

육아종증 다발혈관염의 눈 및 눈 부속기관 침범에 대한 후향적 분석

A Retrospective Analysis of Granulomatosis with Polyangiitis with Ocular Manifestations

김보람 · 서유리 · 윤진숙

Bo-ram Kim, MD, Yuri Seo, MD, Jin Sook Yoon, MD, PhD

연세대학교 의과대학 안과학교실 시기능연구소

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To analyze the treatment and prognosis of patients from our tertiary medical center with ocular and orbital involvement of granulomatosis with polyangiitis.

Methods: A retrospective analysis of the medical records of patients diagnosed with granulomatosis with polyangiitis that visited our single tertiary referral center from July 2008 to September 2014 was performed.

Results: A total of 51 patients diagnosed with granulomatosis with polyangiitis visited our center, and 21 of those patients had received an ophthalmologic examination. Of these, 9 patients (4 males, 5 females) had symptoms of the eye and orbit, and the clinical presentations were as follows: episcleritis, scleritis, marginal keratitis, orbital inflammation, orbital abscess, retinal vasculitis, and nasolacrimal duct obstruction. The patients each received treatments according to clinical presentation with topical, oral, or intravenous steroids or immunomodulatory agents such as cyclophosphamide. Nasolacrimal duct obstruction was treated with surgery in some cases. After an average follow-up period of 58 ± 30 months, all patients showed clinical improvement of their ocular and orbital involvement of granulomatosis with polyangiitis.

Conclusions: Granulomatosis with polyangiitis is a relatively rare disease that sometimes has ocular or orbital involvement and can lead to blindness. Therefore, when ocular symptoms and signs present without a definitive cause, granulomatosis with polyangiitis must be ruled out, and appropriate treatment is needed. However, there are few published reports on the clinical presentation and prognosis of ocular and orbital involvement of granulomatosis with polyangiitis in Asians. This study showed that the incidence of ocular and orbital involvement in granulomatosis with polyangiitis was lower than previous reports.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(10):1115-1121

Keywords: Granulomatosis with polyangiitis, Ocular involvement, Wegener's granulomatosis

육아종증 다발혈관염(granulomatosis with polyangiitis)은 이전에 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으

로 불리었던 질환으로,¹ 주로 작거나 중간 크기의 혈관을 침범하는 괴사성 혈관염 및 호흡기, 신장을 주로 침범하는 육아종성 염증을 특징으로 하는 자가면역질환이다.² 미국 류마티스 학회에서 제안한 육아종증 다발혈관염의 분류 기준에 따르면 (1) 비강 또는 구강의 염증, (2) 결절, 공동, 고정된 침윤을 보이는 비정상적인 흉부방사선 영상, (3) 5 개 이상의 적혈구 또는 적혈구원주를 포함하는 비정상적인 요침전물, (4) 동맥 혹은 혈관주위의 조직검사상 육아종성 염증소견이 포함되어 있으며, 이 중 2가지 이상에 해당할 경우 진단할 수 있다.^{3,4} 또한, 진단기준에는 포함되어

■ Received: 2017. 7. 6. ■ Revised: 2017. 8. 28.

■ Accepted: 2017. 9. 20.

■ Address reprint requests to **Jin Sook Yoon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Severance Hospital, #50-1
Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: 82-2-2228-3570, Fax: 82-2-312-0541
E-mail: yoonjs@yuhs.ac

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

© 2017 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.

있지 않지만, 활동성의 육아종증 다발혈관염 환자들의 90% 가까이에서 세포질 항중성구 세포질 항체(cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody, c-ANCA); 단백분해효소 3 (proteinase3, PR3) 양성으로 나타나며, 3%에서는 핵주위 항중성구 세포질 항체(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, p-ANCA); 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase, MPO) 양성으로 나타난다.^{5,6}

육아종증 다발혈관염은 약 50-60%에서 눈 및 눈 부속기관 침범이 일어나는 것으로 알려져 있으며, 연구에 따라 87%까지 보고되기도 한다.^{7,8} 결막염, 상공막염 등 경한 질환부터 각막염, 망막혈관염, 망막 혈관 폐쇄, 염증성 안와질환 등 시력저하를 일으키는 중한 질환, 그리고 비루관 폐쇄 등 수술이 필요한 질환 등 다양한 양상으로 나타나는데, 8%에서는 시력을 잃을 수도 있다.⁹ 그러나 진단 당시 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상을 보이거나 또는 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상이 질병의 첫 발현 증상인 경우는 8-16%로 보고되었다.⁷

현재까지 다발성 육아종증의 증례나 보고 논문은 대부분 서양인 대상으로 발표되고 있으며, 이전 연구에서 국내의 3차 단일 의료기관의 환자를 대상으로 육아종증 다발혈관염의 안과적 발현과 치료, 그리고 그 결과에 대한 보고는 이루어진 바 없어 본 연구를 통해 이를 확인하고자 한다.

대상과 방법

2008년 7월부터 2014년 6월까지 연구에 참여한 단일 의료기관에 내원한 환자 중 미국 류마티스 학회에서 제안한 육아종증 다발혈관염의 분류기준에 부합하여^{3,4} 이를 진단 받은 환자에 대하여 후향적 의무기록조사를 진행하였으며, 그중 눈증상을 호소하여 안과 외래에 내원하였던 환자들의 안과 진료 기록을 분석하였다. 육아종증 다발혈관염 환자들은 모두 임상 양상에 따라 내과적 및 안과적 치료를 시행 받았다. 본 연구는 본원의 연구윤리 심의 위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(2016-2191-001).

육아종증 다발혈관염의 진단은 미국 류마티스 학회의 기준에 따랐으며, 육아종증 다발혈관염의 눈증상(결막염, 상공막염, 각막염, 망막혈관염, 비루관폐쇄 등)을 나타내는 환자 중 의무기록 열람이 가능하고, 치료를 받은 뒤 12개월 이상 추적관찰이 가능한 환자들을 대상으로 자료를 분석하였다. 나이, 성별, 과거력, 시력, 안압, 안과 및 타과 진단명, 진단에 대한 치료(안약, 스테로이드 사용 유무, 방사선치료, 수술적 치료 등), 육아종증 다발혈관염의 유형

기간, p-ANCA, c-ANCA 등 혈액검사 결과, 기타 장기 침범여부 등을 조사하고 기존 해외 연구결과와 비교 분석하였다.

결 과

2008년 7월부터 2014년 6월까지 본원을 방문한 육아종증 다발혈관염 환자는 총 51명이고 이들 중 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상을 호소하여 안과 외래에 내원한 환자는 21명이었다. 이들 중 9명(18%)이 눈 및 눈 부속기관 침범이 있었다. 눈 및 눈 부속기관 침범이 있는 육아종증 다발혈관염 환자의 성비는 남자 4명, 여성 5명이었고, 평균 57 ± 14 세였으며, 경과관찰 기간은 평균 58 ± 30 개월이었다. 이 중 6명의 환자들은 육아종증 다발혈관염 외 다른 내과적 질환을 동반하였다(고혈압 3명, 갑상선항진증 1명, 고감마글로불린혈증 1명, 종양 2명). 면역학적 검사로는 8명(89%)의 환자군에서 c-ANCA 양성을 보였으며, 1명(11%)의 환자에서는 음성을 보였다. 또한 2명(22%)의 환자군에서 p-ANCA 양성을 보였으며, 7명(77%)의 환자에서는 음성을 보였다.

총 7명의 환자들(폐 침범 6명, 신장 침범 4명, 뇌 침범 2명)에게서 전신적인 염증소견이 있었고, 이들은 모두 전신적인 경구 혹은 고용량 경정맥 스테로이드 치료 요법을 받았으며, 이 중 6명은 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 등의 전신적인 면역억제제를 추가로 복용하였다.

본 연구에서 안구돌출과 복시 증상을 나타낸 증례와 비루관 침범으로 인한 눈물흘림과 안와 연조직염 의증 소견으로 나타난 증례, 총 2개(4%)의 증례에서 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상을 통해 육아종증 다발혈관염을 진단하였다. 이 2개의 증례에서 모두 영상 검사에서 안와 및 비강 내의 이상 병변이 발견되었고, 생검을 통해 육아종증 다발혈관염을 진단하였다.

눈 및 눈 부속기관 침범 증상으로는 상공막염(2%), 공막염(2%), 망막혈관염(2%), 주변부 각막염(2%), 염증성 안와질환(6%), 안와농양(2%), 비루관폐쇄(6%) 등이 있었고, 안과 내원 당시 육아종증 다발혈관염의 눈 및 부속기관 침범을 통해 질병의 전신적 증상 관해 후 재발된 경우가 3명(6%)이었으며, 이를 통해 질병이 처음 진단된 경우는 2명(4%)인 것으로 나타났다. 국소 스테로이드제 점안, 경구 스테로이드, 면역 억제제, 경정맥 스테로이드 주사 및 수술 등의 치료를 시행하였고, 모든 환자에서 치료 후 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상의 임상적 호전을 보였다(Table 1-3, Fig. 1).

고 찰

육아종증 다발혈관염은 국소적인 육아종으로 시작하여 혈관염의 형태로 발현되는 전신성 질환으로 추정된다.² 이는 상·하기도 및 폐를 침범하는 임상 양상이 가장 흔하며, 여러 장기를 침범하기도 한다. 현재까지 발표된 대부분의 논문들은 서양인을 대상으로 한 연구들로, 약 50-60% 정도의 눈 및 부속기관의 침범률을 보이며,^{7,8} 본 연구에서는 이에 못 미치는 약 18%의 침범률을 보이고 있다.

육아종증 다발혈관염의 치료로는 고용량 경정맥 스테로이드 요법, 사이클로포스파미드 등의 면역억제제가 사용되고 있으며, 최근에는 리툭시맙(rituximab) 및 항종양괴사인자알파(anti tumor necrosis factor alpha, anti TNF- α)를 이용한 치료에 대해 연구가 활발히 이루어지고 있다.^{10,11} 유럽 류마티스학회(European League Against Rheumatism, EULAR)에서 관해는 7.5 mg 이하의 prednisolone 또는 면역억제제 복용 없이도 질병이 비활동성을 유지하는 경우로, 재발은 질병이 다시 활동성이 되거나 새로운 증상이 나타나는 경우로 정의하고 있다.¹² 따라서 추적관찰 기간 중 질병의 치료효과를 판단하기 위해서는 질병 활성도를 확인하는 것이 중요한데, 안과적으로는 전안부의 경우 세극등 검사를 통한 임상소견과 질환에 따라 정립된 grading scale을 이용할 수 있겠고, 구후부나 비강의 경우에는 영상학적 검사 등으로 그 변화를 판단해야 하겠으며, 혈액검사를 통해 ANCA의 음전여부를 확인하는 것 또한 도움이 될 수 있겠다. ANCA의 경우 질병의 활성도와는 연관이 있으나, 관해와는 상관관계가 없기 때문에 관해가 이루어진 후 육아종증 다발혈관염이 다시 재발하는 것에 관련된 지표를 알고자 하는 여러 연구들이 현재 진행되고 있다.¹³

진단 당시 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상을 보이거나 또는 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상이 질병의 첫 발현인 경우는 8-16% 정도로 드물게 보고되고 있으며⁷ 본 연구에서는 관해 상태 후 눈 및 부속기관 침범을 통해 재발이 이루어진 경우가 3명(6%), 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상이 질병의 첫 발현인 경우 역시 2명(4%)으로 나타났다. 국내의 경우 망막색소상피 박리와 망막하 출혈을 동반한 육아종증 다발혈관염 환자 1예¹⁴와 안과적 합병증을 동반한 육아종증 다발혈관염 환자 5예¹⁵ 등이 보고된 바 있으나 대부분 인후두 증상이나 다른 전신질환을 동반하고 있었으며 안구침범이 초기증상으로 나타난 경우는 아니었다.

현재까지 가장 장기간으로 연구된 육아종증 다발혈관염의 코호트 연구는 총 158명의 환자군을 대상으로 이루어졌으며, 이는 미국에서 행해진 연구로 97%의 백인으로 구성되어 있다. 이에 따르면 전체 육아종증 다발혈관염 환

Table 1. Ophthalmic characteristics and the systemic involvement of patients with granulomatosis with polyangiitis

Patient No.	Sex/Age	Ophthalmic manifestation	Chief complaint	c-ANCA (PR3)	p-ANCA (MPO)	Other systemic involvement	Other medical history
1	M/58	Episcleritis (OU)	Congestion	Positive (127.9)	Negative	Lung, Kidney	Hypertension Prostate cancer
2	M/74	Scleritis (OU)	Congestion, Ocular pain	Positive (27.0)	Positive (73.0)	Lung, Kidney	Hypertension
3	F/67	Retinal vasculitis (OD) Peripheral keratitis (OD)	Floater	Positive	Negative	Lung, Sinus, Brain	Bladder cancer
4	M/67	Orbital inflammation (OS)	Periorbital swelling	Positive (23.0)	Negative	Nose	None
5	F/36	Dacryoadenitis (OU)	Lid swelling	Positive (72.7)	Negative	Lung	Hyperthyroidism
6	M/32	Orbital inflammation (OU) NLD obstruction (OU)	Tearing, Diplopia	Positive (218.0)	Positive (45.0)	Lung, Sinus, Nose, Brain	None
7	F/68	NLD obstruction (OU)	Tearing	Positive (82.8)	Negative	Sinus, Kidney	Hypergammaglobulinemia
8	F/54	NLD obstruction (OU)	Tearing	Positive (70.0)	Negative	Sinus	Hypertension
9	F/56	Orbital abscess (OD)	Diplopia, Ocular pain, Lid swelling	Negative	Negative	Lung, Kidney, Sinus	None

All patients' ophthalmic manifestations were improved after treatment. Patient 4, 8: Granulomatosis with Polyangiitis was diagnosed based on clinical findings of the eye and the orbit.

c-ANCA = cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody; PR3 = proteinase 3; p-ANCA = perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO = myeloperoxidase; M = male; F = female; OU = oculus unitas; OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; NLD = nasolacrimal duct.

Table 2. Ocular and systemic treatment of patients with granulomatosis with polyangiitis

Patient No.	Ophthalmic manifestation	Treatment for eye	Systemic treatment	Pre VA (OD/OS)	Post VA (OD/OS)
1	Episcleritis (OU)	Topical steroid	Steroid pulse (62.5 mg/day × 3 wks → 31.25 mg/day)	UC/UC	UC/UC
2	Scleritis (OU)	Topical antibiotics PO steroid (5-10 mg/day)	PO steroid (5-10 mg/day) Immunosuppressive agent (Azathioprine)	0.9/0.7	1.0/0.5
3	Retinal vasculitis (OD) Peripheral keratitis (OD)	Retinal photocoagulation (OD) PO steroid (5-15 mg/day)	PO steroid (5-15 mg/day) Immunosuppressive agent (Cyclophosphamide → Azathioprine), Lung resection, Transsphenoidal surgery	0.9/1.0	0.2/0.9
4	Orbital inflammation (OS)	IV steroid (3.75 g) → PO steroid (25-40 mg)	IV steroid (3.75 g) → PO steroid (25-40 mg) Immunosuppressive agent (Cyclophosphamide)	0.8/0.3	1.0/0.4
5	Dacryoadenitis (OU)	Topical antibiotics and steroid PO steroid (5-30 mg/day)	Steroid pulse (1 g) PO steroid (5-30 mg/day) Immunosuppressive agent (Cyclophosphamide) → d/c	0.8/0.8	-
6	Orbital inflammation (OU) NLD obstruction (OU)	IV steroid (Medrol 12.5 g, Cortef 400 mg) Endoscopic DCR (OU) – The operation was done during remission	Steroid pulse (4 times) PO steroid (5-60 mg/day) Immunosuppressive agent (Cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil)	0.9/0.8	0.9/1.0
7	NLD obstruction (OU)	Topical antibiotics and steroid	Immunosuppressive agent (Cyclophosphamide pulse 10 times → Azathioprine 50-100 mg/day) PO steroid 2-10 mg/day	0.8/0.8	0.7/0.7
8	NLD obstruction (OU) Orbital cellulitis	IV steroid (1 g) Endoscopic DCR (OU) – The 1st operation was done 2 weeks after IV steroid pulse therapy and the revision operation was done during remission IV antibiotics	PO steroid (2.5-25 mg/day) Immunosuppressive agent (Methotrexate)	0.6/0.8	0.8/0.8
9	Orbital abscess (OD)	Subperiosteal abscess drainage (OD)	None (antibiotic therapy was initiated due to sign of the infection, but the follow up loss occurred.)	0.5/0.5 (near)	0.7/0.7

VA = visual acuity; OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; OU = oculus unitas; wks = weeks; UC = uncheckable; PO = per oral; IV = intravenous; d/c = discontinue; NLD = nasolacrimal duct; DCR = dacryocystorhinostomy.

자 중 약 52% 환자에서 안와 침범이 일어났으며, 약 8% 환자에서 영구적인 시력저하로 이어졌다는 결과를 볼 수 있다. 또한 공막염(7%), 상공막염(3.5%), 각막침범(8%), 비루관(7%) 등 다양한 임상양상으로 나타나는 것을 알 수 있다.⁹ 본 연구는 총 6년간의 3차 단일 의료 기관에서 한국인을 대상으로 이루어진 후향적 연구로써, 이전에 발표된 해외 연구 결과들에 못 미치는 약 18%에 해당하는 환자들에게서 눈 및 부속기관의 침범이 발생한 것을 확인할 수 있었으며, 상공막염(2%), 공막염(2%), 염증성 안와질환(6%), 안와농양(2%), 망막혈관염(2%), 비루관폐쇄(6%) 등 다양한 임상양상으로 나타나는 것을 볼 수 있었다.

일반적으로 안구돌출은 육아종증 다발혈관염의 눈 및 눈 부속기관 침범이 일어난 환자의 약 15%에 발생하는데,

외안근에 침범할 경우 복시증상을 나타내며, 심한 경우 압박성 시신경 경색을 일으켜 실명까지 이르게 된다.⁹ 본 연구에서는 4명(8%)의 환자군에서 안구돌출 및 복시의 증상을 나타냈으며(안구돌출 3명, 복시 2명), 그중 1명(2%)에게서 시행한 안와 전산화단층촬영상 안와 연부조직의 조영 증가 양상을 확인할 수 있었다. 비루관 쪽의 침범이 일어나는 경우는 약 7-10%로 보고되고 있으며,¹⁰ 본 연구에서는 3명(6%)의 환자에게서 눈물흘림 증상을 통해 비루관 침범을 발견하였다. 또한 육아종증 다발혈관염이 공막염 혹은 상공막염의 형태로 눈 및 눈 부속기관 침범이 나타날 수 있는데, 약 10%의 환자에게서 나타나는 것으로 알려져 있다.^{9,16} 본 연구에서는 총 2명(4%)의 환자에게서 공막염 및 상공막염의 형태로 눈 및 눈 부속기관 침범이

Table 3. The characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis at the time of the diagnosis and the ophthalmic clinic visit

Patient No.	Ophthalmic manifestation	GPA Diagnosis date (symptom)	First visit date (Ophthalmology) & GPA activity	Remission after ocular symptom	Last Post f/u lab	f/u period (months)
1	Episcleritis (OU)	Apr 07 2010 (ARDS → Lab review & Renal biopsy)	Feb 22 2010, Active	Unknown (transfer out)	CRP	58
2	Scleritis (OU)	1999 (FUO → Renal biopsy, TBLB)	Aug 24 2006, Remission	Death	c-ANCA (26.0), p-ANCA (172.0), CRP	60
3	Retinal vasculitis (OD) Peripheral keratitis (OD)	1993 (dyspnea, sputum → Abnormal Chest X-ray, ANCA+)	Sep 04 2013, Active	Death	c-ANCA (negative), p-ANCA (negative), CRP	120
4	Orbital inflammation (OS)		May 08 2013, First diagnosis	No	c-ANCA (equivocal), p-ANCA (negative), CRP	19
5	Dacryoadenitis (OU)	2003 (nasal obstruction → Nasal septum biopsy, ANCA+)	Nov 04 2008, Remission	Unknown (transfer out)	c-ANCA (negative), p-ANCA (negative), CRP	72
6	Orbital inflammation (OU) NLD obstruction (OU)	1998 (Nasal septum perforation → symptom & Lab review)	Aug 04 2007, Remission	Death	c-ANCA (141.0), p-ANCA (31.0), CRP	72
7	NLD obstruction (OU)	Aug 13 2008 (sinusitis → biopsy)	Jan 02 2014, Active	No	c-ANCA (8.0), p-ANCA (negative), CRP	72
8	NLD obstruction (OU) Orbital cellulitis		Mar 17 2010, First diagnosis	Yes	c-ANCA (15.0), p-ANCA (negative), CRP	18
9	Orbital abscess (OD)	Jun 25 2012 (Orbital pain → biopsy by ENT & symptom, Lab review)	Jun 08 2012, Active	Unknown (f/u loss)	CRP	30

GPA = granulomatosis with polyangiitis; f/u = follow up; OU = oculus unitas; OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; ARDS = acute respiratory distress syndrome; CRP = C reactive protein; FUO = fever of unknown origin; TBLB = transbronchial lung biopsy; c-ANCA = cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody; p-ANCA = perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody; NLD = nasolacrimal duct; ENT = ear nose throat.

일어난 것을 확인할 수 있었다. 망막 혹은 맥락막에 침범하는 경우는 약 2.9% 정도로 매우 드물게 보고되고 있으며, 망막염, 혈관염 혹은 망막혈관 폐쇄 등의 형태로 나타난다.¹⁷ 본 연구에서는 비문 증상으로 내원한 환자 1명 (2%)에서 망막혈관염을 진단하였으며, 또한 이 환자는 주변부위 각막염 또한 동반하고 있었다. 이 외 포도막염, 시신경염 등의 증상으로 눈 및 눈 부속기관 침범이 나타날 수 있으나, 본 연구에서는 발견되지 않았다.

이전 발표된 논문들에 의하면 약 8-16% 환자들에 있어서 진단 당시 눈 및 부속기관의 침범을 보였는데, 본 연구에서는 총 2개(4%)의 증례에서 눈 및 부속기관의 이상증상을 통해 육아종증 다발혈관염을 진단하였으며, 총 3개 (6%)의 증례에서 눈 및 부속기관의 이상증상을 통해 육아종증 다발혈관염의 재발을 알 수 있었다. 본 연구에서는 육아종증 다발혈관염 안침범률이 서양인을 대상으로 한

연구에 비하여 전반적으로 낮은 것을 확인할 수 있었으며, 법적 실명에 이른 환자 또한 0명(0%)으로 이전 연구에서의 8%에 비해 낮음을 알 수 있었다.⁹

육아종증 다발혈관염이 눈 및 부속기관으로 침범한 경우, 일반적으로 전신 치료에 동반되는 스테로이드 및 사이클로포스파미드 등의 면역억제제 등이 함께 사용되고 있으나 상공막염이나 전방포도막염의 경우, 국소적 비스테로이드성 소염제 및 스테로이드 점안제만으로도 치료가 되기도 한다. 전신적으로는 비활동성을 보이는 단안 포도막염과 비괴사성 공막염의 경우 국소 스테로이드 주사술이 고려되기도 한다.

한편, 프랑스에서 진행된 760명의 육아종증 다발혈관염 환자를 대상으로 한 연구결과에 따르면 유럽인의 비율은 90.7%였던 반면 북부 아프리카인의 비율은 4.3%로 유럽인이 더 많이 차지하였고, 이 중 각각의 인종에서 눈 및

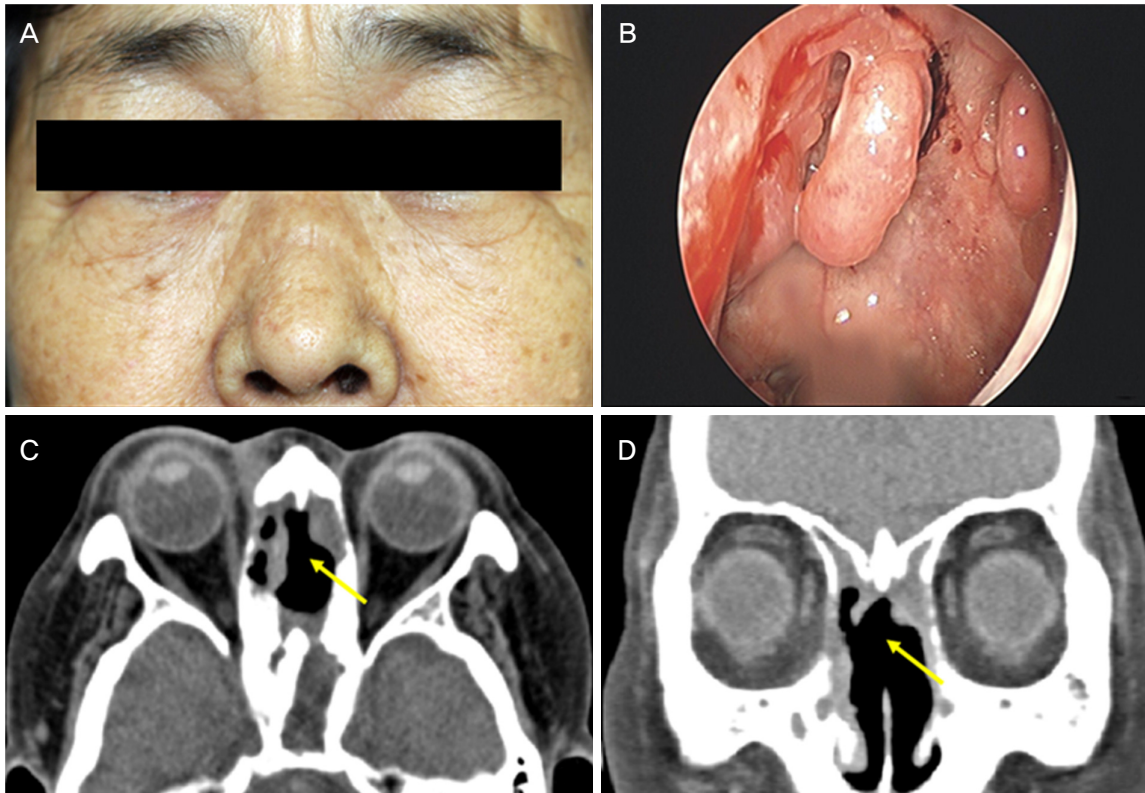


Figure 1. Case 7. This 68-year-old woman presented with epiphora. She had a history of sinusitis and periorbital inflammation. (A) A photograph showing the collapse of the nasal bridge, also known as the 'saddle nose'. (B) An endoscopic view of the right nasal cavity shows friable mucosa and easy bleeding. (C, D) The coronal and axial views of contrast computed tomography show chronic inflammatory changes in form of the destruction of the nasal septum and ethmoid sinus (yellow arrow).

부속기관 침범을 보인 환자는 유럽인에서 약 32%, 북부 아프리카인은 15%로 유럽인에서 더 높은 비율이었다.¹⁸ 또한, 일본에서 진행된 241명의 육아종증 다발혈관염 환자를 대상으로한 연구에서는 46.1%의 환자에서 점막과 눈 관련한 증상이 있었으며,¹⁹ 22명의 환자를 대상으로한 또 다른 연구에서는 45.5%의 환자에서 진단 당시 안과적 침범이 있었다.²⁰ 하지만 현재까지 육아종증 다발혈관염의 눈 및 부속기관 침범에 대해 아시아인을 대상으로 한 연구는 서양에 비해 많이 이루어지지 않고 있다.

이 연구의 제한점으로는 후향적인 연구로 육아종증 다발혈관염은 드문 질환으로 대상환자 수가 적고, 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상이 있던 시점이 아닌 외래를 방문한 시점을 기점으로 가정하였다는 점이 있다. 또한 단일 기관 연구로 실제적으로 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상이 발현이 되었음에도 불구하고 본원이 아닌 타원에 내원한 환자들은 연구에 포함되지 않았다는 점을 들 수 있다. 하지만 이제까지 한국인을 대상으로 한 육아종증 다발혈관염의 환자들의 안과적 임상양상에 대하여 분석한 최초의 연구로 육아종증 다발혈관염의 눈 및 부속기관의 침범 경향성을 파악한 데에 그 의의가 있다.

또한, 안구 증상이 육아종증 다발혈관염 증상의 첫 발현인 경우는 상대적으로 흔하지 않으나, 높은 비율로 눈 및 눈 부속기관 침범이 일어나고, 조기 진단 및 치료가 중요하므로 원인을 알 수 없는 결막염, 상공막염, 각막염, 포도막염, 망막혈관염, 비루관폐쇄 등의 증상이 있고, 영상검사를 통해 안와 침범이 의심되는 병변을 발견한 경우, 필히 전신적 증상에 대한 적절한 병력 청취, 신체 검진과 c-ANCA, p-ANCA 등의 검사를 통해 육아종증 다발혈관염의 가능성을 염두에 두어야 한다. 육아종증 다발혈관염이 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상을 일으키는 경우, 그레이브씨 병, 감염 및 염증성 질환 등과 감별하기는 매우 어렵다. 따라서 전신적인 임상양상, 갑상선 기능검사, 항체검사, 세균배양검사 등을 통해 이를 감별하도록 하여야 한다.

REFERENCES

- 1) Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:863-4.
- 2) Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1954;17:168-79.
- 3) Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of

- Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
- 4) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
 - 5) Savige J, Dimech W, Fritzler M, et al. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 2003;120:312-8.
 - 6) Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, et al. The role of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis: a literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:925-32.
 - 7) Harper SL, Letko E, Samson CM, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001;28:1025-32.
 - 8) Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-32.
 - 9) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
 - 10) Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, et al. Long-term outcomes of rituximab therapy in ocular granulomatosis with polyangiitis: impact on localized and nonlocalized disease. *Ophthalmology* 2015;122:1262-8.
 - 11) You C, Ma L, Lasave AF, Foster CS. Rituximab induction and maintenance treatment in patients with scleritis and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ocul Immunol Inflamm* 2017 Jun 19:1-8. doi: 10.1080/09273948.2017.1327602. [Epub ahead of print]
 - 12) Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605-17.
 - 13) Hogan PC, O'Connell RM, Scollard S, et al. Biomarkers predict relapse in granulomatosis with polyangiitis. *J Biomark* 2014;2014:596503.
 - 14) Lee SJ, Kim SS, Kim WS. A case of Wegener's granulomatosis with retinal pigment epithelial detachment and subretinal hemorrhage. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:176-85.
 - 15) Choi JS, Choi KY. Five cases of Wegener's granulomatosis with ocular manifestations. *J Korean Ophthalmol Soc* 1986;27:903-10.
 - 16) Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000;130:469-76.
 - 17) Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1983;90:279-90.
 - 18) Terrier B, Dechartres A, Deligny C, et al. Granulomatosis with polyangiitis according to geographic origin and ethnicity: clinical-biological presentation and outcome in a French population. *Rheumatology* 2017;56:445-50.
 - 19) Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, et al. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:51-8.
 - 20) Tsuchida Y, Shibuya M, Shoda H, et al. Characteristics of granulomatosis with polyangiitis patients in Japan. *Mod Rheumatol* 2015;25:219-23.

= 국문초록 =

육아종증 다발혈관염의 눈 및 눈 부속기관 침범에 대한 후향적 분석

목적: 3차 단일 의료기관에 내원한 육아종증 다발혈관염 환자들 중 눈 및 눈 부속기관 침범이 있던 환자들을 대상으로 치료 및 경과를 분석하여 보고한다.

대상과 방법: 2008년 7월부터 2014년 6월까지 3차 단일 의료기관에 내원한 환자 중 육아종증 다발혈관염으로 진단된 환자들에 대한 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 해당 기간 동안 연구에 참여한 단일 의료기관을 방문한 육아종증 다발혈관염 환자는 총 51명이고 이들 중 안과 외래에 내원한 환자는 21명이었다. 이들 중 9명이 눈 및 눈 부속기관의 이상 증상이 있었으며(남자 4명, 여자 5명), 이는 상공막염(2%), 공막염(2%), 주변부 각막염(2%), 염증성 안와질환(6%), 안와농양(2%), 망막혈관염(2%), 비루관폐쇄(6%) 등의 양상을 보였다. 이들은 임상양상에 따라 국소 스테로이드, 경구 스테로이드, 경정맥 스테로이드 요법 및 사이클로포스파미드 등의 면역억제제 치료를 받았으며, 비루관폐쇄 및 농양에 대해서는 수술적 치료가 동반되기도 하였다. 58 ± 30개월의 경과관찰 기간 동안 모든 환자에서 치료 후 임상적 호전을 보였다.

결론: 육아종증 다발혈관염은 비교적 드문 질환이나 종종 눈 및 눈 부속기관 침범 소견을 보이며, 실명까지 진행될 수 있기에 이에 대한 적절한 진단과 치료 및 경과관찰이 필요하다. 하지만, 이에 대해 아시아인을 대상으로 한 연구는 서양에 비해 많이 이루어지지 않고 있으며, 본 연구에서는 질병의 눈 및 눈 부속기관 침범이 기존에 발표된 논문들에 비해 적은 것으로 나타났다.

<대한안과학회지 2017;58(10):1115-1121>