보크트-고야나기-하라다 병에서 동반된 전구 증상 유무에 따른 임상양상의 비교

Comparison of Clinical Characteristics in Vogt-Koyanagi-Harada Disease between Patients with and without Prodromal Manifestations

정현호 · 국경윤 · 지영석

Hyun Ho Jung, MD, Kyung Yun Kook, MD, Yong Sok Ji, MD, PhD

전남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: To compare the clinical characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease between patients with and without prodromal manifestations.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of patients with VKH disease who were treated with systemic steroids. We grouped the patients into the incomplete type (36 eyes of 18 patients) and probable type (32 eyes of 16 patients) according to the presence of prodromal manifestations. We compared the following outcomes between groups: best-corrected visual acuity (BCVA), anterior chamber (A/C) cell, central foveal thickness (CFT), maximal subretinal fluid (SRF) height, choroidal thickness at baseline and 12 months after treatment, and recurrence rate.

Results: BCVA logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) significantly improved from 0.37 ± 0.26 at baseline to 0.09 ± 0.17 at 12 months in the incomplete type group ($p < 0.05$) and from 0.35 ± 0.24 at baseline to 0.10 ± 0.18 at 12 months in the probable type group ($p < 0.05$); BCVA did not significantly differ between groups. Choroidal thickness significantly decreased at 12 months after treatment, compared with one week after treatment, in both groups ($p < 0.05$); choroidal thickness did not significantly differ between groups. There were no significant differences in clinical factors between groups, including baseline A/C cell, CFT, maximal SRF height, and recurrence rate.

Conclusions: No associations were found between disease type and clinical outcomes (BCVA, OCT findings, and recurrence). These data suggested that categorization of disease according to prodromal manifestations has limited usefulness in terms of clinical outcomes of VKH disease.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(6):616-623

Keywords: Clinical outcome, Disease type, Vogt-Koyanagi-Harada disease

■ Received: 2019. 8. 9. ■ Revised: 2020. 1. 8.

■ Accepted: 2020. 5. 22.

■ Address reprint requests to **Yong Sok Ji, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chonnam National University
Hospital, #42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: 82-62-220-6753, Fax: 82-62-227-1642
E-mail: yongsok.ji@jnu.ac.kr

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

보크트-고야나기-하라다 병은 안구뿐만 아니라 뇌막, 귀 및 피부를 침범하는 질환으로, 멜라닌세포에 대한 자가면역 이상으로 발생한다고 알려져 있다.^{1,2} 안구에는 양측 육아 종성 전체포도막염의 형태로 관찰되는데, 급성기에는 다발성 장액망막박리가 발생하고, 회복기에는 포도막과 망막의 탈색이 진행되어 저녁노을안저(sunset glow fundus)가 나타나며, 만성 재발기로 진행하면 주로 앞포도막염의 양상을 보인다.³

© 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.

현재까지 국내에 보크트-고야나기-하라다 병의 임상양상, 재발 연관인자 등에 관한 많은 연구가 보고되었으나, 병의 type에 따른 임상양상을 비교한 연구는 없었다. 개정된 진단 기준에 따르면 보크트-고야나기-하라다 병을 안구만 침범한 경우는 probable type, 뇌막과 귀 또는 피부 중 하나가 동반된 경우는 incomplete type, 그리고 모두 동반된 경우는 complete type으로 구분하였다.⁴ Hedayatfar et al⁵은 개정된 진단 기준이 질환의 급성기와 만성기를 명확하게 구분해 내지 못하고, 질환을 세 가지 type으로 구분하는 것이 임상적 관련성이 부족하며, 빛간섭단층촬영이나 인도시아닌그린혈관조영술 등의 민감도가 높은 검사들을 포함하지 않는다는 한계가 있다고 주장하였다. 또한, 다수의 연구에서 개정된 진단 기준의 한계점을 보고하였기에, 저자들은 급성기 보크트-고야나기-하라다 병에서 안과적 증상 외의 전구 증상 동반 유무에 따라 임상양상이나 시력예후에 차이가 있는지 알아보고자 하였고, 개정된 진단 기준에 따라 probable type과 incomplete type 두 군으로 나누어 비교 분석하였다.

대상과 방법

대상 선정 및 분포

2014년 1월부터 2018년 6월까지 전남대학교병원 안과에서 보크트-고야나기-하라다 병으로 처음 진단받고 치료한 뒤 1년 이상 경과 관찰이 가능하였던 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 전남대학교병원 임상연구윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 통해 진행되었으며(승인 번호: 2019-198), 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다.

개정된 진단 기준에 따라 눈의 천공성 외상이나 수술의 병력이 없고, 임상이나 실험실 검사에서 다른 안과 질환의 증거가 없으며, 양안에 망막하액이나 수포망막박리 양상의 미만성 맥락막염이 있을 경우에 보크트-고야나기-하라다 병으로 진단하였다.

모든 환자들은 진단 시, 최대교정시력, 세극등현미경(Slit lamp 900 BQ; Hagg-Streit AG, Koeniz, Switzerland)을 이용한 전안부와 안저검사, 안압 측정, 형광안저혈관조영술(Spectralis HRA[®]; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany) 및 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(Spectral domain optical coherence tomography, Spectralis OCT[®]; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 시행하였다. 빛간섭단층촬영 시에는 enhanced depth image (EDI) mode를 이용하여 촬영하였고, 중심황반두께, 중심와 아래 맥락막두께 및 최대 망막하액 높이를 측정하였다. 또한, 상세한 문진과

신체검진을 시행하여 뇌막, 귀 또는 피부 침범이 동반되었는지 확인하였다.

모든 환자들은 입원하여 고용량 정맥 스테로이드(Methylprednisolone sodium succinate, Solumedrol[®], Pfizer Inc., New York, NY, USA) 주사를 하루에 1 g 용량으로 총 3일간 시행받았고, 이후 경구 스테로이드 제제(Prednisolone, Solondo[®], Yuhan Medica Corp., Seoul, Korea)로 감량하였으며, 체중 1 kg당 1 mg으로 시작하여 6개월에 걸쳐 서서히 줄이는 것을 원칙으로 하였다. 경구 스테로이드 감량 기준은 첫 1주일에는 하루에 60 mg, 이후 1주일에는 하루에 50 mg, 이후 2주일에는 하루에 40 mg을 복용하였으며, 이후 하루 20 mg을 복용할 때까지 2주일마다 5 mg씩 감량하였다. 이후 1개월은 하루에 15 mg, 이후 1개월은 하루에 10 mg, 그리고 그 다음 1개월은 하루 5 mg으로 감량 후 중단하였다.

경구 스테로이드 감량 도중 망막하액이 재발한 경우에는 망막 전문의(Y. S. J)의 판단에 따라 고용량 정맥 스테로이드 주사를 다시 시행하거나 경구 스테로이드를 증량하였고, 이후 다시 경구 스테로이드 감량 치료를 유지하였다. 전신 스테로이드로 인한 부작용이 심한 경우에는 판단에 따라 테논나하 트리암시놀론(Triamcinolone Acetonide, Triam[®], Shinpoong Pharm Co., Ltd., Seoul, Korea) 주사를 시행하거나, 메토포렉세이트(Methotrexate, Korea united Pharm. Inc., Seoul, Korea)나 사이클로스포린(Cyclosporine, Cypol-N[®], Suheung Co., Ltd., Cheongju, Korea) 등의 면역 억제제를 병용하여 치료하였다. 모든 환자들은 고용량 정맥 스테로이드 주사를 시행 받고 퇴원 후 1주, 4주, 8주, 12주, 18주, 24주, 36주 및 48주에 외래 경과 관찰을 시행 받았다. 외래 경과 관찰 시, 최대교정시력, 세극등현미경을 이용한 전안부와 안저검사, 안압 측정을 시행하였고, 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영을 통해 중심황반두께, 중심와 아래 맥락막두께를 측정하였다.

개정된 진단 기준에 따라 뇌막이나 귀를 침범한 전구 증상이 있는 환자들을 incomplete type군, 전구 증상이 없는 환자들을 probable type군으로 분류하였고, 환자의 연령, 성별, 증상 발현 후 치료 시작까지의 기간, 치료 전의 전방 염증 정도, 안압, 빛간섭단층촬영을 통한 중심황반두께와 최대 망막하액 높이, 형광안저혈관조영술 소견, 그리고 스테로이드 치료 시작 후 망막하액이 소실되기까지의 기간, 총 투여 받은 경구 스테로이드 용량, 치료 전과 경과 관찰 12개월째의 최대교정시력, 맥락막두께 변화 및 재발 여부를 조사하여 통계적으로 비교 분석하였다.

중심황반두께는 빛간섭단층촬영에서 자동으로 측정되는 값을 이용하였고, 중심오목을 지나는 횡측 단면 사진에서 보이는 망막하액의 가장 높은 위치를 최대 망막하액 높이

로 설정하였다(Fig. 1A).⁶ 또한, 중심와 아래 맥락막두께는 빛간섭단층촬영의 EDI mode 단면 영상에서 망막색소상피층 외측에서 맥락막-공막의 경계선까지의 수직 거리를 내장된 캘리퍼를 이용하여 측정하였다(Fig. 1B). 최대 망막하액 높이와 맥락막두께는 두 명의 연구자(Y.S.J, H.H.J)가 측정한 평균값을 통계학적 분석에 이용하였다.

통계 분석

통계학적인 분석은 SPSS 18.0 for Windows (SPSS Inc.,

Chicago, IL, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 최대교정시력은 한천식 시력표를 이용하였고, 통계학적 분석을 위해 로그마 시력(logarithm of the minimal angle of resolution, logMAR)으로 변환하였다. 각 군 내에서의 치료 전후의 최대교정시력과 맥락막두께를 비교하기 위해 Wilcoxon signed-rank test를 시행하였다. Incomplete type군과 probable type군 간의 비교는 Mann-Whitney U-test와 chi-square test를 이용하였다. 모든 통계는 *p*-value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Figure 1. Optical coherence tomography images in an eye with Vogt-Koyanagi-Harada disease. (A) Maximal subretinal fluid height measurement. (B) Subfoveal choroidal thickness measurement.

Table 1. Demographics and characteristics of the study patients

Variable	Incomplete type (n = 18 subjects or 36 eyes)	Probable type (n = 16 subjects or 32 eyes)	<i>p</i> -value
Sex (male/female)*	7/11	8/8	0.52 [†]
Age (years)*	43.31 ± 16.49	49.63 ± 12.74	0.17 [‡]
Time before treatment (days)*	7.27 ± 4.53	9.44 ± 5.23	0.28 [‡]
A/C cell at baseline (0-4) [§]	1.69 ± 1.14	1.31 ± 1.01	0.17 [‡]
IOP at baseline (mmHg) [§]	15.56 ± 2.71	15.34 ± 2.80	0.68 [‡]
OCT findings			
Central foveal thickness at baseline (μm) [§]	601.60 ± 228.76	569.52 ± 316.19	0.65 [‡]
Maximal SRF height at baseline (μm) [§]	415.50 ± 289.42	443.01 ± 305.83	0.38 [‡]
Fluorescein angiography findings			
Delayed choroidal filling [§]	30	26	0.82 [†]
Pinpoint hyperfluorescence [§]	32	30	0.68 [¶]
Subretinal pooling of dye [§]	18	14	0.61 [†]
Optic nerve staining [§]	32	28	1.00 [¶]
Duration until resolution of SRF after treatment (weeks) [§]	3.05 ± 1.45	3.20 ± 1.24	0.66 [‡]
Oral steroid total amount (g)*	3.94 ± 0.82	3.71 ± 0.60	0.82 [‡]
Late stage manifestations			
Sunset glow fundus [§]	32	26	0.50 [¶]
Alopecia, poliosis, or vitiligo*	4	4	1.00 [¶]

Values are presented as mean ± standard deviation or number.

A/C = anterior/chamber; IOP = intraocular pressure; OCT = optical coherence tomography; SRF = subretinal fluid.

* n = 18 subjects (incomplete type group) and 16 subjects (probable type group); [†]chi-square test; [‡]Mann-Whitney U-test; [§]n = 36 eyes (incomplete type group) and 32 eyes (probable type group); [¶]Fisher's exact test.

결 과

2014년 1월부터 2018년 6월까지 보크트-고야나기-하라다 병으로 진단받고 1년 이상 경과 관찰이 가능했던 환자 34명(68안)을 대상으로 분석을 시행하였다. 남자 15명(44.1%), 여자 19명(55.9%)이었고, 평균 연령은 46.28 ± 14.84 세였다. Incomplete type군은 18명(36안), probable type군은 16명(32안)이었다. Incomplete type군은 남자 7명(38.9%), 여자 11명(61.1%)이었고, 평균 연령은 43.31 ± 16.49 세였다. Probable type군은 남자 8명(50.0%), 여자 8명(50.0%)이었고, 평균 연령은 49.63 ± 12.74 세였다. 연령, 성별, 증상 발현 후 고용량 스테로이드 요법을 시행 받을 때까지의 기간, 치료 전 전방 염증 정도, 안압, 중심황반두께 및 최대 망막하액 높이는 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 치료 전 중심황반두께와 망막하액의 최대 높이는 incomplete type군이 각각 $601.60 \pm 228.76 \mu\text{m}$, $415.50 \pm 289.42 \mu\text{m}$ 였고, probable type군이 각각 $569.52 \pm 316.19 \mu\text{m}$, $443.01 \pm 305.83 \mu\text{m}$ 였다(각각 $p=0.65$, $p=0.38$). 다수의 환자들에서 치료 전 중심와 아래 맥락막두께는 측정이 어려울 정도로 매우 두꺼웠고, 망막하액의 높이가 심하여 맥락막 관찰이 어려워 분석하지 못하였다. 두 군의 형광안저혈관조영술 소견으로는 맥락막 순환 지연(delayed choroidal filling)이 각각 30안(83.3%)과 26안(81.3%), 과형광 누출점(pinpoint hyperfluorescence)이 각각 32안(88.9%)

과 30안(93.8%), 망막하 형광 고임(subretinal dye pooling)이 각각 18안(50%)과 14안(43.8%), 시신경 염색(optic nerve staining)이 각각 32안(88.9%)과 28안(87.5%)으로, 모두 유의한 차이가 없었다(Table 1). 스테로이드 치료 시작 후 망막하액이 소실되기까지의 기간은 incomplete type군에서 3.05 ± 1.45 주, probable type군에서 3.20 ± 1.24 주였다($p=0.66$). 모든 환자가 진단 후 고용량 정맥 스테로이드 주사를 하루에 1 g 용량으로 총 3일간 시행 받았고, 이후 6개월에 걸쳐 경구 스테로이드 제제로 감량 치료를 유지하였다. 총 투여 받은 경구 스테로이드 용량은 incomplete type군에서 3.94 ± 0.82 g, probable type군에서 3.71 ± 0.60 g으로, 두 군 간 유의한 차이는 없었다($p=0.82$).

또한, 치료 후 12개월 관찰기간 동안 저혈당증상이 발생한 경우는 incomplete type군이 16명 32안(88.9%), probable type군이 13명 26안(81.3%)이었고($p=0.50$), 탈모, 백모 혹은 백반증의 피부 소견이 발생한 경우는 incomplete type군이 4명(22.2%), probable type군이 4명(25.0%)으로($p=1.00$), 모두 두 군 간 유의할 만한 차이는 없었다(Table 1). Table 2에 incomplete type군의 신경학적 전구 증상을 이명(tinnitus), 두통(headache), 열감(fever), 쇠약감(weakness), 구역/구토(nausea/vomiting) 및 경부 경직(neck stiffness)으로 구분하여 구체적으로 기술하였다. 두통을 호소한 경우가 13명(72.2%)으로 가장 많았고, 이명을 호소한 환자는 10명(55.6%)이었다.

Table 2. Neurological findings in 18 patients of the incomplete type group

No.	Tinnitus	Headache	Fever	Weakness	Nausea/Vomiting	Neck stiffness
1	+	+	-	-	+	+
2	+	+	+	+	-	-
3	-	+	+	+	-	-
4	+	+	-	-	-	-
5	-	+	+	+	-	-
6	-	+	-	-	+	+
7	+	-	-	-	-	-
8	+	-	-	-	-	-
9	-	+	+	+	+	-
10	+	-	-	-	-	-
11	+	-	-	-	-	-
12	-	+	+	+	-	+
13	-	+	+	+	-	-
14	+	+	-	-	+	+
15	-	+	+	+	-	-
16	+	-	-	-	-	-
17	-	+	-	-	+	+
18	+	+	+	+	-	-
Total	10 (55.6)	13 (72.2)	8 (44.4)	8 (44.4)	5 (27.8)	5 (27.8)

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

치료 전 최대교정시력은 incomplete type군이 logMAR 0.37 ± 0.26 , probable type군이 logMAR 0.35 ± 0.24 였다 ($p=0.80$). 12개월째 경과 관찰 시 최대교정시력은 incomplete type군이 logMAR 0.09 ± 0.17 , probable type군이 logMAR 0.10 ± 0.18 로 두 군 간 통계학적 유의한 차이는 없었으나 ($p=0.54$), 두 군 모두 치료 전에 비해 좋은 시력호전을 보였다(각각 $p<0.05$) (Table 3, Fig. 2). 경과 관찰 1주째 측정된 중심와 아래 맥락막두께는 incomplete type군이 $467.94 \pm 97.08 \mu\text{m}$, probable type군이 $501.12 \pm 93.42 \mu\text{m}$ ($p=0.32$), 1년째 중심와 아래 맥락막두께는 incomplete type군이 $280.45 \pm 33.46 \mu\text{m}$, probable type군이 $294.67 \pm 29.70 \mu\text{m}$ 였다($p=0.73$). 두 군 모두에서 맥락막두께가 유의하게 감소하였음을 알 수 있었다($p<0.05$) (Table 3, Fig. 3).

망막하액이 소실 후 재발한 경우는 incomplete type군이 3명 6안(16.7%), probable type군이 3명 6안(18.8%)이었다 ($p=0.82$). 6명 모두 경구 스테로이드 감량 도중 발생하였고, 이 중 incomplete type군 2명, probable type군 2명은 고령, 스테로이드 전신 부작용 등의 원인으로 스테로이드 감량 속도가 평균에 비해 빨랐으나, 나머지 환자들은 초기 감량 속도가 평균과 비슷하였다. 또한, 경구 스테로이드 감량 치료를 끝낸 이후 앞포도막염으로 재발한 환자는 incomplete type군이 3명 6안(16.7%), probable type군이 4명 8안(25%)으로, 마찬가지로 두 군 간 통계적인 차이가 없었다($p=0.40$). 각 군에서 2명의 환자는 스테로이드 감량 속도가 평균에 비해 빨랐고, 이 중 1명씩은 망막하액이 소실 후 재발한 환자였다. 모든 환자에서 경구 스테로이드 증량, 테논하 트림시놀론 주사 또는 저용량 경구 면역억제제 병용 치료로 염증이 잘 조절되었다.

고 찰

보크트-고야나기-하라다 병은 양측 육아종 전체포도막염으로 나타나는 면역 질환으로, 안구뿐만 아니라 뇌막, 귀, 피부 등의 기관을 침범할 수 있다. 급성기에 장액망막박리,

유리체염, 시신경부종 등으로 관찰되고, 회복기에 포도막의 탈색소가 진행되며, 만성재발기에는 주로 앞포도막염의 형태로 나타나게 된다. 정확한 발병 원인은 알려져 있지 않

Figure 2. Change in best-corrected visual acuity (BCVA). Mean BCVA significantly improved after treatment from baseline to 12 months in patients with incomplete and probable Vogt-Koyanagi-Harada disease (*significantly different from baseline using Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.05$). Mean BCVA was not significantly different in the both groups at any time point. BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

Figure 3. Change in choroidal thickness. Mean choroidal thickness significantly decreased from 1 week after treatment to 12 months in patients with incomplete and probable Vogt-Koyanagi-Harada disease (*significantly different from 1 week after treatment using Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.05$). Mean choroidal thickness was not significantly different in the both groups at any time point.

Table 3. Comparison of BCVA and choroidal thickness between incomplete and probable Vogt-Koyanagi-Harada disease

Parameter	Incomplete type (n = 36 eyes)	Probable type (n = 32 eyes)	p-value*
BCVA at baseline (logMAR)	0.37 ± 0.26	0.35 ± 0.24	0.80
BCVA 12 months follow-up (logMAR)	0.09 ± 0.17	0.10 ± 0.18	0.54
Choroidal thickness 1 week after treatment (μm)	467.94 ± 97.08	501.12 ± 93.42	0.32
Choroidal thickness 12 months follow-up (μm)	280.45 ± 33.46	294.67 ± 29.70	0.73

Values are presented as mean ± standard deviation.

BCVA = best-corrected visual acuity; LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

*Mann-Whitney U-test.

나, 사람백혈구항원형(Human Leukocyte Antigen) DR4, DRB1*0405 등의 유전적 감수성과 연관이 있으며, 펠라닌 세포와 연관된 CD4+ T cell에 의해 발생하는 자가면역 염증 반응이 원인으로 제시되고 있으며, 활성화된 T cell에 의해 사이토카인, interleukin (IL)-17 및 IL-23이 유발되어 염증 과정이 진행된다고 알려져 있다.¹⁻³ 안구 외적 침범은 병의 경과 중 또는 개개인에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 대표적인 신경학적 소견으로는 두통, 뇌수막증, 뇌척수액 세포증다증이 있고, 청각 소견으로는 청각저하, 이명 등이 나타날 수 있으며, 주로 전구기에 발생한다. 피부 소견으로는 탈모, 백모, 백반증으로, 주로 병의 회복기에 발생하게 된다.⁷

보크트-고야나기-하라다 병의 예후는 비교적 좋은 것으로 알려져 있다. 병의 급성기에 일찍 진단하여 초기에 고용량 스테로이드 치료를 시작하고, 스테로이드를 차츰 감량하여 유지하는 것이 예후에 중요하며, 초진 시력이 좋은 환자일수록 최종 시력예후가 좋다는 연구 결과가 있었다.^{8,9} 또한, Chee et al¹⁰은 치료 시작 1개월 후의 좋은 시력회복이 장기적인 시력예후와 연관이 있다고 보고하였고, Hashimoto et al¹¹은 보크트-고야나기-하라다 병 환자에서 anti-retinal antibodies를 면역 분석하였을 때, 환자들의 절반 가량에서 검출되었지만 시력예후나 포도막염 재발 등의 임상양상에 영향을 주지 않는다고 보고하였다.

지금까지 보크트-고야나기-하라다 병의 재발에 대한 많은 연구가 보고되었다.¹²⁻¹⁵ 재발이 잦고 병의 유병기간이 길수록 백내장, 녹내장, 홍채 후 유착, 맥락막신생혈관 및 망막하 섬유화 등의 합병증의 발생이 많으며, 이로 인해 최종 시력예후도 불량할 수 있다. 고용량 스테로이드 치료가 늦어지거나 경구 스테로이드 감량 중 용량이 부족하고 기간이 짧게 되면 만성 재발기로 접어들 가능성이 높으며, 만성 재발기에 앞포도막염이 빈번하게 재발하는 환자들의 경우에는 저용량의 스테로이드를 유지하면서 메토폭세이트나 사이클로스포린 등의 면역억제제를 병용하는 치료가 효과적일 수 있다. Maruyama et al¹⁶은 재발한 환자들에서 초진 시 전방 염증이 더 심했다고 발표하였다. 본 연구에서 급성기에 경구 스테로이드 감량 중 망막하액이 재발한 환자는 incomplete type군이 3명 6안(16.7%), probable type군이 3명 6안(18.8%)이었고, 이 중 incomplete type군에서 2명, probable type군에서 2명은 스테로이드 감량 속도가 평균에 비해 빨랐다. 또한, 스테로이드 감량 치료를 끝낸 이후 앞포도막염으로 재발한 환자는 incomplete type군이 3명 6안(16.7%), probable type군이 4명 8안(25%)으로, 이 중 두 군에서 각 2명은 스테로이드 감량 속도가 평균에 비해 빨랐다. 병의 type에 따라 재발률에 유의한 차이가 없음을 알 수

있었고, 모든 재발 환자에서 스테로이드 단독요법이나 면역억제제 병용을 통해 염증이 잘 조절됨을 알 수 있었다.

본 연구는 보크트-고야나기-하라다 병에서 전구 증상 유무에 따른 안과적 임상양상을 비교한 국내 최초의 연구라는 점에서 그 의의가 있을 것으로 생각된다. 보크트-고야나기-하라다 병의 개정된 진단 기준이 발표된 이후, 이에 따라 질환을 complete, incomplete 및 probable군으로 분류하는 것은 질환의 치료나 예후 판단 등의 임상적 유용성이 낮다는 주장이 있었다.⁵ 본 연구 또한 전구 증상 동반 유무에 따라 incomplete type군과 probable type군으로 나누어 비교 시, 급성기 포도막염의 정도, 스테로이드 치료 후 시력예후 및 재발 여부 등의 임상양상에 있어서 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 안구만 침범했을 경우에 해당되는 probable category는 어학적 의미상 안과외적 침범이 없으면 질환을 확진할 수 없다는 뜻으로 해석될 오류를 가지고 있다. Rao et al¹⁷은 보크트-고야나기-하라다 병의 많은 임상 소견 중 급성기의 삼출성 망막박리와 만성기의 저녁노을안저가 가장 빈번하게 발생하며, 그 자체적으로 안과외적 침범이 없는 독립된 안과적 질환일 수 있음을 보고하였다. 한편, Hedayatfar et al⁵은 보크트-고야나기-하라다 병의 complete type 진단 기준은 만성기에 주로 발생하는 피부병변이 포함되어야 하므로 급성기 환자들은 결코 complete type으로 분류되기 어렵다고 주장하였다. 또한, 급성기에 적절하게 치료가 진행되면 만성기로 넘어가서 complete군의 진단 기준을 만족시키는 피부 침범이 발생하는 것은 드물며, 따라서 개정된 진단 기준은 질환의 실제 본성보다는 오히려 치료에 더 영향을 받는다고 주장하였다. 이러한 개정된 진단 기준의 문제점을 보완하기 위해 Yang et al¹⁸은 질환을 complete, incomplete 및 probable군으로 분류하는 대신에, early-phase와 late-phase로 분류하는 새로운 진단 기준을 만들어, 다수의 중국인 환자들을 대상으로 후향적인 분석을 시행하였다. 여러 인종을 대상으로 한 전향적 연구가 보완이 되어야겠지만, 개정된 진단 기준과 비교 시 더 효과적이었다고 보고하였다.

본 연구는 의무기록 분석을 통한 후향적 연구였다는 한계점이 있다. 보크트-고야나기-하라다 병이 유병률이 낮고, 관찰 기간이 1년 이상이었던 환자를 대상으로 연구를 진행하였기 때문에 대상 환자 수가 비교적 적었다는 점 또한 본 연구의 한계점이라 할 수 있겠다. 대신에, 경구 스테로이드 감량 치료 중단 이후 만성 재발기를 보인 환자들의 발생률을 더 정확하게 파악할 수 있었을 것으로 생각된다. 또한, 다수의 환자들에서 맥락막두께 측정이 어려울 정도로 매우 두꺼웠고, 망막하액의 높이가 심하여 맥락막 관찰이 어렵게 촬영된 환자도 있어 치료 시작 전의 맥락막두께를 분석

하지 못한 제한점이 있다. 급성기의 활동성 보크트-고야나기-하라다 병 환자는 정상에 비해 맥락막두께가 매우 두껍고, 치료 후 감소한다는 연구 결과가 있었다.^{19,20} 비록 두 군 간의 치료 전 맥락막두께를 비교할 수는 없었으나 치료 1주 이후와 치료 12개월째의 맥락막두께는 두 군 간에 유의한 차이가 없음을 확인하였고, 그 외 다른 임상양상 또한 비슷한 결과를 보여 치료 전 염증이 심한 상태의 급성기 맥락막두께 또한 차이가 없을 것으로 유추할 수 있겠다. 마지막으로, 환자들을 incomplete type군과 probable type군으로 구분하는 데 있어서, 신경학적 증상을 문진과 신체검진을 통해서 판단하였고 뇌척수액의 세포 증가 소견을 확인하지 못한 제한점이 있었다.

결론적으로, 본 연구를 통해 보크트-고야나기-하라다 병에서 전구 증상 유무에 따라 급성기 장액망막박리의 정도, 시력예후 및 재발 여부 등의 임상양상을 비교하였을 때, 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다. 이 결과를 바탕으로 병의 type은 포도막염의 임상양상과 연관없이 병을 분류하는 진단 기준에 국한되며, 병을 효과적으로 치료했을 경우 시력예후에 영향을 끼치는 요인이 아님을 추측할 수 있겠다. 향후 더 많은 환자들을 대상으로, 장기적인 효과에 대한 전향적 다기관 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;39:265-92.
- 2) Greco A, Fusconi M, Gallo A, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Autoimmun Rev* 2013;12:1033-8.
- 3) Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol* 1991;109:682-7.
- 4) 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.
- 5) Hedayatfar A, Khochali S, Khairallah M, et al. "Revised diagnostic criteria" for Vogt-Koyanagi-Harada disease fail to improve disease management. *J Curr Ophthalmol* 2018;31:1-7.
- 6) 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.
- 7) O'Keefe GA, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol* 2017;62:1-25.
- 8) Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, et al. Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2007;27:201-10.
- 9) Read RW, Rechodouni A, Butani N, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001;131:599-606.
- 10) Chee SP, Jap A, Bacsal K. Prognostic factors of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Am J Ophthalmol* 2009;147:154-61.e1.
- 11) Hashimoto Y, Saito W, Namba K, et al. Comparison of clinical characteristics in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease with and without anti-retinal antibodies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:1751-8.
- 12) 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.
- 13) Kawaguchi T, Horie S, Bouchenaki N, et al. Suboptimal therapy controls clinically apparent disease but not subclinical progression of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2010;30:41-50.
- 14) 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.
- 15) Arevalo JF, Lasave AF, Gupta V, et al. Clinical outcomes of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease over 12 years at a tertiary center. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:521-9.
- 16) Maruyama K, Noguchi A, Shimizu A, et al. Predictors of recurrence in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmol Retina* 2018;2:343-50.
- 17) Rao NA, Gupta A, Dustin L, et al. Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology* 2010;117:591-9, 599.e1.
- 18) Yang P, Zhong Y, Du L, et al. Development and evaluation of diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:1025-31.
- 19) Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, et al. Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1089-95.
- 20) Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2011;31:510-7.

= 국문초록 =

보크트-고야나기-하라다 병에서 동반된 전구 증상 유무에 따른 임상양상의 비교

목적: 보크트-고야나기-하라다 병에서 급성기에 동반된 전구 증상 유무에 따른 임상양상을 비교 분석하고자 한다.

대상과 방법: 보크트-고야나기-하라다 병으로 스테로이드 치료를 시행 받은 대상환자 총 34명 68안 중, 초진 시 전구 증상이 동반된 환자는 incomplete type (18명 36안), 전구 증상이 없는 환자는 probable type (16명 32안)으로 분류하여, 두 군의 치료 전 최대교정시력, 중심황반두께, 최대 망막하액 높이, 전방 염증세포 정도, 치료 후 12개월째의 최대교정시력, 맥락막두께 및 재발 여부 등의 임상양상을 비교하였다.

결과: 최대교정시력은 logMAR 시력으로 치료 전 incomplete type군이 0.37 ± 0.26 , probable type군이 0.35 ± 0.24 , 치료 12개월째 각각 0.09 ± 0.17 , 0.10 ± 0.18 로, 두 군에서 유의한 호전을 보였으나(각각 $p < 0.05$), 두 군 간 차이는 없었다. 맥락막두께는 치료 1주일째와 비교 시 치료 12개월째 두 군에서 유의하게 감소하였으나(각각 $p < 0.05$), 군 간 차이는 없었다. 치료 전 중심황반두께, 최대 망막하액 높이, 전방 염증세포 및 재발률 또한 두 군 간 비슷하였다.

결론: 보크트-고야나기-하라다 병에서 급성기 전구 증상의 동반 유무는 최대교정시력, 빛간섭단층촬영 소견 및 재발 여부 등의 임상양상에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. 전구 증상 유무는 병을 분류하는 진단 기준에 국한되며, 시력예후에 영향을 끼치는 요인은 아님을 추측할 수 있겠다.

〈대한안과학회지 2020;61(6):616-623〉

정현호 / Hyun Ho Jung

전남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Chonnam National University
Medical School