

스펙트럼영역 빛간섭단층촬영을 이용한 타목시펜 망막병증의 진단과 경과관찰 증례

To Report a Case of Tamoxifen-induced Retinopathy Diagnosed Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography

권진영 · 김도균

Jin Young Kwon, MD, Do Gyun Kim, MD, PhD

서남대학교 의과대학 명지병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, Seonam University College of Medicine, Goyang, Korea

Purpose: To report a case of tamoxifen-induced retinopathy diagnosed using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Case summary: A 44-year-old female presented with metamorphopsia in the left eye and binocular vision loss which started 5 months prior. She had no record of external trauma, diabetes or high blood pressure; however, she had been taking 21.9 g tamoxifen (20 mg/day) since October 2012 after a surgery of her left breast due to cancer. On the initial visit, fundus photography showed crystalline dot-like deposits in both parafoveae. Additionally, fluorescence angiography revealed a small leakage around the macular area. Optical coherence tomography (OCT) was obtained to differentiate from other diseases because fundus photography showed crystalline retinopathy. The OCT revealed a normal right eye but the left macula had a microcystic lesion. Based on the diagnosis of tamoxifen-induced retinopathy, the patient stopped taking tamoxifen. Three months after discontinuation of tamoxifen, fundus photography showed slightly decreased crystalline deposits in the parafoveal area and visual acuity of the right eye was slightly improved. However, SD-OCT showed a slightly aggravated disruption of the outer retina in both eyes.

Conclusions: Although retinopathy caused by treatment with tamoxifen occurs infrequently, to prevent complications and irreversible damage, patients who take tamoxifen for medical purposes need to undergo a regular ophthalmologic examination.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(10):1656-1660

Keywords: Crystalline dot-like deposits, Microcystic lesion, Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), Tamoxifen-induced retinopathy

타목시펜은 유방암 치료에 사용되는 항에스트로겐 약제로써 유방암 수술을 한 환자에서 수술 이후 5년 동안 타목

시펜 치료를 할 경우 재발가능성 및 사망률을 감소시킬 수 있어 현재 표준치료법으로 사용되고 있다.^{1,2} 타목시펜으로 인한 망막변성은 1978년 전이성 유방암의 치료를 위해 고용량의 타목시펜(240-320 mg/day)을 사용했던 Kaiser-Kupfer와 Lippman에 의해 최초로 보고가 되었고,³ 이후의 여러 연구에서는 저용량을 규칙적으로 사용한 경우에서도 발생하였다.⁴

저자들은 5개월 전부터 생긴 양안 시력저하, 변시증을 주소로 내원한 44세 여자에서 3년간의 타목시펜 복용력과 함께 안저 검사 그리고 특히 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영기 검사(spectral domain optical coherence tomography, SD-

■ Received: 2016. 5. 4. ■ Revised: 2016. 8. 4.

■ Accepted: 2016. 9. 30.

■ Address reprint requests to Do Gyun Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Seonam University Myongji Hospital, #55 Hwasu-ro 14beon-gil, Deogyang-gu, Goyang 10475, Korea

Tel: 82-31-810-6250, Fax: 82-31-810-0500

E-mail: Kimdk89@empas.com

© 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.

OCT)에서 보이는 특이 병변 소견을 통하여 타목시펜 망막병증으로 의심되는 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례보고

44세 여자가 5개월 전부터 생긴 양안 시력저하, 좌안 변시증을 주소로 본원 안과에 내원하였다. 과거력상 당뇨나 고혈압 및 외상병력은 없었으나 2012년 좌측 유방암으로 수술 받은 이후 안과 외래 초진 3년 전부터 타목시펜을 하루에 20 mg씩 총 21.9 g 복용해오고 있었으며 다른 항암제나 약제는 사용한 병력이 없었다. 가족력상 특이사항 없으며 초진 시 나안 시력은 우안 0.3 좌안 0.2 최대교정시력은 우안 0.9 좌안 0.6이었고, 안압은 비접촉 안압 측정기검사에서 양안 10 mmHg로 정상범주였으며, 세극등 현미경 검

사에서 전안부 특이소견을 보이지 않았고, 전방, 홍채, 수정체 역시 특이소견을 보이지 않았다. 안저검사에서 양안 황반 부위에 다수의 백색 결정 침착물(crystalline dot-like deposits)을 보이고(Fig. 1A, B), SD-OCT 검사에서 우안은 정상소견을 보이나 좌안에서 중심와 부근의 미세 낭종성 병변과 망막 외층 이상소견이 관찰되었고, 중심망막두께의 변화는 없었다(Fig. 1C, D). 형광 안저 혈관 조영검사에서 양안 황반 부위에 경미한 누출로 인한 과형광 현상을 볼 수 있었으나 결정 침착물과 일치하는 형광염색은 없었다. 안저 검사에서 보이는 소견을 통해 감별해야 할 다른 질환으로 황반부 모세혈관 확장증, 칸타잔틴 혹은 옥살산 복용으로 인한 망막병증 등을 생각해 볼 수 있었으나 과거력 및 SD-OCT 검사에서 중심망막두께 변화가 없는 미세 낭종성 병변이 관찰됨을 근거로 타목시펜으로 인한 망막병증의중

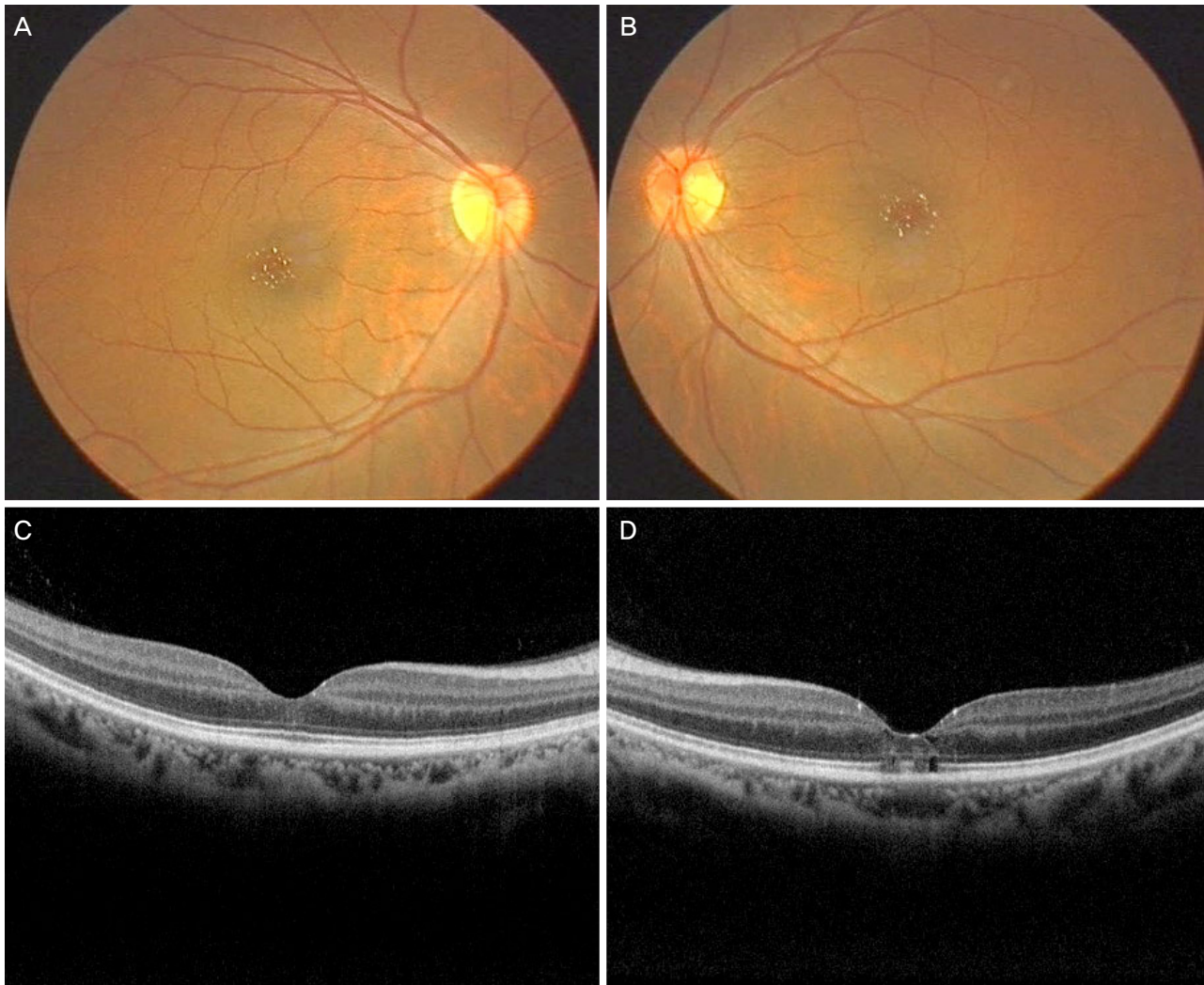


Figure 1. Fundus photography and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) examination. At patient's first visit, fundus photography shows crystalline dot-like deposits in parafoveal area (A, B). SD-OCT shows normal finding in the right eye and cyst-like lesion and disruption of the outer retina in the left eye (C, D).

하에 약물 중단을 권유하였고, 환자는 항암치료 담당 주치의 상담 이후 안과 초진 3주 후부터 타목시펜 복용을 중지하면서 경과관찰을 하였다.

타목시펜 복용중지 3개월째 환자의 시력은 우안 0.2 좌안 0.15 최대교정시력은 우안 1.0 좌안 0.5로 우안 시력이 다소 호전되었다. 안저 검사에서 양안 황반 부위에 다수의 백색 결정 침착물이 조금 감소된 소견을 보였으나(Fig. 2A, B), SD-OCT 검사에서는 이전에 없던 망막 외층 이상 소견과 미세 낭종성 병변이 우안에서도 보였고, 좌안은 이전의 망막 외층 이상이 약간 진행된 소견을 보였다(Fig. 2C, D).

고 찰

결정망막병증은 비교적 드문 질환으로 1937년 Bietti에

의해 처음으로 기술되어 ‘비에띠 결정망막병증’이라고 명명하기도 한다. 다수의 백색결정체가 황반 부근에 보이며 점 모양의 망막 색소변성 및 결절각막이영양증을 보이는 질환이나 일부 보고에서는 각막변화가 없는 경우도 있어 각막의 이상소견이 진단에 필수적이지는 않은 것으로 알려져 있다.⁵ 결정망막병증과 유사한 안저 소견을 보이는 질환으로 Oxalosis, Cystinosis, Tamoxifen cancer chemotherapy, Sjogren-Larsson syndrome 등이 있는데 이러한 질환들은 식습관, 약물복용, 전신질환 등의 원인이 있는 경우가 많아 쉽게 감별할 수 있다. 약물 복용과 관련해서는 대표적으로 타목시펜, 칸타잔틴, 메톡시플루란과 같은 약제의 장기간 사용 시 이차성으로 발생할 수 있는데,^{6,7} 이 중 본 증례의 원인인 타목시펜은 유방암 치료에 사용되는 항에스트로겐 약제로 과용량(60-100 mg/m²)을 1년 이상 장기간 사용하면



Figure 2. Fundus photography and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) examination. Three months after cessation of tamoxifen, fundus photography shows slightly decreased crystalline deposits in parafoveal area (A, B). SD-OCT shows slightly aggravated cyst-like lesion and disruption of the outer retina in both eye (C, D).

결정망막병증을 일으킬 수 있으며 최근에는 하루 10-20 mg 을 만성적으로 사용하여 누적 복용량이 7.7 g이 되어도 독성을 일으킬 수 있다는 보고도 있다.⁸

국외에서 발표된 문헌에 따르면 타목시펜으로 인한 망막병증의 특징적인 병변으로 안저 검사에서 다수의 백색결정체가 주로 중심와 부근에 보이고, SD-OCT 검사에서는 낭종성 황반 부종을 동반하거나 혹은 동반하지 않은 중심와 부위의 미세 낭종성 변화가 관찰되었으며, 진행된 경우 중심와 전층의 낭종성 병변 혹은 원공형태를 보이기도 한다. 백색결정체형성은 타목시펜 독성과 관련한 물리세포 손상에 따른 초기 징후이며, 낭종성 병변의 존재는 물리세포 변성으로 인한 후기 징후로써 황반 열공으로 진행할 가능성이 높음을 의미하고⁹⁻¹¹ 조직학적 소견으로 글리코사미노글리칸에 양성으로 염색되는 작은 세포 내 구형의 병변들이 보이며 이러한 소견은 축삭 변성(axonal degeneration)의 산물임을 시사하는 소견이라 할 수 있다. 또한 망막 내층의 결정체 형성 및 시세포 내외절경계부의 분절을 포함한 망막 외층의 이상 소견 등도 보일 수 있다.⁹ 본 증례에서는 SD-OCT 검사에서 황반 부종은 없으나 미세 낭종성 병변과 함께 시세포 내외절경계부 분절이 있고, 감각 신경층에서 조직의 결손이 보이며, 안저 검사에서 보이는 중심와 부근의 백색결정체와 일치하는 망막 내층의 과반사성 결정체가 관찰된다.

치료로는 약물 투여를 중지하면 시력 및 황반 부종은 회복될 수 있으나 중심와 낭종성 병변 및 망막 색소변화는 남는 경우가 많고 스테로이드 치료 후 시력이 호전되었다는 보고도 있다.^{10,12} 과거에는 주로 유방암 환자의 치료가 고용량으로 이루어졌으나 현재는 5년간의 저용량 치료가 표준으로 행해지고 있으므로 증상이 없는 유방암 환자에서 안저 검사에서만 적은 수의 백색 침착물이 발견되었을 경우 타목시펜 망막병증의 초기 징후로 타목시펜 복용 중단을 고려하지 않으나 본 증례에서와 같이 시력감소 증상과 함께 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영기 검사에서 미세 낭종성 병변이 보일 경우 이는 타목시펜 망막병증의 후기 징후로써 약물 용량조절 및 중단의 적응증이 될 수 있으며, 국외 대부분의 증례에서는 약물 복용을 중단하였는데, 약물 중단을 하였을 경우 이후의 시력 증가를 기대해 볼 수가 있다.^{4,8,9,13}

저자들은 본 증례를 통해 타목시펜 망막병증의 진단을 위해서 자세한 환자 문진을 통해 장기적인 타목시펜 복용력의 파악이 우선시되고, 안저 검사에서 보이는 망막결정체의 원인에 대한 확진 및 치료를 위해서 SD-OCT 검사를 시행하여 낭종성 병변을 파악하는 것이 중요하다고 생각한다.^{9,11} 이는 타목시펜 복용을 중단하는 시점을 결정하는 데

있어 매우 중요한 점으로 앞선 국외 증례들에서 밝힌 바와 같이 낭종성 변화가 있는 환자들에서 약물 복용을 중단하였을 때 시력 호전 효과가 있었기 때문이다.

국내에서는 이 질환에 대한 보고들이 있었으나,¹³⁻¹⁵ 안저 검사에서 보이는 망막결정체가 단순 드루젠 혹은 다른 질환으로 인한 소견일 수 있고, 확진하는 데 있어 SD-OCT를 사용하지 않았다는 점에서 본 증례와 차이점이 있다. 본 증례의 경우 타목시펜 복용 중단 3개월 후 우안에서 약간의 시력호전을 보였으나 SD-OCT 검사상 처음 내원 시 관찰되지 않았던, 중심와 부위 낭종성 병변, 망막외층 이상 소견이 발견되었으므로 향후 장기적이고 지속적인 경과관찰이 필요할 것으로 판단된다. 또한 타목시펜으로 인한 망막병증의 발생빈도가 비록 낮은 편이지만 합병증과 비가역적인 손상을 예방하기 위해서 타목시펜을 투여하는 환자들은 투여 전후 정기적인 안과적 검사 및 주의 깊은 경과 관찰이 필요할 것으로 보이며 항암 치료를 시행하는 종양학자들 역시 타목시펜으로 인한 망막병증에 대해 인지하고 있어야 할 것이다.^{11,13}

REFERENCES

- 1) Paganini-Hill A, Clark LJ. Eye problems in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2000;60:167-72.
- 2) Lazzaroni F, Scorolli L, Pizzoleo CF, et al. Tamoxifen retinopathy: does it really exist? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236:669-73.
- 3) Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:315-20.
- 4) Nayfield SG, Gorin MB. Tamoxifen associated eye disease. A review. *J Clin Oncol* 1996;14:1018-26.
- 5) Hahn DK, Park YH. A case of crystalline retinopathy. *J Korean Ophthalmol soc* 1995;36:142-6.
- 6) Chang TS, Aylward W, Clarkson JG, Gass JD. Asymmetric canthaxanthin retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119:801-2.
- 7) Bullock JD, Albert DM. Fleck retina. Appearance secondary to oxalate crystals from methoxyflurane anesthesia. *Arch Ophthalmol* 1975;93:26-31.
- 8) Chang T, Gonder JR, Ventresca MR. Low-dose tamoxifen retinopathy. *Can J Ophthalmol* 1992;27:148-9.
- 9) Doshi RR, Fortun JA, Kim BT, et al. Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1291-8.e3.
- 10) Jeng KW, Wheatley HM. Intravitreal triamcinolone acetonide treatment of tamoxifen maculopathy with associated cystoid macular edema. *Retin Cases Brief Rep* 2015;9:64-6.
- 11) Srikantia N, Mukesh S, Krishnaswamy M. Crystalline maculopathy: a rare complication of tamoxifen therapy. *J Cancer Res Ther* 2010;6:313-5.
- 12) Bourla DH, Gonzales CR, Mango CW, et al. Intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor therapy for tamoxifen induced macular edema. *Semin Ophthalmol* 2007;22:87-8.
- 13) Suhk HJ, Sohn JH, Yoon YH. Retinopathy and keratopathy asso-

ciated with chronic tamoxifen medication. J Korean Ophthalmol soc 2002;43:2354-9.
14) Cho HK, Ko SM. A case of crystalline retinopathy. J Korean

Ophthalmol soc 1997;38:1628-31.
15) Kim HD, Seo MS. Crystalline retinopathy without corneal dystrophy. J Korean Ophthalmol Soc 2000;41:1445-50.

= 국문초록 =

스펙트럼영역 빛간섭단층촬영을 이용한 타목시펜 망막병증의 진단과 경과관찰 증례

목적: 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영기(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)로 진단한 타목시펜 망막병증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례요약: 44세 여자가 5개월 전부터 생긴 양안 시력저하, 좌안 변시증을 주소로 본원 안과에 내원하였다. 과거력상 당뇨나 고혈압 및 외상병력은 없었으나 2012년 좌측 유방암으로 수술 받은 이후 2012년 10월부터 타목시펜을 하루에 20 mg씩 총 21.9 g 복용해오고 있었다. 초진 시 안저 검사에서 양안 중심와 부위에 다수의 백색 결정 침착물(crystalline dot-like deposit)을 보이고, 형광 안저 혈관 조영검사에서는 양안 중심와 부위의 희미한 과형광 이외 특이소견은 보이지 않았다. 결절망막병증(crystalline retinopathy) 소견을 보여 다른 질환과의 감별을 위해 SD-OCT 검사를 시행하였고, 우안은 정상소견을 보이거나 좌안에서 중심와 부위의 미세 낭종성 병변이 관찰되었다. 타목시펜 망막병증으로 진단한 후 환자는 초진 3주째부터 타목시펜 복용을 중지하였고, 타목시펜 복용중지 3개월째 안저 검사에서 양안 망막결정체는 약간 감소되었으나 SD-OCT 검사에서 이전에 없던 미세 낭종성 병변과 망막 외층 이상이 우안에서 보였고 좌안은 이전의 망막 외층 이상이 약간 진행된 소견을 보였다.

결론: 타목시펜으로 인한 망막병증이 비록 낮은 빈도로 발생하지만 합병증과 비가역적인 손상을 예방하기 위해서는 타목시펜을 투여하는 환자들은 투여 전후 정기적인 안과적 검사 및 주의 깊은 경과 관찰이 필요하다.

〈대한안과학회지 2016;57(10):1656-1660〉
