

스테로이드 감량 치료 중 재발을 보인 보크트-고야나기-하라다증후군의 임상양상

Clinical Features of Recurred Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome during Oral Steroids Tapering Therapy

김지수 · 김동윤 · 김경태 · 채주병

Ji Soo Kim, MD, Dong Yoon Kim, MD, PhD, Kyung Tae Kim, MD, Ju Byung Chae, MD, PhD

충북대학교 의과대학 충북대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chungbuk National University Hospital, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Purpose: To evaluate the clinical features of recurrent Vogt-Koyanagi-Harada syndrome during steroid tapering after high-dose intravenous steroid therapy.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of eight patients who were diagnosed and treated for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome from January 2010 to December 2017. Recurrence was defined as the occurrence of uveitis or serous retinal detachment during oral steroid tapering. We grouped the patients into two groups according to recurrence, and compared the best-corrected visual acuity, maximum height of subretinal fluid, central subfield thickness, choroidal thickness, average steroid tapering period and images from optical coherence tomography.

Results: Seventeen patients were included and five patients (29.4%) recurred during oral steroid tapering. Patients with recurrent episodes were treated with increasing doses of oral steroid and/or oral immunosuppressant and sub-tenon injection of triamcinolone. Serous retinal detachment was completely absorbed after 24 weeks of treatment in all 17 patients, including the recurrence group and the best-corrected visual acuity was not significantly different between the two groups. The heights of the subretinal fluid and thicknesses of the central subfield before treatment were significantly higher in the recurrence group than in the non-recurrence group.

Conclusions: Serous retinal detachment can recur during oral steroid tapering after high-dose intravenous steroid treatment in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome suggesting that the height of the subretinal fluid at the fovea and central subfield thickness before treatment are factors associated with recurrence. Even in the case of recurrence, good visual prognosis can be expected after additional treatment according to the clinical situation.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(4):331-339

Keywords: Recurrence, Subretinal fluid, Treatment, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome

■ Received: 2018. 7. 12. ■ Revised: 2018. 9. 27.

■ Accepted: 2019. 3. 18.

■ Address reprint requests to **Ju Byung Chae, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chungbuk National University
Hospital, #776 1sunhwan-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644,
Korea
Tel: 82-43-269-6333, Fax: 82-43-269-5263
E-mail: cjbmed@naver.com

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

보크트-고야나기-하라다증후군은 눈뿐 아니라 귀, 피부 및 뇌막을 침범하는 질환으로서 일반적으로 양측성 육아성 전체포도막염으로 나타난다.¹ 시간에 따라 다양한 임상양상을 보이는데, 급성기에는 양안의 후극부에 장액망막박리가 다발성으로 발생한다. 회복기에는 피부와 포도막의 탈색소가 일어나며, 망막 전체에 탈색소가 일어나 안저가 붉게 보이는 저녁노을안저(sunset glow fundus)가 관찰될 수

© 2019 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.

있다.^{2,3}

치료는 고용량 정맥 스테로이드 및 이후 연속적인 3-6개월 동안의 점진적인 경구 스테로이드 감량 치료이다.^{1,4,5} 최근 보조적 혹은 단독으로 트리암시놀론을 유리체강이나 테논낭하로 주사하기도 하며, 만성이나 반복하여 재발하는 경우에는 스테로이드의 부작용을 피하기 위하여 경구 사이클로스포린과 같은 다른 약제들을 병용하거나 혹은 대체하여 투여하기도 한다.⁶

치료 시작 시기가 늦거나 적절한 초기 치료가 이루어지지 않으면 만성 재발기로 진행되는 빈도가 높아지며, 만성 재발기로 진행되는 경우 스테로이드 총 사용량이 많아지고, 합병증 발생률이 높아진다.⁷ 그러므로 만성적 질병 경과를 예방하기 위해 초기 고용량 정맥 스테로이드 치료 및 전신 부작용 예방을 위한 적절한 경구 스테로이드 감량 치료가 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

만성적으로 재발하는 보크트-고야나기-하라다중후군에 관한 임상양상과 위험인자에 관한 연구는 보고되어 왔으나, 경구 스테로이드 감량 치료 중 재발한 환자들의 임상양상, 치료, 예후에 관한 보고는 많지 않았다. 따라서 본 연구에서는 초기 고용량 정맥 스테로이드 치료 후 경구 스테로이드 감량 치료 과정 중 재발한 보크트-고야나기-하라다중후군의 임상양상과 빛간섭단층촬영에서의 특징 등을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2010년 1월부터 2017년 12월까지 충북대학교병원 안과에서 보크트-고야나기-하라다중후군으로 진단받아 치료받은 환자를 대상으로 연속적 후향적 의무기록 연구를 시행하였다. 본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며, 충북대학교병원 의학 연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인하에 진행되었다(승인번호 2017-05-018). 보크트-고야나기-하라다중후군으로 진단받은 환자에 대하여 즉각적으로 고용량 정맥 스테로이드(Methylprednisolone sodium succinate, Solumedrol[®], Pfizer Inc., New York, NY, USA)를 하루에 1 g 용량으로 3일간 총 12회 나누어 치료하였으며, 이후 경구 스테로이드(Prednisolone, Solondo[®], Yuhan Medica Corp., Seoul, Korea) 감량 치료를 시행하였다.^{4,5} 경구 스테로이드 감량 치료 원칙은 환자 체중 1 kg당 1 mg으로 복용 시작하여 3-6개월간 유지하면서 서서히 줄이도록 하였다.¹

본 연구에서 재발의 정의는 고용량 정맥 스테로이드 치료 후 양안에서 안구 내 염증 소견이 없고, 장액망막박리가 완전히 호전된 후 경구 스테로이드 감량 도중 단안 혹은 양

안에서 포도막염이 발생하거나 사라졌던 장액망막박리가 다시 악화된 경우로 하였다. 재발, 즉 사라졌던 망막하액이 다시 나타나는 경우에는 경구 스테로이드를 증량하였으며, 경구 스테로이드 증량에도 호전이 없는 경우 망막 전문의(J.B.C, D.Y.K)의 판단에 따라, 테논낭하 트리암시놀론(Triamcinolone Acetonide, Triam[®], Shinpoong Pharm Co., Ltd., Seoul, Korea) 주사를 시행하거나 경구 사이클로스포린(Cyclosporine, Cypol-N[®], Suheung Co., Ltd., Cheongju, Korea) 혹은 경구 메토포렉세이트(Methotrexate, Korea united Pharm. Inc., Seoul, Korea) 등의 면역억제제를 이용하였다.⁸⁻¹¹ 경구 스테로이드로 인한 전신 부작용이 있는 경우에는 임상적 판단에 따라 재발이 없다 하더라도 테논낭하 트리암시놀론 주사를 병용하였다.

연구 환자의 성별, 연령, 동반 질환, 전구기 증상, 경구 스테로이드 감량 기간, 재발 여부, 고용량 정맥 스테로이드 치료 전과 직후, 치료 후 호전까지의 기간, 24주째의 최대 교정시력, 맥락막두께, 망막하액의 최대 높이, 중심망막두께(central subfield thickness)를 조사하였다. 그리고 경구 스테로이드 감량 중 저자들이 정의한 재발 여부를 기준으로 재발군(group A)과 비재발군(group B)으로 나누어 안구 광학단층촬영 영상의 소견, 임상양상을 비교하였다. 양안의 수치가 다른 망막하액의 높이, 맥락막두께, 최대교정시력의 두 군 간 비교는 재발안과 비재발안으로 군을 나누어 통계적으로 분석하였다.

망막하액의 최대 높이는 빛간섭단층촬영 사진 중 중심오목을 지나는 횡측 단면 사진에서 보이는 망막하액 중 높이가 가장 높은 것으로 정의하였다.^{12,13} 망막하액은 황반중심오목 영역에서 망막색소상피 내측 경계에서부터 빛수용체의 내외절경계부(inner segment and outer segment [IS/OS] line)까지로 정의하였다.^{12,14} 진단 시 형광안저촬영(Fluorescein Angiography, Spectralis HRA, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany)을 시행하였고, 진단 및 경과 관찰 시 세극등검사와 안저촬영(Topcon TRC NW8 retinal camera; Topcon, Corp., Tokyo, Japan), 빛간섭단층촬영(Spectralis optical coherence tomography; Heidelberg Engineering)을 시행하였다. 시력검사는 한천석 시력표로 시행했으며 log 스케일로 변환하여 the logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR)으로 비교하였다. 빛간섭단층촬영 검사상 Enhanced Depth image (EDI) mode를 이용하여 맥락막 두께를 측정하였다.

통계적 고찰은 SPSS 프로그램(IBM SPSS, ver. 22.0 for Windows, IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 치료 전과 후의 시력 및 맥락막 두께 변화는 Wilcoxon signed rank test로 검정하였으며, 재발군과 비재발군의 비교는

Mann-Whitney *U* test, Fisher's exact test로 검정하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

2010년 1월부터 2017년 12월까지 충북대학교병원에 내원하여 치료받은 보크트-고야나기-하라다증후군 환자 중 24주 이상 경과 관찰이 가능했던 환자 17명(33안)을 대상으로 하였다. 모든 환자가 고용량 정맥 스테로이드 치료 및 연속적인 경구 스테로이드 감량 치료를 받았으며, 경구 스테로이드 감량 치료 도중 5명(29.4%), 8안(24.2%)에서 포도막염 또는 사라졌던 장액망막박리가 다시 관찰되었고, 나머지 12명은 경구 스테로이드 치료 도중 재발 없이 호전 소견을 보였다.

경구 스테로이드는 몸무게를 기준으로 1 kg당 1 mg으로 복용 시작하였으며, 재발군에서의 경구 스테로이드 초기 감량 과정은 다음과 같다. 환자 1의 경우 경구 스테로이드를 하루 60 mg으로 시작하여, 1주에 약 5 mg씩 감량하였으며 하루 5 mg 복용 중 사라졌던 망막하액이 다시 관찰되었다. 환자 2의 경우 경구 스테로이드를 하루 70 mg으로 시작하여, 3주에 약 10 mg씩 감량하였으며, 하루 10 mg을 6주 복용 후 하루 5 mg 복용 중 재발하였다. 환자 4의 경우 경구 스테로이드를 하루 80 mg으로 시작하여, 1주에 10 mg

씩 감량하였으며 하루 60 mg 복용 중 재발하였다. 환자 5의 경우 경구 스테로이드를 하루 60 mg으로 시작하여, 1주에 약 10 mg씩 감량하였으며 하루 10 mg 복용 중 재발하였다. 환자 9의 경우 경구 스테로이드를 하루 60 mg으로 시작하여, 1주에 약 5-10mg씩 감량하였으며, 10 mg 유지 중 재발하였다. 경구 스테로이드 감량 속도는 안구 내 염증 정도를 고려한 치료자의 판단에 따라 정하였으며, 재발군의 경구 스테로이드 초기 감량 속도는 비재발군의 초기 감량 속도(1주에 약 5-10 mg씩 감량)와 크게 다르지 않았다.

치료받은 환자의 평균 나이는 49.24 ± 15.12세였으며 6명이 남성, 11명이 여성이었다. 평균 경과 관찰 기간은 96.65 ± 78.12주(24-295)였다. 초진 시 17명 중 12명(70.6%)에서 두통이 있었으며, 7명(41.2%)에서 이명이 있었다. 치료 전 최대교정시력은 logMAR 0.78 ± 0.81 (-0.08 to 3)이었다. 빛간섭단층촬영 EDI 모드로 측정된 치료 전 맥락막두께는 32안에서 측정이 불가능할 정도로 두꺼워져 있었으며, 측정이 가능했던 1안에서는 444 µm였다. 치료 전 장액망막박리로 인한 망막하액의 최대 높이는 평균 473.00 ± 361.92 µm였다. 치료 시작 이후 안구 내 염증 소견이 없어지고, 장액망막박리가 완전히 호전될 때까지는 평균 3.26 ± 1.31주가 걸렸다.

경구 스테로이드 감량 치료 중 사라졌던 장액망막박리가 다시 나타난 환자 5명(31.3%) 중, 고용량 정맥 스테로이드

Table 1. Characteristics of 17 patients

No.	Age	Sex	F/U (weeks)	Head ache	Tinnitus	Initial BCVA (logMAR)	AC Cell (OD/OS)	Initial SRF Height (µm)	CSMT (µm)	Sx to Tx (days)	Tx to Improve (weeks)	Recur	Tx to Recur (weeks)	Tapering Period (weeks)	Immun o-suppr essant	STTA
1	52	F	24	-	-	0.15/0.22	1+/1+	451/432	634/567	21	6	+(OD)	13	16	+	+
2	34	M	41	+	-	0.40/2.00	2+/2+	410/469	594/786	7	4	+(OU)	27	41	+	+
3	35	F	75	+	-	0.22/0.82	2+/2+	402/336	273/258	5	0.5	-		13	-	-
4	50	M	129	+	+	2.00/2.00	3+/3+	1,149/1,415	1,360/1,546	7	2.5	+(OU)	3	21	-	-
5*	71	F	28	-	-	/2.00	/2+	/369	/569	28	2.5	+(OS)	8	12	-	+
6	72	F	36	+	-	0.30/3.00	2+/2+	0/589	241/987	3	2.25	-		26	-	+
7	65	M	46	+	-	1.70/1.70	2+/2+	761/801	988/1,013	7	1.5	-		29	-	+
8	35	F	88	+	-	-0.08/0.30	Tr/Tr	143/113	391/449	14	2	-		8	-	-
9	46	F	54	+	+	0.20/0.20	1+/1+	398/887	422/905	3	4	+(OU)	12	30	+	+
10	44	F	44	+	+	0.52/1.00	1+/1+	389/784	622/1,140	4	4	-		30	-	+
11	29	F	54	-	-	1.00/0.52	1+/1+	436/1,400	440/1,513	7	3	-		23	-	-
12	75	M	154	-	+	2.00/1.30	1+/1+	128/280	378/504	21	2.5	-		33	-	-
13	43	F	295	+	+	0.30/0.10	1+/1+	72/428	224/629	28	3	-		18	-	+
14	25	M	172	+	-	0.40/0.10	Tr/Tr	124/0	289/234	14	2	-		28	-	-
15	55	F	248	+	+	0.15/0.10	Tr/Tr	480/160	501/291	8	3	-		26	-	-
16	43	M	97	-	-	0.49/0.20	1+/1+	640/508	918/779	5	3	-		27	-	-
17	63	F	24	+	+	0.30/0.05	1+/1+	332/100	400/308	14	1.5	-		13	-	-

*'Tapering Period' means Duration of oral steroid tapering, 'Initial Dose' means Initial Oral steroid dose.

F/U = follow up period; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; AC = anterior chamber; OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; SRF = serous retinal fluid; CSMT = central subfield macular thickness; Sx to Tx = symptom to treatment; Tx to Improve = duration until improvement after treatment; Recur = recurrence during oral steroid tapering; Tx to Recur = duration from treatment start to recurrence; STTA = sub-tenon triamcinolone injection; F = female; M = male; OU = oculus unitas; Tr = trace.

*Monocular patient.

치료 시작부터 저자들이 정의한 재발까지의 평균 기간은 12.60 ± 8.96주로 보였는데, 망막 전문의의 임상적 소견에 따라서 재발군 5명 중 1명에서는 경구 스테로이드 증량만을 하였으며, 다른 1명에서는 경구 스테로이드 증량과 테논나하 트리암시놀론 주사 치료를 병용 투여하였다. 나머지 3명에서는 경구 스테로이드 증량과 함께 경구 면역 억제제 복용, 테논나하 트리암시놀론 주사 치료를 병용 투여하였다. 경구 면역 억제제의 경우 환자 1, 9에서는 사이클로스포린을, 환자 2에서는 사이클로스포린과 메토틱렉세이트를 사용하였다. 비재발군 12명 중 8명은 단순 경구 스테로이드 감량 치료를 통해 장액 망막박리의 재발 없이 치료가 종료되었으나, 12명 중 다른 4명에서는 장액망막박리의 재발은 없었지만, 장기간 경구 스테로이드 복용으로 인한 위장장애, 체중증가, 달덩이 얼굴(moon face) 등의 전신 부작용이 있어서 경구 스테로이드 감량과 함께 테논나하 트리암시놀론 주사를 시행하였다(Table 1).

연구자가 정의한 망막하액의 재발 유무에 따른 재발군과

비재발군을 비교해 보면 두 군 간에 나이, 성별, 두통 발생 여부, 이명 발생 여부는 통계적 차이가 없었다(Table 2). 경구 스테로이드 감량 치료 중 망막하액이 다시 관찰된 8안과 그렇지 않은 25안을 나누어 비교한 결과에서는 치료 전 최대교정시력은 logMAR 시력상 재발군에서 1.12 ± 0.94, 비재발군에서 0.67 ± 0.75로 두 군 간에 차이가 없었다 ($p=0.29$). 치료 전 최대 망막하액의 두께는 망막하액이 다시 관찰된 8안은 721.38 ± 394.80 μm였고(Fig. 1), 그렇지 않은 25안은 393.52 ± 319.44 μm였으며, 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다($p=0.04$). 치료 전 중심망막두께(central subfield thickness)는 사라졌던 망막하액이 다시 관찰된 8안은 852.00 ± 401.06 μm였고, 그렇지 않은 25안은 573.48 ± 342.78 μm였으며, 두 군 간에 통계적으로 의미있는 차이를 보였다($p=0.04$).

재발군에서는 장액망막박리가 완전히 호전될 때까지 평균 3.80주가 소요되었고, 비재발군은 평균 3.04주가 소요되어 비재발군이 장액망막박리가 더 빨리 호전되었으나 통계

Table 2. Characteristics in each group

	Group A (n = 5)	Group B (n = 12)	p-value*
Age (years)	50.60 ± 13.37 (50, 34-71)	48.67 ± 16.94 (43.5, 25-75)	0.80
Sex (M/F)	2/3	4/8	0.69 [†]
Headache (n)	3	8	0.90 [†]
Tinnitus (n)	2	5	1.00 [†]
BCVA at baseline (logMAR)	1.12 ± 0.94 (1.20, 0.15-2.00)	0.67 ± 0.75 (0.30, -0.08 to 3.00)	0.29
SRF height at baseline (μm)	721.38 ± 394.80 (571.50, 369-1,415)	393.52 ± 319.44 (389.00, 0-1,400)	0.04
Central subfield thickness (μm)	852.00 ± 401.06 (710.00, 422-1,546)	573.48 ± 342.78 (449.00, 224-1,513)	0.04
Sx to Tx (days)	11.56 ± 9.21 (7, 3-28)	10.83 ± 7.47 (7.5, 3-28)	0.98
Duration until improvement (weeks)	3.80 ± 1.44 (4, 2.5-6)	3.04 ± 1.25 (4, 0.5-4)	0.38
Duration of oral PD tapering (weeks)	24.00 ± 11.64 (21, 12-41)	22.83 ± 7.94 (26, 8-33)	0.96
Choroidal thickness 3 days after treatment begins (μm)	452.67 ± 121.52 (421.50, 314-600)	368.91 ± 106.26 (372, 160-560)	0.14
BCVA at 24 weeks after IV steroid treatment (logMAR)	0.15 ± 0.10 (0.18, 0-0.30)	0.13 ± 0.30 (0.10, -0.18 to 1.30)	0.31
Choroidal thickness at 24 weeks after IV steroid treatment (μm)	288.80 ± 87.80 (328, 133-340)	296.45 ± 110.62 (332, 112-512)	0.65
Changes in BCVA before and after at 24 weeks IV steroid treatment (logMAR)	-0.97 ± 0.93 (-1.03, -2.00 to 0)	-0.54 ± 0.66 (-0.30, -2.78 to 0.30)	0.40

Values are presented as mean ± standard deviation (median, range) unless otherwise indicated. 'Group A' means recurrence group during oral steroid tapering, 'Group B' means no recurrence group.

M/F = male/female; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; SRF = subretinal fluid; Sx to Tx = symptom to treatment; PD = prednisolone; IV = intravenous.

*The significance of the difference was assessed by the Mann-Whitney U test; [†]The significance of the difference was assessed by the Fisher's exact test.

적 차이는 보이지 않았다($p=0.38$). 경구 스테로이드 감량 치료 기간은 재발군은 평균 24.00 ± 11.64 주의 스테로이드 감량 치료 기간이 소요되었고, 비재발군은 평균 22.83 ± 7.94 주가 소요되어, 재발군에서 더 긴 스테로이드 감량 치료 기간을 보였으나 통계적으로 차이를 보이지는 않았다($p=0.96$).

경구 스테로이드 감량 치료 중 사라졌던 망막하액이 다시 관찰된 8안은 추가적 치료 후 장액망막박리가 완전히 소실되었고(Fig. 2), 나머지 25안 모두 고용량 정맥 스테로이드 치료 24주 후 망막하액이 완전히 호전되었고 경과 관찰 기간 동안 보크트-고야나기-하라다증후군의 재발은 없었다(Fig. 3). 스테로이드 감량 치료 중 재발군은 24주 후 최대교정시력이 $\log\text{MAR } 0.15 \pm 0.10$ 으로 호전되었으며, 비재발군의 치료 24주 후 최대교정시력은 $\log\text{MAR } 0.13 \pm 0.30$ 으로 호전되었고 두 군 간의 시력이 호전된 정도의 차

이는 통계적으로 차이가 없었다($p=0.31$). 치료 24주 후 맥락막두께는 재발군과 비재발군에서 각각 $288.80 \pm 87.80 \mu\text{m}$, $296.45 \pm 110.62 \mu\text{m}$ 였으며, 재발군에서 맥락막두께가 더 얇았으나 통계적으로 의미는 없었다($p=0.65$).

고 찰

탈모, 백모증, 피부백반 그리고 청각 장애를 동반한 양안의 만성 포도막염 환자 1예를 1906년 Alfred Vogt가 보고하였으며, 이와 유사한 6예를 1929년 Koyanagi가 보고하였다. 이와 별도로 1926년 Harada는 삼출망막박리와 뇌척수액의 세포증가를 보이는 5예를 보고하였는데, 그 후 여러 학자들에 의하여 이 두 질병이 동일한 것이며 단지 주병변의 위치 및 증상의 경중에 따른 차이인 것으로 밝혀졌다. Chung and Choi¹⁵는 보크트-고야나기-하라다증후군의 발생

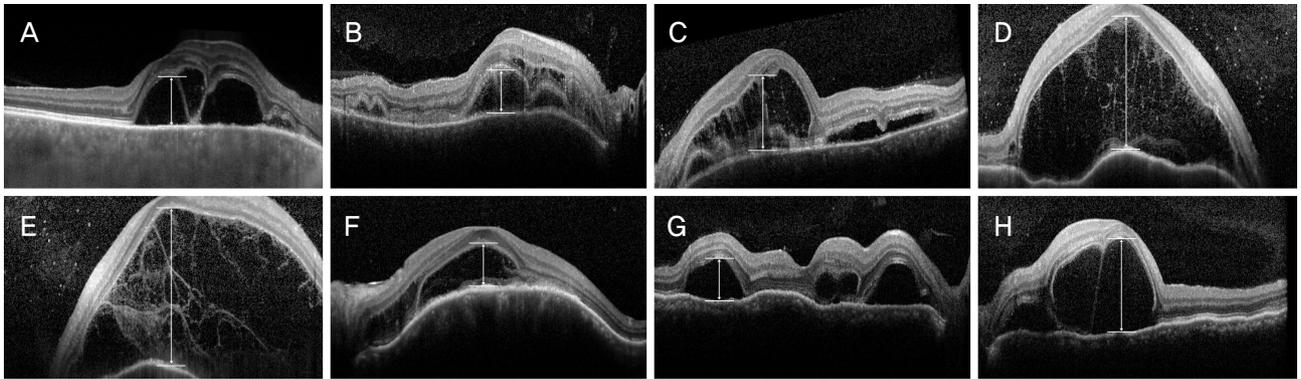


Figure 1. Optical coherence tomography images at baseline and Subretinal fluid height obtained from recurrent group. (A) Right eye of case 1. (B, C) Right and left eyes of case 2. (D, E) Right and left eyes of case 4. (F) Left eye of case 5. (G, H) Right and left eyes of case 9.

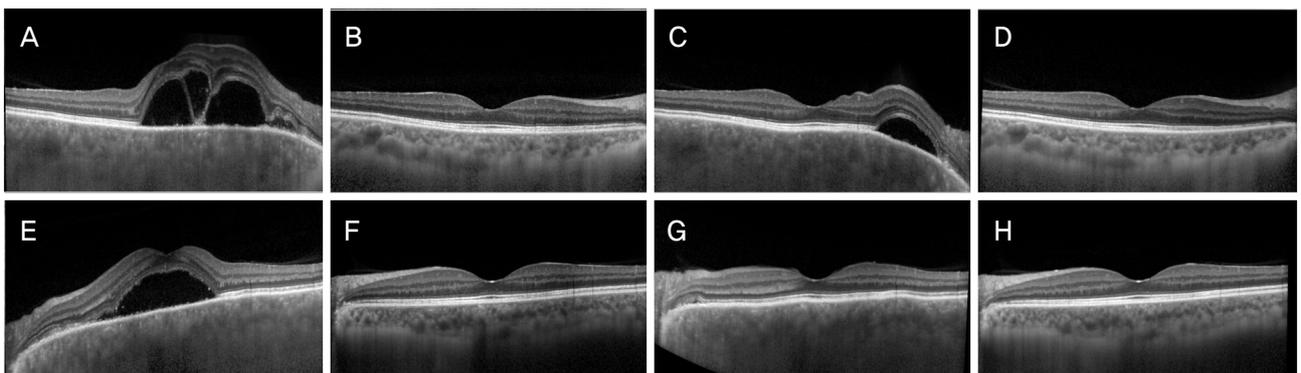


Figure 2. Optical coherence tomography (OCT) serial images obtained from case 1 of recurrent group. Left column (A-D) was OCT images of right eye, right column (E-H) was OCT images of left eye. (A, E) Serous retinal fluid (SRF) and choroidal thickening was observed at pretreatment state in both eyes. (B, F) SRF was subsided and choroidal thickness was decreased after high-dose intravenous steroid treatment. (C, G) SRF was recurred at perifoveal area during oral steroid tapering in right eye. The patient was treated with increased dose of oral steroid, oral immunosuppressant, and sub-tenon injection of triamcinolone. (D, H) SRF was completely absorbed after 24 weeks of steroid treatment.

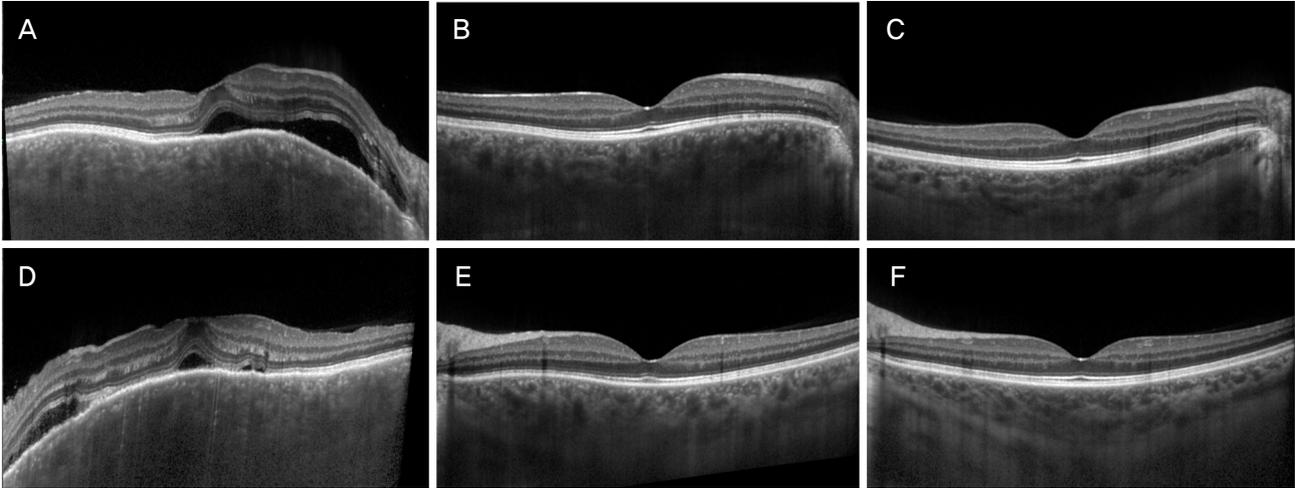


Figure 3. Optical coherence tomography (OCT) serial images obtained from case 8 of non-recurrent group. Left column (A-C) was OCT images of right eye, right column (E, F) was OCT images of left eye. (A, D) Serous retinal fluid (SRF) and choroidal thickening was observed at pretreatment state in both eyes. (B, E) SRF was subsided and choroidal thickness was decreased after high-dose intravenous steroid treatment. (C, F) OCT images after 24 weeks of high-dose intravenous steroid treatment. There was no recurrence during oral steroid tapering in both eye.

률이 우리나라 전체 포도막염 환자 중 3.5%라고 보고하였다.

일반적으로 초기의 고용량 정맥 스테로이드 치료와 감량 치료를 시행하면 60-70%의 환자에서 시력예후는 좋은 것으로 생각되며, 스테로이드는 차츰 감량하며 평균적으로 3-6개월 정도의 치료가 필요하다.^{1,5,16} 본 연구에서 고용량 정맥 스테로이드 치료 시작부터 포도막염 및 망막하액이 모두 호전될 때까지의 기간은 재발군과 비재발군에서 각각 3.80 ± 1.44 , 3.04 ± 1.25 주였으며, 비재발군에서 질병 호전까지의 기간이 짧은 경향을 보였으며($p=0.38$), 이는 비재발군에서 치료에 대한 반응이 더 좋기 때문이라고 생각할 수 있다. 그리고 경구 스테로이드 감량 기간은 재발군과 비재발군에서 각각 24.00 ± 11.64 , 22.83 ± 7.94 주로 통계적으로 유의하지는 않았으나 추가적으로 치료가 더 필요했던 재발군에서 더 긴 경향을 보였다.

최근 면역억제제를 초기부터 스테로이드와 병용 투여하여 합병증을 줄이고 시력 결과를 개선시킨 연구가 보고되었다.^{17,18} 본 연구에서는 초기 치료로 고용량 정맥 스테로이드와 경구 스테로이드 감량 치료를 단독으로 시행하였고, 경구 스테로이드 감량 치료 중 사라졌던 망막하액이 다시 관찰된 경우에 한하여 면역억제제 병용 투여를 고려하였다. 치료 후 24주 뒤 시력이 호전된 정도는 재발군, 비재발군에서 각각 $\log\text{MAR} -0.87 \pm 0.92$, -0.56 ± 0.66 로 재발군에서 더 큰 경향을 보였다. 그리고 측정 가능하였던 고용량 정맥 스테로이드 치료 시작 3일 뒤, 맥락막두께는 재발군과 비재발군에서 각각 평균 $445.57 \pm 112.51 \mu\text{m}$, $367.36 \pm 108.50 \mu\text{m}$ 로 재발군에서 더 두꺼운 경향을 보였다. 하지만

치료 후 24주 뒤 맥락막두께는 재발군, 비재발군에서 각각 평균 $288.80 \pm 87.80 \mu\text{m}$, $296.45 \pm 110.62 \mu\text{m}$ 로 통계적으로 유의하진 않았으나 재발군에서 더 얇게 측정되었다. 이러한 결과는 재발군에서는 경구 스테로이드의 증량, 면역억제제 사용, 테논낭하 트리암시놀론 주사 등 추가적인 치료를 시행하였는데, 이로 인해 맥락막 염증을 더 감소시켜 상대적으로 맥락막두께가 얇았고 시력호전 정도가 더 컸을 것이라 생각된다. 이는 초기부터 적극적인 병용 치료를 통해 좋은 시력과 적은 합병증 결과를 보인 최근 연구들의 결과와 비슷하지만, 모집된 환자 수가 적고 환자 간 측정치의 편차가 커서 통계적으로 유의한 값을 나타내지는 못하였다.

테논낭하 트리암시놀론 주사는 스테로이드 감량 치료 중 재발한 5명의 환자 중 4명에서 병용되었는데, 이외에도 재발하지 않은 12명의 환자 중 4명에서도 테논낭하 트리암시놀론 주사가 병용되었다. 이는 경구 스테로이드와 관련된 위장장애, 체중증가, 달덩이얼굴(moon face) 등의 전신 부작용을 보인 환자에서 부작용을 줄이고 스테로이드 감량 치료 기간을 줄일 목적으로 시행되었다. 결과적으로 17명 중 9명만 경구 스테로이드 감량으로 재발이나 전신 부작용 없이 회복되었으며, 나머지 8명에서는 정도의 차이는 있었으나 추가적 치료가 필요하였다.

Kim et al⁷은 염증 지속기간이 24개월 이상인 보크트-고야나기-하라다중후군 환자를 재발성 환자군으로, 염증 지속기간이 그 미만인 환자들은 비재발성 환자군으로 분류하여 두 군을 비교함으로써 재발과 관련된 인자를 알아보았다. 재발성 환자군에서 초진시력 낮았고, 증상 발생부터 치

료 시작까지의 시간(재발군: 45.1일, 비재발군: 13.0일)이 길었으며, 스테로이드 총 투여량과 합병증 발생 빈도가 유의하게 높았다. Sheu et al¹⁹은 안증상 발생으로부터 치료를 시작하기까지의 시간이 최종 시력예후에 중대한 영향을 끼치는 합병증과 재발에 있어 중요한 예측인자라 하였다. 본 연구는 비교적 단기간인 치료 후 24주 동안의 임상경과를 알아본 연구이며, 경구 스테로이드 감량 치료 중에 발생한 재발 여부에 따라 두 군으로 나누어 비교한 것이기 때문에 위 두 연구와 직접적인 비교는 어렵지만, 증상 발생부터 치료 시작까지의 기간이 재발군에서 11.56 ± 9.21 일, 비재발군에서 10.83 ± 7.47 일로 두 군 간에 유의한 차이가 없었고, 초진 시 시력도 두 군 간에 차이가 없었다. 하지만 재발군과 비재발군의 치료 전 차이를 분석한 결과 빛간섭단층촬영으로 측정된 치료 전 최대 망막하액 높이가 통계적으로 유의하게 재발군에서 유의하게 높으며($p=0.04$), 치료 전 중심망막두께 또한 재발군에서 유의하게 높았다($p=0.04$). 재발군에서 치료 전 망막하액의 높이와 중심망막두께가 높았던 점은 초기 염증의 정도가 더 심했거나 또는 치료 전 염증의 상태가 비재발군에 비하여 더 오래 지속되었음을 추측하게 하는 인자로 생각된다. 초기 염증이 심한 경우에도 재발의 가능성이 높을 수 있고, 상대적으로 늦게 진단되어 염증이 오래 지속된 경우에도 치료에 대한 반응이 약해 재발 가능성이 높았을 것으로 분석하였다. 결과적으로 심한 염증으로 인하여 초기 맥락막두께를 정확히 알기 어려운 보크트-고야나기-하라다중후군에서²⁰ 실제 임상에서 널리 쓰이는 빛간섭단층촬영을 통해 쉽게 측정할 수 있는 치료 전 황반부의 최대 망막하액의 높이와 중심망막두께는 스테로이드 감량 치료 중 사라졌던 망막하액이 다시 생기거나 호전된 포도막염이 다시 생기는 경과를 예측할 수 있는 인자라고 판단된다.

본 연구의 방법과 비슷하게 보크트-고야나기-하라다중후군에서 스테로이드 치료 전후 망막하액의 높이 변화에 대해 알아본 연구가 있었다. Nazari and Rao¹³는 보크트-고야나기-하라다중후군으로 진단받은 6명, 12안을 대상으로 초기 망막하액의 높이와 초기 시력 및 3개월째 시력과의 연관성을 알아보았다. 망막하액이 완전히 소실될 때까지 평균 36일이 소요되었으며, 초기 망막하액은 초기 시력과 유의한 상관관계를 보였으나 3개월째 시력과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. Ikewaki et al¹²은 빛간섭단층촬영에서 치료 전 초기 망막하액 높이와 망막신경층의 두께를 측정하여 치료 후 변화를 알아보았으며, 시력과의 상관관계를 분석하였다. 망막하액의 완전한 관해까지 평균 30일이 소요되었으며, 초기 망막하액의 높이는 초기 시력과 유의한 상관관계를 보였으나, 망막신경층의 두께는 유의한 연

관성을 보이지 않았다. 본 연구에서도 초기 망막하액의 높이는 초기시력과 유의한 연관성을 보였으며($p=0.03$), 망막하액이 완전히 소실될 때까지 평균 3.26 ± 1.31 주, 약 23일로 두 논문보다 다소 적은 기간이 걸렸다. 이는 본 연구 대상자의 평균 망막하액 높이가 $473.00 \pm 361.92 \mu\text{m}$ 로 앞의 두 논문의 망막하액 높이($612.5 \pm 371.2 \mu\text{m}$, $824 \pm 508 \mu\text{m}$)보다 더 낮았던 점이 망막하액이 소실될 때까지의 시간이 적었던 이유로 생각된다. 또한 Nazari and Rao¹³의 논문에서는 고용량 정맥 스테로이드 치료 대신 경구 스테로이드만으로 치료하였는데, 이 점도 망막하액의 호전 기간에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

보크트-고야나기-하라다중후군에서 재발이 일어날 경우 후 만성적인 질병의 경과를 보였으며 시력예후가 좋지 않았다는 이전 연구들이 있다.^{7,21-25} 본 논문에서는 스테로이드 감량 치료 중 호전되었던 포도막염 혹은 장액성 망막박리가 다시 생긴 환자들에게 경구 스테로이드 증량을 포함한 적극적인 치료를 시행하였고, 그 결과 24주 이후 좋은 시력예후를 보였으며 재발군의 시력과 맥락막두께가 비재발군과 차이가 없음을 알 수 있었다. 하지만 유병률이 낮은 보크트-고야나기-하라다중후군의 특성으로 연구에 포함된 환자의 수가 적었으며, 만성적 경과를 보고한 이전 논문들에 비해 본 논문의 경과 관찰 기간이 24주로 상대적으로 짧아, 실제 모든 환자들이 만성적인 질병의 경과를 보이지 않았다고 단정지어 말하기에는 무리가 있다고 생각한다. 추후 연구를 통해 더 많은 추가 환자군을 모집하여 이러한 한계점을 보완하여야 할 것으로 생각한다.

그리고 1명을 제외한 나머지 환자들의 치료 전 맥락막두께는 측정 불가할 정도로 두꺼워, 치료 전 맥락막두께와 재발 여부의 연관성, 망막하액 두께와의 연관성을 알 수 없었으며, 재발군과 비재발군의 치료 전후 맥락막두께 변화량을 비교하지는 못하였다. 하지만 재발군과 비재발군으로 나누어 분석한 결과, 두 군 간의 치료 결과를 비교해 볼 수 있었으며, 재발한 경우에도 적극적인 치료를 한 결과 치료 24주의 시력호전 정도와 맥락막두께에서 두 군 간에 차이가 없음을 알 수 있었다.

망막하액의 전체 부피를 구하지 못한 점 또한 본 연구의 한계점이라 할 수 있다. 실제 염증의 정도를 고려한다면 망막하액의 부피를 구하는 것이 더 좋을 것이나, 본 연구에서는 황반부의 망막하액이 주변 망막의 망막하액보다 시력보다 더 밀접한 관련이 있을 것으로 생각하였다.^{12,13} 또한 빛간섭단층촬영 영상을 보았을 때 황반부 망막하액의 높이가 보다 직관적으로 파악할 수 있는 인자라고 생각하여, 망막하액의 높이를 이용하여 분석하였다. 망막하액의 높이 측정이 관측자의 측정 오류로 인한 결과일 수도 있기 때문에,

보다 객관적인 자료인 중심망막두께도 분석에 포함하여 결과를 도출하였다. 하지만 향후 연구에서는 염증의 정도와 밀접한 관련이 있는 망막하액의 부피를 이용한 분석이 필요하리라 생각한다.

대상군이 적다는 한계점이 있었으나 결론적으로 빛간섭 단층촬영에서의 치료 전 최대 망막하액의 높이와 중심망막 두께는 스테로이드 감량 치료 중 사라졌던 망막하액이 다시 나타나는 것과 연관된 인자였다. 또한 사라졌던 망막하액이 다시 나타난 경우에서도 경구 스테로이드의 증량과 상황에 맞는 면역 억제제 병용 치료, 테논나항 트리암시놀론 병용 치료 등을 통하여 비재발군과 같이 시력 및 포도막염의 호전, 맥락막의 두께 감소를 보였다. 따라서 초기에 빛간섭단층촬영에서 황반부 망막하액의 높이와 중심망막 두께가 높은 경우에는 경구 스테로이드 감량 과정에서 생길 수 있는 재발에 유의하며, 저자들이 정의한 재발이 생길 경우 적극적인 치료를 해야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;39:265-92.
- 2) Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001;131:647-52.
- 3) Lee JE, Park SW, Lee JK, et al. Edema of the photoreceptor layer in Vogt-Koyanagi-Harada disease observed using high-resolution optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:74-9.
- 4) Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol* 1991;109:682-7.
- 5) Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Studies on corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmologica* 1990;201:162-7.
- 6) Bordaberry MF. Vogt-Koyanagi-Harada disease: diagnosis and treatments update. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:430-5.
- 7) Kim MJ, Cho NC, Ahn M. Clinical analysis of recurrent Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:227-34.
- 8) Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2005;140:674-8.
- 9) Agarwal M, Ganesh SK, Biswas J. Triple agent immunosuppressive therapy in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14:333-9.
- 10) Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, et al. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e486-93.
- 11) Kondo Y, Fukuda K, Suzuki K, Nishida T. Chronic noninfectious uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with low-dose weekly systemic methotrexate. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:104-6.
- 12) Ikewaki J, Kimoto K, Choshi T, et al. Optical coherence tomographic assessment of dynamic macular changes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2011;31:9-13.
- 13) Nazari H, Rao NA. Resolution of subretinal fluid with systemic corticosteroid treatment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1410-4.
- 14) Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Tomographic features of serous retinal detachment with multilobular dye pooling in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2007;144:260-5.
- 15) Chung H, Choi DG. Clinical analysis of uveitis. *Korean J Ophthalmol* 1989;3:33-7.
- 16) Lai TY, Chan RP, Chan CK, Lam DS. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye (Lond)* 2009;23:543-8.
- 17) Abu El-Asrar AM, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, et al. The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e603-8.
- 18) Paredes I, Ahmed M, Foster CS. Immunomodulatory therapy for Vogt-Koyanagi-Harada patients as first-line therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14:87-90.
- 19) Sheu SJ, Kou HK, Chen JF. Prognostic factors for Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Chin Med Assoc* 2003;66:148-54.
- 20) Nakayama M, Keino H, Okada AA, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2012;32:2061-9.
- 21) Read RW, Rechodouni A, Butani N, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001;131:599-606.
- 22) Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, et al. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:785-90.
- 23) Iwashashi C, Okuno K, Hashida N, et al. Incidence and clinical features of recurrent Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese individuals. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59:157-63.
- 24) Sachdev N, Gupta V, Gupta A, Singh R. Posterior segment recurrences in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2008;28:339-45.
- 25) Nishioka Y, Sakamoto M, Kinukawa N, et al. Recurrence risk factors in patients with the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Japan. *Ocul Immunol Inflamm* 1995;3:73-80.

= 국문초록 =

스테로이드 감량 치료 중 재발을 보인 보크트-고야나기-하라다 증후군의 임상양상

목적: 고용량 정맥 스테로이드 치료 후 경구 스테로이드로 감량 중 재발하는 보크트-고야나기-하라다증후군의 임상양상을 알아보고자 한다.

대상과 방법: 2010년 1월부터 2017년 12월까지 보크트-고야나기-하라다증후군으로 진단받아 치료받은 환자 17명, 33안을 대상으로 연속적 후향적 의무기록을 분석하였다. 스테로이드 감량 치료 중 포도막염이나 장액망막박리가 다시 발생한 경우를 재발이라 정의하고, 재발한 군과 비재발군의 치료 전, 치료 후 24주째의 최대교정시력과 최대 망막하액의 높이, 중심망막두께, 맥락막두께, 스테로이드 감량 치료 기간, 빛간섭단층촬영 등을 분석하였다.

결과: 5명(8안)에서 경구 스테로이드 감량 치료 중 사라졌던 망막하액이 다시 관찰되었으며 재발한 환자군은 경구 스테로이드 증량, 경구 면역억제제 복용, 테논낭하 트리암시놀론 주사를 상황에 맞게 병용하였다. 사라졌던 망막하액이 다시 관찰된 환자를 포함하여, 17명의 환자 모두 치료 24주 후 장액망막박리가 완전히 흡수되었으며, 최대교정시력은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 전 최대 망막하액의 높이와 중심망막두께는 재발군에서 비재발군에 비해 통계적으로 유의하게 높게 측정되었다($p=0.04$).

결론: 보크트-고야나기-하라다증후군에서 고용량 정맥 스테로이드 치료 후 경구 스테로이드 감량 시 사라졌던 장액망막박리가 재발할 수 있으며, 망막중심오목에서 치료 전 최대 망막하액의 높이와 중심망막두께는 재발과 관련있는 인자로 추측된다. 재발한 경우에도 상황에 맞는 적극적인 치료를 통해 좋은 시력예후를 기대할 수 있을 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2019;60(4):331-339〉

김지수 / Ji Soo Kim

충북대학교 의과대학 충북대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Chungbuk
National University Hospital, Chungbuk
National University College of Medicine

