

## 갑상샘눈병증 윗눈꺼풀후퇴에서 보툴리눔독소, 트리암시놀론, 5-플루오로우라실 혼합주사의 효과

### Effect of Mixed Injection of Botulinum Neurotoxin, Triamcinolone and 5-Fluorouracil in Graves' Upper Eyelid Retraction

성영제 · 박종서 · 유혜린

Young Je Sung, MD, Jong Seo Park, MD, Helen Lew, MD, PhD

차의과학대학교 분당차병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

**Purpose:** The aim of this study is to evaluate the effects and complications of mixed injections of botulinum neurotoxin A (BoNT-A), triamcinolone acetonide, 5-fluorouracil (5-FU) in patients with Graves upper eyelid retraction.

**Methods:** Twenty-four eyes of 17 patients with a mean age of 43.9 years showed symptoms of Grave's upper eyelid retraction (GUER). They received mixed injections of BoNT-A 4 IU/0.1 mL, triamcinolone acetonide 4 mg/0.1 mL and 5-FU 5 mg/0.1 mL via subconjunctival injection. The response to treatment and the presence of adverse effects were followed up for  $9.0 \pm 6.0$  months and evaluated retrospectively.

**Results:** Margin reflex distance 1 decreased significantly from  $5.6 \pm 1.2$  mm to  $4.7 \pm 1.1$  mm at 1 month after injection. Tarsal platform show increased significantly from  $1.4 \pm 1.3$  mm to  $1.8 \pm 1.3$  mm, and tear break up time increased significantly from  $5.2 \pm 3.1$  seconds to  $10.3 \pm 7.8$  seconds. When success was defined as the correction amount of GUER being larger than 1 mm, the success rate was 66.7%. Kaplan-Meier survival analysis showed that GUER correction effects last longer in patients with a duration of disease longer than 6 months. There were no severe adverse effects such as diplopia, blepharoptosis and intraocular pressure elevation.

**Conclusions:** Mixed injections of BoNT-A, triamcinolone acetonide and 5-FU, which compensate the side effects of solitary injection and enhances the anti-fibrotic effect, improves the eyelid position and tear film stability in the patients with GUER. It is an effective and safe method for treating GUER with long maintenance with less adverse effects.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(5):691-699

**Keywords:** Botulinum neurotoxin A, 5-Fluorouracil, Graves upper eyelid retraction, Periocular injection, Triamcinolone

■ Received: 2016. 1. 14.      ■ Revised: 2016. 1. 27.

■ Accepted: 2016. 3. 29.

■ Address reprint requests to **Helen Lew, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, CHA Bundang Medical Center,  
#59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea  
Tel: 82-31-780-5330, Fax: 82-31-780-5333  
E-mail: eye@cha.ac.kr

\* This study was presented as a poster at the 113th Annual Meeting  
of the Korean Ophthalmological Society 2015.

윗눈꺼풀 후퇴는 갑상샘 눈병증의 가장 흔한 임상양상으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 일부에서는 자연 호전되기도 하지만 많은 경우 미용적인 문제와 노출성 각막염으로 인한 눈 불편감, 눈물흘림, 눈부심, 결막출혈 등을 일으키며 심한 경우 각막 궤양이 발생하기도 한다.<sup>2</sup> 갑상샘 눈병증은 초기나 급성기에는 림프구와 섬유아세포에 의한 급성염증으로 안와조직의 부종을 주로 일으키고, 이 시기는 대개 6-18개월간 지속되며, 만성기에는 외안근, 안와지방 눈물샘, 안검 및 안근육 등 안구조변조직에 아교질의 침착으로 섬유화를 일으키며,<sup>3</sup>

이 과정은 1년에서 3년에 걸쳐 진행되는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 염증이 윗눈꺼풀을 후퇴시키는 기전은 확립되어 있지는 않으나 다원인적일 것으로 생각된다. 물러근육의 교감 신경의 항진, 윗눈꺼풀올림근 및 상직근의 긴장도 항진, 윗눈꺼풀올림근의 변성 및 구축, 염증으로 인한 윗눈꺼풀올림근과 주변 조직 및 눈돌레근의 유착 등이 알려져 있다.<sup>5</sup> 급성기의 치료는 스테로이드, 면역억제제, 방사선 치료 등이 있고, 만성기에는 수술적 교정을 고려할 수 있으나 수술 결과의 예측이 어려운 한계가 있다. 또한 급성기 환자의 일부에서는 약물치료에도 불구하고 눈볼편감의 지속과 윗눈꺼풀의 변형이 관찰된다. 시력을 위협하는 심각한 문제가 있지 않는 한, 급성기의 염증이 줄어들 때까지 수술적인 치료를 보류하는 경우가 많아, 이 기다리는 시기에 많은 환자들이 고통을 겪는다.<sup>6</sup>

이 시기의 윗눈꺼풀 후퇴의 치료로 보툴리눔독소 A 국소 주사술, 트리암시놀론 국소주사술 등이 보고된 바 있다.<sup>2,6-10</sup> 보툴리눔독소 A는 신경근접합부에서 아세틸콜린 분비를 억제하여 횡문근과 평활근을 이완시키는 효과를 통해 얼굴주름 교정 및 특발성눈꺼풀연축, 식도이완불능증 등 다양한 질환의 치료에 이용되고 있다.<sup>8</sup> Uddin and Davies<sup>8</sup>는 급성기 갑상샘눈병증 환자 18명을 대상으로 2.5 U에서 10 U의 보툴리눔독소 A를 결막하 주사한 결과 marginal reflex distance 1 (MRD<sub>1</sub>)이 평균 2.35 mm 감소하였음을 보고하였으나 그 지속기간은 명시하지 않았으며, 갑상샘눈병증의 유병기간이 길 경우 보툴리눔독소 A의 국소주사효과 더 예측하기 어렵고 치료에 저항이 있음을 보고하였다. Shih et al<sup>11</sup>은 만성기 환자에서 5U 또는 6U의 보툴리눔독소 A를 피부 경유주사하여 주사 후 첫 주에 MRD<sub>1</sub>이 3.1 mm 감소하였고 이 효과가 적어도 2개월 이상 지속됨을 보고하였다. 하지만 보툴리눔독소 A 국소주사는 과교정 혹은 부족교정이 되기 쉬워 그 결과의 예측이 어렵고, 지속기간이 길지 않으며, 투여 경로 및 치료기간, 지속기간 등이 정립되지 않은 한계점이 있다.<sup>2</sup>

스테로이드는 염증을 일으키는 림프구와 섬유아세포를 억제하는 효과가 있는 것으로 알려져 있고<sup>9,12</sup> 특히 트리암시놀론은 농도가 진하고 비교적 불용성이어서 주사 시 저장소 효과(depot effect)를 가져 지속적으로 조직 내에서 약물이 방출된다.<sup>13</sup> Xu et al<sup>7</sup>은 트리암시놀론 20 mg의 반복적인 결막하 주사를 통해 2.31 mm의 윗눈꺼풀 후퇴가 감소하였고, 갑상샘눈병증의 유병기간이 6개월 미만인 경우 치료에 더 반응이 좋음을 보고하였다. 하지만 스테로이드 국소주사술은 만성기의 윗눈꺼풀 후퇴에는 효과가 적고, 효과의 지속을 위해 반복적인 주사가 필요한 경우가 많으며, 이로 인해 안압 상승 등의 부작용이 나타날 우려가 있다.

이외에도 5-플로오로우라실(5-fluorouracil, 5-FU)은 항암제로 널리 알려진 피리미딘 유사체로 섬유아세포의 증식을 억제하여 반흔 형성을 줄이는 효과가 있다. 이에 익상편 등 결막수술, 녹내장 여과수술, 코눈물관연결술 등 안과적 영역에서도 많이 사용되고 있다.<sup>14</sup> 또한 눈꺼풀이나 안와 수술 후 생긴 비후성 반흔 및 섬유화 병변에 5-FU를 병변 내 주사하여 반흔 및 섬유화를 억제하였다는 보고가 있었다.<sup>15-17</sup> 이에 저자들은 윗눈꺼풀 후퇴를 보이는 갑상샘 눈병증 환자에서 위의 세 가지 약물을 혼합하여 국소 주사치료를 시행하고 그 효과를 알아보려고 하였다.

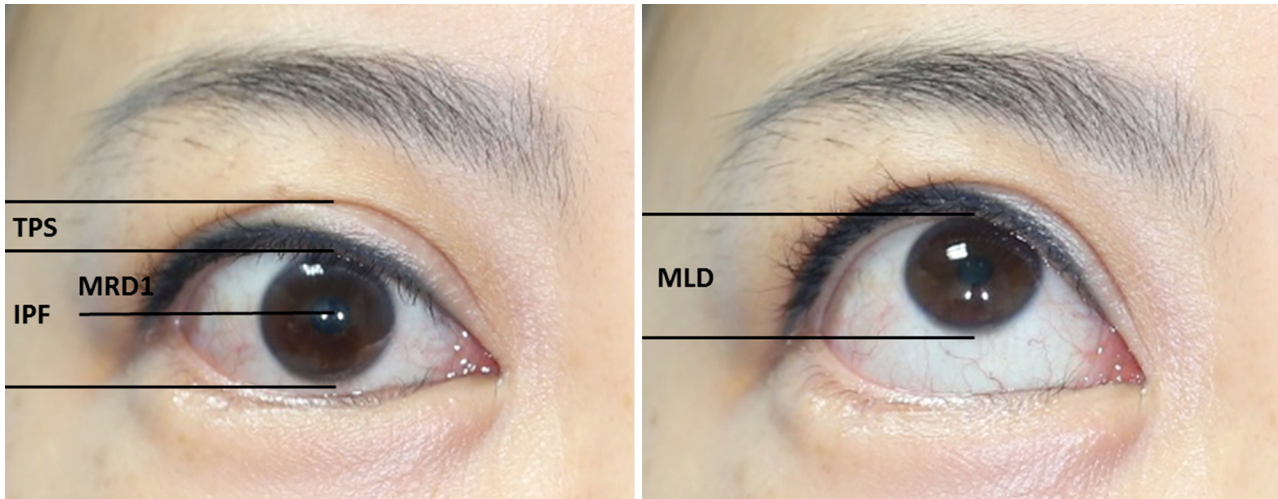
## 대상과 방법

2014년 4월부터 2015년 10월까지 분당차병원 안과에서 갑상샘 눈병증으로 진단 받은 환자 중 윗눈꺼풀 후퇴로 윗눈꺼풀 혼합주사치료를 받은 환자 17명의 24안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, 본 연구는 분당차병원 의학연구윤리심의위원회의 승인하에 진행되었다(2015-06-084). 대상 환자들은 이전의 전신스테로이드 치료나 방사선치료를 받은 환자를 포함하였다.

갑상샘 질환으로 인한 윗눈꺼풀후퇴의 유병기간, 당뇨, 고혈압, 위궤양 등의 병력을 청취하고 임상활동도 점수를 평가하였으며,<sup>3</sup> Terwee et al<sup>18</sup>이 개발한 갑상샘눈병증 삶의 질 설문지(Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire, GO-QoL survey)를 한국어로 번역한 설문을 주사 전후 환자들에게 기록하도록 하였다. 시력, 안압, 안구운동검사, 안구돌출계 검사, 안저검사, HESS 스크린검사, 양안 단일시 검사 등을 시행하였고, 갑상샘 눈병증의 진행 정도 파악을 위해 안와 전산화 단층촬영을 하였으며, 갑상샘 질환이 확진되지 않은 경우에는 진단을 위해 갑상선호르몬 및 갑상샘 관련 자가항체 검사를 시행하였다. 모든 환자에서 시술 전후의 안면부 사진을 촬영하였다.

보툴리눔신경독소 A (Meditoxin<sup>®</sup>, Amore Pacific, Seoul, Korea)를 주사용 생리식염수에 40 U/1 mL 농도로 희석하여 0.1 mL를 취하고, 5-플루오로우라실(5-FU<sup>®</sup>, JW Pharmaceutical, Seoul, Korea; 250 mg/5 mL) 0.1 mL, 트리암시놀론 아세토니드(Traiamcinolone<sup>®</sup>, Dong Kwang, Seoul, Korea; 40 mg/mL) 0.1 mL를 혼합하여 1 mL 주사기에 담은 후, 26게이지, 1/2인치 바늘을 이용하여 시행하였다. 점안마취제(Proparacaine, Alcaine<sup>®</sup>, Alcon, Fort Worth, TX, USA)를 점안한 후, 윗눈꺼풀을 외반하여 눈꺼플테에서 약 5 mm 위쪽 부분에서 올림근 복합체(elevator complex) 내로 결막하 주사하였다.

주사 전후의 임상양상을 비교하기 위해 해부학적 지표



**Figure 1.** Morphologic outcome measurement. MRD1 = margin reflex distance; IPF = interpalpebral fissure; TPS = tarsal platform show; MLD = margin limbal distance.

로 MRD<sub>1</sub>, 눈꺼풀 틈새의 높이(interpalpebral fissure, IPF), margin limbal distance (MLD), tarsal platform show (TPS)를 측정하였다(Fig. 1). 기능적 평가를 위해 눈물막파괴시간(break-up time, BUT), Spectralis OCT (Heidelberg engineering, GmbH, Heidelberg, Germany)를 이용하여 아래 눈물띠높이(Lower eyelid tear meniscus height, LTMH)를 측정하고 Keratograph® 5M (Oculus, Wetzlar, Germany)를 이용하여 안표면 눈물층의 분포를 측정하였다. 통계적 검정은 SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램으로 Wilcoxon signed-rank test, Pearson's correlation analysis, Kaplan-Meier survival analysis를 이용하였으며, *p*-value 0.05 미만을 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

대상 환자는 17명으로 남자가 1명, 여자가 16명이었고 평균 연령은  $43.9 \pm 10.4$ 세였다. 갑상샘 눈병증으로 인한 윗눈꺼풀 후퇴의 평균 유병기간은  $17.4 \pm 28.3$ 개월이었고 평균 추적관찰기간은  $9.0 \pm 6.0$ 개월이었다. 치료 당시 갑상샘 상태는 정상상태 3명, 저하상태 1명, 항진상태가 13명이었고, 모든 환자에서 갑상샘 자극호르몬 수용체 항체(thyroid stimulating hormone [TSH] receptor antibody)는 양성이었다, 갑상샘 자극항체(thyroid stimulating antibody)는 16명의 환자에서 양성이었다. 주사 치료 당시 임상활동도 점수는 평균  $2.7 \pm 1.4$ 점이었다. 7명의 환자에서 경구 스테로이드 치료, 1명의 환자에서 스테로이드 정맥주사 치료를 받은 병력이 있었다. 심한 안구돌출과 안구운동제한을 보였던 1명에서 방사선치료를 받은 병력이 있었다. 압박성 시신경병증을 보인 경우는 없었고 다른 안과적인 수술을

**Table 1.** Demographic characteristics of the patients

Variables	Patients
Numbers (eyes)	17 (24)
Sex (male:female)	1:16
Age (years)	$43.9 \pm 10.4$
Thyroid status (hyperthyroid:euthyroid:hypothyroid)	13:3:1
Smoker (n, %)	3 (17.6)
Visual acuity (Snellen)	$0.9 \pm 0.1$
QoL sum of scores	$12.4 \pm 6.6$
CAS	$2.6 \pm 1.4$
Duration of illness (months)	$17.4 \pm 28.3$
Follow up periods (months)	$9.0 \pm 6.0$
Thyroid stimulating anti body positive rate (%)	94.1
TSH receptor antibody positive rate (%)	100

Values are presented as mean  $\pm$  SD unless otherwise indicated.

QoL = quality of life questionnaire; CAS = clinical activity score;

TSH = thyroid stimulating hormone.

받은 경우는 없었다(Table 1, 2).

주사 치료 1개월 후, MRD<sub>1</sub>은  $5.6 \pm 1.2$  mm에서  $4.7 \pm 1.1$  mm로( $p=0.001$ ) 통계적으로 유의한 감소를 보였고, TPS는  $1.4 \pm 1.3$  mm에서  $1.8 \pm 1.3$  mm로 유의한 증가를 보였다( $p=0.006$ , Table 3, Fig. 2). 눈물막파괴시간(BUT)은  $5.2 \pm 3.1$ 초에서  $10.3 \pm 7.8$ 초로 통계적으로 유의한 증가를 보였고( $p=0.004$ ), Keratograph로 촬영한 눈물층의 분포가 안정화되는 경향을 보였다(Fig. 3). 아래눈물띠높이(LTMH)는  $277.56 \pm 130.2$   $\mu$ m에서  $294.7 \pm 137.4$   $\mu$ m로 다소 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3, Fig. 2). 주사 치료 3개월 후, MRD<sub>1</sub>은  $4.6 \pm 1.0$  mm, IPF는  $9.8 \pm 1.4$  mm로 주사 전에 비해 유의하게 작은 상태로 유지되었다(Table 3, Fig. 2). 아래눈물띠높이(LTMH)는  $248.5 \pm 90.4$   $\mu$ m로 주사 후 1개월에 비해 통계적으로

Table 2. Characteristics of the Graves upper eyelid retraction patients treated with mixed injections of botulinum neurotoxin A (BoNT-A), triamcinolone and 5-fluorouracil (5-FU)

Patient number	Sex	Age (years)	Side	Duration of Graves' disease (months)	Follow-up (months)	CAS*	Thyroid status	TSHR <sup>†</sup> Ab (IU/L)	TS Ab <sup>‡</sup> (%)	Smoking	Previous treatment	Before injection				One month after injection				Three months after injection			
												MRD <sub>1</sub> (mm)	TPS (mm)	LTMH (μm)	MRD <sub>1</sub> (mm)	TPS (mm)	LTMH (μm)	MRD <sub>1</sub> (mm)	TPS (mm)	LTMH (μm)	MRD <sub>1</sub> (mm)	TPS (mm)	LTMH (μm)
1	F	34	OD	2	9	3	Hypothyroid	24.33	416.6	Nonsmoker	None	6.2	0.0	396	5.0	1.1	294	4.1	1.5	261			
2	F	43	OD	2	4	6	Hyperthyroid	16.18	520.6	Smoker	IV methylprednisolone	6.8	1.5	141	5.1	2.2	374	4.2	2.0	152			
3	M	57	OD	2	7	2	Hyperthyroid	3.3	145.7	Smoker	None	7.1	2.6	199	5.6	3.4	411	4.0	3.2	187			
4	F	60	OD	3	17	1	Hyperthyroid	>40.0	343.3	Nonsmoker	None	6.8	0.5	239	5.4	0.9	166	5.5	0.0	224			
5	F	52	OD	4	3	3	Hyperthyroid	4.02	462.6	Nonsmoker	Oral prednisolone	7.0	1.1	210	4.7	2.2	177	4.8	1.4	163			
6	F	48	OD	4	3	4	Hyperthyroid	21.6	588.3	Nonsmoker	None	5.2	0.9	354	5.4	0.0	517	5.2	0.0	443			
7	F	48	OD	6	20	2	Euthyroid	3.68	240.1	Nonsmoker	Oral prednisolone	5.1	0.0	355	5.1	0.0	690	4.9	0.0	470			
8	F	27	OS	7	10	3	Euthyroid	25.65	809.3	Nonsmoker	Oral prednisolone	3.8	0.0	245	3.8	0.0	130	3.6	0.0	305			
9	F	35	OD	7	19	2	Hyperthyroid	<0.30	517.6	Nonsmoker	Oral prednisolone	3.8	2.1	383	2.8	2.6	419	2.9	1.8	353			
10	F	40	OS	9	4	1	Hyperthyroid	2.68	246.9	Nonsmoker	Topical fluorometholone	4.5	1.0	285	3.8	1.2	321	3.6	0.7	293			
11	F	41	OS	9	9	2	Hyperthyroid	5.89	492.5	Nonsmoker	Topical fluorometholone	6.9	1.0	228	6.9	1.1	268	6.6	1.9	268			
12	F	28	OD	12	3	2	Euthyroid	2.67	506.7	Nonsmoker	Oral prednisolone	3.5	3.3	116	4.0	2.9	232	3.3	3.0	232			
13	F	58	OS	18	6	2	Hyperthyroid	2.49	162.5	Nonsmoker	Orbital decompression	7.1	0.7	247	5.6	1.0	369	5.1	0.6	264			
14	F	52	OS	30	11	2	Hyperthyroid	>40.0	633.9	Nonsmoker	Oral prednisolone	6.4	1.5	524	3.6	2.2	239	3.8	2.3	222			
15	F	51	OS	24	18	3	Hyperthyroid	>40.0	488.1	Nonsmoker	None	5.2	1.4	311	4.0	2.0	222	3.9	2.2	237			
16	F	32	OD	36	7	2	Hyperthyroid	6.48	493.2	Nonsmoker	None	5.8	1.5	408	4.9	1.9	228	5.0	0.5	201			
17	F	40	OD	120	3	4	Hyperthyroid	>40.0	517.1	Smoker	Oral prednisolone	4.4	1.7	141	2.5	1.7	180	4.5	1.9	147			
Mean		43.9		17.4	9.0	2.6			446.2			4.6	1.4	277.5	4.7	1.8	294.7	4.6	1.6	248.5			
SD		10.4		28.3	6.0	1.2			172.7			1.2	1.3	130.2	1.1	1.3	137.4	1.0	1.5	90.4			

Ab = antibody; MRD1 = margin reflex distance 1; TPS = tarsal platform show; LTMH = lower tear meniscus height; F = female; M = male.

\*Clinical activity score (CAS) (by Mourits); <sup>†</sup>Thyroid stimulating hormone receptor antibody (TSHR Ab) (reference: 0-1.75 IU/L); <sup>‡</sup>Thyroid stimulating (TS) antibody (reference: 0-140%).

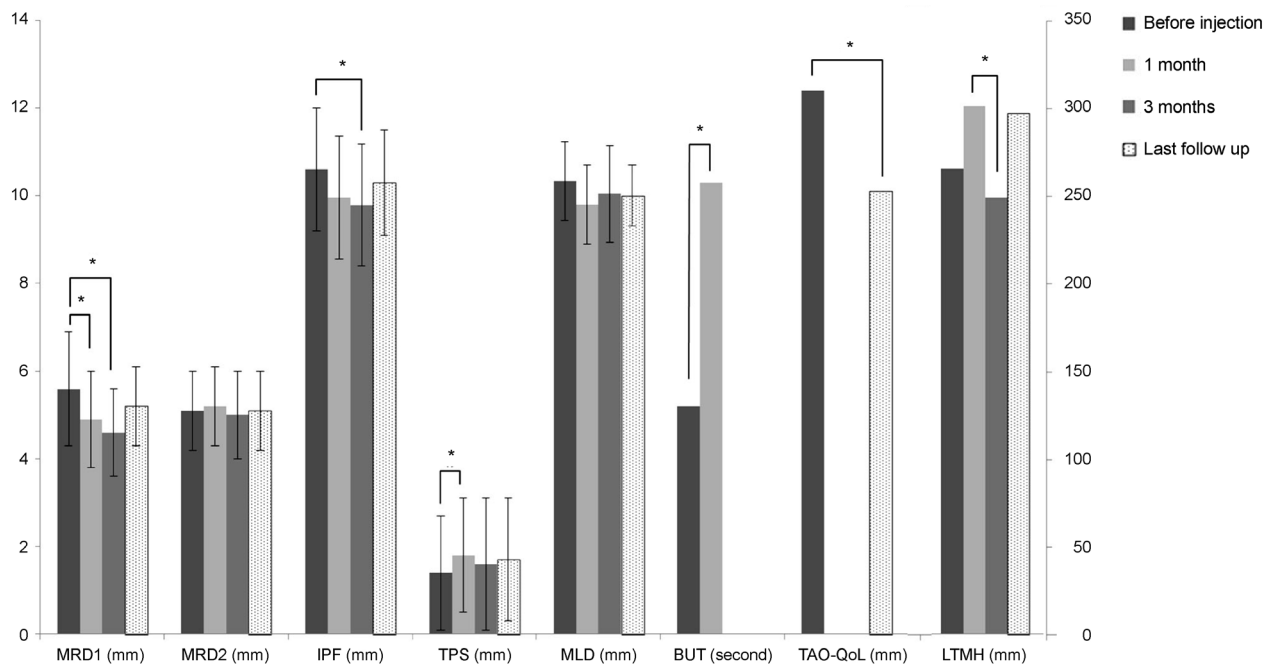
**Table 3.** Clinical outcomes after mixed injections of botulinum neurotoxin A (BoNT-A), triamcinolone and 5-fluorouracil (5-FU)

	Parameters	Before injection	1 month after injection	3 months after injection	Last follow-up
Eyelid position	MRD <sub>1</sub>	5.6 ± 1.2	4.7 ± 1.1*	4.6 ± 1.0*	5.2 ± 0.9
	MRD <sub>2</sub>	5.1 ± 0.9	5.2 ± 0.9	5.0 ± 1.0	5.1 ± 0.9
	IPF	10.6 ± 1.4	10.0 ± 1.4	9.8 ± 1.4*	10.3 ± 1.2
	TPS	1.4 ± 1.3	1.8 ± 1.3*	1.6 ± 1.5	1.7 ± 1.4
	MLD	10.3 ± 0.9	9.8 ± 0.9	10.0 ± 1.1	10.0 ± 0.7
Tear film stability	LTMH	277.5 ± 130.2	294.7 ± 137.4	248.5 ± 90.4†	297.0 ± 138.1
	BUT	5.2 ± 3.1	10.3 ± 7.8*	-	-
TAO-QoL	Sum of scores	12.4 ± 6.6	-	-	10.1 ± 8.6*

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

MRD = margin reflex distance; IPF = interpalpebral fissure; TPS = tarsal platform show; MLD = margin-limbal distance; LTMH = lower eyelid tear meniscus height; BUT = break-up time; TAO-QoL = thyroid associated ophthalmopathy quality of life questionnaire.

\* $p < 0.05$ , Wilcoxon signed-rank test to status before injection; † $p < 0.05$ , Wilcoxon signed-rank test to status of 1 month.



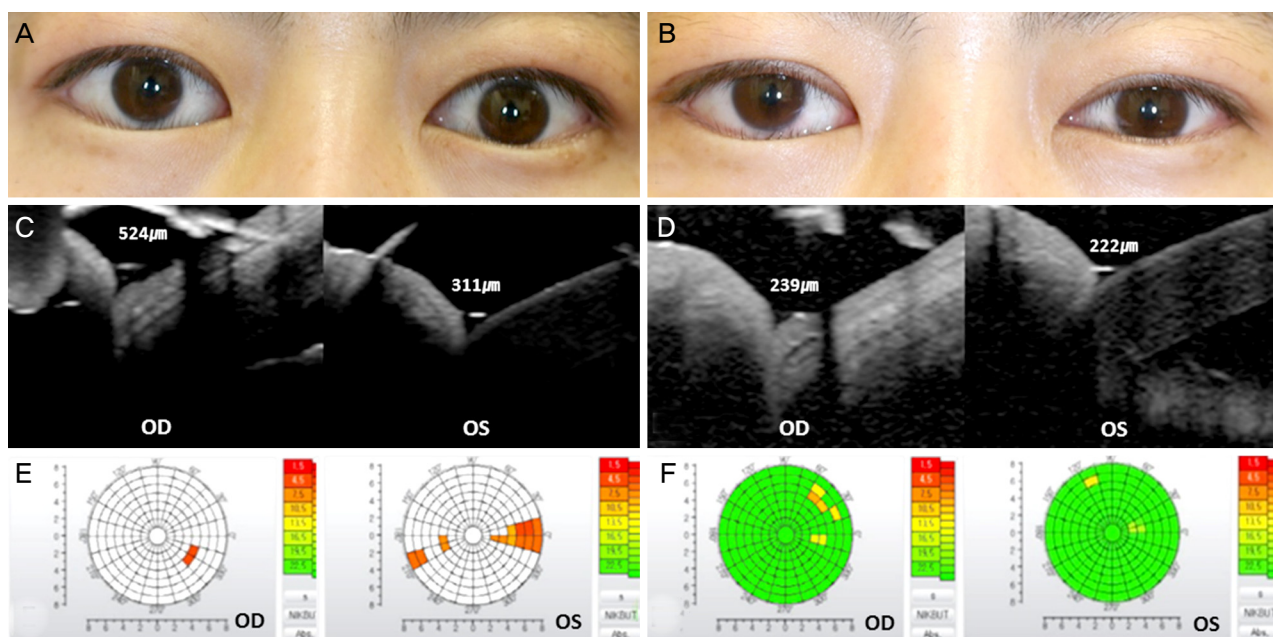
**Figure 2.** Clinical outcomes after mixed injection of botulinum neurotoxin A (BoNT-A), triamcinolone and 5-fluorouracil (5-FU) in Graves' upper eyelid retraction. MRD = margin reflex distance; IPF = interpalpebral fissure; TPS = tarsal platform show; MLD = margin-limbal distance; BUT = break-up time; TAO-QoL = thyroid associated ophthalmopathy quality of life questionnaire; LTMH = lower eyelid tear meniscus height. \* $p < 0.05$ , Wilcoxon signed-rank test.

유의하게 감소하였다( $p=0.009$ , Wilcoxon signed-rank test).

주사 후 3개월 이내에 MRD<sub>1</sub>이 1.0 mm 이상 감소한 경우를 성공으로 보았을 때, 혼합주사법의 성공률은 66.7%였고, 갑상샘 눈병증 유병기간에 따라 비교하였을 때, 6개월 이하인 군에서 58.3%, 6개월 초과인 군에서 75.0%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다( $p=0.667$ , Fisher's exact test). 주사 후 MRD<sub>1</sub>이 가장 많이 감소한 시기는  $2.3 \pm 1.4$ 개월째였다. MRD<sub>1</sub>이 주사 전과 같은 상태로 돌아오는 것을 탈락으로 한 Kaplan-Meier 생존분석 결과, 주사효과와 평균 유지 기간은 6.8개월이고 50% 생존기간은 9.0개월이었다(Table 4, Fig. 4).

갑상샘 눈병증으로 인한 윗눈꺼풀 후퇴의 유병기간이 6개월 이하인 군과 6개월 초과인 군으로 구분하였을 때, 임상활동도 점수는  $3.4 \pm 1.6$ 점과  $1.9 \pm 0.9$ 점으로 통계적으로 유의한 차이가 있었고( $p=0.014$ , Mann Whitney test), 주사 1개월 후 MRD<sub>1</sub> 교정량은  $0.8 \pm 0.9$  mm와  $0.6 \pm 1.2$  mm, 3개월 후의 교정량은  $1.2 \pm 1.1$  mm와  $0.7 \pm 0.9$  mm로 유병기간이 6개월 이하인 군에서 MRD<sub>1</sub> 교정량이 큰 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.976$ ,  $p=0.449$ , Mann Whitney test).

Kaplan-Meier 생존분석에서는 평균 유지 기간 5.7개월 및 7.5개월, 50% 생존기간 6.0개월, 9.0개월로 유병기간이

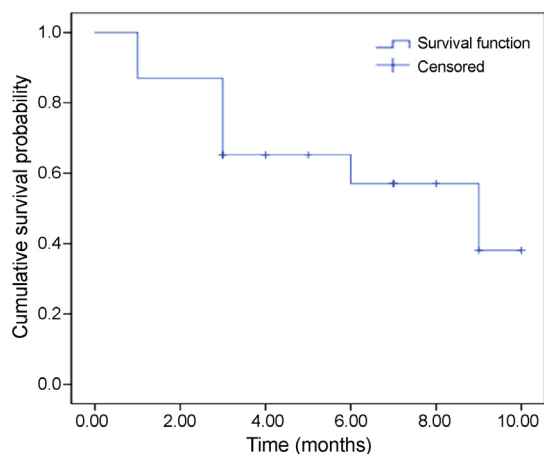


**Figure 3.** Tear film stability before and after mixed injection of botulinum neurotoxin A (BoNT-A), triamcinolone and 5-fluorouracil (5-FU) in Graves' upper eyelid retraction. 35 year-old female patient with Graves' upper eyelid retraction (Case #9). Mixed injection of BoNT-A, triamcinolone and 5-FU was performed in the both upper eyelid. Margin reflex distance 1 (MRD1) decreased from 6.4 mm and 5.2 mm (A) to 3.8 mm and 3.9 mm (B) after 3 month. Spectralis optical coherence tomography shows lower eyelid tear meniscus height decrease after mixed injection (C, D). Keratograph shows almost broken tear film of the left eye (E, red color) and recovered status after mixed injection (F, green color). OD = oculus dexter; OS = oculus sinister.

**Table 4.** Kaplan-Meier survival analysis and success rate for upper eyelid retraction correction following mixed injections of botulinum neurotoxin A (BoNT-A), triamcinolone and 5-fluorouracil (5-FU)

	≤6 months (n = 12)	>6 months (n = 12)	Overall (n = 24)
Mean period of maintenance (months, 95% CI)	5.7 (3.9-7.6)	7.5 (5.6-9.5)	6.8 (5.2-8.3)
50% survival period (months, 95% CI)	6.0 (1.0-12.7)	9.0 (1.0-17.6)	9.0 (3.6-14.4)
Success rate (%)	58.3	75.0	66.7

CI = confidence interval.

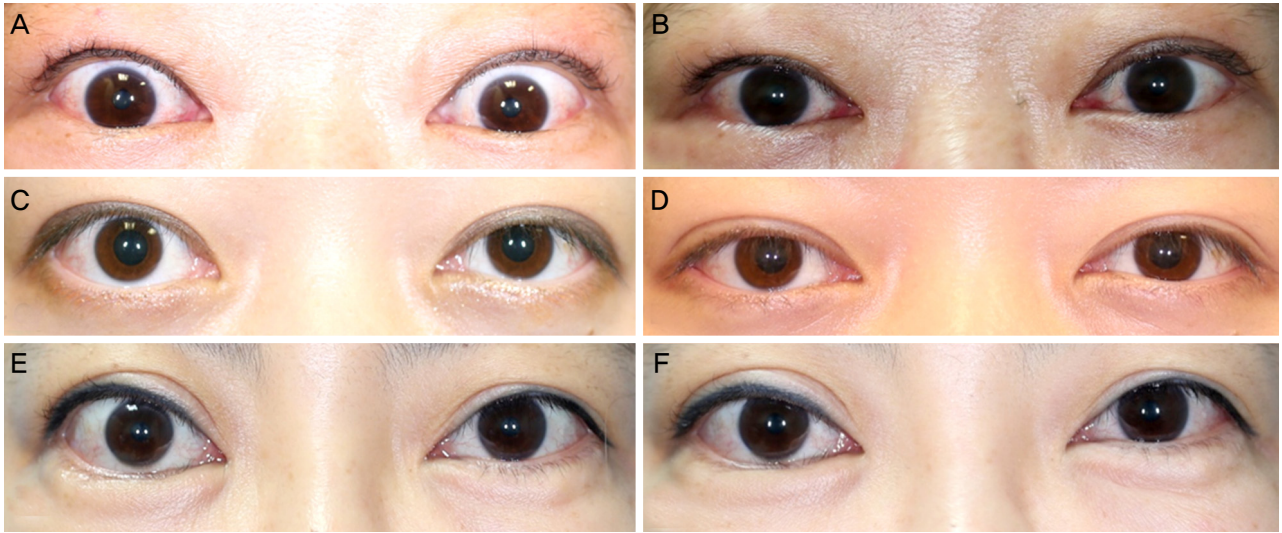


**Figure 4.** Kaplan-Meier Survival Analysis for Graves' upper eyelid retraction Correction following mixed Injection of botulinum neurotoxin A (BoNT-A), Triamcinolone and 5-fluorouracil (5-FU).

6개월 초과인 군에서 유지기간과 50% 생존기간이 길었다 (Table 4, Fig. 4). 대부분의 환자에서 눈꺼풀 후퇴가 개선되면서 복시, 눈꺼풀꺼짐, 상직근 기능 저하, 안압 상승 등의 합병증은 없었고, 일시적인 부종 또는 피하출혈, 토안이 각 5명, 3명에서 관찰되었으며 이들은 보존적 치료로 충분하였다(Fig. 5).

## 고 찰

갑상샘 눈병증으로 인한 윗눈꺼풀 후퇴를 보툴리눔 신경독소 A 결막하 주사로 치료하는 방법은 이미 여러 연구에서 보고된 바 있다. Uddin and Davies<sup>8</sup>는 11명의 정상 갑상샘 상태이며 윗눈꺼풀 후퇴 유병 기간이 6개월에서 40년인 환자들에게 5 U에서 15 U의 보툴리눔 신경독소 A를 1회에서 4회까지 결막하 주사하여 윗눈꺼풀 후퇴를 0.5 mm에서



**Figure 5.** Case series before and after mixed injection of botulinum neurotoxin A (BoNT-A), triamcinolone and 5-fluorouracil (5-FU) in Graves' upper eyelid retraction. 43 year-old female patient with Graves' upper eyelid retraction (Case #2, A, B). Mixed injection of BoNT-A, triamcinolone and 5-FU was performed in the both upper eyelid. Margin reflex distance 1 (MRD1) decreased from 6.2 mm and 6.8 mm (A) to 5.0 mm and 5.1 mm (B). 28 year-old female patient with Graves upper eyelid retraction of her right eye (Case #12, C, D). MRD1 decreased from 4.6 mm (C) to 3.4 mm (D). 40 year-old female patient with Graves upper eyelid retraction of her right eye (Case #17, E, F). MRD1 decreased from 5.2 mm (E) to 4.1 mm (F).

4 mm까지 감소시켰다는 결과를 보고하였다. 또한 이들은 유병기간이 2년 미만인 경우에 주사 결과를 더 예측하기 힘들고 치료에 저항성이 있다고 하였다.<sup>8</sup> 보툴리눔 신경독소 A 국소 주사의 효과 유지 기간은 보고에 따라 1개월에서 40개월까지 다양하였다.<sup>19-21</sup> Costa et al<sup>2</sup>은 갑상샘 병증으로 인한 윗눈꺼풀 후퇴 환자에서 보툴리눔 신경독소 A를 피부경유 주사하였을 때, 2주 후 울혈기(congestive phase) 환자들에서는 3.05 mm, 섬유화기(fibrotic phase) 환자들에서는 3.81 mm의 윗눈꺼풀 하강이 있었고, 그 효과가 섬유화기 환자들에서는 3개월가량 지속되나 울혈기 환자들에서는 더 짧았음을 보고하였다.

본 연구에서도 갑상샘병증 유병기간을 6개월 이하와 6개월 초과인 군으로 나누어 혼합 주사 효과를 비교해 보았을 때, 유병기간이 짧은 군에서 임상활동도 점수(clinical activity score, CAS)가 높고 주사 효과 지속기간이 짧았으나 눈꺼풀 후퇴 교정량은 더 작게 나타났다. 이는 Costa et al<sup>2</sup>이 논한 바와 같이 급성기의 갑상샘병증에서는 눈꺼풀의 울혈로 혈액 순환이 많아 국소 주사한 약물이 빠르게 전신순환으로 흡수되고, 주사 후 경과관찰 기간 동안 윗눈꺼풀 후퇴가 진행한다는 점이 그 원인으로 생각된다. 또한 보툴리눔 신경독소 A는 근육의 움직임 제한과 구축 등으로 인한 섬유화를 억제하여 염증성 구축(inflammatory contracture)을 완화하는 것으로 알려져 있고,<sup>6</sup> 5-플루오로우라실도 섬유화를 억제하는 약물<sup>14</sup>로, 이미 섬유화가 이루어진 시기보다는 비교적 초기에 주사를 시행할수록 이러한 구축

과 섬유화를 억제하여 그 유지기간이 길어지는 것으로 유추해 볼 수 있겠다.

Xu et al<sup>7</sup>은 갑상샘병증으로 인한 윗눈꺼풀 후퇴에 트리암시놀론 20 mg을 1달 간격으로 4회 결막하 주사하였을 때 MRD<sub>1</sub>이 2개월까지 확연히 감소하고 그 이후에도 유지되며, 윗눈꺼풀후퇴의 유병기간이 6개월 이상인 경우 주사 치료에 반응률이 낮음을 보고하였다. Chee and Chee<sup>22</sup>도 윗눈꺼풀후퇴의 유병기간이 긴 환자에서는 트리암시놀론 결막하 주사의 효과가 없었던 증례 보고를 통해 트리암시놀론 주사치료는 갑상샘병증의 급성염증기에 시행해야 효과적임을 주장하였다. 이는 트리암시놀론의 항염증효과가 윗눈꺼풀후퇴 치료에 핵심적 요소임을 시사하며, 주사 효과가 보고에 따라 6개월까지도 그 효과가 지속되는 것<sup>12</sup>은 널리 알려진 스테로이드의 근육 이화 작용<sup>23</sup>으로 염증과 섬유화가 일어나고 있는 물리근육이 위축되는 데 기인하는 것으로 사료된다. 본 연구에서 유병기간이 6개월 이하인 환자들에서 혼합주사의 효과 지속기간이 길었던 것은 이러한 원인 때문으로 생각된다.

Costa et al<sup>2</sup>의 연구에서는 MRD<sub>1</sub>의 감소가 보툴리눔 신경독소 A 단독 결막하 주사 후 2주째에 가장 컸고 그 이후 MRD<sub>1</sub>이 다시 증가하여 약 6개월 후에는 주사 전 상태에 가깝게 돌아가는 경향을 보였던 것에 비해, 본 연구에서는 MRD<sub>1</sub>이 가장 감소한 시기가 주사 후 2.3개월째였으며, 그 지속기간이 7.5개월로 길었다. 이는 Xu et al<sup>7</sup>의 연구에서 트리암시놀론 결막하 주사 후 2개월에서 4개월째에 MRD<sub>1</sub>

이 가장 많이 감소하였던 사실로 미루어, 보툴리눔 신경독소 A와 트리암시놀론, 5-FU의 혼합효과 때문이라고 할 수 있겠다.

주사 후 1개월째에 눈물막파괴시간(BUT)이 유의하게 증가하는 것은 윗눈꺼풀후퇴의 감소로 인한 눈물층의 증발이 감소하기 때문으로 생각된다. 또한 눈물층이 안정화되었음에도 아래눈물띠높이(LTMH)가 증가하는 경향을 보이다가 주사 후 3개월째 정상화되는 경향을 보인 것은 노출성 각막염을 앓고 있던 환자가 많아 각막 상태가 회복될 때까지 하강한 윗눈꺼풀과의 접촉이 늘어 반사성 눈물분비가 증가했기 때문인 것으로 사료된다. 본 연구에서 주사 후 복시 및 수직사시 합병증이 없었던 것은 저자가 눈꺼풀을 뒤집은 후 해부학적 위치를 육안으로 관찰하며 해부학적으로 상직근과 떨어진 눈꺼풀판 위로 결막하 주사하였기 때문으로 생각된다.<sup>8</sup>

저자들의 혼합주사법은 기존의 단독 약물 주사법과 비교하였을 때 보툴리눔 신경독소 A 용량이 적어 심한 눈꺼풀 처짐, 눈둘레근 마비로 인한 토안 및 이로 인한 노출성 각막염 등의 부작용이 없었고, 스테로이드 용량이 적어 안압 상승, 물러근이나 눈꺼풀 근육의 위축, 트리암시놀론의 조직 내 침착<sup>24</sup> 등의 부작용이 없었다. 또한 저자가 사용한 5-플루로로우라실 5 mg은 녹내장 여과수술에서 하루 최대 용량 3-5 mg까지 사용되고,<sup>14</sup> 익상편 수술에서 2.5-5 mg을 병변 내 주사하여 섬유혈관 증식이 억제되었으며 세포독성 등의 부작용이 없었다는 보고<sup>25</sup>에 비추어 볼 때 비교적 적절하다고 생각된다.

즉 위의 세 가지 약물의 혼합주사는 윗눈꺼풀후퇴 교정 지속기간이 길고 심각한 부작용이 없으면서도, 보툴리눔 신경독소 A의 효과 유지기간이 짧고 결과를 예측하기 어려운 단점, 트리암시놀론 주사의 경우 반복주사가 필요하고 안압 상승 등의 합병증이 생기기 쉬우며 만성기에는 효과가 적은 단점을 보완하고 5-플루로로우라실을 함께 주사하여 장기적인 섬유화의 억제를 도모하는 방법이라고 요약할 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 대상 환자의 수가 적고, 대상 환자들 중 전신 스테로이드 치료나 방사선 치료를 받았던 환자들 이 포함되어 있어 혼합주사의 단독효과를 평가하기 어려웠던 점, 질병의 자연경과를 비교하기 위한 대조군이 없었던 점이 있겠다. 또한 세 가지 약물의 단독주사효과를 비교할 수 있는 대조군이 없어 각 약물의 단독 효과 또는 합병증을 혼합주사와 비교하기 어려웠던 점을 들 수 있겠다. 그러나 기존에 잘 알려진 세 가지 단독의 효과와 임상적 경과를 바탕으로 고려해 볼 때 혼합주사법은 유용하고 안전한 주사법으로 사료된다. 따라서 향후 더 많은 환자들을 대상

으로 단독 투여 혹은 이중 투여 등과 같은 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Bartley GB, Fatourehchi V, Kadmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:284-90.
- 2) Costa PG, Saraiva FP, Pereira IC, et al. Comparative study of Botox injection treatment for upper eyelid retraction with 6-month follow-up in patients with thyroid eye disease in the congestive or fibrotic stage. *Eye (Lond)* 2009;23:767-73.
- 3) Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;142:147-53.
- 4) Bahn RS, Gorman CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:391-407.
- 5) Cockerham KP, Hidayat AA, Brown HG, et al. Clinicopathologic evaluation of the Mueller muscle in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002;18:11-7.
- 6) Morgenstern KE, Evanchan J, Foster JA, et al. Botulinum toxin type a for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20:181-5.
- 7) Xu D, Liu Y, Xu H, Li H. Repeated triamcinolone acetonide injection in the treatment of upper-lid retraction in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Can J Ophthalmol* 2012;47:34-41.
- 8) Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 2002;109:1183-7.
- 9) Jung BY, Kim YD. The results of periocular injections of triamcinolone for thyroid orbitopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1163-9.
- 10) Kim JE, Park JW, Cho JK, Yoon KC. Therapeutic effects of periocular injection of triamcinolone acetonide in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011; 52:788-93.
- 11) Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye (Lond)* 2004;18:466-9.
- 12) Lee SJ, Rim TH, Jang SY, et al. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:261-70.
- 13) Geberth S. Depot-methylprednisolone for subconjunctival and retrobulbar injections. *Lancet* 1961;2:344-5.
- 14) Abraham LM, Selva D, Casson R, Leibovitch I. The clinical applications of fluorouracil in ophthalmic practice. *Drugs* 2007;67: 237-55.
- 15) Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology* 2002;204:130-2.
- 16) Yoo DB, Azizzadeh B, Massry GG. Injectable 5-FU with or without added steroid in periorbital skin grafting: initial observations. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2015;31:122-6.
- 17) Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatologic Surg* 1999;25:224-32.
- 18) Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, et al. Development of a dis-

ease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. Br J Ophthalmol 1998;82:773-9.

19) Scott AB. Injection treatment of endocrine orbital myopathy. Doc Ophthalmol 1984;58:141-5.

20) Burns CL, Gammon JA, Gemmill MC. Ptosis associated with botulinum toxin treatment of strabismus and blepharospasm. Ophthalmology 1986;93:1621-7.

21) Holds JB, Alderson K, Fogg SG, Anderson RL. Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990;31:964-7.

22) Chee E, Chee SP. Subconjunctival injection of triamcinolone in the

treatment of lid retraction of patients with thyroid eye disease: a case series. Eye (Lond) 2008;22:311-5.

23) Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. Dermatol Clin 1992;10:505-12.

24) Chang M, Lee Y, Baek S. The functional and histopathologic change in the levator palpebrae superioris and Müller muscle after subconjunctival injection of triamcinolone acetonide. J Craniofac Surg 2015;26:285-9.

25) Said DG, Faraj LA, Elalfy MS, et al. Intra-lesional 5 fluorouracil for the management of recurrent pterygium. Eye (Lond) 2013;27:1123-9.

---

= 국문초록 =

## 갑상샘눈병증 윗눈꺼풀후퇴에서 보툴리눔독소, 트리암시놀론, 5-플루오로우라실 혼합주사의 효과

**목적:** 윗눈꺼풀 후퇴를 보이는 갑상샘 눈병증 환자에서 보툴리눔독소, 트리암시놀론, 5-플루오로우라실을 혼합한 국소 주사치료를 시행하고 그 효과를 알아보려고 하였다.

**대상과 방법:** 갑상샘 눈병증으로 진단 받은 환자 중, 윗눈꺼풀 후퇴로 윗눈꺼풀에 보툴리눔신경독소 A 4 IU/0.1 mL, 트리암시놀론 4 mg/0.1 mL, 5-플루오로우라실 5 mg/0.1 mL 혼합주사치료를 받은 환자 17명의 24안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

**결과:** 환자들의 평균 연령은  $43.9 \pm 10.4$ 세였고, 갑상샘눈병증의 유병기간은  $17.4 \pm 28.3$ 개월이었으며 추적관찰기간은  $9.0 \pm 6.0$ 개월이었다. 주사 치료 1개월 후 margin reflex distance 1 (MRD1)은  $5.6 \pm 1.2$  mm에서  $4.7 \pm 1.1$  mm로 통계적으로 유의한 감소를 보였고, tarsal platform show는  $1.4 \pm 1.3$  mm에서  $1.8 \pm 1.3$  mm, 눈물막파괴시간은  $5.2 \pm 3.1$ 초에서  $10.3 \pm 7.8$ 초로 통계적으로 유의한 증가를 보였다. 주사 후 MRD1이 1 mm 이상 교정된 치료 성공률은 66.7%였다. MRD1이 1 mm 이상 교정 유지된 것을 생존으로 보았을 때, 갑상샘눈병증 유병기간에 따른 생존분석에서는 유병기간 6개월 이하인 군에서 평균 유지기간 5.7개월, 6개월 초과인 군에서는 7.5개월로 유병기간이 6개월 초과인 군에서 유지기간과 50% 생존기간이 길었다. 주사 후 복시, 눈꺼풀처짐, 안압 상승 등의 심각한 부작용은 없었다.

**결론:** 윗눈꺼풀후퇴 환자에서 보툴리눔신경독소 A, 트리암시놀론, 그리고 5-플루오로우라실 혼합주사법은 단독 주사의 단점을 보완하고 장기적 섬유화의 억제에 도모하여, 지속기간이 길고 심각한 부작용이 없는 안전하고 효과적인 방법이다.

〈대한안과학회지 2016;57(5):691-699〉

---