

히드록시클로로퀸 망막병증

이준엽 · 이주용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 안과학교실

Hydroxychloroquine Retinopathy

Junyeop Lee, Joo Yong Lee

Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Hydroxychloroquine (HCQ) has been widely used for treatment of various rheumatic and dermatologic diseases. However, under a high cumulative dose, HCQ may cause retinal toxicity. In this review, we summarize the underlying mechanisms, prevalence, risk factors, clinical characteristics, screening tests, treatments, and prognosis of HCQ retinopathy. Because HCQ retinopathy is rarely reversible, screening tests to determine the retinal toxicity prior to its development are important. The American Academy of Ophthalmology screening protocols for early detection were updated in 2013. However, as a different clinical type is found in Asian patients, predominantly the pericentral type of photoreceptor damage, rather than the traditional parafoveal type, we propose a modified screening protocol for detection of HCQ retinopathy in Korean and other Asian patients. (*J Rheum Dis* 2015;22:140-145)

Key Words. Hydroxychloroquine, Retina, Toxicity

서론

히드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)과 클로로퀸(chloroquine)은 4-아미노퀴놀론(4-aminoquinolone) 유도체로서 항말라리아 약제이다. 이들은 1950년대 초반부터 류마티스관절염과 전신홍반루푸스와 같은 류마티스질환이나 다형광발진(polymorphic light eruption), 만발성피부포르피린증(porphyrria cutanea tarda)과 같은 피부질환의 치료제로 사용되기 시작하였다[1]. 히드록시클로로퀸은 세포 내의 리소좀 pH를 증가시키고, 톨 유사 수용체(toll-like receptor)의 기능을 차단함으로써 수지상세포(dendritic cell)를 포함한 항원제시세포(antigen presenting cell)의 역할을 억제하여 전신 염증반응을 제어하는 효과를 가진다[2].

히드록시클로로퀸은 류마티스질환에서 항염증 작용을

위해 일반적으로 사용되는 표준용량의 요법에서도 몇 가지 부작용들이 보고되었다. 경미한 메스꺼움과 복통 및 설사가 가장 흔히 나타나는 부작용으로 알려져 있지만, 무엇보다도 심각한 합병증은 안구에 발생하는 부작용이다[1]. 1967년에 처음으로 히드록시클로로퀸의 망막독성에 대해 보고된[3] 이후 많은 연구들을 통하여 히드록시클로로퀸의 안구 부작용의 빈도와 그 정도가 클로로퀸에 비해 상대적으로 적은 것으로 알려졌다[4]. 이러한 부작용에 관한 차이가 현재 클로로퀸에 비해 히드록시클로로퀸이 치료제로 많이 사용되는 중요한 근거가 되었다.

히드록시클로로퀸에 의한 안구 독성은 크게 각막과 망막의 독성으로 분류된다. 각막 부작용으로는 나이테각막(cornea verticillata) 또는 운생각막(vortex keratopathy)과 같은 각막상피병변이 나타날 수 있으나, 이들은 약물의 용량과 관련성이 없으며, 약물을 중단한 후에는 회복이 가

Received : May 8, 2015, Revised : May 20, 2015, Accepted : May 20, 2015

Corresponding to : Joo Yong Lee, Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. E-mail : ophthalm@amc.seoul.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

능하다[5]. 그에 반해 망막의 독성은 잠재적으로 보다 더 심각한 시력 손실을 초래할 수 있고, 망막 독성의 정도는 약물의 용량과 복용 기간과 밀접한 관련성이 있다[1]. 망막의 독성이 진단된다면 약제를 중단하여 영구적인 시력 저하를 예방하는 것이 중요하다. 이러한 히드록시클로로퀸 망막병증은 진단 시의 중증도에 따라 다양한 양상으로 나타나고, 최근 연구들에 의하면 인종에 따라 망막 내 병변의 위치가 차이가 나는 등의 임상양상의 차이를 보이는 것으로 보고되고 있다[6,7]. 따라서 본 종설에서는 히드록시클로로퀸 망막병증의 다양한 임상양상과 인종에 따른 차이, 그리고 발병기전과 진단방법, 치료 및 예후 대하여 정리하고자 한다.

본 론

히드록시클로로퀸 망막병증의 발병기전

히드록시클로로퀸 망막병증의 발병기전에 대해서는 많은 연구가 이루어져 있지는 않지만, 크게 두 가지 이론으로 정리된다. 첫 번째는 히드록시클로로퀸이 광수용체(photoreceptor)를 포함하는 망막 세포들의 대사에 직접적인 영향을 줄 수 있다는 것이다. 히드록시클로로퀸을 복용한 동물에서 중심와주변부의 망막신경절세포(retinal ganglion cell)와 광수용체의 손상이 나타난 것으로 보고되었다[8]. 그 결과 광수용체의 외절(outer segment)의 식세포기능(phagocytosis)이 저하되고 이는 망막색소상피(retinal pigment epithelium)의 변성과 망막 조직 내부의 히드록시클로로퀸 축적을 더욱 촉진하게 된다[8]. 이러한 망막세포들의 대사에 미치는 영향은 히드록시클로로퀸에 의한 만성적인 망막 독성을 초래한다. 또 다른 기전으로는, 히드록시클로로퀸이 직접 멜라닌과 결합하여 망막색소상피 내에서 세포 독성을 유발할 가능성이 제시되었다[9]. 이러한 가설에 대해서는 이를 뒷받침할 수 있는 추가적인 연구가 필요하다.

히드록시클로로퀸 망막병증의 유병률

히드록시클로로퀸을 복용 중인 환자들을 대상으로 망막병증의 유병률에 대해 조사한 전향적인 연구는 현재까지 드물다. 주로 후향적인 연구들과 증례 보고들을 통해서 유병률이 산출되고 있고, 이들 각 연구에서 환자들의 약물 용량, 복용기간, 진단기준, 연구에 포함된 환자의 수도 다양하다. 그에 따라 지금까지는 일치되지 않는 넓은 범위의 다양한 유병률이 보고되어 왔다. 과거 초기의 연구에서는 유병률이 0.1% 이하의 매우 낮은 것으로 보고되었으나[4], 5년 이상 약물을 복용한 환자들을 대상으로 시행한 연구에 의하면 7.5%의 높은 유병률이 보고되기도 하였다[10]. 최근 국내 환자들을 대상으로 시행한 연구에서는 4.1%의 유병률을 보였다[6].

히드록시클로로퀸 망막병증 발병의 위험인자

다양한 요인들이 히드록시클로로퀸 망막병증의 발병에 영향을 미친다. 약물 용량과 복용기간을 포함하여, 환자의 연령, 체중, 간기능, 신장기능, 기저질환들이 관련된다[1,11]. 그 중에서도 약물 용량과 복용기간이 망막병증의 발병에 가장 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 하루에 히드록시클로로퀸을 400 mg 이하의 표준용량을 복용하거나 복용기간이 18개월 미만으로 총 누적용량이 200 g보다 적은 환자들에서 발병률은 5% 이하이지만, 누적용량이 1,000 g을 초과할 경우에는 누적용량이 증가할수록 발병률의 증가 폭이 커진다. 또한 누적용량이 많은 환자에서는 약물을 중단하여도 망막병증이 진행되는 비가역적인 특징을 가진다[10]. 누적용량이 히드록시클로로퀸 망막병증의 발병과 관련된 중요한 위험인자임에는 분명하지만, 그 용량에 대한 기준은 각 연구마다 다양하다. 누적용량 1,054~3,923 g에도 독성이 발생하지 않았다는 보고가 있는 반면에[12], 700 g에서도 발병하였다는 전향적인 연구 결과도 있다[13]. 최근 국내 연구에서도 독성 발병 환자들의 평균 누적용량은 991 g이었지만, 400 g 미만에서도 발병한 증례가 2예(22%)가 있었다[6]. 과거에는 표준 용량으로 10년 이하의 기간 동안 복용하였을 경우에는 망막병증이 발병할 위험성이 거의 없다고 보고되었으나, 다른 연구에서는 짧게는 1.9개월, 평균적으로 7년간의 약물복용 시 독성이 발생하였다고 조사되기도 하였다[8].

60세 이상의 고령이 히드록시클로로퀸 망막병증 발병의 위험요인으로 작용한다는 보고가 있으며[12], 이는 노화된 망막상피세포들이 정상적인 기능을 하지 못하여 약물의 축적이 가속화되고 추가적인 망막상피세포의 손상을 유도하는 과정으로 발생한다[14]. 또한 ABCA4 유전자의 변이가 있는 환자에서 히드록시클로로퀸 망막병증에 더욱 취약하다[15]. 그리고 히드록시클로로퀸은 주로 신장과 간에서 대사되기 때문에 심각한 신기능이나 간 기능 저하가 있는 환자에서 독성에 취약하다[9].

히드록시클로로퀸 망막병증의 임상양상

히드록시클로로퀸에 의한 망막병증의 임상양상은 매우 다양하게 나타난다. 여러 가지 검사들에서 이상 소견이 발견되더라도 불구하고 환자의 증상이 없는 경우도 있지만, 대부분의 환자는 시력저하, 시야 흐림, 중심 암점, 빛 번짐, 번시증 등의 증상을 호소한다. 많은 경우 황반부 중심의 시세포 및 망막색소상피 손상으로 인하여 특징적인 과녁모양표적황반병증(bull's eye maculopathy) 망막병증 소견을 보인다(Figure 1). 망막세포손상에 해당하는 부위의 시야손상이 동반되고, 진행된 경우에는 주변부 시야협착도 나타난다. 심한 황반부 변성에서는 색각 기능저하도 동반된다. 이러한 히드록시클로로퀸에 의한 망막독성의 임상양상은 인종에 따라 다르게 나타난다[6,7]. 우리나라를

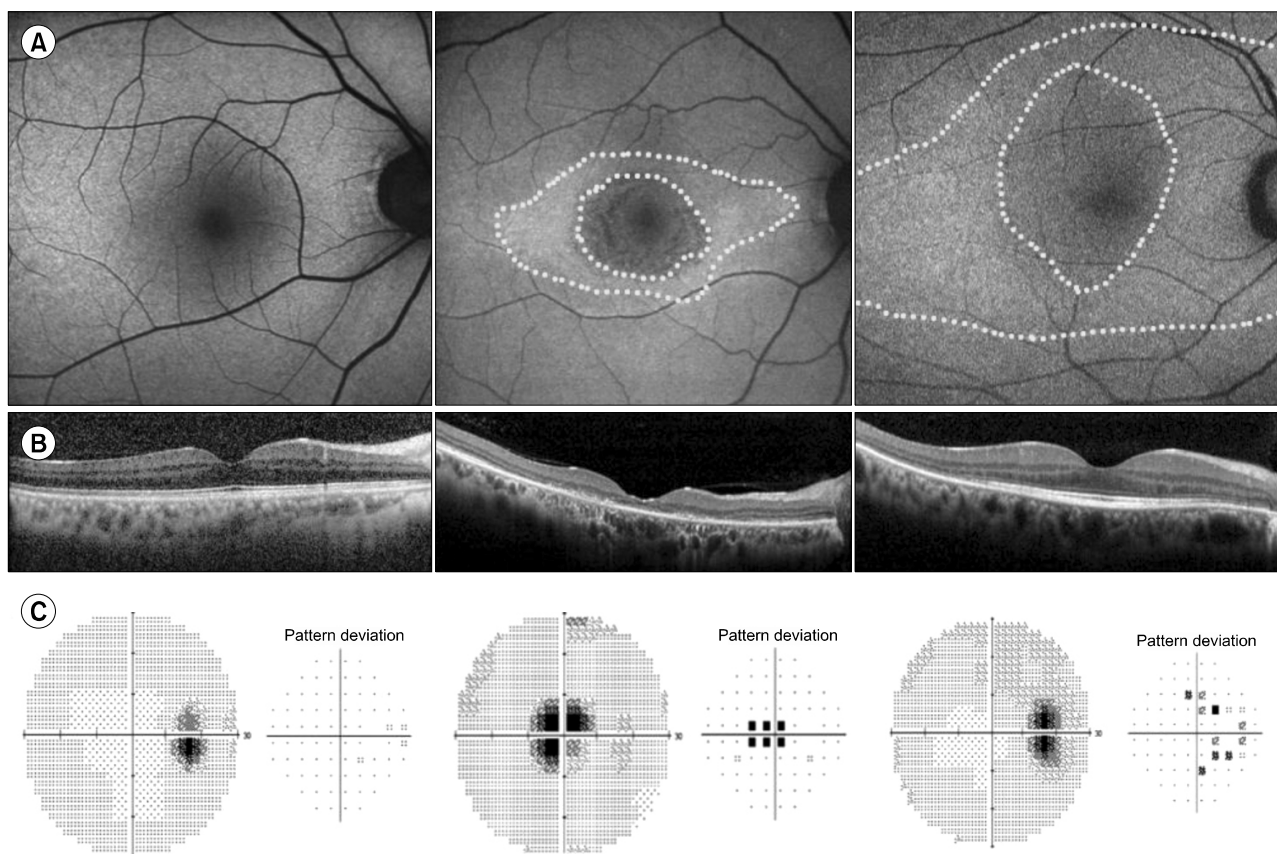


Figure 1. Comparisons of parafoveal type and pericentral type of hydroxychloroquine retinopathy. (A) Fundus autofluorescence images of normal (left), parafoveal type (middle), and pericentral type (right) hydroxychloroquine retinopathy. Hyperfluorescent area indicating the damage of retinal pigment epithelium was highlighted as dot line. (B) Spectral-domain optical coherence tomography images of normal (left), parafoveal type (middle), and pericentral type (right) hydroxychloroquine retinopathy. (C) 30-2 visual field tests of normal (left), parafoveal type (middle), and pericentral type (right) hydroxychloroquine retinopathy.

포함하는 아시아인에서는 전형적인 중심와주위(parafoveal) 유형이 아닌 중심와에서 보다 떨어진 위치에서 병변을 보이는 중심와주변(pericentral) 유형이 더 많이 나타난다 (Figures 1-3).

히드록시클로로퀸 망막병증의 선별검사

히드록시클로로퀸에 의한 망막병증이 발생하기 전에 이를 예방할 수 있다면 이상적이지만, 망막병증이 나타나기 전에 미리 예측할 수 있는 방법은 없다. 따라서 정기적인 선별검사들을 통해서 조기에 진단하고 망막병증의 진행을 최소화하는 것을 목표로 한다. 이러한 조기검사를 위한 가이드라인이 미국안과학회에서 소개되었고[9], 최근 개정되었다[16]. 간략하게 요약된 내용은 아래와 같다.

1) 간 기능 또는 신장기능 저하, 비만, 60세 이상의 고령, 과거 히드록시클로로퀸의 복용력이 있거나, 황반 질환이 선별검사서 발견된 경우는 고위험군으로 분류되며, 이들의 경우에는 매년 히드록시클로로퀸 망막병증에 대한

선별검사를 반드시 시행하여야 한다.

2) 고위험군에 포함되지 않는 저위험군의 경우에는 히드록시클로로퀸 복용을 시작한 후 처음 5년 동안은 선별검사가 매년 필요하지는 않지만, 환자가 중도 탈락되는 경우를 방지하고 매년 시행하는 선별검사에 적응하여 선별검사들의 신뢰성을 높이기 위해서 매년 정기적으로 선별검사를 시행하는 것을 추천한다.

3) 매우 드물게 심한 고위험군을 제외하고는 매년 1회의 선별검사만으로도 충분하며, 히드록시클로로퀸 망막병증을 피할 수 있다.

4) 히드록시클로로퀸 복용을 시작한 후 1년 이내에 아래와 같은 기저검사를 시행하여야 한다.

- (1) 교정시력 측정, 산동 후 망막검사, 각막검사를 포함 안과적 검사
- (2) 10도 범위 시야검사

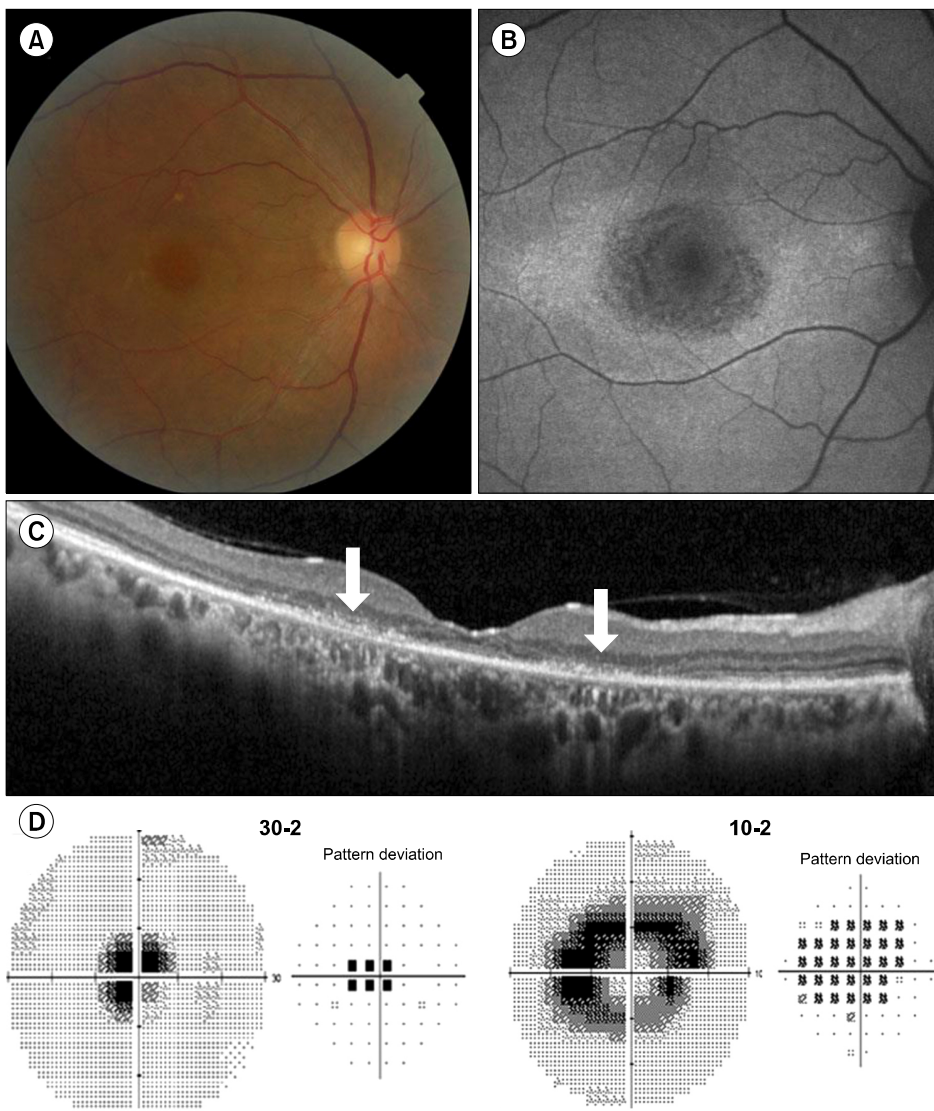


Figure 2. Parafoveal type hydroxychloroquine retinopathy. (A) Fundus photograph of typical bull's eye maculopathy. (B) Fundus autofluorescence image showing parafoveal hyperautofluorescence. (C) Spectral-domain optical coherence tomography images presenting parafoveal damages of photoreceptors and retinal pigment epithelium (arrows). (D) Central scotoma at 30-2 visual field test and ring scotoma in 10-2 visual field tests.

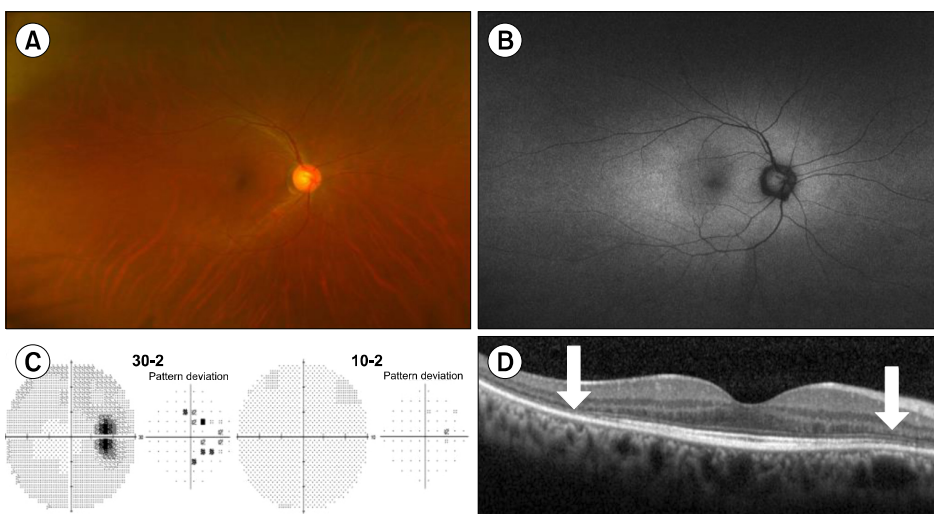


Figure 3. Pericentral type hydroxychloroquine retinopathy. (A) Fundus photograph of invisible typical bull's eye maculopathy. (B) Fundus autofluorescence image showing large hyperautofluorescent area involving optic disc at pericentral retina. (C) Pericentral scotoma at 30-2 visual field test, but normal 10-2 visual field test. (D) Spectral-domain optical coherence tomography images presenting pericentral damages of photoreceptors and retinal pigment epithelium (arrows).

- (3) 다초점 망막전위도 검사
- (4) 스펙트럴 영역 빛간섭단층촬영
- (5) 색각 기능검사(선택적)
- (6) 안저사진 또는 자가형광안저사진(선택적)
- (7) 형광안저검사(선택적)

그러나 아시아인의 경우 중심와주변(pericentral) 유형의 망막병증 발생 가능성이 높은 것으로 알려져 있어, 기존의 선별검사항목에 추가하여 보다 넓은 범위의 망막의 구조와 기능의 변화를 확인 할 수 있도록 30도 범위의 시야검사, 광각안저사진 또는 광각자가형광사진의 검사가 필요하다. 따라서 미국안과학회에서 추천하는 선별검사의 가이드라인을 국내에서는 차별적으로 적용하는 것이 바람직하다.

히드록시클로로퀸 망막병증의 예후

초기에 망막병증이 발견되어 약물을 중단한 경우 그 이후에 망막병증은 회복되지만, 선별검사를 받지 않아 표적 황반병증과괴모양 망막병증이 발병하거나 양안 중심 암점 증상까지 나타난 경우는 임상적으로 회복되는 경우는 드물고, 오히려 지속적으로 시력저하를 동반하는 망막색소상피의 탈색소 현상이 지속된다[9,17]. 히드록시클로로퀸 망막병증의 시력예후는 선별검사로 진단 받을 당시의 시점에서 병변의 정도에 따라 결정된다[18,19]. 망막병증의 진단 시점에서 환자가 특정 증상을 호소하는 경우는 이미 진행된 망막병증일 가능성이 높으며, 증상 발현 시점 시에 약물을 사용하고 있는 경우에는 향후 진행의 위험성도 높다[20]. 약물을 중단한 이후에도 10년에 걸쳐 서서히 진행되는 경우도 있으며, 약물 중단 이후 1년 후에도 망막병증이 진단되는 경우가 있어 경과 관찰에 주의를 요한다[8].

히드록시클로로퀸 망막병증의 치료

히드록시클로로퀸 망막병증에 대하여 약물을 중단하는 방법 이외에는 현재까지는 증명된 치료 방법은 없다. 약물의 중단 여부에 대해서는 치료 중인 전신질환 경과에 영향을 줄 수 있으므로, 류마티스내과 의사와 안과 의사와의 상의하에 결정되어야 한다. 히드록시클로로퀸은 약물의 대사와 배설이 비교적 느리기 때문에 약물 중단 후의 효과는 중단 이후 3~6개월이 지나야 나타난다[9]. 선별검사에서 초기의 히드록시클로로퀸 망막병증이 의심되는 경우라면 약물의 중단 없이 매 3개월마다 경과 관찰할 수 있지만, 표적황반병증이나 망막색소상피의 탈색소화 소견이 있을 시에는 즉시 약물을 중단하여야 한다. 약물을 중단한 경우라도 환자는 경과 관찰을 위해 3개월 후에 병원을 방문하여야 하며, 그 이후에는 소견이 안정화될 때까지 매년 정기적으로 경과 관찰한다.

결 론

히드록시클로로퀸은 류마티스질환과 피부질환에 대하여

사용되는 약제로서 망막세포의 대사에 영향을 미쳐서 독성 망막병증을 유발할 수 있다. 현재까지는 망막병증이 나타나기 전에 이를 미리 예방하거나 예측할 수 있는 뚜렷한 방법이 없으므로, 정기적인 선별검사들을 통해서 조기에 진단하고 독성의 진행을 최소화하는 것을 치료 목표로 한다. 특히 우리나라를 포함하여 아시아인에서는 병변의 위치가 중심와주위(parafoveal) 유형에 비해 중심와주변(pericentral) 유형의 망막병증이 많이 발생한다는 최근의 연구 결과를 반영하여, 국내에서 히드록시클로로퀸 사용환자를 대상으로 선별검사를 시행할 때는 2013년 미국안과학회에서 개정된 선별검사 중 일부 항목들을 수정하여 적용할 필요가 있겠다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol* 2008;23:201-9.
2. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23(2 Suppl 1):82-91.
3. Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol* 1967;64:245-52.
4. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997;40:1482-6.
5. Mäntyjärvi M. Hydroxychloroquine treatment and the eye. *Scand J Rheumatol* 1985;14:171-4.
6. Lee DH, Melles RB, Joe SG, Lee JY, Kim JG, Lee CK, et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology* 2015;122:1252-6.
7. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2015;122:110-6.
8. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006;12:294-304.
9. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:1377-82.
10. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol* 2011;129:30-9.
11. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1453-60.
12. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in

- massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* 1987;104:139-44.
13. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis* 1996;55:187-9.
 14. Falcone PM, Paolini L, Lou PL. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol* 1993;25:385-8.
 15. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol* 2001;131:761-6.
 16. Marmor MF. Efficient and effective screening for hydroxychloroquine toxicity. *Am J Ophthalmol* 2013;155:413-4.
 17. Wei LC, Chen SN, Ho CL, Kuo YH, Ho JD. Progression of hydroxychloroquine retinopathy after discontinuation of therapy: case report. *Chang Gung Med J* 2001;24:329-34.
 18. Brinkley JR Jr, Dubois EL, Ryan SJ. Long-term course of chloroquine retinopathy after cessation of medication. *Am J Ophthalmol* 1979;88:1-11.
 19. Easterbrook M. The ocular safety of hydroxychloroquine. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23(2 Suppl 1):62-7.
 20. Bienfang D, Coblyn JS, Liang MH, Corzillius M. Hydroxychloroquine retinopathy despite regular ophthalmologic evaluation: a consecutive series. *J Rheumatol* 2000;27:2703-6.