



최 재 환

양산부산대학교병원 신경과

Extraocular muscle disease

Jae-Hwan Choi, MD

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

Disorders of the extraocular muscles can produce a wide range of abnormal eye movements. These disorders are frequently bilateral, involve the levator palpebrae and the orbicularis oculi, but never involve the pupil. They are sometimes associated with systemic manifestations, such as Graves' disease, autoimmune disease, or cancer. Disease of the extraocular muscles can produce motility disturbance in two ways: restriction or paresis. Thyroid ophthalmopathy is the most common cause of restrictive strabismus due to enlarged extraocular muscles. However, infectious myositis, idiopathic orbital inflammation, and orbital tumors can occur hypertrophy of the extraocular muscles. Some muscular dystrophies and mitochondrial myopathies such as CPEO develop progressive limitation of eye movements by weakness and paresis of the extraocular muscles.

Key Words: Extraocular muscle; Thyroid ophthalmopathy

서 론

양안복시(binocular diplopia)는 외안근(extraocular muscle)에서 신경근접합부(neuromuscular junction), 눈운동신경(ocular motor nerve) 및 뇌간(brainstem) 부위 등 다양한 병태에 의해 발생한다. 그 중 외안근 질환에서는 눈운동장애가 대개 양안에서 발생하며, 여러 외안근들이 동시에 침범되는 특징을 가지고 있다. 눈꺼풀올림근(levator palpebra)이나 눈둘레근(orbicularis oculi)도 함께 영향을 받을 수 있지만, 동공 침범은 발생하지 않는다. 갑상선 질환 등과 같이 전신 질환을 동반하는 경우가 많다. 외안근 질환에서는 미토콘드리아근병증이나 근디스토피처럼 근육의 위축으로 마비성 사시가 발생할 수 있지만, 갑상선안병증과 같이 외안근 비대로 제한성 사시 역시 발생할 수 있다.

본 장에서는 양안복시를 유발하는 외안근 질환들에 대해

개괄적으로 살펴보고자 한다.

갑상선안병증 (Thyroid Ophthalmopathy)

갑상선안병증이란 갑상선 질환과 연관되어 발생하는 자가면역성 안질환으로, 외안근 비대로 인한 양안복시 뿐만 아니라 눈꺼풀뒤당김(lid retraction), 안구돌출(exophthalmos) 등의 다양한 눈증상들을 보일 수 있다.¹⁻⁴ 갑상선안병증의 약 90% 정도가 갑상선기능항진증인 그레이브스병(Graves' disease)에서 발생하여 그레이브스눈병증(Graves' ophthalmopathy)이라고도 불리며, 이 밖에 thyroid-associated ophthalmopathy 또는 thyroid eye disease 등으로도 불린다. 대부분은 그레이브스병과 연관되어 발생하지만, 약 10%에서는 갑상선기능이 정상 또는 저하되어 있으며, 일부에서는 하시모토갑상선염(Hashimoto thyroiditis)에서 발생하기도 한다.

1. 임상증상

1) 눈꺼풀뒤당김(lid retraction)

갑상선안병증의 가장 흔한 증상이 위눈꺼풀뒤당김이며, 약 90%의 환자에서 발생한다(Figure 1A). 정면을 볼 때 위눈

Jae-Hwan Choi, MD

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Kumo-ro, Beomo-ri, Mulgum-eup, Yangsan 626-770, Korea

Tel : +82-55-360-2122 Fax : +82-55-360-2152

Email: rachelbolan@hanmail.net

꺼풀이 정상 위치(위쪽 각막 가장자리보다 1~2 mm 아래)보다 더 위에 위치하거나 각막 위쪽의 공막이 노출되어 보인다. 갑상선안병증에서의 위눈꺼풀뒤당김은 가쪽 1/3 지점에서 가장 심한 것이 특징이며, 아래눈꺼풀에도 뒤당김이 생길 수 있다. 또한 아래쪽을 쳐다볼 때 위눈꺼풀이 아래로 따라가지 않아 정상 위치보다 높은 곳에 위치하는 눈꺼풀내림지체(lid lag, Von Graefe's sign) 역시 동반될 수 있다. 눈꺼풀 뒤당김의 기전으로 교감신경성 자극에 의한 땀샘의 과다수축, 눈꺼풀올림근의 섬유화와 구축, 하직근의 섬유화로 인해 생긴 제한성 하사시에 대해 상직근과 눈꺼풀올림근 복합체의 이차적인 과다수축 등이 제시되고 있다.

2) 안구돌출(exophthalmos)

눈꺼풀뒤당김 다음으로 흔한 증상으로, 안와 내 지방조직이나 외안근의 비대로 발생한다(Figure 1B). 안구돌출계(exophthalmometer)를 이용하여 안구돌출의 정도를 측정할 수 있다. Hertel 안구돌출계로 17 mm 이상이거나 양안 사이에 2 mm 이상 차이가 나면 안구돌출이 있다고 할 수 있다.

3) 안와주변 연부조직 염증(periorbital soft tissue inflammation)

안와주변의 연부조직 염증으로 안와주위 통증, 결막충혈 및 부종, 눈꺼풀 부종 등의 증상이 발생하며(Figure 1C and

D), 대개 수면 이후 아침에 심해지는 일중변동(diurnal variation)을 보인다. 이러한 연부조직의 변화는 염증반응으로 인해 발생하기 때문에 질병의 활성도를 반영하는 임상적 지표로 활용된다. 하지만 결막충혈이나 부종은 눈꺼풀뒤당김과 안구돌출로 인한 노출손상(exposure injury)이나 안와꼭지 부위의 외안근 비대로 인한 정맥울혈(venous congestion) 등으로 발생할 수 있기 때문에 연부조직 변화만으로 질병의 활성도를 판단해서는 안된다.

4) 안구운동 제한 및 사시(ocular motility disruption and strabismus)

약 25%의 환자에서 염증의 산물인 glycosaminoglycan이 외안근 내에 침착되어 안구운동에 장애를 유발하는 제한사시(restrictive strabismus)가 발생한다. 하직근, 내직근, 상직근, 외직근 순으로 잘 침범되고 빗근은 잘 침범되지 않는다. 하직근의 침범이 가장 흔하기 때문에 상전 장애와 함께 외회선이 많이 나타나며, 외회선은 반대편 눈 아래쪽을 볼 때 심하다(Figure 2). 안와 전산화단층촬영이나 자기공명영상촬영을 통해 외안근 비대를 확인할 수 있으며, 염증반응이 활발한 급성기 동안에는 부종으로 인해 조영증강이 관찰되기도 한다.

5) 압박시신경병증(compressive optic neuropathy)

갑상선안병증의 약 5~7%에서 발생하며, 대개는 시력저하

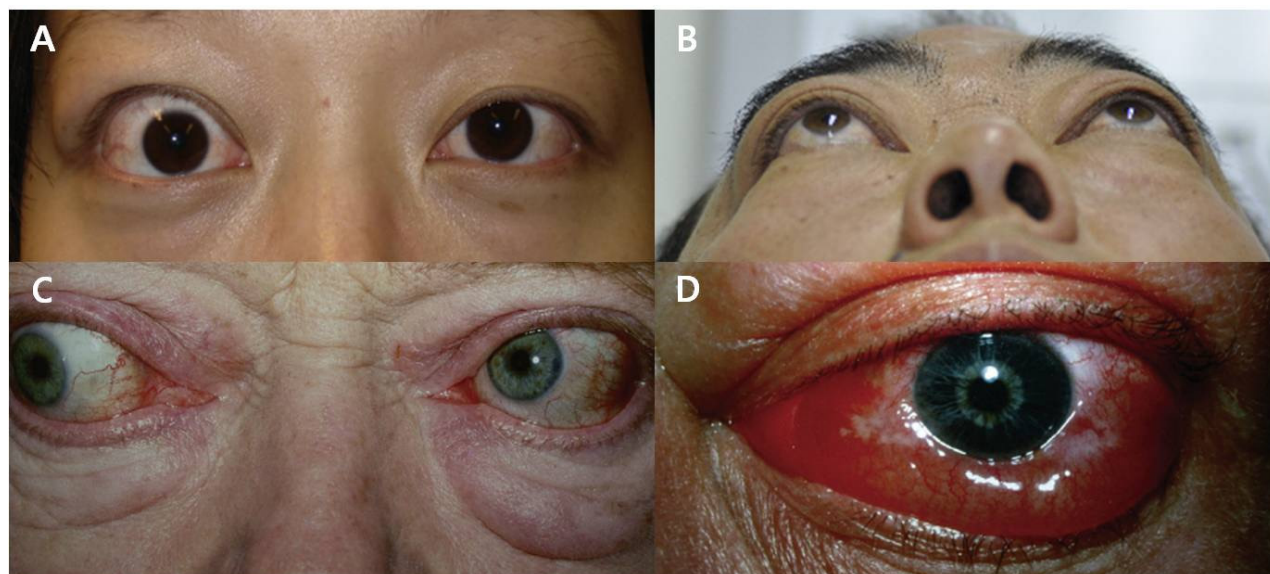


Figure 1. Appearance and periorbital soft tissue inflammation in patient with thyroid ophthalmopathy. (A) Right upper eyelid retraction. The upper lid margin lies over the superior limbus, exposing the sclera. (B) Exophthalmos. (C) Left lower lid edema forming a rolled edge. (D) Bulbar conjunctival edema extending beyond midpoint of lower lid margin.

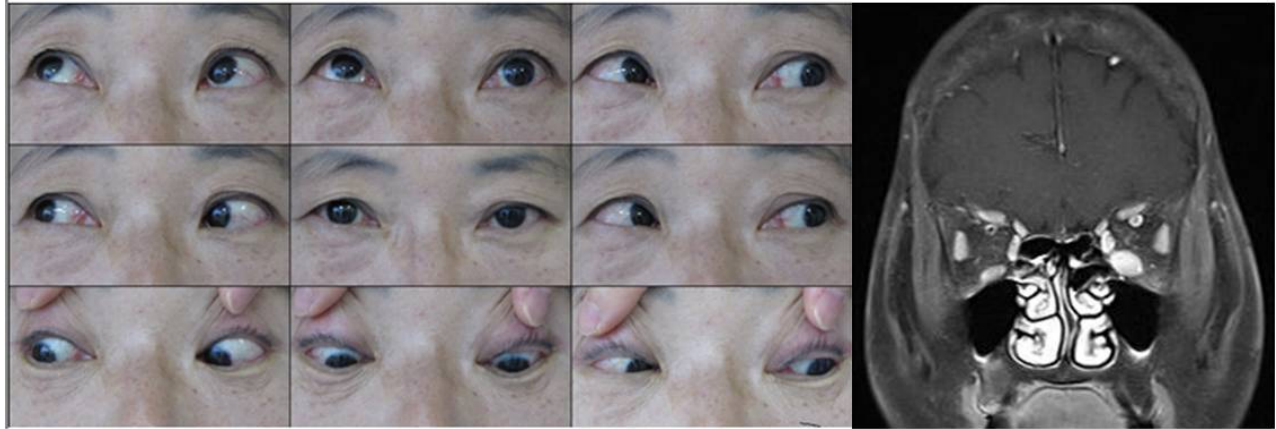


Figure 2. Ocular motility dysfunction. The patient shows a limitation of elevation in the left eye due to the enlargement of the inferior rectus muscle demonstrated by orbital MRI.

와 색각 이상이 서서히 발생한다. 시력은 많이 감소될 수 있으나 일부는 시신경부종이나 시야결손만 있고 시력은 정상일 수 있다. 따라서 상대구심동공결손(RAPD)의 확인이 필요하다. 양안에 대칭적으로 발생할 경우 관찰되지 않을 수도 있다. 고령의 남성이나 당뇨병이 동반된 경우 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다. 대개는 안와 꼭지 부위에서 비대한 외안근에 의해 시신경이 직접 압박을 받아 발생한다. 특히 안구돌출이 없는 환자의 경우 안구돌출로 인한 생리적 자동감압 효과가 일어나지 않기 때문에 시신경병증이 발생할 위험이 높다. 하지만 일부에서는 안와 내 지방조직의 과도한 팽창으로 안구돌출이 매우 심할 경우 이로 인한 시신경의 견인(traction)으로 시신경병증이 발생할 수 있다. 대개 스테로이드 치료나 방사선요법이 시신경 기능을 호전시킬 수 있지만, 대부분은 감압술을 시행하여야 하며, 시력은 비교적 빨리 회복되는 것으로 알려져 있다.

2. 자가면역성 병인

갑상선안병증은 그레이브스병과 연관된 안와의 자가면역 질환이라는 점에는 의심의 여지가 없지만 정확한 기전은 아직 불분명하다. 하지만 최근 갑상선안병증에 대한 많은 연구가 진행되면서 갑상선안병증의 발병에 관여하는 자가항체 및 다양한 케모카인(chemokine)과 시토카인(cytokine)이 발견되고 있고 이들을 target으로 하는 치료 역시 시행되고 있다. 현재까지 널리 받아들여지고 있는 자가면역반응을 요약하면 다음과 같다(Figure 3).⁵

안와섬유모세포(orbital fibroblast)가 갑상선안병증의 발병에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 즉 갑상선안병증은 안와섬유모세포에 존재하는 자가항원에 대한 자가

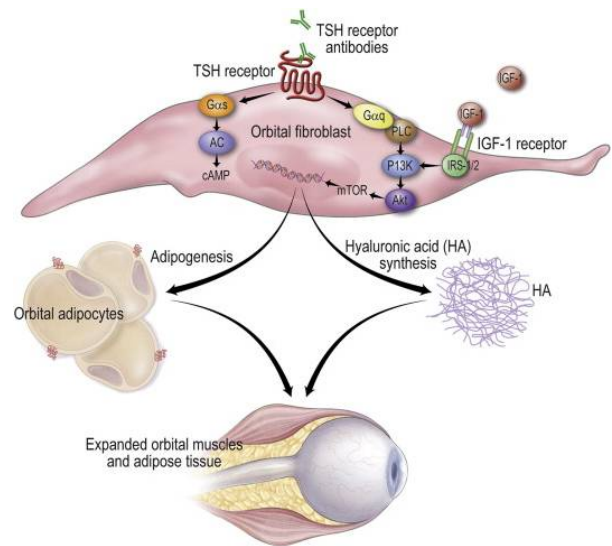


Figure 3. Autoimmune pathogenesis of thyroid ophthalmopathy. When stimulated by TSH receptor antibodies, a subgroup of orbital fibroblasts begin to differentiate into adipocytes, while others which are stimulated by various cytokines, increase productions of hyaluronic acid. Similarly, stimulation of the insulin-like growth factor receptor (IGF-1 receptor) results in the secretion of the chemokines, which enhance recruitment of activated T cells into the orbit. These cellular changes lead to the enlarged eye muscles and expansion of orbital fat.

항체의 결합으로 안와섬유모세포가 활성화되면서 시작된다. 자가항원으로는 섬유모세포의 표면에 발현되는 갑상선 자극호르몬 수용체(Thyroid stimulating hormone receptor, TSH receptor)와 인슐린양성장인자 1형 수용체(Insulin like growth factor-1 receptor, IGF-1 receptor)가 알려져 있다.^{5,6} TSH 수용체 항체 및 IGF-1 수용체 항체가 각각의 항원에 결

합하여 섬유모세포가 활성화되면 각종 케모카인과 시토카인이 분비되어 림프구들이 활성화되면서 면역반응이 일어나게 된다. 이로 인해 섬유모세포의 증식과 glycosaminoglycan 생산을 촉진시켜 외안근 용적을 증가시키고, 증식된 섬유모세포가 지방세포로 분화되어 안와 내 지방을 증가시킨다. 결과적으로 glycosaminoglycan의 축적에 따른 부종과 지방조직의 축적이 안와 용적의 증가로 이어져 갑상선안병증의 다양한 임상증상들이 나타나게 된다.

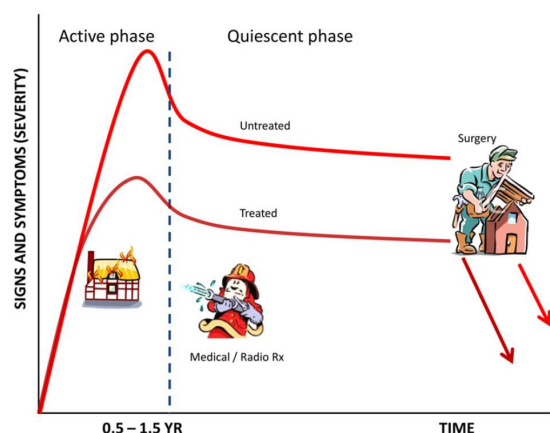


Figure 4. Rundle's curve showing biphasic course of thyroid ophthalmopathy. The active (inflammatory) phase is represented by progression in orbital symptoms and signs on the Y-axis, typically lasting 0.5-1.5 years. This is followed by a stable (post-inflammatory) phase, represented by a flattening of the curve.

3. 자연경과

갑상선안병증의 자연경과는 Rundle 곡선으로 설명할 수 있다(Figure 4).⁴ 초기에는 6개월에서 3년에 걸쳐 연부조직 염증, 안구돌출, 외안근 운동장애 등의 소견이 점차 진행된다. 이 시기를 역동기 또는 활동기(dynamic or active phase)로 부르며, 첫 18개월 이내에 가장 많이 진행된다. 이후 진행이 정지되면서 서서히 회복되지만 정상으로 완전히 회복되지는 않는다. 이 시기를 정지기 또는 만성기(static or chronic phase)라고 한다. 병리학적으로도 역동기는 안와의 자가 면역반응이 진행되는 시기로 림프구 침윤, glycosaminoglycan 생산 및 부종 등이 발생하지만, 이후 염증반응은 점차 소실되면서 섬유화가 진행된다. 이로 인해 안구돌출 및 외안근의 운동장애가 만성적으로 지속된다.

4. 치료

갑상선안병증은 그레이브스병 환자의 일부에서 나타나고, 눈병증 환자의 3/4은 증상이 경미하여 보존적 치료로 충분하다. 하지만 상당수의 환자들이 미용 및 기능적인 면에서 불편을 느끼며, 당뇨병이나 만성 염증성 장질환 환자보다 삶의 질이 낮기 때문에, 환자 개개인에 적합한 치료가 필요하다. 그러나 갑상선안병증의 병인이 확실히 규명되어 있지 않고, 많은 수의 환자를 대상으로 한 무작위 대조연구가 적으며, 안병증의 활동성에 관한 분류가 표준화되어 있지 않아, 갑상선안병증의 치료 결정에 많은 어려움이 있다. 다행히도 2008년에 European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)에서

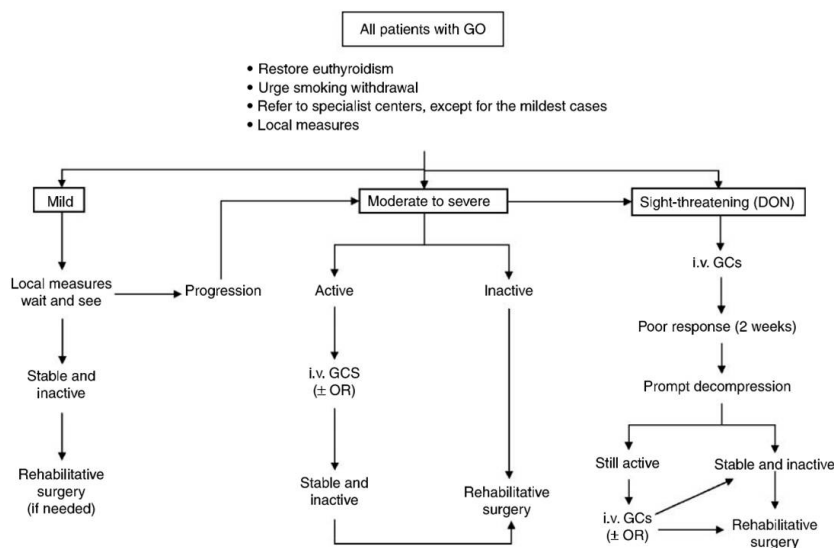


Figure 5. Management guideline of thyroid ophthalmopathy provided by European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Rehabilitative surgery includes orbital decompression, squint surgery, lid lengthening, and blepharoplasty/browplasty. GO, graves' orbitopathy; i.v. GCS, intravenous glucocorticoids; OR, orbital radiotherapy; DON, dysthyroid optic neuropathy.

갑상선안병증의 치료에 대한 표준지침이 제시되어 치료 여부 및 방법을 결정하는데 많은 도움이 되고 있다(Figure 5).⁷

1) 치료 대상 선정

갑상선안병증을 치료하기 위해서는 우선 질병의 시기와 중증도에 대한 판정이 필요하다. 앞에서 설명한 바와 같이 갑상선안병증의 자연 경과에는 활동기와 비활동기로 나누어지며, 활동기에는 염증 반응이 활발하게 발생하기 때문에 항염증제 투여와 같은 내과 치료가 우선 시행되어야 하지만, 비활동기에는 염증이 중단된 시기이므로 내과 치료에는 효과가 없고 수술적 교정이 필요하다. 따라서 어떤 환자를 어떻게 치료할 것인가를 정하기 위해서는 먼저 환자의 질병 시기를 판정해야 한다. 주로 CAS (clinical activity score, Table 1)를 사용하여 활동성 여부를 결정하는데, 눈 뒤 통증, 눈꺼풀 홍반, 눈꺼풀 부종, 결막출혈, 결막부종, 소구종창, 안구 운동 때 통증과 같이 7가지 증상과 징후에 각각 1점씩 계산하여 3점 이상이면 활동성 눈병증으로 분류한다.

EUGOGO에서는 갑상선안병증의 중증도에 따라 치료법을 구분해서 제시하고 있다.⁷ 시력위협 갑상선안병증(sight-threatening Graves' ophthalmopathy)은 갑상선이상 시신경병증(dysthyroid optic neuropathy)이나 각막 손상이 있는 경우로 즉시 응급치료가 필요하다. 중등도-중증 갑상선안병증(moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy)은 시력 이상은 없지만 안병증으로 일상생활에 지장이 있어 면역억제요법(활동성인 경우)이나 수술요법(비활동성인 경우)이 필요한 경우이다. 2 mm 이상의 눈꺼풀뒤당김, 중등도 또는 중증 연부조직 침범, 3 mm 이상의 안구돌출, 지속적인 또는 비지속적인 복시 중 적어도 하나 이상의 소견을 가지고 있는 경우로 정의하고 있다. 경증 갑상선안병증(mild Graves' ophthalmopathy)은 2 mm 이하의 눈꺼풀뒤당김, 경증 연부조직 침범, 3 mm 이하의 안구돌출, 일시적인 복시 또는 복시가 없는 경우, 윤활제에 반응이 양호한 각막노출 중 하나 이상의 소견을 가지고 있는 경우로, 보조적인 대증요법만 권하고

있다.

2) 보조적 대증요법

모든 환자에서 금연은 필수적이며 간접흡연 역시 피하도록 교육시켜야 한다. 이는 흡연자일수록 눈병증의 발생 위험이 증가하고, 흡연량이 많을수록 눈병증의 정도가 심하기 때문이다. 특히 안와 섬유모세포는 저산소 조건이나 담배연기 추출물에 노출이 되면 glycosaminoglycan의 생산이 증가되고, IL-1 생산의 증가로 지방 생성이 촉진되는 것으로 밝혀졌다.¹²

갑상선 기능 역시 정상으로 유지시켜야 한다. 일반적으로 갑상선기능항진증의 경우 항갑상선제나 수술적 치료는 갑상선안병증에 대해 별 영향을 미치지 않지만, 방사성요오드는 일부에서 갑상선안병증을 발생시키거나 악화시키는 것으로 알려져 있다.¹² 이는 방사성요오드에 의한 갑상선 파괴로 림프구들이 활성화되고 갑상선 항원의 배출로 혈청 내 TSH 수용체 항체가 증가되기 때문이다. 따라서 방사성요오드 치료를 선택하는 경우에는 눈병증의 악화위험이 있는 환자, 즉 흡연자, 중증 갑상선기능항진증, 활동성 안병증, TSH 수용체 항체 역가가 높은 환자는 일정기간 스테로이드를 병용 투여하는게 안전하다.

이 밖에 눈부종을 완화시키기 위해 두부거상 체위로 수면을 취하게 하고, 이물감이나 안구건조증상이 있는 경우에는 인공 눈물을 사용한다. 무엇보다도 환자에게 안병증의 자연 경과를 설명하여 자연적으로 호전될 수 있음을 주지시키고 안심시킬 필요가 있다.

3) 스테로이드

스테로이드는 항염증 및 면역억제 작용뿐만 아니라 안와 섬유모세포의 glycosaminoglycan 생산과 분비를 억제하여 갑상선안병증의 증상을 호전시킨다. EUGOGO 지침에 따르면 스테로이드는 시신경병증이 동반된 갑상선안병증이나 CAS 3점 이상의 중등도-중증 갑상선안병증일 경우 우선적으로 사용하도록 권하고 있다.⁷ Methylprednisolone 정주요법이 경구 투여보다 더 효과적이고 부작용도 적은 것으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 스테로이드의 적정용량이나 투여간격, 치료기간 등에 대해서는 명확하게 규정되어 있지 않으며, EUGOGO 지침에서도 총 용량을 8 g 이하로만 사용하면 안전하다고 기술되어 있을 뿐이다. 발표되는 연구마다 다양한 프로토콜에 따라 스테로이드를 사용하고 있지만 일반적으로 methylprednisolone 500 mg을 1주에 1회씩 6주간 투

Table 1. Clinical activity score (CAS)

Spontaneous retrobulbar pain
Pain on attempted up or down gaze
Redness of the eyelids
Redness of the conjunctiva
Swelling of the eyelids
Inflammation of the caruncle and/or plica
Conjunctival edema
A CAS > 3/7 indicates active TO

여하고, 이후 1주에 250 mg씩 6주 투여하여 총 4.5 g 투여하는 방법(weekly protocol)이 널리 시행되고 있다.⁸ 최근 발표된 무작위 비교연구에 따르면, methylprednisolone을 총 12주간 weakly protocol로 투여하는 방법이 daily protocol (첫 2주간은 500 mg을 3일 동안 매일 정주, 이후 2주간은 250 mg을 3일 동안 매일 정주, 나머지 4주간은 경구 prednisolone으로 서서히 감량)보다 더 효과적이며 부작용이나 재치료를 역시 유의있게 낮은 것으로 밝혀졌다.⁹ 단 시신경병증이 동반된 경우에 한해서는 하루에 500 mg씩 3일간 정주하고 이후 매주 250 mg 정주나 하루에 경구 prednisolone 0.7 mg/kg으로 서서히 감량하는 방법 역시 널리 시행되고 있다.⁸ 경구 prednisolone의 경우 일반적으로 60 mg을 매일 2주간 투여하고, 이어서 40 mg/day 2주, 30 mg/day 4주, 20 mg/day 4주 투여한 후 8주에 걸쳐 서서히 감량한다.⁸

스테로이드에 대한 반응은 대개 치료 시작 1~2주 내 나타나며, 시신경 침범에 의한 시력장애, 연부조직 변화, 외안근 운동 장애에는 비교적 효과가 좋지만 안구돌출에는 효과가 적다. 전체적으로 경구 prednisolone은 50~63%, 정주 methylprednisolone은 70~88%에서 반응을 보이지만 너무 빨리 중단하거나 감량하면 재발하는 경향이 있다. 또한 장기간 사용시 간독성과 같은 부작용 때문에 3~6개월 정도 국한해서 사용하는 것이 좋다.^{1,2}

4) 방사선조사요법

방사선 조사 역시 비특이적인 항염증 작용이 있고, 안와에 침윤된 림프구들이 방사선에 매우 예민하기 때문에 갑상선 안병증의 치료에 시도되고 있다. 일반적으로 선형가속기를 이용하여 20 Gy를 10회 분할하여 2주에 걸쳐서 조사하지만, 1주에 2 Gy씩 적은 용량을 20주에 걸쳐 조사해도 효과가 동일하다는 보고도 있다. 전체적으로 60%의 환자에서 치료 효과가 있으며, 특히 활성기 동안 외안근 운동을 호전시키는데 효과가 큰 것으로 알려져 있다. 스테로이드와 병용 치료하였을 때 면역억제 작용의 상승으로 빠른 효과를 보일 수 있을 뿐만 아니라 방사선 조사의 장기간 지속되는 효과로 안병증의 재발을 함께 줄일 수 있는 장점까지 기대할 수 있다. 방사선 조사의 부작용으로 일시적인 눈병증의 악화가 발생할 수 있지만 스테로이드를 함께 투여하면 예방이 가능하다. 또한 당뇨병이 있는 환자는 증식성 망막증이 발생하거나 악화될 수 있으므로 피해야 하며, 암 발생의 우려로 젊은 환자에서는 가급적 시행하지 않는 것이 좋다.^{2,7}

5) 수술

갑상선안병증의 수술 요법으로는 안와 감압술, 사시 수술, 눈꺼풀 수술 등이 있다. 갑상선안병증의 활동기에는 스테로이드에 반응하지 않거나 시력 감퇴가 현저하여 시력 상실의 우려가 있는 경우 긴급으로 안와 감압술을 시행하여야 한다. 하지만 비활동기에 접어들면, 미용 목적으로 안구돌출을 호전시키기 위해 안와 감압술을 시행해 볼 수 있다. 또한 복시를 호전시키기 위해 사시 수술을 시행할 수 있고, 눈꺼풀의 위치, 감김, 모양을 호전시키기 위해 눈꺼풀 수술을 시행할 수 있다. 세가지 수술이 다 필요할 경우 먼저 안와 감압술, 그 다음으로 사시 수술, 마지막으로 눈꺼풀 수술 순서로 시행해야 결과가 가장 좋다.^{1,2,7}

6) 최근 시도되고 있는 치료법

(1) 셀레늄 (selenium)

셀레늄(selenium, Se)은 체내 필수적인 무기질이며 항산화 물질이다. 강력한 항산화력으로 세포막 손상을 일으키는 과산화수소와 같은 활성산소를 제거하여 해독작용 및 면역 기능을 증진시킨다. 셀레늄은 여러 가지 심혈관계 질환 및 당뇨병과 관련성이 있으며, 갑상선 호르몬의 대사 및 조절에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 즉 그레이브스병이나 하시모토갑상선염 같은 갑상선 자가면역 질환에서 셀레늄 결핍이 보고되고 있으며, 이로 인해 증가된 활성산소가 갑상선안병증의 발병에 기여하는 것으로 여겨지고 있다. 최근에 발표된 무작위 비교연구에 따르면 안구증상이 비교적 경한 갑상선안병증 환자들에게 경구 셀레늄(100 µg twice daily)을 6개월간 투여하였을 때 대조군에 비해 삶의 질이나 안구증상, 질병진행에 있어서 유의한 호전을 보였다.¹¹ 갑상선 세포의 HLA-DR 표현의 억제효과, TSH 수용체 항체의 감소 효과, 세포매개성 면역 이상에 대한 예방효과, 활성산소 감소 및 시토카인 분비 억제 등이 가설로 제기되고 있다.

(2) Rituximab

B세포 표면의 CD20과 결합하여 B세포 성숙의 초기 단계를 차단하는 약제로 비호지킨 림프종, 만성림프구성 백혈병, 류마티스 관절염에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 2006년 스테로이드에 반응 없는 갑상선안병증 환자에서 rituximab이 효과가 있었다는 보고가 있는 이후 많은 수의 갑상선안병증 환자에서 rituximab이 시도되고 있다.¹² 현재까지 보고된 37예를 분석한 연구에 따르면 대부분 CAS 4점 이상의 활동

기 환자들을 대상으로 하였고, 약 50% (18명)의 환자들은 스테로이드나 방사선조사에 반응이 좋지 않아 rituximab을 사용하였지만, 35% (13명)는 일차 약제로 사용하였다.¹³ 대부분의 환자들이 rituximab에 반응이 좋아 CAS 평균점수가 5.3에서 1.3으로 감소하였고, 안구들출 역시 호전되는 경향을 보였다. 합병증으로 일시적인 저혈압, 기침, 가려움이 있었지만, 대부분의 연구에서 감염률이 심각하게 높아지지는 않았다. 대부분에서 림프종이나 류마티스 관절염에 쓰는 고용량(2 g 이상)을 사용하였지만, 100 mg의 저용량에서도 효과가 있었고 장기간 완해를 이루었다는 보고가 있어 갑상선안병증에서의 rituximab 용량에 대해서는 좀 더 연구가 필요하겠다.

(3) 기타 면역억제치료

갑상선안병증의 자가면역성 병인을 토대로 안와 섬유모세포에 발현되는 TSH 수용체와 IGF-1 수용체에 특이적인 단클론성 자가항체를 갑상선안병증의 치료에 시도하고 있다. 이 밖에 IGF-1 수용체 활성을 차단하는 tyrosine kinase 억제제, 지방세포 발달을 억제하는 peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ), 염증을 감소시키기 위한 항세포카인 약제, 즉 anti-TNF α 나 anti-IL1 수용체인자 등이 시도되고 있다.^{1,13}

외안근염 (Orbital Myositis)

외안근은 Wegener granulomatosis와 같은 전신자가면역 질환이나 안와가성종양(orbital pseudotumor), 그리고 안와 봉와직염(orbital cellulitis) 등의 감염성 질환 등에 의해 염증이 발생할 수 있다.

1. 감염성 외안근염 (Infectious myositis)

Trichinosis는 외안근에 염증을 유발하는 대표적인 기생충으로, 통증 및 안와주위부종(periorbital edema)을 동반한다. 안구 증상뿐만 아니라 전신 근육통, 발열, 설사, 호산구 증가증 등이 동반된다.

안와봉와직염 역시 통증 및 안와주위부종을 동반한 외안근염을 유발하며, 안와농양, 경막외 농양, 뇌수막염, 뇌농양 등의 다양한 합병증을 유발할 수 있다. 대개 주위 부비동염의 안와내 파급이 가장 흔하다. 빠른 진단 및 항생제 사용이 중요하며, 수술적 배액이 필요할 수 있다.

2. 특발성 안와염증(Idiopathic orbital inflammation)

안와가성종양(orbital pseudotumor)이라고도 부르며, 일반적으로 다른 질환들을 배제한 후 진단이 가능하다. 즉, 감염성 질환과는 달리 발열이 없으며, 영상에서 부비동염이나 농양 등의 병변이 관찰되지 않아야 한다. 또한 Wegener granulomatosis나 sarcoidosis와 같은 전신질환 역시 배제되어야 한다. 갑상선안병증과 유사한 임상양상을 보이지만 다음과 같은 사항들을 통해 감별이 가능하다(Table 2). 즉 특발성 안와염증은 대개 편측으로 발생하며, 심한 통증을 특징으로 한다. 주로 하직근과 내직근이 침범되는 갑상선안병증과는 달리, 특발성 안와염증에서는 모든 외안근이 다 영향을 받을 수 있다. 스테로이드에 대한 반응이 매우 좋은 점도 감별점이 될 수 있다.

특발성 안와염증에서는 외안근뿐만 아니라 안와 내 모든 구조물에 염증이 발생할 수 있다. 즉 외안근염과 함께 시신경주위염(optic perineuritis)이나 시신경염(optic neuritis), 공막염(scleritis), 눈물샘염(dacryoadenitis) 등이 동반될 수 있다.

Table 2. Comparison of thyroid ophthalmopathy and idiopathic orbital inflammation

Thyroid ophthalmopathy	Idiopathic orbital inflammation
Common	Rare
Usually bilateral	More often unilateral
Chronic disease	Acute or subacute onset
No pain or mild discomfort	Pain often severe
Inferior rectus and medial rectus are most often affected	Any extraocular muscle is affected
Lid retraction	Ptosis
Response to steroids often moderate	Response to steroids often dramatic

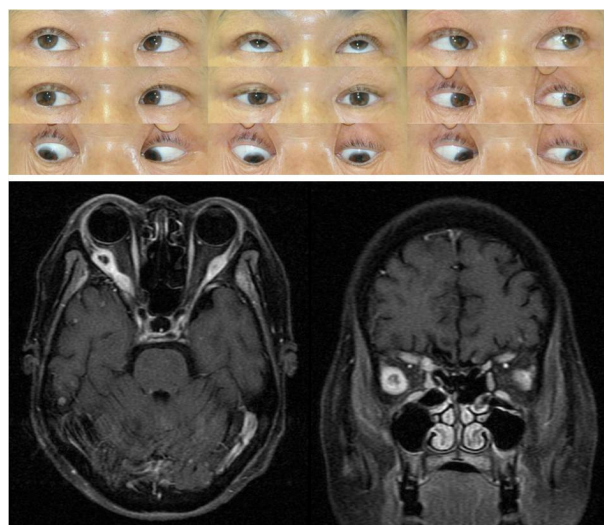


Figure 6. This patient with a history of lung cancer presented with binocular horizontal diplopia and a limitation of abduction in the right eye. Orbital MRI with contrast shows enlargements and ring-enhancement of both lateral rectus muscles.

안와종양 (Orbital Tumor)

림프계 종양(lymphoma, leukemia)이나 전이성 종양 등이 안와 내 외안근을 잘 침범하며, 통증을 동반한 급성 또는 아 급성의 안와 증상을 보인다(Figure 6). 따라서 종양의 기왕력이 있는 환자에서 외안근 비대를 보이거나 스테로이드에 반응이 없는 특발성 안와염증의 경우 조직검사가 필수적이다.

외안근을 침범하는 근병증(Progressive Myopathies affecting the Extraocular Muscles)

미토콘드리아근병증에서 전신 근육 뿐만 아니라 외안근도 영향을 받을 수 있지만, 갑상선안병증과는 달리 외안근의 위축으로 마비성 사시가 발생한다(Figure 7). 대표적인 경우가 만성진행외안근마비(Chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO)로, 대개는 눈꺼풀처짐이 먼저 발생하고 안구운동장애는 수개월에서 수년에 걸쳐 서서히 발생한다. 또한 양안에서 대칭적으로 발생하기 때문에 대부분의 환자들은 복시 증상을 호소하지 않지만, 눈모음장애(convergence insufficiency)로 책을 읽거나 가까이 있는 물체 주시시 복시 증상을 호소할 수 있다. 망막색소변성(retinitis pigmentosa)이나 심장전도이상을 동반하는 경우 Kearns-Sayre syndrome 이라고 한다.



Figure 7. Bilateral ptosis and diffuse limitation of eye movements in chronic progressive external ophthalmoplegia. Orbit MRI shows diffuse atrophies of all extraocular muscles.

이 밖에 선천근디스트로피(congenital muscular dystrophy), 근긴장근디스트로피(myotonic muscular dystrophy), 눈인두근디스트로피(oculopharyngeal muscular dystrophy) 등과 같은 다양한 근디스트로피에서도 외안근 위축으로 안구운동장애가 발생할 수 있다.

결 론

안구운동이상을 유발할 수 있는 외안근 질환은 다양하지만, 우선 사시의 양상(제한성 또는 마비성)이나 외안근의 형태(비대 또는 위축)로 감별이 가능하다. 외안근 비대와 함께 제한성 사시를 보이는 경우 갑상선안병증이 가장 흔하므로 갑상선기능에 대한 평가가 반드시 시행되어야 한다. 더불어 감염성 외안근염이나 특발성 안와염증, 안와 종양의 가능성도 염두해 두어야 한다. 반면 외안근 위축과 함께 마비성 사시를 보이는 경우 미토콘드리아근병증이나 근디스트로피와 같은 만성진행성 근병증을 우선 고려하여야 한다.

REFERENCES

1. 김지수, 황정민 외. 문답으로 풀어가는 신경안과진료. E-Public, 2010.
2. 조보연. 임상 갑상선학. 고려의학. 2010.
3. Melcescu E, Horton WB, Kim D, Vijayakumar V, Corbett JJ,

- Crowder KW, et al. Graves orbitopathy: update on diagnosis and therapy. *South Med J*. 2014;107:34-43.
4. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:229-248.
 5. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726-738.
 6. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid*. 2007;17:1013-1018.
 7. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:273-285..
 8. Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. *Eye (Lond)*. 2013;27:308-319.
 9. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1999-2007.
 10. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol*. 2014;7:365-375.
 11. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364:1920-1931.
 12. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:511-517.
 13. Shen S, Chan A, Sfikakis PP, Hsiu Ling AL, Detorakis ET, Boboridis KG, et al. B-cell targeted therapy with rituximab for thyroid eye disease: closer to the clinic. *Surv Ophthalmol*. 2013;58:252-265.
 14. Briceño CA, Gupta S, Douglas RS. Advances in the management of thyroid eye disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2013;53:93-101.