스테로이드유발녹내장에서 녹내장 수술적 치료의 위험인자

Risk Factors for Requiring Glaucoma Surgery in Steroid-induced Glaucoma

정도훈 · 홍경의 · 박혜영

Doh Hoon Chung, MD, Kyung Euy Hong, MD, Hae-Young Lopilly Park, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: To study the risk factors for steroid-induced glaucoma patients requiring glaucoma surgery, despite being fully treated with medications and laser trabeculoplasty.

Methods: The charts of 50 eyes diagnosed with steroid-induced glaucoma from January 2012 to December 2015 were reviewed retrospectively. 28 eyes required surgery and 22 eyes were successfully treated with medications and laser trabeculoplasty. The demographic information as well as ocular parameters, presence of ocular/systemic comorbidities, and past history of steroid use were evaluated to determine the risk factors associated with the need for glaucoma surgery.

Results: For the 7 factors that were statistically significant by univariate regression analysis, multivariate regression analysis showed that the average retinal nerve fiber layer thickness and duration of steroid use were not statistically significant ($p = 0.876$ and $p = 0.068$, respectively), whereas age and initial intraocular pressure were only statistically significant in some of the analysis models ($p = 0.040$ - 0.278 , $p = 0.016$ - 0.201 , respectively). Myopia, vertical cup-to-disc ratio, and systemic comorbidities had statistically significant correlations ($p = 0.019$, $p = 0.011$ - 0.03 , $p = 0.022$, respectively) with surgical decision by multivariate regression analysis.

Conclusions: The risk factors for requiring glaucoma surgery in steroid-induced glaucoma patients were young age, myopia, initial optic nerve damage, systemic disease (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and atopy), and duration of steroid use. These results may be helpful in predicting the prognosis of patients with steroid-induced glaucoma and in screening for patients who require a more aggressive treatment at the time of disease presentation.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(1):91-99

Keywords: Connective tissue disease, Myopia, Steroid induced glaucoma, Trabeculectomy, Trabeculoplasty

스테로이드유발녹내장은 스테로이드 투여로 인하여 섬유주에 세포외바탕질이 축적되고 식세포작용이 억제되어 섬유주 유출로 장애가 발생하는 이차 개방각녹내장으로 설명되고 있다.¹⁻⁵ 전방각경검사에서 개방각이며 안압은 21 mmHg 이상으로 상승되어 있어 원발개방각녹내장과 유사한 임상 양상을 보인다.² 대부분의 환자들에서 스테로이드 투여를 중단하고 안압하강제, 레이저섬유주성형술을 통해 안압이 조절되지만⁶ 약 3%에서는 회복 불가능한 시신경손상이 발생하여 스테로이드유발녹내장으로 명명되고,² 1-5%에서는 수술적 치료를 필요로 한다.⁴

스테로이드유발녹내장 발생과 관련하여 원발개방각녹내장, 녹내장 의증, 과거 스테로이드에 반응한 기왕력, 고령, 원발개방각녹내장 환자와의 일차친척 관계, 1형 당뇨병, 류마

■ Received: 2020. 6. 17. ■ Revised: 2020. 8. 7.

■ Accepted: 2020. 12. 28.

■ Address reprint requests to **Hae-Young Lopilly Park, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, #222
Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: 82-2-2258-6329, Fax: 82-2-599-7405
E-mail: lopilly@catholic.ac.kr

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

© 2021 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.

티스 관절염과 같은 결합조직질환이 위험인자로 알려졌다.^{2,4,7,8} 스테로이드제 중 국소 점안제로 인한 안압상승이 가장 흔하며 Dexamethasone, Prednisolone 제제가 평균적으로 안압을 가장 많이 상승시킨다. 전신 스테로이드제에 의한 안압상승은 상대적으로 드물지만, 수년의 걸친 치료 시 스테로이드 사용 기간이 길수록 안압상승폭이 높은 것으로 알려져 있다.^{2,4}

스테로이드유발녹내장은 알려진 위험인자들을 인지하며, 스테로이드 제제 처방 시 주의하고, 불가피하게 처방이 필요한 경우 정기적으로 안압을 확인하는 것이 1차적인 대처 방법으로 생각된다. 실제로 무분별한 점안 스테로이드 사용은 최근까지도 개발도상국에서 실명의 중요한 원인이 되는 것으로 알려져 있으며, 특히 소아에서 급격하게 발생할 가능성이 있고 장기적으로 경과 관찰 시 성인에서보다 더 심각한 결과를 초래할 수 있다.^{9,10}

스테로이드로 인한 안압상승을 조기에 인지하고 치료하면 녹내장으로의 진행을 예방할 수 있지만, 일부 환자에서는 녹내장수술을 요하는 경우가 있다. 비록 스테로이드유발녹내장의 수술 결과는 다른 종류의 녹내장과 비교될 만큼 우수한 것으로 알려져 있으나,¹¹ 수술로 인한 합병증, 환자의 불편감을 간과할 수 없다. 수술적 치료로 이어진 스테로이드유발녹내장의 위험요인으로 Sihota et al¹은 20세 이하의 나이, 초기 고안압, 더 심한 초기 시신경손상을 제시하였으며 Fini et al¹²은 환자 개개인의 유전체에 따라 위험도가 변할 수 있다고 하였으나, 아직 이에 대한 연구는 부족한 실정이다.

이에 본 연구에서는 스테로이드유발녹내장에서 최대 약물 치료나 레이저점유주성형술 치료에도 불구하고 조절되지 않는 안압 및 진행성 시신경손상으로 인하여 녹내장수술이 필요했던 경우에 대한 위험인자를 분석하고자 한다. 이러한 연구는 스테로이드로 안압상승이 유발되었다고 의심되는 환자가 내원하였을 때 추후의 경과를 예측하고 치료 방침을 결정하는 데에 중요할 것으로 생각된다.

대상과 방법

본 연구는 단일기관에서 2012년 1월부터 2015년 12월까지 스테로이드유발녹내장 진단하에 치료를 받은 50안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 헬싱키선언을 준수하였고, 기관윤리심사(Institutional Review Board)의 승인을 받았다(심사 번호: KC20RASI0508).

국소 스테로이드(점안, 안구내/결막하 주사, 경피) 혹은 전신 스테로이드(경구, 경주)를 사용하고 있거나 최근 3개월 이내 사용한 기왕력이 있으며 안압 21 mmHg 이상으로

2회 이상 측정된 환자를 대상으로 선정하였다. 대상자 중 안저검사에서 시신경유두함몰비 증가, 빛간섭단층촬영에서 망막신경섬유층 얇아짐, 자동시야계에서 녹내장성 시야 손상 소견 3가지 중 2가지 이상에 해당할 경우 스테로이드유발녹내장으로 정의하였다. 또한, 녹내장성 시신경, 시야 손상이 없어도 1달 이상 안압상승이 지속되어 비수술적 치료를 유지한 환자는 본 연구에 포함되었다. 안와 주위 및 안구 외상력이 있는 환자는 본 연구에서 제외되었으며, 백내장, 굴절교정수술 및 안구내/결막하 주사 치료 이외에 다른 안과적 수술력(녹내장수술, 망막수술, 유수정체 안내렌즈 삽입 수술)이 있는 환자도 본 연구에서 제외하였다. 과거 폐쇄각녹내장의 기왕력이 있거나 전방각경검사에서 좁은 전방각이 확인된 환자는 본 연구에서 제외되었다. 당뇨망막병증으로 인해 안구내 주사 치료를 받던 환자 중 홍채신생혈관이 보인 환자는 연구에서 제외되었으며, 포도막염으로 치료받던 환자 중 주변홍채앞유착이 확인되거나 스테로이드 시작 이전에도 안압이 높아져 있던 환자는 본 연구에서 제외하였다.

모든 환자에 대해 세극등현미경검사, 전방각경검사, 골드만압평안압계검사, 자동굴절검사, 안저검사, 안축장검사, 중심각막두께측정검사를 포함한 전반적인 안과검사를 시행하였으며, 스테로이드 사용 이유, 투여 방법, 약제의 종류, 사용 기간을 확인하였다. 시신경유두주위 빛간섭단층촬영은 Cirrus high-definition optical coherence tomography (Cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA), 시야검사는 Humphrey field analyzer (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA)로 시행하였다. 시야검사서 두 번의 연속적 검사에서 Glaucoma Hemifield test가 Outside normal limit 결과를 보일 때, pattern deviation plot에서 공상압점이 보일 때 3개 이상의 점의 역치가 정상치의 5% 미만이며, 그중 1점이 1% 미만일 때, pattern standard deviation이 5% 미만일 때로 녹내장성 시야 손상을 정의하였다.

스테로이드유발녹내장 진단 후 스테로이드 제제를 중단할 수 있는 경우는 모든 환자에서 점진적으로 약제 사용을 중단하였으며, 스테로이드 제제를 중단할 수 없는 경우는 안압상승 효과가 적은 것으로 알려진 스테로이드 제제로 전환하였다. 2% dorzolamide/0.5% timolol (Cosopt[®]; Merck & Co, Inc., Kenilworth, NJ, USA), 0.15% Brimonidine tartrate (Alphagan-P[®]; Allergan Pharmaceuticals, Irvine, CA, USA), 0.005% latanoprost (Xalatan[®]; Pfizer Inc., New York, NY, USA) 등의 안압하강제를 사용하였으며, 경우에 따라 경구 탄산탈수효소 저해제(Acetazolamide) 혹은 고삼투압제(D-Mannitol 20%)를 투여하였다. 위 치료에도 2주 이상 안압이 25 mmHg 이하로 조절되지 않는 경우 레이저

섬유주성형술을 고려하였다. 최대 안압하강제 치료와 레이저섬유주성형술 치료에도 안압이 30 mmHg 이하로 조절되지 않거나 시신경과 시야검사상 진행 소견이 의심되는 경우 녹내장수술을 결정하였다. 녹내장수술은 섬유주절제술이나 아메드밸브삽입술이 시행되었다. 스테로이드유발녹내장 환자의 치료 완료는 안압이 21 mmHg 이하로 조절된 뒤 6개월 이상 안압이 21 mmHg 미만으로 확인된 경우로 정의하였다. 환자들을 경과 관찰할 때마다 시력, 안압, 세극등현미경검사, 안저 및 시신경검사를 시행하였으며 안압 조절 양상에 따라 경과 관찰 기간을 설정하였다.

본 연구에서 통계 분석은 IBM SPSS ver. 22.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며 student's *t*-test를 통해 두 군의 나이, 성별, 구면렌즈대응치, 안축장 길이, 중심각막두께, 초기 최대교정시력, 초기 치료 전 안압, 자동시야계에서 평균편차(mean deviation), 패턴표준편차(pattern standard deviation), 수직 시신경유두함몰비, 평균 망막신경섬유층두께를 비교하였으며, chi-square test를 통해 근시(안축장 검사상 24 mm 이상인 경우), 백내장수술 과거력, 동반된 전신질환, 안과적 질환, 스테로이드 사용 과거력을 비교하였다. 위 내용에 대해 단변량 로지스틱 회귀 분석을 시행하였으며 이 중 통계학적으로 유의한 지표에 대해($p<0.1$) 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, $p<0.05$ 를 통계적으로 유의한 결과로 설정하였다.

결 과

스테로이드유발녹내장으로 진단한 환자는 총 50인이었으며 이 가운데 28안은 수술적 치료, 22안은 비수술적 치료를 시행하였다. 수술적 치료군의 평균 연령은 30.71 ± 19.76 세, 근시안의 비율은 92.9% (28안 중 26안)였다. 비수술적 치료군의 평균 연령은 47.81 ± 16.95 세, 근시안의 비율은 54.5% (22안 중 12안)로, 수술적 치료군의 연령이 통계적으로 유의하게 낮고($p=0.032$), 근시안의 비율이 높았다($p=0.039$). 초기 최대교정시력과 안압에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 수술적 치료군에서 초기 안압은 37.9 ± 6.9 mmHg로 나타났으며 평균 5.21 ± 3.59 개월 동안 비수술적 치료를 하였음에도 안압이 조절되지 않아 수술을 시행하게 되었으며 수술 당시 안압은 34.9 ± 4.3 mmHg로 확인되었다. 28안 중 2안에서만 30 mmHg 미만의 안압에서 수술을 결정하였는데, 두 경우 모두 초기에 비수술적 치료로 안압이 조절되었으나 이후 시야검사에서 궁상암점 증가, 빛간섭단층촬영에서 시야 손상에 상응하는 위치의 망막신경섬유층두께 감소 진행과 안압재상승 소견이 보여 수술을 결정하게 되었다. 수직 시신경유두함몰비는 수술적 치료군에서 0.74 ± 0.15 , 비수술적 치료군에서 0.49 ± 0.14 로 수술적 치료군에서 통계적으로 유의하게 높았으며($p<0.001$), 평균 망막신경섬유층두께 또한 수술적 치료군은 78.77 ± 19.00 μ m, 비수술적 치료군은 93.14 ± 11.73 μ m로

Table 1. Baseline demographics of patients with steroid-induced glaucoma

	Steroid-induced glaucoma with glaucoma surgery (n = 28)	Steroid-induced glaucoma controlled with medication/laser (n = 22)	p-value
Age (years)	30.71 $\pm$ 19.76	47.81 $\pm$ 16.95	0.032
Sex (male:female)	16:12	14:08	0.432
Spherical equivalent (diopters)	-3.36 $\pm$ 4.17	-2.77 $\pm$ 2.68	0.687
Axial length (mm)	26.19 $\pm$ 3.70	25.89 $\pm$ 1.23	0.450
Myopia	26 (92.9)	12 (54.5)	0.039
Central corneal thickness (μ m)	561.54 $\pm$ 51.93	541.67 $\pm$ 97.66	0.567
Initial BCVA (logMAR)	0.28 $\pm$ 0.46	0.35 $\pm$ 0.40	0.593
Untreated IOP at presentation (mmHg)	37.9 $\pm$ 6.9	34.3 $\pm$ 3.1	0.312
IOP at surgical decision (mmHg)	34.9 $\pm$ 4.3	-	-
Visual field MD (dB)	-13.56 $\pm$ 11.40	-4.68 $\pm$ 7.45	0.066
Visual field PSD (dB)	4.29 $\pm$ 2.23	3.40 $\pm$ 3.58	0.490
Vertical cup-to-disc ratio	0.74 $\pm$ 0.15	0.49 $\pm$ 0.14	<0.001
Average RNFL thickness (μ m)	78.77 $\pm$ 19.00	93.14 $\pm$ 11.73	0.014
Lens status			
Phakic	24 (85.7)	16 (72.7)	0.378
Pseudophakic	4 (14.3)	6 (27.3)	-

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

VF = visual fields; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure; MD = mean deviation; dB = decibels; PSD = pattern standard deviation; RNFL = retinal nerve fiber layer.

확인되어 수술적 치료군에서 통계적으로 유의하게 두께가 얇았다($p=0.014$). 비수술적 치료군에서는 22안 중 3안이 녹내장성 시신경, 시야 손상을 보이지 않았으나 1달 이상 안압상승이 지속되어 비수술적 치료를 유지하였기에, 본 연구에 최종 포함하였다. 수술적 치료군은 모두 녹내장성 시신경, 시야 손상이 확인되었다. 그 외 다른 인구학적 정보나 환자들의 초기 안과적 검사 소견에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

전신동반질환에 대해, 두 군은 당뇨와 고혈압에서 비슷한 비율을 보였으나 수술적 치료군에서 전신홍반성 루푸스, 류마티스 관절염 등의 결합조직질환과 아토피가 57.1%

(28안 중 16안)에서 동반된 반면 비수술적 치료군에서는 9.1% (22안 중 2안)로 확인되어 수술적 치료군에서 통계적으로 유의하게 높은 비율을 보였다($p<0.001$). 안과적 동반 질환으로 포도막염, 분지망막정맥폐쇄, 당뇨황반부종, 하라다병, 공막염 등이 확인되었으나 두 군에서 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2).

스테로이드 투여 방법에 따른 두 군 간의 차이는 통계적으로 유의했으며($p=0.022$), 수술적 치료군은 전신 스테로이드 사용 비율이 42.9%로 높았던 것에 반해 비수술적 치료군은 점안제 45.5%, 점안 및 전신 병용 투여가 27.3%로 점안제 사용 비율이 높았다. 스테로이드 사용 기간도 수술적

Table 2. Systemic and ocular comorbidity of patients with steroid-induced glaucoma

	Steroid-induced glaucoma with glaucoma surgery (n = 28)	Steroid-induced glaucoma controlled with medication/laser (n = 22)	p-value
Systemic comorbidity			
Diabetes mellitus	1 (3.5)	2 (9.1)	0.189
Systemic hypertension	2 (7.1)	1 (4.5)	0.309
Other systemic comorbidity	16 (57.1)	2 (9.1)	<0.001
Systemic lupus erythematosus	9	-	
Rheumatoid arthritis	3	-	
Atopy	4	-	
Multiple polychondritis	-	1	
Psoriasis	-	1	
Ocular comorbidity	8 (28.6)	8 (36.4)	0.504
Uveitis	5	2	
Branch retinal vein occlusion	2	2	
Diabetic macular edema	-	2	
Harada disease	1	1	
Scleritis	-	1	

Values are presented as number (%).

Table 3. History of steroid use in patients with steroid-induced glaucoma

	Steroid-induced glaucoma with glaucoma surgery (n = 28)	Steroid-induced glaucoma controlled with medication/laser (n = 22)	p-value
Mode of steroid use			0.022
Topical	8 (28.6)	10 (45.5)	
Intravitreal	4 (14.3)	4 (18.2)	
Systemic (PO, IV)	12 (42.9)	2 (9.1)	
Topical and systemic	3 (10.7)	6 (27.3)	
Transcutaneous	1 (3.6)	-	
Duration of steroid use (months)	51.39 ± 93.58	5.88 ± 6.03	0.028
Type of steroid			0.315
Fluometholone	4 (16.7)	4 (18.2)	
Prednisolone	16 (66.7)	10 (45.5)	
Loteprednol	-	2 (9.1)	
Dexamethasone	4 (16.7)	6 (27.3)	

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

PO = para-oral; IV = intravenous.

Table 4. Factors associated with the need of glaucoma surgery in patients with steroid-induced glaucoma

	Univariate analysis			Multivariate analysis (model 1)			Multivariate analysis (model 2)			Multivariate analysis (model 3)			Multivariate analysis (model 4)		
	β	95% CI	p-value	β	95% CI	p-value	β	95% CI	p-value	β	95% CI	p-value	β	95% CI	p-value
Age (years)	0.849	0.724-0.933	0.004	0.95	0.899-1.005	0.072	0.946	0.855-1.046	0.278	0.937	0.873-1.006	0.072	0.897	0.808-0.995	0.040
Sex	0.762	0.242-2.398	0.642												
Myopia	1.092	1.017-1.488	0.005										3.542	1.690-16.143	0.019
Central corneal thickness	0.952	0.888-1.020	0.161												
Initial BCVA (logMAR)	0.696	0.189-2.559	0.586												
Baseline untreated IOP	1.123	1.017-1.241	0.022	1.170	1.005-1.362	0.043	1.623	0.988-2.666	0.056	1.117	0.943-1.322	0.201	2.475	1.183-5.179	0.016
Visual field MD	0.878	0.684-1.128	0.308												
Visual field PSD	-0.017	0.019-0.016	0.855												
Vertical cup-to-disc ratio	2.801	1.620-4.840	<0.001	2.989	1.054-8.476	0.039	8.262	1.331-12.255	0.036	4.631	1.416-15.140	0.011	3.966	1.329-11.834	0.014
Average RNFL thickness (μ m)	0.95	0.909-0.993	0.023	1.005	0.939-1.076	0.876									
Diabetes mellitus	0.37	0.031-4.375	0.43												
Systemic hypertension	1.615	0.137-19.067	0.703												
Other systemic comorbidity	13.333	2.600-68.388	0.002							15.075	1.475-154.070	0.022			
Ocular comorbidity	1.429	0.433-4.717	0.558												
Mode of steroid use	1.206	0.860-1.691	0.277												
Duration of steroid use (months)	1.121	1.039-1.210	0.003				1.44	0.974-2.219	0.068						

β = regression coefficient; CI = confidence interval; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure; MD = mean deviation; PSD = pattern standard deviation; RNFL = retinal nerve fiber layer.

치료군이 51.39 ± 93.58 개월, 비수술적 치료군이 5.88 ± 6.03 개월로 수술적 치료군의 스테로이드 사용 기간이 통계적으로 유의하게 길었다($p=0.028$). 사용된 스테로이드 종류에서는 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 3). 스테로이드 사용 이유는 Table 2에 소개된 전신동반질환, 안과적 동반질환과 일치하였다.

환자들의 인구학적 정보, 초기 안과적 검사 측정치, 동반질환 여부, 스테로이드 사용력에 대해 단변량 회귀분석을 시행한 결과 어린 나이($p=0.004$), 근시의 존재($p=0.005$), 높은 초기 안압($p=0.022$), 높은 수직 시신경유두함몰비($p<0.001$), 얇은 평균 망막신경섬유층두께($p=0.023$), 전신질환의 동반($p=0.002$), 그리고 긴 스테로이드 사용 기간($p=0.003$)이 통계적으로 유의하게 녹내장수술 진행의 위험인자로 확인되었다. 단변량 회귀분석에서 통계적 유의성을 보인 변수에 대해 Pearson 상관분석을 시행하였으며 상관계수가 -0.4 이하이거나 0.4 이상인 인자들은 분리하여 총 4개의 모델로 다변량 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 평균 망막신경섬유층두께($p=0.876$)와 스테로이드 치료 기간($p=0.068$)은 통계적 유의성이 떨어졌고, 어린 나이($p=0.040-0.278$), 높은 초기 안압($p=0.016-0.201$)은 분석 모델에 따라 통계적 유의성을 보이

기도 하였다. 근시($p=0.019$), 높은 수직 시신경유두함몰비($p=0.011-0.039$), 전신질환의 동반($p=0.022$)은 녹내장수술 결정의 통계적으로 유의한 위험인자임이 확인되었다(Table 4).

대표적인 사례를 보면 우안 분지망막정맥폐쇄로 두 차례의 오저덱스(Ozurdex[®]; Allergan, Irvine, CA, USA) 안구내 주사 치료 후 안압상승을 보인 1안에서는(Fig. 1) 안압하강제 점안, 레이저섬유주성형술 등 비수술적 치료로 안압이 조절되었다. 환자는 55세 남성이었으며, 본 연구에 포함된 환자 중 비교적 고령에 속하였고, 기저질환으로 당뇨, 고혈압, 협심증이 있었으나 결합조직질환은 확인되지 않았으며 근시가 없었다. 이에 반해 수술적 치료를 요했던 1안(Fig. 2)은 굴절교정수술 후 약 1개월간 스테로이드 제제를 점안한 뒤 우안 안압이 조절되지 않아 내원하였다. 이에 최대 녹내장 약물치료 및 2회 레이저섬유주성형술 시행 후에도 안압이 조절되지 않고 시신경손상 진행 소견이 보여 섬유주절제술을 시행하였다. 27세 여자 환자로 비교적 젊은 환자였으며 근시가 있었고, 특히 동반질환은 없었다. 다른 위험인자들도 간과할 수 없지만, 해당 증례를 통해 젊은 나이와 근시는 스테로이드유발녹내장에서 녹내장 수술적 치료를 요하는 위험인자임을 확인할 수 있다.

Figure 1. Representative case 1. A 55-year-old male treated with glaucoma eyedrops and laser trabeculoplasty due to uncontrolled intraocular pressure (IOP) after receiving intravitreal ozurdex injection for branch retinal vein obstruction (BRVO) and macular edema (ME) in the right eye. The patient was of higher age group, didn't have myopia, and had no history of connective tissue or autoimmune disease. The patient didn't require glaucoma surgery. (A) Fundus photograph shows the inferotemporal sector affected by the BRVO and the optical coherence tomograph shows ME. (B) The patient showed no definite progression of visual field defect by standard automated perimetry during the course of the treatment; the drop in local sensitivity in the pattern deviation plot seems to be lesions corresponding to the BRVO. (C) The slight infero-temporal retinal nerve fiber layer (RNFL) thinning seems to correspond to the BRVO lesion.

고 찰

본 연구에서 스테로이드유발녹내장 환자의 수술적 치료 결정은 근시, 높은 수치 시신경유두함몰비, 결합조직질환과 아토피 등 전신동반질환과 높은 통계적 유의성을 보였다. 젊은 나이, 높은 초기 안압, 얇은 평균 망막신경섬유층두께, 긴 스테로이드 사용 기간은 다변량 회귀분석에서 통계적 유의성이 떨어졌으나, 단변량 회귀분석에서 통계적으로 유의한 수치를 보였기에, 녹내장수술 결정과의 관련성을 생각해 볼 수 있다. 과거 Sihota et al¹은 스테로이드유발녹내장으로 치료받은 34안에 대해 나이 20세 이하, 높은 초기 안압, 심한 초기 녹내장성 시신경손상이 녹내장수술 결정과 관련이 높다고 보고하였으며, 본 연구에서도 유사한 결과가 확인된 것으로 보인다.

스테로이드유발녹내장과 나이는 이점점 관계(bimodal distribution)를 보이는 것으로 알려져 있다.⁷ 나이가 증가함에 따라 스테로이드유발녹내장의 발생 위험이 odds ratio 1.72로 보고된 것과 별도로 6세 이하의 소아에서는 전방각이 성숙해지기 전에 구조적 이상이 일어나 높은 비율로 안압의 상승이 발생하는 것으로 보고되었다.³ 소아 환자들을 배제하였을 때, 이미 알려진 스테로이드유발녹내장의 위험

인자는 고령이지만, 본 연구에서는 오히려 젊은 환자에서 발병할 경우 수술적 치료가 필요할 가능성이 높았다. 따라서 젊은 환자에서 스테로이드유발녹내장이 발생할 경우, 다른 섬유주 구조 이상이 동반되거나 약제에 보다 민감하게 반응하는 요인이 있을 가능성을 배제할 수 없으며 이에 대하여는 추후 검증이 필요할 것으로 사료된다.

근시는 스테로이드 투여와 관련하여 안압상승을 일으키고 녹내장 발생에 기여하는 요인으로 알려져 있으며,^{2,4} 스테로이드의 영향 없이도 근시는 원발개방각녹내장의 odds를 2배 정도 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹³ 본 연구에서는 근시가 스테로이드유발녹내장의 발생뿐 아니라 보존적 치료에 반응하지 않아 수술적 치료 결정에 영향을 미친 인자로 확인되었다($p=0.011$). 근거리 작업과 스마트폰 사용으로 근시 진행 위험에 노출되어 있는 소아에서 스테로이드 사용에 더욱 주의가 필요할 것으로 생각되며, 2-30대에 굴절교정수술을 희망하는 젊은 근시 환자에서도 주의가 필요할 것으로 생각된다. Busool et al⁸은 굴절교정레이저각막절제술 후 스테로이드 사용 시 남성, 높은 중심각막두께, 낮은 각막곡률, 고도근시, 텍사메타존 사용이 안압상승 악화 요인인 것으로 발표하였으며, Hamilton et al¹⁴은 라식 후 스테로이드 사용으로 발생한 상피절편-각막기질 경계면의 삼출

Figure 2. Representative case 2. A 27-year-old female patient presented with uncontrolled intraocular pressure (IOP) after using steroid eyedrops post-laser epithelial keratomileusis (LASEK). The patient was of relatively young age, had myopia, and didn't have any systemic disease. The patient required trabeculectomy despite being treated with topical glaucoma eyedrops and twice with laser trabeculoplasty. (A) Fundus photograph and optical coherence tomograph show slight inferior retinal nerve fiber layer (RNFL) thinning. (B) Standard automated perimetry shows possible field defect progression along the superior arcuate area. (C) Anterior segment photo of the patient, 1 month after surgery. The patient's IOP was controlled only after glaucoma surgery.

로 인해, 수술 후 안압상승 정도를 간과하여(삼출로 인한 부정확한 안압 측정) 녹내장성 시신경손상으로 이어진 증례들에 대해 발표하였다. Fig. 2에 소개된 증례를 비롯해 본 연구에서도 4명의 대상자가 굴절교정수술 후 스테로이드유발 녹내장으로 치료받았으며, 모두 녹내장수술을 받았다.

본 연구 결과 결합조직질환 동반 비율이 비수술적 치료군에 비해 수술적 치료군에서 통계적으로 유의하게 높았으며 스테로이드 사용 이유도 동반된 결합조직질환의 치료를 위한 경우가 수술적 치료군에서 많았다. Gaston et al¹⁵은 결합조직질환의 이환이 섬유주 구조 변화의 원인이 될 수 있으며, 장기간 전신스테로이드제 사용의 누적된 효과 또한 원인일 수 있다고 보고하였다. Dammacco¹⁶과 Carli et al¹⁷도 전신홍반루푸스에서의 스테로이드유발녹내장을 전신 스테로이드 사용의 부작용으로 설명하였다. 비록 전신 스테로이드 사용은 국소 스테로이드보다 스테로이드유발 녹내장을 일으킬 가능성이 적은 것으로 보고되어 있지만,⁴ 결합조직질환의 경우와 같이 치료를 장기적으로 지속할 경우, 누적되는 전신 스테로이드제의 악영향을 간과할 수 없을 것으로 생각된다.

본 연구의 대상자들 역시 장기적인 전신 스테로이드 치료를 시행하던 중 안압이 상승하여 안과에 의뢰된 경우가 많았으며 이 중 대부분이 포함되어 있던 수술적 치료군은 평균 51.39 ± 93.58 개월간의 스테로이드 치료로 평균 5.88 ± 6.03 개월 스테로이드 치료를 받았던 비수술적 치료군에 비해 오랜 기간 스테로이드 치료를 받았다. 두 군의 차이는 단변량 회귀분석에서 통계적으로 유의하였으나($p=0.003$) 두 군의 스테로이드 투여 방법에서도 차이가 있었기 때문에(수술적 치료군은 전신 스테로이드, 비수술적 치료군은 점안제 비율이 높았음) 스테로이드 사용 기간에 대한 분석에 주의가 필요해 보인다. 앞서 언급되었듯이 전신 스테로이드가 국소 스테로이드제에 비해 안압을 상승시킬 위험이 떨어지기 때문에,⁴ 짧은 기간의 국소 스테로이드 치료와 장기기간의 전신 스테로이드 치료가 비슷한 정도로 안압상승에 기여할 수도 있다. 따라서 두 군의 스테로이드 투여 방법이 고정(control)되지 않은 상태에서 스테로이드 치료 기간의 비교는 그 의미가 제한적일 것이다. 또한 전신 스테로이드 치료를 받은 환자들은, 유지 용량이 내과적 치료 방침에 따라 지속적으로 변화하였으며, 중단하였다가 전신질환이 악화되면 다시 시작하거나, 약제 종류를 변경하는 등 본 연구에서 분석된 것보다 다양한 변수가 존재하였다. 따라서 스테로이드 사용력이 녹내장수술 결정의 위험인자로 작용하는지에 대해 향후 추가적인 검토가 필요할 것으로 보인다.

장기적인 전신 스테로이드 사용의 문제는 결합조직질환에만 국한되어 있지 않다. Sugiyama et al¹⁸은 항암치료와

스테로이드치료를 병행한 15명의 소아혈액암 환자의 87%에서 안압이 21 mmHg 이상으로 상승된 것을 보고한 바 있다. 따라서 장기간 전신 스테로이드제를 요하는 질환에서 특히 안압상승, 시신경손상 여부 등 안과적 경과 관찰을 면밀히 관찰해야 할 것으로 보인다.

본 연구의 제한점으로 환자군이 적다는 점($n=50$), 후향적 연구이며 피험자를 무작위로 배정하지 않았다는 점, 그리고 대부분 의뢰된 환자를 보는 병원이기에 스테로이드 중단이나 비수술적 치료로 호전된 경우는 제외되어 선택의 오류를 가지고 있다는 한계점이 있다. 또한 과거 연구에서는 스테로이드유발녹내장의 수술적 치료군의 비율이 1-5%⁴로 제한적이었던 것에 반해(Sihota et al¹, 26.5%) 본 연구에서는 수술적 치료군이 56%, 보존적 치료군이 44%로 확인되어 추후 더 많은 환자군을 대상으로 한 연구가 도움될 것으로 보인다. 포도막염이 동반된 수술적 치료군 5안, 비수술적 치료군 2안에 대해서는 스테로이드제 사용 전 안압에 특이 이상이 없었다는 점을 사전에 확인하였으나 안압상승의 원인으로 스테로이드와 포도막염을 완벽히 감별하기는 어려운 점이 있었다.

스테로이드 제제는 알레르기결막염, 포도막염, 공막염, 백내장수술 후 염증 조절 등 안과적 목적을 비롯해 결합조직질환, 혈액암 등과 같은 전신질환 치료 목적으로 다방면에서 사용되고 있다. 특히 젊은 나이, 근시, 초기 시신경손상, 결합조직질환/아토피를 비롯한 전신동반질환, 장기간 스테로이드 치료력이 스테로이드에 의한 안압상승 시 녹내장 수술을 필요로 하는 위험인자가 됨을 알고, 더 주의 깊게 경과 관찰하여 향후 치료를 결정하는 데 참고할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Sihota R, Konkal VL, Dada T, et al. Prospective, long-term evaluation of steroid-induced glaucoma. *Eye (Lond)* 2008;22:26-30.
- 2) Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)* 2006;20:407-16.
- 3) Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al. Steroid-induced glaucoma: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol* 2020;65:458-72.
- 4) Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res* 2012;47:66-80.
- 5) Becker B, Mills DW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1963;70:500-7.
- 6) Rubin B, Taglienti A, Rothman RF, et al. The effect of selective laser trabeculoplasty on intraocular pressure in patients with intra-vitreous steroid-induced elevated intraocular pressure. *J Glaucoma* 2008;17:287-92.
- 7) Phulke S, Kaushik S, Kaur S, Pandav SS. Steroid-induced glaucoma: an avoidable irreversible blindness. *J Curr Glaucoma Pract*

- 2017;11:67-72.
- 8) Busool Y, Mimouni M, Vainer I, et al. Risk factors predicting steroid-induced ocular hypertension after photorefractive keratectomy. J Cataract Refract Surg 2017;43:389-93.
 - 9) Gupta S, Shah P, Grewal S, et al. Steroid-induced glaucoma and childhood blindness. Br J Ophthalmol 2015;99:1454-6.
 - 10) Nuyen B, Weinreb RN, Robbins SL. Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. J AAPOS 2017;21:1-6.
 - 11) Iwao K, Inatani M, Tanihara H, Japanese Steroid-Induced Glaucoma Multicenter Study Group. Success rates of trabeculotomy for steroid-induced glaucoma: a comparative, multicenter, retrospective cohort study. Am J Ophthalmol 2011;151:1047e-56.
 - 12) Fini ME, Schwartz SG, Gao X, et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. Prog Retin Eye Res 2017;56:58-83.
 - 13) Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2011;118:1989-94.e2.
 - 14) Hamilton DR, Manche EE, Rich LF, Maloney RK. Steroid-induced glaucoma after laser in situ keratomileusis associated with interface fluid. Ophthalmology 2002;109:659-65.
 - 15) Gaston H, Absolon MJ, Thurtle OA, Sattar MA. Steroid responsiveness in connective tissue diseases. Br J Ophthalmol 1983;67:487-90.
 - 16) Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. Clin Exp Med 2018;18:135-49.
 - 17) Carli L, Tani C, Querci F, et al. Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity. Clin Rheumatol 2013;32:1071-3.
 - 18) Sugiyama M, Terashita Y, Hara K, et al. Corticosteroid-induced glaucoma in pediatric patients with hematological malignancies. Pediatr Blood Cancer 2019;66:e27977.

= 국문초록 =

스테로이드유발녹내장에서 녹내장 수술적 치료의 위험인자

목적: 스테로이드유발녹내장 환자에서 최대 약물 치료나 레이저섬유주성형술 치료에도 안압이 조절되지 않아 녹내장 수술적 치료가 필요했던 경우에 대한 위험인자를 분석하고자 한다.

대상과 방법: 2012년 1월부터 2015년 12월까지 스테로이드유발녹내장으로 수술적 치료를 받은 28안, 수술적 치료 없이 최대 약물 치료와 레이저섬유주성형술로 안압이 조절된 22안, 총 50안을 대상으로 후향적 분석을 하였다. 치료 시작 당시의 인구학적 정보를 비롯하여 안과적 검사 측정치, 안과적 혹은 전신적 동반질환 유무, 스테로이드 사용력을 통해 녹내장 수술적 치료 결정의 위험인자를 분석하였다.

결과: 단변량 회귀분석에서 유의한 결과를 보인 7개의 위험인자에 대해 시행한 다변량 회귀분석에서는 평균 망막신경섬유층두께와 스테로이드 치료 기간은 통계적 유의성이 떨어졌으며($p=0.876$, $p=0.068$), 나이와 초기 안압은 다변량 회귀분석 모델에 따라 통계적 유의성을 보이기도 하였으며($p=0.040-0.278$, $p=0.016-0.201$), 근시, 수직 시신경유두함몰비, 전신 동반질환은 녹내장 수술적 치료 결정과 통계적으로 유의한 결과를 보였다($p=0.019$, $p=0.011-0.039$, $p=0.022$).

결론: 스테로이드유발녹내장에서 어린 나이, 근시, 초기 시신경손상 정도, 동반된 전신질환(전신홍반성 루푸스, 류마티스 관절염 등의 결합조직질환과 아토피), 스테로이드 치료 기간이 녹내장 수술적 치료의 위험인자로 확인되었다. 이는 스테로이드유발녹내장 환자의 예후 예측과 보다 더 적극적인 치료를 요하는 환자를 선별하는 데 도움이 될 것으로 보인다.

〈대한안과학회지 2021;62(1):91-99〉

정도훈 / Doh Hoon Chung

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Seoul St.
Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea