

에탐부톨 복용 환자에서 정기적인 안과 검사 결과 Regular Ophthalmic Examination of Patients Taking Ethambutol

이정현¹ · 최상봉² · 최 진¹

Jeong Hyun Lee, MD¹, Sang Bong Choi, MD, PhD², Jin Choi, MD, PhD¹

인제대학교 의과대학 상계백병원 안과학교실¹, 인제대학교 의과대학 상계백병원 내과학교실²

Department of Ophthalmology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: In the present study, regular ophthalmic examinations performed in patients taking ethambutol were analyzed and the risk factors for ethambutol optic neuropathy were investigated.

Methods: We retrospectively collected the data of patients diagnosed with tuberculosis at Inje University Sanggye Paik Hospital and referred to the Department of Ophthalmology between October, 2010 and June, 2015. The patients were divided into three groups: group A (patients without visual loss), group B (patients with visual loss who were not diagnosed with ethambutol optic neuropathy), and group C (patients with visual loss who were diagnosed with ethambutol optic neuropathy). We evaluated each patient's glomerular filtration rate, ethambutol daily dosage, duration of ethambutol prescription, change in best corrected visual acuity, Ishihara color test over time, and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness based on optical coherence tomography and mean deviation of perimetry.

Results: Group A consisted of 158 patients (86.8%), group B of 12 patients (6.6%), and group C of 12 patients (6.6%). Age was a risk factor for ethambutol optic neuropathy according to logistic regression analysis ($p < 0.001$) with a cut-off value of 59.5. In group B, visual acuity showed significant difference ($p < 0.001$) and in group C, visual acuity ($p < 0.001$) and color vision ($p < 0.001$) showed significant differences before and after taking ethambutol. When comparing groups B and C, average and temporal thickness of peripapillary retinal nerve fiber layer were not significantly different but mean deviation of perimetry was significantly different ($p = 0.010$).

Conclusions: Elderly patients should be more cautious when taking ethambutol, and color vision test and perimetry are useful diagnostic tools to differentiate patients with ethambutol optic neuropathy from patients with simple visual loss.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(12):1939-1945

Keywords: Color test, Ethambutol, Optical coherence tomography, Perimetry, Visual acuity

에탐부톨은 1960년대에 처음 사용되기 시작했으며 얼마 지나지 않아 시력 장애를 일으킬 수 있다고 밝혀졌다. 에탐부톨은 독성 시신경병증의 가장 흔한 원인으로 잘 알려져

있지만 늘어나는 약제 내성 결핵균 때문에 결핵 환자에서 흔히 쓰이고 있다.^{1,2} 한국에서 에탐부톨 시신경병증의 유병률은 1.5% 또는 0.7%로 조사된 바 있지만 위험 인자, 약물 용량과의 관계, 가역성 여부에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다.^{3,4} 해외에서는 유병률이 0.5%에서 35%로 다양하게 보고되고 있다. 통상적으로 에탐부톨 시신경병증은 가역적이라고 알려져 있지만 영구적인 시력 저하가 보고되기도 하였다.^{5,6} 또한 연구 기간 내에 에탐부톨 시신경병증으로 진단되지 않았더라도 무증상 에탐부톨 시신경병증이 약

■ Received: 2016. 8. 18. ■ Revised: 2016. 9. 21.

■ Accepted: 2016. 11. 16.

■ Address reprint requests to Jin Choi, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Inje University Sanggye Paik Hospital, #1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea
Tel: 82-2-950-1096, Fax: 82-2-935-6904

E-mail: sylvia8@hanmail.net

© 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.

제 중단 후 수개월 뒤에 발병될 수 있기 때문에 시력저하를 느낀 환자군에 대해서도 정기적인 검사를 시행해야 한다.^{7,8} 진단을 위한 검사에는 시력 검사, 색각 검사, 안저 검사, 빛간섭단층촬영에서 시신경섬유층 두께, 시야 검사, 시유발전 위검사가 있으며 이들 중 빛간섭단층촬영과 시유발전 위도 검사가 에탐부톨 시신경 병증의 조기 진단에 사용될 수 있다는 보고가 있다.⁷

해외에서는 에탐부톨 복용 환자들의 임상 양상, 유병률, 가역성 여부, 위험 인자에 대한 연구가 진행된 바 있으나 한국인들을 대상으로 한 정보는 제한적이다.⁸⁻¹¹ 이에 에탐부톨을 복용한 한국인들을 대상으로 복용 기간 동안 시행한 정기적인 안과 검사 결과 및 위험 요인을 밝히고자 한다.

대상과 방법

2010년 10월 1일부터 2015년 6월 30일까지 인제대학교 상계백병원 호흡기내과에서 결핵으로 진단 받아 에탐부톨을 포함한 결핵 약제 복용을 시작하면서 안과로 의뢰된 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 의뢰된 환자들은 에탐부톨 복용 후 2주 이내에 안과 검진을 실시하였고 이후 에탐부톨을 중단할 때까지 2달 간격으로 정기적인 검진을 시행하였다. 초진 시 최대교정시력, 안압을 측정하고 색각 검사, 전안부 검사, 안저 검사를 시행하였으며 이후 시력 저하가 있거나 시력저하를 호소하는 환자들을 대상으로 빛간섭단층촬영과 시야검사를 시행하여 에탐부톨 시신경병증 여부를 판단하였다. 후향적으로 자료를 수집할 때 에탐부톨 복용 환자들의 성별, 나이, 고혈압, 당뇨병, 신장질환 등의 과거력, 사구체여과율(mL/min), 에탐부톨 하루 복용량(mg/day/kg), 복용 기간(개월), 최대교정시력($\log\text{MAR}$), 이시하라 색각검사, 빛간섭단층촬영에서 시신경유두주위 망막신경섬유층의 평균 및 이측 두께, 시야검사의 평균편차에 대한 정보를 분석했다. 빛간섭단층촬영에는 Heidelberg Spectralis® (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), 시야 검사에는 Humphrey 자동시야검사(Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA, USA)를 이용하였다. 시야검사는 Central 30-2 threshold test로 시행하였으며 검사들 중 위양성 또는 위음성이 15%를 넘거나 주시 상실이 20%를 넘어 정확도가 떨어지는 검사는 제외하였다.

전체 환자군을 복용 시작 시와 복용 중단 후 최대교정시력 변화 여부를 바탕으로 시력 저하가 있는 군(A군), 시력 저하가 있으나 에탐부톨 시신경병증으로 진단 받지 않은 군(B군), 시력 저하가 있으면서 에탐부톨 시신경병증으로 진단 받은 군(C군)으로 나누었다. 의미 있는 시력 저하는 에탐부톨 복용 전이나 복용 후 첫 진료 때보다 진용한 시력

표에서 2줄 이상의 시력저하가 있을 때로 정하였다. 에탐부톨 시신경 병증의 진단 기준은 1개 이상의 major criteria를 만족하거나 2개 이상의 minor criteria를 만족하는 것으로 하였다. Major criteria 두 가지는 1) 비정상 색각 검사, 2) 시야 검사에서 중심부 또는 중심부근 암점이었고 minor criteria 두 가지는 1) 시야 검사에서 중심부와 중심부근 암점을 제외한 나머지 시야 결손, 2) 시신경 창백이었다.

수집된 정보를 바탕으로 각 군별로 에탐부톨 시신경병증의 위험인자로 알려진 요인들이 차이가 있는지 그리고 각 군별로 최대교정시력과 색각이 에탐부톨 복용 시작 시와 복용 중단 후 차이가 있는지 분석하였다. 또한 시력저하 소견을 보인 B군과 C군 환자들 사이에 시신경유두주위 망막신경섬유층 두께와 시야 검사의 표준 편차에 차이가 있는지를 분석하였다. 통계 기법은 Kruskal-Wallis test, 선행대 선행결합, 독립 표본 T 검정, Mann-Whitney test, 대응표본 T 검정, Wilcoxon signed rank test, 로지스틱 회귀 분석을 사용하였으며 $p<0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 통계적 분석은 SAS 1.93 (SAS institute, Cary, NC, USA)을 이용하였다. 이 연구는 인증된 연구윤리 심의 위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받았으며 (IRB file no. 2016-07-024) 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다.

결 과

230명의 결핵 환자가 있었고 이들 중 결핵약 복용 중단까지 정기적인 안과 검진을 시행한 182명의 환자들의 자료를 수집하였다. 182명 중 A군, B군, C군에는 각각 158명(86.8%), 12명(6.6%), 12명(6.6%)이 포함되었다. 전체 환자군에는 남자 98명(53.5%), 여자 84명(46.2%)이 포함되었으며 평균 나이는 51.01 ± 19.28 세였다. 에탐부톨은 하루 평균 $14.93 \pm 2.13 \text{ mg/day/kg}$ 을 복용하였으며 평균 복용 기간은 7.67 ± 4.99 개월이었고 평균 경과 관찰 기간은 6.04 ± 6.70 개월이었다. 각 군에 대한 정보는 Table 1에 요약되어 있다. 나이($p<0.001$), 최대교정시력($p<0.001$), 사구체 여과율($p=0.046$), 에탐부톨 복용 기간($p=0.007$)은 세 군 간에 유의한 차이가 있었다. 에탐부톨 시신경 병증 환자군에서 나이가 제일 많았으며 사구체 여과율은 제일 낮았고 복용기간도 제일 짧았다. 안압, 에탐부톨 하루 복용량, 경과 관찰 기간은 세 군 간에 유의한 차이가 없었으며 두 군끼리 비교해 보았을 때도 유의한 차이를 보이지 않았다. 에탐부톨 시신경병증의 위험인자로 알려진 요인들 중 로지스틱 회귀 분석 결과 에탐부톨 시신경병증의 위험인자로 유의한 의미를 가진 것은 나이($p<0.001$)였다(Table 2). 나이를 기준으로

Table 1. Demographics of patients in each group

	A (158)	B (12)	C (12)	p-value	Total (182)
Sex (M/F) (n, %)	85 (54)/73 (46)	8 (67)/4 (33)	4 (33)/8 (67)	0.376*	98 (54)/84 (46)
Age (year)	48.23 ± 19.06	56.06 ± 16.10	70.63 ± 17.44	<0.001 [†]	51.01 ± 19.28
BCVA (log MAR)	0.12 ± 0.22	0.17 ± 0.22	0.35 ± 0.20	<0.001 [†]	0.13 ± 0.23
Tonometer (mm Hg)	11.97 ± 2.88	11.00 ± 3.26	10.63 ± 3.59	0.077 [†]	11.81 ± 2.96
Color test (Ishihara)	23.97 ± 0.22	21.92 ± 7.72	21.96 ± 6.15	0.068 [†]	23.70 ± 4.45
Past history (n, %)					
DM	14 (8.9)	5 (41.7)	3 (25.0)	0.065*	24 (13.2)
HTN	20 (12.7)	7 (58.3)	4 (33.3)	0.127*	31 (17.0)
Renal disease	2 (1.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0.057*	4 (2.2)
Ocular history (eyes, %)					
None	266 (84.2)	11 (45.8)	10 (41.7)		287 (78.9)
DR	16 (5.1)	7 (29.2)	0 (0)		23 (6.3)
Glaucoma	9 (2.9)	3 (12.5)	4 (16.7)		18 (5.0)
Cataract	9 (2.9)	3 (12.5)	1 (4.2)		13 (3.6)
ARM	2 (0.6)	0 (0)	2 (8.3)		4 (1.1)
Etc	14 (4.4)	0 (0)	3 (12.5)		19 (5.2)
GFR (mL/min)	94.25 ± 24.70	90.89 ± 28.86	81.81 ± 27.43	0.046 [†]	93.21 ± 25.21
EMB dosage(mg/d/kg)	14.96 ± 1.71	15.19 ± 1.91	15.05 ± 2.78	0.582 [†]	14.93 ± 2.13
EMB duration (mon)	7.75 ± 4.95	8.44 ± 3.49	5.40 ± 6.89	0.007 [†]	7.67 ± 4.99
Follow up time (mon)	6.02 ± 4.95	4.16 ± 2.49	8.20 ± 7.63	0.439 [†]	6.04 ± 6.70

All values are presented as mean ± standard deviation except for sex and past history.

M = male; F = female; BCVA = best corrected visual acuity; log MAR = logarithm of minimal angle resolution; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; DR = diabetic retinopathy; ARM = age related macular degeneration; GFR = glomerular filtration rate; EMB = ethambutol; n = number of patients; d = day; mon = month.

*Linear by linear association; [†]Kruskal-Wallis test.

Table 2. Analysis of possible factors contributing to ethambutol optic neuropathy (adjusted for variables listed in this table)

Variables	Adjusted odds ratio	95% confidence interval		p-value*
		Lower	Upper	
Age	1.07	1.02	1.11	<0.001
Sex	0.28	0.06	1.46	0.130
HTN	0.710	0.12	4.10	0.699
DM	2.41	0.45	13.05	0.307
Renal disease	23.71	0.59	961.87	0.094
GFR (mL/min)	1.01	0.99	1.04	0.364
EMB dosage (mg/d/kg)	0.93	0.62	1.39	0.725
EMB duration (mon)	0.10	0.99	1.00	0.245

HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; GFR = glomerular filtration rate; min = minute; EMB = ethambutol; d = day; mon = month.

*Logistic regression analysis.

한 receiver operating characteristic 곡선에서 area under curve는 0.792이고($p=0.001$) 기준치(cut-off value)는 59.5세였다(Fig. 1). 기준치(cut-off value) 59.5세를 진단 기준으로 하였을 때 에탐부톨 시신경 병증 진단의 민감도는 66.7%, 특이도는 30.6%였다. 전체 환자 및 세 군에서 공통적으로 고혈압이 가장 흔한 기저 질환이었으며(전체 환자: 17.0%, A군: 12.7%, B군: 58.3%, C군: 33.3%) 안과적 과거력은 없는 환자가 대부분이었다. A군과 B군에서는 당뇨망막병증(A군: 5.1%, B군: 29.2%)이, 그리고 C군에서는 녹내장이(16.7%) 가장 흔한 안과 질환이었다. B군 12명(24인)에서 시력저하를 보인 원인을 분석해봤을 때 당뇨망막병증

(45.8%)과 백내장(25.0%)이 흔했고 다음으로 원인 불명(16.7%), 망막전막(12.5%)이 있었다. 에탐부톨 복용 환자에 서 약제 복용 후 평균 3.36 ± 1.76개월 뒤 진단되었으며 약제 복용 중단 후 6개월 이상 경과 관찰한 6명의 환자 중 4명(66.7%)에서 시력 호전을 보였고 2명의 환자(33.3%)에서는 시력의 호전이 없었다.

에탐부톨 복용 시와 복용 중단 후 각 군에서 최대교정시력(logMAR)과 색각을 비교해 보았을 때 A군(복용 전 시력: 0.12 ± 0.22, 복용 후 시력: 0.12 ± 0.23 [$p=0.445$], 복용 전 색각: 23.97 ± 0.22, 복용 후 색각: 24.03 ± 0.22 [$p=0.690$])에서는 에탐부톨 복용 후 시력과 색각 모두 유의하게 저하

된 소견을 보이지 않았으나 B군(복용 전 시력: 0.17 ± 0.22 , 복용 후 시력: 0.49 ± 0.61 [$p < 0.001$])과 C군(복용 전 시력: 0.35 ± 0.20 , 복용 후 시력: 0.75 ± 0.50 [$p < 0.001$])에서는 에탐부톨 복용 후 시력이 유의하게 저하되었다. 색각 검사는 시력 저하만 호소한 B군(복용 전 색각: 21.92 ± 7.72 , 복용 후 색각: 21.83 ± 1.57 [$p = 0.163$])에서는 유의한 저하 소견이 없었지만 에탐부톨 시신경병증으로 진단 받은 C군(복용 전 색각: 21.96 ± 6.15 , 복용 후 색각: 16.42 ± 9.12 [$p < 0.001$])에서는 유의한 저하 소견을 보여 에탐부톨 시신경병증 환자에서 시력과 색각 모두 복용 시작 때보다 복용 중단 후 유의한 저하 소견을 보였다(Table 3).

빛간섭단층촬영과 시야 검사는 모든 환자들에서 시행된 것이 아니었으므로 검사를 했던 환자들의 자료(B군 6명, C

군 8명)를 모아 비교하였다. C군이 B군보다 평균 및 이측 망막신경섬유층의 두께가 두꺼웠으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(B군 평균 망막신경섬유층 두께: 82.50 ± 12.01 , C군 평균 망막신경섬유층 두께: 92.88 ± 13.38 [$p = 0.246$], B 군 이측 망막신경섬유층두께: 74.75 ± 10.81 , C군 평균 망막신경섬유층 두께: 76.75 ± 18.45 [$p = 0.580$]). B군과 C군 사이에 평균과 이측 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께는 유의한 차이가 없었지만 시야 검사의 표준 편차(B군: -4.92 ± 2.35 , C군: -8.81 ± 9.00 [$p = 0.010$])는 유의한 차이가 있었다(Table 4).

고 찰

한국에서 에탐부톨 시신경병증의 유병률을 Yang et al⁴은 0.7%로, Lee et al³은 1.5%로 보고한 바 있다. Lee et al³의 연구에서 에탐부톨 시신경병증 환자들의 에탐부톨 복용량은 17.85 ± 2.21 mg/day/kg이었다. 이 논문에서 에탐부톨 시신경병증으로 진단된 환자들의 에탐부톨 복용량이 14.60 ± 2.41 mg/day/kg으로 더 적었지만 유병률이 6%로 높게 나왔다. 2014년 결핵지침에 따르면 에탐부톨을 15 mg/day/kg 이하의 용량을 투여하는 경우에는 에탐부톨 시신경병증이 거의 발생하지 않는다고 하였고 Yang et al⁴은 15 mg/day/kg 이하의 용량으로 처방 받은 289명의 환자들 중 1명(0.3%)만 에탐부톨 시신경병증으로 진단되었다. 이 연구에서는 15 mg/day/kg 이하의 용량을 투여한 95명의 환자들 중 7명(7.4%)이 에탐부톨 시신경병증으로 진단되었다. 이는 Lee et al³, Yang et al⁴은 이 논문과 다르게 에탐부톨 복용환자들 중 시력저하를 호소한 환자들만을 대상으로 하여 시력저하를 호소하지 않아도 정기적으로 안과 검진을 한 이 논문에

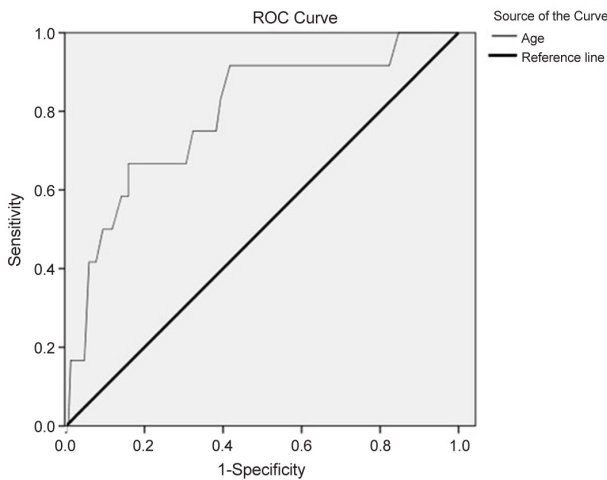


Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve showing the sensitivity and specificity of the age. Area under cover value of age was 0.792 ($p = 0.001$).

Table 3. Comparison of BCVA and color test in each group

	BCVA (log MAR)			Color test (Ishihara)		
	Initial	Final	p-value	Initial	Final	p-value
A	0.12 ± 0.22	0.12 ± 0.23	0.445 [*]	23.97 ± 0.22	24.03 ± 0.22	0.690 [*]
B	0.17 ± 0.22	0.49 ± 0.61	<0.001 [†]	21.92 ± 7.72	21.83 ± 1.57	0.163 [†]
C	0.35 ± 0.20	0.75 ± 0.50	<0.001 [†]	21.96 ± 6.15	16.42 ± 9.12	<0.001 [†]

All values are presented as mean \pm standard deviation.

BCVA = best corrected visual acuity; log MAR = logarithm of minimal angle resolution.

^{*}Paired t-test; [†]Wilcoxon signed rank test.

Table 4. Comparison of visual field test and RNFL thickness between group B and group C

	No. of eyes	B	No of eyes	C	p-value
Average pRNFLT	12	82.50 ± 12.01	16	92.88 ± 13.38	0.246 [*]
Temporal pRNFLT	12	74.75 ± 10.81	16	76.75 ± 18.45	0.580 [†]
MD of perimetry	12	-4.92 ± 2.35	16	-8.81 ± 9.00	0.010 [†]

All values are presented as mean \pm standard deviation.

RNFL = retinal nerve fiber layer; No. = number; pRNFLT = peripapillary retinal nerve fiber layer thickness; MD = mean deviation.

^{*}Student's t-test; [†]Mann-Whitney test.

비해 선택 편향(selection bias)으로 인해 유병률을 저측정(underestimate)했을 가능성이 있다. 또한 이 연구에서는 나이관련황반변성이나 백내장 등 안과적 질환이 있어 원래 시력저하가 있는 환자들을 제외시키지 않았는데 실제로 이 질환들이 7개월 가량의 경과 관찰을 하는 동안 질환들이 확연하게 진행되는 경우는 없었기 때문이다. 또한 녹내장의 경우 에탐부톨 시신경병증과의 연관성을 배제할 수 없는데 Chuenkongkaew et al¹²은 13명의 에탐부톨 시신경병증 환자 중 6명에서 비가역적인 시력 저하가 있었는데 이들 중 4명이 녹내장 환자였다고 보고하였다. C군에서 2명의 환자(4안)에서 에탐부톨 시신경병증 진단 이후 정상안압녹내장으로 진단 받아 점안 안압하강제를 투여하기 시작했다.

에탐부톨 시신경 병증의 위험 인자로는 에탐부톨 하루 복용량, 복용 기간, 나이, 신장질환이 있을 수 있다. 에탐부톨 하루 복용량과 복용 기간이 에탐부톨 시신경병증의 위험인자인지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. Fraunfelder et al¹³은 에탐부톨 복용 기간과 하루 복용량이 에탐부톨 시신경병증 발병률과 양의 상관 관계를 보인다고 했고 Lee et al³은 에탐부톨 시신경병증 발병이 신기능 부전과 에탐부톨 하루 복용량과 연관이 있고 에탐부톨 복용 기간과는 연관이 없다고 하였다. 그리고 최근에 Chen et al⁸은 에탐부톨 복용량과 복용 기간이 에탐부톨 시신경병증의 발병과 유의한 상관 관계가 없다고 하였다. 이 논문에서도 세 군 간에 비교해 보았을 때 에탐부톨 복용량($p=0.582$)은 유의한 차이가 없었고 복용 기간($p=0.007$)이 유의한 차이가 있었는데 이는 에탐부톨 시신경병증으로 진단 시 에탐부톨 복용을 중단하였기 때문에 C군에서 복용 기간이 가장 짧게 나온 것이다. 따라서 에탐부톨 복용량과 복용 기간은 에탐부톨 시신경병증의 발병과 연관성을 보이지 않았다. 이 연구에서 다중 회귀분석 결과 나이가 유의한 위험 인자였으며 에탐부톨 복용량($p=0.725$)과 복용 기간($p=0.245$)은 유의한 위험인자가 아니었다. 세 군 간의 비교에서도 에탐부톨 시신경병증 환자군에서 나이가 가장 많았고 사구체 여과율이 가장 낮았다. 실제로 다른 연구에서도 에탐부톨 시신경병증의 위험 요인으로 밝혀진 것은 나이와 신장 질환이다.^{2,4,13-15} 나이가 들면서 신기능이 떨어진다는 것은 밝혀졌지만 노화가 정확히 어떻게 에탐부톨 청소율(clearance)에 영향을 미치는지 알려진 바가 없다.¹⁶ 이 연구 결과 나온 나이 기준치(cut-off value)는 59.5세로 이보다 나이가 많은 환자에서는 에탐부톨 사용 시 시신경병증 발생에 대해 주의가 필요하다. 그러나 59.5세를 에탐부톨 시신경병증 진단 기준으로 가정했을 때 특이도(30.6%)가 낮아 위음성 가능성이 높아지므로 나이가 어리다고 해서 에탐부톨 시신경병증 가능성을 배제할 수는 없다. 전체 환자들 중 신질환을 가진 환자의 수는 적어서 신질환

과 에탐부톨 시신경병증 간에 연관성을 밝히기에는 한계가 있었다. Chen et al⁸은 나이와 신장질환과 더불어 고혈압도 에탐부톨 시신경병증의 위험요인으로 밝힌 바 있는데 이 논문에서도 에탐부톨 시신경병증 환자군에서 고혈압이 가장 흔한 과거력으로 밝혀졌다.

과거 논문들은 에탐부톨 시신경병증 환자들에 중점을 두었으나 최근에는 무증상 에탐부톨 안독성(subclinical ocular toxicity)에 대한 관심이 많아졌으며 이를 조기 진단하기 위한 검사들에 대한 연구가 많이 진행되었다. 시력과 색각 중에는 색각이 더 민감한 검사라고 밝혀졌지만 최근 들어서는 시유발전위검사와 시야검사가 높은 민감도를 가지고 조기 진단을 하기에 유용하다는 연구들이 보고되고 있다.^{7,9,10,14,17} 이 논문에서는 시력저하만 있는 환자군(B군)에는 색각 검사에서 유의하게 저하 소견을 보이지 않았지만 에탐부톨 시신경병증이 동반된 환자군(C군)에서는 시력과 색각 모두 유의하게 감소된 소견을 보여 색각 검사가 에탐부톨 시신경병증 진단에 있어서 필수적인 검사라는 것을 알 수 있었다. 또한 B군(48안)에서 시력저하의 원인이 불명인 경우가 4안(16.7%) 있었으며 이들이 에탐부톨 안독성일 가능성도 배제할 수 없다. 실제로 에탐부톨 복용 환자에서 에탐부톨 시신경 병증의 진단 기준에 만족하도록 진단되지는 않더라도 색각 검사, 빛간섭단층촬영 또는 시유발전위 검사에서는 변화가 나타난다는 보고들이 있다.^{7,9,10,18} 에탐부톨을 복용하는 모든 환자들에서 빛간섭단층촬영과 시유발전위검사를 하는 것은 불가능하기에 시력 저하가 없더라도 색각 검사에서 이상 소견이 보이면 빛간섭단층촬영과 시유발전위검사를 정기적으로 시행하여 변화가 있는지를 관찰해야 된다. 시유발전위검사에서는 P100 잠복기가 얼마나 길어지는지가 에탐부톨 시신경병증의 진단 기준이 된다고 많은 논문들의 의견이 일치하나^{3,9,19} 에탐부톨 시신경병증 환자에서 빛간섭단층촬영에서 망막섬유층의 두께 변화는 논란 중에 있으나 최근에는 증가한다는 의견이 더 인정받고 있다.^{7,20} 이 논문에서도 에탐부톨 시신경병증 환자에서 망막신경섬유층의 두께가 더 두꺼운 것을 알 수 있었으나 유의한 차이는 보이지 않았다. 이 연구는 후향적 연구라는 제한점 때문에 정기적인 검사를 통해 증가 또는 감소 여부를 조사하지 못한 한계가 있었다. B군과 C군 간에 빛간섭단층촬영에서는 망막신경섬유층 두께의 유의한 차이가 없었지만 시야 검사에서는 평균편차가 유의한 차이를 보여 빛간섭단층촬영보다 시야 검사가 에탐부톨 시신경병증을 진단하는 데 더 유용한 도구임을 알 수 있었다.

이 논문의 한계점은 단일 기관에서 후향적 연구로 진행되어 환자 및 검사 정보가 부족하다는 점과 빛간섭단층촬영, 시야검사를 제한된 환자들을 대상으로 했다는 점 그리

고 시유발전위도 검사 결과에 대한 보고를 하지 않았다는 점이다. 그러나 한 기관에서 에탐부톨 복용 환자들 중 많은 비율의 환자들을 대상으로 안과적 정기검진을 했고 시력저하가 없는 군, 시력 저하가 있는 군으로 나누어 에탐부톨 시신경병증 환자와 어떤 차이가 있는지 비교하여 한국인에게서 에탐부톨 시신경병증의 유병률, 위험 요인, 정기적 안과 검사 결과를 보고했다는 데 의의가 있다. 결론적으로 고령의 환자에서 에탐부톨 투여 시 저용량(≤ 15 mg/day/kg)을 투여하더라도 각별한 주의를 요하며 색각 검사와 시야검사를 통해서 단순 시력저하 환자와 감별할 수 있다.

REFERENCES

- 1) Sadun AA, Wang MY. Ethambutol optic neuropathy: how we can prevent 100,000 new cases of blindness each year. *J Neuroophthalmol* 2008;28:265-8.
- 2) Talbert Estlin KA, Sadun AA. Risk factors for ethambutol optic toxicity. *Int Ophthalmol* 2010;30:63-72.
- 3) Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, et al. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *J Neuroophthalmol* 2008;28:269-77.
- 4) Yang HK, Park MJ, Lee JH, et al. Incidence of toxic optic neuropathy with low-dose ethambutol. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20:261-4.
- 5) Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997;13:473-7.
- 6) Woung LC, Jou JR, Liaw SL. Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995;11:411-9.
- 7) Kim KL, Park SP. Visual function test for early detection of ethambutol induced ocular toxicity at the subclinical level. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35:228-32.
- 8) Chen HY, Lai SW, Muo CH, et al. Ethambutol-induced optic neuropathy: a nationwide population-based study from Taiwan. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1368-71.
- 9) Menon V, Jain D, Saxena R, Sood R. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1251-4.
- 10) Chung JK, Park, YB, Park SP. Visual function test for early detection of ethambutol-induced ocular toxicity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:694-9.
- 11) Chen SC, Lin MC, Sheu SJ. Incidence and prognostic factor of ethambutol-related optic neuropathy: 10-year experience in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31:358-62.
- 12) Chuenkongkaew W, Samsen P, Thanasombatsakul N. Ethambutol and optic neuropathy. *J Med Assoc Thai* 2003;86:622-5.
- 13) Fraunfelder FW, Sadun AA, Wood T. Update on ethambutol optic neuropathy. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:615-8.
- 14) Choi SY, Hwang JM. Optic neuropathy associated with ethambutol in Koreans. *Korean J Ophthalmol* 1997;11:106-10.
- 15) Sadun AA, Win PH, Ross-Cisneros FN, et al. Leber's hereditary optic neuropathy differentially affects smaller axons in the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:223-32; discussion 232-5.
- 16) Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278-85.
- 17) Trusiewicz D. Farnsworth 100-hue test in diagnosis of ethambutol-induced damage to optic nerve. *Ophthalmologica* 1975;171:425-31.
- 18) Joubert PH, Strobele JG, Ogle CW, van der Merwe CA. Subclinical impairment of colour vision in patients receiving ethambutol. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:213-6.
- 19) Yiannikas C, Walsh JC, McLeod JG. Visual evoked potentials in the detection of subclinical optic toxic effects secondary to ethambutol. *Arch Neurol* 1983;40:645-8.
- 20) Yoon YH, Jung KH, Sadun AA, et al. Ethambutol-induced vacuolar changes and neuronal loss in rat retinal cell culture: mediation by endogenous zinc. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;162:107-14.

= 국문초록 =

에탐부톨 복용 환자에서 정기적인 안과 검사 결과

목적: 에탐부톨 복용 환자에서 시행한 정기적인 안과 검사 및 환자 정보를 바탕으로 안과적 이상소견의 발생 여부 및 에탐부톨 시신경 병증의 위험 요인을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2010년 10월부터 2015년 6월까지 인제대학교 상계백병원 내과에서 결핵으로 진단 받아 에탐부톨 복용을 시작하면서 안과로 의뢰된 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 시력 저하는 없는 군(A군), 시력 저하가 있으나 에탐부톨 시신경병증으로 진단 받지 않은 군(B군), 시력저하가 있으면서 에탐부톨 시신경병증으로 진단 받은 군(C군)으로 나누었고 이들의 사구체여과율, 에탐부톨 하루 복용량, 에탐부톨 사용 기간, 최대교정시력 및 이시하라 색각검사의 변화, 빛간섭단층촬영에서 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께, 시야검사의 평균편차를 분석하였다.

결과: 전체 182명의 환자들 중 A군, B군, C군에 각각 158명(86.8%), 12명(6.6%), 12명(6.6%)이 포함되었다. 다중 회귀분석 결과 나이($p<0.001$)가 에탐부톨 시신경병증의 위험 요인이었으며 기준치(cut off value)는 59.5세였다. 에탐부톨 복용 전후로 B군에서는 시력이 유의한 차이($p<0.001$)를 보였고 C군에서는 시력($p<0.001$)과 색각($p<0.001$) 모두에서 유의한 차이가 있었다. B군과 C군을 비교하였을 때 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께는 유의한 차이가 없었지만 시야검사의 평균편차는 유의한 차이($p=0.010$)가 있었다.

결론: 고령의 환자에서 에탐부톨 투여 시 각별한 주의를 요하며 색각 검사와 시야검사를 통해서 단순 시력저하 환자와 감별할 수 있다.

〈대한안과학회지 2016;57(12):1939-1945〉
