

# 스테로이드 전신투여가 갑상샘눈병증 연관 사시 예후에 미치는 영향 분석

## Effect and Prognostic Factors of Systemic Steroid Treatment for Strabismus Associated Thyroid Ophthalmopathy

신광래<sup>1</sup> · 김대현<sup>2</sup>

Gwang Rae Shin, MD<sup>1</sup>, Dae Hyun Kim, MD, PhD<sup>2</sup>

바른안과의원<sup>1</sup>, 조선대학교 의과대학 안과학교실<sup>2</sup>

Barun Eye Clinic<sup>1</sup>, Gwangju, Korea

Department of Ophthalmology, Chosun University School of Medicine<sup>2</sup>, Gwangju, Korea

**Purpose:** To investigate the effect of steroid treatment on strabismus associated with thyroid ophthalmopathy.

**Methods:** The present retrospective study was conducted on 22 patients diagnosed with strabismus associated with thyroid ophthalmopathy, who were treated with steroids orally or intravenously and followed up for more than one year. Patients were divided into three groups for analysis: an improved group, with no strabismus at the final follow-up visit; a stable group, with no change in the strabismus angle; and a deteriorated group, in which the strabismus angle had worsened. We investigated the characteristics of each group.

**Results:** In the gender/sex distribution of the 22 patients, 11 of the 15 patients in the improved or stable group were female; six of seven patients in the deteriorated group were male ( $p = 0.012$ ). Two of the 15 patients in the improved or stable group had a smoking history. However, none smoked after the treatment had started. On the other hand, five of seven patients in the deteriorated group had a smoking history and continued to smoke during and after treatment ( $p = 0.001$ ). No significant between-group differences were observed with respect to age, diplopia period, strabismus angle, or thyroid function level.

**Conclusions:** Treatment with steroids may improve or stabilize strabismus associated with thyroid ophthalmopathy. However, the effect of treatment may differ, depending on whether the patient continues to smoke after treatment is initiated.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(6):575-581

**Keywords:** Steroid treatment, Strabismus, Thyroid ophthalmopathy

■ Received: 2019. 1. 10.

■ Revised: 2019. 2. 28.

■ Accepted: 2019. 5. 17.

■ Address reprint requests to Dae Hyun Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Chosun University School of Medicine, #365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea  
Tel: 82-62-220-3190, Fax: 82-62-225-9839  
E-mail: eyekim@chosun.ac.kr

\* This study was supported by research fund from Chosun University, 2018.

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

갑상샘눈병증은 갑상샘 기능 이상환자에서 나타나는 자가항체 등으로 인해 안와, 안검, 외안근 등에 다양한 염증성 증상이 나타나는 질환으로 안구돌출, 안검후퇴, 제한성 사시, 시신경병증 등이 발생할 수 있다. 이 중에서 제한성 사시는 외안근의 염증과 섬유화 등으로 인해 발생하며 복시를 유발하여 환자에게 큰 불편을 초래하기 때문에 적절한 치료와 관리가 필요하다.

갑상샘눈병증의 진단은 임상양상과 안과검사 등으로 비교적 쉽게 할 수 있지만 치료 시기 및 방법 등에는 논란이 있다. 갑상샘눈병증의 치료는 다양한 방법들이 알려져 있

는데, 전신 스테로이드 투여가 가장 흔히 시행되고 있고,<sup>1,3</sup> 그밖에 안와 내 스테로이드 투여, 방사선 치료, 면역억제제 등이 시도되고 있다.<sup>4,6</sup> 이러한 다양한 치료가 갑상샘눈병증에 동반하는 사시 및 복시 경과에 미치는 영향 및 예후 등에 대해서는 논란이 있고 특히 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 갑상샘눈병증에 동반하는 사시환자에서 전신 스테로이드를 투여한 후 치료 효과, 경과 및 임상 특징 등에 대해 알아보았다.

## 대상과 방법

2009년 1월부터 2018년 4월까지 조선대학교병원 안과에서 갑상샘눈병증에 연관된 사시로 진단받은 환자 중에서 전신 스테로이드를 투여하고 1년 이상 경과관찰된 환자를 대상으로 하였다. 연구는 의학연구윤리강령인 헬싱키선언을 준수하였으며, 조선대학교병원 임상시험윤리위원회(Institutional Review Board, 승인번호: 2018-07-023)의 승인을 받았다. 스테로이드 투여는 갑상샘눈병증의 기타 증상 유무와 관계없이 사시로 인한 복시 증상이 있는 환자를 대상으로 시행하였고, 투여 방법에 대해 환자들에게 설명한 후 환자들의 선택을 고려하여 경구 또는 정맥으로 투여하였다. 방사선 치료를 받은 경우는 없었다. 의무기록을 후향적으로 분석하여 대상 환자들의 성별, 나이, 스테로이드 투여 방법, 복시 발생 후 초진까지의 기간, 흡연의 과거력, 스테로이드 치료 시작 후 흡연의 지속 여부, 치료 전 동반 증상 여부 등을 분석하였다. 안외통, 안검부종, 결막부종 및 충혈 등의 증상이 한 가지 이상 나타난 경우를 염증증상 동반환자로 분류하였고, 임상 활성도 점수(clinical activity score, CAS)를 측정하였다. 갑상샘 기능 평가는 갑상샘눈병증 진단과 가장 가까운 시일에 시행한 환자의 T3, T4, 갑상샘자극호르몬수용체항체(Thyroid stimulating hormone receptor antibodies, TSHRAs) 결과를 확인하였다. T3, free T4가 정상 범위에 비해 높고, TSH가 저하된 경우를 갑상샘 기능항진증으로 분류하였다. 또한 갑상샘 기능 이상 기간은 내과에서 갑상샘 기능 이상을 진단받은 후에 안과에서 스테로이드 치료를 시작하기 전까지의 기간으로 정하였다. 스테로이드 치료 전에 흡연력이 있는 환자들에게 금연하도록 설명하였고, 실제 치료 시작 후 금연 성공 여부를 확인하였다. 사시각은 프리즘 교대가림검사로 정면 주시때의 원거리 수평사시각과 수직사시각을 측정하였고, 정면 주시 때 정위이나 상하, 좌우 주시 때 사시가 동반된 경우에도 대상에 포함하였다. 눈근무력증이 동반된 환자, 안와수술의 병력이 있는 환자, 갑상샘눈병증으로 인한 압박성 시신경병증이 동반된 환자는 대상에서 제외하였다.

스테로이드 전신투여 전과 투여 후 3개월째, 최종경과 관찰 때의 수평, 수직사시각을 비교 분석하였다. 스테로이드 약물투여 전과 최종 경과관찰 때의 사시각을 비교하여, 수평 또는 수직 사시각이 5프리즘디옵터 이상 변화가 있을 때를 의미가 있는 것으로 정하였고, 치료 전에 비해 사시가 5프리즘디옵터 이상 없어진 경우를 개선 군으로, 5프리즘디옵터 이내의 변화를 보이는 군을 안정 군으로, 5프리즘디옵터 이상으로 사시각이 커지거나 새로운 방향으로 사시가 나타난 환자들은 악화 군으로 분류하였다. 각 군의 임상적 특징과 알아보았고 개선 군 및 안정 군에 비해 악화 군에 영향을 미치는 임상인자가 있는지를 분석해 보았다. 또한 스테로이드 투여로 인한 부작용 발생 여부와 종류를 알아 보았다.

통계 분석은 IBM SPSS ver. 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램의 Mann-Whitney *U*-test, Pearson chi-square test로 하였고, 표본수가 5 미만인 경우 Fisher's exact test를 이용하였다. 통계적 유의성(*p*-value)은 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

## 결 과

총 대상 환자 22명 중 남자가 10명(45.4%), 여자가 12명(54.6%)이었고 평균 연령은  $52.0 \pm 10.4$ 세였다(Table 1). 갑상샘 기능 이상 기간은 평균  $14.6 \pm 23.3$ 개월이었고 복시 발생 후 초진까지의 기간은 평균  $5.0 \pm 11.0$ 개월이었다. 스테로이드 투여 전 갑상샘 기능이 항진된 환자가 11명(50.0%), 정상인 환자가 10명(45.4%), 저하된 환자가 1명(4.6%)이었

Table 1. Clinical characteristics of patients

Characteristic	Value
Study population	22
Sex (male/female)	10/12
Mean age (years)	$52.0 \pm 10.4$
Duration of thyroid dysfunction (months)	$14.6 \pm 23.3$
Duration of diplopia (months)	$5.0 \pm 11.0$
Duration of follow up period (months)	$24.0 \pm 21.7$
Smoker	7 (31.8)
Pretreatment thyroid function	
Hyperthyroid	11 (50)
Euthyroid	10 (45.5)
Hypothyroid	1 (4.5)
TSH-receptor antibody (U/L)	$39.6 \pm 23.4$
Inflammatory sign present	17 (77.3)
Steroid administration modality (oral/IV)	9/13

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

TSH = thyroid-stimulating hormone; IV = intravenous.

고 평균 TSHRAbs는 평균  $39.6 \pm 23.4$  IU/L였다. 흡연력이 있는 환자는 22명 중 7명(31.8%)이었고 모두 남자였다. 흡연자 7명 중에서 치료 후 경과관찰 중 금연을 시행한 환자는 2명이었고, 5명은 흡연을 지속하였다. 염증 증상은 총 환자 22명 중 17명(77.3%)에서 동반되었고 가장 흔한 동반 증상은 눈꺼풀부종이었다. 전신 스테로이드 투여 방법은 정맥으로 투여된 군이 13명(59.1%)이었고 경구로 투여된 군이 9명(40.9%)이었다. 고용량 정맥 스테로이드 500 mg (Methylprednisolone sodium succinate, Predisol®, Reyon Medical Corp., Seoul, Korea)을 1주일 간격으로 6주간 투여하고, 그 후 6주간은 250 mg을 1주 간격으로 투여하여 총 3개월에 걸쳐 치료가 이루어졌다. 경구 스테로이드 60 mg (Prednisolone, Solondo®, Yuhan Medica Corp., Seoul, Korea)을 1주간 투여한 후 30 mg이 될 때까지 1주 간격으로 10 mg씩 감량하였고 그 후로는 5 mg씩 감량하여 총 3개월에 걸쳐 투약하였다. 스테로이드 투여 후 최종 경과관찰 기간은 평균  $24.0 \pm 21.7$ 개월이었다.

스테로이드 전신투여 전에 비해 최종 관찰 때 사시가 줄어든 개선 군은 총 22명 중 8명(36.4%)이었고, 변화 없는

안정 군은 7명(31.8%), 사시가 심해지거나 새로운 사시가 발생한 악화 군은 7명(31.8%)이었다. 개선 군에서는 8명 중 7명이 염증 증상이 동반되었고 스테로이드 치료 3개월째에 모두 사시가 소실되어 최종 경과관찰 때까지 지속되었다. 개선 군에서 흡연력이 있는 환자는 2명이었는데 약물투여 이후에 모두 금연을 시행하였다(Table 2). 안정 군은 복시 기간이 다른 두 군에 비해 더 긴 경향을 보였지만 염증 증상이 동반된 환자가 7명 중 3명으로 비교적 적었다. 안정 군에서 흡연력이 있는 환자는 없었다(Table 3). 악화 군은 7명 중 6명이 남자였고 이들 중 5명이 흡연력이 있었고 치료 시작 이후에도 흡연을 지속하였다(Table 4). 특히 치료 방법에서 악화 군은 7명 중 6명이 정맥으로 스테로이드가 투여되었고, 1명만이 경구로 투여되어 개선 군과 안정 군에 비해 차이가 있었으나 통계적 유의성은 없었다(Table 5). 통계적으로는 악화 군이 개선 군과 안정 군에 비해 남자가 더 많았고( $p=0.01$ ), 흡연을 하고 있는 환자가 더 많았다( $p<0.001$ , Table 5). 스테로이드 부작용으로는 정맥투여 군 13명 중 6명이 불편증을 호소하였고 4명이 안면홍조가 나타났다. 경구투여 군 9명에서는 혈당 상승 3명, 안면부종이

**Table 2.** Characteristics of patients who shows improvement in strabismic angle

Case no.	Age /sex	Diplopia period	Pretreatment inflammatory sign/CAS	Treatment modality	Pretreatment strabismic angle	Post 3 months treatment strabismic angle	Final strabismic angle	Follow up time (months)	Smoker/stop smoking
1	40/F	2 weeks	Yes/3	Oral	6LHoT	Ortho	Ortho	30	No
2	47/F	2 months	Yes/4	Oral	6RHoT, 4RET	Ortho	Ortho	12	No
3	48/F	1 month	Yes/2	IV	5LET*	Ortho	Ortho	12	No
4	67/F	5 months	Yes/3	IV	12LHoT	Ortho	Ortho	12	No
5	49/M	1 month	No/0	Oral	25LHoT	Ortho	Ortho	13	No
6	57/M	1 month	Yes/4	IV	4LHoT	Ortho	Ortho	12	Yes/yes
7	51/F	2 weeks	Yes/3	Oral	4RHoT	Ortho	Ortho	48	No
8	56/M	1 week	Yes/3	IV	6RHoT	Ortho	Ortho	12	Yes/yes

CAS = clinical activity score; F = female; HoT = hypotropia; Ortho = orthotropia; ET = esotropia; M = male; IV = intravenous.

\*Angle of deviation at secondary position.

**Table 3.** Characteristics of patients who shows stability in strabismic angle

Case no.	Age/sex	Diplopia period (months)	Pretreatment inflammatory sign/CAS	Treatment modality	Pretreatment strabismic angle	Post 3 months treatment strabismic angle	Final strabismic angle	Follow up time (months)	Smoker
1	61/M	12	No/0	Oral	30LHT	35LHT	35LHT	65	No
2	55/F	48	Yes/2	IV	25RHT	25RHT	25RHT	72	No
3	56/F	2	No/0	IV	25RHoT	30RHoT	35RHoT	12	No
4	52/F	2	Yes/1	IV	6LHoT	4LHoT	6LHoT	12	No
5	33/F	2	No/0	Oral	6RET	8RET	6RET	24	No
6	56/F	24	No/0	Oral	10LHoT*	8LHoT	10LHoT	72	No
7	56/F	3	Yes/2	Oral	6LHoT*	6LHoT	6LHoT	15	No

CAS = clinical activity score; M = male; HT = hypertropia; F = female; IV = intravenous; HoT = hypotropia; ET = esotropia.

\*Angle of deviation at secondary position.

**Table 4.** Characteristics of patients who shows deterioration in strabismic angle

Case no.	Age/sex	Diplopia period (months)	Pretreatment inflammatory sign/CAS	Treatment modality	Pretreatment strabismic angle	Post 3 months treatment strabismic angle	Final strabismic angle	Follow up time (months)	Smoker
1	51/M	2	Yes/4	Oral	8RHT, 8RET	8RHT, 8RET	50RHT, 16RET	31	Yes
2	60/M	1	Yes/3	IV	10RHoT	5RHoT	35LET	12	Yes
3	57/M	1 week	Yes/4	IV	12RHT	16RHT	20RET	24	Yes
4	75/F	2 weeks	Yes/4	IV	18RHoT	16RHoT	55RHoT, 16RET	36	No
5	50/M	1 week	Yes/2	IV	6RHT	8RHT	16RHT	12	No
6	35/M	1	Yes/4	IV	6LHoT	8LHoT	20LHoT	12	Yes
7	32/M	2	Yes/3	IV	6RHT	12RHT	20RHT, 12RET	12	Yes

CAS = clinical activity score; M = male; HT = hypertropia; ET = esotropia; IV = intravenous; HoT = hypotropia; F = female.

**Table 5.** Probable factors associated with effect of steroid in strabismic patients with thyroid ophthalmopathy

Variable	Improved or stable group (n = 15)	Deteriorated group (n = 7)	p-value
Age	52.26 ± 8.27	51.42 ± 14.77	1.000*
Sex (M/F)	4/11	6/1	0.012†
Diplopia period	6.86 ± 13.00	2.28 ± 1.94	0.783*
Inflammatory sign	11	7	0.131‡
Treatment modality			
Intravenous	7	6	0.069*
Oral	8	1	0.073§
Baseline strabismic angle	10.32 ± 10.68	10.57 ± 4.99	0.319*
Pretreatment thyroid function			
Hyperthyroid	8	3	0.585§
Euthyroid	6	4	0.688§
TSHR ab (IU/L)	43.87 ± 21.53	30.5 ± 26.32	0.217*
Smoker	0	5	0.001§

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

M/F = male/female; TSHR ab = thyroid stimulating hormone receptor anti-body.

\*Mann Whitney U-test; †smoker means who smokes during steroid treatment; ‡Pearson's chi-square test; §Fisher's exact test.

3명, 사지저림증상 2명이 나타났다. 그러나 위의 부작용 등으로 약물 치료를 중단한 환자는 없었고, 스테로이드 전신 치료 종료 후 모두 증상이 개선되었다.

## 고 찰

갑상샘눈병증에서는 안와 및 안검, 외안근 등에 자가면역성 염증으로 인해 다양한 안과적 증상과 징후가 나타날 수 있다. 외안근에 염증 반응이 발생하고 섬유화가 진행되면 다양한 형태의 사시가 발생할 수 있고 특히 제한성 눈운동장애가 나타나게 된다. 수직사시 및 수평사시가 단독 또는 혼합되어 나타나는 경우가 많은데 특히 수직사시 형태로 나타나는 경우가 많고, 이는 모든 외안근 중에서 하직근에 제한성 변화가 가장 빈번히 나타나는 것과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.<sup>7</sup> Choi et al<sup>8</sup>은 사시를 동반한 갑상샘눈병증 환자 15명 중에서 상사시나 하사시 등의 수직사시 형태로 나타나는 환자가 9명으로 가장 많았고 수평사시

3명, 혼합된 경우가 3명이라고 보고하였다. 본 연구에서도 수직사시 형태로 나타난 경우가 22명 중 18명(81.8%)으로 대부분을 차지하여 위의 보고와 비슷하였다. 특히 Lee et al<sup>9</sup>은 갑상샘눈병증에서 동반된 사시의 변화 양상도 수직방향으로 변하는 경우가 대부분이라 하였는데 이 역시 갑상샘눈병증에서는 하직근에 제한성 변화가 가장 빈번히 나타난다는 보고들을 뒷받침하는 결과라 하겠다.

본 연구에서 사시를 동반한 갑상샘눈병증 환자의 평균 연령은 52.0 ± 10.4세였고 여자가 12명으로 남자 10명보다 더 많긴 하였지만 비교적 여자와 남자의 수가 비슷하였다. 일반적으로 갑상샘눈병증환자들의 평균 초진연령은 40대 초, 중반의 여자가 많은데 국내에서는 Woo et al<sup>10</sup>이 평균 연령 45.1 ± 14.0세에 여자가 더 많다고 보고하였고, 아시아인을 대상으로 한 연구 역시 평균 연령이 40.2 ± 15.5세에 여성 비율이 더 많은 것으로 보고되었다.<sup>11</sup> 반면 Choi et al<sup>8</sup>은 사시를 동반하지 않은 갑상샘눈병증환자의 평균 연령은 40.3 ± 12.5세였지만 사시를 동반한 환자의 평균 연령은 52.2 ±

10.9세로 더 연령이 많다고 하였고, 이는 본 연구의 대상 환자의 평균 연령과 비슷하였다. 이의 이유로 Choi et al<sup>8</sup>은 사시를 동반한 갑상샘눈병증환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 질병 발생 이후 복시 등의 증상이 나타나 안과적인 진단을 하기까지 오래 걸리는 만성적인 경과를 보일 가능성이 있다고 설명하였다. 본 연구의 대상 환자들의 안과 초진 전 평균 갑상샘 기능 이상의 유병기간이  $14.6 \pm 23.3$ 개월로 비교적 오래된 것도 위의 설명을 뒷받침할 수 있겠다.

본 연구에서 스테로이드 치료에도 불구하고 경과관찰 중 초진 시보다 사시각이 심해지거나 다른 형태의 사시가 나타난 악화 군에서 안정 군과 개선 군에 비해 통계적으로 유의한 위험인자는 남자와 흡연력이었다. 개선 군에 속한 총 8명 중 남자가 3명이었는데 이 중 2명은 흡연의 과거력이 있기는 하였지만 약물 치료를 시작하면서 금연을 시행하였고 나머지 한 명은 흡연의 과거력이 없었다. 반면 악화 군은 7명 중 6명이 남자였는데, 이 중 5명이 흡연의 과거력이 있었고 금연도 실패한 환자였다. 흡연은 이미 갑상샘병증의 원인인자이면서 치료에 악영향을 미치는 인자임이 잘 알려져 있다. Bertelsen and Hegedüs<sup>12</sup>는 갑상샘항진증환자에서 갑상샘병증을 동반한 경우가 동반하지 않는 경우보다 흡연자의 빈도가 높다고 하였다. 또한 Bartalena et al<sup>13</sup>은 방사성요오드 치료를 받은 정도의 갑상샘병증을 가진 환자에서 흡연자들이 비흡연자들에 비해 더 높은 빈도로 갑상샘병증이 진행한다고 하였고 심한 갑상샘병증환자에서는 스테로이드 약물과 안와방사선 치료에 반응하는 빈도가 흡연자에서 더 낮다고 보고하였다. Eckstein et al<sup>14</sup>은 갑상샘눈병증환자에서 비흡연자가 흡연자에 비해 갑상샘눈병증에 동반한 눈운동장애가 더 빨리 개선되고 개선되는 정도도 더 많다고 하였다. 또한 흡연자 내에서도 치료 효과는 흡연량과 밀접한 연관이 있어 흡연량이 적을수록 치료 효과가 좋다고 보고하였다. 흡연이 갑상샘눈병증의 진행과 치료에 부정적인 영향을 미치는 기전으로는 흡연이 안와 내의 조직허혈을 일으켜 염증매개물질을 활성화시켜 염증 반응이 심해진 것으로 보고된 바 있고,<sup>15</sup> 특히 염증 매개 물질중에서 인터류킨-1 (interleukin-1)이 안와조직 내 글리코사아미노글리칸(Glycosaminoglycans) 생산을 높이는데 흡연자의 혈청에는 글리코사아미노글리칸 생산을 억제하는 인터류킨-1 수용체 항체가 낮다는 보고도 있다.<sup>16,17</sup> 앞으로 추가적인 연구를 통해 정확한 기전을 밝혀야할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 악화 군 7명 중 남자가 6명으로 높은 빈도를 보였다. 하지만 남자라는 성별이 스테로이드 약물 치료에도 불구하고 사시를 심하게 하는 독립된 인자인지는 통계 분석의 한계로 인해 본 연구에서는 알 수 없었다. 악화 군에 속한 남자 6명 중 5명이 흡연력과 동시에 금

연에 실패한 반면, 개선 군에 속한 남자 3명 중 1명은 흡연의 과거력이 없었고 2명이 흡연의 과거력이 있었지만, 금연에 성공한 것으로 보아 남자가 더 사시의 악화에 영향을 미쳤다고 보다는 흡연 자체가 더 안 좋은 영향을 미쳤을 것으로 추정된다. 또한 흡연의 과거력이 있다 하더라도 금연의 성공 여부가 치료 결과에 더 영향을 미칠 것으로 생각해 볼 수 있으나 이는 더 많은 환자들을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

보고에 의하면 갑상샘눈병증이 만성화되어 섬유화가 진행한 상태이거나 염증 증상이 덜 동반될수록 약물 치료에 반응하지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>3,18</sup> 본 연구에서도 약물 치료에 반응하지 않고 사시각의 변화가 없는 안정 군에서 개선 군과 악화 군에 비해 복시기간이 더 길어 갑상샘눈병증이 만성화된 경향을 보였다. 또한 염증 증상 동반 여부를 CAS로 비교해 보았을 때 안정 군에 속한 환자들보다 개선 군과 악화 군에 속한 환자들의 CAS 수치가 낮은 경향을 보였다. 즉 본 연구의 결과에서 갑상샘눈병증이 오래됐거나 염증 증상이 덜 동반될수록 스테로이드 치료가 사시 경과에 미치는 영향이 덜 할 것으로 추측되지만 이 역시 좀 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

갑상샘눈병증의 약물 치료로 가장 많이 사용되는 방법이 스테로이드를 전신적으로 투여하는 것인데 일반적으로 정맥 또는 경구로 투여하고 있다. 스테로이드 약물이 갑상샘눈병증의 경과 및 예후에 미치는 영향에 대한 여러 연구가 있었고, 특히 정맥주사와 경구투약 방법에 있어서 어떠한 방법이 더 효과적일지에 대한 연구도 있었다.<sup>3,19-21</sup> Kahaly et al<sup>3</sup>은 갑상샘눈병증환자에서 스테로이드를 정맥으로 투여하는 것이 경구로 투여하는 것보다 더 효과가 빠르고 치료 정도도 더 높다고 하였다. 특히 복시를 동반한 환자에서도 정맥으로 투여하는 것이 복시의 개선에 있어서 더 효과가 좋다고 보고하였다. 반면 Marcocci et al<sup>21</sup>은 스테로이드를 정맥으로 투여하는 것이 효과도 더 좋고 부작용도 더 낮았지만 복시환자의 경우는 효과의 차이가 없다고 하였다. 본 연구에 있어서는 개선 군에서 경구와 정맥 치료의 빈도는 비슷했지만 악화 군에서는 7명 중 6명이 정맥 치료를 하였고 1명만이 경구 치료를 시행하여 경구 치료가 효과가 더 좋은 것처럼 나타났지만 통계적 유의성은 없었다. 기존의 연구에 비해 대상 환자 수가 적고 약물의 용량도 달라서 본 연구의 결과에 의미를 두기는 어렵겠다. 어떠한 방법이 더 효과적일지는 추후 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구의 환자에서 나타난 약물 치료의 부작용으로는 정맥주사 군에서는 불면증, 안면홍조 등이 나타났고 경구투여 군에서는 혈당상승, 안면부종, 사지저림증상 등이

나타났지만 약물 치료를 중단할 만한 심각한 부작용은 없었다. 기존 연구에 의하면 스테로이드 경구약은 날마다 투여하고 오랫동안 지속하는 경우가 많기 때문에 정맥으로 투여할 때보다 부작용 빈도가 더 높다고 하여 정맥투여 방법이 더 안전하다는 보고가 있는 반면,<sup>3,22,23</sup> 정맥으로 스테로이드를 투여할 때는 심각한 간 손상이 나타날 수 있어 주의가 필요하다는 보고도 있다.<sup>3,23</sup> 따라서 갑상샘눈병증환자들에서 스테로이드 약물 치료를 시행할 때에는 약물 부작용에 대한 충분한 설명과 주의가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 각 군의 대상 환자 수가 적고 이로 인해 통계적 분석이 편향이 있고, 의무기록의 후향적 분석으로 인한 불충분한 자료와 짧은 경과관찰기간, 복시기간 등이 환자의 주관적 호소에 의존하여 정확하지 않은 점 등을 들 수 있겠다. 그러나 갑상샘눈병증에 동반된 사시환자에서 스테로이드 약물 치료의 효과를 국내 최초로 보고한 것과 기존 국외 연구 결과와 마찬가지로 흡연이 약물 치료에 미치는 영향을 국내 환자들에서도 확인하고, 금연의 중요성을 강조할 수 있는 근거 등을 마련하였다는 데에 본 연구의 의미가 있을 것으로 생각된다. 결론적으로 갑상샘눈병증에 동반된 사시는 스테로이드 약물 치료를 시행해볼 수 있지만 흡연 여부에 따라 결과가 다를 수 있으므로 환자에게 금연의 중요성을 강조해야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Tagami T, Tanaka K, Sugawa H, et al. High-dose intravenous steroid pulse therapy in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr J* 1996;43:689-99.
- 2) Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:316-21.
- 3) Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-40.
- 4) Cockerham KP, Chan SS. Thyroid eye disease. *Neurol Clin* 2010;28:729-55.
- 5) Dolman PJ, Rath S. Orbital radiotherapy for thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:427-32.
- 6) Ye X, Bo X, Hu X, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;8:247-55.
- 7) Prendiville P, Chopra M, Gauderman WJ, Feldon SE. The role of restricted motility in determining outcomes for vertical strabismus surgery in graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2000;107:545-9.
- 8) Choi KJ, Kim SH, Lee JY. Comparison of patient characteristics in thyroid-associated ophthalmopathy with and without strabismus. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1610-6.
- 9) Lee YH, Hwang JM, Oh SY. The natural course of strabismus associated with thyroid ophthalmopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:1993-8.
- 10) Woo KI, Kim YD, Lee SY. The clinical characteristics of thyroid orbitopathy in thyroid dysfunction patients in Korea. *J Korean Ophthalmol* 2008;49:1387-96.
- 11) Lim NC, Sundar G, Amrith S, Lee KO. Thyroid eye disease: a southeast Asian experience. *Br J Ophthalmol* 2015;99:512-8.
- 12) Bertelsen JB, Hegedüs L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994;4:327-31.
- 13) Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129:632-5.
- 14) Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:773-6.
- 15) Metcalfe RA, Weetman AP. Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:67-72.
- 16) Tan GH, Dutton CM, Bahn RS. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptor inhibit IL-1 induced glycosaminoglycan production in cultured human orbital fibroblasts from patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:449-52.
- 17) Hofbauer LC, Mühlberg T, König A, et al. Soluble interleukin-1 receptor antagonist serum levels in smokers and nonsmokers with graves' ophthalmopathy undergoing orbital radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2244-7.
- 18) Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe graves' ophthalmopathy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:521-36.
- 19) Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, et al. Intravenous methylprednisolone in the treatment of graves' ophthalmopathy. *BMJ* 1988;297:1574-8.
- 20) Ohtsuka K, Sato A, Kawaguchi S, et al. Effect of high-dose intravenous steroid pulse therapy followed by 3-month oral steroid therapy for graves' ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:563-7.
- 21) Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3562-7.
- 22) Marcocci C, Marinò M, Rocchi R, et al. Novel aspects of immunosuppressive and radiotherapy management of graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004;27:272-80.
- 23) Marinò M, Morabito E, Brunetto MR, et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004;14:403-6.

= 국문초록 =

## 스테로이드 전신투여가 갑상샘눈병증 연관 사시 예후에 미치는 영향 분석

**목적:** 스테로이드 전신투여가 갑상샘눈병증과 연관된 사시에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 갑상샘눈병증과 연관된 사시가 있는 환자에서 경구 또는 정맥으로 스테로이드를 전신투여한 후 1년 이상 경과관찰된 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 치료 후 최종 경과관찰 때까지 사시가 없어진 군을 개선 군, 변화 없는 군을 안정 군, 사시가 심해진 군을 악화 군으로 분류하여 각 군의 특징을 알아보았다.

**결과:** 총 22명의 환자에서 개선 군과 안정 군은 15명(68.1%), 악화 군이 7명(31.9%)이었다. 성별 분포에서 개선 군과 안정 군 15명 중에 11명이 여성이었고, 악화 군은 7명 중 6명이 남성이었다( $p=0.012$ ). 또한 개선 군과 안정 군 15명 중 2명이 흡연력이 있었지만 스테로이드 치료 시작 이후에는 금연을 하였고, 악화 군에서는 7명 중 5명이 흡연력이 있었고 치료 후에도 흡연을 지속하였다( $p=0.001$ ). 그밖에 연령, 복시기간, 치료 방법, 치료 전 사시각 및 갑상샘 기능 등은 두 군 간에 차이가 없었다.

**결론:** 스테로이드 치료는 갑상샘눈병증에 동반된 사시를 개선 또는 안정시킬 수 있으나 치료 중 흡연과 금연 여부에 따라 치료 효과가 다를 수 있을 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2019;60(6):575-581〉

신광래 / Gwang Rae Shin

바른안과의원  
Barun Eye Clinic

