대한안과학회지 2015년 제 56 권 제 1 호
J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(1):127-133
ISSN 0378-6471 (Print) · ISSN 2092-9374 (Online)
http://dx.doi.org/10.3341/jkos.2015.56.1.127

Case Report

아미오다론에 의한 윤생각막병증의 공초점주사현미경 소견

In Vivo Confocal Microscopic Findings of Corneal Tissue in Amiodarone-Induced Vortex Keratopathy

이재정 · 최범석 · 박영민 · 이종수

Jae Jung Lee, MD, Beom Seok Choi, MD, Young Min Park, MD, Jong Soo Lee, MD, PhD

부산대학교 의학전문대학원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To analyze the morphology of corneal tissue in patients with Amiodarone-induced vortex keratopathy by in vivo confocal microscopy (IVCM).

Case summary: Four eyes of 2 patients with clinically diagnosed Amiodarone-induced vortex keratopathy were examined using corneal topography and IVCM. Cross-sectioned corneal images of the corneal epithelium, Bowman's layer, stromal layer, Descemet's membrane, and endothelium were evaluated. Location of corneal deposits examined by conventional slit-lamp microscopy was correlated with findings of corneal topography. The curvature map of corneal topography revealed an unusual irregular astigmatism with generalized mild steepening consistent with the location of the corneal deposits and the elevation map showed the change of corneal elevation according to the corneal deposits. Multiple hyper-reflective whitish dots were found at the corneal epithelial level and some were found at the anterior stromal level. Regarding the corneal endothelial layer, case 1 demonstrated normal corneal endothelial tissue, but case 2 showed several hyper-reflective whitish dots in the endothelium.

Conclusions: In patients with Amiodarone-induced vortex keratopathy, IVCM showed corneal deposits in the corneal epithelium, stroma, and endothelium. Distribution of microdeposits in the corneal tissue caused an irregular astigmatism.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(1):127-133

Key Words: Amiodarone-induced keratopathy, Confocal microscopy, Vortex keratopathy

윤생각막병증은 파브리병(Fabry disease), 아미오다론(Amiodarone), 클로로퀸(Chloroquine), 인도메타신(Indomethacin), 타목시펜(Tamoxifen), 또는 반데타닙(Vandetanib) 등의 약제를 복용한 후 종종 발생하는 질환으로 회백색 또는 금갈색의 침전물이 각막상피에 침착되어 소용돌이 모양(whorl-like)의 각막 혼탁을 일으키는 질환이다.[1,2] 양극성의 약제들은 세포의 리소좀 내에 축적되어 세포 봉입체를 생성하게 되고, 침전물이 포함된 윤부의 각막상피세포들이 각막 중심부로 이동하게 되면서 윤생각막병증의 특징적인 구심성의 소용돌이 모양의 각막 혼탁을 형성하게 된다.[3] 각막 침착물은 시력에는 크게 영향을 주지 않지만 눈부심이나 난시 등의 증상을 유발하기도 한다. 그러나 일반적으로 약제를 중단하면 20개월 이내에는 병변이 소실되는 것으로 알려져 있다.[4]

현재까지 국내에서는 공초점주사현미경을 통한 윤생각막병증의 조직학적 진단과 분석에 관한 연구는 전무한 상태이다. 이에 저자들은 부정맥 약제 중 하나인 아미오다론

■ **Received:** 2014. 4. 18. ■ **Revised:** 2014. 7. 16.
■ **Accepted:** 2014. 12. 2.

■ Address reprint requests to **Jong Soo Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: 82-51-240-7321, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: jongsool@pusan.ac.kr

* This study was presented as a poster at the 111th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

ⓒ 2015 The Korean Ophthalmological Society
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

복용 후에 발생한 윤생각막병증 환자에서, 각막지형도검사와 더불어 공초점주사현미경을 이용하여 비침습적으로 각막조직의 변화를 알아보고자 하였다.

증례보고

윤생각막병증으로 의심되는 71세(증례 1)와 76세(증례 2)의 남자 환자 2명 4안에 대하여, 공초점주사현미경(Confoscan 4.0, NIDEK, Co. Ltd., albignasego, Italy) 및 각막지형도 검사(Pentacam, Oculus Inc., Germany)를 이용하여 각막의 형태 및 조직소견을 분석하였다. 공초점주사현미경 검사방법은 점안마취제로 Proparacaine hydrochloride 0.5% (Alcon, Ft. Worth, TX)를 점안한 후, 시축이 기계의 중심에 오도록 눈높이를 조절하여 중심부의 깊은 각막구조의 관찰이 가능하게 하였다. ConfoScan 4.0의 대물렌즈를 70% isopropyl alcohol을 사용하여 깨끗이 닦고, ViscoTears Gel (0.2% acidopoliacrilic, CIBA Ophthalmicus, Macron, Italy)을 한 방울 묻혀 각막 중심부의 상피세포층에 접촉시키고 조절막대를 이용하여 1초당 32 micron씩 이동하면서 내피세포부터 상피세포까지의 단면상을 관찰하였다. ConfoScan 4.0은 약 40배의 확대 배율을 가지고 있고, 렌즈의 앞면과 대상물체 사이, 즉 작동 거리는 1.98 mm, 조리개가 0.75, 필드상의 크기는 460×345 micron이고 한 번 검사할 때마다 약 350개의 영상을 관찰할 수 있도록 되어 있다. 나아가 광학 슬라이스 두께를 조절할 수 있는데, 이번 검사에서는 약 5-10 micron 정도를 유지하도록 하여 검사를 시행하였다. 검사가 완료되면 영상은 NAVIS software의 Digital Video Recorder (DVR)에 저장이 되어 자료가 필요할 경우 분석하고 진단할 수 있다. 모든 검사는 숙련된 한 명의 검사자에 의해 이루어졌으며, 각막의 각 부위를 각막상피층, 보우만막, 실질세포층, 데스메막, 내피세포층으로 나누어 조직의 형태학적 변화를 관찰하였다.

(증례 1) 71세 남자 환자로 백내장 수술 후 발생한 좌안의 시력저하를 주소로 타 병원 방문하여 안저검사상 시신경 위축 소견을 보여 본원에 의뢰되었다. 최대교정시력은 우안 0.63, 좌안 0.02로 측정되었고, 안압은 우안 9 mmHg, 좌안 10 mmHg로 측정되었다. 양안 모두 인공수정체안으로 좌안은 후발백내장으로 후낭절제술을 시행 받은 상태였으며, 안저검사상 좌안 시신경유두의 창백이 관찰되었다. 험프리 자동시야검사계로 시행한 검사상 좌안 시야지표 8%, 평균편차 -27.39 dB, 패턴 표준편차 6.40 dB로 전반적인 시야결손 관찰되었으며 좌안 시유발전위 검사상 P100 연장은 없었으나 진폭의 감소가 관찰되었다. 뇌 자기공명영상에서 특이소견은 없었다. 내과적 과거력으로는 심방세

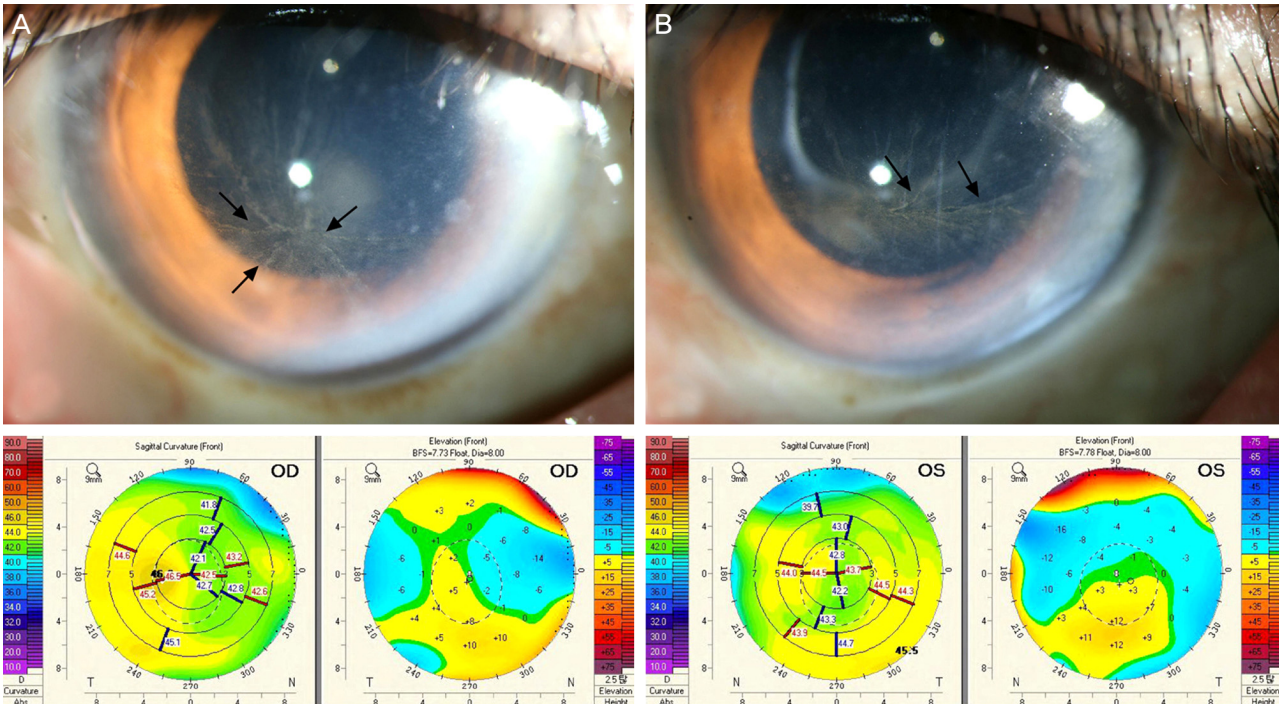

Figure 1. Slit-lamp photographs and corneal topography of patient (case 1). (A) Votex keratopathy of the right eye showed a whorl like pattern of powdery, white, yellow, or brown corneal deposits (black arrows). Corneal topography of right eye revealed irregular astigmatism induced by the corneal deposits. (B) The external photograph of left eye showed the vortex keratopathy (black arrows), and revealed the irregular astigmatism consistent with the corneal deposits.

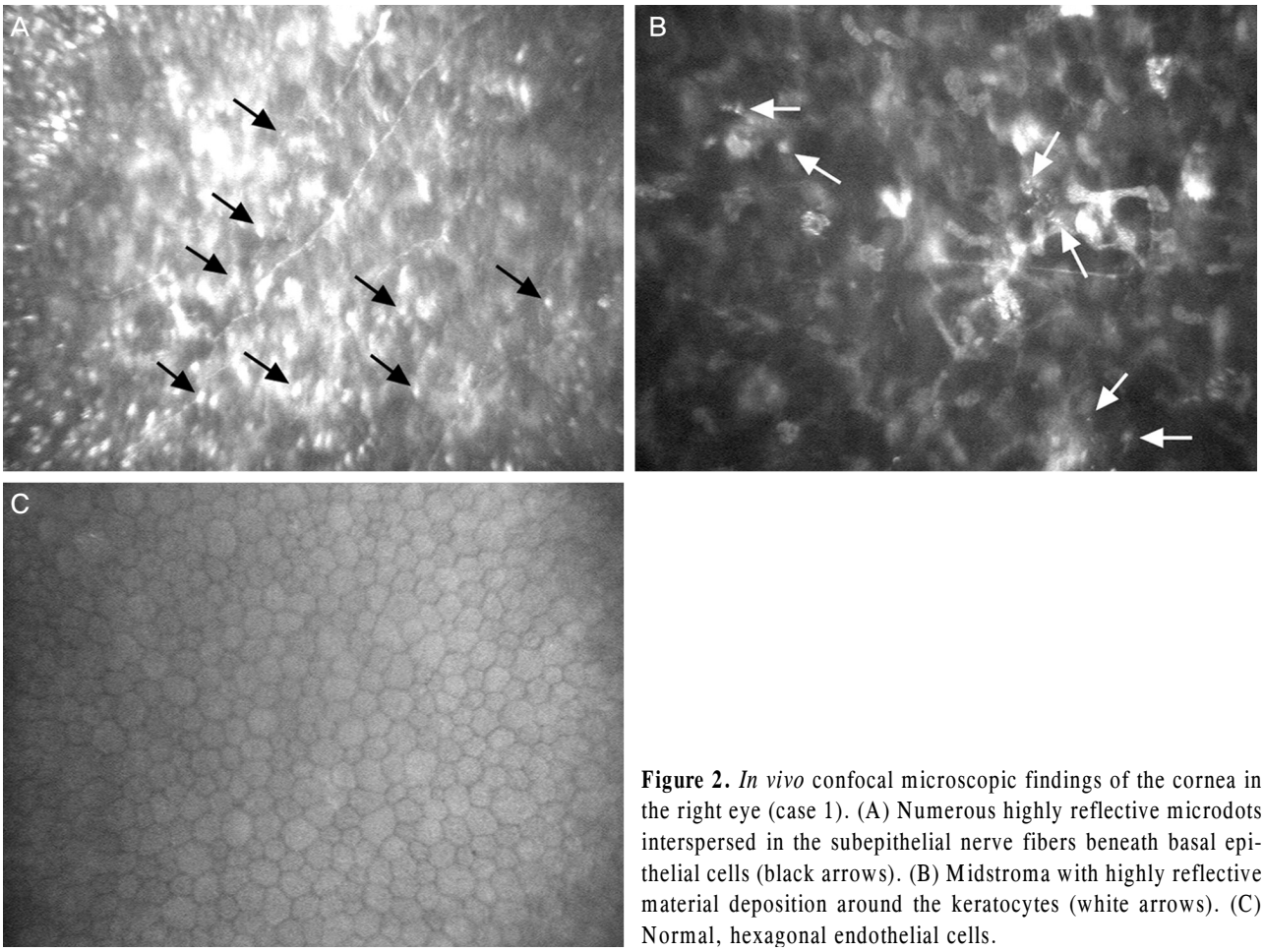

Figure 2. *In vivo* confocal microscopic findings of the cornea in the right eye (case 1). (A) Numerous highly reflective microdots interspersed in the subepithelial nerve fibers beneath basal epithelial cells (black arrows). (B) Midstroma with highly reflective material deposition around the keratocytes (white arrows). (C) Normal, hexagonal endothelial cells.

동으로 아미오다론을 2년 동안 복용 중이었다. 좌안 시력저하 및 시신경위축의 원인은 원인 미상의 좌안 시신경병증이 가장 의심되었으며, 세극등 검사에서 양안에 금갈색을 띄는 침착물이 소용돌이 모양으로 분포되어 윤생각막병증으로 진단되었다(Fig. 1A, B). 세극등 검사상 안구 표면 질환 및 눈물막 이상은 관찰되지 않았고, 침착물이 있는 부위에 각막 상피의 elevation은 명확히 확인하기 힘들었으며, 각막 상피의 불규칙성은 보이지 않았다. 자동굴절검사계상 측정된 각막난시는 우안 -0.5, 좌안 0으로 임상적으로 유의한 난시(≥1.0 diopters)는 관찰되지 않았으나,[5,6] 각막지형도의 curvature map에서 정상 각막과 침착물이 분포하는 부위의 각막 사이에 급격한 굴절률의 변화를 보이는 불규칙 난시의 양상이 관찰되었다. elevation map에서는 각막상피와 상피하 조직에서 관찰되는 침착물의 분포와 일치하는 부위에 +2에서 +12 정도의 각막의 elevation 소견을 보였다. 공초점주사현미경 검사상 각막상피층에서는 고반사를 나타내는 다수의 미세한 점들이 관찰되었으며(Fig. 2A), 각막실질층의 전부에서도 소수의 고반사를 나타내는 점들이 관찰되었으나(Fig. 2B), 후부로 갈수록 줄어드는 양상을 보였다. 각막내피세포층에서는 정상적인 각막내피세포의 소견을 보였다(Fig. 2C).

(증례 2) 76세 남자 환자로 타 병원 검사상 양안의 각막 침착물이 관찰되어 본원에 의뢰되었다. 최대교정시력은 우안 0.8, 좌안 0.63으로 측정되었고, 안압은 우안 22 mmHg, 좌안 14 mmHg로 측정되었다. 내과적 과거력으로는 심방세동으로 아미오다론을 3년 동안 복용 중이었다. 세극등 소견에서 양안에 금갈색을 띄는 침착물이 소용돌이 모양으로 분포하여 윤생각막병증이 진단되었으며(Fig. 3A, B), 침착물이 있는 부위에 각막 상피의 불규칙성 또는 elevation 소견은 명확하게 확인되지 않았다. 다른 안구표면 질환이나 눈물막 이상은 관찰되지 않았다. 자동굴절검사계상 측정된 각막난시는 우안 -0.25, 좌안 -0.25로 임상적으로 유의한 난시(≥1.0 diopters)는 관찰되지 않았으나,[5,6] 각막지형도의 curvature map에서 정상 각막과 침착물이 분포하는 부위의 각막 사이에 급격한 굴절률의 변화를 보이는 불규칙 난시의 양상이 관찰되었다. elevation map에서는 각막상피와 상피하 조직에서 관찰되는 침착물의 분포와 일치하는 부위에 -3에서 -11 정도로 각막의 elevation이 감소한 소견을 보였

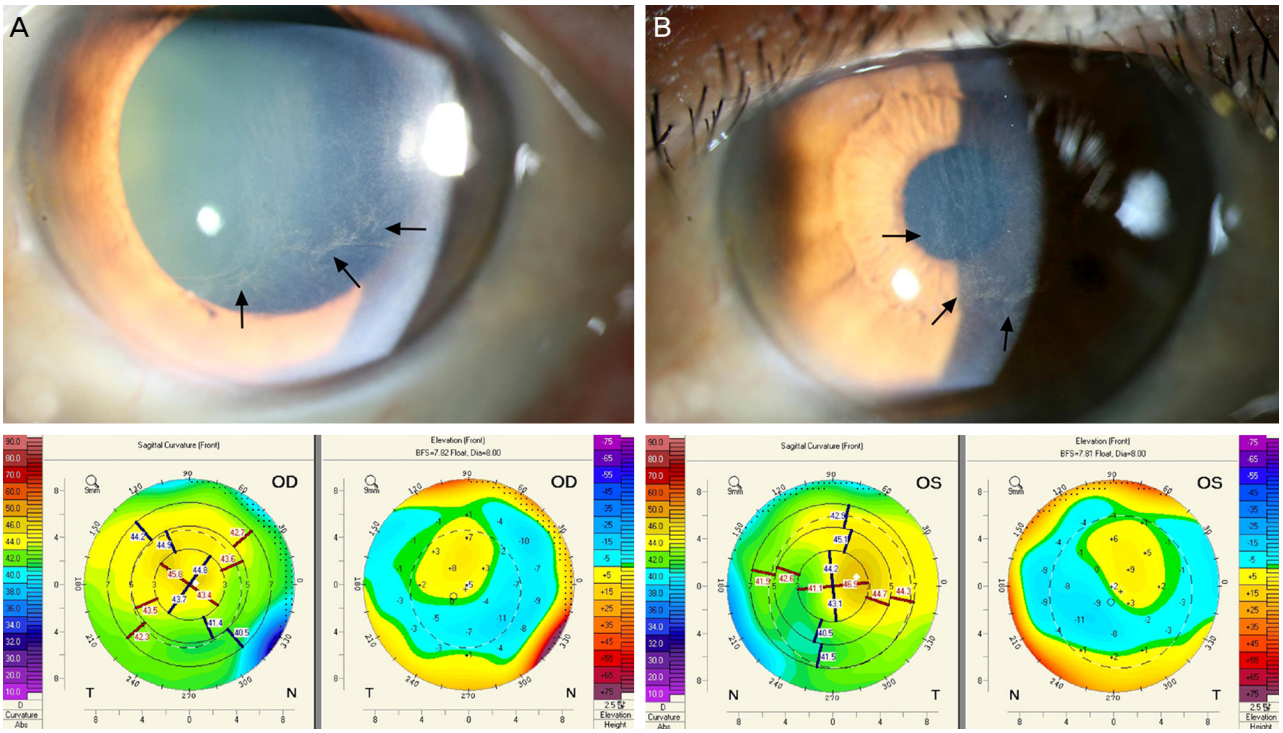

Figure 3. Slit-lamp photographs and corneal topography of patient (case 2). (A) Votex keratopathy of right eye showed a whorl like pattern of powdery, brown corneal deposits (black arrows), and revealed the irregular astigmatism in topography. (B) The external photography and topography of the left eye revealed the vortex keratopathy (black arrows) and irregular astigmatism consistent with the corneal deposits.

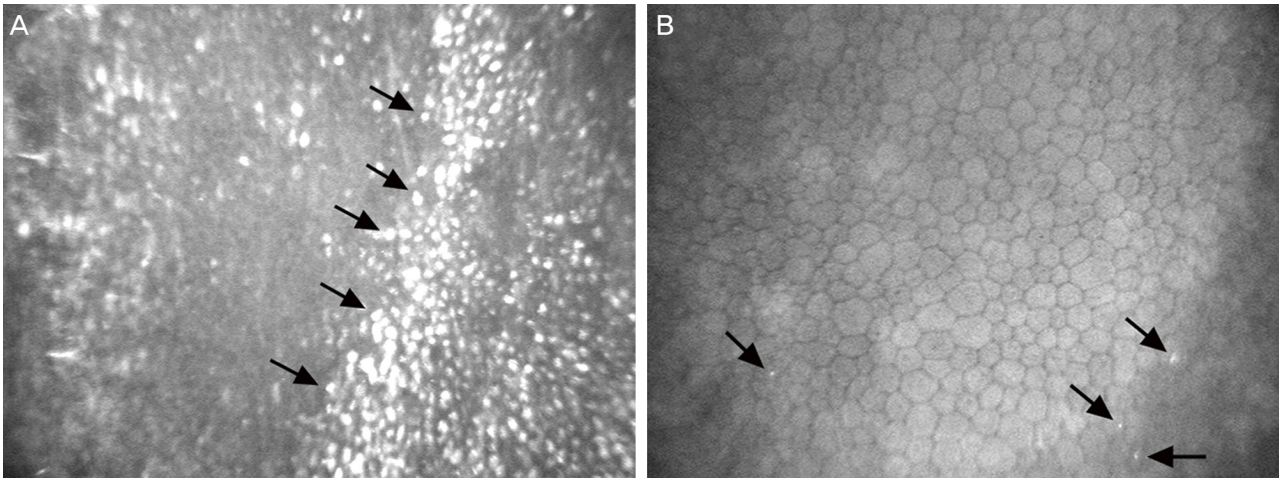

Figure 4. *In vivo* confocal microscopic findings of the cornea in the left eye (case 2). (A) Numerous highly reflective microdots in basal epithelial cell layer (black arrows). (B) Several highly reflective dots in endothelial cell layer (black arrows).

다. 공초점주사현미경 검사상 각막상피층에서는 상피하 고반사를 나타내는 다수의 미세한 점들이 관찰되었으며(Fig. 4A), 각막실질층에서도 소수의 고반사를 나타내는 점들이 관찰되었다. 각막내피세포층에서는 우안은 정상적인 각막 조직소견을 보였으나 좌안의 경우 고반사를 나타내는 소수의 점들이 관찰되었다(Fig. 4B).

고 찰

다양한 약제나 물질, 질병에 의하여 각막의 침착물이 발생할 수 있고, 윤생각막병증은 이러한 각막 침착물로 인한 안질환이다. 윤생 각막병증은 아미오다론, 클로로퀸, 인도메타신 등 다양한 전신 약물에 의해 유발될 수 있고, 유전적인 질환인 파브리병에서도 특징적으로 나타난다.[1] 아미오

다론을 포함한 약제들이 윤생각막병증을 유발하는 기전은 약제의 직접적인 축적과 약물 대사 활성체들의 각막 상피 축적이다.[7] 약물 또는 약물의 대사산물은 눈물막, 방수, 윤부의 혈관을 통해 각막에 도달하여 리소좀을 통하여 세포의 지질에 결합하게 된다.[1] 이러한 물질 중 가장 흔한 것은 Class III 항부정맥제로 이용되고 있는 아미오다론으로,[8] 윤생각막병증은 아미오다론의 가장 흔한 부작용이며, 빈도는 70-100%에 이른다.[9] 그러나, 각막 침착물은 시력에 영향을 주지 않으며 약제를 중단한 후 3-20개월 후에 호전되는 것으로 알려졌다.[7]

임상적으로, 각막의 미세침착물은 세극등검사에서는 주로 각막상피 혹은 하층에 국한되어 관찰되지만 공초점주사현미경을 이용하면 각막내피세포층을 포함한 모든 층에서 광범위한 침전물들을 관찰할 수 있다.[10] 정상적인 각막조직에 상처가 발생하거나 감염이 되면 활성화된 각막세포들은 탐식세포 기능을 수행하게 되는데,[11] 아미오다론이 축적되어 발생한 침착물들은 리소좀내에 축적되어 세포를 사멸하면서 주변의 활성화된 각막세포들이 세포의 봉입체를 탐식하게 되고, 고반사의 음영을 나타내게 된다.[12] 아미오다론에 의한 윤생각막병증에서는 이러한 탐식작용에 의해 각막세포의 밀도가 감소하며, 약제 복용을 중지하면 침착물이 사라지면서 각막세포의 상태도 정상적으로 회복하게 된다. 이 기간이 대략 3-20개월 정도 소요되며 침착의 정도에 따라 소멸되는 시기가 차이가 나게 된다.[7] 결론적으로, 공초점주사현미경 소견에 따르면 아미오다론 복용 시 각막조직에 침착물이 쌓이고 세포가 소멸되면서 세포내 봉입체가 형성되는데, 이는 활성화된 각막세포에 의해 탐식되고 각막세포는 세포의 대사 활동력이 활발하여 고반사를 나타나게 된다.[12]

아미오다론에 의한 윤생각막병증의 주요 감별질환으로는 파브리병이 있는데, 이 질환은 지방대사에 관여하는 알파-과당분해효소A의 결핍으로 glycosphingolipid가 축적되어 나타나는 유전질환이다. 눈, 신장, 자율신경계, 심혈관계 등을 침범하며, 안과적으로는 특징적인 소용돌이 모양의 각막병증(cornea verticillata, vortex keratopathy)을 유발하기에 약제의 침착에 의한 윤생각막병증과 외향상 감별이 쉽지 않다. 그러나, 공초점주사현미경을 이용하면 세극등소견으로 구분할 수 없는 두 질환의 차이를 용이하게 감별할 수 있다.[9] 약제에 의한 윤생각막병증의 경우는 고반사의 음영이 다양한 크기로 나타나며, 축적되는 양상은 선형 혹은 점 형태로 생긴다. 병변은 각막의 전층에서 생길 수 있는데, 특히 각막상피층의 아래부위에 위치하는 신경층이나 각막실질, 각막내피세포층에서도 관찰된다.[9] 파브리병의 경우는 침착되는 형태의 크기가 비교적 일정하며 고반사의 음영이 약제에 의한 경우보다는 다소 어둡게 나타나고 산만하게 침착되면서 각막실질부위에서는 70% 정도의 빈도를 보인다. 따라서, 공초점현미경소견에서 이 두 질환을 감별 진단하는 기준은 아미오다론에 의한 윤생각막병증에서는 고반사를 띄는 침착물이 각막상피층의 아래 부위에 있는 신경층과 각막내피세포층에서 뚜렷하게 관찰할 수 있는 데 반하여, 파브리병증에서는 각막상피하층이나 각막내피세포층에서는 고반사의 병변을 관찰할 수 없다는 것이다.[9] 본 증례에서도 상피하 신경층에서 고반사를 나타내는 다수의 미세한 점들을 관찰할 수 있었고, 증례 2의 좌안에서는 각막내피세포층에서도 고반사의 병변들이 관찰되어 파브리병과 용이하게 감별이 되었다.

클로로퀸에 의한 윤생각막병증에서도 각막의 미세 침착물이 나타나며 공초점주사현미경 검사상 각막상피층과 각막실질층에서 유사한 분포를 보인다고 알려졌다.[12] 그러나 각막내피세포층에 침착물이 축적되는 것은 아미오다론에 의한 윤생각막병증에서만 특징적으로 나타난다.

윤생각막병증의 상피하 침착물은 각막지형도의 변화를 가져올 수 있는데, 침착되는 정도에 따라 각막지형도의 변화가 발생하여 후광, 광시증, 흐린 시야 등을 유발할 수 있으며, 불규칙 난시가 유발될 수 있으나 현저한 시력의 저하는 없는 것으로 알려졌다.[13] 본 증례의 경우에도 각막상피층에서 관찰되는 침착물이 각막지형도의 curvature map에서 불규칙 난시의 양상을 보여주었으며, elevation map에서 침착물 부위 각막의 높이 변화를 보였다. 각막지형도를 이용할 경우 중심부 각막의 난시만을 확인하는 자동굴절검사계와는 달리 각막 주변부 침착물로 인한 불규칙 난시를 확인할 수 있으며, 각막지형도상에서 각막굴절률이 급격히 변하는 부위와 침착물의 범위가 일치하여 침착물의 수평적 범위의 시각화 및 객관화가 가능하다는 장점이 있다. 하지만 환자에 따라 elevation map상 침착물 부위 각막의 elevation 증가 또는 감소 소견을 보일 수 있는데, 이는 앞서 기술한 각막상피세포의 탐식 정도에 따른 차이로 생각되며 약제 복용 기간 및 침착물 발생 기간과 연관될 것으로 생각하나 향후 다수의 증례 추가를 통한 분석이 필요할 것으로 생각한다.[11]

각막지형도는 각막 굴절값이 급격히 바뀌는 부분의 범위를 확인함으로써 각막의 변화를 객관화 할 수 있고, 자동굴절검사계상에서 확인되지 않는 주변부 침착물에 의한 불규칙 난시를 발견할 수 있어 세극등 검사만으로는 확인할 수 없는 각막의 미세한 변화를 인지하여 윤생각막병증 환자의 진단에 도움을 줄 수 있다. 또한 공초점주사현미경을 이용함으로써 세극등검사로는 감별하기 어려운 파브리병과 아미오다론에 의한 윤생각막병증의 감별진단이 가능하다.

결론적으로 각막지형도 및 공초점주사현미경의 이용은 세극등 검사만으로는 조기에 발견하기 어려운 미세한 각막 변화 및 침착물을 찾아낼 수 있게 하여, 임상적으로 증상이 없는 윤생각막병증 환자의 진단도 조속하게 할 수 있는 장점이 있다. 또한 침습적인 방법을 통해 획득된 각막 조직을 이용한 광학현미경이나 전자현미경 연구가 아니더라도, 공초점주사현미경을 이용하여 충분히 각막 조직의 변형과 세포 모양의 변화를 시각화할 수 있다. 뿐만 아니라 각막지형도는 자동굴절검사계의 단점을 보완하여 불규칙 난시의 구체적 영역의 확인을 가능하게 하고, 침착물의 수직적 분포를 시각화해준다.

본 연구는 소수의 환자에 국한되어 약제 복용 기간 및 침착물 발생 기간 등에 따른 정량적 분석은 시행하지 못하였다. 따라서, 향후 아미오다론뿐 아니라 클로로퀸, 인도메타신 등 윤생각막병증을 유발할 수 있는 약물을 복용하는 많은 환자들을 대상으로 선별검사를 시행한다면 약물 복용 후에 발생할 수 있는 각막의 변화 및 침착물의 분포를 시각화 및 정량화하여 추가적인 윤생각막병증 연구가 가능할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1) Hollander DA, Aldave AJ. Drug-induced corneal complications. Curr Opin Ophthalmol 2004;15:541-8.
2) Ahn J, Wee WR, Lee JH, Hyon JY. Vortex keratopathy in a patient receiving vandetanib for non-small cell lung cancer. Korean J Ophthalmol 2011;25:355-7.
3) Dua HS, Singh A, Gomes JA, et al. Vortex or whorl formation of cultured human corneal epithelial cells induced by magnetic fields. Eye (Lond) 1996;10 (Pt 4):447-50.
4) Ingram DV, Jaggarao NS, Chamberlain DA. Ocular changes resulting from therapy with amiodarone. Br J Ophthalmol 1982;66: 676-9.
5) Mohindra I, Held R, Gwiazda J, Brill J. Astigmatism in infants. Science 1978;202:329-31.
6) Fulton AB, Dobson V, Salem D, et al. Cycloplegic refractions in infants and young children. Am J Ophthalmol 1980;90:239-47.
7) Erdurmus M, Selcoki Y, Yagci R, Hepsen IF. Amiodarone-induced keratopathy: full-thickness corneal involvement. Eye Contact Lens 2008;34:131-2.
8) Greene HL, Graham EL, Werner JA, et al. Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. J Am Coll Cardiol 1983;2:1114-28.
9) Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Reinke J, Pitz S. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011;249:1689-96.
10) Ciancaglini M, Carpineto P, Zuppardi E, et al. In vivo confocal microscopy of patients with amiodarone-induced keratopathy. Cornea 2001;20:368-73.
11) Chakravarti S, Wu F, Vij N, et al. Microarray studies reveal macrophage-like function of stromal keratocytes in the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:3475-84.
12) Dosso A, Rungger-Brändle E. In vivo confocal microscopy in hydroxychloroquine-induced keratopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245:318-20.
13) Patalano S, Koenig S, Hyndiuk R, Hogatt J. Amiodarone corneal topography. Digit J Ophthalmol 1997;3. http://www.djo.harvard.edu/site.php?url=/physicians/oa/391. Accessed November 27, 2014.

= 국문초록 =

아미오다론에 의한 윤생각막병증의 공초점주사현미경 소견

목적: 공초점주사현미경을 이용하여 아미오다론(Amiodarone)에 의한 윤생각막병증 환자에서 관찰되는 각막조직의 특징에 관하여 알아보고자 한다.

증례요약: 임상적으로 아미오다론에 의한 윤생각막병증으로 진단 받고 경과관찰 중인 2명 4안을 대상으로 침착물의 정도에 따른 각막지형도 변화를 확인하고, 공초점주사현미경을 사용하여 공통적으로 나타나는 각막조직의 형태학적인 특성을 비교, 관찰하였다. 세극등 소견에서 각막상피층에서 관찰되는 침착물의 분포가 각막지형도의 curvature map에서 불규칙 난시의 양상을 보여주었으며, elevation map에서 침착물 부위 각막의 높이 변화를 보였다. 공초점주사현미경상 각막상피층에서는 상피하 조직에서 고반사를 나타내는 다수의 미세한 점들이 관찰되었고, 각막실질층의 전부에서도 고반사를 나타내는 점들이 관찰되었다. 각막내피세포층에서는 증례 1의 경우, 양안 모두 정상적인 각막내피세포의 소견을 보인 데 반하여, 증례 2의 좌안에서는 고반사를 나타내는 점들이 각막내피세포층 일부에서 관찰되기도 하였다.

결론: 아미오다론에 의한 윤생각막병증의 침착물은 침착의 정도에 따라 각막상피층 및 각막실질층과 일부 내피세포층에 침착될 수 있으며, 침착물에 의한 불규칙 난시가 유발될 수 있다.

〈대한안과학회지 2015;56(1):127–133〉