

광범위 약제내성 폐결핵 약물치료 중 발생한 색소녹내장 1예

A Case of Pigmentary Glaucoma Due to Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment

정재우^{1,2} · 조성호^{1,2} · 서제현^{1,2} · 김윤성^{3,4}

Jae Woo Jung, MD^{1,2}, Seong Ho Jo, MD^{1,2}, Je Hyun Seo, MD^{1,2}, Yun Seong Kim, MD^{3,4}

양산부산대학교병원 안과학교실¹, 부산대학교 의학전문대학원 안과학교실², 양산부산대학교병원 내과학교실³, 부산대학교 의학전문대학원 내과학교실⁴

Department of Ophthalmology, Pusan National University Yangsan Hospital¹, Yangsan, Korea

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine², Busan, Korea

Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital³, Yangsan, Korea

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine⁴, Busan, Korea

Purpose: To report a case of secondary pigmentary glaucoma due to clofazimine treatment for extensive drug-resistant tuberculosis.

Case summary: A 23-year-old man presented with blurred vision in both eyes. The patient started to take clofazimine for extensive drug-resistant tuberculosis six months prior, after which his facial skin color changed to a dark-brown. Intraocular pressure (IOP) was 50 mm Hg in the right eye and 48 mm Hg in the left eye. Slit lamp examination revealed corneal edema, opacity, and flare in the anterior chamber in both eyes. A color vision test revealed a mild color defect in both eyes. Visual field (VF) test revealed superior temporal VF loss in the left eye. Gonioscopy revealed open angles with high pigmentation in the trabecular meshwork in both eyes. The patient was diagnosed with pigmentary glaucoma, and maximum tolerated medical therapy was performed. However, the IOP was uncontrolled. Trabeculectomy was performed in both eyes. Postoperative IOP was measured to be 12 mm Hg in both eyes without medication, and visual acuity measured 20/22 in the right eye and 20/17 in the left eye.

Conclusions: To the best of our knowledge, this report is the first case of clofazimine being a possible cause of pigmentary glaucoma in a patient with extensive drug-resistant tuberculosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(6):1026-1030

Keywords: Clofazimine, Extensive drug-resistant tuberculosis, Pigmentary glaucoma, Trabeculectomy

Clofazimine (CFZ)은 1954년에 처음 개발된 성분으로 Brick

red 색을 띠는 지용성의 rimino-phenazine dye 성분의 약제이다.¹ 전 세계적으로 나병, 비정형결핵균 감염, 비경결종, 괴저농피증, 지방생괴사, 심한 여드름, 농포건선, 원반모양 홍반루프스 등의 다양한 감염성 또는 비감염성 질환의 치료제이면서 최근에는 약제내성 결핵에도 효과적인 약제로 보고되어 사용되고 있다.^{2,3}

CFZ는 DNA 염기 중 구아닌에 결합하여 세균의 증식을 억제하는 것으로 생각되었으나,⁴ 세포 내 산화환원 회로⁵와 세포막의 불안정화⁶에 효과를 주는 작용을 한다는 설명으로 대체되었다. 최근에는 CFZ가 약제내성 결핵의 치료제로서 다른 이차약제들에 비하여 심각한 부작용의 발생은

■ Received: 2015. 7. 3. ■ Revised: 2015. 9. 3.

■ Accepted: 2015. 10. 29.

■ Address reprint requests to Je Hyun Seo, MD

Department of Ophthalmology, Pusan National University
Yangsan Hospital, #20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan
50612, Korea

Tel: 82-55-360-2131, Fax: 82-55-360-2161

E-mail: jazmin2@naver.com

* This study was presented as an e-poster at the 112th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

* This work was supported by the year 2015 Clinic research grant from Pusan National University Yangsan Hospital.

© 2016 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.

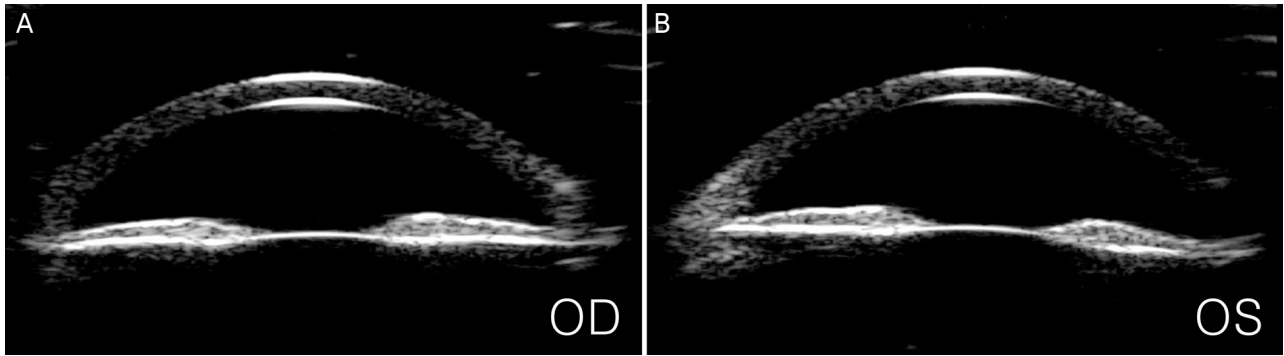


Figure 1. Ultrasound biomicroscopy examination. There are no changes of location of ciliary body and edema in both eyes (A, B). OD = oculus dexter; OS = oculus sinister.

적으면서도 좋은 약효를 나타낸다고 보고되기도 하였고⁷ 그 기전이 명확하게 밝혀지지는 않았지만 pyrazinamide (PZA), clarithromycin (CLM) 등의 약제들과의 시너지효과로 결핵치료에 사용되고 있다.⁸ CFZ의 부작용이 나타나는 신체 중 가장 흔한 계통은 피부, 위장관계, 눈이며 피부색소침착, 위장관질환, 골수기능억제, 신경독성 등의 다양한 합병증들이 보고되고 있다.^{9,10}

한편 현재까지 알려진 CFZ 복용으로 발생한 안과적 합병증으로는 각막착색에 의한 시력저하, 결막착색, 각막건조증, Bull's-eye retinopathy 등이 보고되었으나,¹¹ 문헌고찰상으로는 녹내장 발병과 관련된 사례는 없었다. 이에 저자들은 광범위 약제내성 결핵 치료를 위하여 CFZ를 복용하는 환자에서 색소녹내장이 발생하여 섬유주절제술을 시행하여 치료한 1예가 있어 이를 보고하고자 한다. 본 증례연구는 사전에 환자에게 동의를 구하고 진행되었다.

증례보고

간질 및 광범위 약제내성 결핵으로 약물치료 중인 23세 남자가 양안의 시야 흐림을 주소로 내원하였다. 안과검사항 교정시력 우안 0.15, 좌안 0.5로 측정되었고, 골드만 압평안압계로 측정한 안압은 우안 50 mmHg, 좌안 48 mmHg, 중심각막두께(DGH 55 Pachymeter; DGH Technology Inc., Exton, PA, USA)는 우안 595 μ m, 좌안 600 μ m로 측정되었다. 세극등현미경검사에서 양안 전방 깊이는 정상이었으나 전방 내 염증세포가 2+ 관찰되었고 각막부종이 있었으며 각막내피와 실질 그리고 결막에 색소침착은 관찰되지 않았다. Retro illumination 시 주변부 홍채에 moth-eaten pattern 등의 이상소견은 관찰되지 않았다. 색각검사에서 정도의 양안 색약이 의심되었다. 안저검사에서 양안 정도의 시신경유두 부종이 의심되었고, 자동시야검사(Humphrey® Field Analyzer II; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)에서 양안 상비측의 시야결손이 관찰되었다.

각막부종의 원인을 감별하고자 mannitol 정맥 주사를 시행하여 안압이 하강하고 각막부종과 전방염증은 호전되었다. 약제에 의한 각막착색은 배제할 수 있었으며, 색각 손상이 정도로 관찰되고, 결핵약 복용력이 있어서 환자가 1년 3개월 전부터 복용 중인 Linezoid (Zyvox™)에 의한 독성시신경병증을 완전히 배제할 수는 없었지만, 시야손상이 중심암점이상 소견은 없고, 안압이 매우 높은 편으로 우선적으로 안압 조절이 필요했다. 녹내장 발병의 원인에 대하여 고찰을 해야 하는데, 이 환자는 간질로 9년 동안 항경련제를 사용한 병력이 있었다. 문헌상으로는 약제 특이체질 반응(idiosyncratic drug reaction)으로 녹내장이 보고된 바가 있는 topiramate에 의한 것인지를 감별하고자 초음파생체현미경 검사를 시행한 결과, 섬모체 전방이동 및 부종은 관찰되지 않았으며(Fig. 1), B-scan (Aviso™ Ophthalmic Ultrasound, Quantel Medical Inc., Bozeman, MT, USA)에서도 맥락막 부종 등의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 또한 환자가 복용 중인 약물 중 녹내장 발생에 관한 FDA 보고에는 Linezoid를 복용한 환자 6,293명 중 18명에서 보고되었으며, 특징적으로 모든 예에서 60대 이상, 여성에서 약 복용 후 1달 이내에 발생하는 특징적 임상양상이 발표된 바가 있었다. 이런 내용은 본 증례와 일치하지 않아 다른 약으로 CFZ를 의심하였으나, 기존의 문헌에는 녹내장에 관련하여 보고가 없었다. 그러나 전신적으로 발생하는 색소침착이 녹내장이 관련 있지 않은지 의심되어, 전방에 떠다니는 염증물질에 주목하였다. 입자가 좀 큰 편이었으며 전방각경검사에서 개방각 상태였으나, 섬유주에 심한 색소침착이 관찰되었고, 특히 하측의 전방각은 색소가 많이 관찰되었다. 비록 일반적인 색소녹내장의 임상양상과는 다르나 기전상으로는 약제에 의한 색소녹내장으로 진단하였다(Fig. 2). 간접적으로 전신 색소침착을 알고자 1년 전 사진을 비교하여 얼굴을 포함한 전신 피부의 색소침착이 관찰되었다(Fig. 3).

이후 녹내장 치료로 최대약물요법을 시행하여 일시적으

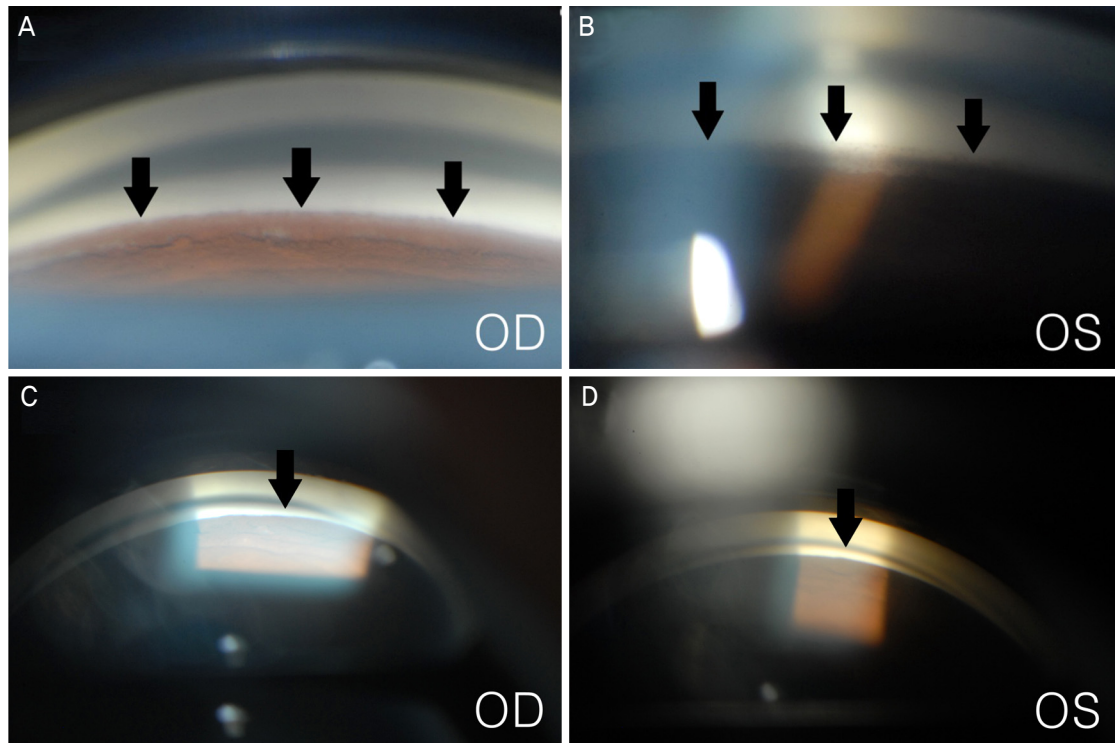


Figure 2. Gonioscopy examination. Before trabeculectomy gonioscopy examination shows pigment deposited on the trabecular meshwork (A, B; arrows), After trabeculectomy and stop medication clofazimine (CFZ), pigment deposits resolved (C, D; arrows). OD = oculus dexter; OS = oculus sinister.



Figure 3. Photographs of patient's skin color. Before patient start tuberculosis medication, Patient's skin was not so dark color (A). After 6 month from medication of clofazimine (CFZ), skin color changed to dark-brown (B). After Trabeculectomy and stopping medication (CFZ), skin color shows improvement (C).

로 안압이 호전되었으나 1주일 후 안압이 다시 상승하였다. 환자는 안약 순응도가 매우 떨어져서 안약 점안을 잘못하였고 철저한 녹내장 안약 점안 교육 후에 안압하강제 점안에도 양안 안압 31 mmHg로 안압 조절이 불량하여 양안 Mytomicin-C (MMC)를 사용한 섬유주절제술을 시행하였다.

수술 방법은 6 mm 길이의 원개기저 결막편을 박리하고 공막편을 만든 다음 0.4 mg/mL의 MMC를 적신 스펀지를 결막과 공막 사이에 2분 30초간 접촉시킨 후 10 mL의 평형염액으로 세척하였다. 공막창을 절제한 후 홍채절제를 시행하였으며 봉합 후 수술을 종료하였다. 수술 시 각막내피 및 결막에 색소 침착은 관찰되지 않았다. 결막수술 후

항생제와 항염증제제를 점안하였고 수술 후 2주에 봉합사를 제거하였다.

섬유주절제술 후 나안시력 우안 0.9, 좌안 1.2로 측정되었고 안압하강제 사용 없이 prednisolone 1%, moxifloxacin 0.5% 점안제를 각각 하루 4회 점안하였으며, 안압은 양안 12 mmHg로 유지되었다. 수술 후 시행한 전방각경 검사에서 개방각 및 섬유주의 색소침착이 호전된 양상이 관찰되었고 양안 여과포는 잘 형성되어 있었으나 수술 후 4개월에 좌안 여과포에 색소침착이 관찰되었다(Fig. 4). 호흡기 내과와 상의하여 6개월간 복용 중이던 clofazimine은 녹내장 수술 당시 중지한 상태이며, 이후 추가적으로 안구 내 색소침착, 녹

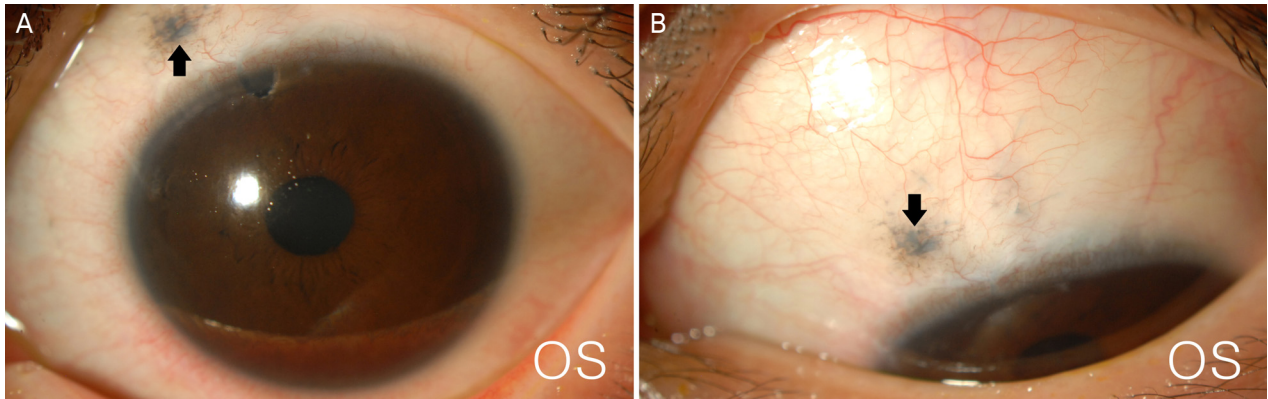


Figure 4. Anterior photograph. At 5 months postoperative, pigment deposits showed on bleb in left eye (A, B; arrows). OS = oculus sinister.

내장이 생기지는 않았기에, clofazimine이 원인이라는 것의 추가적인 근거가 된다고 하겠다.

고 찰

색소분산증후군, 혹은 색소 녹내장은 이차적으로 개방각 녹내장을 유발할 수 있는 상태로 Krukenberg spindles, iris trans-illumination defects, trabecular meshwork pigmentation 그리고 홍채의 후방이동이 특징적인 소견이며 녹내장 성 시신경변화가 진행될 때 색소녹내장으로 진단하게 된다.¹² 전형적으로 20-40대의 젊은 연령층, 근시안의 환자에서 발생하고 남자에서 조금 더 흔하다. 다른 인종보다는 백인종에서 많이 나타난다.¹³ Campbell¹⁴은 후방으로 이동된 홍채와 섬모체소대 사이에서 발생하는 마찰에 의하여 색소가 분산된다고 주장하였고 색소녹내장 환자에서 주변부 홍채의 후방이동이 많이 발견되어 이들의 지속적인 마찰이 발생한다고 주장하였다. 결국 색소분산과 섬모체소대의 변화로 인해 방수의 유출이 감소하고 녹내장의 위험이 높아지게 된다.

본 증례에서는 홍채와 섬모체소대의 마찰에 의한 색소 침착이 아닌 CFZ가 체액으로 배출되는 약제의 특성으로 인해 복용 시 각막, 결막, 객담 등이 착색되게 되는데 지용성의 rimino-phenazine dye 성분의 약제가 전방 내로 방수와 함께 유출되면서 전방 내 부유하는 색소가 관찰되고 섬유주에 색소침착이 발생하게 되었을 것으로 사료된다. 따라서 색소녹내장에서 흔히 발견되는 특징들은 보이지 않았으나 각막내피세포 부종, 전방 내 그리고 홍채 및 섬유주에 발생한 색소침착 등의 소견으로 CFZ 복용의 부작용으로 발생한 색소녹내장으로 진단하였다.

현재까지 이차적으로 녹내장의 발병을 야기하는 약물의 보고는 다양하다. 개방각녹내장을 일으킬 수 있는 약물로

는 대표적으로 스테로이드 제제가 있으며, Docetaxel, Paclitaxel과 같은 Anti-neoplastic agents가 있고 폐쇄각녹내장을 유발하는 약물로는 Adrenergic agonists, Anticholinergics가 있으며, 또한 약제특이성반응 기전으로 Topiramate가 대표적인 약인데, 그밖에 Sulfa-based drugs 등이 보고되었다.¹⁵ 하지만 현재 보고된 CFZ 복용의 안과적 합병증으로는 시력저하, 망막병증 등이 알려져 있으나⁹⁻¹¹ 녹내장의 발병은 알려져 있지 않다. 다만 이 환자에서 광범위하게 생긴 색소침착과 전방각의 색소침착물, 전방의 색소부유물 소견을 미루어 보건데, 기전상으로 색소녹내장으로 보는 것이 합리적일 것이다. 실제로 저자들은 본 증례와 같이 녹내장은 발생하지 않았지만, 같은 기간에서 다제내성결핵으로 CFZ를 복용했던 환자 2명에서 전방에 색소부유물이 관찰된 경험이 있었다.

색소녹내장의 치료로 축동제 점안은 안압을 낮추고, 동공 확장을 막으며 후방으로 이동된 홍채를 되돌려 주기 때문에 가장 이상적인 방법 중의 하나로 생각할 수 있으나 조절 작용의 경련, 망막박리 위험의 증가, 백내장 유발, 입마름 같은 부교감신경흥분작용에 의한 전신적인 변화 등의 부작용이 많아 제한이 따른다. 다음으로는 안압하강제를 점안하여 최대약물치료를 시도해 볼 수 있고 최대약물치료에도 호전이 없는 경우 아르곤레이저 섬유주성형술, 선택적 레이저 섬유주성형술 등을 시행할 수 있다. 최대약물치료와 레이저 섬유주성형술에도 효과가 없는 색소녹내장의 치료에는 섬유주절제술을 시행하게 된다.¹²

본 증례에서는 최대 약물 치료에도 안압 조절이 잘 되지 않아 수술적 치료로서 섬유주절제술을 시행하였다. 따라서 CFZ를 복용하는 환자에서 체액으로 배출될 수 있는 약물의 특성으로 인해 약제가 방수와 같이 배출되기 때문에 기전상으로는 색소침착이 발생할 수 있어서, 정기적인 안과적 검사를 통하여 정확하고 적절한 진단 및 치료가 필요하

다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Barry VC, Belton JG, Conalty ML, et al. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature* 1957;179:1013-5.
- 2) Arbisser JL, Moschella SL. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J M Acad Dermatol* 1995;32(2 Pt 1):241-7.
- 3) Ahmad S, Mokaddas E. Current status and future trends in the diagnosis and treatment of drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Public Health* 2014;7:75-91.
- 4) Morrison NE, Marley GM. Clofazimine binding studies with deoxyribonucleic acid. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1976;44:475-81.
- 5) Yano T, Kassovska-Bratinova S, Teh JS, et al. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH:quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2011;286:10276-87.
- 6) Oliva B, O'Neill AJ, Miller K, et al. Anti-staphylococcal activity and mode of action of clofazimine. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:435-40.
- 7) Dey T, Brigden G, Cox H, et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:284-93.
- 8) Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of clofazimine. A review. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:74-85.
- 9) Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1001-7.
- 10) Garrelts JC. Clofazimine: a review of its use in leprosy and *Mycobacterium avium* complex infection. *DICP* 1991;25:525-31.
- 11) Forster DJ, Causey DM, Rao NA. Bull's eye retinopathy and clofazimine. *Ann Intern Med* 1992;116:876-7.
- 12) Niyadurupola N, Broadway DC. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma-a major review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:868-82.
- 13) Farrar SM, Shields MB. Current concepts in pigmentary glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1993;37:233-52.
- 14) Campbell DG. Pigmentary dispersion and glaucoma. A new theory. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1667-72.
- 15) Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf* 2008;31:127-41.

= 국문초록 =

광범위 약제내성 폐결핵 약물치료 중 발생한 색소녹내장 1예

목적: 광범위 약제내성 폐결핵치료를 위해 clofazimine을 복용하던 중 발생한 색소녹내장 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 23세 남자가 광범위 약제내성 결핵으로 약물 치료 중 양안 시야 흐림을 주소로 내원하였다. 환자는 타 병원에서 폐결핵으로 일차항결핵제를 처방 받았으나 불규칙하게 복용 중 광범위 약제내성 결핵으로 진단 후 6개월 전부터 결핵치료를 위해 clofazimine 경구 약을 추가한 후 얼굴피부가 어두운 갈색으로 변하는 소견을 호소하였다. 초진 시 교정시력이 우안 0.15, 좌안 0.5, 안압은 우안 50 mmHg, 좌안 48 mmHg로 측정되었다. 세극등검사상 양안의 각막부종과 각막혼탁이 관찰되었으며, 전방은 흐린 염증소견이 관찰되었다. 색각검사상 양안 모두 색약의심 소견 및 시야검사상 양안 상비측 시야결손이 관찰되었다. 양안의 전방각경검사상 개방각이었으나 섬유주에 침착된 색소가 관찰되었다. 결핵약에 의한 색소녹내장 진단하에 최대 약물 치료를 시행하였으나 안압 조절이 불량하여 양안 섬유주절제술을 시행하였다. 수술 후 안압은 양안 12 mmHg, 시력은 우안 0.9, 좌안 1.2로 호전되었다.

결론: Clofazimine 복용의 안과합병증으로 기존에 보고되지 않았던 녹내장 발병의 첫 번째 증례이고, 녹내장 발병 기전으로는 clofazimine의 전신적인 색소침착과 관련된 안구 내 전방각의 색소 침착에 의한 녹내장으로 생각된다. 본 증례보고상 녹내장 안약으로는 안압이 조절되지 않아서 섬유주절제술을 시행하여 안압을 성공적으로 조절할 수 있었다.

(대한안과학회지 2016;57(6):1026-1030)