에탐부톨 유발 독성 시신경병증과 동반된 철결핍성 빈혈에 의한 허혈시신경병증

Ischemic Optic Neuropathy Caused by Iron Deficiency Anemia Accompanied by Ethambutol-induced Toxic Optic Neuropathy

왕리령¹ · 송희준¹ · 정영희² · 이주연¹

Li Lyung Wang, MD¹, Hee Jun Song, MD¹, Young Hee Jung, MD², Ju-Yeun Lee, MD¹

한양대학교 의과대학 명지병원 안과학교실¹, 한양대학교 의과대학 명지병원 신경과학교실²

Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, Hanyang University College of Medicine¹, Goyang, Korea

Department of Neurology, Myongji Hospital, Hanyang University College of Medicine², Goyang, Korea

Purpose: To report a case of ischemic optic neuropathy caused by iron deficiency anemia (IDA) accompanied by ethambutol-induced toxic optic neuropathy.

Case summary: A 64-year-old female patient presented with declining visual acuity. Four months prior, she had been taking ethambutol daily for tuberculosis. Corrected visual acuity was 0.3 in both eyes and a central visual field defect was revealed in visual field tests. In the color vision test, the right eye scored three and the left eye scored two. Ethambutol was stopped immediately under suspicion of toxic optic neuropathy; however, the corrected visual acuity gradually worsened to 0.05 in the right eye and the finger count was 50 cm in the left eye. The patient's blood test showed signs of IDA. After 5 months of IDA treatment, the blood test results returned to the normal range and corrected visual acuity improved to 0.5 in both eyes. However, focal atrophy of the ganglion cell-inner plexiform layer was observed, requiring close monitoring of optical coherence tomography findings.

Conclusions: Ischemic optic neuropathy due to IDA may occur in a short period of time and may be difficult to diagnose if accompanied by ethambutol-induced toxic optic neuropathy. In the case of patients with progressive vision loss, prompt diagnosis and careful monitoring in follow-up evaluations are required.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(11):1399-1405

Keywords: Ethambutol, Iron deficiency anemia, Ischemic optic neuropathy, Toxic optic neuropathy

에탐부톨은 결핵균 혹은 마이코박테리움 아비움 복합체 (mycobacterium avium complex) 감염의 일차 치료제로 쓰이는 약제로, 독성 시신경병증을 일으키는 대표적인 약제

이다. 에탐부톨에 의한 시신경병증은 이를 복용한 환자의 1-5%에서 복용 후 수일에서 수개월 후 발생된다고 알려져 있다.¹ 이 환자들은 streptomycin, chloramphenicol, linezolid에 의한 시신경병증과 비슷한 임상양상을 보이며, 특징적으로 초기에 색각이상과 양안의 점진적인 시력저하를 호소한다. 일반적으로 약제를 끊으면 증상이 서서히 회복되나, 진단이 늦어지면 비가역적인 시력손상이 발생할 수 있기에 World Health Organization (WHO) 지침에 따르면 에탐부톨에 의한 시신경병증이 발생한 경우 즉시 약제를 끊고 경과를 볼 것을 권유하고 있다.²

빈혈과 관련된 시신경병증은 흔하지 않지만, 점진적 시

■ Received: 2020. 4. 7. ■ Revised: 2020. 6. 1.

■ Accepted: 2020. 10. 23.

■ Address reprint requests to **Ju-Yeun Lee, MD**
Department of Ophthalmology, Myongji Hospital, #55
Hwasu-ro 14beon-gil, Deogyang-gu, Goyang 10475, Korea
Tel: 82-31-810-6250, Fax: 82-31-810-0500
E-mail: leejy5293@gmail.com

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

© 2020 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.

력저하와 비가역적인 시신경의 손상이 야기될 수 있어 주의를 요한다. 이전 연구자들에 따르면 흡연, 소장절제, 장기간의 채식 섭취 등으로 인한 악성 빈혈로 인하여 시신경병증이 유발될 수 있다고 되어있으며, 간경화나 영양 결핍으로 인한 철결핍성 빈혈로 발생한 허혈시신경병증 사례도 보고되어 있다.^{3,4} 이러한 시신경병증은 다른 시신경병증과 구별되는 뚜렷한 증상이 없고 초기에 안과 검사상 진단하기 쉽지 않기 때문에 간과하기 쉬운 질환이다. 특히 다른 종류의 시신경병증이 동반된 경우에는 감별해내기 쉽지 않다. 저자들은 본원에서 에탐부톨에 의한 시신경병증과 영양 부족으로 인한 시신경병증이 동반되어 에탐부톨 약제 중단 이후에도 오랜 기간 시력저하가 진행되다가 빈혈 치료와 적절한 영양섭취 후 호전 양상을 보이는 사례를 경험하였기에, 문헌 고찰과 함께 보고하려고 한다.

증례보고

64세 여자 환자가 한 달 전 어지럼증과 구토 발생 후 서서히 시작된 양안 무통성 시력저하와 청력저하를 주소로 타 병원을 거쳐 내원하였다. 환자는 본원 병력취취상 내원 4개월 전부터 결핵 진단 하에 Isoniazid 450 mg, Rifampin 900 mg, Ethambutol 800 mg (13.5 mg/kg/day)을 매일 복용 중이었다. 과거 병력상 암이나 기타 내과 질환 및 흡연력은 없었

다. 결핵 진단 초기에 약을 먹으면서 입맛이 떨어져 몸무게가 1달 동안 8 kg 빠졌으며, 그때부터 거의 식사를 하지 않고 물만 마시고 생활하거나 하루 한 끼, 밥 반 공기만 먹었다고 하였다. 본원 내원시 시행한 이학적 검사상 교정시력은 우안 0.3, 좌안 0.3이었다. 안통 및 두통은 없었으며, 동공반사, 상대구심동공운동장애검사, 안구운동검사 및 전안부에 대한 세극등검사상 백내장 외 특이 소견은 없었다. 시야검사상 양안에서 중심시야 결손이 관찰되었으며, mean deviation (MD) 값은 우안 -4.08 dB, 좌안 -5.34 dB이었고 pattern standard deviation (PSD) 값은 우안 2.70 dB, 좌안 2.93 dB이었다. 안저검사상 양안 시신경유두의 경미한 충혈 소견과 빛간섭단층촬영상 신경섬유층의 부종 소견이 관찰되었으며, 망막신경섬유층 촬영상 신경섬유층의 결손은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 한천식 한식색각검사표는 우안 3개를 맞추었고, 좌안은 2개를 맞추었다. 에탐부톨 복용으로 인한 독성 시신경병증 의심하, 진료 후 내과에 의뢰하여 진료 당일 에탐부톨 복용을 바로 중단하였고, 이후 환자는 자의로 결핵 약제를 모두 중단하였다. 기타 신경학적 질환을 감별하기 위해 안구 및 뇌 동정맥에 대한 자기공명영상검사를 시행하였고 검사 결과상 이상 소견은 관찰되지 않았으며, 뇌압 상승을 시사하는 뇌실의 변화는 관찰되지 않았다. 레버 시신경위축(Leber optic atrophy), 시신경위축-1 (optic atrophy-1) 유전자검사 및 아쿠아포린4 (Aquaporin-4) 항체, 자

Figure 1. The initial optical coherence tomography findings, fundus photographs, and visual field tests. (A, C) The swelling of nerve fiber layer was shown in both eyes, but the defect of nerve fiber layer was not detected in both eyes. (B) The optic disc was slightly congested. (D) Central visual field defect was revealed in both eyes and pattern standard deviation was 2.70 dB in right eye, 2.93 dB in left eye.

Figure 2. The optical coherence tomography findings and visual field tests. Eighty two days after the initial presentation, (A, B) the aggravation of swelling in nerve fiber layer was shown in both eyes and (C) the result of visual field tests was aggravated.

Figure 3. The optical coherence tomography findings and visual field tests. After treatment for anemia (A, B), The swelling of nerve fiber layer was much improved but the focal atrophy of ganglion cell-inner plexiform layer was shown in both eyes and (C) the result of visual field tests was much improved.

가면역 항체 그리고 부신생물(Paraneoplastic) 항체는 음성 소견을 보였다.

약을 끊고 경과 관찰 82일 후 양안 교정시력은 우안 0.2, 좌안 0.1로 더욱 악화되었다. 빛간섭단층촬영상 신경섬유층의 부종 소견은 더욱 악화되었으며(Fig. 2), 패턴 시유발 전위검사상 좌안에 더 뚜렷한 양안 p100과 지연이 관찰되었다. 동반된 어지럼증과 구토 증상에 대해 신경과 진료 후 기타 검사를 위해 입원했을 때 교정시력은 우안 0.05, 좌안 안전수지 50 cm였으며, 빛간섭단층촬영상 신경섬유층의 부종 소견은 더욱 악화되었다. 시야검사는 시력악화로 인한 협조도 저하로 시행하지 못하였고, 한천석 한식색각검사표는 우안 1개를 맞추었고, 좌안은 맞추지 못했다. 혈액 검사 결과 백혈구 수 및 혈소판 수는 정상 범위였으나, 혈액색소(hemoglobin) 8.0 g/dB, 적혈구용적률(hematocrit) 28.6%로 감소되어 있었으며, 트랜스페린 포화도(transferrin saturation) 6.7%, 혈청철(serum iron) 23 µg/dL로 매우 감소되어 있어 WHO 기준 중등도 철결핍성 빈혈 소견이 관찰되었다. 비타민 B12는 555.3 pg/mL, 엽산은 6.4 ng/mL로 정상 범위였다. 뇌척수액검사, 혈액응고검사, 혈액도말검사 소견은 정상이었다. 환자는 입원 직전까지 지속적인 시력 악화 증상을 호소하다가, 입원 중 병원에서 제공되는 식사를 세 끼 규칙적으로 하고 빈혈약(Ferrous Sulfate 256 mg)을 복용한 직후 주관적인 시력 증상이 먼저 호전되기 시작했으며 빛간섭단층촬영상 신경섬유층의 부종 소견도 점차 완화되기 시작했다. 퇴원 후에도 종합비타민과 함께 빈혈약을 복용하였으며, 규칙적인 식사 일기를 써올 것을 지시하였다. 환자는 이후 지시를 충실히 이행하였다. 빈혈과 영양 치료 시작 5개월 후 교정시력은 양안 0.5까지 호전되었고, 한천석 한식색각검사표는 양안 각각 10개를 맞추었으며, 혈액검사 결과는 혈액색소(hemoglobin) 12 g/dL, 적혈구용적률(hematocrit) 35.9%, 트랜스페린 포화도(transferrin saturation) 26.4%, 혈청철(serum iron) 72 µg/dL로 모두 정상 범위로 회복되었다. 빛간섭단층촬영상 신경섬유층의 부종은 호전되었으나 신경절세포-속열기층의 손상 소견이 관찰되어(Fig. 3) 추후 지속적인 경과 관찰 예정이다.

고 찰

에탐부톨로 인한 독성 시신경병증은 에탐부톨의 대사산물이 미토콘드리아 내의 전자 수송 및 세포 산화 대사 과정에 중요한 역할을 하는 시토크롬 c 산화효소(cytochrome c oxidase)의 보조인자인 구리의 이용을 감소시켜, 그 결과 시신경섬유의 미토콘드리아 기능 부전으로 인한 시신경의 축삭 수송 장애에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 이

독성 시신경병증이 발생한 경우 시력 증상은 약제를 끊으면 호전되지만 고령의 경우 회복 예후가 좋지 않다고 보고되어 있으며, 대부분의 경우 시력은 0.05 미만으로 떨어지지 않는다고 알려져 있다.⁵ 에탐부톨은 구강 복용 후 75-80%가 소화기관을 통해 흡수되며 초기 복용량의 50%가 소변을 통해 배출되는데,⁶ 임상적으로 복용 중지 후 약제가 다 배출되기까지 시력저하는 다소 진행할 수 있다. 본 증례에서는 병력청취상 에탐부톨 복용 약 3개월 후 시력저하가 시작되었고, 복용 4개월 후 내원했을 때 즉시 에탐부톨을 끊은 이후에도 점진적으로 시력이 악화되어 약제 배출 기간과 초반 악화 가능성을 고려하고 몇 주 더 경과 관찰을 하였다. 그러나 약제 중단 3개월 후에도 에탐부톨로 인한 독성 시신경병증에서 비교적 초기에 관찰되는 신경절세포-속열기층의 손상소견이 관찰되지 않았고,^{7,8} 이전에 보고되어 있는 평균적인 시력 회복 시기를 지나도 시력과 신경섬유층의 부종이 지속적으로 악화되는 소견을 보였다.⁹ 또한 빈혈 치료 직전 시력은 안전수지로 측정되어, 독성 시신경병증에 의한 일반적인 시력저하 수준보다 더 악화된 소견을 보였다. 따라서 독성 시신경병증의 회복이 지연되고 있는 가능성 이외 시신경병증을 악화시킬 수 있는 다른 원인들에 대해 다각도로 평가를 하였고, 철결핍성 빈혈과 관련된 허혈시신경병증을 추가로 진단하였다. 본 증례에서 환자는 결핵 이외에 기타 내과 질환이 없었으며, 안저검사상 시신경은 경미한 충혈 소견을 보였으나 이미 빛간섭단층촬영상 망막신경섬유층의 부종이 심하였고, 시력저하와 함께 양안의 중심시야 장애 및 초기 색각이상 등 전형적인 독성 시신경병증의 소견을 보였기에 임상양상만으로 동반된 다른 시신경병증의 감별이 쉽지 않았다.

철결핍성 빈혈은 영양섭취가 적절히 이루어지는 정상인에서는 흔히 발생되지 않으나, 비정상적인 식이로 영양섭취가 극심하게 부족한 경우 발생할 수 있다. 전 세계적으로 보고되는 몇몇 역학연구에 따르면 철결핍성 빈혈은 종종 영양섭취의 문제로 인해 발생하며, 소아와 월경의 영향을 받는 청소년기 여성에게서 가장 이환율이 높다고 알려져 있다.^{10,11} 본 증례의 환자는 결핵 진단 초기 본원에서 시행했던 혈액검사상 빈혈 소견이 보이지 않았기에, 결핵 약을 복용하기 시작하면서 초기 몇 달간 영양섭취가 제대로 되지 않아 단기간의 급격한 영양 결핍에 의해 철결핍성 빈혈이 발생했을 것이라 생각된다.

망막의 정맥순환 시스템은 낮은 혈류 속도와 높은 혈관 저항성을 가진다고 알려져 있어, 혈액학적 문제에 의해서 정맥혈류가 정체되거나 혈전이 발생하는 경우 망막과 시신경의 혈류 순환에 중대한 영향을 미칠 수 있다.¹² 심한 빈혈의 경우, 정맥 혈관 내피세포의 기능 부전과 저산소증으로

인한 적혈구의 변형이 이차적으로 망막과 시신경의 혈류장애를 발생시킬 수 있다고 보고되었는데, Kacer et al⁴은 철결핍성 빈혈을 가진 환자에서 망막중심정맥폐쇄와 허혈시신경병증이 동시에 발생한 사례를 통해 혈색소 9.4 g/dB, 적혈구용적률 30.5%로 빈혈이 경미한 경우에도 망막과 시신경의 허혈성 질환이 발생할 수 있다고 하였다. 더불어 다수의 이전 연구자들은 철결핍성 빈혈 환자에서 양안의 시신경부종을 보고하였는데,¹³⁻¹⁵ 이는 여성에서 더 많이 발생하며, 두통과 구토를 빈번하게 동반하지만 두개내압은 정상일 수 있다고 언급하였다. 이들 연구에 따르면 시신경부종은 헤모글로빈 저하로 인한 빈혈성 산소 결핍과 동시에 철효소인 시토크롬 산화효소(cytochrome oxidase)의 부족으로 인한 조직독성 무산소증에 의해 발생할 수 있으며, 빈혈 치료와 함께 헤모글로빈 수치가 정상화됨에 따라 시신경의 부종이 유의하게 감소되었다고 하였다. 본 증례의 환자는 빈혈과 관련된 전신질환은 없었으나, 이전 연구자들이 발표했던 증례보다 심한 중등도의 빈혈 소견을 가지고 있었으며, 특징적으로 철결핍성 빈혈 진단을 받고 관련된 치료와 적절한 영양공급을 받게 되자, 치료 직후 바로 주관적인 시력호전이 시작되었다. 또한 이전 연구들에서 보고한 것처럼 헤모글로빈 수치가 정상화됨에 따라 신경섬유층의 부종도 유의하게 호전 추세를 보였다. 이를 바탕으로 본 증례에서는 결핵 약제 독성으로 인해 발생한 시토크롬계 효소 이상과 이로 인해 취약해진 시신경이 철결핍성 빈혈로 인한 산소 결핍에 보다 민감하게 반응하면서 기존의 독성 시신경병증보다 더욱 심하게 악화되었던 것으로 사료되며, 동반된 빈혈로 인한 시신경병증은 적절한 치료와 영양섭취로 다소 호전될 수 있기 때문에 이를 의심하고 적절하게 진단하는 것이 중요하다.

임상 경과 관찰 중 본 증례의 환자는 시신경부종이 점차 완화되며 양안의 시력이 0.5까지 회복되었고, 빛간섭단층촬영상 신경절세포-숙열기층의 손상이 다소 관찰되었다. 이는 시력저하 증상으로부터 진료 후 에탐부톨을 중단할 때까지 1개월가량 지연되었기에 약제 독성에 의한 축삭 손상을 반영하는 비가역적인 손상인 것으로 생각되며, 다른 시신경병증이 동반되면서 신경섬유층의 부종이 느리게 호전되어 전형적인 에탐부톨에 의한 독성 시신경병증의 단독 사례보다 더 늦게 나타난 것이라 추측된다.

결론적으로, 철결핍성 빈혈에 의한 허혈시신경병증은 빈혈과 관련된 다른 전신적인 내과 질환 없이 단기간에 발생할 수 있다. 또한 본 증례와 같이 에탐부톨에 의한 독성 시신경병증과 철결핍성 빈혈로 인한 시신경병증은 동반될 수 있으며 감별이 어렵기 때문에 임상양상에서 보이는 단서를 기초로 가능한 시신경병증에 대한 폭넓은 평가와 적절한

대처가 필수적일 것이다. 덧붙여 점진적 시력저하로 오는 환자들의 진료를 볼 때, 병력청취상 명확한 시력저하의 요인이 있더라도 면밀한 병력청취와 함께 다각도로 의심을 하고 평가하여 비가역적인 변화가 발생하기 전에 신속히 진단하고 적절히 치료하는 것이 중요하다는 점을 시사한다.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J* 2017;49:1602308.
- 3) Humbertjean-Selton L, Selton J, Riou-Comte N, et al. Bilateral optic neuropathy related to severe anemia in a patient with alcoholic cirrhosis: a case report and review of the literature. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:417-23.
- 4) Kacer B, Hattenbach LO, Hörle S, et al. Central retinal vein occlusion and nonarteritic ischemic optic neuropathy in 2 patients with mild iron deficiency anemia. *Ophthalmologica* 2001;215:128-31.
- 5) Miller NR, Prem Subramanian, Vivek Patel. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology: the essentials, 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015;1502-4.
- 6) Peets EA, Sweeney WM, Place VA, Buyske DA. The absorption, excretion, and metabolic fate of ethambutol in man. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:51-8.
- 7) Han J, Byun MK, Lee J, et al. Longitudinal analysis of retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:2293-9.
- 8) Heng JE, Vorwerk CK, Lessell E, et al. Ethambutol is toxic to retinal ganglion cells via an excitotoxic pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:190-6.
- 9) Lee JY, Choi JH, Park KA, Oh SY. Ganglion cell layer and inner plexiform layer as predictors of vision recovery in ethambutol-induced optic neuropathy: a longitudinal OCT analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:2104-9.
- 10) Szarfarc SC, de Souza SB. Prevalence and risk factors in iron deficiency and anemia. *Arch Latinoam Nutr* 1997;47(2 Suppl 1):35-8.
- 11) de Oliveira JE, Ventura S, Souza AM, Marchini JS. Iron deficiency anemia in children: prevalence and prevention studies in Ribeirão Preto, Brazil. *Arch Latinoam Nutr* 1997;47(2 Suppl 1):41-3.
- 12) Kirkham TH, Wrigley PF, Holt JM. Central retinal vein occlusion complicating iron deficiency anaemia. *Br J Ophthalmol* 1971;55:777-80.
- 13) Forster HS. Optic disc edema due to iron deficiency. Occurrence with normal cerebrospinal fluid pressure. *Conn Med* 1985;49:290-2.
- 14) Saleh T, Green W. Bilateral reversible optic disc oedema associated with iron deficiency anaemia. *Eye (Lond)* 2000;14:672-3.
- 15) Trujillo MH, Desenne JJ, Pinto HB. Reversible papilledema in iron deficiency anemia. Two cases with normal spinal fluid pressure. *Ann Ophthalmol* 1972;4:378-80.

= 국문초록 =

에탐부톨 유발 독성 시신경병증과 동반된 철결핍성 빈혈에 의한 허혈시신경병증

목적: 에탐부톨에 의한 시신경병증과 철결핍성 빈혈에 의한 시신경병증이 동반된 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 64세 여자 환자가 한 달 전부터 서서히 시작된 양안의 무통성 시력저하를 주소로 내원하였다. 4개월 전부터 결핵 치료를 위해 에탐부톨을 매일 복용 중이었다. 교정시력은 양안 0.3으로 측정되었으며, 시야검사상 양안 중심시야 결손이 관찰되었다. 색각검사는 우안 3개, 좌안 2개를 맞추었다. 에탐부톨 복용으로 인한 독성 시신경병증 의심하 약물 복용을 바로 중단하였으나, 교정시력은 점차 악화되어 우안 0.05, 좌안 안전수지 50 cm로 떨어졌다. 환자의 혈액검사 결과 철결핍성 빈혈 소견을 보여 치료를 시작하였고, 5개월 후 혈액검사 결과 정상으로 회복되고 교정시력 양안 0.5까지 호전되었으나, 빛간섭단층촬영상 신경절세포-속열기층의 손상이 관찰되어 추후 지속적인 경과 관찰 예정이다.

결론: 철결핍성 빈혈에 의한 허혈시신경병증은 단기간에 발생할 수 있으며, 에탐부톨에 의한 독성 시신경병증과 동반되어 감별이 어려울 수 있다. 점진적 시력저하로 오는 환자들의 경우, 명확한 시력저하의 요인이 있더라도 다각도로 평가하여 신속히 진단하고 치료하는 것이 중요하다.

〈대한안과학회지 2020;61(11):1399-1405〉

왕리령 / Li Lyung Wang

한양대학교 의과대학 명지병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Myongji Hospital, Hanyang University
College of Medicine