후천제삼뇌신경마비의 임상양상과 자연경과

Clinical Features and Course of Acquired Third Cranial Nerve Palsy

이주황 · 이은철 · 오신엽

Joo Hwang Lee, MD, Eun Chul Lee, MD, Shin Yeop Oh, MD

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Purpose: The purpose of our study was to investigate the clinical features and course of acquired third cranial nerve (CN3) palsy.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 40 consecutive patients who underwent at least 3 months of follow-up clinical evaluation from March 2016 to December 2019 who were admitted to the ophthalmologic department or referred from other departments of Samsung Changwon Hospital and diagnosed with acquired CN3 palsy.

Results: The average age of patients with acquired CN3 palsy was about 64.6 ± 15.9 years and the mean follow-up period was 4.4 ± 8.4 months. Microvasculopathy (twelve patients, 30.0%) was the most common etiology followed by brain vascular lesions (eight patients, 20.0%), and tumors (eight patients, 20.0%). The complete recovery rate was 67.5% and non-isolated CN3 palsy was recorded in 30.0% cases of which six cranial nerve palsy (in eight patients, 66.7%) was the most common. Microvasculopathy (42.9%) and tumors (66.7%) were the most common features in the recovery and persistent groups, respectively. Extraocular movement limitation at the first visit was smaller in the recovery group (-2.4 ± 1.1) than in the persistent group (-3.2 ± 0.6); the difference was statistically significant ($p = 0.039$). Pupil involvement was found in one (8.3%) patient from the microvascular group and in eight (61.5%) patients from the compressive lesion group.

Conclusions: The microvascular group or those with a low degree of extraocular movement limitation at the first visit had the highest recovery rate in acquired CN3 palsy. Although compressive lesions showed high pupillary involvement, imaging study should be considered for confirmation rather than attempting to discriminate the causative disease based solely on pupil involvement.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(11):1338-1347

Keywords: Isolated, Oculomotor nerve palsy, Paralytic strabismus, Pupil, Recovery

외안근과 안구 운동에 관여하는 제삼뇌신경의 후천성 마비는 임상적으로 흔하며, 대부분 복시와 안검하수를 주증

상으로 한다.¹ 제삼뇌신경마비의 다양한 원인으로는 혈관성 질환, 뇌동맥류나 종양, 외상, 원인불명 등이 알려져 있으며,² 뇌신경마비의 원인에 따라 치료가 다르고 각 원인별 자연경과의 차이를 보이기 때문에 임상양상 및 실험실 결과가 치료 및 회복에 있어서 중요하다. 이전 제삼, 제사, 제육뇌신경마비에 대한 대다수의 연구에서는 제육뇌신경마비가 제일 흔하고, 원인 불명 혹은 혈관성 원인으로 인한 마비가 많다고 보고하였다.^{2,3} 단독 제삼뇌신경마비에 대한 일부 연구에서는 혈관성 원인 혹은 뇌동맥류가 흔한 원인으로, 지주막하 출혈을 야기할 수 있는 뇌동맥류에 대한 감별을 위한 신경학적 영상검사가 필요하다고 하였다.^{1,4} 이에

■ Received: 2020. 6. 15. ■ Revised: 2020. 7. 16.

■ Accepted: 2020. 10. 23.

■ Address reprint requests to Shin Yeop Oh, MD

Department of Ophthalmology, Samsung Changwon Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, #158
Paryong-ro, Masanhoewon-gu, Changwon 51353, Korea
Tel: 82-55-233-5400, Fax: 82-55-233-5419
E-mail: mojili914@hanmail.net

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

© 2020 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.

저자들은 후천제삼뇌신경마비의 원인별 분포와 임상양상 및 자연경과를 알아보고자 후향적 연구를 시행하였다. 또한 동공 침범 여부가 미세혈관성 원인과 뇌동맥류와 같은 압박성 뇌병변의 주요 감별점인지 여부 및 영상검사 시행 여부에 있어서 중요한 인자로 작용하는지 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2016년 3월부터 2019년 12월까지 삼성창원병원 안과에 내원하거나 타과에서 의뢰되어 안과 초진에서 후천제삼뇌신경마비로 진단된 45명을 대상으로 하였다. 이들 중 3개월 미만의 추적 관찰이 이루어진 2명, 갑상샘안병증 2명 및 중증근무력증 1명을 제외한 40명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 헬싱키선언의 윤리원칙을 준수하고 삼성창원병원의 임상시험 심사위원회 승인을 받아 진행하였다(승인 번호: 2020-06-002). 선천성 사시, 이전 사시수술의 병력이 있는 경우, 안와 골절에 의한 안구운동장애가 있는 환자, 중증근무력증, 갑상샘안병증이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 의무기록의 후향적 조사를 통해 환자의 발병 시 연령과 성별, 제일안위에서의 사시각, 안구운동제한 정도, 동공 침범 여부 및 눈꺼풀치짐 여부, 다른 뇌신경마비 동반 여부, 회복 여부 및 회복 기간, 뇌자기공명영상 결과, 동반된 혈관성 위험인자(고혈압, 당뇨, 고지혈증, 허혈성 심질환) 등을 조사하였다. 사시각은 제일안위에서 프리즘교대가림검사를 통해 측정하였고, 안구운동제한의 정도는 정상 기준(100%)으로 제한 정도에 따라 -1 (정상의 75%), -2 (정상의 50%), -3 (정상의 25%), -4 (중간선을 넘지 못함), 안구운동제한 정도가 -1보다 경미한 경우는 -1/2로 정의하였다. 그리고 안구운동제한 정도가 -2 이하를 정도(low degree of extraocular movement limitation), -2 초과를 중증도(high degree of extraocular movement limitation)로 안구운동제한으로 정의하였다. 제삼뇌신경은 4개의 외안근(상직근, 하직근, 하사근, 내직근)을 지배하므로 그 중 가장 심한 안구운동제한을 기준으로 하였다. 그리고 4개의 근육 모두에서 안구운동제한 소견을 보이는 경우를 완전제삼뇌신경마비(complete third cranial nerve palsy)로 정의하였다. 뇌신경마비의 원인은 미세혈관성, 뇌혈관 질환(뇌경색, 뇌출혈, 뇌동맥류), 종양, 외상, 기타, 원인불명의 6가지로 분류하였다. 외상력이 없고 영상학적 검사에서 뇌병변이 없으면서 한 개 이상의 미세혈관성 위험인자(고혈압, 당뇨, 고지혈증, 허혈성 심질환)가 있는 경우 미세혈관성 원인으로 분류하였다. 뇌자기공명영상이나 뇌전산화단층촬영영상에서 두개 내 이상 소견을 보이는 경우를 뇌

혈관 질환 및 종양으로 정의하였고, 외상은 이전 추락, 폭행, 교통사고에 의한 이차적 두부 외상이 있는 경우로 정의하였다. 뇌신경 기능에 영향을 줄 수 있는 염증성 질환 혹은 전신적 질환에 의한 경우를 기타 원인으로 정의하였으며, 그 이외의 경우를 원인불명으로 정의하였다. 제삼뇌신경마비의 자연경과는 초진 이후 3개월 이상 경과 관찰이 가능하였던 환자를 대상으로 회복률과 회복 기간을 평가하였다. 외래 내원 시마다 측정한 사시각, 안구운동제한 정도를 토대로 완전 회복, 부분 회복, 지속으로 분류하였다. 제삼뇌신경마비만을 보이는 경우를 단독군으로 정의하였고, 다른 뇌신경마비가 동반된 경우를 비단독군으로 정의하였다. 완전 회복은 추적 관찰 중 모든 방향의 안구운동제한과 일차 안위 및 이차 안위에서 사시와 복시가 완전히 소실된 경우로 하였고, 부분 회복은 초진 시 사시각보다 50% 이상 감소한 경우로 정의하였다. 그 외의 경우이거나 회복을 위해 외안근수술을 시행한 경우는 지속군으로 정의하였다. 그리고 완전 또는 부분 회복을 보인 경우를 회복군으로, 나머지를 지속군으로 분류하였다. 또한 후천제삼뇌신경마비의 원인 중 뇌동맥류와 뇌종양과 같은 압박성 뇌병변군과 미세혈관성 원인군 간에 동공 침범 여부를 포함한 임상양상을 비교 분석하였다. 통계는 STATA 14.0 (STATA Corp., College Station, TX, USA)를 사용하였으며, Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, Mann-Whitney *U* test를 이용하여 분석하였고, *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

병인에 따른 임상양상 및 결과

총 40명의 환자 중 남자 23명, 여자 17명으로 발병 시 평균 연령은 64.6 ± 15.9 세(32-88세)였고, 초진 이후 평균 경과 관찰 기간은 4.4 ± 8.4 개월이었다. 원인별로는 미세혈관성 원인이 12명(30%)으로 가장 많았고, 뇌혈관질환 8명(20%), 종양 8명(20%), 외상성 5명(12.5%), 기타 5명(12.5%), 원인 불명 2명(5.0%) 순이었다. 미세혈관성 위험인자 중 고혈압은 24명(60.0%), 당뇨는 15명(37.5%), 고지혈증은 9명(22.5%), 허혈성 심질환은 7명(17.5%)에서 동반되었다. 평균 헤마토크리트는 $37.43 \pm 6.22\%$ (정상 참고치: 37.7-50.8)였으며, 뇌자기공명영상검사는 1명을 제외한 39명(97.5%)의 환자에서 시행하였다(Table 1). 뇌혈관 질환에 의한 제삼뇌신경마비 환자 8명 중 5명은 뇌동맥류가 원인으로 코일색전술을 시행한 4명 중 2명에서 완전 회복을 보였으며, 나머지 1명은 1.5 mm 뇌동맥류로 치료 없이 경과 관찰하였고 완전 회복을 보였다. 2명은 중뇌 경색에 의한 경우로서 항혈

소판 및 항응고제 치료를 받고 모두 완전 회복을 보였다. 1명은 중뇌 출혈이 원인으로 동측 제3뇌신경마비가 동반되었으며 치료 1.5개월만에 완전 회복되었다. 종양에 의한 경우는 총 8명으로 전이성 뇌종양 2명, 전이성 안와종양 2명, 원발뇌종양 4명(수막종 1명, 수모세포종 1명, 뇌하수체 거대선종 2명)이었다. 이들 중 2명은 수술적 제거술을 시행하였고 그 중 1명에서 삼차신경통 및 시야장애가 발생하였으며, 2명은 정위적 방사선 치료, 또 다른 2명에서는 항암 치료를 하였으나 8명 모두 경과 관찰 기간 동안 회복을 보이지 않았다. 동공이 침범된 경우는 16명(40.0%)으로 뇌혈관질환 5명, 종양 4명, 외상성 원인 3명, 기타 원인 2명, 혈관성 및 원인불명인 경우가 각각 1명씩 있었다. 눈꺼풀침진이 동반된 경우는 33명(82.5%)에서 있었고, 완전제3뇌신경마비를 보인 경우는 14명(35%)이었다. 기타 원인으로서는 톨로사헌트증후군 3명, 압박제3뇌신경염(compressive third cranial nerve neuritis) 1명, 결핵수막염 1명이었다. 톨로사헌트증후군 3명 모두에서 부신피질호르몬 치료 평균 2개월 이후 안구운동제한은 완전 회복을 보였고, 이들 중

2명에서는 제3뇌신경마비가 동반되었으며, 1명에서는 시신경침범에 의한 시력저하가 동반되었다. 좌안 시력저하(안전수동)가 동반된 환자의 경우, 좌안의 경미한 안구통증, 안검하수 및 복시를 주소로 내원하여 뇌자기공명영상검사를 통해 시신경까지 침범한 톨로사헌트증후군으로 진단되었다(Fig. 1). 이에 고용량의 정맥 부신피질호르몬을 투여하여 치료하였고 안구운동제한은 1.5개월째 완전 회복되었으나, 6개월 후 시행한 안저촬영에서 좌안 시신경창백 소견을 보였고 시력저하는 호전되지 않았다(Fig. 2).

임상양상에 따른 두 군 간의 비교(단독 vs. 비단독)

다른 뇌신경마비를 동반하지 않는 단독제3뇌신경마비 환자는 28명(70.0%)이었고, 다른 뇌신경마비를 동반한 비단독제3뇌신경마비군 환자는 12명(30.0%)이었다. 비단독제3뇌신경마비의 경우 제3뇌신경마비가 8명(66.7%)으로 가장 많았으며, 그 다음으로는 제3뇌신경마비가 3명(25.0%)에서 동반되었다. 단독제3뇌신경마비의 경우 미세혈관성 원인이 28명 중 10명(35.6%)으로 가장 많았고, 뇌혈관질환

Table 1. Demographics of total 40 patients with acquired third cranial nerve palsy

Parameter	Value
Total patients	40
Sex (male:female)	23 (57.5):17 (42.5)
Age at time of onset (years)	64.6 ± 15.9 (32-88)
Duration of follow-up (months)	4.4 ± 8.4
Duration of recovery (months)	2.3 ± 2.1
Recovery state	
Complete:partial:persistence	27 (67.5):1 (2.5):12 (30.0)
Involved eye (right:left)	22 (55.0):18 (45.0)
Deviation angle at primary position (PD)	28.7 ± 19.1
Etiology	
Microvascular	12 (30.0)
Brain vascular lesion	8 (20.0)
Tumor	8 (20.0)
Trauma	5 (12.5)
Others	5 (12.5)
Undetermined	2 (5.0)
Ptoxis	33 (82.5)
Pupil involvement	16 (40.0)
Oculomotor nerve palsy	
Complete:incomplete	14 (35.0):26 (65.0)
Other neurological symptoms	19 (47.5)
Isolated:non-isolated	28 (70.0):12 (30.0)
Vascular risk factors	
Hypertension	24 (60.0)
Diabetes mellitus	15 (37.5)
Dyslipidemia	9 (22.5)
Ischemic heart disease	7 (17.5)
Brain MRI evaluation	39 (97.5)

Values are presented as mean ± standard deviation (range) or number (%).

PD = prism diopters; MRI = magnetic resonance imaging.

Figure 1. Clinical imaging at initial presentation. (A) Gadolinium enhanced T1-weighted brain magnetic resonance axial image showing asymmetric thickening with enhancement at left cavernous sinus (green arrow) extending orbit (around orbital apex, optic nerve and its sheath) (orange arrow). (B) Visual evoked potential test showing P-100 delay and low amplitude in left side. (C) Humphry visual field test of the left eye showing nearly total field defect.

이 6명(21.4%)으로 그 다음으로 많았다. 이에 반해 비단독 제삼뇌신경마비의 경우 종양이 12명 중 4명(33.3%)으로 가

Figure 2. Patient's fundus photographs. (A) Fundus photograph of left eye at initial visit showing old inferotemporal branched retinal vein occlusion and epiretinal membrane. (B) Fundus photograph of left eye at 6 months after initial visit showing pale optic disc.

장 많았고, 기타 원인이 3명(25.0%)을 차지하였다. 단독군 총 28명 중 21명(75.0%)에서 완전 회복을 보였고, 비단독군의 경우 총 12명 중 6명(50%)에서 완전 회복을 보였다. 초진 시 사시각은 단독군(33.6 ± 17.8 prism diopter, PD)에 서보다 비단독군(15.6 ± 16.8 PD)에서 유의미하게 작게 나왔다($p=0.008$). 안검하수 및 동공 침범은 단독군(78.6%, 32.1%)보다 비단독제삼뇌신경마비군(91.7%, 58.3%)에서 더 높았다. 그리고 완전제삼뇌신경마비는 비단독군에서 단독군보다 유의미하게 높게 나타났다(비단독: 8명(66.7%), 단독: 6명(21.4%); $p=0.011$) (Table 2).

병인에 따른 두 군 간의 비교(미세혈관성 vs. 압박성 병변[뇌동맥류 + 뇌종양])

압박성 뇌병변 환자는 뇌동맥류 5명, 종양성 원인 8명을 포함하여 총 13명으로 압박성 뇌병변(3.4 ± 0.6 개월)보다 미세혈관성 원인(1.7 ± 0.9 개월)에서 회복 기간이 더 짧은 것으로 나타났다($p=0.021$). 또한 미세혈관성 원인 12명은 모든 환자에서 완전 회복을 보인 데에 반해 압박성 뇌병변에서는 총 13명 중 3명(23.1%)에서만 완전 회복을 보였다

Table 2. Comparison characteristics between isolated and non-isolated group

Parameter	Isolated (n = 28)	Non-isolated (n = 12)	p-value
Age at time of onset (years)	64.5 $\pm$ 17.2	64.7 $\pm$ 13.0	0.768*
Sex (male:female)	16:12	7:5	0.730†
Duration of follow-up (months)	3.6 $\pm$ 6.4	6.2 $\pm$ 12.0	0.757*
Duration of recovery (months)	2.5 $\pm$ 2.4	1.6 $\pm$ 0.6	0.198*
Recovery state			
Complete+partial:persistence	22 (78.6):6 (21.4)	6 (50.0):6 (50.0)	0.172†
Etiology			0.375‡
Microvascular	10 (35.6)	2 (16.7)	
Brain vascular lesion	6 (21.4)	2 (16.7)	
Tumor	4 (14.3)	4 (33.3)	
Trauma	4 (14.3)	1 (8.3)	
Others	2 (7.2)	3 (25.0)	
Undetermined	2 (7.2)	0	
Deviation angle at primary position (PD)	33.6 $\pm$ 17.8	15.6 $\pm$ 16.8	0.008*
Ptosis	22 (78.6)	11 (91.7)	0.652‡
Pupil involvement	9 (32.1)	7 (58.3)	0.121‡
Oculomotor nerve palsy			0.011‡
Complete:incomplete	6 (21.4):22 (78.6)	8 (66.7):4 (33.3)	
Other neurological symptoms	14 (48.3)	5 (45.5)	0.736†
Vascular risk factors			
Hypertension	19 (67.9)	5 (41.7)	0.166‡
Diabetes mellitus	13 (46.4)	2 (16.7)	0.152‡
Dyslipidemia	7 (25.0)	2 (16.7)	0.697‡
Ischemic heart disease	6 (21.4)	1 (8.3)	0.652‡
Brain MRI evaluation	27 (96.43)	12 (100)	>0.999‡

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

PD = prism diopters; MRI = magnetic resonance imaging.

*Mann-Whitney U test; †Pearson's chi-square test; ‡Fisher's exact test.

($p<0.001$). 초진 시 안구운동제한은 미세혈관성 원인(-2.1 ± 1.2)에서 압박성 뇌병변(-3.3 ± 0.6)보다 유의미하게 작게 측정되었다($p=0.006$). 동공 침범이 동반된 경우는 미세혈관성 원인에서 1명(8.3%), 압박성 뇌병변의 경우 8명(61.5%)으로 뇌동맥류 4명, 종양 4명(원발뇌종양 2명, 전이뇌종양 2명)이 차지하였다($p=0.011$) (Table 3).

회복군(완전+부분)과 지속군 간의 비교

회복군에서는 미세혈관성 원인이 12명(42.9%), 뇌혈관 질환이 6명(21.4%), 기타 원인 5명(17.8%)인데 반하여, 지속군에서는 종양성 원인이 8명(66.7%)으로 가장 많았으며, 그 다음으로 뇌혈관질환과 외상성 원인이 각각 2명(16.7%)으로 원인 질환에서 통계학적으로 유의미한 차이를 보였다($p<0.001$). 또한 초진 시 안구운동제한 정도가 회복군(-2.4 ± 1.1)에서 지속군(-3.2 ± 0.6)보다 더 작았으며 통계학적으로 유의미하게 나타났다($p=0.039$) (Table 4). 완전 회복률은 미세혈관성 원인 100%, 뇌혈관질환 75%, 외상성 원인 40%, 기타 원인 및 원인불명에서 100%였으나 종양성 원인에서는 경과 관찰 기간 동안 완전 회복이 나타난 경우는 없었다.

고 찰

대부분 미세혈관성 허혈과 같은 양성 원인에 의해 후천 제삼뇌신경마비가 발생할 수 있지만, 심각한 두개 내 병변의 초기 징후일 수 있다.⁵ 특히 지주막하출혈의 위험이 있는 두개 내 동맥류는 제삼뇌신경마비의 가장 두려운 원인이며, 신경학적 응급 질환이다.⁶ 제삼, 제사, 제육뇌신경마비를 통합적으로 다루었던 기존의 연구들 중 대다수에서는 제육뇌신경마비가 40.9%에서 51.5%로 가장 많았고, 그 다음으로 제삼뇌신경마비가 27.4%에서 33.5%로 자주 발생하는 것으로 보고되었다. 국내 연구 중 Kim et al⁷과 Choung and Chang⁸은 제삼뇌신경마비가 가장 많았다고 보고하기도 하였다.

본 연구에서 후천제삼뇌신경마비의 원인별 분포를 보았을 때 미세혈관성 원인(30.0%), 뇌혈관 질환(20%), 종양(20%)의 순으로 높은 빈도를 보였으며, 외상(12.5%)이나 기타 원인(12.5%)에 의한 경우는 상대적으로 낮은 빈도로 나타났다. 제삼, 제사, 제육마비를 통합적으로 다루었던 후천마비사시의 연구마다 원인별 빈도의 차이를 보였는데,

Table 3. Comparison characteristics between microvascular and compressive lesion group

Parameter	Vascular (n = 12)	Compressive lesion (n = 13)	p-value
Age at time of onset (years)	69.7 $\pm$ 15.5	60.3 $\pm$ 20.1	0.142*
Sex (male:female)	5:7	9:4	0.238†
Duration of follow-up (months)	5.6 $\pm$ 11.6	3.7 $\pm$ 9.0	0.201*
Duration of recovery (months)	1.7 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 0.6	0.021*
Recovery state			<0.001‡
Complete+partial:persistence	12 (100):0	3 (23.1):10 (76.9)	
Deviation angle at primary position (PD)	31.7 $\pm$ 16.1	31.2 $\pm$ 24.3	0.913*
Initial ocular movement limitation	-2.1 $\pm$ 1.2	-3.3 $\pm$ 0.6	0.006*
-4	1 (8.3)	5 (38.5)	
-3	4 (33.3)	7 (53.9)	
-2	3 (25.0)	1 (7.6)	
-1	3 (25.0)	0	
-1/2	1 (8.4)	0	
Ptosis	10 (83.3)	11 (84.6)	>0.999‡
Pupil involvement	1 (8.3)	8 (61.5)	0.011‡
Oculomotor nerve palsy			0.111†
Complete:incomplete	3 (25.0):9 (75.0)	8 (61.5):5 (38.5)	
Other neurological symptoms	7 (58.3)	4 (23.5)	0.543†
Other cranial nerve palsy	2 (16.7)	5 (38.5)	0.378‡
Vascular risk factors			
Hypertension	10 (83.3)	7 (53.9)	0.202‡
Diabetes mellitus	5 (41.7)	6 (46.2)	>0.999†
Dyslipidemia	7 (58.3)	1 (7.7)	0.011‡
Ischemic heart disease	2 (16.7)	3 (23.1)	>0.999‡
Brain MRI evaluation	11 (91.7)	13 (100)	0.480‡

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

PD = prism diopters; MRI = magnetic resonance imaging.

*Mann-Whitney U test; †Pearson's chi-square test; ‡Fisher's exact test.

Tiffin et al⁹은 특발성이 가장 많았다고 보고하였고, Lee et al¹⁰과 Kim et al¹¹은 외상성이, Park et al¹²은 혈관성 원인이 가장 많다고 하였으며, 이는 본 연구 결과와 일치한다. 연구마다 원인별 분포 차이를 보이는 이유로는 각 연구의 임상적 및 지리적 환경 차이와 병원의 진단 장비 수준 및 진단 기술의 차이에 따른 것으로 생각된다. 본 연구도 인구 기반 연구가 아님으로써 선택오차(selection bias)의 일종인 의뢰오차(referral bias)가 작용하였을 수 있다. 또한 혈관성 원인의 경우 각 연구마다 혈관성 위험인자인 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 좌심실비대, 당화혈색소 및 헤마토크리트 중 어떤 위험인자를 연구에 포함하였는지에 따라 연구별 빈도 차이를 보일 수 있다.¹³ 지금까지의 보고들에 의하면 당뇨 및 고혈압이 허혈성 눈운동 뇌신경마비 환자에서 중요한 위험인자로 알려져 있다.^{3,13,14} 이들 연구에 따르면 허혈 제삼, 제사, 제육뇌신경마비 환자에서 당뇨 동반 빈도가 36-48%를 보였으며, 본 연구에서 미세혈관성 원인으로 인

한 제삼뇌신경마비 환자에서의 당뇨 동반 빈도인 41.6%와 유사한 결과이다. 본 연구에서 전체 회복률은 초진 시 제일 안위에서 사시각이 50% 이상 감소한 경우를 부분 회복으로 정의하였을 때, 부분 회복 1명을 포함하여 70%의 회복률로 기존 보고의 38-80% 회복률과 비슷한 결과이다.^{2,3,9,14} 하지만 이렇게 연구마다 회복률이 다양한 이유는 부분 회복의 정의 차이, 부분 회복군을 완전 회복군에 포함시킬지 아니면 지속군에 포함시킬지 여부 및 원인 질환의 분포 때문이라 생각된다.

단독군과 비단독군 제삼뇌신경마비 환자의 비교에서는 제일안위에서 사시각과 안구운동제한 정도가 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다. 비단독군에서 단독군보다 제일안위에서 작은 사시각을 보이는 이유는 비단독군에서 제육뇌신경마비의 높은 동반율이 영향을 미친 것으로 보인다. 회복 기간에서도 단독군에서 2.5개월인데 반해 비단독군은 1.5개월로 1개월의 차이를 보였다. 이는 비단독군에 전신

Table 4. Comparison characteristics between recovery and persistence group

Parameter	Recovery group (n = 28)	Persistence group (n = 12)	p-value
Age at time of onset (years)	65.9 ± 13.5	61.5 ± 20.8	0.637*
Sex (male:female)	15:13	8:4	0.443†
Duration of follow-up (months)	4.7 ± 8.1	3.8 ± 0.9	0.030*
Etiology			<0.001‡
Microvascular	12 (42.9)	0	
Brain vascular lesion	6 (21.4)	2 (16.7)	
Tumor	0	8 (66.7)	
Trauma	3 (10.7)	2 (16.7)	
Others	5 (17.9)	0	
Undetermined	2 (7.1)	0	
Deviation angle at primary position (PD)	30.3 ± 16.7	25.0 ± 24.4	0.467*
Initial ocular movement limitation	-2.4 ± 1.1	-3.2 ± 0.6	0.039*
-4	5 (17.9)	3 (25.0)	
-3	9 (32.1)	8 (66.7)	
-2	8 (28.6)	1 (8.3)	
-1	5 (17.9)	0	
-1/2	1 (3.6)	0	
Ptosis	23 (82.1)	10 (83.3)	>0.999‡
Pupil involvement	9 (32.1)	7 (58.3)	0.121‡
Oculomotor nerve palsy			0.071†
Complete:incomplete	7 (25.0):21 (75.5)	7 (58.3):5 (41.7)	
Other neurological symptoms	15 (53.6)	4 (33.3)	0.311†
Other cranial nerve palsy	6 (21.4)	6 (50.0)	0.071‡
Vascular risk factors			
Hypertension	18 (64.3)	6 (50.0)	0.398‡
Diabetes mellitus	11 (39.3)	4 (33.3)	>0.999‡
Dyslipidemia	8 (28.6)	1 (8.3)	0.233‡
Ischemic heart disease	5 (17.9)	2 (16.7)	>0.999‡
Brain MRI evaluation	27 (96.4)	12 (100)	>0.999‡

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

PD = prism diopters; MRI = magnetic resonance imaging.

*Mann-Whitney U test; †Pearson's chi-square test; ‡Fisher's exact test.

스테로이드 치료에 빠른 반응을 보인 톨로사헌트증후군과 본원 입원 치료 중 증상 회복을 보이지 않은 종양성 원인의 비율이 높아 회복 기간에 포함할 수 없었기 때문에 설명할 수 있다. 미세혈관성 원인이 제일 많았던 단독군(10명, 35.6%)과는 달리 비단독제삼뇌신경마비 환자에서는 종양성 원인이 총 12명 중 4명(33.3%)으로 제일 많았다. Keane¹⁵은 종양에 의해 발생하는 비단독뇌신경마비 중 제삼, 제육뇌신경의 다발성 마비가 제일 흔하다고 하였으며, 본 연구에서도 종양에 의한 제삼뇌신경마비 환자 8명 중 3명에서 제삼, 제육뇌신경의 다발성 마비가 관찰되었다. 따라서 다발제삼, 제육뇌신경마비를 보이는 비단독제삼뇌신경마비 환자의 경우 혈관성 원인보다는 종양과 같은 다른 뇌신경마비를 일으킬 만한 원인을 고려해볼 수 있겠다. 단독군보다는 비단독군에서 높은 완전제삼뇌신경마비가 동반된 것을 확인할 수 있었으며, 단독제삼뇌신경마비 환자 총 28명 중 6명(21.4%)에서 완전제삼뇌신경마비를 보였다. 이는 이전 몇몇 연구에서 원인에 상관없이 26-50%에서 완전제삼뇌신경마비의 동반율이 보고된 것보다는 약간 낮게 나타났다.¹⁴

종양이나 뇌동맥류에 의한 제삼뇌신경마비의 경우 미세혈관성 원인보다는 동공 침범이 더 잘 동반되는 것으로 알려져 있으며,^{16,17} 본 연구에서는 내원 당시 미세혈관성 제삼뇌신경마비 환자 12명 중 1명(8.0%)에서, 뇌동맥류에 의한 제삼뇌신경마비 환자 5명 중 4명(80.0%)에서 동공 침범을 보였다. 본 연구에서처럼 이전 연구들에서도 뇌동맥류와 같은 압박성 제삼뇌신경마비에서 동공 침범을 보이지 않을 수도 있다고 보고하였다.^{18,19} 본 연구에서도 5명의 뇌동맥류 환자 중 1명, 6명의 뇌종양 환자 중 2명에서는 동공 침범을 보이지 않았으며, 이는 동공부등 단독으로 미세혈관성 원인과 뇌동맥류와 같은 압박성 뇌병변을 감별하는 데는 한계가 있다는 것을 시사한다고 볼 수 있다. Fang et al⁴은 제삼뇌신경마비의 86%에서 안검하수가 동반되었다고 보고하였고, 본 연구에서도 총 40명 중 33명(82.5%)에서 안검하수가 동반되었다.

본 연구에서 제삼뇌신경마비의 원인에 따른 완전 회복률은 미세혈관성 원인(100%), 원인불명(100%), 기타 질환(100%)에서 가장 높았으며, 뇌혈관질환(75%), 외상(40%), 뇌종양(0%) 순으로 나타났다. 이는 미세혈관성 및 특발성 원인에서 높은 완전 회복률을 보이며, 외상 및 뇌종양에서 낮은 완전 회복률을 보인다는 기존 연구와 유사한 결과이다.¹⁴ 또한 미세혈관성 원인 총 12명 모두에서 3개월 이내에 임상증상의 완전 회복을 보였으며, 뇌신경마비의 경우 대부분 3-6개월 이내 자연 회복을 보인다는 이전 보고와 일치하는 결과이다.²⁰ 완전 회복군과 부분 회복군을 합한 회복군과 지속군의 비교에서는 원인 질환 및 초기 안구운동

제한 정도에서 유의한 차이를 보였고, 이는 원인 질환이 자연경과 예측에 중요한 인자임을 나타낸다. 또한 초진 시 안구운동제한 정도가 적은 경우 회복률이 유의미하게 높았으며($p=0.039$), 이를 토대로 마비 정도가 심하지 않을수록 회복 가능성이 높음을 알 수 있었다.

현재까지 모든 단독제삼뇌신경마비 환자에서 초기에 신경학적 영상검사 및 추가 검사의 시행이 필요한지에 대해서는 논란이 있다.²¹ 일반적으로 당뇨나 고혈압과 같은 미세혈관성 위험인자를 가지는 50세 이상의 환자에서 동공을 침범하지 않는 완전제삼뇌신경마비를 보이는 경우 3개월까지 경과 관찰 후 호전이 없으면 이후 뇌영상검사를 고려해볼 수 있다고 하였다.²² 본 연구에서도 50세 이상의 혈관성 위험인자를 가진 동공 침범이 없는 완전제삼뇌신경마비를 보인 단독제삼뇌신경마비 환자 3명 모두에서 미세혈관성 원인에 의해 증상이 발생하였으며 모두 완전 회복되었다. 하지만 많은 신경안과 의사들은 이런 경우에도 작은 뇌경색이나 뇌종양을 놓칠 수 있는 여지가 있기에 신경학적 영상검사 시행에 동의한다는 문헌 보고도 있다. Tamhankar et al.²³은 50세 이상의 미세혈관성 위험인자를 가지는 단독 안구운동신경마비 환자에서 미세혈관성 허혈이 높은 빈도를 보였으나, 비혈관성 원인(중뇌경색, 종양, 염증, 뇌하수체줄종 등)이 10%의 빈도를 차지한다고 보고하였고, 이에 미세혈관성 원인이 의심되는 모든 경우에도 초기 평가시 뇌자기공명영상검사를 시행해야 한다고 주장하였다. 본 연구에서도 뇌동맥류 환자 1명에서 동공 침범이 나타나지 않았으나 뇌영상검사서 뇌동맥류로 진단된 경우가 있었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 후향적 연구로서 임상경과 및 자연경과를 평가할 수 있는 대상 환자 수가 적다는 점이고 또한 단일 병원의 의무기록 분석으로 표본 선택에 있어서 인구 또는 지리적 위치에 따른 선택 오차가 발생하였을 수 있다. 둘째, 미세혈관성 위험인자의 여부에 따른 미세혈관성 원인과 원인불명에 대한 감별 진단이 부정확할 수 있고 대조군을 설정하지 못하여 혈관성 위험인자가 제삼뇌신경마비의 독립적 위험인자라고 하기에는 한계가 있다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 이전 제삼, 제사, 제육뇌신경마비를 통합적으로 다루었던 기존의 연구들과는 달리 후천제삼뇌신경마비만의 임상양상 및 자연경과를 분석하였다는 데 의의가 있다.

본 연구에서는 후천제삼뇌신경마비의 임상양상 및 자연경과에 대해 알아보았고, 미세혈관성 원인인 경우나 초진 시 안구운동제한 정도가 경할수록 높은 회복률을 보였다. 그리고 뇌동맥류와 같은 압박성 뇌병변에서 높은 동공 침범률을 보이지만, 동공 침범 여부만으로 뇌동맥류와 같은 압박성 뇌병변을 완전히 배제할 수 없으므로, 뇌자기공명

영상이나 뇌전산화단층촬영과 같은 뇌영상검사를 통한 조기 진단 및 치료가 중요하다고 여겨진다.

REFERENCES

- 1) Chen H, Wang X, Yao S, et al. The aetiologies of unilateral oculomotor nerve palsy: a clinical analysis on 121 patients. *Somatosens Mot Res* 2019;36:102-8.
- 2) Richards BW, Jones FR Jr, Younge BR. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 1992;113:489-96.
- 3) Berlitz P. Isolated and combined pareses of cranial nerves III, IV and VI. A retrospective study of 412 patients. *J Neurol Sci* 1991;103:10-5.
- 4) Fang C, Leavitt JA, Hodge DO, et al. Incidence and etiologies of acquired third nerve palsy using a population-based method. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:23-8.
- 5) Lo CP, Huang CF, Hsu CC, et al. Neuroimaging of isolated and non-isolated third nerve palsies. *Br J Radiol* 2012;85:460-7.
- 6) Okawara SH. Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1973;38:575-80.
- 7) Kim HS, Lee JB, Han SH. Nontraumatic acquired paralytic strabismus. *J Korean Ophthalmol Soc* 1994;35:121-5.
- 8) Choung HK, Chang BL. Clinical features of ischemic ophthalmoplegia caused by diabetes mellitus or hypertension. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:131-5.
- 9) Tiffin PA, MacEwen CJ, Craig EA, Clayton G. Acquired palsy of the oculomotor, trochlear and abducens nerves. *Eye (Lond)* 1996;10:377-84.
- 10) Lee WY, Kim JH, Shin H. A clinical study of paralytic strabismus. *J Korean Ophthalmol Soc* 1993;34:549-54.
- 11) Kim SS, Jin KH, Kim SM. Neuro-ophthalmologic evaluation of the third, fourth and sixth cranial nerve paralysis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1991;32:283-8.
- 12) Park UC, Kim SJ, Hwang JM, Yu YS. Clinical features and natural history of acquired third, fourth, and sixth cranial nerve palsy. *Eye (Lond)* 2008;22:691-6.
- 13) Jacobson DM, McCanna TD, Layde PM. Risk factors for ischemic ocular motor nerve palsies. *Arch Ophthalmol* 1994;112:961-6.
- 14) Rush JA, Younge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI. Cause and prognosis in 1,000 cases. *Arch Ophthalmol* 1981;99:76-9.
- 15) Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol* 2005;62:1714-7.
- 16) Green WR, Hackett ER, Schlezinger NS. Neuro-ophthalmologic evaluation of oculomotor nerve paralysis. *Arch Ophthalmol* 1964;72:154-67.
- 17) Jacobson DM. Pupil involvement in patients with diabetes-associated oculomotor nerve palsy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:723-7.
- 18) Lustbader JM, Miller NR. Painless, pupil-sparing but otherwise complete oculomotor nerve paresis caused by basilar artery aneurysm. *Arch Ophthalmol* 1988;106:583-4.
- 19) Kissel JT, Burde RM, Klingele TG, Zeiger HE. Pupil-sparing oculomotor palsies with internal carotid-posterior communicating artery aneurysms. *Ann Neurol* 1983;13:149-54.
- 20) Patel SV, Mutyala S, Leske DA, et al. Incidence, associations, and evaluation of sixth nerve palsy using a population-based method. *Ophthalmology* 2004;111:369-75.
- 21) Volpe NJ, Lee AG. Do patients with neurologically isolated ocular motor cranial nerve palsies require prompt neuroimaging? *J Neuroophthalmol* 2014;34:301-5.
- 22) Tamhankar MA, Volpe NJ. Management of acute cranial nerve 3, 4 and 6 palsies: role of neuroimaging. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:464-8.
- 23) Tamhankar MA, Bioussé V, Ying GS, et al. Isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies from presumed microvascular versus other causes: a prospective study. *Ophthalmology* 2013;120:2264-9.

= 국문초록 =

후천제삼뇌신경마비의 임상양상과 자연경과

목적: 후천제삼뇌신경마비의 원인별 분포와 임상양상 및 자연경과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2016년 3월부터 2019년 12월까지 삼성창원병원 안과에서 후천제삼뇌신경마비로 진단된 환자 중 3개월 이상 추적 관찰이 가능하였던 40명을 대상으로 임상양상 및 자연경과를 후향적으로 분석하였다.

결과: 발병 시 평균연령은 64.6 ± 15.9 세, 평균 추적 관찰 기간은 4.4 ± 8.4 개월이었다. 원인별로는 미세혈관성 원인이 12명(30.0%), 뇌혈관질환(뇌출혈, 뇌경색, 뇌동맥류) 및 종양이 각각 8명(20.0%)을 차지하였다. 완전 회복은 27명(67.5%)에서 관찰되었고, 다른 뇌신경마비가 동반된 비단독제삼뇌신경마비가 12명(30.0%)으로, 이 중 제육뇌신경마비의 동반이 8명(66.7%)으로 가장 많았다. 회복군에서는 미세혈관성 원인 12명(42.9%), 지속군에서는 종양이 8명(66.7%)으로 가장 많았으며($p < 0.001$), 초진 시 안구운동제한 정도가 회복군(-2.4 ± 1.1)에서 지속군(-3.2 ± 0.6)보다 더 작았으며 통계학적으로 유의미하게 나타났다($p = 0.039$). 동공 침범은 미세혈관성 제삼뇌신경마비 환자 중 1명(8.3%)에서, 압박제삼뇌신경마비 환자 중 8명(61.5%)에서 나타났다.

결론: 후천제삼뇌신경마비에서 미세혈관성 원인이거나 초진 시 안구운동제한 정도가 경할수록 회복률이 높았다. 그리고 압박성 뇌병변에서 높은 동공 침범률을 보이지만, 동공 침범 여부만으로 원인 질환을 감별하기보다는 필요 시 영상검사의 시행을 고려해야 할 것이다.

〈대한안과학회지 2020;61(11):1338-1347〉

이주황 / Joo Hwang Lee

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Samsung Changwon Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine