빅 데이터를 이용한 뚜렛증후군 환자와 관련된 안과적 임상양상의 유병률 조사

Prevalence of Ophthalmic Manifestations Related to Tourette Syndrome Based on Big Data

정도희 · 이수정

Do Hee Jung, MD, Soo Jung Lee, MD, PhD

인제대학교 해운대백병원 안과

Department of Ophthalmology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Purpose: To investigate the prevalence of ophthalmic manifestations in patients with Tourette syndrome using big data based on samples extracted from the Health Insurance Review and Assessment Service.

Methods: The study participants included Korean patients under the age of 18 years who had received a Tourette syndrome diagnostic code (F95.2) between January 1, 2012, and December 31, 2016. Ophthalmic manifestations reported to be related to Tourette syndrome such as tic disorder, blepharospasm, involuntary gaze abnormality, and strabismus were selected as ophthalmic clinical diagnostic codes; amblyopia and refractive errors that had never been investigated in conjunction with Tourette syndrome were also selected. Prevalence was investigated using big data.

Results: A total of 3,643 Tourette syndrome patients (2,777 men and 866 women) were included in the study. The number of patients receiving a tic disorder diagnostic code was 3,643 (100%); blepharospasm, 48 (1.3%); involuntary gaze abnormalities, 9 (0.2%); and strabismus, 109 (3%). In addition, the number of patients receiving an amblyopia diagnostic code was 29 (0.8%), and the number of patients with a refractive errors code was 1,306 (35.8%).

Conclusions: Tourette syndrome can be accompanied by several ophthalmic manifestations. Thus, cooperation between a neuropsychiatrist and an ophthalmologist, and regular ophthalmological examinations, are considered necessary.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(9):1269-1273

Keywords: Big data, Blepharospasm, Gaze abnormality, Tic disorder, Tourette syndrome

뚜렛증후군은 1885년 프랑스 신경과 의사인 Geroges Gilles de la Tourette에 의해 처음 기술되었는데, 18세 이전에 발

생하는 갑작스럽고 짧은 불수의적인 운동 틱과 음성 틱을 특징으로 하는 질환으로 과잉행동이나 강박-충동 행동을 동반할 수도 있다고 한다. 틱의 형태는 다양한데, 이마나 얼굴을 찡그리거나 눈썹을 들어올리는 행동, 눈 깜빡이기 등과 같은 운동 틱, 특정 단어나 구문을 반복적으로 발음하는 동어반복증, 남의 말을 그대로 따라하는 반향언어, 저속한 언어를 말하는 외설증 등의 음성 틱의 형태로 나타나게 된다. 뚜렛증후군은 나이가 들수록 호전되는 경향이 있고 심하지 않은 경우에는 스트레스를 줄여주고 심리적 지지 치료를 병행함으로써 호전을 보일 수 있다. 하지만 증상이 심하고 오래가는 경우에는 약물치료를 병행하게 된다.¹ 뚜

■ Received: 2020. 11. 19. ■ Revised: 2021. 5. 21.

■ Accepted: 2021. 8. 20.

■ Address reprint requests to **Soo Jung Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Inje University Haeundae Paik Hospital, #875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: 82-51-797-2310, Fax: 82-51-797-2030
E-mail: kris9352@hanmail.net

* 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.

렛증후군과 관련되어 틱 장애와 함께 눈꺼풀연축, 불수의적 주시 이상 및 사시를 포함한 여러 가지 안과적 소견들에 관하여 해외에서는 보고된 적이 있으나^{2,4} 국내에서는 상기 내용에 대한 연구가 없었다. 따라서 저자들은 빅 데이터 분석을 이용하여 국내에서 뚜렛증후군으로 진단 받은 환자를 대상으로 동반된 안과적 이상 소견을 포함한 진단명의 빈도를 조사하였다.

대상과 방법

본 연구는 한미약품 데이터 사이언스 빅 데이터를 사용하였다. 한미약품 데이터 사이언스 빅 데이터는 심평원에서 연구자 편의를 위하여 표본을 추출하여 외부에 제공하는 데이터셋으로 1년마다 매년 데이터가 갱신된다. 데이터셋은 전국 환자 표본자료(National Patient Sample)에서 2012년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 국내 전체 환자의 3% 정도의 표본을 추출한 약 150만 명 중에서 뚜렛증후군 진단코드(F95.2)를 받은 18세 이전의 환자를 대상으로 하였다. 진단명은 제7차 개정 한국질병사인 분류 코드에 따라 분류하였다.

본 연구와의 비교를 위하여 기존 문헌에서 뚜렛증후군과 관련되었다고 보고된 틱 장애, 눈꺼풀연축, 불수의적 주시 이상, 사시를 이상 코드로 선정하여 빈도를 조사하였고 기존 문헌에서는 조사된 적이 없는 약시와 굴절이상의 빈도도 조사하였다.^{2,4} 진단코드는 다음과 같다.

틱 장애 진단코드는 F95.0 (일과성 틱 장애), F95.1 (만성 근육 또는 음성 틱 장애), F95.8 (기타 틱 장애), F95.9 (틱 장애)이다. 눈꺼풀연축의 진단 코드는 G24.5 (눈꺼풀연축)이다. 불수의적 주시 이상의 진단 코드는 H51.8 (기타 안운동 장애), H51.9 (안운동의 장애), H55 (눈떨림 및 기타 불규칙적 안운동)이다.

사시의 진단 코드는 H49.8 (기타 마비성 사시), H49.9 (마비성 사시), H50.01 (A형 내사시), H50.02 (V형 내사시), H50.08 (기타 공동 내사시), H50.09 (내사시, 조절성 내사시, 유아 내사시, 이차성 내사시), H50.11 (A형 외사시), H50.12 (V형 외사시), H50.18 (기타 공동 외사시), H50.19 (외사시, 감각 사시, 이차성 외사시), H50.20 (상사시), H50.21 (하사시), H50.29 (수직 사시, 분리된 수직 편차, 사시), H50.30 (간헐성 내사시), H50.32 (간헐성 외사시), H50.39 (간헐성 사시), H50.40 (회선 사시), H50.42 (내사시 내 조절성 구성 요소), H50.48 (기타 사시, 공동 사시, 미세각 사시), H50.68 (기타 기계적 사시, 유착으로 인한 사시, 상세불명의 기계적 사시), H50.69 (기계적 사시), H50.88 (기타 명시된 사시), H50.9 (사시)를 포함하였다.

약시의 진단 코드는 H53.00 (박탈성 약시), H53.01 (반사성 약시), H53.02 (사시성 약시), H53.09 (약시)였으며, 굴절 이상 진단코드는 H52.6 (굴절의 기타 장애), H52.7 (굴절의 장애), H52.1 (근시), H52.0 (원시), H52.20 (불규칙 난시), H52.21 (규칙 난시), H52.22 (난시)를 포함하였다. 본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며 본원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다 (IRB 승인 번호: 2020-07-018).

결 과

2012년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지의 기간으로 조사가 되었으며, 총 3,643명의 뚜렛증후군 환자가 연구 대상으로 포함되었다. 성별은 남성이 2,777명, 여성이 866명이었으며, 년도별로 각각 2012년에는 865명, 2013년에는 743명, 2014년에는 719명, 2015년에는 662명, 2016년에는 654명의 환자가 포함되었다.

본 연구에서 선정한 안과적 이상 관련 진단코드를 각각 살펴보면 틱 장애 진단코드를 가진 환자 수는 3,643명으로 100%였고, F95.0 (일과성 틱 장애) 825명(22.6%), F95.1 (만성 근육 또는 음성 틱 장애) 1,123명(30.8%), F95.8 (기타 틱 장애) 422명(11.6%), F95.9 (틱 장애) 1,558명(42.8%)의 분포를 보였다.

눈꺼풀연축 진단코드를 받은 환자 수는 48명(1.3%)이었다. 세 번째로 불수의적 주시 이상 진단코드의 경우 9명(0.2%)이었으며, 사시 진단 코드를 받은 환자 수는 109명(3%)이었다. 마비성 사시 진단코드를 가진 환자 수는 2명(0.1%), 내사시 진단코드는 17명(0.5%), 외사시 진단코드는 33명(0.9%), 수직 사시는 1명이었다(Table 1).

약시 진단코드를 가진 환자수는 29명(0.8%)이었으며, 굴절이상 진단코드를 가진 환자수는 1,306명(35.8%)이었다. 굴절이상 진단코드의 경우 크게 네 종류로 분류하였는데, 근시 진단코드를 가진 환자 수는 576명(15.8%), 원시 진단코드는 98명(2.7%), 난시 진단코드는 560명(15.4%)이었으

Table 1. Distributions of each diagnosis code in 109 patients with strabismus code

Diagnosis code	Value
Paralytic strabismus	2 (0.1)
Esotropia	17 (0.5)
Exotropia	33 (0.9)
Vertical strabismus	1
Intermittent strabismus	14 (0.4)
Others	57 (1.6)

Values are presented as number (%).

며 기타 굴절의 장애 진단코드를 가진 환자 수는 96명(2.6%)이었다. 단, 각각의 세부 진단코드 환자 수의 경우, 1명의 환자당 2개 이상의 진단코드가 들어간 경우도 포함되었다.

고 찰

뚜렛증후군은 여러 가지 운동 틱과 한 가지 이상의 음성 틱을 동반하는 질환으로 유병률은 약 1%이고 학령기 아동의 경우는 1,000명당 3-8명으로 알려져 있다. 남성이 여성보다 더 흔하여 남녀비는 2:1에서 4:1 정도로 보고되고 있다.⁵ DSM-5의 진단 기준에 따르면 1) 다수의 운동 틱과 한 가지 또는 그 이상의 음성 틱이 질병 경과 중 일부 기간 동안 나타나며, 두 가지 틱이 반드시 동시에 나타날 필요는 없으며, 2) 틱 증상은 빈도에 있어서 악화와 완화를 반복하지만 처음 틱이 나타난 시점으로부터 1년 이상 지속되고, 3) 18세 이전에 발병한 경우이며, 4) 장애는 자극제 같은 물질의 생리적 효과나 다른 의학적 상태로 인한 것이 아닐 경우 진단할 수 있다.⁵ 지금까지 뚜렛증후군과 관련된 안과적 이상으로는 틱 장애를 포함하여 눈꺼풀연축, 불수의적 주시 이상과 사시 등이 알려져 있다.^{2,4}

뚜렛증후군은 전두엽 혹은 기저핵의 병변으로 인한 것으로 생각되나 아직 정확한 기전은 밝혀지지 않았다.¹ 기저핵은 선조체라고도 칭하며 부분적으로 시상을 둘러싸고 있고, 대뇌피질과 백질에 의해 둘러싸여 있으며 운동을 통제하는 기능을 담당한다. 신경전달물질 특히, 도파민계의 불균형도 뚜렛증후군의 원인으로 추측되며 도파민억제제가 치료 효과가 있다는 사실이 이를 뒷받침한다.⁶

틱은 피질-선조체-시상-피질(cortico-striato-thalamo-cortical [CSTC]) 회로의 기능이상과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며, 시상에서의 신호방출이 부조화하게 되어 전두엽이 과도하게 활성화되며 CSTC 회로 내에서 운동과 안와전두 부분의 상호작용에 혼란을 초래하게 되어서 증상을 일으키는 것으로 생각된다.⁷

불수의적 주시 이상은 안구운동발작(oculogyric crisis)을 의미하며, 긴장성 안구 편위로 이어지는 외안근의 경련을 뜻한다. 각 경련은 몇 초에서 몇 시간까지 지속될 수 있고, 발작은 몇 주에서 몇 달까지 지속되는 경우도 있을 수 있다.⁸ 눈꺼풀연축과 불수의적 주시 이상은 헌팅턴 무도병, 특발성 기저핵 석회화와 진행행상마비 같은 추체외로계 질환을 가진 환자들에서 관찰된다. 추체외로계는 피질하핵과 기저핵을 의미하며 운동활동에 영향을 준다.⁹

Bollen et al¹⁰은 28명의 뚜렛증후군 환자에서 신속눈운동, 주시 및 원할추종운동을 연구하였고 정상이었다고 하

였다. Tatlipinar et al²은 뚜렛증후군으로 진단된 16명 환자에서의 안과적 임상 소견을 보고하였는데, 16세 이하의 환자들로 분석되었으며 평균 연령은 11.5세였다. 안과적 소견으로는 눈의 틱 장애가 11명(68%)으로 그중 7명이 뚜렛증후군의 초기 증상이었으며, 눈꺼풀연축은 틱 장애에 포함하여 기술되었고 9명(56.3%)으로 단일 임상 소견으로는 가장 높은 비율을 차지한다고 하였다. 불수의적 주시 이상은 2명(12.5%)이었으며, 사시는 3명(18.8%)에서 관찰되었고 간헐외사시가 1명, 부분조절내사시가 2명이었다. Jankovic and Stone³은 뚜렛증후군으로 진단된 156명의 환자들 중 틱 장애는 156명 모두 동반하며 틱 장애를 간대성 틱(clonic tic)과 근긴장이상성 틱(dystonic tic)으로 나누었는데, 간대성 틱의 경우 156명(100%), 근긴장이상성 틱은 89명(57%)을 차지한다고 하였다. 간대성 틱은 100 ms 미만의 된눈움직임(jerk-like movement)을 뜻하고, 근긴장이상성 틱은 느리고 300 ms보다 길게 지속되지만 고정된 자세는 취하지 않는다.¹¹ 또한 불수의적 주시 이상이 43명(27.6%)으로 가장 흔하였고 눈꺼풀연축은 23명(14.7%)이었다. 근긴장이상성 틱이 동반된 경우에만 불수의적 주시 이상과 눈꺼풀연축이 관찰되고, 근긴장이상성 틱 환자에서 주의력결핍 과잉행동증후군과 머리 및 목외상의 유병률이 높다고 하였다.³

Szejkó et al⁴은 207명의 뚜렛증후군 환자들을 분석하였고 소아는 7-11세로 131명이었으며 성인은 50세 이하였다. 근긴장이상성 틱은 153명(73.9%)에서 관찰되었고 그중 소아는 96명(46.4%)이었다. 눈꺼풀연축은 129명(62.3%)이었고 불수의적 주시 이상은 70명(33.8%)이었다.

본 연구에서는 뚜렛증후군 환자 중 틱 장애 진단코드를 가진 환자 수는 100%였으며, 눈꺼풀연축 진단코드는 1.3%, 불수의적 주시 이상 진단코드는 0.2%, 사시 진단 코드를 받은 환자 수는 3%였다. 또한, 약시 진단코드를 받은 환자수는 0.8%, 굴절이상 진단코드는 35.9%였다. 일반 인구군에서 틱장애는 약 1.0-20.4%,¹² 눈꺼풀연축은 약 0.01-0.1%,¹³ 사시는 약 1.9-3.8%,^{2,14} 약시는 약 0.7-3.3%,¹⁵ 굴절 이상은 약 70%의 유병률로,¹⁶ 연구 대상 및 방법에 따라 다양하게 보고되고 있다.

본 연구에서는 다른 보고와 마찬가지로 뚜렛증후군 환자에서 정상 인구군에 비하여 눈꺼풀연축의 진단 코드를 받은 환자 수의 비율이 높았다. 눈꺼풀연축은 40대와 60대 사이가 호발연령이기 때문에 18세 이전의 뚜렛증후군 환자에서 눈꺼풀연축이 1.3%라는 것은 가장 흔한 안과적 이상이라는 것을 뒷받침해준다. 눈꺼풀연축의 경우 타 논문들을 살펴보면 틱 장애의 분류에 포함하여 보고하고 있는 논문이 있는 반면,^{2,4} 틱 장애에 포함하지 않고 개별적인 임상증상으로 유병률을 보고한 논문이 있었다.³ 틱은 갑작스럽고,

빠르며, 반복적이고, 비율동적인 운동 또는 음성이 나타나는 것으로 정의할 수 있으며 거의 모든 근육에서 나타날 수 있기 때문에, 눈꺼풀연축의 경우 일종의 운동 틱에 포함할 수 있을 것으로 생각된다.

Tatlipinar et al²은 뚜렛증후군에서 사시 유병률을 유일하게 보고하였는데 뚜렛증후군 환자 16명 중에 사시가 18.8%로 높은 유병률을 보인다고 하였지만, 해당 연구에 참여된 환자의 숫자가 16명으로 적었기 때문에 본 연구와 비교하기는 힘들 것으로 생각된다.

본 연구는 한국질병사인분류 코드에 따라 진단 코드를 조사하였고 틱 장애, 눈꺼풀연축, 불수의적 주시 이상, 사시, 약시, 굴절이상의 여섯 가지 큰 범주에 대해서 결과 보고를 진행하였으며, 큰 진단 범주에 속한 개별 진단 코드의 환자 수는 알 수 있었으나 세부적인 분석을 시행하지 못하였고 불수의적 주시 이상의 진단 코드가 없어서 불규칙적 안운동과 눈떨림으로 대체하였다는 한계점을 가지고 있다. 또한 불수의적 주시 이상 환자 중 일부는 사시를 가지고 있을 가능성도 있다. 전안부 이상, 시신경과 망막이상 등의 본 논문에 포함되지 않은 다른 안과적 진단코드의 경우 한국질병 사인 진단코드에 잡힌 코드가 너무 방대하여 특정 진단 코드를 잡기가 힘든 부분이 있어 본 연구에 포함되지 못하였다는 것과 전체 인구가 아닌 3%의 표본 집단을 대상으로 하였다는 한계점이 있다. 또한 빅 데이터를 이용한 연구 자체가 질병코드를 이용하여 분석하는 것으로 연구집단의 분모에 속하는 환자들이 임상적으로 확진이 아닐 수도 있다는 점이 한계점으로 생각된다. 약시 및 굴절이상의 경우, 뚜렛증후군 환자에서 유병률을 보고한 연구가 없어 추후 관련 유병률에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 하지만 본 연구는 빅 데이터 분석을 이용하여 국내에서 처음으로 뚜렛증후군으로 진단 받은 환자들을 대상으로 동반된 안과적 이상 소견을 포함한 진단명의 빈도를 보고하였고, 기존 보고와 비교해보고자 하였다는 것에 의미를 찾을 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1184-92.
- 2) Tatlipinar S, Iener EC, Ilhan B, Semerci B. Ophthalmic manifestations of Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:223-6.
- 3) Jankovic J, Stone L. Dystonic tics in patients with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1991;6:248-52.
- 4) Szejko N, Jakubczyk A, Dunalska A, Janik P. Dystonic tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 2019;53:335-40.
- 5) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013;81-5.
- 6) Robertson MM. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Br J Psychiatry* 1989;154:147-59.
- 7) Leckman JF, Bloch MH, Smith ME, et al. Neurobiological substrates of Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:237-47.
- 8) Poston KL, Frucht SJ. Movement disorder emergencies. *J Neurol* 2008;255 Suppl 4:2-13.
- 9) Lee J, Muzio MR. Neuroanatomy, extrapyramidal system. StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554542/>. Accessed 2020 November 6.
- 10) Bollen EL, Roos RA, Cohen AP, et al. Oculomotor control in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1081-3.
- 11) Jankovic J. Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin* 1997;15:267-75.
- 12) Knight T, Steeves T, Day L, et al. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol* 2012;47:77-90.
- 13) Valls-Sole J, Defazio G. Blepharospasm: update on epidemiology, clinical aspects, and pathophysiology. *Front Neurol* 2016;7:45.
- 14) Hashemi H, Pakzad R, Heydarian S, et al. Global and regional prevalence of strabismus: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Strabismus* 2019;27:54-65.
- 15) Fu Z, Hong H, Su Z, et al. Global prevalence of amblyopia and disease burden projections through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020;104:1164-70.
- 16) Schiefer U, Kraus C, Baumbach P, et al. Refractive errors. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:693-702.

= 국문초록 =

빅 데이터를 이용한 뚜렛증후군 환자와 관련된 안과적 임상양상의 유병률 조사

목적: 뚜렛증후군 환자와 관련된 안과적 임상양상의 유병률을 빅 데이터를 이용해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 국내에서 2012년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 뚜렛증후군 진단코드(F95.2)를 받은 18세 이전의 환자들을 대상으로 하였다. 뚜렛증후군과 관련되었다고 보고된 안과적 임상 양상인 틱 장애, 눈꺼풀연축, 불수의적 주시 이상, 사시와 더불어 조사된 적이 없었던 약시와 굴절이상을 안과적 임상 코드로 선정하여 심평원에서 추출한 표본을 바탕으로 한 빅 데이터를 이용하여 빈도를 조사하였다.

결과: 총 3,643명의 뚜렛증후군 환자가 연구 대상으로 포함되었으며 남자가 2,777명, 여자가 866명이었고, 틱 장애는 3,643명(100%), 눈꺼풀연축 진단코드를 받은 환자 수는 48명(1.3%)이었으며 불수의적 주시 이상 진단코드는 9명(0.2%), 사시 진단 코드를 받은 환자 수는 109명(3%)이었다. 또한, 약시 진단코드를 가진 환자수는 29명(0.8%)이었으며, 굴절이상 진단코드를 가진 환자수는 1,306명(35.8%)이었다.

결론: 뚜렛증후군은 여러 안과적 이상을 동반할 수 있으므로 신경정신과 의사와 안과 의사의 협력과 정기적인 안과검진이 필요할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2021;62(9):1269-1273〉

정도희 / Do Hee Jung

인제대학교 해운대백병원 안과
Department of Ophthalmology,
Inje University Haeundae Paik Hospital