

= 증례보고 =

## 젊은 환자에서 장기간의 클로나제팜 복용 후 발생한 백내장 1예

주병주<sup>1</sup> · 강용석<sup>2</sup> · 김태진<sup>1</sup> · 박정현<sup>1</sup>

인제대학교 의과대학 안과학교실 서울백병원<sup>1</sup>, 상계백병원<sup>2</sup>

**목적:** 젊은 환자에서 클로나제팜의 장기 복용 후 항정신성약으로 인한 수정체 혼탁과 유사한 양상의 백내장 소견이 발생한 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 37세 여자가 양안 시력저하를 주소로 내원하였다. 교정 시력은 우안 0.8, 좌안 0.6이었고, 세극등 검사상 양안 피질 백내장 소견이 발견되었으며 다른 안과적 이상은 발견되지 않았다. 백내장의 위험인자에 대하여 환자의 과거력, 약물력, 가족력 등에 대해 알아본 결과, 과거력상 20년 전부터 원인불명의 무도병(chorea) 진단하에 신경과에서 클로나제팜(0.5-1 mg/일)을 복용하고 있었다. 그 외 백내장을 유발한다고 알려져 있는 약제를 장기 복용한 과거력은 없었다.

**결론:** 클로나제팜이 백내장을 유발하였을 가능성이 있으므로 장기 복용 중에는 규칙적인 안과 검진이 필요할 것으로 생각한다. (대한안과학회지 2011;52(12):1541-1544)

클로나제팜(Clonazepam)은 주로 공황장애의 치료에 쓰이는 항불안작용을 하는 벤조디아제핀(benzodiazepine)계 약물이다.<sup>1</sup> 벤조디아제핀은 20세기 초기부터 간질, 불면증, 불안 장애 등의 치료제로 사용되던 바르비투르염(barbiturate)계 약물이 내성, 남용, 부작용의 문제가 발생하면서 1960년대 초부터 그 역할을 대신하게 되었다.

벤조디아제핀계 등의 항정신성약의 다양한 부작용이 보고되어 왔지만 안과적 부작용은 매우 드물었다. 흔히 보고된 클로르프로마진(chlorpromazine)에 의한 백내장의 경우, 전낭하에 멜라닌 색소가 침착되는데 멜라닌의 축적은 자외선의 노출, 즉 광과민성에 의한 자유 라디칼(free radical)의 형성과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>2-5</sup> 클로나제팜에 의한 시각계 부작용으로, 드물게 복시, 시야흐림, 눈부심, 안구진탕 등이 알려져 있으나,<sup>1,4</sup> 클로나제팜의 장기 복용에 의한 백내장 소견은 국내에서 아직 보고된 바 없다.<sup>1</sup> 항정신성약으로 인한 수정체 혼탁은 전낭하에 방사상의 백내장을 형성하는 것으로 보고되고 있다.<sup>6</sup>

본 논문에서는 클로나제팜의 장기 복용 후 항정신성약으로 인한 수정체 혼탁과 유사한 양상의 백내장 소견이 발생

한 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

### 증례보고

37세 여자 환자가 내원 3년 전부터 진행된 시력저하가 6개월 전부터 악화되어 본원 안과 외래에 방문하였다. 안과 검사상 나안시력은 우안 0.3, 좌안 0.4이었고 최대교정시력은 우안 0.8, 좌안 0.6이었다. 골드만압평안압계로 측정된 안압은 우안 19 mmHg, 좌안 18 mmHg이었으며 세극등현미경 검사에서 각막에 특이 소견 없었으나 양안 전낭하에 방사상의 피질백내장 소견이 발견되었다(Fig. 1). 안저 검사에서 양안 시신경유두, 황반부, 주변부 망막 모두 정상 소견이었다.

과거력상 20년 전부터 시작된 원인 미상의 전신불수의 운동 소견으로 무도병(chorea) 진단하에 클로나제팜을 복용하기 시작하여 이후 규칙적으로 약물 복용(0.5-1 mg/일)을 하였다. 20년간 축적 용량은 6.9 g이었다. 스테로이드, 클로르프로마진과 같은 페노티아진(phenothiazine)계 약물이나 다른 항정신성 약물, 항암제, 아미오다론(amiodarone) 등 장기 복용 시 백내장을 유발할 수 있는 약물력은 없었으며 이외에도 장기 복용한 약은 전혀 없었다. 뇌 자기공명영상상 이상소견 없었고, 동공반사, 눈바깥근육의 움직임과 소뇌검사를 포함한 신경학적 검사상 모두 이상소견이 없었다. 과거력에서 고혈압, 당뇨병, 외상, 알러지의 병력은 없었고 장기간 방사선 또는 자외선에 노출 위험성 있는 직업

■ 접수 일: 2011년 3월 17일 ■ 심사통과일: 2011년 5월 21일  
■ 게재허가일: 2011년 10월 18일

■ 책임저자: 박 정 현

서울시 중구 저동 2가 85  
인제대학교 서울백병원 안과  
Tel: 02-2270-0082, Fax: 02-2266-6159  
E-mail: hyuny@medimail.co.kr

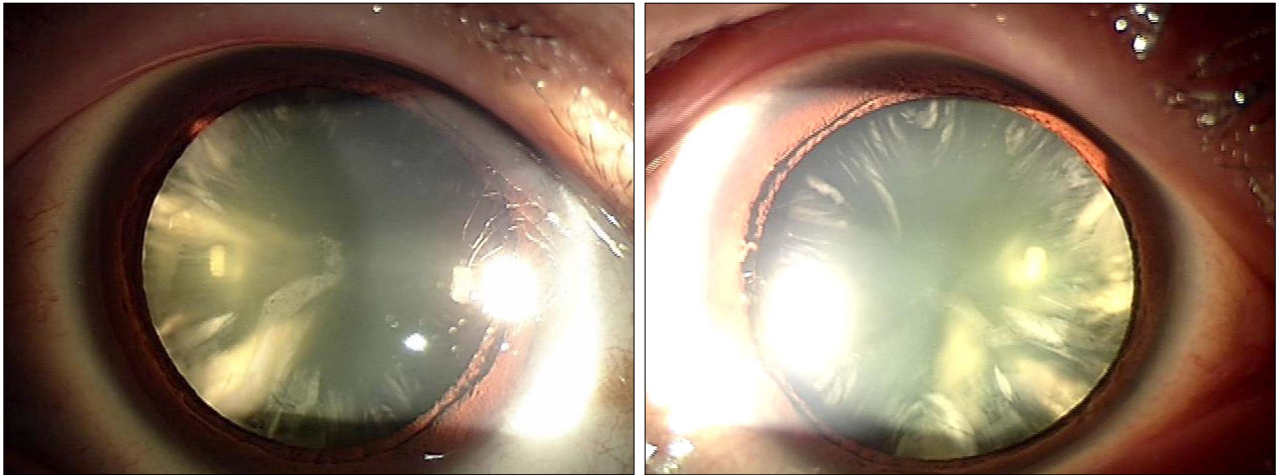


Figure 1. Slit-lamp photographs of bilateral cataract. Both eyes of a patient show stellate anterior subcapsular cataract.

력도 없었다. 연소기 또는 초로기 백내장, 유전병, 대사질환 등의 가족력, 수술력도 없었다. 신체검사상 피부 병변도 없었고 혈액검사상 혈구 수치 및 백혈구 백분율 산정, 전해질 수치, 갈슘, 구리, 혈당 모두 정상 수치였다. 그 외에 적혈구 침강속도(ESR), C 반응성단백질(CRP), 간수치, 혈중요소 질소, 크레아티닌, 갑상선호르몬, 부갑상선호르몬 수치도 정상이었으며, 감염 표지자 검사 및 소변 검사에서도 이상소견 발견되지 않았다. 비흡연자이며 술은 1달에 1회 정도 소주 2잔을 마셨다고 한다.

환자는 클로나제팜의 용량을 줄이거나 다른 약제로 교체할 시 무도병 증상이 악화되어, 약제를 중단할 수 없었다. 환자의 나이가 젊고 시력 저하의 정도가 심하지 않아서 수술을 시행하지 않고 경과 관찰하기로 하였다.

## 고 찰

벤조디아제핀계 약물은 GABA<sub>A</sub> 수용체의 작용제(agonist)로 행동학적으로 항불안, 항경련, 진정 및 수면, 근이완 작용을 통해 치료 효과를 보이게 되는데 대표적으로 디아제팜(diazepam), 클로나제팜, 로라제팜(lorazepam), 트리아졸람(triazolam), 알프라졸람(alprazolam) 등이 있다.<sup>7</sup> GABA수용체는 크게 GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, GABA<sub>C</sub>의 세 종류로 구분된다. GABA<sub>A</sub> 수용체는 2개의 알파 소단위, 2개의 베타 소단위와 1개의 감마 소단위로 구성되며, 중앙에는 Cl<sup>-</sup> 이온통로가 형성되어 있다. 알파와 감마 소단위 접합부에 벤조디아제핀 결합부위가 있으며 GABA<sub>A</sub>는 Cl<sup>-</sup> 이온의 세포내 유입으로 억제성 과분극을 일으킨다. GABA<sub>A</sub> 수용체에는 이외에도 알코올, 바르비투르염, 피크로톡신(picROTOXIN), 특정 향간질제, 스테로이드, 특정 마취제 작용 부위 등이 있다.<sup>7</sup> GABA<sub>B</sub> 수용체는 G-단백결합 수용체로 근이완제로

사용되는 바클로펜(baclofen)이 주요 작용제이며, GABA<sub>C</sub> 수용체는 GABA<sub>A</sub> 수용체처럼 Cl<sup>-</sup> 이온통로 수용체지만 벤조디아제핀에는 반응하지 않으며, 아직 그 기능을 잘 모른다.<sup>1</sup>

벤조디아제핀은 호지질성으로 경구 투여 시 90% 이상이 혈액 내 흡수되고 혈액뇌장벽을 쉽게 통과하므로 혈장농도가 중추신경계에서의 농도를 그대로 반영한다. 따라서 벤조디아제핀의 부작용은 대부분이 중추신경계에 대한 비특이적 억제 효과 때문으로, 졸림, 두통, 무감각, 혼돈, 근무력감, 조화운동불능, 시력 흐림, 복시 등이 나타난다.<sup>1</sup> 시각계 부작용으로는 알려지성 결막염, GABA 작용제 역할로 인한 원할추종눈운동장애, 급속눈운동장애 및 대비감도의 전반적 감소, 동공괄약근이완 및 경한 항콜린성작용에 의한 폐쇄각 녹내장 등이 알려져 있다.<sup>4</sup> 벤조디아제핀에 의한 백내장 소견은 국외 역학조사에서 드물게 보고된 바 있으나,<sup>2</sup> 국내에서는 아직 보고된 바 없다.<sup>1</sup>

동물실험에서는 실험용 쥐에 클로나제팜과 같은 작용을 하는 벤조디아제핀계 약물인 알프라졸람을 하루에 3, 10, 30 mg/kg (사람 최대 권장량의 37.5-375배)으로 복용시켰을 때, 복용량과 비례하여 복용 후 11개월 후부터 전낭하 피질 백내장이 발생했다는 보고가 있었으며, 최근 역학조사에서도 전낭하 피질 백내장 발생과 벤조디아제핀, 특정 삼환계 항우울제(TCA) 및 모노아민-옥시데이즈 억제성 항우울제(MAOI)를 포함한 항정신성약물 사이에 연관 가능성을 시사하는 보고가 발표되었다.<sup>2,8,9</sup>

클로나제팜 장기 복용에 의한 백내장 발생의 잠재적 기전에 대해 아직 밝혀진 바는 없으나, 다른 항정신성약물에 비해 백내장의 부작용이 비교적 빈번히 보고된 클로르프로마진의 경우, 적어도 두 가지 병리기전이 거론되고 있다. 클로르프로마진은 광과민성 약물로서 단백질 변성을 일으켜 자외선 노출에 의해 혼탁을 일으킨다는 가설과, 내인성 도

파민 수용체 조절에 의한 멜라닌의 전낭 축적으로 약물로 생성된 자유 라디칼의 포획에 의해 수정체 세포가 변화되어 변색을 일으킨다는 기전이 거론되고 있다.<sup>2-5</sup> 자외선 노출에 의한 작용의 중요성은 한 눈에만 안검하수가 있는 클로르프로마진 장기 복용자에서 안검하수가 없는 눈에서만 백내장 변화가 생긴 경우에서 증명되었다.<sup>10</sup> 또 다른 경한 도파민 수용체의 억제성 작용을 보이는 클로자핀(clozapine)의 경우에도, 클로르프로마진과 비슷한 피질 혼탁 양상의 백내장을 초래한다고 보고되고 있다.<sup>11</sup> 이전의 한 연구에서는 항간질제인 페니토인(phenytoin) 장기 복용의 경우 당대사에 직접적인 용량 의존적 영향을 초래해 젊은 환자에서 당뇨병성 백내장과 유사한 수정체 혼탁을 일으킨다고 보고하였다.<sup>12</sup>

클로나제팜과 같이 GABA 수용체에 작용하는 보조적 항간질제인 토피라메이트(topiramate) 장기 복용자에서 백내장이 발생한 한 연구에서 토피라메이트가 GABA 수용체 중앙에 위치한  $\text{Cl}^-$  이온통로에 영향을 미쳐 수정체 조직의 이온농도 조절 장애를 일으켜 백내장을 발생시킨다고 추정하였다.<sup>13</sup> GABA 수용체에 작용하는 바르비투르염 및 특정 마취제들이 백내장 진행을 촉진시킨다는 보고가 있어 이러한 추정을 뒷받침한다.<sup>14,15</sup>

항불안 치료 효과를 위한 벤조디아제핀의 사용은 금단, 의존 및 남용 등의 이유로 1980년대 이후 점차 감소하여 현재는 주 치료약물로 항우울제를 사용하며 벤조디아제핀은 보조치료제로서 병용 투여하는 경우가 일반적이다. 최근에 클로르프로마진, 티오리다진(thioridazine)과 같은 페노티아진계 약물, 카르바마제핀(carbamazepine)뿐 아니라 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 쿼에티아핀(quetiapine), 올란자핀(olanzapine), 클로자핀, 리스페리돈(risperidone)를 포함한 신항정신성약물 장기복용자에서도 백내장 합병증 발생이 보고되어 항정신성약물 복용 중 부작용 발생 시 다른 약물로의 교체, 가능한 최소 용량 및 최소 기간으로 복용함으로써 백내장 발생을 예방하는 방법을 권장한다.<sup>2,11,16-18</sup>

본 증례에서 양안 피질 백내장과 클로나제팜의 장기 복용이 우연히 공존할 가능성을 완전히 배제할 수 없으나 젊은 나이에 발생한 양안 백내장은 매우 드물고, 다른 원인 질환이 없었던 점을 고려하였을 때, 클로나제팜이 백내장의 원인일 가능성이 높다. 젊은 나이에 발생한 백내장의 경우, 약물복용력을 철저히 검토해야 하고, 항정신성약 복용 시

비가역적인 시각계 부작용을 예방하기 위한 규칙적인 안과 검진이 필요하다.

## 참고문헌

- 1) Yoon JS, Kim SW. Anxiolytics and hypnotics. In: Lee HS, ed. Clinical Neuropsychopharmacology. Seoul: ML Communications, 2009; v. 2. chap. 10.
- 2) Shahzad S, Suleman MI, Shahab H, et al. Cataract occurrence with antipsychotic drugs. Psychosomatics 2002;43:354-9.
- 3) Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH, Zamani M, et al. In vivo observations of chlorpromazine ocular deposits in a patient on long-term chlorpromazine therapy. Clin Experiment Ophthalmol 2008;36:560-3.
- 4) Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents. CNS Drugs 2010;24:977.
- 5) Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. Drug Saf 2008;31:127-41.
- 6) Kim JH. Toxic cataract. In: Department of Ophthalmology, Catholic University, ed. Cataract, revised ed. Seoul: Ilchokak, 2008; v. 1. chap. 6.
- 7) Kim YH. Neural signal transduction. In: Lee HS, ed. Clinical Neuropsychopharmacology. Seoul: ML Communications, 2009; v. 1. chap. 2.
- 8) Souza VB, Moura Filho FJ, Souza FG, et al. Cataract occurrence in patients treated with antipsychotic drugs. Rev Bras Psiquiatr 2008;30:222-6.
- 9) Isaac NE, Walker AM, Jick H, et al. Exposure to phenothiazine drugs and risk of cataract. Arch Ophthalmol 1991;109:256-60.
- 10) Deluise V, Flynn J. Asymmetrical anterior segment changes induced by chlorpromazine. Ann Ophthalmol 1981;8:953-5.
- 11) Borovik AM, Bosch MM, Watson SL. Ocular pigmentation associated with clozapine. Med J Aust 2009;190:210-1.
- 12) Bar S, Feller N, Savir H. Presenile cataracts in phenytoin-treated epileptic patients. Arch Ophthalmol 1983;101:422-5.
- 13) Hadjikitou S, Morgan JE, Wild JM, Smith PE. Ocular complications of neurological therapy. Eur J Neurol 2005;12:499-507.
- 14) Butler PA. Reversible cataracts in diabetes mellitus. J Am Optom Assoc 1994;65:559-63.
- 15) Zhang F, Löfgren S, Söderberg PG. Interaction of anaesthetic drugs and UV-B irradiation in the anterior segment of the rat eye. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:745-52.
- 16) Etminan M, Mikelberg FS, Brophy JM. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of cataracts. Ophthalmology 2010;117:1251-5.
- 17) Park KI, Chung JM. Cataract following long-term use of carbamazepine in young adult. J Korean Neurol Assoc 2010;28:127-8.
- 18) Kinoshita A, Kitaoka T, Oba K, Amemiya T. Bilateral drug-induced cataract in a patient receiving anticonvulsant therapy. Jpn J Ophthalmol 2004;48:81-2.

=ABSTRACT=

## A Case of Cataract after Long-Term Use of Clonazepam in a Young Patient

Byung Ju Choo, MD<sup>1</sup>, Young Suk Kang, MD<sup>2</sup>, Tai Jin Kim, MD<sup>1</sup>, Jung Hyun Park, MD<sup>1</sup>

*Department of Ophthalmology, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea*  
*Department of Ophthalmology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea*

**Purpose:** To report a case of cataract after long-term use of clonazepam in a young patient, with a similar appearance to cataract induced by other psychotropic agents.

**Case summary:** A 37-year-old woman complained of a visual disturbance in both eyes. The best-corrected visual acuity was 0.8 in the right eye and 0.6 in the left eye. Bilateral cortical cataract was observed on slit-lamp examination, and no other ophthalmic abnormalities were found. Potential risk factors for cataract were investigated, including past medical and family history, revealing a 20-year history of oral clonazepam (0.5-1 mg/day), for the neurological diagnosis of "chorea of unknown etiology". Detailed medication history did not reveal long-term use of any other drugs which could have induced the cataract.

**Conclusions:** Because clonazepam use may induce cortical cataract, regular ophthalmologic examinations are necessary during long-term oral psychotropic therapy.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(12):1541-1544

**Key Words:** Benzodiazepine, Cataract, Clonazepam

---

Address reprint requests to **Jung Hyun Park, MD**  
Department of Ophthalmology, Inje University Seoul Paik Hospital  
#85 Joo-dong 2-ga, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea  
Tel: 82-2-2270-0082, Fax: 82-2-2266-6159, E-mail: hyuny@medimail.co.kr