

## 유병기간이 짧은 눈물길 협착 환자에서 점안 스테로이드제의 효과에 관한 연구

### The Effectiveness of Topical Steroid Instillation in Patients with Recently Developed Nasolacrimal Drainage Stenosis

김용대<sup>1</sup> · 김남주<sup>1,2</sup> · 정호경<sup>1,3</sup> · 곽상인<sup>1,4</sup>

Yong Dae Kim, MD<sup>1</sup>, Nam Ju Kim, MD<sup>1,2</sup>, Ho Kyung Choung, MD<sup>1,3</sup>, Sang In Khwang, MD<sup>1,4</sup>

서울대학교 의과대학 안과학교실<sup>1</sup>, 분당서울대학교병원 안과<sup>2</sup>, 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 안과<sup>3</sup>,  
서울대학교병원 임상의학연구소 서울인공안구센터<sup>4</sup>

*Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea*

*Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital<sup>2</sup>, Seongnam, Korea*

*Department of Ophthalmology, Seoul Municipal Government-Seoul National University Boramae Medical Center<sup>3</sup>, Seoul, Korea*

*Seoul Artificial Eye Center, Seoul National University Hospital Clinical Research Institute<sup>4</sup>, Seoul, Korea*

**Purpose:** To evaluate the effectiveness of topical steroid instillation and associated factors in patients with recently developed nasolacrimal drainage stenosis.

**Methods:** The medical records of 108 eyes of 56 patients who received topical steroid for nasolacrimal drainage stenosis between January 2010 and June 2013 and who developed epiphora of a three-month duration were retrospectively reviewed. Evaluations were performed at 1, 3, and 6 months after instillation of topical steroid. Subjective symptoms, tear meniscus height, and fluorescein dye disappearance test results were noted at every follow-up visit; nasolacrimal irrigation and canalicular probing were also performed as needed.

**Results:** The cumulative improvements were 42.0% at 1 month and 51.0% at 3 months after treatment, and the mean period of symptomatic improvement was  $3.8 \pm 1.9$  weeks (range, 3-12 weeks). At the final follow-up visit, 56 (51.9%) of 108 eyes showed improved epiphora. Final improvement was observed in 63% (12 of 19 eyes) of idiopathic nasolacrimal drainage stenosis patients, in 100% (10 of 10 eyes) of docetaxel-treated patients, and in 43% (34 of 79 eyes) of S-1-treated patients.

**Conclusions:** Instillation of topical steroids can be effective for nasolacrimal drainage stenosis and may prevent the need for invasive surgical treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(10):1418-1425

**Key Words:** Docetaxel, Epiphora, Nasolacrimal drainage stenosis, S-1, Topical steroid

■ Received: 2014. 4. 5.      ■ Revised: 2014. 4. 18.

■ Accepted: 2014. 9. 5.

■ Address reprint requests to **Nam Ju Kim, MD**

Department of Ophthalmology, Seoul National University  
Bundang Hospital, #82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu,  
Seongnam 463-707, Korea  
Tel: 82-31-787-7376, Fax: 82-31-787-4057  
E-mail: resourceful@hanmail.net

\* This study was presented as an e-poster at the 111th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

코눈물관의 부분 및 완전 폐쇄는 눈물흘림의 가장 흔한 원인 중 하나로,<sup>1</sup> 원인을 알 수 없는 만성 염증에 의한 폐쇄성 섬유화에 의해 유발된다고 알려졌다.<sup>2,4</sup> 이러한 눈물길 협착의 치료 방법은 폐쇄의 정도 및 술자에 따라 다양하며, 실리콘관 눈물길삽입술, 풍선 눈물낭성형술, 눈물길 스텐트 삽입술 등의 덜 침습적인 방법부터, 피부, 코, 혹은 눈물소관을 경유하는 눈물주머니코안연결술 등의 수술 등이 시행되고 있다.<sup>5</sup> 한편, 증상이 생긴 지 오래 되지 않은 환자에서

© 2014 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.

는 소염제 등의 약물 치료를 시도하기도 한다.

눈물길 협착 혹은 폐쇄의 약물 치료에 대한 연구는 거의 보고된 바가 없으나, Dayal<sup>6</sup>이 코눈물관 폐쇄 환자에서 눈물길 탐침술 후 항생제, 코르티코스테로이드 및 파이프롤라이신을 눈물길로 주입한 결과 84%의 환자가 치료되었다고 하였다. 또한 Esmali et al<sup>7</sup>은 경도의 눈물흘림 및 눈물소관 협착을 보인 환자들에서 토브라마이신과 텍사메타손 혼합 점안제를 사용하여 수술 없이 치료하였다고 보고하였다. 이는 눈물길이 폐쇄된 환자에서 수술 없이 스테로이드 성분이 포함된 안약을 점안하여 호전될 수 있는 가능성을 보여준다.

성인에서 생긴 일차 후천 코눈물관 폐쇄 환자에서 피부경유 눈물주머니코안연결술을 시행하며 얻은 조직에서 시행한 조직병리학 결과에 대하여 Linberg and McCormick<sup>3</sup>이 발표한 바에 따르면, 코눈물관조직은 코눈물관 폐쇄의 유병 기간에 부합하는 변화를 보이며, 유병기간이 짧은 환자들에서는 코눈물관의 전반적인 협착과 함께 부종을 동반한 활동성의 염증을 보인다고 하였다. 이는 코눈물관 폐쇄의 초기에는 코눈물관이 염증 및 부종에 의해 기능적으로만 폐쇄되며, 코눈물관 안에 잠재적이고 가역적인 공간이 남아 있음을 시사한다. 또한 경제적인 문제나 전신적인 동반 질환으로 인하여 눈물길 수술을 원치 않는 환자들이 상당수 존재하고, 이와 같은 경우 스테로이드제의 점안 치료가 좋은 대안이 될 수 있다.

이에 저자들은 가역적인 반응을 보일 수 있을 것으로 예상되는 최근 3개월 내에 발생한 눈물흘림을 주소로 내원한 환자에서 눈물길 협착이 진단된 경우에 텍사메타손(Dexamethasone 1 mg/mL)과 토브라마이신(Tobramycin 3 mg/mL)의 혼합제제를 점안하였을 때의 효과 및 그 결과에 미치는 요인들을 보고하고자 한다.

## 대상과 방법

2010년 1월부터 2013년 6월까지 눈물흘림을 주소로 내원하여 눈물길 협착으로 진단받은 환자들 중 증상의 발생이 3개월 이내인 환자를 대상으로 점안 스테로이드제를 점안하게 하고 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

눈물샘길, 눈꺼풀 겹/속말림, 무안구증 등 이차 해부학적 이상에 의한 코눈물관 폐쇄 환자, 이전에 눈물점 성형술, 실리콘 튜브 삽입술, 피부경유 눈물주머니코안연결술, 코경유 눈물주머니코안연결술, 눈물점막개 삽입술을 받은 환자, 인공누액을 제외한 다른 점안 제제를 사용한 환자 및 눈물소관과 코눈물관의 완전 폐쇄가 있는 환자들은 대상에서 제외하였다.

세극등 검사를 통해 눈물띠의 높이를 측정하고 플루오레세인 염색소실검사를 시행하여 눈물길의 협착을 진단하였고 이를 눈물주머니조영술로 확인하였다. 눈물띠 높이는 정상, 정상에서 중등도의 상승, 중등도의 상승, 중등도에서 고도의 상승, 그리고 고도의 상승이 있는 경우의 총 다섯 단계로 구별하였다. 플루오레세인 염색소실검사는 2% 플루오르세인 염색약 한 방울을 아래쪽 결막낭에 점안하고 5분 후에 염색약이 남은 정도를 확인하였고, 염색약이 모두 소실되었을 때를 0단계로, 염색약이 거의 남아 있으면 4단계로 정하였다. 눈물소관의 폐쇄 혹은 협착을 진단하기 위하여 모든 환자에서 눈물소관 관류검사와 눈물소관 탐침술을 시행하였다. 눈물주머니조영술을 통하여 눈물길이 좁아진 정도를 확인하고 기술하였으며, 모든 검사는 단일 검사자(N. Kim)에 의하여 시행 및 해석되었다.

점안 스테로이드제를 하루 4회 점안하도록 처방하였고, 1달, 3달, 6달째에 경과 관찰하였으며, 이후 환자의 상태에 따라 경과 관찰하였다. 내원 시에 환자의 주관적인 눈물흘림 증상을 확인하고, 안압, 눈물띠 높이, 플루오레세인 염색소실검사를 시행하고, 눈물흘림 증상이 호전되지 않을 경우 눈물소관 관류 검사와 눈물소관 탐침술을 시행하여 눈물길 및 눈물소관의 상태를 재평가하였다. 환자의 주관적인 눈물흘림 증상이 좋아지고, 눈물띠 높이가 낮아지거나 플루오레세인 염색소실검사서 1단계 이상 호전을 보였을 경우를 호전으로 정의하였다.

점안 스테로이드제를 점안한 후 3달 혹은 6달째 경과 관찰 시에 주관적인 눈물흘림의 증상이 악화되고, 눈물띠 높이 및 플루오레세인 염색소실검사서 눈물길 협착의 진행이 의심되는 경우, 점안 스테로이드제의 사용을 중단한 후 실리콘튜브삽입술 혹은 눈물주머니코안연결술을 권유 혹은 시행하였다. 점안 스테로이드제를 사용한 후 3달 혹은 6달째 경과 관찰 시에 호전이 확인된 경우, 점안 스테로이드제의 사용을 중단하였으며, 항암치료와 연관되어 발생한 눈물흘림의 경우에는 호전된 경우에도 항암치료가 종료될 때까지 점안 스테로이드제의 사용을 유지하였다.

각 상관관계의 분석은 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였고, 치료 후 누적 호전율의 비교는 log rank test를 이용하였다. 통계 분석은 Excel 2007 (Microsoft) 및 SPSS version 19 (IBM)를 사용하였고,  $p$ 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 정의하였다. 통계 자료의 구성과 분석에 대해 분당서울대학교병원 의학연구협력센터의 자문을 구하여 타당성을 확인하였다.

## 결 과

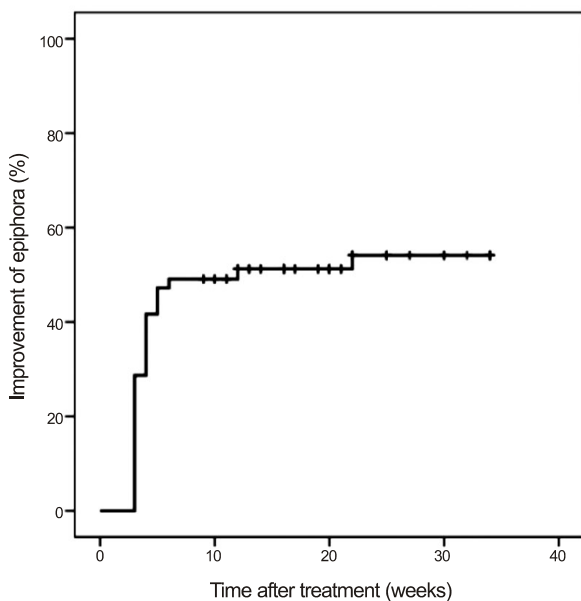
점안 스테로이드제 점안 치료 후 3개월 이상 경과 관찰 가능했던 56명의 108안이 포함되었다. 환자의 평균 연령은  $60.3 \pm 11.7$ 세(범위, 30-78)였고, 여자가 23명 42안, 남자가 33명 66안이었으며, 평균 경과관찰 기간은  $6.0 \pm 2.2$ 개월이었다. 환자의 내원 당시 눈물흘림 증상의 지속기간은 평균  $1.1 \pm 0.9$ 개월(범위, 0-3개월)이었다(Table 1).

안약 점안으로부터 증상 호전까지의 평균 기간은  $3.8 \pm 1.9$ 주(범위, 3-12)였으며, 1, 3개월에 누적 호전율은 각각 41.7%, 51.2%였다(Fig. 1). 최종 경과 관찰 시까지 총 108안 중 56안, 51.9%에서 증상의 호전을 보였다. 주관적 증상의 호전이 있으면서 플루오레세인 염색소실검사에서 호전을 보인 환자는 52안, 48.1%였고, 주관적 증상의 호전이 있으면서 눈물띠 높이에서 호전을 보인 환자는 52안, 48.1%였다. 첫 진료 시와 비교하여 마지막 경과 관찰 시의 플루오

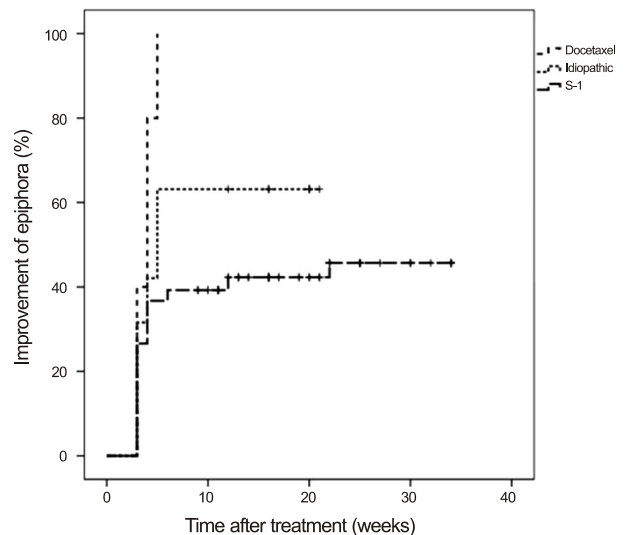
레세인 염색소실검사의 호전과 눈물띠 높이의 호전 여부는 통계적으로 유의한 상관 관계( $p < 0.01$ , chi-square test)를 보였고, 각 검사의 호전 여부는 증상의 호전 여부와도 유의한 상관관계(플루오레세인 염색소실검사,  $p < 0.01$ ; 눈물띠 높이,  $p < 0.01$ , chi-square test)를 보였다.

눈물길 협착의 원인이 명확하지 않은 군은 총 11명 19안으로, 평균 연령은  $58.3 \pm 12.6$ 세였고, 여자가 6명 9안, 남자가 5명 10안이었으며, 평균 경과관찰 기간은  $6.0 \pm 1.9$ 개월이었다. 눈물흘림 증상 발생 후 진료 시까지의 기간은 평균  $1.3 \pm 0.7$ 개월이었다. 점안 스테로이드제 점안 후 증상이 호전된 눈은 12안, 63.2%였고, 1, 3개월에 누적 호전율은 각각 42.1%, 63.2%였다(Fig. 2). 나머지 7안, 36.8%에서 증상이 지속 또는 악화되어 실리콘튜브삽입술 혹은 눈물주머니코안연결술을 권유 혹은 시행하였다.

도세탁셀(Docetaxel) 치료를 받은 군은 총 5명 10안으로



**Figure 1.** The cumulative incidence of epiphora improvement after treatment of topical steroid.



**Figure 2.** The cumulative incidence of epiphora improvement after treatment of topical steroid, grouped by the etiology of nasolacrimal drainage stenosis. Differences of cumulative incidence of improvement between subgroups were not significant ( $p = 0.305$ , log rank test).

**Table 1.** Demographic characteristics of 56 patients (108 eyes) with recently developed nasolacrimal drainage stenosis

	Idiopathic (eye, n = 19)	Docetaxel (eye, n = 10)	S-1 (eye, n = 79)	Total (eye, n = 108)
Age (years)	58.3	47.2	62.6	60.3
Sex (M:F)	5:6	0:5	28:12	33:23
Mean duration of epiphora (months)	1.3	1.6	0.9	1.1
Mean follow-up period (months)	6.0	5.4	6.2	6.0
Coexistence of canalicular stenosis (eye, %)	2 (10.5)	2 (20)	8 (10.1)	12 (11.1)
Coexistence of punctal stenosis (eye, %)	1 (5.3)	3 (30)	4 (5.1)	8 (7.4)
Dry eye (eye, %)	8 (42.1)	0 (0)	26 (32.9)	34 (31.2)
Discharge (eye, %)	2 (10.5)	2 (20)	28 (35.4)	32 (29.4)

모두 여성이었고, 모두 유방암 수술 후 보조 항암치료로서 4명은 4회, 1명은 6회에 걸쳐 3주 간격으로 투여 받았다. 평균 연령은  $47.2 \pm 6.9$ 세였고, 평균 경과관찰 기간은  $5.4 \pm 1.6$ 개월이었다. 항암치료 시작 후 눈물흘림이 발생한 기간은 평균  $1.6 \pm 0.8$ 개월(범위, 1-3)이었고, 환자의 내원 당시 눈물흘림 증상의 지속기간은 평균  $1.8 \pm 0.8$ 개월이었다. 경과 관찰 기간은 평균  $5.4 \pm 1.6$ 개월이었다. 점안 스테로이드제 점안 후 증상이 호전된 눈은 총 10안, 100%였으며, 1개월에 누적 호전율은 100%였다(Fig. 2). 항암 치료가 종료되고 환자의 증상이 호전된 것을 확인 후 경과관찰을 종료하였다.

S-1 치료를 받은 군은 총 40명 79안으로 평균 연령은  $62.6 \pm 10.9$ 세였고, 평균 경과관찰 기간은  $6.2 \pm 2.3$ 개월이었다. 환자의 내원 당시 눈물흘림 증상의 지속기간은 평균  $0.9 \pm 0.8$ 개월이었다. S-1 복용 시작 시점부터 눈물흘림 증상 발생 사이의 기간은 평균  $3.5 \pm 2.6$ 개월이었고, S-1 복용 시작 시점부터 눈물흘림을 주소로 내원한 첫 진료 사이의 기간은 평균  $4.4 \pm 2.9$ 개월(범위 1-12)이었다. 점안 스테로이드제 점안 후 증상이 호전된 눈은 총 34안, 43.0%였고, 1,

3개월에 누적 호전율은 각각 36.7%, 42.3%였다(Fig. 2). 나머지 45안, 57.0%에서 증상이 지속 또는 악화되어 실리콘 튜브 삽입술을 권유 혹은 시행하였다.

눈물길 협착의 원인이 명확하지 않은 군과 도세탁셀 치료를 받은 군, 그리고 S-1 치료를 받은 군에서 점안 후 시간 경과에 따른 누적 호전율을 비교해 보았을 때 유의한 차이를 보이지는 않았다( $p=0.305$ , log rank test).

증상의 호전을 보이는 환자의 특성을 알아보기 위하여 요인들을 분석하였다. 눈물길 협착의 원인이 명확하지 않은 군에서 성별, 건성안, 눈곱, 3단계 이상의 플루오레세인 염색소실검사 결과, 중등도 이상의 눈물띠 높이, 눈물길 관류검사에서의 역류, 눈물주머니조영술에서의 코눈물관의 확장, 눈물소관의 협착 및 환자가 겨울(11, 12, 1, 2월)에 발생한 눈물흘림으로 내원한 경우 모두 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2). 관류 검사 시에 역류가 동반되었을 때 호전되지 않는 경향을 보였으나( $p=0.129$ , Fisher's exact test), 통계적으로 유의하지는 않았다.

S-1을 사용한 군에서는 여성인 경우 증상이 호전되는 비율이 높았다( $p=0.003$ , Fisher's exact test). 그 외 건성안, 눈

**Table 2.** Factors affecting improvement of epiphora after instillation of topical steroid in subgroup of idiopathic nasolacrimal drainage stenosis

	Improved (eye, n = 12)	Not improved (eye, n = 7)	p-value*
Female (eye, %)	5 (41.7)	4 (57.1)	0.650
Dry eye (eye, %)	4 (33.3)	4 (57.1)	0.377
Discharge from the eye (eye, %)	2 (16.7)	0 (0.0)	0.509
Tear meniscus height $\geq$ moderate degree (eye, %)	9 (75.0)	6 (85.7)	1.000
FDDT $\geq$ Gr3 (eye, %)	5 (41.7)	4 (57.1)	0.650
Reflux on lacrimal irrigation (eye, %)	2 (16.7)	4 (57.1)	0.129
NLD dilation on DCG (eye, %)	6 (50.0)	4 (57.1)	0.656
Canalicular stenosis (eye, %)	1 (8.3)	1 (14.3)	1.000
Development of epiphora in winter (eye, %)	5 (41.7)	3 (42.9)	1.000

FDDT = fluorescein dye disappearance test; NLD = nasolacrimal duct; DCG = dacryocystography.

\*Fisher's exact test.

**Table 3.** Factors affecting improvement of epiphora after instillation of topical steroid in subgroup of S-1 related nasolacrimal drainage stenosis

	Improved (eye, n = 34)	Not improved (eye, n = 45)	p-value*
Female (eye, %)	16 (47.1)	7 (15.6)	0.003
Dry eye (eye, %)	14 (41.2)	12 (26.7)	0.228
Discharge from the eye (eye, %)	12 (35.3)	16 (35.6)	1.000
Tear meniscus height $\geq$ moderate degree (eye, %)	29 (85.3)	34 (75.6)	0.399
FDDT $\geq$ Gr3 (eye, %)	9 (26.5)	20 (44.4)	0.157
Reflux on lacrimal irrigation (eye, %)	14 (41.2)	16 (35.6)	0.133
NLD dilation on DCG (eye, %)	17 (50.0)	29 (64.4)	1.000
Canalicular stenosis (eye, %)	3 (8.8)	7 (15.6)	0.502
Epiphora development within 3 months of chemotherapy (eye, %)	20 (58.8)	27 (60.0)	1.000

FDDT = fluorescein dye disappearance test; NLD = naso-Lacrimal duct; DCG = dacryocystography.

\*Fisher's exact test.

곱, 3단계 이상의 플루오레세인 염색소실검사 결과, 중등도 이상의 눈물띠 높이, 눈물길 관류검사에서의 역류, 눈물주머니조영술에서의 코눈물관의 확장, 눈물소관의 협착, 항암 치료 후 3개월 내에 눈물흘림이 발생한 경우 등의 요인들은 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 3). 치료 전의 눈물띠 높이와 증상 호전은 유의한 상관관계를 보이지 않았으며( $Rho=-0.031$ ,  $p=0.789$ , Spearman's correlation coefficient), 치료전의 플루오레세인 염색소실검사 결과도 증상 호전과 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $Rho=-0.200$ ,  $p=0.077$ , Spearman's correlation coefficient).

첫 1개월간 스테로이드 제제 점안 후, 경도의 안압 상승(20-25 mmHg)이 1명 2안에서 발생하였으며, 단일 제제 안압약 투여 후 20 mmHg 미만으로 조절되었다. 이외에 스테로이드 제제 점안에 따른 합병증은 관찰되지 않았다.

## 고 찰

본 연구에서 최종 경과 관찰 시에 점안 스테로이드제를 사용한 전체 환자의 51.9%에서 증상의 호전을 보였고, 눈물길 협착의 원인이 명확하지 않은 환자의 63.2%, 도세탁셀에 의해 유발된 환자의 100%, S-1에 유발된 환자에서 43.0%의 호전을 보였다. 최근에 발생한 눈물흘림 환자를 대상으로 한 것이나, 눈물길 협착 환자가 만성적인 경과를 보이며 결국 눈물주머니코안연결술 혹은 실리콘관 눈물길 삽입술 등의 수술적 치료를 시행하게 됨을 고려할 때, 수술 없이 절반 가량의 환자에서 호전을 기대할 수 있는 것은 임상 의사에게 매력적인 대안이 될 수 있다고 생각한다.

눈물흘림은 안과에서 아주 흔하게 접하는 질환으로, 눈물흘림의 원인은 눈물길의 폐쇄,<sup>2,8</sup> 건성안에 의한 이차 눈물흘림, 눈꺼풀 이상 및 눈물 펌프의 기능 저하<sup>9</sup> 및 복합요인에 의한 눈물흘림 등이 원인으로 알려졌다.<sup>1</sup> 코눈물관의 부분 및 완전 폐쇄는 눈물흘림의 가장 흔한 원인 중 하나로 눈물흘림을 호소한 환자의 31.8%에서 코눈물관 폐쇄가 있었다는 보고가 있다.<sup>1</sup> 또한 눈물흘림의 증상을 보이는 후천 눈물길 폐쇄는 100,000명당 연간 평균 30.47명의 발병률을 보이고, 이 중 후천 코눈물관 폐쇄는 가장 흔한 질환으로 100,000명당 연간 22.24명의 발병률을 보여<sup>10</sup> 후천 코눈물관 폐쇄의 진단 및 치료는 눈물흘림을 호소하는 환자에서 반드시 감별 및 치료해야 하는 질환이다. 코눈물관 폐쇄의 원인은 원인을 알 수 없는 만성 염증에 의한 폐쇄성 섬유화로 알려졌다,<sup>2,4</sup> 이외에도 결막염, 녹내장 점안제제의 사용, 만성 부비동염, 만성알레르기 질환<sup>11</sup> 등이 유발 요인으로 알려져 있어, 눈물길에 대한 만성 염증이 코눈물관 폐쇄를 일으키는 병인으로 생각되고 있다. 한편, 도세탁셀,<sup>12-17</sup>

5-FU,<sup>18,19</sup> 파클리탁셀(paclitaxel),<sup>20</sup> 그리고 S-1<sup>21</sup> 등의 항암제가 눈물길 폐쇄를 유발한다는 보고들이 있어, 항암제에 의해 유발되는 눈물길 폐쇄에 대한 이해가 반드시 필요하다. 또한 항암제 사용과 연관된 눈물길 협착은 대개의 일차 코눈물관 폐쇄와 다르게 빠른 경과를 보여, 적절한 경과 관찰 및 치료 시점의 결정이 중요하다.

점안 스테로이드제는 덱사메타손(Dexamethasone 1 mg/mL)과 토브라마이신(Tobramycin 3 mg/mL)의 혼합 제제이다. 덱사메타손은 강한 역가를 가진 스테로이드로, 스테로이드는 혈관의 투과성 및 부종을 감소시키고 사이토카인(Cytokine) 등에 의해 매개되는 만성적인 염증을 줄여준다고 알려졌다.<sup>22</sup> 최근에 생긴 눈물흘림에서 코눈물관의 폐쇄가 활동성의 염증과 부종에 기인한다고 할 때,<sup>3</sup> 스테로이드가 가역적인 여지가 있는 폐쇄를 호전시킬 것으로 생각한다. 토브라마이신은 아미노글리코사이드(Aminoglycoside) 계열의 항생제로 Pseudomonas 등의 그람-음성 세균 감염에 효과적이다. Kuchar et al<sup>23</sup>이 눈물낭에서 배양한 세균에서 시행한 항생제 감수성 검사에서 폴리믹신(Polymixin)과 네오마이신(Neomycin)이 좋은 결과를 보였던 바 있으나, 네오마이신에 의해 알러지가 유발될 가능성이 높고, 시판되는 제제가 없다. 그리고 Notivol et al<sup>24</sup>이 백내장 수술 후 토브라마이신-덱사메타손과 덱사메타손-네오마이신-폴리믹신의 항염증 효과를 비교한 연구에서 토브라마이신-덱사메타손이 뒤떨어지지 않는다는 것을 밝힌 바 있다. 비록 세균이 코눈물관 폐쇄에 영향을 주는지는 확실히 알려져 있지 않지만, 코눈물관 폐쇄 환자에서 시행한 여러 미생물학적 분석에서 감염이 염증 반응을 촉진시켜 섬유화 및 폐쇄를 유발할 가능성이 있는 것으로 여겨지고,<sup>23,25</sup> 스테로이드의 사용에 의해 감염에 취약해질 수 있기 때문에, 토브라마이신과의 혼합제제의 사용은 세균감염의 치료 혹은 예방적 효과를 가질 수 있다.

도세탁셀은 전이유방암 등의 치료에 사용되는 반합성 약물로, 도세탁셀을 투여 받은 환자에서 눈물흘림의 발생률은 10%-77%로 보고된 바 있다.<sup>26</sup> Esmali et al<sup>13,27</sup>은 도세탁셀이 눈물로 배출되며 도세탁셀의 투여 후 이차적으로 발생한 코눈물관 폐쇄가 눈물길 점막의 기질 섬유화에 부분적으로 기인한 것이라고 하였다. 이러한 섬유성 변화가 비가역적이라면 점안제제를 사용하더라도 눈물흘림이 호전되기는 어려울 것이나, 본 연구에서는 100%의 환자에서 눈물흘림이 호전되는 결과를 보였다. 눈물로 분비된 도세탁셀이 눈물길 점막 및 기질에 부종 및 염증을 유발한다면, 복수 등의 합병증에서 사용되는 전신 투여 스테로이드처럼 점안 스테로이드의 사용이 코눈물관 폐쇄의 호전에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. Esmali et al<sup>7</sup>은 도세탁셀 치

료 후 발생한 눈물흘림 환자를 정도에 따라 수술 혹은 안약 점안 치료를 이용하여 좋은 결과를 얻었음을 밝힌 바 있으나, 도세탁셀 치료 후 눈물흘림이 발생한 시기와 눈물흘림이 발생한 후 수술 혹은 치료를 시작한 시기에 대한 기술이 없고, 각각의 치료를 선택한 기준이 명확히 기술되어 있지 않아, 이미 만성적이고 비가역적인 코눈물관 폐쇄가 진행된 환자와 최근에 발생하여 가역적 변화가 가능한 환자의 구분이 분명치 않다. 본 연구에서 도세탁셀 사용 후 발생한 코눈물관 폐쇄 환자가 5명 10안으로 규모가 작다는 한계가 있으나, 빠른 스테로이드의 사용이 코눈물관 폐쇄를 호전시키는 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다. 그러나 도세탁셀 항암치료가 종료된 이후에 의뢰되어 진료한 뒤 점안 스테로이드를 사용하였다는 점에서, 항암치료 종료에 의해 눈물흘림 증상이 호전되었을 가능성을 배제하기는 어렵다.

한편, 진행된 위암에서 수술 후 공고요법으로 사용되는 항암제인 S-1이 눈물길 폐쇄를 유발한다는 보고가 여러 연구를 통해 밝혀진 바 있다.<sup>21,28,29</sup> S-1에 의해 유발된 눈물흘림 및 눈물길 폐쇄에서는 적절한 시점의 실리콘튜브삽입술이 보다 더 침습적인 수술인 눈물주머니코안연결술이나 결막눈물주머니코안연결술을 피할 수 있게 해준다고 보고되었다.<sup>21</sup> S-1은 진행성 위암 등 여러 고형암에서 사용되는 경구 fluoropyrimidine 제제로, 위암 환자의 보조 항암치료 및 완화 항암치료로 효과가 있다고 알려졌다. 대규모 전향적 코호트 연구에서 위암 환자 중 S-1을 투약한 환자들(170명)에서 18%가 눈물흘림이 발생하였으며, 이 중 88% (22명)가 눈물길 폐쇄로 진단되었고, 눈물길 폐쇄로 진단된 환자 중 86%가 코눈물관 폐쇄가 있었다고 보고하였다.<sup>21</sup> 본 연구에서 3개월 이내에 발생한 눈물흘림으로 내원하여 코눈물관 부분폐쇄가 진단된 환자는 모두 40명 79안이었으며, 이들에서 1차 치료로 점안 스테로이드제를 사용하며 주의 깊게 경과관찰하였다. 눈물길의 완전 폐쇄가 진행될 경우 실리콘튜브삽입술이 불가능하고, 보다 침습적인 눈물주머니코안연결술 등의 수술이 필요하기 때문에, 주의 깊은 경과관찰이 필요하다. 본 연구에서는 43%의 환자에서 눈물흘림 증상이 호전을 보였으나, 호전을 보일 것으로 예상할 수 있는 요인은 찾을 수 없었다. 눈물길 부분폐쇄가 있는 환자에서 일반적으로 실리콘튜브삽입술을 시행하나, 항암치료 중인 환자의 상당수가 수술을 선호하지 않는 경향이 있기 때문에, 보다 간단한 치료인 점안 스테로이드제의 점안을 시도해 볼 수 있을 것으로 생각하며, 이 경우에 안약 점안의 효과가 제한적일 수 있음을 설명하고, 호전되지 않을 경우 수술적 치료가 필요함을 설명하여야 할 것이다.

전신 투여 항암제가 눈물길에 미치는 영향은 두 가지 기전이 제시된 바 있다. 도세탁셀과 5-FU는 눈물로 분비되어

눈물길 점막에 영향을 미쳐 눈물길 폐쇄를 유발한다고 알려졌다<sup>2</sup>며 이러한 경우 눈물점이나 눈물소관 및 코눈물관의 근위부 등 눈물길의 초반부에 영향을 준다고 알려졌다.<sup>13</sup> S-1의 경우 항암제가 눈물길에 직접 영향을 주고 눈물길의 전장에 걸쳐 눈물길 폐쇄가 일어나며, 다른 fluoropyrimidine 제제에는 포함되지 않은 CDHP (5-chloro-2,4-dihydroxypyridine)가 원인물질일 가능성이 있다는 가설이 제시된 바 있다.<sup>21</sup> 아직 S-1 구성물질의 눈물과 혈중 농도에 대한 연구 결과가 보고된 바는 없으나, 본 연구에서 도세탁셀에 비하여 S-1의 경우 점안 스테로이드제의 효과가 적게 나타난 원인으로 생각할 수 있다.

스테로이드 중 하나인 텍사메타손은 면역반응을 억제하는 강한 조절물질로 여러 안과 질환에 사용되거나 안압을 상승시킬 수 있다는 부작용이 잘 알려졌다. ARMALY<sup>30</sup>는 정상안에서 4주 이상 반복적으로 0.1% 텍사메타손을 점안하였을 때 5%에서 기준치보다 15 mmHg 이상의 안압 상승이 발생하였다고 보고한 바 있다. 점안 스테로이드제는 텍사메타손을 포함하고 있어 안압 상승 가능성이 있기 때문에 경과 관찰 시에 안압의 반복적인 확인이 필요하다. 본 연구에서는 정도의 안압 상승(20-25 mmHg)이 1명 2안에서 발생하였으며, 단일 제제 안압약 투여 후 20 mmHg 미만으로 조절되었다. 비록 본 연구에서는 고안압의 발생 빈도가 매우 적었으나, 점안 스테로이드제를 투여할 경우에는 안압 상승 및 이에 의한 녹내장으로 시신경에 손상을 줄 가능성을 항상 염두에 두어야 한다. 또한 눈물길의 치료를 위해 사용하는 약이므로, 눈물 배출의 기전을 고려하여 안약 점안 후 수 차례 눈을 깜빡이는 것을 권유하는 것이 안구에 미치는 영향을 최소화할 것으로 보인다.<sup>31</sup>

본 연구의 제한점으로는 평균 경과관찰 기간이 6개월 정도로 비교적 짧았다는 점과, 보통의 환자들을 대변하는 원인미상의 군의 인원이 적었다는 점이다. 또한 점안 스테로이드제 안약 점안 시에 효과를 기대할 수 있는 요인을 찾고자 하였으나, 본 연구에서는 뚜렷한 유의성을 갖는 요인을 발견하지 못하였다. 그리고 본 연구에서 증상이 호전된 후 눈물흘림이 재발하여 내원한 환자는 없었으나, 경과 관찰 기간이 짧아 재발한 환자가 없었을 가능성이 있다. 그러나 코눈물관 폐쇄 환자에서 뚜렷한 근거 없이 경험적으로 사용해왔던 스테로이드 포함 제제의 효과에 대해서 연구하였다는 점에서 의의를 찾을 수 있을 것으로 생각한다. 또한 도세탁셀 투여 후 최근에 발생한 코눈물관 폐쇄에서 점안 스테로이드제가 도움이 된다는 사실을 확인할 수 있었고, S-1 투여 후 발생한 경우에도 반수에 가까운 환자에서 도움이 되었다는 점에서, 항암 치료와 관련되어 발생한 안과적 문제로 의뢰되는 경우에 지침이 될 수 있을 것으로 생각한다

다. 결론적으로 최근에 발생한 눈물흘림을 주소로 내원한 눈물길 협착 환자에서 점안스테로이드 제제의 사용이 효과적일 수 있으며, 침습적인 시술 전에 점안스테로이드의 사용을 우선 시도해 볼 수 있겠다.

## REFERENCES

- Sibley D, Norris JH, Malhotra R. Management and outcomes of patients with epiphora referred to a specialist ophthalmic plastic unit. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013;41:231-8.
- Tannenbaum M, McCord CD. The lacrimal drainage system. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991; v. 4. chap. 13, p. 1-33.
- Linberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathologic report and biopsy technique. *Ophthalmology* 1986;93:1055-63.
- Lee-Wing MW, Ashenurst ME. Clinicopathologic analysis of 166 patients with primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *Ophthalmology* 2001;108:2038-40.
- Mandeville JT, Woog JJ. Obstruction of the lacrimal drainage system. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:303-9.
- Dayal Y. CORTICOSTEROIDS AND FIBROLYSIN IN THE PREVENTION OF LACRIMAL DUCT OBSTRUCTION. *Br J Ophthalmol* 1962;46:27-30.
- Esmaeli B, Hidaji L, Adinin RB, et al. Blockage of the lacrimal drainage apparatus as a side effect of docetaxel therapy. *Cancer* 2003;98:504-7.
- Hirschbein MJ, Stasior GO. Lacrimal system. In: Chen WP, ed. *Oculoplastic surgery: The Essentials*, 1st ed. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 2001;263-88.
- Vick VL, Holds JB, Hartstein ME, Massry GG. Tarsal strip procedure for the correction of tearing. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20:37-9.
- Woog JJ. The incidence of symptomatic acquired lacrimal outflow obstruction among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976-2000 (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:649-66.
- Ohtomo K, Ueta T, Toyama T, Nagahara M. Predisposing factors for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1835-9.
- Esmaeli B, Valero V, Ahmadi MA, Booser D. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere): a newly recognized side effect. *Ophthalmology* 2001;108:994-5.
- Esmaeli B, Ahmadi MA, Rivera E, et al. Docetaxel secretion in tears: association with lacrimal drainage obstruction. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1180-2.
- Esmaeli B, Hortobagyi GN, Esteve FJ, et al. Canalicular stenosis secondary to weekly versus every-3-weeks docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ophthalmology* 2002;109:1188-91.
- Esmaeli B, Amin S, Valero V, et al. Prospective study of incidence and severity of epiphora and canalicular stenosis in patients with metastatic breast cancer receiving docetaxel. *J Clin Oncol* 2006;24:3619-22.
- Kintzel PE, Michaud LB, Lange MK. Docetaxel-associated epiphora. *Pharmacotherapy* 2006;26:853-67.
- Leyssens B, Wildiers H, Lobelle JP, et al. A double-blind randomized phase II study on the efficacy of topical eye treatment in the prevention of docetaxel-induced dacryostenosis. *Ann Oncol* 2010;21:419-23.
- Prasad S, Kamath GG, Phillips RP. Lacrimal canalicular stenosis associated with systemic 5-fluorouracil therapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:110-3.
- Eiseman AS, Flanagan JC, Brooks AB, et al. Ocular surface, ocular adnexal, and lacrimal complications associated with the use of systemic 5-fluorouracil. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003;19:216-24.
- McCartney E, Valluri S, Rushing D, Burgett R. Upper and lower system nasolacrimal duct stenosis secondary to paclitaxel. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2007;23:170-1.
- Kim N, Park C, Park DJ, et al. Lacrimal drainage obstruction in gastric cancer patients receiving S-1 chemotherapy. *Ann Oncol* 2012;23:2065-71.
- Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina* 2014;34:719-24.
- Kuchar A, Lukas J, Steinkogler FJ. Bacteriology and antibiotic therapy in congenital nasolacrimal duct obstruction. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:694-8.
- Notivol R, Bertin D, Amin D, et al. Comparison of topical tobramycin-dexamethasone with dexamethasone-neomycin-polymyxin and neomycin-polymyxin-gramicidin for control of inflammation after cataract surgery: results of a multicenter, prospective, three-arm, randomized, double-masked, controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2004;26:1274-85.
- DeAngelis D, Hurwitz J, Mazzulli T. The role of bacteriologic infection in the etiology of nasolacrimal duct obstruction. *Can J Ophthalmol* 2001;36:134-9.
- Hudis CA, Seidman AD, Crown JP, et al. Phase II and pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:58-65.
- Esmaeli B, Burnstine MA, Ahmadi MA, Prieto VG. Docetaxel-induced histologic changes in the lacrimal sac and the nasal mucosa. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003;19:305-8.
- Esmaeli B, Golio D, Lubecki L, Ajani J. Canalicular and nasolacrimal duct blockage: an ocular side effect associated with the anti-neoplastic drug S-1. *Am J Ophthalmol* 2005;140:325-7.
- Kitamura H, Miyanaga T, Shin H, et al. [Investigation of epiphora following S-1 therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011;38:259-62.
- ARMALY MF. STATISTICAL ATTRIBUTES OF THE STEROID HYPERTENSIVE RESPONSE IN THE CLINICALLY NORMAL EYE. I. THE DEMONSTRATION OF THREE LEVELS OF RESPONSE. *Invest Ophthalmol* 1965;4:187-97.
- Lee MJ, Kyung HS, Han MH, et al. Evaluation of lacrimal tear drainage mechanism using dynamic fluoroscopic dacryocystography. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011;27:164-7.

---

= 국문초록 =

## 유병기간이 짧은 눈물길 협착 환자에서 점안 스테로이드제의 효과에 관한 연구

**목적:** 최근 발생한 눈물흘림을 주소로 내원한 환자에서 눈물길 협착이 진단된 경우에 점안 스테로이드제의 효과 및 이에 미치는 요인들을 알아보고자 한다.

**대상과 방법:** 2010년 1월부터 2013년 6월까지 3개월 내에 발생한 눈물흘림을 주소로 내원하여 눈물길 협착으로 진단받고 점안 스테로이드제를 점안한 56명 108눈의 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 안약 점안 후 1개월, 3개월, 6개월에 외래 추적관찰하였으며, 매 방문 때마다 환자의 주관적인 증상을 물어보고, 눈물띠 높이, 플루오레세인 염색소실검사를 시행하였으며 필요에 따라 눈물소관 관류 검사, 눈물소관 탐침술을 시행하여 결과를 비교 분석하였다.

**결과:** 1, 3개월에 누적 호전율은 각각 42.0%, 51.0%였으며, 증상이 호전된 기간은 평균  $3.8 \pm 1.9$ 주(범위, 3-12)였다. 최종 관찰 시까지 총 108안 중 56안(51.9%)에서 증상의 호전을 보였고, 눈물길 협착의 원인이 명확하지 않은 환자의 63% (12/19안), 도세탁셀(Docetaxel)에 의해 유발된 환자의 100% (10/10안), S-1에 유발된 환자에서 43% (34/79안)의 호전을 보였다.

**결론:** 최근에 발생한 눈물흘림을 주소로 내원한 눈물길 협착 환자에서 점안스테로이드 제제의 사용이 효과적일 수 있으며, 침습적인 시술 전에 점안스테로이드의 사용을 우선 시도해 볼 수 있겠다.

<대한안과학회지 2014;55(10):1418-1425>

---