팜리뷰 + PHARM REVIEW
©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center

Drug Safety Report

약물 유발성 독성 황반병증

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

히드록시클로로퀸을 비롯하여 많은 약물이 황반독성 및 황반장애를 유발할 수 있다. 대부분의 독성 효과는 약물 투여 중단 시 가역적으로 회복되며 시력에 영향을 미치지 않거나 손상 정도가 경미하다. 그러나 일부 경우 약물에 의한 황반독성은 돌이킬 수 없는 시력 손실을 유발할 수 있으므로 그 기전과 유형, 초기 증상 등을 인식하는 것이 중요하다.

키워드

황반독성, 황반병증, 황반장애, 망막병증, 망막장애, 안구이상반응, 약물이상반응, 약물부작용, 히드록시클로로퀸, 프레가발린, 메틸프레드니솔론

약물 유발성 황반독성의 종류와 주요 원인 약물

1. 약물 유발성 황반독성의 종류와 증상

약물 유발성 황반독성(drug-induced toxic maculopathy)의 증상은 시력감소, 중심 또는 주변의 시야 변화, 색맹, 야맹증 등으로 나타나며 독성의 유형과 단계에 따라 다르나 대체로 양측성으로 나타난다. 초기 단계에는 대부분의 경우 안저(fundus)의 변화가 없거나 최소로 나타나는데 중기에서 후기 단계에 이르면 독성의 유형에 따라 증상이 다르게 나타날 수 있다.

표 1. 약물 유발성 황반독성의 유형과 중기~후기의 증상

유형	약물
색소성(pigmentary)	약물에 의한 망막색소상피(retinal pigment epithelium, RPE)의 파괴는 특징적으로 망막색소상피가 위축되거나 과다한 덩어리가 삽입되어 증식되는 형태로 나타나며 후기로 진행될 경우 망막 혈관을 약화시키고 시신경에 영향을 미칠 수 있음
결정형(crystalline)	일반적으로 중심와(foveal center)를 둘러싸고 있는 황반 주변의 결정으로 나타나며 망막부종과 관련될 수 있음. 이러한 결정은 다른 망막층(내부 망막)에 침착될 수 있으며 망막 혈관을 따라 위치하는 경향이 있음
황반부종 (macular edema)	전형적으로 황반을 중심으로 하는 투명한 액체의 방사형 낭포성 공간으로 나타남
포도막염(uveitis)	유리체염(vitritis)과 망막 혈관염으로 징후가 나타나며 그 정도는 매우 다양함
혈관 손상 (vascular damage)	약물에 의한 혈관 손상은 염증 및 수축에 의해 발생하며 일반적으로 미세동맥류, 면화반점(cotton-wool spots), 망막내 출혈, 부종, 염주정맥(venous beading), 모세관의 비관류(nonperfusion), 시신경 유두(optic disc)와 망막의 신생혈관 등을 유발함. 동맥폐색 발생 시 망막의 백색반점, 혈관약화 등이 나타날 수 있음
망막 주름	특정 약물에 의해 수정체-홍채의 횡격막이 전방으로 이동함에 따라 유리체가 견인되어 비롯될 수 있음. 이러한 환자는 전안방(anterior chamber)이 얕아져 일시적인 급성 근시 증상이 나타날 수 있음

약물에 의한 황반독성은 일반적으로 과량 투여에 의해 급성으로 나타나는 경우가 많으며 누적량이 황반 손상에 영향을 미치는 경우도 있다. 일반적으로 투여량, 사용기간, 신장 및 간 질환, 고령, 망막병증의 과거력, 다제약물사용(약물상호작용) 등의 영향을 받을 수 있으며, 개인에 따라 권장 용량에서도 황반독성이 나타날 수 있다.

예후와 관리에 있어 대부분 초기에는 시력 상실이 없거나 매우 경미하다. 독성 발생을 인지한 경우 가능하다면 약물을 중단해야 한다. 필요시 약물을 제거하기 위한 혈액 투석이나 신생혈관 등을 제거하기 위한 레이저 시술이 필요할 수 있다.

2. 약물 유발성 황반독성의 주요 원인 약물

약물 유발성 황반독성의 유형에 따른 주요 원인 약물의 계열과 성분은 [표 2]와 같다.

표 2. 약물 유발성 황반독성의 유형에 따른 주요 원인 약물

유형	약물 계열	성분
색소성(pigmentary)	항균성	클로파지민(clofazimine)
	항말라리아제	히드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)
	페노티아진계 항정신병제	클로르프로마진(chlorpromazine)
	킬레이팅 제제	데페록사민(deferoxamine)
	NSAIDs	인도메타신(indomethacin)
	진통제	펜토산폴리설페이트나트륨(pentosan polysulfate sodium)
결정형(crystalline)	카로티노이드	칸타잔틴(canthaxanthin)
	마취제	메톡시플루레인(methoxyflurane)
	미네랄	탈크(talc)
	항에스트로겐제제	타목시펜(tamoxifen)
황반부종 (macular edema)	면역조절물질 (immunomodulator)	핀골리모드(fingolimod)
	프로스타글란딘 유사체	라타노프로스트(latanoprost)
	비타민	니코틴산(nicotinic acid)
	항종양제	파클리탁셀(paclitaxel)
포도막염(uveitis)	BRAF 억제제	다브라페닙(dabrafenib), 베무라페닙(vemurafenib)
	체크포인트 억제제(면역항암제)	CTLA-4 억제제[이필리무맙(ipilimumab)], PD-1[펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab)], PD-L1[아테놀리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 더발루맙(durvalumab)] 등
혈관 손상 (vascular damage)	항생제	아미노글리코사이드계열(aminoglycosides)
	면역조절물질	인터페론(interferons)
광수용체(photoreceptor) 장애	항종양제	시스플라틴&카무스틴(cisplatin&carmustine)
	강심제(inotrope)	디곡신(digoxin)
	레티노이드	이소트레티노인(isotretinoin)
중심 장액맥락망막병증 (central serous choroidopathy)	코르티코스테로이드	모든 유형의 코르티코스테로이드[프레드니손(prednisone), 덱사메타손(dexamethasone) 등]
	MEK 억제제	셀루메티닙(selumetinib), 트라메티닙(trametinib), 레파메티닙(refametinib), 피마서팁(pimasertib), 코비메티닙(cobimetinib), 비메티닙(bimetinib)

* CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1

1) 색소성 황반병증

클로로퀸과 그 유도체인 히드록시클로로퀸은 류마티스 및 피부 질환, 말라리아 치료 등에 주로 사용된다. 히드록시클로로퀸의 허가사항에 따르면 모양체 병변으로 인한 시야의 흔들림, 망막이상, 부종 등으로 인한 각막의 예민성 저하, 각막혼탁 등이 나타날 수 있으며 드물게 색소침착의 변화를 수반하는 망막증과 시야장애가 나타날 수 있다. 초기에는 투여 중지 시 가역적으로 회복되나 증상을 무시하고 지속적으로 투여할 경우 중단 후에도 증상이 진행될 수 있으며 장기간 고용량 사용 환자에게서 드물게 비가역적인 망막 손상이 나타날 수 있다. 부종과 혼탁을 동반하는 각막의 변화도 나타날 수 있는데 시야 흔들림, 눈부심 등의 증상이 나타날 수 있으며 이러한 증상은 투여 중지 시 가역적으로 회복된다. 예를 들어 5.0mg/kg/일 미만의 용량에서 망막독성 위험은 치료 첫 5년 동안 1% 미만으로 낮지만 약물 사용 20년 후에는 20%로 증가한다. 클로로퀸, 히드록시클로로퀸을 투여하기 전, 기존에 황반병증이 있는지 눈 검사를 하도록 한다. 다른 위험이 없는 저용량 투여 환자는 5년마다, 고용량 장기 투여 환자, 신장애 환자, 타목시펜 투여 환자, 황반질환 등 주요 위험 요소가 있는 환자는 매년 눈 검사를 실시하도록 한다.

클로파지민은 피부의 미코박테리아(mycobacterial) 질환 치료에 사용되는 한센병(나병) 치료제이다. 클로파지민은 각막의 기질(stroma)과 결막에 결정을 축적시키고 시력에 상당히 영향을 미칠 수 있는 표적 색소성 황반병증(bull's-eye)을 유발할 수 있다. 약물 중단 시 망막병증이 개선되지 않을 수 있으나 대체로 질병의 진행은 중단되고 전안부(anterior)의 결정은 사라진다.

클로르프로마진은 페노티아진계 항정신병 제제이며 고용량 장기 투여 환자에게서 망막독성이 발생할 수 있다. 결막, 각막 상피, 수정체 전면부 등에 색소 침착이 나타날 수 있으며 망막 혈관이 약화될 수 있다. 시력저하 및 동공축소, 조절마비 등이 나타날 수 있으므로 고용량을 투여받는 환자의 경우 눈에 대한 모니터링이 필요하다. 치료를 위해 용량 감량, 투여 중단 등이 요구될 수 있다.

데페록사민은 혈색소침착증 등 만성 철분 축적, 급성 철분 중독, 만성 알루미늄 축적 등의 치료에 킬레이트 제제로 사용된다. 한편 데페록사민은 바깥망막층과 망막색소상피 기능에 필수적으로 필요한 구리를 킬레이팅함으로써 안구독성을 나타낼 수 있다. 백내장, 시신경병증, 패턴 이영양증(pattern dystrophy)과 유사한 망막색소상피 손상, 드물게 가성 노른자모양 병변(pseudo vitelliform lesions)이 나타날 수 있으며 경증 망막병증은 약물 투여 중단 시 회복되지만 장기간 노출된 경우 망막색소상피와 바깥망막층의 손상이 지속될 수 있다.

인도메타신은 비선택적 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase) 억제제로서 국소혈류조절에 중요한 여러 혈관 활성 물질의 생성을 감소시킨다. 드물지만 인도메타신은 황반 주변의 탈색을 유발할 수 있으며 망막 색소상피 반점, 색소 위축 등 여러 눈의 이상반응이 나타날 수 있다. 증상이 진행되면 시력저하, 시야 좁아짐, 망막전위검사(electroretinography, EGR) 이상 등이 나타날 수 있으며 치료 중단 시 시력은 부분적으로 회복되는 것으로 보고된 바 있다.

2) 결정형 황반병증

타목시펜은 초기 및 진행성 에스트로겐 수용체 양성·음성 유방암 치료에 사용되는 비스테로이드성 에스트로겐 길항제이다. 타목시펜에 의한 눈의 합병증은 드물지만 때때로 시력 이상, 드물게 각막 변화, 백내장, 망막증, 망막위축, 시신경위축 등의 시각장애가 나타날 수 있으므로 시력저하, 시야흐림 등이 나타나는 경우 안과 검사를 하고 이상이 있을 시 투여를 중지하도록 한다. 약물 중단 시 결정체 및 낭포 관련 변화는 회복되지만 외부 망막이 손상된 경우에는 회복되기 어려울 수 있다.

3) 혈관 손상

아미노글리코사이드 항생제는 관류를 방해하고 망막내 출혈 및 황반부종을 유발하는 혈관폐쇄성 망막독성을 지닌다. 그중 겐타마이신(gentamycin)은 안구독성이 가장 강하며 토브라마이신(tobramycin)과 아미카신(amikacin) 또한 안구독성을 나타낸다. 아미노글리코사이드 계열의 점안제는 안구독성을 유발하는 방부제를 함유할 가능성이 있으므로 유의하여 사용해야 한다.

4) 광수용체 장애

시스플라틴과 카무스틴은 DNA 복제를 억제하는 화학항암제이다. 이들은 망막내 출혈, 황반삼출물, 동맥 폐색 및 혈관염을 유발할 수 있으며 색소성 황반병증을 나타낼 수 있다. 시력저하, 광공포증 및 원추기능 장애 등의 증상이 나타날 수 있으므로 이들 약물을 투여하기 전에는 안구검사를 하여 기준선을 설정하고 화학항암요법과 관련한 망막병증을 모니터링하기 위한 후속 검사를 할 것을 권고한다.

디곡신은 나트륨-칼륨 ATPase 억제제로서 부정맥 및 울혈성 심부전 치료에 사용된다. 치료역이 좁으므로 독성 유발 가능성이 높고 일반적으로 시력, 색각(color vision), 광시증(photopsias) 등의 눈 이상반응이 나타날 수 있다. 디곡신은 눈의 광수용체, 망막 표피세포에서 ATPase를 억제하여 기능이 변화되고 원추기능장애를 유발할 수 있다. 대체로 시각장애는 디곡신 투여 중단 후 수 일에서 수 주 사이에 사라진다.

여드름 치료에 사용되는 이소트레티노인은 건성 각막염, 건성 결막염 등을 유발할 수 있다. 망막색소상피의 구조와 기능에 영향을 미칠 수 있으며 11-cis-retinal dehydrogenase를 억제하여 야맹증을 유발할 수 있다. 광수용체 기능 장애를 나타낼 수 있고 장액성 망막박리가 보고되기도 하였다. 손상된 시력은 약물 투여 중단 후 수개월에서 수년 내에 회복될 수 있다.

5) 중심 장액맥락망막병증

외·내인성 스테로이드는 중심 장액맥락망막병증과 강한 연관성이 있다. 외인성 스테로이드를 국소 및 전신 투여 시 경로와 관계없이 중심 장액맥락망막병증이 발생하는 것으로 나타났다. 이러한 망막 관련 이상은 약물 중단 시 회복된다.

사례연구: 약물 유발성 시각이상 이상사례

1. 히드록시클로로퀸 복용 후 시각 장애

> 대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 쇼그렌 증후군을 앓고 있는 61세 여성이 히드록시클로로퀸 투여 후 눈부심과 시야흐림 등 시각 장애를 호소한 사례가 있었다.

히드록시클로로퀸의 시각독성 발병기전에 대해 명확하게 밝혀진 바는 없으나 현재까지의 연구에 의하면 약물이 멜라닌과 결합하여 망막색소상피 내에 축적되어 독성을 유발하는 것으로 알려져 있다. 멜라닌은 음이온을 띄는 작용기가 많은 색소이므로 양이온성을 띠는 약물이나 다환방향족탄화수소와 인력을 잘 형성한다는 특징이 있다. 따라서 약물이 멜라닌에 결합하여 높은 농도로 축적될 경우 멜라닌이 일종의 저장고 역할을 하여 약물을 서서히 방출시키고 독성을 나타낸다는 이론이 있다. 멜라닌은 망막, 피부, 모발 등에 다량 분포하고 있어 해당 위치에서 독성을 나타낼 수 있다.

현재까지 알려진 히드록시클로로퀸의 시각독성 위험 인자는 총 다섯 가지로 높은 누적량, 오랜 투여 기간, 60세 이상의 연령, 유전자형과 관련하여 ABCA4(ATP-binding cassette, sub-family A) 유전자의 변이, 신장 및 간 기능이다.

히드록시클로로퀸에 의한 시각독성을 예방하는 방법은 주기적인 검사가 유일하다. 특히 초기에는 무증상일 가능성이 높으므로 정기적인 모니터링이 매우 중요하며 이 약 투여 전과 투여 후 3~6개월 간격으로 안과 검사를 하는 것이 좋다. 특히 하루 투여량이 6.5 mg/kg을 초과하거나 누적 투여량이 200 g 이상인 경우, 65세 이상 고령자인 경우, 시력이 나쁜 경우, 신기능 장애가 있는 경우에는 보다 빈번하게 안과 검사를 시행하도록 한다.

2. 프레가발린 복용 후 황반변성 악화

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 황반변성으로 인해 불편을 겪고 있던 72세 여성이 좌골신경통 완화를 위해 프레가발린 75 mg을 복용한 후, 황반변성 증상이 급격히 악화되는 것을 느끼고 병원 진료 시 상담하여 25 mg로 감량한 사례가 있었다.

프레가발린 복용 후 흐린 시야, 복시, 안구 통증, 광시증, 안구 자극 등의 이상반응이 나타날 수 있다. 프레가발린에 의한 장액성 황반박리 또는 황반경색(infarct)은 프레가발린에 의해 맥락막의 혈관 투과성이 증가했기 때문으로 추정된다. 프레가발린에 의한 혈관 투과성 증가는 황반부종을 유발할 수 있다.

이 외에도 황반부종을 유발할 수 있는 대표적인 약물로는 혈당강하제인 티아졸리딘디온(thiazolidinedions) 계열의 약물, 재발성 다발성 경화증 치료제인 핀골리모드, 항암제인 타목시펜과 탁세인 제제(taxanes; 파클리탁셀, 도세탁셀 등), 고용량의 니아신(niacin), 점안제 중에서는 프로스타글란딘 유사체, 에피네프린, 티몰롤(timolol) 등이 있다. 한편 점안제에 포함되는 안과용 보존제 또한 황반부종을 유발할 수 있다.

3. 메틸프레드니솔론 복용 후 망막장애 발생

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 손의 습진과 만성적인 피부 가려움증에 의해 메틸프레드니솔론 4 mg을 3년 이상 사용한 54세 남성환자가 갑자기 눈이 보이지 않아 안과 진료를 받은 후 상급 종합병원으로 전원된 사례가 있었다. 환자는 스테로이드제 장기 복용에 의한 망막수포 발생을 진단받았고 3개월 동안 안구 내 주사(intravitreal injection) 등의 치료를 통해 회복되었으며 이후 스테로이드제 대신 알리트레티노인(alitretinoin)을 사용하기로 하였다.

코르티코스테로이드가 유발할 수 있는 대표적인 망막질환으로 중심 장액맥락망막병증(central serous chorioretinopathy, 이하 CSCR)이 있다. CSCR은 전신 작용 코르티코스테로이드 사용 시 발생할 수 있는 망막질환이나 흡입, 비강, 경막 외, 관절 내, 피부, 안구 주위 등에 국소적으로 사용할 때에도 발생 가능한 것으로 보고되었다. CSCR은 안저(fundus)의 후두극(posterior pole)에 망막하액(subretinal fluid)이 축적되어 생기는 질환이며 궁극적으로 망막박리를 일으킬 수 있다. CSCR은 일반적으로 한쪽 눈에 영향을 미치며 시야흐림 또는 시야왜곡 증상 등을 나타내는데 그 기전이 명확히 밝혀져 있지는 않지만 전신 작용 코르티코스테로이드, 임신, 쿠싱증후군 등에 의해 눈의 코르티솔이 영향을 받아 나타나는 것으로 여겨지고 있다. 시야흐림은 CSCR의 증상이지만 동시에 스테로이드 치료의 이상반응으로도 나타날 수 있으며 백내장, 녹내장 등 다양한 원인에 의해 나타날 수 있으므로 코르티코스테로이드 치료 시 시야흐림 또는 어떠한 형태로든 시각장애를 경험한 환자는 즉시 전문가에게 알리고 안과 전문의의 진료를 받아야 한다.

약사 Point

- 히드록시클로로퀸, 클로파지민, 클로로프로마진, 데페록사민, 인도메타신, 타목시펜, 아미노글리코사이드 항생제 시스플라틴&카무스틴, 디곡신, 이소트레티노인, 스테로이드제제 등은 황반독성을 유발할 수 있으므로 복용 시 눈의 변화를 세심하게 살펴야 한다.
- 약물에 의한 황반독성은 주로 투여 중단 시 회복되는 가역적인 증상이나 약물을 중단하지 않을 경우 누적 복용량 등에 따라 비가역적인 시력 손상으로 이어질 수 있다.
- 황반독성을 유발할 수 있는 약물 복용 시 환자가 정기적인 안과 검사를 시행하도록 권고하는 것이 좋다.

참고문헌

1. "의약품 상세정보", 약학정보원, https://www.health.kr
2. Campagnoli, T. R., & Smiddy, W. E. (2016). Drug-Induced Toxic Maculopathies. Manual of Retinal Diseases, 433-438. doi:10.1007/978-3-319-20460-4_86

3. Khan, M. J., Papakostas, T., Kovacs, K., & Gupta, M. P. (2020). Drug-induced maculopathy. Current Opinion in Ophthalmology, Publish Ahead of Print. doi:10.1097/icu.0000000000000714
4. Tanyıldız, B., Kandemir, B., Mangan, M. S., Tanrıntız, A., Göktaş, E., & Şimşek, Ş. (2018). Bilateral Serous Macular Detachment After Attempted Suicide with Pregabalin. Turkish journal of ophthalmology, 48(5), 254-257. https://doi.org/10.4274/tjo.70923
5. Makri, O. E., Georgalas, I., & Georgakopoulos, C. D. (2013). Drug-induced macular edema. Drugs, 73(8), 789-802. https://doi.org/10.1007/s40265-013-0055-x
6. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (2017). Corticosteroids: rare risk of central serous chorioretinopathy with local as well as systemic administration. Drug Safety Update volume 11 issue 1, August 2017: 2.

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).