

= 증례보고 =

하이드록시클로로퀸에 의한 망막병증 1예

이정진¹ · 백승국² · 이태곤² · 유수진¹

건양대학교 김안과병원 안과학교실 명곡안연구소¹, 건양대학교 의과대학 안과학교실²

목적: 하이드록시클로로퀸은 항말라리아 제제이면서 자가면역 질환에서도 효과적이고 안전한 약제로 알려졌으나 드물게 영구적인 시력저하를 일으킬 수 있다. 저자들은 73세 여자 환자에서 하이드록시클로로퀸 망막병증을 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 수개월 전부터 시작된 양안의 시력저하를 주소로 73세의 여자 환자가 내원하였는데, 류마티스관절염의 치료를 위하여 매일 하이드록시클로로퀸 400 mg을(8.8 mg/kg of lean body weight/day) 2년간 복용 중이었다. 양안의 최대교정시력은 20/30이었고 안저검사에서 양안 모두 소노모양황반병증 소견을 보였으며 시야검사에서는 양안 모두 중심암점이 관찰되었다. 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영에서 시세포의 내/외분절 접합 및 외경계막의 결손이 보였고 형광안저촬영에서는 창문비침이 관찰되었다. 망막전위도검사에서는 단일-섬광 원뿔세포반응에서 a파의 경미한 진폭 감소, 다국소망막전위도검사에서는 중심와를 제외한 중심부위의 진폭 감소가 관찰되었고 눈전위도검사에서는 Arden 비율이 감소되었으며 하이드록시클로로퀸에 의한 독성 망막병증으로 진단하였다.

결론: 하이드록시클로퀸을 복용하는 환자 특히, 하이드록시클로로퀸에 의한 독성 망막병증이 발생할 위험이 높은 고위험군에서는 독성 망막병증이 발생하여 시력저하 및 시야장애를 일으킬 수 있으므로 정기적인 진료 및 검사가 반드시 필요할 것으로 생각한다.
(대한안과학회지 2012;53(9):1357-1363)

하이드록시클로로퀸은 항말라리아 제제로서 루푸스, 류마티스관절염 등과 같은 자가면역 질환의 치료에도 사용되고 있다. 하이드록시클로로퀸은 클로로퀸에 비해 낮은 독성을 가지고 있으나, 하이드록시클로로퀸의 장기 복용이 망막외층과 망막색소상피층의 대사에 영향을 주어 시세포층에 변성을 일으키고 심한 시력손상을 야기하기도 한다.^{1,2} Johnson and Vine³은 하루 복용량이 400 mg/day (≤ 6.5 mg/kg/day using lean body weight, LBW) 이하이고 총 누적량이 3923 g 이하인 경우에는 시력에 영향을 미치지 않았다고 보고하였으나, Mills et al⁴은 총 누적량 800 g에서도 하이드록시클로로퀸에 의한 망막독성이 나타날 수 있다고 하였다. 국내에서는 현재까지 하이드록시클로로퀸 망막병증에 대한 보고가 없었는데, 저자들이 73세 여자 환자에서 하이드록시클로로퀸에 의한 망막병증을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

수개월 전부터 시작된 양안의 시력저하 및 번쩍거림을 주소로 73세의 여자가 내원하였다. 환자는 류마티스관절염의 치료를 위하여 매일 하이드록시클로로퀸 400 mg을 2년간 복용 중이었고 스테로이드와 설파살라진제제를 복용하고 있었는데, 키 160 cm, 몸무게는 55 kg으로 LBW가 45.38 kg에 불과해서 LBW를 기준으로 한 하이드록시클로로퀸의 하루 복용량이 8.8 mg/kg/day 정도로 비교적 고용량이었다. 그 외 특이 과거력 및 가족력은 없었고 내과 검사에서 간과 신장의 기능은 정상이었다. 10년 전에 양안 모두 백내장 수술을 받았다고 하였으며, 하이드록시클로로퀸 복용 전의 시력 기록은 없으나 1년 전에 받은 시력검사에서는 시력이 좋았다고 하였다.

양안의 최대교정시력은 각 20/30이었고 굴절교정검사에서 우안 -1.50D sph=+1.00D cyl 180, 좌안 -1.50D sph이었다. 비접촉안압계로 측정한 안압은 우안 17 mmHg 좌안 15 mmHg이었으며 외안부에는 이상소견이 없었다. 안저검사서 양안 모두 황반 중심부가 어둡게 보이고 그 주위로 직경 3DD 정도이면서 경계가 뚜렷한 색소상피의 위축성 변화가 나타났다(Fig. 1). 색각검사, 험프리 자동시야검사 24-2, 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영, 형광안저촬영, 망막전위도검사, 눈전위도검사 및 다국소망막전위도검사를 추가로 시행하였다. 이시하라 색각검사에서 양안에서 11개

■ 접수 일: 2011년 9월 26일 ■ 심사통과일: 2012년 2월 3일
■ 게재허가일: 2012년 7월 14일

■ 책임저자 유수진
서울특별시 영등포구 영신로 136
김안과병원 안과
Tel: 02-2639-7777, Fax: 02-2671-6359
E-mail: yousujin@kimeye.com

* 이 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제105회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

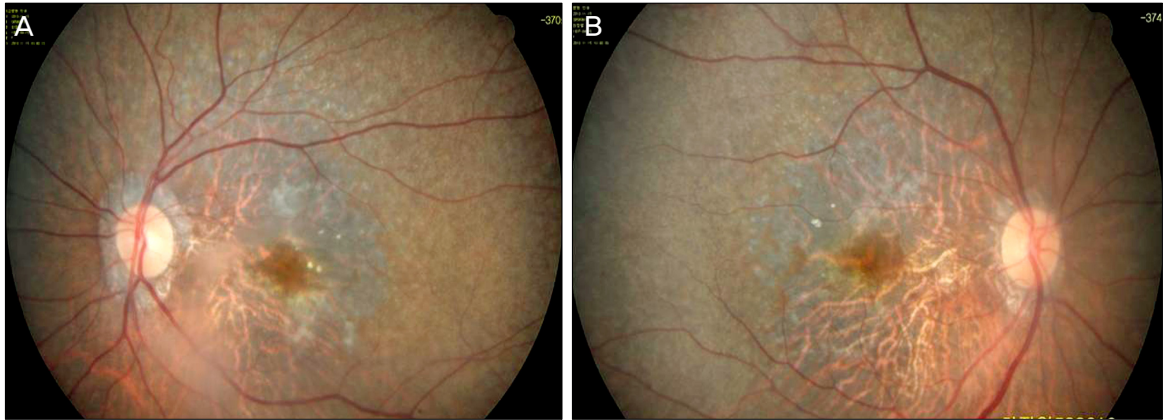


Figure 1. Fundus photograph shows diffuse RPE atrophy of macula with foveal sparing in both eyes. (A) Right eye. (B) Left eye.

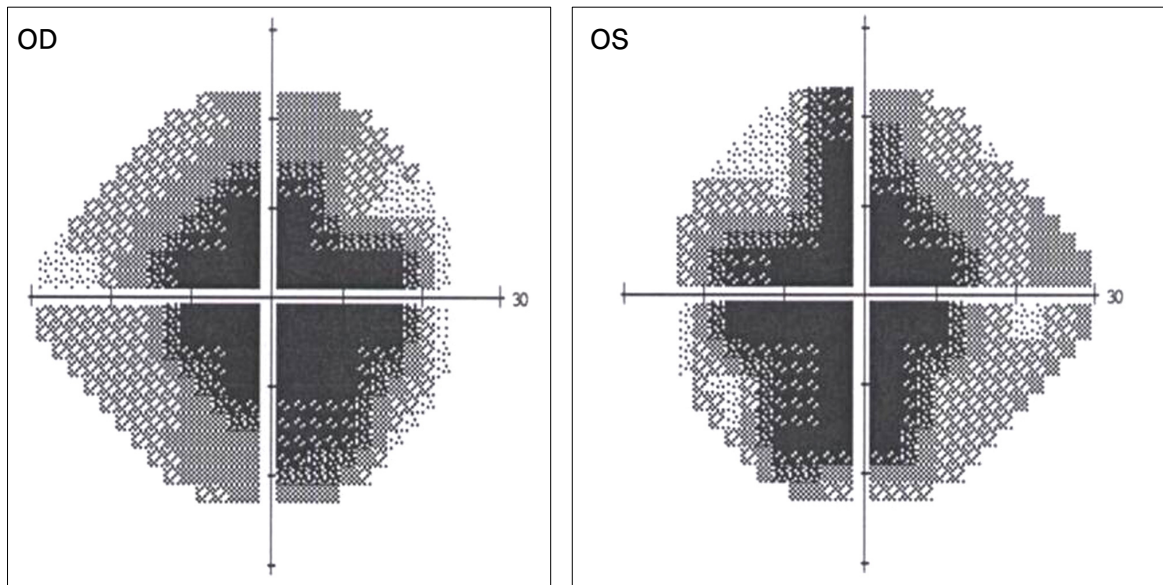


Figure 2. Humphrey Automated Visual Field 24-2 shows central scotoma in both eyes.

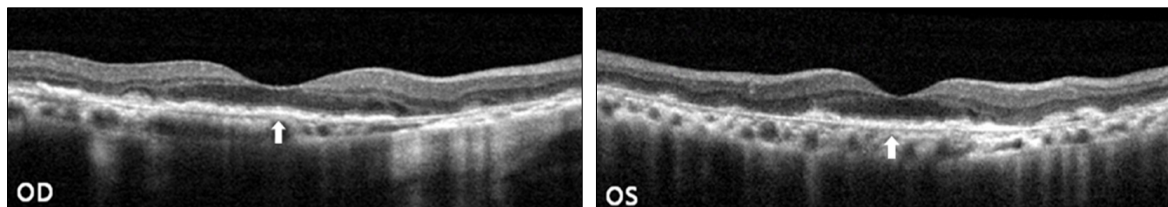


Figure 3. Spectral domain-OCT shows parafoveal thinning of photoreceptor layers and loss of the inner and outer segment junction line (white arrows).

플레이트 모두를 판독하지 못하였고, 시야검사에서는 양안 모두 중심암점이 관찰되었다(Fig. 2). 스펙트럼영역 빛간섭 단층촬영에서 병변 부위 시세포의 내/외분절 접합과 외경계막의 결손이 보였고(Fig. 3), 형광안저촬영에서는 중심와를 포함하지 않는 직경 3DD 정도의 고리모양 과형광이 나타났다(Fig. 4). 망막전위도검사에서 단일-섬광 원뿔세포반응

(cone ERG)에서 a파의 진폭이 경미하게 감소되었고(Fig. 5) 다국소망막전위도검사에서 중심와를 제외한 중심 부근의 진폭 감소가 나타났으며(Fig. 6) 눈전위도검사에서는 Arden 비율이 우안 1.488, 좌안 1.362로 다소 감소되었다(Fig. 7).

하이드록시클로로퀸에 의한 망막독성으로 진단하고 내과 주치의와 상의하여 하이드록시클로로퀸 제제를 중단하

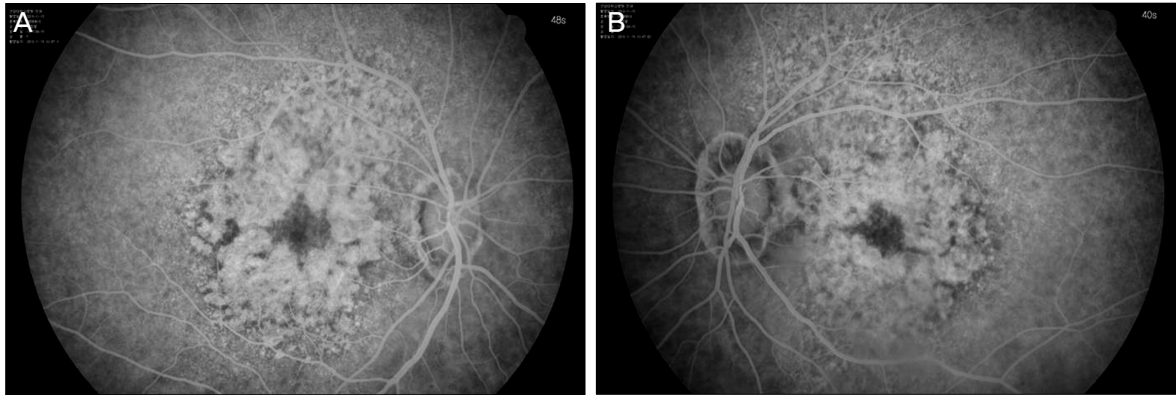


Figure 4. Fluorescein Angiography shows window defect at parafoveal area (Bull's eye maculopathy). (A) Right eye. (B) Left eye.

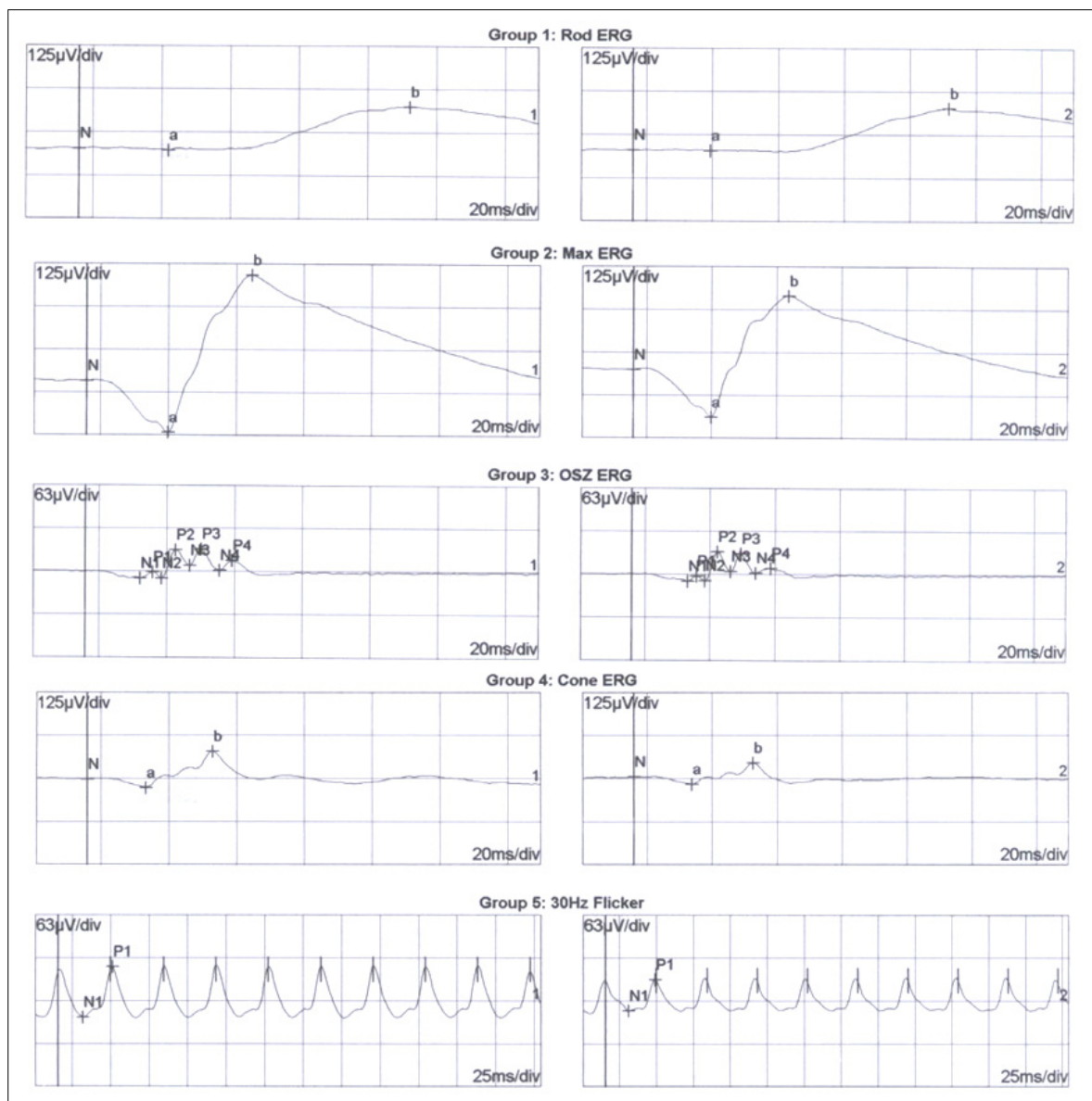


Figure 5. Electrophoretogram reveals subtle dysfunction of cone cell.

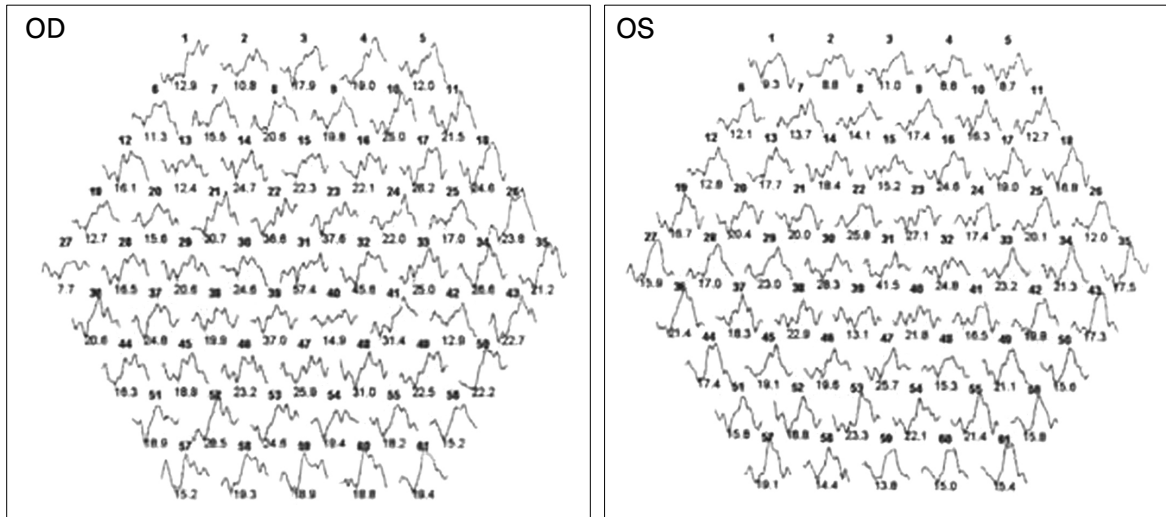


Figure 6. Multifocal ERG trace array shows decreased amplitudes in parafoveal area.

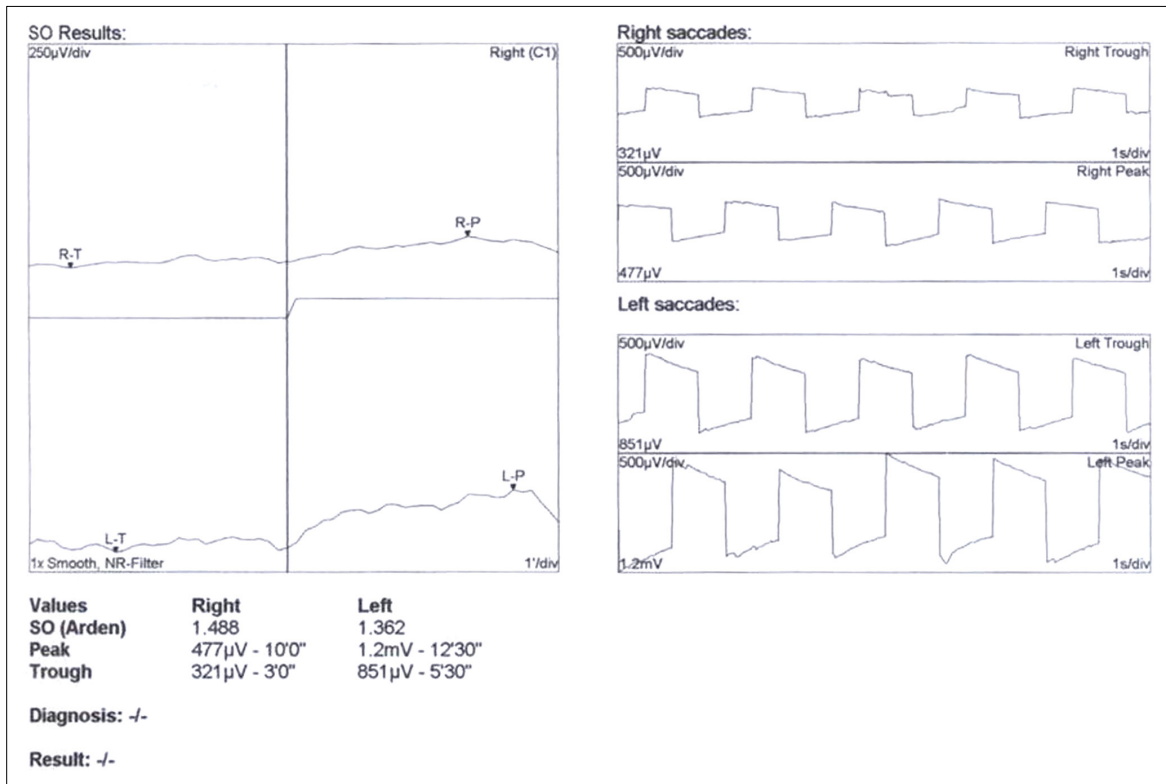


Figure 7. Electrooculogram shows decreased Arden ratio.

게 하였다. 6개월 뒤 최대 교정시력이 우안 20/25, 좌안 20/30으로 우안에서 약간 호전되었으며 불빛이 번쩍거리는 증상도 줄어들었다고 하였다.

고 찰

하이드록시클로로퀸은 항말라리아 치료제로서 자가면역

질환의 중요한 치료제로도 사용되고 있다. 하이드록시클로로퀸이 망막독성을 일으키는 기전은 명확하게 밝혀지지 않았으나 망막색소상피의 멜라닌색소에 친화성을 가지므로 이에 결합하고, 양이온, 양친매성을 가지고 있어 라이소좀과 인지질의 파괴를 일으킬 것으로 생각한다. 초기의 조직학적 변화로 신경절세포의 세포질과 시세포층의 외절에 변성을 일으킨다는 보고도 있다.⁵ 망막 독성이 황반부에 국한

되는 것으로 보아 빛의 흡수와 연관되며 원뿔세포의 대사에 영향을 미칠 것이라고 생각한다. 독성은 총 누적 용량 및 10년 이상의 장기 복용과 연관성을 가진다.¹⁻³ 스타가르트병에서 이상소견을 보이는 ABCA4 유전자의 변이를 가진 보인자가 하이드록시클로로퀸과 클로로퀸에 의한 망막 독성에 취약하며⁶ 하이드록시클로로퀸이 간과 신장을 통해 대사되므로 간 또는 신장 기능 또한 하이드록시클로로퀸에 의한 망막 독성과 연관되어 있다.⁷

하이드록시클로로퀸에 의한 망막 독성을 진단하는 방법으로 안저검사와 암슬리격자, 시야검사, 색각검사, 망막전위도검사가 사용되어 왔으며 최근에는 다국소망막전위도검사를 이용한 연구가 이루어지고 있다.⁸ 황반부를 침범하므로 암슬리격자검사에서 이상소견이 흔히 나타나지만, 초기에는 중심와는 보존되면서 중심와주위의 망막색소상피의 기능이 떨어지므로 시야검사에서 중심부근 암점이 나타나고 다국소망막전위도검사에서도 중심부근의 N1, P1의 진폭이 감소하고 P1의 잠복기가 증가하는 양상을 보이게 된다. 진행된 경우에는 망막색소상피의 기능저하가 커지며 전반적인 망막의 위축이 나타나게 되고 시력 감소와 주변부 시야감소, 야맹증, 소눈모양황반병증을 보인다. 본 증례에서는 2011년 American Academy of Ophthalmology의 Marmor et al⁹이 클로로퀸 및 하이드록시클로로퀸 망막병증의 임상양상으로 제시한 색각 이상, 시야 결손, 다국소망막전위도에서의 중심주위 망막전위도 감소와 빛간섭단층촬영에서의 망막 얇아짐, 시세포 내/외분절 접합 및 외경계막의 결손이 모두 나타났으며, 후기 망막병증의 양상인 안저검사에서 황반부 망막색소상피 변화, 형광안저촬영에서의 소눈모양황반병증과 이상 망막전위도 소견도 보였다. 위와 같은 임상 양상으로 하이드록시클로로퀸 망막병증의 후기 단계로 진단하였으며, 험프리 자동시야계 검사에서 중심와주위 암점이 아닌 중심암점이 보인 것은 본 증례가 상당히 진행된 망막병증이기 때문이며 또한 황반부위의 특이도가 높은 10-2가 아니라 범위가 넓은 24-2 검사를 이용했기 때문이라고 생각한다. 하이드록시 클로로퀸 중단 후 경과 관찰 동안 초진 시 양안 교정시력 20/30에서 좌안의 교정시력은 20/30으로 변동이 없었으나, 우안의 교정시력이 20/25로 호전되었다. 하지만 안저소견이나 SD-OCT, ERG 등 기타 검사소견의 변화는 없었다. 따라서 우안의 교정시력 호전이 망막의 상태호전을 반영하는 것인지 아니면 시력검사 시에 나타날 수 있는 오차 인지의 여부는 구분하기 어려울 것으로 생각한다.

본 증례와 같이 안저검사와 형광안저촬영에서 보이는 소눈모양 황반병증은 나이관련황반변성의 한 가지 형태인 지도상위축과는 구별되는 하이드록시클로로퀸 망막병증의 특

징적인 소견이지만 원뿔세포이상증, 양성 동심성윤상 황반이영양증, 스타가르트병 및 신경 세로이드 리포푸스신증에서도 보일 수 있다. 그렇지만 Pinckers et al¹⁰이 소눈모양 황반병증을 기능적으로 분류한 것에 따르면 원뿔세포 이상증은 선천성은 출생 시부터, 진행성은 소년기에 발생하며 유전성을 가지고 망막전위도검사에서 명순응 반응의 소실이 나타나는 질환이고 양성 동심성윤상 황반이영양증은 시력저하가 거의 없으며 스타가르트병은 6-20세 사이에 호발하고 황백색 반점, 맥락막 고요의 소견을 보이는 질환으로 본 증례와는 감별할 수 있다. 또한 신경 세로이드 리포푸스신증은 신경퇴행 축적 질환으로 뇌에 자기형광물질을 포함한 다양한 물질의 축적이 야기되어 신경학적 증상이 나타나므로 본 증례와는 구분할 수 있다. 본 증례에서처럼 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영에서 나타난 시세포의 내/외분절 접합과 외경계막의 결손은 하이드록시클로로퀸이 침범하는 망막외층의 변화가 형태학적으로 나타난 것이라고 하겠다.¹¹

하이드록시클로로퀸에 의한 망막병증의 치료로 ammonium chloride나 dimeracapol을 사용하여 하이드록시클로로퀸의 배설을 촉진시키고자 하는 동물실험 연구가 있었으나 임상적인 효과는 증명되지 않았다. 현재로서는 망막병증의 진단 즉시 즉각적인 약의 중단 외에는 명확한 치료가 없는 실정이다. 초기의 미세한 황반 변화는 가역적일 수 있으나 진행된 망막병증에서는 약의 중단이 임상적 호전으로 이어지지 않는 경우가 많다. 따라서 하이드록시클로로퀸 망막병증을 조기 진단하고자 하는 시도가 지속적으로 있어왔다. 미국안과학회에서는 2002년에 하이드록시클로로퀸 망막병증의 선별검사 지침을 제시하고 2011년에는 이를 개정하였는데,⁵ 5년 이상 하이드록시클로로퀸을 사용한 환자에서 1년에 한 번씩 안저검사와 자동시야계검사를 선별검사로 시행하고, 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영, 다국소망막전위도검사 또는 안저 자가형광촬영 중 한 가지 이상을 시행할 것을 권고하였다. 안저촬영은 기록 목적으로는 사용 가능하나 선별검사로는 민감도가 떨어지며 시간영역 빛간섭단층촬영도 민감도가 낮다고 하였다. 형광안저촬영은 색소변성이 있는 경우 다른 검사와 함께 시행하고 전체시야 망막전위도검사는 독성 평가에는 유용하나 조기 선별검사로 적절치 않으며 암슬리격자, 색각검사 및 눈전위도검사는 보조적 검사로 사용할 것을 권장하였다.

Bergholz et al¹²은 클로로퀸 및 하이드록시클로로퀸 망막병증의 위험 요소에 관한 연구에서 여성, 고령인 경우 및 류마티스관절염을 앓는 환자에서 발생률이 높았다고 보고하였고 복용기간과 총 누적량, 일일복용량 또한 망막병증의 위험요소로 작용할 것이라고 하였다. 본 증례는 복용기간이

2년으로 짧고 총 누적량이 292 g 정도로 비교적 적은 경우임에도 불구하고 하이드록시클로로퀸 망막병증이 상당히 진행된 경우인데, 이는 본 증례의 환자가 73세의 고령인 여성 류마티스관절염 환자이며 LBW를 기준으로 한 하이드록시클로로퀸의 하루 복용량이 8.8 mg/kg/day 정도로 일반적으로 망막 독성을 일으키지 않는 용량으로 생각하는 6.5 mg/kg/day보다 고용량을 사용하였기 때문에 독성이 빨리 나타났을 것으로 생각한다. 우리나라에서도 다양한 자가면역 질환에 하이드록시클로로퀸이 주요 약제로 사용되고 있고, 드물지만 본 증례에서와 같이 독성 망막병증이 발생하여 시력저하 및 시야장애를 일으킬 수 있으므로 적극적인 선별검사가 필요할 것으로 생각한다. 또한 본 증례는 하이드록시클로로퀸에 의한 망막병증의 국내 첫 보고로서 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영 및 다국소망막전위도검사와 같은 최근에 도입된 검사들을 포함한 제반 안과 검사가 잘 시행되었고, 국내 류마티스 질환에 통상적으로 사용되는 하이드록시클로로퀸의 일일용량 400 mg에 의해서도 단기간에 독성 망막병증이 나타날 수 있다는 경각심을 준다는 점에서 의미가 있다고 생각한다.

참고문헌

- 1) Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959;2:478-80.
- 2) Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol* 1967;64: 245-52.
- 3) Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* 1987;104: 139-44.
- 4) Mills PV, Beck M, Power BJ. Assessment of the retinal toxicity of hydroxychloroquine. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1981;101:109-13.
- 5) Klinger G, Morad Y, Westall CA, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001;358:813-4.
- 6) Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol* 2001;131:761-6.
- 7) Maturi RK, Folk JC, Nichols B, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1262-3.
- 8) Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol* 2004;122:973-81.
- 9) Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:415-22.
- 10) Pinckers A, Cruysberg JR, aan de Kerk AL. Main types of bull's eye maculopathy. Functional classification. *Doc Ophthalmol* 1984;58:257-67.
- 11) Stepień KE, Han DP, Schell J, et al. Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009;107:28-33.
- 12) Bergholz R, Schroeter J, Rütger K. Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1637-42.

=ABSTRACT=

A Case of Hydroxychloroquine Retinopathy

Jung Jin Lee, MD¹, Seung Kook Baek, MD², Tae Gon Lee, MD², Su Jin Yoo, MD¹

*Myung-Gok Eye Research Institute, Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Konyang University¹, Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine², Daejeon, Korea*

Purpose: Hydroxychloroquine has been used as the antimalarial agent and drug of the treatment for autoimmune disease such as rheumatoid arthritis. Hydroxychloroquine retinopathy can cause serious visual disturbance although the incidence is low. This report is to describe a case of Hydroxychloroquine retinopathy on 73 year old female.

Case summary: A 73 year old female patient presented our clinic with complaints of visual disturbance for several months. She had taking 400 mg/day (8.8 mg/kg of lean body weight/day) of hydroxychloroquine for 2 years. The best corrected visual acuity was 20/30 in both eyes. Bull's eye maculopathy was observed on her fundus examination and Humphrey Automated Visual Field 24-2 showed central scotoma in both eyes. Parafoveal thinning of photoreceptor layers, loss of the inner and outer segment junction and external limiting membrane was observed on spectral domain Optical Coherence Tomography. Window defect was visible at the parafoveal area on fluorescein angiography. Electroretinogram revealed subtle dysfunction of cone cell and multifocal ERG trace array showed decreased amplitudes at the parafoveal area. Electrooculogram showed decreased Arden ratio.

Conclusions: We strongly advise that all patients taking Hydroxychloroquine therapy have a regular examination to find hydroxychloroquine retinopathy in early stage especially in the patients having high risk factors.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(9):1357-1363

Key Words: Bull's eye maculopathy, Hydroxychloroquine, Rheumatoid arthritis

Address reprint requests to **Su Jin Yoo, MD**
Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital
#136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-902, Korea
Tel: 82-2-2639-7777, Fax: 82-2-2671-6359, E-mail: yousujin@kimeye.com