

리네졸리드 복용 후 발생한 시신경병증

Optic Neuropathy after Taking Linezolid

윤요셉 · 이창규

Yo Sep Yoon, MD, Chang Kyu Lee, MD

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Purpose: We report a case of optic neuropathy in a patient who was treated with pre-extensively drug-resistant tuberculosis (pre-XDR TB) treatment with linezolid.

Case summary: A 61-year-old male patient with no other underlying disease was diagnosed with pre-XDR Tb 6 months before and took the TB drug at another hospital. Ethambutol was not prescribed because it was resistant from the beginning of TB treatment. Therefore, linezolid was included for treatment of pre-XDR TB. The patient's best corrected visual acuity was 20/400 in both eyes at the time of outpatient visit. In Ishihara color vision test, both eyes showed complete color blindness. There was no detectable relative afferent pupillary defect, and fundus examination showed hyperemic optic discs and visual field examination showed both central visual field defects. Linezolid induced optic neuropathy was suspected, the drug was discontinued. After one month, the patient's best corrected visual acuity recovered to 20/20 in both eyes, and visual field and color vision returned to normal at 3 months.

Conclusions: Linezolid is a broad spectrum antibiotic and is a useful drug for the treatment of broad-spectrum tuberculosis. However, since long-term use may cause optic neuropathy, the possibility of optic neuropathy should always be considered. If optic neuropathy is suspected, prompt drug withdrawal is required and reversible clinical changes can be expected.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(12):1363-1368

Keywords: Linezolid induced optic neuropathy, Tuberculosis

결핵은 활동성 결핵 환자의 결핵균에 의해 감염되어 발생하는 질환으로 공기를 매개로 감염된다.¹ 폐가 가장 흔한 병소이지만, 폐 이외에도 흉막, 림프절, 척추, 뇌, 신장, 위장관 등 다양한 장기들을 침범할 수 있고 안구에도 결핵이 침범하여 문제를 일으킬 수 있다.² 결핵균에 대한 내성은 한 가지 약제에 대한 내성부터 사용 가능한 모든 약제에 대

한 내성까지 다양하지만, 임상적으로 크게 문제되는 내성 결핵은 다제내성결핵(multidrug-resistant tuberculosis) 및 광범위내성결핵(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)이다.³

리네졸리드(linezolid)는 21세기 초에 심각한 술 후 염증, 연부 조직 감염, 생명을 위협하는 그람 양성 균의 감염에 임상적 첫 사용 이후 여러 감염에서 다양하게 사용되고 있다. 최근에는 다제내성결핵 치료에서 좋은 효과를 보고 있다.⁴ 하지만 우수한 항결핵 효과와 함께 골수억제, 말초신경병증 등 부작용들도 알려지고 있으며, 그중 리네졸리드로 유발된 미토콘드리아 손상에 의한 시신경병증은 신경계 부작용 중의 하나이다.⁵ 본 증례에서는 광범위약제내성전 결핵으로 리네졸리드를 복용 후 독성 시신경병증이 발생하

■ Received: 2019. 7. 12. ■ Revised: 2019. 8. 19.

■ Accepted: 2019. 12. 6.

■ Address reprint requests to **Chang Kyu Lee, MD**

Department of Ophthalmology, Ulsan University Hospital, #877

Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea

Tel: 82-52-230-1038, Fax: 82-52-250-7174

E-mail: coolleo@uuh.ulsan.kr

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2019 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.

였지만 약물 중단 후 다시 회복된 경우를 경험하여 보고하고자 한다.

증례보고

60세 남자 환자가 내원 일주일 전부터 시작된 양안 시력 저하를 주소로 본원 안과에 내원하였다. 9개월 전부터 항결핵제를 복용하였고, 6개월 전부터는 이소니아지드와 리팜핀 동시 내성에 퀴놀론계 약제 중 한 가지와 3가지 주사제(아미카신, 카나마이신, 카프레오마이신) 중 한 가지에 추가로 내성이 있는 경우에 해당하는 광범위약제내성(XDR) 이전 단계인 퀴놀론 또는 주사제 중 한 가지 종류에만 내성이 추가로 있는 pre-XDR³ 상태로 진단받아 약제를 변경하여 리네졸리드, 시클로세린, 프로티오나마이드, 레보플록사신, 피라진아미드를 지속적으로 복용하였다. 독성 시신경병증을 유발하는 대표적인 약물인 에탐부톨은 결핵 치료 초기부터 내성이 있어 복용하지 않았다. 결핵 외 다른 약물의 복용은 없었고, 안과적 수술력이나 안외상, 다른 안과질환의 과거력은 없었다.

내원 당시 시행한 최대교정시력은 양안 20/400으로 측정되었고, 비접촉 안압계로 측정한 안압은 우안 12 mmHg,

좌안 11 mmHg였다. 세극등현미경검사에서 전안부에 경도의 핵백내장 외에 이상 소견은 없었다. 대광반사는 정상이고 상대구심동공운동장애는 없었지만, 양안 각각 시행한 이시하라색각검사에서 demonstration plate를 제외하고는 전혀 읽지 못하였다. 안저검사에서 양안 시신경유두의 정도 부종을 의심할 충혈 소견 외 특이 소견은 없었으며, 빛간섭단층촬영(Swept Source OCT; Topcon, Tokyo, Japan) 소견상 양안 시신경부종을 확인할 수 있었고(Fig. 1), 후극부의 시세포외절경계선은 선명히 관찰되는 것으로 보아 시세포의 해부학적 손상은 없는 것을 알 수 있었다(Fig. 2A, B). 험프리자동시야검사(Humphrey Instruments, San Leandro, CA, USA)는 양안 중심 시야 결손이 보였으며 좌안의 시야 결손이 더 심하였다(Fig. 1). 시유발전위검사에서는 양안 모두 P100 진폭이 감소되어 있었다(Fig. 2C).

환자는 리네졸리드 시신경병증으로 의심되어 즉시 리네졸리드 투약을 중단하도록 하고 미토콘드리아 손상에 도움을 줄 수 있는 항산화제가 포함된 AREDS-2제제(Ocuvite, Bausch+Lomb, Rochester, New York, NY, USA)를 처방하였다. 한 달 후 내원하였을 때 양안 최대교정시력 20/20으로 회복되었고 시야도 회복 소견을 보였으나, 이시하라색각검사에서 여전히 demonstration plate를 제외하고는 읽

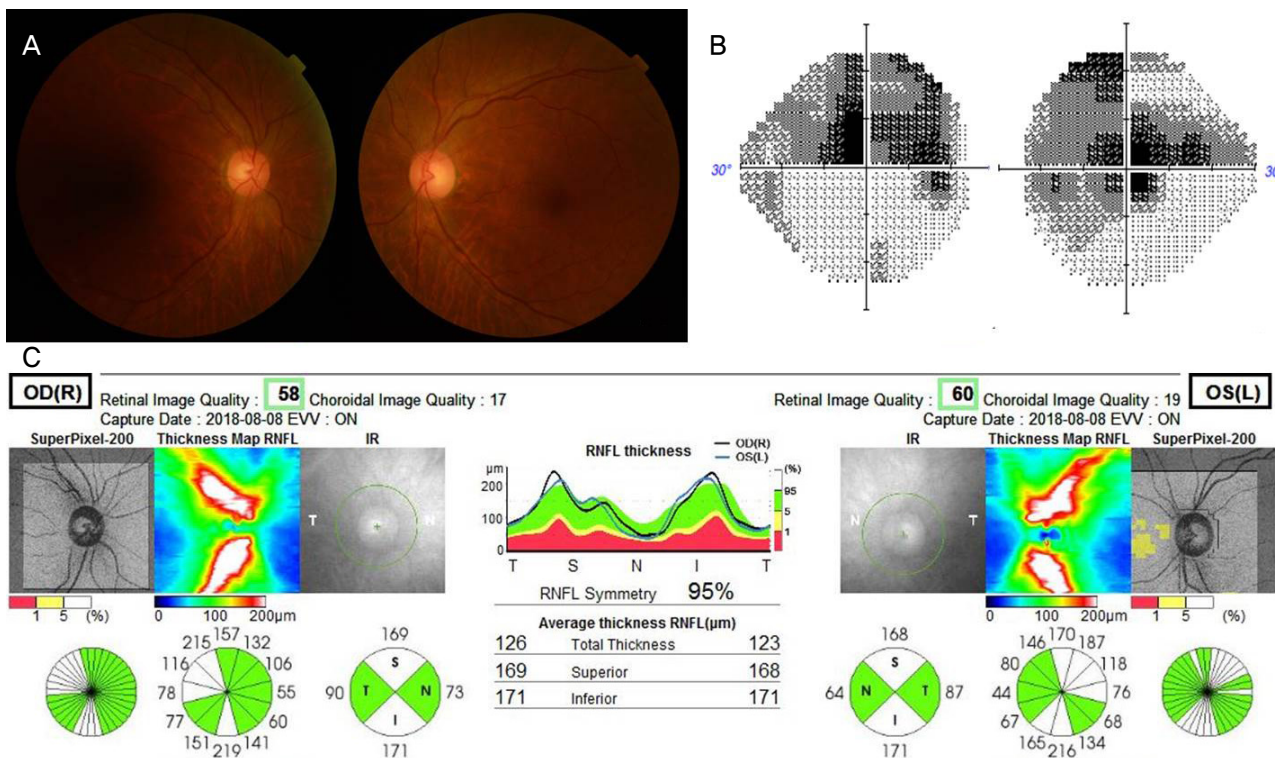


Figure 1. Initial FP, VF, and OCT findings. (A) FP shows slightly hyperemic disc on both eyes. (B) VF shows both central scotoma and left eye scotoma is bigger than right eye. (C) OCT shows edematous RNFL on both eyes. FP = fundus photo; VF = visual field; OCT = optical coherence tomography; RNFL = retinal nerve fiber layer; S = superior; N = nasal; I = inferior; T = temporal.

지 못하였다. 리네졸리드 복용 중단 3개월 후 양안 최대교정시력 20/20, 시야도 정상 범위로 회복되었고, 시야 결손도 정상 소견으로 호전되었으며 부종이 있던 망막신경섬유층도 정상 범위로 호전되었다(Fig. 3). 이시하라색각검사에 서도 우안은 14판 중 14판을 맞추었고, 좌안은 14판 중 11판을 맞추어 회복되고 있음을 확인할 수 있었다. 하지만 항반부신경절세포층의 두께는 3개월 전 초기 두께에 비하여 얇아진 소견을 보였다(Fig. 4).

고 찰

국내 결핵 환자 수는 2011년 50,491명에서 2017년 36,044명으로 줄어들었으나, 사망자 수는 2009년 2,292명에서 2016년 2,186명으로 큰 차이가 없는 상황이며,⁶ 2012년 신고된 다제내성 결핵환자는 1,212명이었고, 2010년 의무기록 조사를 통해 추정되는 2008년 다제내성 결핵 환자 수는 2,472명을 고려할 때, 다제내성 결핵 환자는 증가 추세이고 이로

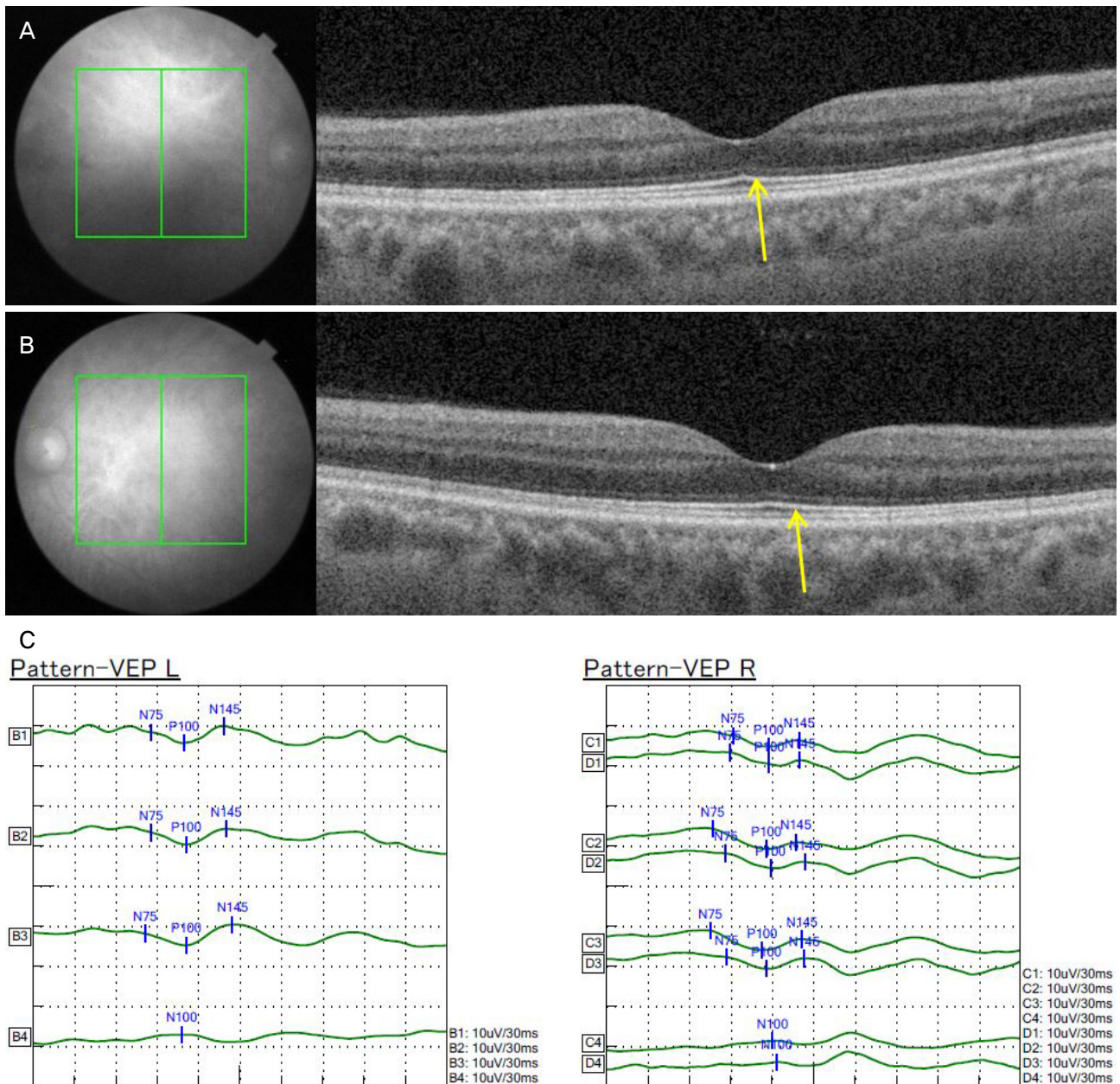


Figure 2. Initial macular OCT findings and initial VEP test. Arrows (A, B) show normal ellipsoid zone on both eyes. (C) Pattern VEP test shows slightly decreased P100 amplitude on both eyes. OCT = optical coherence tomography; VEP = visual evoked potential.

인한 사망자는 지속됨을 추정해 볼 수 있다.⁷

이에 2000년대 이후 우수한 항결핵 효과가 입증되면서 다제내성결핵 및 광범위내성결핵 치료에 사용되기 시작한 리네졸리드는 oxazolidinone계 항생제로 70S 리보솜 개시 복합체에 결합하여 박테리아 단백질 합성을 억제하여 항균작용을 나타내어 메티실린 내성 포도상구균(*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA)이나 반코마이신 내성 장구균(*vancomycin-resistant Enterococcus*, VRE) 치료에 사용되는 약제이다. 항결핵 효과가 우수하지만, 장기간 사용 시 여러 부작용들이 나타날 수 있으며 대표적으로 골수 억제, 말초신경병증 등이 나타나고 안과적으로는 시신경병증을 일으키는 것으로 알려져 있다.^{3,5}

리네졸리드에 의한 시신경병증의 기전은 아직까지 명확하지 않지만 현재까지 알려진 바로는 미토콘드리아 호흡 연쇄 효소 활성화에 영향을 주어 세포 자멸을 유발하는 것이다.^{8,9} 이러한 리네졸리드의 미토콘드리아 호흡 연쇄 효소 활성 감소는 이차적으로 망막신경절세포에 손상을 주며 결과적으로 시신경병증을 유발하는 것이다.¹⁰ 안구 내 사상판전 망막신경섬유층은 망막의 투명도를 유지하기 위해 무수신경으로 이루어져 있다. 무수신경은 신호 전달에 있어서 유수신경보다 속도가 느리므로 신호 전달에 많은 에너지가

필요하며 이러한 에너지 공급을 위하여 미토콘드리아를 많이 포함하고 있다.¹¹ 따라서 미토콘드리아에 의한 세포 사멸을 야기하는 리네졸리드는 사상판전 망막신경섬유층에 손상을 주고 이차적으로 시신경병증을 일으키는 것이다. 그리고 리네졸리드의 사용 안정성은 28일 이전까지 인정을 받았다.¹² 따라서 28일 이상 사용 시 안정성에 대해 장담할 수 없고 장기간 약물을 사용해야 하는 결핵 치료에서 특히 시신경병증 유발 가능성에 대해서 주의를 기울여야 한다. 본 증례에서도 환자는 9개월 이상 리네졸리드를 사용하였고 이후 시신경병증이 발생하였다.

리네졸리드에 의한 독성 시신경병증의 경우 망막신경섬유층부종에 의한 시신경부종을 관찰할 수 있다. 그 이유로는 리네졸리드에 의해 미토콘드리아 손상이 유발되면 미토콘드리아를 많이 포함하고 있는 망막신경절세포에도 급성적으로 손상을 야기하여 세포사와 함께 망막신경섬유층의 부종을 일으킬 수 있는 것이다.¹³ 본 증례에서도 초기 시신경병증이 의심될 시 망막신경섬유층 부종이 관찰되었고 약물 중단 후 호전의 양상이 보였다.

하지만 리네졸리드 장기 복용 시에는 축삭 말초신경병증을 유발할 수 있는데 이는 약물 중단 후에도 개선되지 않는다고 보고되었다.¹⁴ 리네졸리드에 의한 시신경병증에서 시

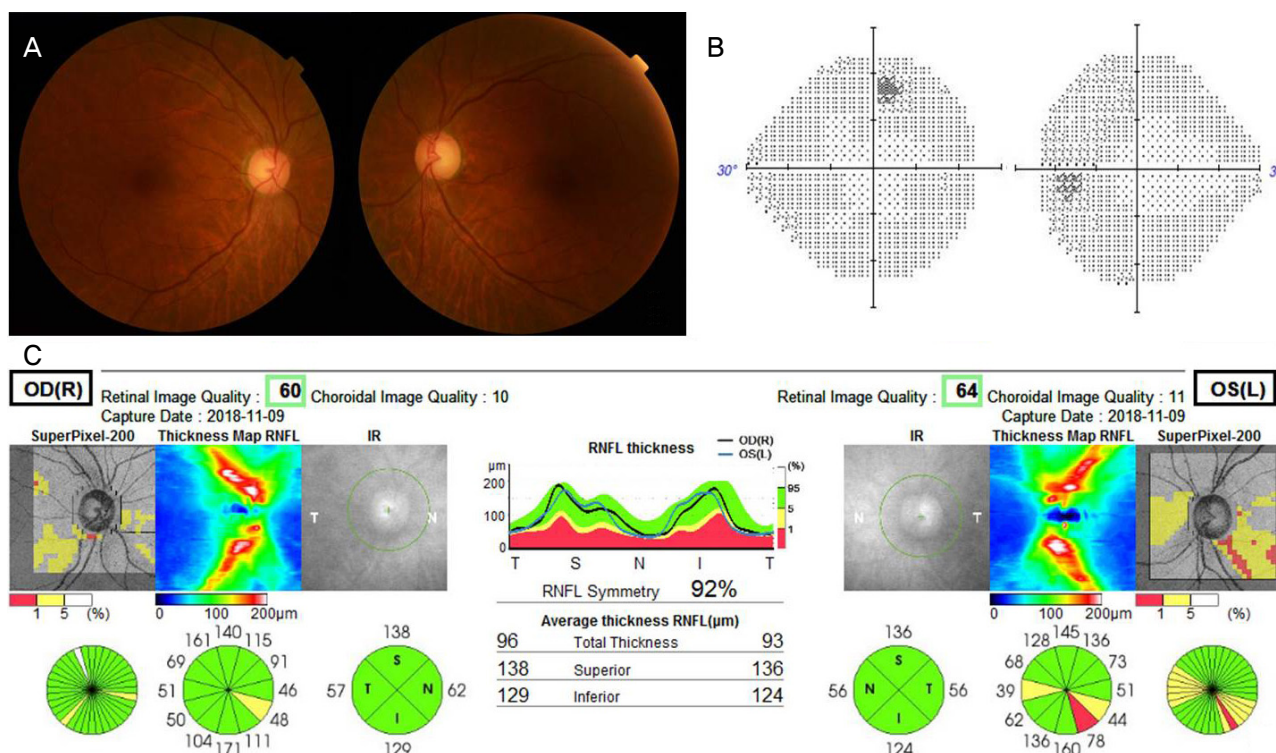


Figure 3. Follow up of FP, VF, and OCT. Three months later after treatment, (A) FP and (B) VF show normalized fundus and visual field on both eyes. (C) OCT shows RNFL swelling is reduced to normal range on both eyes. FP = fundus photo; VF = visual field; OCT = optical coherence tomography; RNFL = retinal nerve fiber layer; S = superior; N = nasal; I = inferior; T = temporal.

신경유두 주위 망막신경섬유층 두께는 비교적 정상 소견을 보이지만 황반부위 신경절세포복합체의 두께는 망막신경절세포체들의 소실로 인해 얇아지고 이는 약물 중단 후에도 개선되지 않는다고 알려졌고,¹³ 본 증례의 환자에서도 빛간섭단층촬영에서 망막신경절세포층의 두께는 약물 중단 후 임상증상의 회복에도 불구하고 더 악화되는 소견을 보였다.

시력저하의 다른 가능성으로는 리네졸리드에 의한 망막손상을 생각할 수 있다. Park et al¹⁵은 리네졸리드 복용 후 시력이 떨어진 환자에서 망막의 원추세포 기능을 측정하는 다국소 망막전위도검사를 통해 진폭이 감소함을 확인하였고, 리네졸리드 복용을 중단 후 다국소 망막전위도검사상의 진폭이 회복된 경우를 발표하였는데 이를 통해 리네졸리드는 시신경병증뿐 아니라 망막에도 가역적인 독성을 줄 수 있음을 확인할 수 있다. 하지만 본 증례에서는 다국소 망막전위도검사를 시행하지 않아 망막손상 유무를 완전히

배제할 수는 없지만, 황반부 빛간섭단층촬영검사에서 시세포의 해부학적 손상을 보이지 않았기에 망막손상 유무의 가능성보다는 시신경병증의 가능성이 더 높을 것으로 사료된다.

결론적으로 이번 경우 리네졸리드의 장기간 사용에 의해 양안 시신경병증을 경험하였고 약물 중단 후 황반 부위 비가역적인 망막신경절세포층의 소실은 관찰되었으나 임상적으로 가역적인 호전을 관찰하였다. 따라서 국내에 유병률이 높은 결핵 환자들이나 MRSA 또는 VRE 환자들에게 리네졸리드의 사용이 28일을 넘어가는 경우에는 리네졸리드에 의한 시신경병증 또는 망막병증이 발생할 수 있음을 인지하여 투약 전 안과 검사를 진행하고, 치료 중 정기적으로 안과 검진을 하는 것이 필요하다. 또한 본 증례에서 살펴본 바와 같이 리네졸리드에 의한 안구 독성이 의심될 경우 신속한 약제의 중단이 임상적으로 가역적인 변화를 가져올 수 있다.

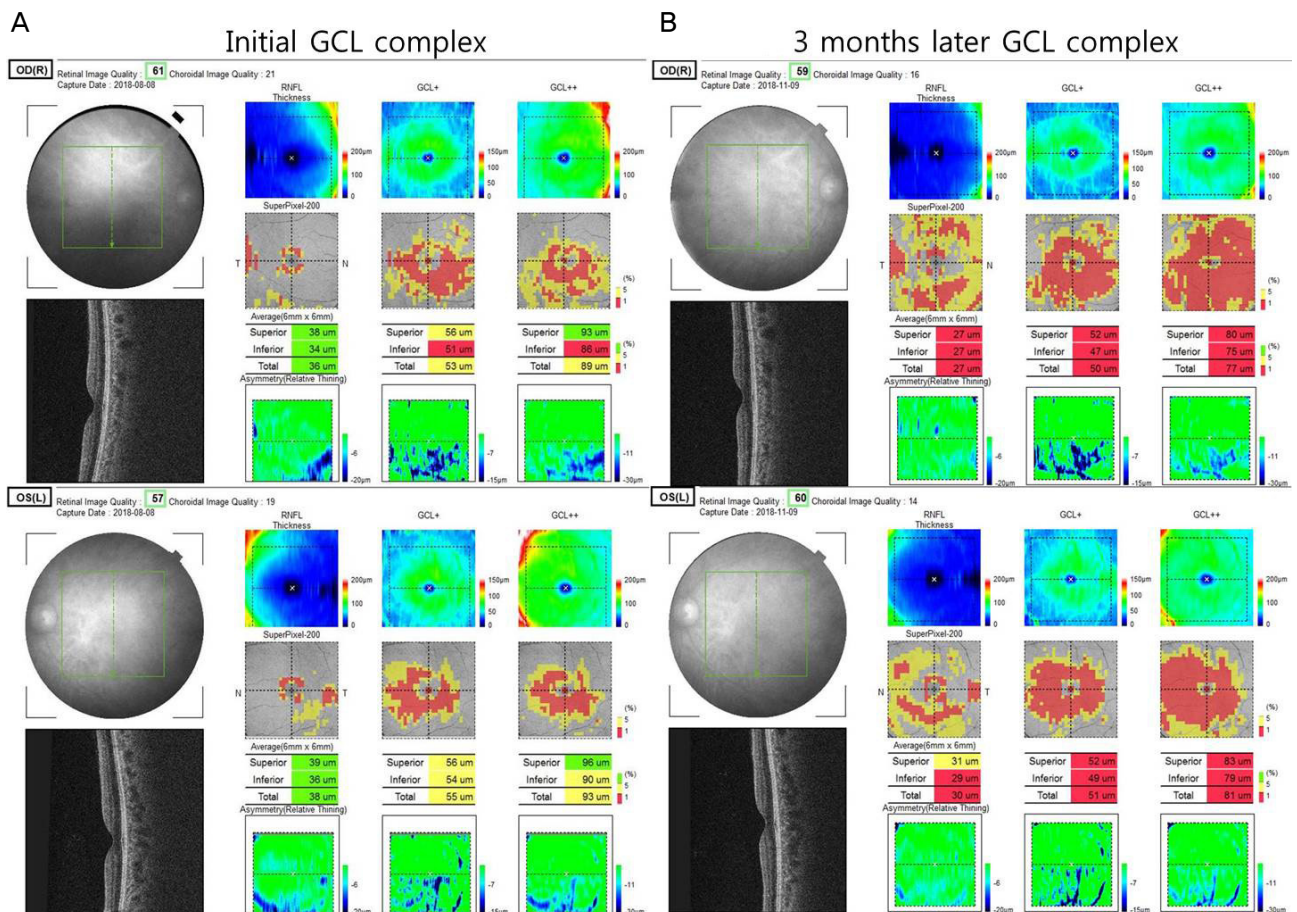


Figure 4. Compare with Initial GCL complex and 3 months later GCL complex. Initial (A) and 3 months later after treatment, GCL OCT (B). GCL layer on macular area were changed as more thinner than before stopping linezolid. GCL = ganglion cell layer; OCT = optical coherence tomography.

REFERENCES

- 1) Thompson MJ, Albert DM. Ocular tuberculosis. Arch Ophthalmol 2005;123:844-9.
- 2) Yoon YS, Lee SH, Min JK, Lee CK. A case of spontaneous recovery of an iris cyst in a patient with peritoneal tuberculosis. J Korean Ophthalmol Soc 2018;59:491-5.
- 3) Mok JH. Updates of tuberculosis diagnosis and treatment. J Korean Soc Health-Syst Pharm 2016;33:101-10.
- 4) Pilania RK, Arora A, Agarwal A, et al. Linezolid-induced mitochondrial toxicity presenting as retinal nerve fiber layer microcysts and optic and peripheral neuropathy in a patient with chronic granulomatous disease. Retin Cases Brief Rep 2018;(7):PMID30048406. doi: 10.1097/ICB.0000000000000777.
- 5) Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2012;367:1508-18.
- 6) Yoon SW, Choi JC. Treatment of pulmonary tuberculosis. J Korean Med Assoc 2019;62:25-36.
- 7) Kang YA. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. J Korean Med Assoc 2014;57:27-33.
- 8) Garrahou G, Soriano A, Pinós T, et al. Influence of mitochondrial genetics on the mitochondrial toxicity of linezolid in blood cells and skin nerve fibers. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00542-17.
- 9) De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. Clin Infect Dis 2006;42:1111-7.
- 10) Park SJ, Jung JU, Kang YK, et al. Toxic optic neuropathy caused by chlorfenapyr poisoning. J Korean Ophthalmol Soc 2018;59:1097-102.
- 11) Wang L, Dong J, Cull G, et al. Varicosities of intraretinal ganglion cell axons in human and nonhuman primates. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:2-9.
- 12) Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 2001;61:525-51.
- 13) Ishii N, Kinouchi R, Inoue M, Yoshida A. Linezolid-induced optic neuropathy with a rare pathological change in the inner retina. Int Ophthalmol 2016;36:761-6.
- 14) Rho JP, Sia IG, Crum BA, et al. Linezolid-associated peripheral neuropathy. Mayo Clin Proc 2004;79:927-30.
- 15) Park DH, Park TK, Ohn YH, et al. Linezolid induced retinopathy. Doc Ophthalmol 2015;131:237-44.

= 국문초록 =

리네졸리드 복용 후 발생한 시신경병증

목적: 광범위약제내성전 결핵 치료로 리네졸리드를 복용한 환자에서 발생한 시신경병증 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 다른 기저질환이 없던 61세 남자 환자로 1주일 전부터 서서히 감소한 시력을 주소로 내원하였다. 6개월 전 광범위약제내성전 결핵으로 진단받아 타 병원에서 결핵약을 복용하였다. 독성시신경병증을 유발하는 대표적인 약제인 에탐부톨은 처음부터 내성이 있어 복용하지 않았고, 리네졸리드를 포함한 결핵 약물을 지속적으로 복용하였다. 내원 당시 환자의 최대교정시력은 양안 20/400으로 측정되었다. 이시하라색각검사에서 양안 심한 색각 이상 소견을 보였다. 상대구심동공운동장애는 없었고 안저검사상 양안 시신경 유두에 경도의 충혈 소견을 보였고, 시야검사상 양측 모두 중심 시야 결손 소견을 보였다. 리네졸리드에 의한 시신경병증으로 의심되어 약물을 즉시 중단하였고, 한 달 이후 환자의 최대교정시력은 양안 20/20으로 회복되었고, 3개월째는 시야 및 색각도 정상으로 회복되었다.

결론: 리네졸리드는 넓은 스펙트럼을 가지는 항생제로써 광범위내성결핵 치료에도 유용하게 사용되는 약이다. 하지만 장기간 사용 시 시신경병증을 유발할 가능성이 있으므로 국내에서 유행률이 높은 내성 결핵환자들에서 리네졸리드를 장기간 사용 시 항상 시신경병증의 가능성을 염두하여야 한다. 시신경병증이 의심되면 신속한 약제의 중단이 필요하며 가역적인 임상 변화를 기대해 볼 수 있다. <대한안과학회지 2019;60(12):1363-1368>

윤요셉 / Yo Sep Yoon

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Ulsan University Hospital,
University of Ulsan College of Medicine

