단 후 각막부종이 호전된 사례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례보고

35세 남자 환자가 회의도중 갑자기 의식을 잃고 쓰러져 응급실에 내원하여 심실 세동(ventricular fibrillation)으로 제세동을 시행받았다. 3일간 의식불명 후 45일간 중환자실에 입원하면서 인공호흡기와 항생제로 폐렴치료를 하였으며 체내삽입형제세동기 시술 후 퇴원하였다. 퇴원 후 혼동과 기억력 감퇴, 공격적 행동, 과다 행동(hyperactivity), 감정 기복 등의 증상을 보여 퇴원 후 3개월 만에 저산소 뇌병증(hypoxic brain damage)으로 진단받고 정신과에 입원하였다. 파킨슨 증상 완화를 목적으로 그 때부터 아만타딘을 하루 400 mg 용량으로 복용하였다. 1년 3개월 후 아만타딘은 하루 200 mg 용량으로 줄였으나, 전신 증상 악화로 5개월 후 다시 하루 400 mg으로 증량되었다.

증량 한 달 후 10일간의 양안 시력 저하를 주소로 본원 안과를 이번 내원 1년 4개월 전에 한 차례 내원하였다. 당시 교정시력은 우안 1.0 (-1.0 Dsph -2.5 Dcyl Ax 90), 좌안 0.7 (-2.5 Dsph -1.5 Dcyl Ax 90)이었으며 안압은 우안 12 mmHg, 좌안 14 mmHg로 정상이었다. 각막 침윤이나 부종은 없었으며, 양안 하부 각막에 미만성 점상 각막염이 보여 0.1% sodium hyaluronate (Hyalain® 0.1%, Santen Inc., Japan)를 처방받았다. 계속된 방문치료는 없었으며 그 후 시력 장애가 간헐적으로 있었으나 안과 진료는 보지 않았다고 한다.

미만성 점상 각막염이 생기고 1년 4개월 후 우안 통증을 주소로 본원 안과를 내원하였다. 내원 전 개인 안과 의원에서 우안의 각막염으로 0.5% levofloxacin (Cravit®, Santen

■ 접 수 일: 2008년 8월 1일 ■ 심사통과일: 2009년 3월 10일

■ 통 신 저 자: 이 상 범

대구 남구 대명5동 317-1번지
영남대학교병원 안과
Tel: 053-620-3445, Fax: 053-626-5936
E-mail: sbummlee@med.yu.ac.kr

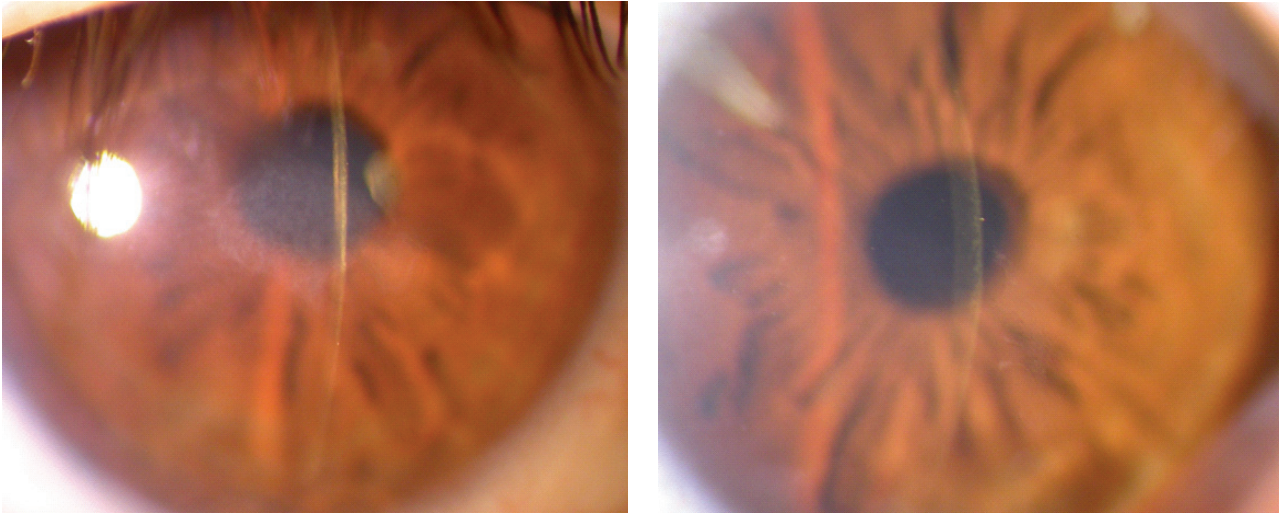


Figure 1. At 15 days after discontinuation of amantadine medication, the patient showed central corneal opacity and thinning with decreased epithelial and stromal edema in the right eye, and mild epithelial and stromal edema with minimal Descemet's membrane folds in the left eye. Ultrasound pachymetry revealed a central corneal thickness of 581 μm in the right eye and 630 μm in the left eye.

Inc., Japan), 0.5% erythromycin & colistin ointment (Ecolicin[®], Santen Inc., Japan), Hyalein[®] 0.1%을 처방받아 4일간 점안하고 있었다. 교정시력은 우안 0.2 ($-2.0 \text{ Dsph} -0.5 \text{ Dcyl Ax } 90$), 좌안 0.5 ($-0.75 \text{ Dsph} -2.0 \text{ Dcyl Ax } 90$)이었다. 우안에 $3 \times 3 \text{ mm}$ 크기의 각막 상피 결손과 간질 침윤, 데스메막 주름 및 전방내 염증(3+)이 관찰되었고, 좌안에도 각막 상피 부종과 경미한 간질 부종이 관찰되었다. 안저 검사에서 유리체의 염증이나 특이한 망막 병변은 없었다. 우안의 각막염으로 입원하여 cefoxitin sodium (Pacetin[®] 6 g/day, Choongwae Pharmaceutical Co. Ltd., Korea)과 netilmicin sulfate (Netilmicin[®] 300 mg/day, Boryung Pharmaceutical Co. Ltd., Korea)를 전신 정맥주사하였다. 우안에는 Fortified tobramycin 2%와 cefamandole 5% 점안액의 병합 요법과 Ecolicin[®] 연고로 치료를 시작하였으며 5일 후 Fortified tobramycin 2% 점안액을 중지하고 0.3% Gatifloxacin (Gatiflo[®], Handok Pharmaceutical Co. Ltd., Korea) 점안액으로 대체하였다. 좌안에는 0.02% fluorometholone (Flumetholone[®] 0.02% 4 times/day, Santen Inc., Japan)을 점안하였다. 입원 중 시행한 도말과 배양 미생물 검사는 음성이었다. 11일간의 입원 치료 후 우안은 중심부 $2.5 \times 2.5 \text{ mm}$ 의 각막혼탁과 각막두께 감소를 남기고 치유되었다. 퇴원 후 2일째 교정시력은 우안 0.3 ($-2.0 \text{ Dsph} -0.5 \text{ Dcyl Ax } 90$), 좌안 0.5 ($-0.75 \text{ Dsph} -2.0 \text{ Dcyl Ax } 90$)이었고, 안압은 우안 11 mmHg, 좌안 14 mmHg이었다.

외래 경과에서 양안 각막의 상피 부종과 간질 부종은 5% NaCl 점안액(매 1시간마다~하루 4회)을 투여하였으나 경미한 호전과 악화를 반복하였으며, 경과 중 간질 부종을

초래하는 헤르페스 간질 각막염을 배제하기 위하여 양안에 ganciclovir gel 0.03% (Virgan[®] 3times/day, Samil Pharmaceutical Co. Ltd., Korea)를 추가하였으나 호전이 없었다. 중심각막두께 검사는 우안의 경우 각막염 치유 직후여서 상피 손상을 우려하여 시행하지 않았고, 좌안은 환자 협조가 부족하여 정확한 검사가 힘들었다. 경면현미경검사는 시도하였으나 각막부종으로 내피세포 측정을 할 수 없었다. 시력은 점차 감소하여 퇴원 후 3개월째 교정시력이 우안 0.2 ($-2.0 \text{ Dsph} -0.5 \text{ Dcyl Ax } 90$), 좌안 0.4 ($-0.75 \text{ Dsph} -2.0 \text{ Dcyl Ax } 90$)이었다.

2차 의견을 구하기 위한 타 지역 대학병원 진료에서 전신 약물에 의한 가능성이 대두되어 환자가 복용 중인 약물을 자세히 조사하였다. 복용 목록은 광범위하였으며, diazepam, donepezil, zolpidem, clonazepam, bupropion, ropinirole과 아만타딘을 복용하고 있었다. 문헌 조사 결과 아만타딘에 의한 각막 부종 가능성을 확인할 수 있었으며 그에 따라 신경과 의사와 상의하여 아만타딘 복용을 중지하였다.

약물 중지 15일 후 교정시력은 우안 0.3 (-2.5 Dsph), 좌안 0.7 (-2.5 Dsph)로 호전되었다. 각막 검사에서 양안 각막의 상피와 간질 부종은 크게 감소하였으며, 우안의 중심부 각막 혼탁과 두께 감소가 있었고, 좌안의 경미한 데스메막 주름이 관찰되었다. 각막 두께 검사에서 우안의 각막 두께는 581 μm , 좌안 630 μm 이었다(Fig. 1). 각막의 중심부 부근에서 시행한 경면현미경 검사에서 각막 내피 세포 수는 우안 $863 \pm 563 \text{ 개/mm}^2$, 좌안 $919 \pm 490 \text{ 개/mm}^2$ 이었다(Fig. 2). 투약 중지 후 1개월째 양안 각막의 상피와 간질 부종은 사라졌다. 교정시력은 우안 0.5 (-1.5 Dsph), 좌안 0.7

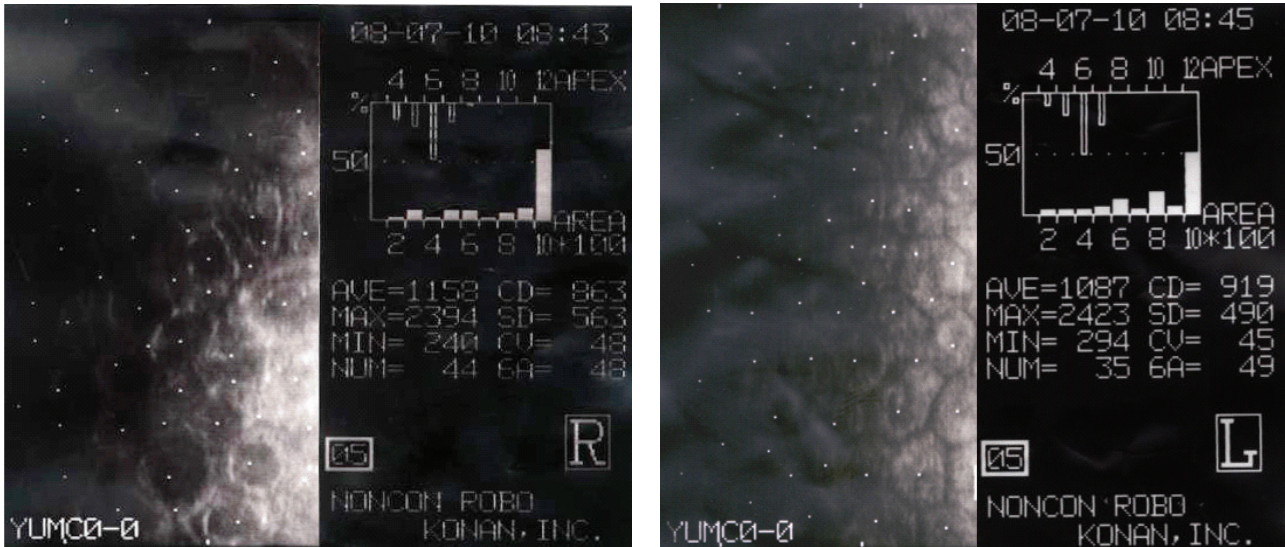


Figure 2. Specular photomicrographs of both eyes showed marked enlargement of the corneal endothelium and decrease of the corneal endothelial cell density at 15 days after discontinuation of amantadine medication. Cell density, coefficient of variation, and frequency of hexagons are 863 ± 563 cells/mm², 0.480, and 48.0% in the right eye, and 919 ± 490 cells/mm², 0.450, and 49.0% in the left eye, respectively.

(-1.0 Dsph -1.0 Dcyl Ax 90)이었으며 각막 두께는 우안 421 μ m, 좌안 495 μ m로 감소하였다(Fig. 3). 각막의 중심부 부근에서 시행한 경면현미경 검사에서 각막 내피 세포 수는 우안 876 ± 537 개/mm², 좌안 788 ± 529 개/mm²이었다(Fig. 4).

고 찰

아만타딘은 1959년 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대한 예방과 치료약으로 개발되어 사용되어져 왔으며, 1968년

파킨슨병에 대한 치료효과가 우연하게 발견되어 현재 널리 사용되고 있다.¹⁴ 파킨슨병에 대한 아만타딘의 작용기전은 명확하지 않다. 아만타딘의 도파민성 작용이 도파민 방출을 증가시키는지, 도파민 재흡수를 감소시키는지, 혹은 도파민 수용체를 직접 자극하는지는 불분명하다.⁶

13,137명을 대상으로 한 2년간 시판 후 조사에서 36명이 각막 부종이나 폭스 이상증(Fuch's dystrophy)으로 진단되어 각막 부종이나 폭스 이상증을 일으킬 확률은 약 0.27%이었다.¹⁰ 하지만 이 36명에 대한 실제적인 의학 자료를 조

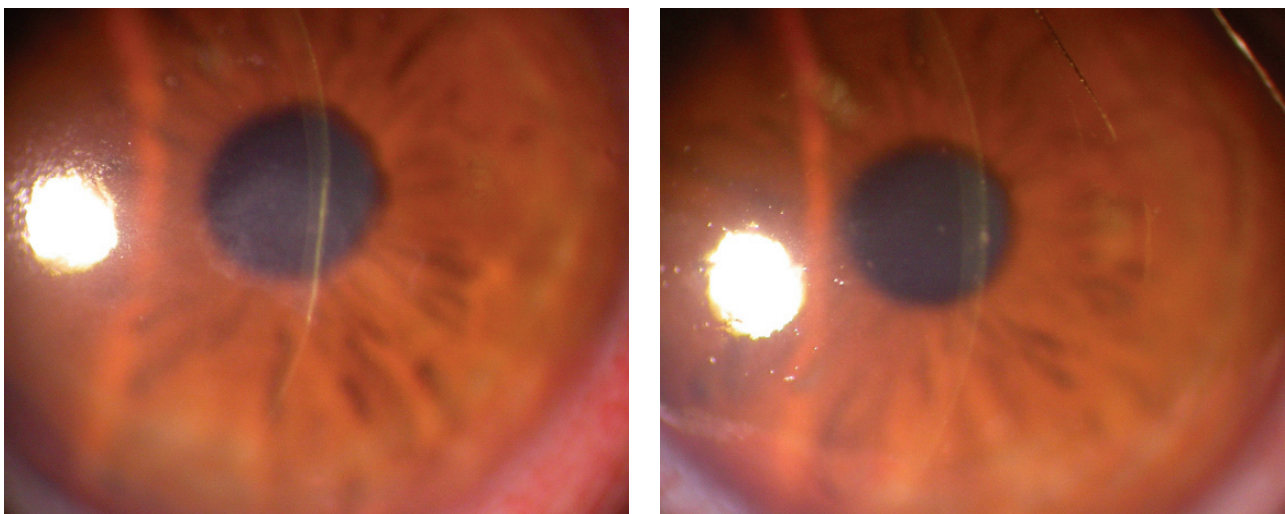


Figure 3. At 1 month after discontinuation of amantadine medication, the patient showed resolution of epithelial and stromal edema of the cornea in both eyes with only central opacity and thinning in the right eye. Ultrasound pachymetry revealed a central corneal thickness of 421 μ m in the right eye and 495 μ m in the left eye.

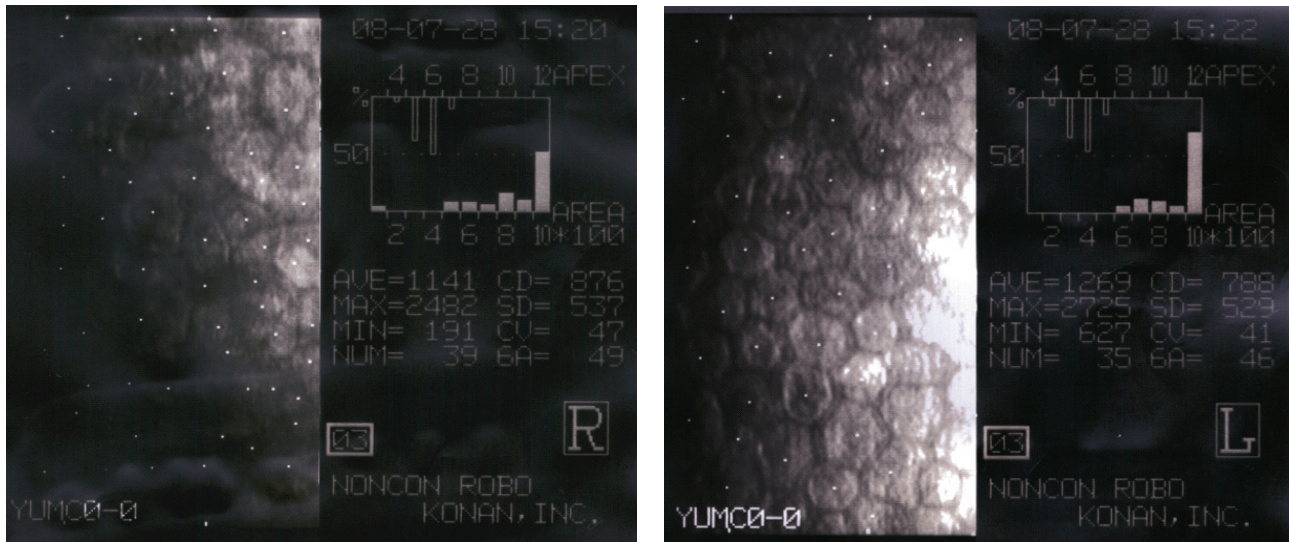


Figure 4. At 1 month after discontinuation of amantadine medication, cell density, coefficient of variation, and frequency of hexagons of specular photomicrographs are 876 ± 537 cells/mm², 0.470, and 49.0% in the right eye, and 788 ± 529 cells/mm², 0.410, and 46.0% in the left eye, respectively.

사할 수 없었기 때문에 이미 각막부종이나 폭스 이상증이 있던 환자인지 알 수 없어서 상관관계가 우연일 가능성도 남아 있다. 따라서 정확한 통계라고 할 수 없는 단점이 있다.

보고된 각막부종은 양측성이었으며 발현 시작은 복용 후 수일에서 수년까지 다양하였다.^{5,7-9} 본 연구에서 아만타딘 200 mg 복용 후 1년 6개월, 400 mg으로 증량 20일 후 미만성 점상 각막염이 나타났으나 교정시력과 다른 안검사에서는 특이점은 없었다. 복용 3년 1개월 후 각막염으로 입원 치료를 받을 당시 양안의 각막 부종이 보였다. 각막 부작용이 용량과 상관관계가 있을 것 같으나 좀 더 많은 조사가 필요할 것으로 보인다.

본 증례에서 환자는 저산소 뇌병증으로 인한 기억력 장애로 정확한 증상 호소가 부정확 부분이 있지만, 미만성 점상 각막염 후에도 시력의 호전과 악화가 있었으며 1년 4개월 후 각막염이 나타난 점으로 보아 그 기간 동안 각막 부종과 내피 세포 부전이 일어났을 가능성을 배제할 수 없다. 즉, 본 증례에서는 환자가 안과 방문 치료를 하고 있지 않는 동안에 양안의 각막부종이 점차적으로 진행되었을 것이며, 우안의 경우 각막 부종이 악화되어 상피의 탈락이 초래되고 2차적으로 각막 간질의 침윤과 교원질 섬유유 용해를 동반하는 각막염으로 진행되었을 것으로 유추해 볼 수 있다. 특히 환자의 부족한 협조도에서 겨우 시행한 각막두께 검사 수치는 약물 중지 15일 후 우안의 경우 581 μ m, 좌안의 경우 630 μ m인데 이것은 우안의 각막염이 치유되면서 초래된 각막 간질 교원질 섬유유 소실로 인한 두께 감소가 반영된 결과로 해석된다. 일반적으로 아만타딘 투여 중지 후 각막 부종이 사라진다고 알려져 있으며,^{4,5,7-9} 본 연구에서

도 같은 결과를 보였으나, 불가역적인 각막 부전으로 각막 이식을 한 사례도 한 차례 보고되어 있다.⁹

본 증례에서 각막 내피 세포수의 감소가 직접적으로 아만타딘 때문이며 각막부종을 초래하는 다른 원인에 의한 것이 아니라는 것을 결론 내리기 위해, 본 환자의 양안성 각막 부종에 기초하여 각막 내피 세포 수를 감소시킬 가능성이 있는 모든 질환¹⁵과 약제¹⁻¹⁰를 문헌을 통해 확인하고 본 증례에서 해당하는지를 전부 조사하였다. 그 결과 아만타딘에 의한 양안 각막 부종 가능성만이 본 증례에서 해당되었으며, 또한 해당 약제 중지 후 각막 두께 검사를 통한 객관적인 양안 각막 부종의 감소를 확인할 수 있었으므로, 이는 본 약제가 이 환자에게서 오랫동안 걸쳐 내피 세포의 손상을 초래하고 있었던 것을 귀납적으로 증명하는 것으로 판단하였다. 그 외에도 각막 부종의 진단과 치료에서 일반적으로 중요하게 확인해야 하는 임상적 문진 요소들을 모두 확인하였으며, 그에 따라 약제의 노출 기간 중에 각막 부종이 상존한 점, 해당약제의 중지 후 더불러 바로 부종의 소실이 확인되는 점, 특별한 각막 질환의 가족력이 없는 점, 각막 부종을 초래할 만한 점안제의 장기간 노출이 없는 점, 선행 안질환이나 수술이 없었던 점, 증상의 하루 중 변화가 없는 점, 특별한 환경적인 영향이 없는 점 등은 다른 가능성에 의한 각막 내피 세포수의 감소를 충분히 배제한다고 판단하였다.

아만타딘이 각막 수화를 방해하는 기전은 불분명하나 보고된 조직병리학적 소견에 기초하면 각막 내피 세포에 손상을 주는 것으로 알려져 있다. 전자 현미경 사진에서 내피 세포가 벗겨지거나 내피세포의 수가 감소하였으며, 후야교

질섬유층(posterior collagenous layer)의 존재가 확인되었으며, 이에 따라 아만타딘이 내피세포에 스트레스를 주는 인자로 작용할 가능성을 보여 주었다.^{9,16}

아만타딘이 파킨슨병 치료제로 널리 쓰이고 있어 대체로 노인에게서 각막 부종을 일으키지만 정신 행동 이상으로 복용한 청소년에게서도 보고되어 있다.⁷ 노인 인구의 증가와 더불어 파킨슨병으로 인한 아만타딘을 복용하는 인구도 늘어날 것으로 보인다. 따라서 원인이 쉽게 확인되지 않는 양안 각막 부종과 동반된 시력 장애가 있는 환자의 경우 아만타딘에 의한 시력장애의 가능성을 염두에 두고 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 보인다. 또한 내원 초기부터 기본적인 문진을 철저히 시행하여 전신사용 약물에 대한 조사가 잘 이루어져야 함을 본 증례를 통해 교훈으로 배울 수 있었다.

참고문헌

- 1) Offret H, Labetoulle M, Offret O. Corneal edema and systemic NSAIDS. *J Fr Ophthalmol* 2007;30:e14.
- 2) Platt LW. Bilateral peripheral corneal edema after cefaclor therapy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:175.
- 3) Oshika T, Itotagawa K, Sawa M. Severe corneal edema after prolonged use of psychotropic agents. *Cornea* 1991;10:354-7.
- 4) Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Drug-induced ocular side effects 5th ed. Boston: Butterworth-Heinemann 2001;421-2.
- 5) Blanchard DL. Amantadine caused corneal edema. *Cornea* 1990; 9:181.
- 6) Amantadine. Physician's Desk References 57th ed. Montvale, NJ: Thompson healthcare; 2003;1213-5.
- 7) Hughes B, Feiz V, Flynn SB, Brodsky MC. Reversible amantadine-induced corneal edema in adolescent. *Cornea* 2004;23:823-4.
- 8) Kubo SI, Iwatake A, Ebihara N, et al. Visual impairment in Parkinson's disease treated with amantadine: case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;14:166-9.
- 9) Jeng BH, Galor A, Lee MS, et al. Amantadine-associated corneal edema potentially irreversible even after cessation of the medication. *Ophthalmology* 2008;115:1540-4.
- 10) French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance of corneal edema, Fuchs dystrophy, and amantadine use in the Veterans Health Administration. *Cornea* 2007;26:1087-9.
- 11) Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, et al. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonist with neuroprotective properties. *J Neural Transm Suppl* 1994;43:91-104.
- 12) Fraunfelder FT, Meyer SM. Amantadine and corneal deposits. *Am J Ophthalmol* 1990;110:96-7.
- 13) Chang KC, Kim MK, Wee WR, Lee JH. Corneal endothelial dysfunction associated with amantadine toxicity. *Cornea* 2008;27: 1182-85.
- 14) Schwab RS, England Jr AC, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969; 208:1168-70.
- 15) Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea* 2nd ed, Vol. 1 Philadelphia: Elsevier Inc., 2005;360.
- 16) Waring GO III. Posterior collagenous layer of the cornea: ultrastructural classification of abnormal collagenous tissue posterior to Descemet's membrane in 30 cases. *Arch Ophthalmol* 1982;100: 122-34.

=ABSTRACT=

A Case of Amantadine-Induced Corneal Edema

Bo-Sung Hwang, MD¹, Sang-Bumm Lee, MD¹, Soon-Cheol Cha, MD¹, Won-Ryang Wee, MD²

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine¹, Daegu, Korea
Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To report a rare case of corneal edema caused by amantadine.

Case summary: A 35-year-old man was diagnosed with hypoxic brain damage caused by ventricular fibrillation. The patient showed Parkinsonism and was started on treatment with amantadine. Thirty-seven months after the commencement of amantadine treatment, the patient suffered a corneal ulcer in his right eye, which healed with opacity and thinning after medical treatment. After healing, slit-lamp examination revealed a bilateral, epithelial and stromal edema without obvious guttae and keratic precipitates. The corneal edema did not improve with topical treatment of 5% NaCl and 0.02% fluorometholone in both eyes. Three months after leaving the hospital, the patient's corrected visual acuity decreased to 0.2 (−2.0 Dsph −0.5 Dcyl Ax 90) in the right eye and 0.4 (−0.75 Dsph −2.0 Dcyl Ax 90) in the left eye. Amantadine medication was discontinued after discussion with the patient's neurologist. At the 1-month follow-up, corneal examination revealed resolution of the epithelial and stromal edema in both eyes. Corrected visual acuity was improved to 0.5 (−1.5 Dsph) in the right eye and 0.7 (−1.0 Dsph −1.0 Dcyl Ax 90) in the left eye.

Conclusions: In cases of corneal edema without an obvious causative disease, the patient's systemic medication list must be reviewed and amantadine should be considered as a possible cause.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(6):936–941

Key Words: Amantadine, Corneal edema, Corneal endothelium, Parkinsonism

Address reprint requests to **Sang-Bumm Lee, MD**

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine

#317-1 Daemyeong 5-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea

Tel: 82-53-620-3445, Fax: 82-53-626-5936, E-mail: sbummlee@med.yu.ac.kr