

## 가림치료를 반응하지 않는 난치성 약시에서 도파민 약물투여 후 장기간 관찰 결과

김영호<sup>1</sup> · 고성범<sup>2</sup> · 조운애<sup>1</sup> · 김승현<sup>1</sup>

고려대학교 의과대학 안과학교실<sup>1</sup>, 고려대학교 의과대학 신경과학교실<sup>2</sup>

**목적:** 약시 환아에서 도파민의 투여 후 부분가림치료를 병행하였을 때 장기간의 경과 관찰 후 시력의 변화를 알아보고자 하였다.  
**대상과 방법:** 6개월간 부분가림치료를 시력의 호전이 없었던 12명 17안을 대상으로 L-dopa를 8주 동안 2~4 mg/Kg 투여한 후 1년 이상 경과 관찰하였다. 경과 관찰 기간 중 부분가림치료는 계속 유지하였다.

**결과:** 평균 연령은 7.0±2.7세(3.8~12세)였고 평균 경과 관찰 기간은 23.7±7.7 (12~30)개월이었다. 약물 투여 8주 후에 17안 중 9안(53%)에서 최대교정의 호전을 보였고 이 중 4안에서는 마지막 방문 시 시력이 감소되었다. 최대교정시력은 평균 8.47개월에 최고 시력에 도달하였으며 8주 이후에도 13안(76%)에서 교정시력은 계속 호전되었다. 도파민 투여 후 12~30개월의 장기간 관찰 결과 17안 중 12안(70.6%)에서 0.14±0.19 logMAR 시력의 호전을 보였다.

**결론:** 가림치료를 실패한 약시 환아에서 도파민 투여와 부분가림치료를 병행하는 경우 1년 이상의 장기간의 관찰 결과 궁극적으로 70.6%에서 시력호전 효과가 있었다.

〈대한안과학회지 2009;50(11):1692-1697〉

약시는 어린이에서 교정시력저하의 가장 흔한 원인으로, 유병률은 전 인구의 약 2.0~2.5%로 추정된다.<sup>1</sup> 그동안 가림치료가 약시치료의 주된 방법이었으나,<sup>2</sup> 최근 들어 국내외에서 citicoline, dopamine 등의 약물 치료가 시도되고 있다.<sup>3,4</sup>

도파민 수용체는 망막과 시피질에 존재하여 약시 발생의 중요한 시기(critical period)에 시각계(visual system)의 변동성(plasticity)에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.<sup>5-11</sup>

L-dopa (Sinemet<sup>®</sup>)는 levodopa 100 mg과 carbidopa 25 mg이 혼합된 약으로 levodopa는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하여 dopamine으로 전환되어 약물 작용을 일으키며,<sup>11</sup> Carbidopa는 dopa-decarboxylase inhibitor로서 levodopa가 말초기관에서 분해되는 것을 막아 전신적으로 생기는 부작용(systemic side effect)을 줄이고, 더 많은 양의 levodopa가 혈액뇌장벽을 통과하여 뇌로 들어가게 도와준다.<sup>12</sup>

이전의 많은 연구에서 도파민이 소아와 성인 약시 환아에서 시력,<sup>12-19</sup> 융합,<sup>17</sup> 시유발전위,<sup>13</sup> 대비감도를 향상시키

고<sup>12,13,15,19</sup> 주시 암점을 감소시킨다고<sup>12,16,18</sup> 알려져 왔다. 또한 L-dopa의 투여와 가림치료를 병행하는 것이 L-dopa의 단독 투여보다 시력 향상의 효과가 좋다는 보고가 있었다.<sup>14,19,20</sup> 국내의 보고에 따르면 levodopa를 1회 투여 후 시력, 입체시의 호전을 보였다는 보고가 있고,<sup>21</sup> 6개월 이상의 부분가림치료를 시력호전이 없었던 환아에게 8주간 L-dopa를 투여하였을 때 45.5%에서 1~5줄 시력 호전이 있었다는 보고가 있었다.<sup>4</sup>

본 연구에서는 가림치료를 반응하지 않는 약시 환아를 대상으로 도파민의 투여 후 부분가림치료를 병행하였을 때 12~30개월의 장기간 경과 관찰 결과를 알아보고자 하였다.

### 대상과 방법

2003년 1월부터 2005년 11월까지 고려대학교 구로병원과 안산병원을 내원한 환아 중 6개월 이상 4~8시간 가림치료를 반응이 없는 12명의 약시 환아 17안을 대상으로 하였다. 모든 환아에서 보호자로부터 인지동의를 받았으며, 본 연구는 병원 임상시험위원회(Institutional Review Board)로부터 승인을 받았다.

환아들은 신경과에서 약물을 투여하고 2, 4, 8주에 방문하게 하였다. 투여 약물은 Sinemet<sup>®</sup> (Levodopa 100 mg와 Carbidopa 25 mg)를 사용하였다. 처음 2주간 levodopa를 2 mg/kg 복용하게하고 2주간 부작용이 없는 경우에 나머지 6주 동안은 levodopa를 3~4 mg/kg으로 증량하여 총 8주간

■ 접 수 일: 2009년 2월 10일 ■ 심사통과일: 2009년 7월 21일

■ 책임저자 김 승 현

안산시 단원구 고잔 1동 516번지  
고려대학교 안산병원 안과  
Tel: 031-412-5160, Fax: 031-414-8930  
E-mail: ansaneye@hanmail.net

\* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제100회 추계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

**Table 1.** Patient profiles and characteristics

Patient	Age (years)	Sex	Diagnosis	Follow-up periods (months)	Initial VA*	VA at 8 wks	Maximum VA	Last VA	Side effect
1	5.2	M <sup>†</sup>	AA <sup>§</sup>	30	0.2	0.4	0.5	0.5	None
2	10.8	F <sup>‡</sup>	AA	18	0.5	1.0	1.0	1.0	None
3	5.3	M	Mixed(AA+SA <sup>  </sup> )	14	0.1	0.2	0.3	0.3	None
4	5.8	F	DA <sup>#</sup>	15	0.5	0.6	0.8	0.6	Nervousness
					0.5	0.6	0.6	0.5	
5	4.5	F	DA	30	0.05	0.05	0.1	0.08	Loss of appetite
					0.6	0.6	1.0	1.0	
6	5.1	M	DA	30	0.15	0.15	0.4	0.3	Nervousness
					0.1	0.1	0.3	0.2	
7	3.8	M	Mixed(DA+SA)	30	0.05	0.05	0.1	0.1	None
8	6.3	F	Mixed(AA+OA <sup>**</sup> )	12	0.15	0.15	0.2	0.1	None
9	6.5	M	Mixed(AA+OA)	30	0.1	0.1	0.2	0.1	None
10	11.1	M	AA	14	0.3	0.5	0.7	0.3	None
					0.1	0.1	0.3	0.15	
11	12	F	SA	27	0.5	0.6	0.6	0.3	None
12	8.5	M	DA	30	0.4	0.8	0.8	0.6	None
					0.5	0.6	0.7	0.6	
Mean	7.0±2.70			23.7±7.7					

\* VA=decimal visual acuity; † M=male; ‡ F=female; § AA=anisometropic amblyopia; || SA=strabismic amblyopia; # DA=stimulus deprivation amblyopia; \*\* OA=organic amblyopia.

약물을 투여 하였다. 방문할 때마다 오심, 구토, 두통, 수면 장애, 행동장애 등 부작용의 유무를 확인한 후 부작용이 있는 경우 용량을 조절하였다.<sup>4</sup>

이와 동시에 모든 환아는 8주 동안 하루 3~4시간의 엄격한 부분가림치료를 병행하였다. 관찰 기간의 75% 이상의 가림 치료를 병행하도록 하였다. 12개월 이상 경과 관찰을 하였으며 경과 관찰은 약물 투여 전, 약물투여 후 4주, 8주와 약물 투여가 끝난 후 매 1~3개월마다 하였으며, 방문 시마다 사시각과 굴절이상 및 굴절검사를 통하여 양안의 최대교정시력을 측정하였다. 시력 측정 시 약시안을 먼저 측정하고 시력호전을 보인 경우 숫자, 그림, 알파벳 등으로 시력을 다시 확인하였다. 그리고 시력을 측정할 때 6 m에서 슬라이드 프로젝터를 이용하여 한 줄씩 비춤으로써 환아가 숫자를 기억하지 못하게 하였다.

시력의 평가는 최대교정시력을 측정하여 처음 시력과 약물투여 완료시점인 8주 때의 시력, 마지막 방문시의 시력을 비교했고, 최고시력과 최고시력에 도달할 때의 시간, 장기 관찰 시 시력의 감퇴(regression)를 살펴보았다. 통계는 SPSS를 이용하여 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다.

## 결 과

환아의 평균 나이는 7.0±2.7 (3.8~11.1)세였으며, 약시의 종류는 사시약시(Strabismic amblyopia) 1명 1안, 굴절부등 약시(Anisometropic amblyopia) 3명 4안, 시각차단약시(visual deprivation amblyopia) 4명 8안이고 혼합약시(Mixed type

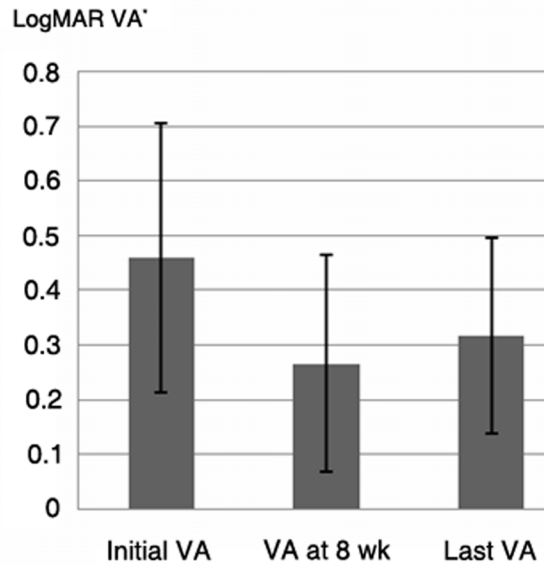
amblyopia)가 4명 4안이었다(Table 1).

Levodopa의 투여 전 평균 최대교정시력은 0.28±0.20 (0.05~0.5)이었으며, 평균 경과 관찰 기간은 23.7±7.7 (12~30)개월이었다(Table 1).

Levodopa 투여가 끝나는 8주 후에 9안(53%)에서 1~5줄의 시력호전을 보였으며 logMAR 시력으로 환산하면 통계적으로 유의하게 평균 0.19±0.11의 시력 호전을 보였다(Wilcoxon signed rank test,  $p=0.007$ )(Table 2, Fig. 1). 이 중 5안(56%)에서는 마지막 경과 관찰 시 시력의 감소(regression)가 없이 8주 때의 시력이 유지되거나 호전되었다. 8주 때의 시력보다 마지막의 시력이 감소된 경우는 4안(44%)에서 있었으며 이들은 8주 이후에는 0.20±0.11 logMAR 시력의 감소( $p=0.01$ )를 보이며 처음 시력으로 돌아가는 양상을 보였다.

환아들의 최대교정시력은 평균 8.47±7.77개월에 최고시력에 도달하였으며 전체 17안 중 13안(76%)에서 약물투여가 끝난 8주 이후에도 시력이 점점 좋아져 최고시력에 도달하였다(Fig. 2).

전체 환아의 도파민 약물치료를 하기 전의 시력, 약물치료 후 최고시력, 마지막 경과 관찰시의 시력을 logMAR 시력으로 환산하여 비교해 보면 통계적으로 유의하게 처음 시력보다 평균 0.29±0.13의 시력 호전( $p=0.00$ )을 보여 최고교정시력(maximum BCVA)에 도달한 후 약간의 변동을 보이다가 마지막 경과 관찰 시에는 최고시력에서 평균 0.15±0.12 logMAR 시력의 감소( $p=0.01$ )를 보인 후 안정되는 양상을 보였다(Table 3, Fig. 2).



**Figure 1.** Average best corrected visual acuity (BCVA) of patients with improved visual acuity after administration of levodopa for 8 weeks (9 eyes).  
(\* the log of minimum angle of resolution visual acuity)

처음 시력과 마지막 경과 관찰시(12~30개월)의 시력만을 비교해 보면 전체 17안 중 12안(70.6%)에서 최대교정시력의 호전을 보였고 통계적으로 유의하게( $p=0.013$ ) 평균  $0.14 \pm 0.19$ 의 logMAR 시력 호전을 보였다.

약물 복용으로 인한 부작용으로는 환자 4와 6에서 약간의

짜증이 늘었다거나 환자 5에서 식욕이 떨어진 경우가 보고 되었으나 약물 사용을 중단할 만한 심각한 부작용은 없었다 (Table 1).

## 고 찰

약시 환자의 도파민 투여에 관한 이전의 연구들에서 비록 연구 마다 약물 투여 용량, 기간 등이 다르지만 대부분의 연구에서 도파민이 약시 환자에서 시력호전에 효과가 있다고 보고하였다.<sup>12-20</sup> 도파민 투여 후 장기간 경과 관찰을 한 연구들을 살펴보면 Leguire et al<sup>20</sup>은 7주간 도파민을 투여한 후 평균 1.7줄의 시력 호전을 보였고 이후 1년 이상 경과 관찰을 한 결과 도파민을 투여한 실험군과 도파민을 투여하지 않고 가림치료만 시행한 대조군과 시력의 감소(regression)는 비슷했다고 보고하였으며, Mohan et al<sup>23</sup>도 7주간 약물 투여 후 74%의 환자에서 시력의 호전을 보였고 이 중 48%는 약물의 투여가 끝난 후 시력의 감소(regression)를 보이지 않고 호전된 시력이 유지되었다고 보고하였다. 본 연구에서도 8주간 2~4 mg/kg의 도파민을 투여하고 12~30개월간 경과 관찰을 한 결과 전체 17안 중 12안(70.6%)에서 평균  $0.14 \pm 0.19$  logMAR 시력의 호전을 보였고 6안(35%)에서는 2줄 이상의 현저한 시력 호전을 보였다.

Mohan et al의 연구에서는 약물 투여 후 5~7주 이후 더 이상의 시력 호전이 없었다고 보고하였고,<sup>23</sup> Leguire et al

**Table 2.** Patients with improved visual acuity at 8 week

Patient	Initial VA*	VA at 8 wks	Maximum VA	Periods† (months)	Last VA
1	0.2	0.4	0.5	2	0.5
2	0.5	1.0	1.0	2.5	1.0
3	0.1	0.2	0.3	11	0.3
4	0.5	0.6	0.8	13	0.6
	0.5	0.6	0.6	6	0.5
10	0.3	0.5	0.7	7	0.3
11	0.5	0.6	0.6	2.5	0.3
	0.4	0.8	0.8	2	0.6
12	0.5	0.6	0.7	3	0.6
‡Mean(decimal)	$0.39 \pm 0.15$	$0.59 \pm 0.23$	$0.67 \pm 0.20$		$0.52 \pm 0.22$
§Mean(logMAR)	$0.46 \pm 0.25$	$0.26 \pm 0.20$	$0.20 \pm 0.15$		$0.33 \pm 0.15$

\* VA=decimal visual acuity; † Periods=time to reach maximum visual acuity; ‡ Mean (decimal)=average of decimal visual acuities;

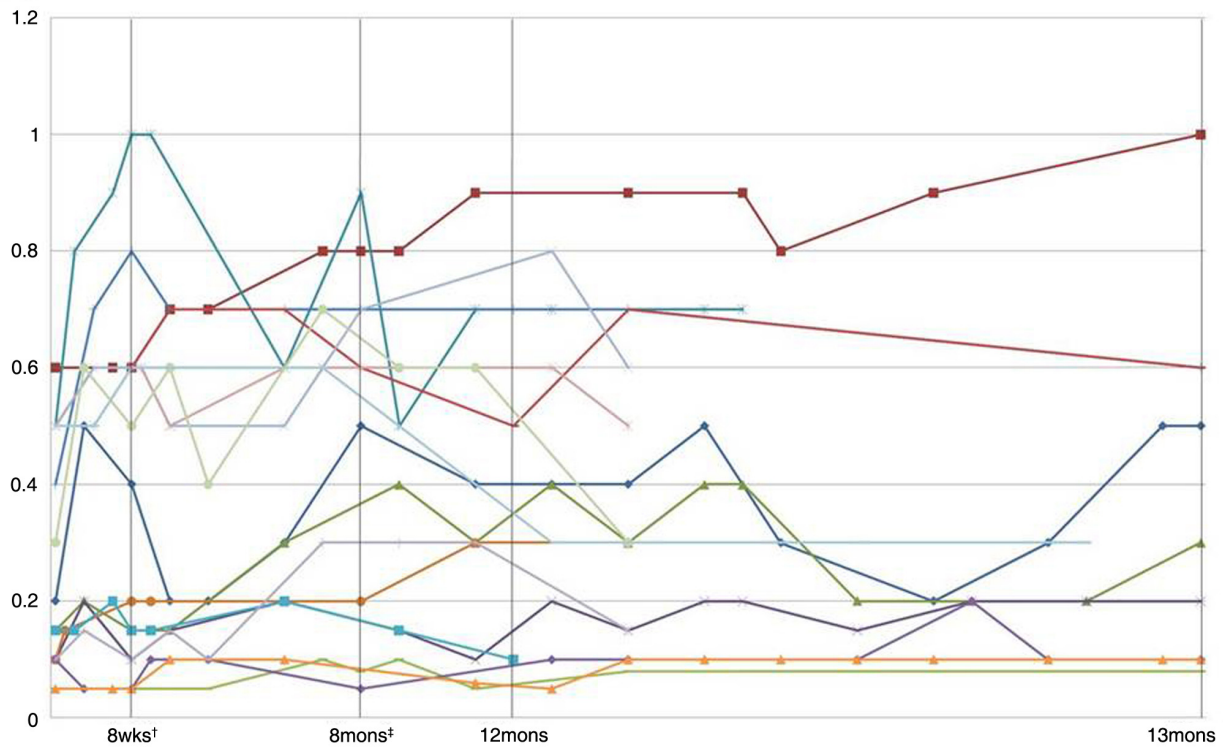
§ Mean (logMAR)=average of logMAR equivalent of decimal visual acuities.

**Table 3.** Comparison of initial, maximum and last visual acuity

	Decimal VA*	logMAR VA
Mean initial BCVA†	$0.28 \pm 0.20$	$0.68 \pm 0.38$
Mean maximum BCVA	$0.51 \pm 0.38$	$0.39 \pm 0.32$
Mean last BCVA	$0.38 \pm 0.26$	$0.54 \pm 0.35$

\* VA=visual acuity; † BCVA=best corrected visual acuities; ‡  $p=p$ -value of Wilcoxon signed rank test between mean maximum BCVA and mean initial BCVA; §  $p=p$ -value of Wilcoxon signed rank test between mean maximum BCVA and mean last BCVA.

# BCVA\*



**Figure 2.** Changes in best corrected visual acuity (BCVA) in all patients after dopamine administration.

(\* BCVA=best corrected visual acuity; † wks=weeks; ‡ mons=months)

의 연구에서도 약물 투여가 끝난 후 9~27개월 사이에 시력이 저하(regression)가 되었다고 보고하였다.<sup>20</sup> 이번 연구에서는 약물 투여는 8주에 끝났지만 환아들의 최대교정은 평균 8.47개월에 최고 시력에 도달하였고 전체 17안 중 13안(76%)에서는 약물투여가 끝난 8주 이후에도 시력이 점점 좋아져 최고 시력에 도달하였다.

또한 Leguire et al<sup>20</sup>은 가림치료 없이 약물만 투여한 경우 약물 투여가 끝난 후 9~27개월 후에 평균 2.1줄의 시력 감소를 보인 반면 부분가림치료를 약물투여와 병행한 경우 1.3~1.5줄의 시력 감소를 보여 부분가림치료를 병행하는 것이 더 좋다고 보고하였는데, Mohan et al은 가림치료가 시력호전이나 시력이 호전된 후 감소하는데 중요한 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.<sup>23</sup> 그러나 본 연구에서는 약물 투여가 끝나는 8주에 53%인 9안에서 1~5줄의 시력 호전을 보였으며 이중 5안(56%)에서는 마지막 경과 관찰 시까지 시력의 감소가 없었다. 이는 이번 연구에서 밝힌 특징적인 것으로 기존의 연구들과 달리 약물투여 8주 이후에도 많은 환아에서 시력의 호전이 있었고 8주에 호전된 9안 중 5안(56%)의 환아는 시력의 감소 없이 호전된 시력을 유지한 결과는 엄격한 부분가림치료를 병행하는 것이 Leguire et al의 보고<sup>20</sup>에서처럼 도파민의 효과를 유지하고 호전된 시력의 감소를 막는데 중요

한 역할을 한 것으로 생각된다.

가림치료에 반응하지 않은 약시 환아에게 부분가림치료와 도파민 투여를 병행 후 1년 이상의 장기 경과 관찰 결과 70.6%에서 시력 호전을 보였다. 이는 난치성 약시에서 치료를 포기하는 것에 비한다면 매우 효과적인 치료방법의 하나로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) von Noorden GK, Campos EC. Binocular Vision and Ocular Motility, 6th ed. St Louis: Mosby, 2002;246.
- 2) Beardsell R, Clarke S, Hill M. Outcome of occlusion treatment for amblyopia. J Pediatric Ophthalmol Strabismus 1999;36:19-24.
- 3) Campos EC, Fresina M. Medical treatment of amblyopia: present state and perspectives. Strabismus 2006;14:71-3.
- 4) Kim SH, Shin HH, Koh SB, Cho YA. The Effect of L-dopa in Amblyopic Children for Whom Occlusion Therapy Failed. J Korean Ophthalmol Soc 2006;47:443-8.
- 5) Fredrick JM, Rayborn ME, Laties AM, et al. Dopaminergic neurons in human retina. J Comp Neurol 1982;210-65.
- 6) Daw NW, Rader RK, Robertson TW, Ariel M. Effect of 6-hydroxydopamine on visual deprivation in the kitten striate cortex. J Neurosci 1983;3:907-14.
- 7) Kasamatsu T, Pettigrew JD. Depletion of brain catecholamines: failure of ocular dominance shift after monocular occlusion in kittens.

- Science 1976;8194:206-9.
- 8) Pettigrew JD, Kasamatsu T. Local perfusion of noradrenaline maintains visual cortical plasticity. *Nature* 1979;271:761-3.
- 9) Kasamatsu T. Enhancement of neuronal plasticity by activating the norepinephrine system in the brain: a remedy for amblyopia. *Hum Neurobiol* 1982;1:49-54.
- 10) Imamura K, Kasamatsu T. Interaction of noradrenergic and cholinergic systems in regulation of ocular dominance plasticity. *Neurosci Res* 1989;6:519-36.
- 11) Kasamatsu T, Heggelund P. Single cell responses in cat visual cortex to visual stimulation during iontophoresis of noradrenaline. *Exp Brain Res* 1982;45:317-27.
- 12) Gottlob I, Stangler-Zuschrott E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:776-80.
- 13) Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, et al. Levodopa and childhood amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29:290-8.
- 14) Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, et al. Levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3090-5.
- 15) Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, et al. Longitudinal study of levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:354-60.
- 16) Gottlob I, Charlier J, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after one week levodopa administration in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2722-8.
- 17) Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, et al. Levodopa/carbidopa treatment for amblyopia in older children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:143-51.
- 18) Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after 3 weeks' levodopa administration in adult amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:407-13.
- 19) Leguire LE, Rogers GL, Walson PD, et al. Occlusion and levodopa-carbidopa treatment for childhood amblyopia. *J AAPOS* 1998;2:257-64.
- 20) Leguire LE, Komaromy KL, Nairus TM, Rogers GL. Long-term follow-up of L-dopa treatment in children with amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39:326-30.
- 21) Ferris FL III, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94:91-6.
- 22) Lee JH, Choi DG. Effect of levodopa on visual function in amblyopia. *J Korean Ophthalmol Soc* 1996;37:1354-9.
- 23) Mohan K, Dhankar V, Sharma A. Visual acuities after levodopa administration in amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001;38:62-7.

**=ABSTRACT=**

## **Long-Term Study of Levodopa/Carbidopa for Refractory Childhood Amblyopia**

Young-Ho Kim, MD<sup>1</sup>, Seong-Beom Ko, MD<sup>2</sup>, Yoonae A. Cho, MD<sup>1</sup>, Seung-Hyun Kim, MD<sup>1</sup>

Department of Ophthalmology, Korea University College of Medicine<sup>1</sup>, Ansan, Korea

Department of Neurology, Korea University College of Medicine<sup>2</sup>, Ansan, Korea

**Purpose:** To evaluate the long-term (12 to 30 months) effect of L-dopa with part-time occlusion in patients in which occlusion therapy failed.

**Methods:** Seventeen eyes of 12 amblyopic children who failed with part-time occlusion (4 to 8 hours/day) treatment for a minimum period of 6 months were studied. The follow-up period was 12 to 30 months. The average best corrected visual acuity (BCVA) before treatment was  $0.28 \pm 0.20$  (0.05–0.5). After full informed consent was obtained from their parents, the children received levodopa (2 to 4 mg/kg) for 8 weeks combined with part-time occlusion and spectacles.

**Results:** The average age of the subjects was  $7.0 \pm 2.7$  years and the mean follow-up period was  $23.7 \pm 7.7$  (12 to 30) months. After the administration of levodopa for 8 weeks, 9 eyes (53%) showed improvement in BCVA, and only 4 eyes showing a mean regression of  $0.20 \pm 0.11$  logMAR visual acuities. The BCVA reached the maximum value after a mean of 8.47 months. After 8 weeks from baseline, 13 eyes (76%) reached the maximum BCVA. After 12 to 30 months of follow-up, 12 out of 17 eyes (70.6%) showed a BCVA improvement of  $0.14 \pm 0.19$  logMAR.

**Conclusions:** After the long-term (12 to 30 months) follow-up, L-dopa with part-time occlusion in patients in which occlusion therapy failed showed improved visual acuities in 76% of the cases.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(11):1692–1697

**Key Words:** Amblyopia, L-dopa

---

Address reprint requests to **Seung-Hyun Kim, MD**

Department of Ophthalmology, Korea University College of Medicine

#516 Gojan 1-dong, Danwon-gu, Ansan 425-707, Korea

Tel: 82-31-412-5160, Fax: 82-31-414-8930, E-mail: ansaneye@hanmail.net