



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

석사학위논문

염증성 장질환 환자의 안과적 합병증;
전향적 단일기관 단면연구



제주대학교 대학원

의 학 과

이 혜 진

2015년 2 월

**Ophthalmologic Manifestations in Patients with
Inflammatory Bowel Disease;
A Prospective Single Center
Cross Sectional Study**

Hye Jin Lee, M.D

(Supervised by professor Hyun Joo Song)



February, 2015

Department of Ophthalmology

GRADUATE SCHOOL

JEJU NATIONAL UNIVERSITY


염증성 장질환 환자의 안과적 합병증;
전향적 단일기관 단면연구

지도교수 송 현 주

이혜진

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2014년 12월

 제주대학교 중앙도서관
이혜진의 의학석사 학위논문을 인준함

심사 위원장 김흥업 (印)

위 원 송현주 (印)

위 원 정진호 (印)

제주대학교 대학원

2014년 12 월

**Ophthalmologic Manifestations in Patients with
Inflammatory Bowel Disease;
A Prospective Single Center
Cross Sectional Study**

Hye Jin Lee, M.D
(Supervised by professor Hyun Joo Song)

**A thesis submitted in partial fulfillment of the requirement for
the degree of Master in medicine
(Department of Ophthalmology)**



This thesis has been examined and approved.

Doctoral Committee:

Professor Heung Up Kim Chairman
Professor Hyun Joo Song
Professor Jinho Jeong

Department of Ophthalmology

GRADUATE SCHOOL

JEJU NATIONAL UNIVERSITY

목차

Abstract	-----	1
서론	-----	3
대상 및 방법	-----	5
결과	-----	11
고찰	-----	17
참고문헌	-----	24
국문요약	-----	27



ABSTRACT

Background: Inflammatory bowel disease (IBD) including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) has been reported in various ophthalmologic manifestations such as uveitis, episcleritis and chorioretinitis. However, there has been little report about ophthalmologic manifestations in IBD patients of Korea.

Methods: The aim of this study is to evaluate the prevalence of ophthalmologic manifestations with IBD. A total of 61 patients were examined between May 2013 and October 2014. We performed full ophthalmologic examinations including visual acuity, intraocular pressure, refraction, slit lamp biomicroscopy, fundus photography, tear breakup time, and Schirmer test I.

Results: The number of CD patients was 36 (59.0%) and UC 25 (41.0%). The mean age of the patients was 34 ± 16 years (range 13-77 years) and disease duration was 45.3 ± 23.9 months (range 2-264 months). Ophthalmologic manifestations were positive in 44 cases (72.1%) (CD 25, UC 19). Most common complication was dry eye syndrome, in 35 patients (57.4%) (CD 20, UC 15). The prevalence of dry eye syndrome in healthy control group, matching for sex and age, was 21.3% ($p=0.002$). Blepharitis was diagnosed in 15 (CD 7, UC 8), iritis in 3 (CD 2, UC 1), episcleritis in 1 (CD), iritis with optic disc swelling in 1 (CD) and serous retinal detachment in 1 patient (UC). CD patients exhibited: rates of remission (63.9%), mild (27.8%), moderate (8.3%), and severe activity (0%). UC patients showed: remission (52.0%), mild (16.0%), moderate (28.0%), and severe activity (4.0%). However, there was no correlation between IBD disease activity and ophthalmologic complications.

Conclusions: Ophthalmologic manifestations were high (72.1%) in IBD patents. There was a higher rate of dry eye syndrome in IBD (57.4%) compared to healthy control group (21.3%). Significant ocular inflammation such as uveitis and serous retinal detachment occurred in 5.6% of CD and 4.0% of UC patients. Evaluation of the eye should be a routine component in IBD patients.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Ophthalmology, Dry eye syndrome



서론

염증성 장질환(inflammatory bowel disease)은 남녀 동등하게 발생하는 원인불명의 만성 질환이다.^{1,2} 특히 북미와 북유럽에서의 유병률이 높으며, 만성적인 병의 경과를 보이고, 피부, 관절, 간, 눈 등에 장외증상(extraintestinal manifestations)을 보인다.¹⁻⁵

안과적 합병증은 3.5%에서 43%까지 다양하게 보고되고 있는데, 크론병에서 더 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.^{3,6-9} 안과적 합병증은 일차성, 이차성, 그리고 우연히 발견한 안질환(coincidental)으로 나눌 수 있는데, 일차성은 병의 활동성과 관련되어 발생하고, 스테로이드 치료나 수술 치료로 호전된다.³ 이차성은 스테로이드 유발 백내장이나 공막염에 의한 공막연화증(scleromalacia) 발생 등 일차성 안질환의 결과로 발생하는 것을 말한다. 우연히 발견한 안질환은 환자가 평소 안과적 증상을 느끼지 못하고 있다가 안검진에서 발견된 결막염이나 건성안(dry eye syndrome) 등이 포함된다. 안과적 합병증의 병의 경과와 기저 염증성 장질환의 병의 경과와 그 정도를 같이 하는 경우가 많다고 알려져 있는데, 지금까지 알려진 안과적 합병증은 안검부종, 안검염, 결막염, 상공막염, 공막염, 각막염, 백내장, 포도막염, 맥락막염, 시신경염, 허혈성 시신경병증, 망막색소상피이상, 황반부종, 황반출혈, 망막박리 등이다.^{10,11}

Taylor SR et al¹² 은 이 중 가장 흔한 합병증은 상공막염, 공막염, 포도막염 세가지로, 상공막염이 29%에서 발병하고 염증성 장질환의 활동기에 발생하여 활동성의 지표가 된다고 하였다. 공막염은 18%에서 발생하고, 포도막염은

17%에서 나타난다고 하였다.¹² 또 다른 보고에서는 상공막염이 7.7% , 포도막염 11.5%, 공막염은 발생하지 않았고, 망막색소상피 박리가 11.5%, 시신경염은 3.8%에서 보여 후안부 이상이 전안부에 비해 적게 발생한다고 하였다.⁹ 또한 우연히 발견된 건성안이 50.0%, 스테로이드 유발 후낭하 백내장이 30.7%, 결막염이 3.8%에서 발견되었다.⁹

그러나 위의 보고들은 서양에서의 연구 결과이고, 현재까지 국내에서는 염증성 장질환 환자의 안과적 합병증에 대한 연구는 없었다. 따라서 본 연구는 염증성 장질환인 크론병과 궤양성 대장염 환자에게 병발하는 안과적 합병증에 대해 전향적 단일기관의 단면연구를 하여 안과 검진의 필요성에 대해 알아보고자 하였다.



대상 및 방법

1. 대상

2013년 5월부터 2014년 10월까지 제주대학병원 소화기내과에서 염증성 장질환으로 진단받고 입원하였거나 외래에서 경과관찰 하는 환자 중 본인 (미성년자인 경우 보호자)이 연구에 대한 설명을 듣고 정보활용동의서를 작성한 환자들을 대상으로 전향적으로 조사하였다. 역학적으로 환자의 성별, 연령, 과거력, 염증성 장질환 종류, 질병이환 기간, 염증성 장질환의 치료제, 안과적 합병증 동반 유무와 종류, 안과적 질환이 있을 경우 치료 유무 등을 조사하였다.

본 연구는 제주 대학교 병원의 임상시험심사위원회 (IRB)로부터 연구 프로토콜 (IRB No. 2013-05-011)을 승인 받았고, 모든 환자의 정보는 임상시험 전 서면 동의를 받았다.

2. 염증성 장질환의 진단

염증성 장질환은 제주대학병원 소화기내과 전문의 4명이 환자의 임상 증상과 내시경, 영상학적, 조직학적 검사로 진단하였다. 크론병의 질병활성도는 National Cooperative Crohn's Disease Study에서 제시한 Crohn's Disease Activity Index에

의거하여 분류하였고,^{13,14} 궤양성 대장염은 Mayo score 또는 partial Mayo score 에 따라 분류하였다.^{15,16}

3. 안과 검사 프로토콜

한 명의 숙련된 안과 전문의(L.H.J)가 안과 증상, 안과적 기왕력을 문진하였고, 동일한 검사기구로 정해진 프로토콜에 따라 안과 검사를 실시하였다. 이전 안외상, 굴절교정수술을 포함한 안과적 수술을 받은 경우는 연구대상에서 제외시켰다.

모든 환자는 한식표준 5M 용 시시력표(Dr.Hahn's standard test chart, 한 의료기 제작사, Seoul, Korea)로 양안 나안시력과 교정시력을 각각 측정하였고, 비접촉식 공기안압계(KT 800, Kowa, Tokyo, Japan)로 안압을 측정하였다. 세극등현미경 검사로 안검의 상태, 안검부종 유무, 각막, 결막, 상공막, 공막, 전방, 수정체, 앞 유리체 상태를 정밀히 검사하였다. 무산동 안저카메라(VX 10, Kowa, Tokyo, Japan)를 이용하여 양안 안저를 각각 촬영하여 시신경 모양과 색깔, 망막, 혈관염, 맥락망막염, 망막박리, 색소상피 이상 등의 여부를 판정하였다. 안저 촬영에서 망막이나 시신경의 이상이 의심되는 경우에는 양안 산동하여 도상검안경으로 다시 검사하였으며, 필요한 경우 형광안저촬영(fluorescein angiography, Visucam NM/FA, Carl Zeiss Meditec, Jena, Thüringen, Germany)이나

빛간섭단층촬영(optical coherent tomography, Cirrus HD-OCT 4000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)을 시행하여 질환을 진단하였다. 또한 제 1 안위에서의 안구정렬 상태와 두눈운동, 한눈운동 검사를 시행하여 안구운동장애 여부를 판단하였다. 시신경염의 진단을 위하여 동공반응검사, 교대불빛검사를 실시하여 구심성동공장애 여부를 관찰하고, 필요한 경우 이시하라 색각검사(Ishihara's test for color deficiency, 24 plates edition, 2005, Kanehara & Co, Ltd, Tokyo, Japan)를 시행하였다.

건성안의 진단은 The Korean Corneal Disease Study Group 에서 제시한 바와 같이 (1) 건성안의 주관적 증상 - 건조감, 이물감, 통증, 작열감, 흐리게 보임의 존재; (2) 건성안의 객관적 소견- 눈물막 파괴시간(tear break-up time, TBUT)이 5 초 이하이거나 Schirmer test I 에서 5 mm 이하인 경우 또는 Oxford grading¹⁷ 방법을 이용한 플루오레신 형광염색에 의한 각막 염색 여부와 정도를 측정하여 적어도 주관적 증상 한가지와 객관적 소견이 한가지 이상 존재할 경우 건성안으로 진단하였다.¹⁸ 주관적 증상만 있거나, 객관적 소견만 존재할 경우 건성안 진단에서 제외하였다.

TBUT 는 플루오레신 형광 염색용 종이(Fluorescein Paper Strip, Haag-Streit AG, Switzerland) 를 이용하여 환자의 하안검 결막낭에 바르고 환자에게 세 번 눈을 깜박이게 하여 염색약이 눈물층에 충분히 퍼지도록 하였다. 그 이후에는

깜박거리지 않게 하고 코발트 블루 필터를 넣은 세극등현미경으로 각막 전체를 넓게 비추어 마지막 깜빡인 시간부터 눈물층에 균열이 생겨 검은 점이 처음 나타나는 시간을 초 단위로 측정하였다(Fig. 1). 본 연구에서는 이를 한 눈에 2 회 반복하여 평균값을 사용하였다.

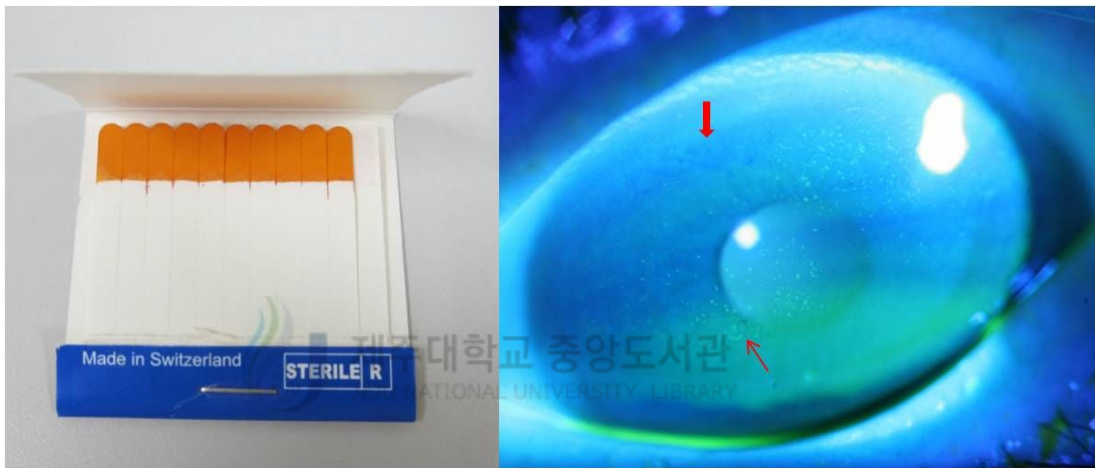


Figure 1. Fluorescein paper strip (left) and tear break up time test (right). Red arrows indicate the tear break up points and punctate corneal erosions.

Schirmer test I 은 정면을 보게 한 후 점안마취를 하지 않고 5 mm X 35 mm 크기의 표준여과지(Whatman No.41 filter paper) 한 쪽 끝을 5 mm 접어 하이측 1/3 지점에 건 후 결막낭 안으로 들어가게 하고 각막에 닿지 않도록 위를 보게 한 상태에서 눈을 감도록 한 후 5 분 뒤 눈물의 번짐 정도를 mm 로 표시하였다(Fig 2).

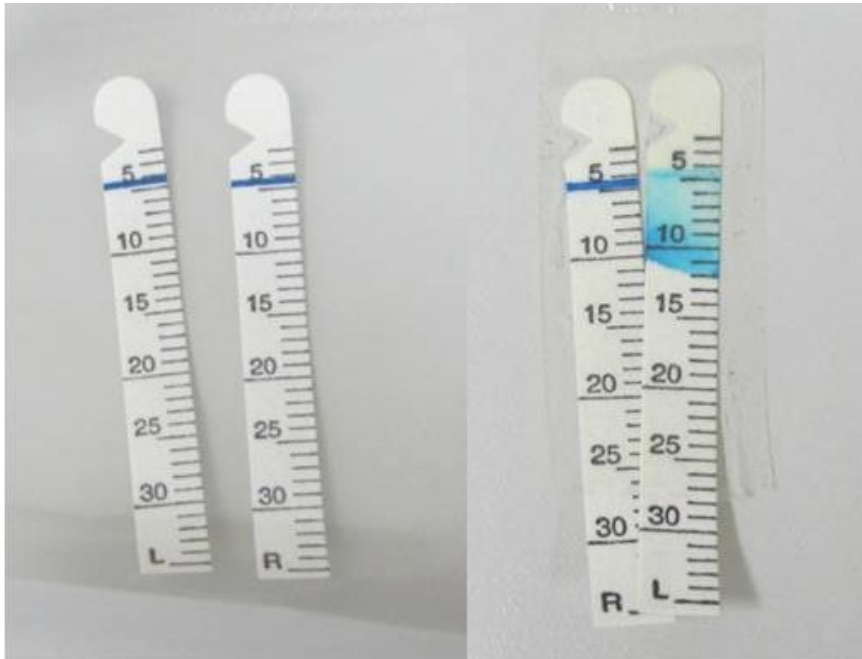
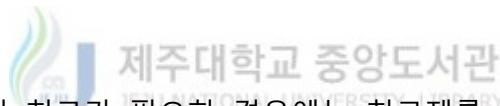


Figure 2. Whatman No.41 filter paper for Schirmer test I.



안과 질환이 있어 치료가 필요한 경우에는 치료제를 처방하여 투약 후 질환의 호전 여부를 검사하였다.

4. 건성안 증후군의 대조군 설정

이전 외국의 보고에서 염증성 장질환 환자에서 건성안 환자의 비율이 현저히 높았기 때문에 한국인에서도 건성안에 대한 비교를 위하여 본 연구의 염증성 장질환 환자와 연령과 성별을 맞춘 대조군을 설정하였다. 대조군은 단순 시력 저하 또는 굴절교정수술 상담을 위하여 제주대학병원 안과에 내원한 환자로 건성안을 동반하는 전신질환이 없고, 건성안을 유발 시키는 복용 약물이 없으며,

이전 안과적 수술의 기왕력이 없는 환자를 대상으로 하였다. 61 명의 대조군에게 위에 서술한 건성안 진단 기준 검사에 맞추어 문진과 안과 검사를 시행하였다.

5. 통계 분석

자료의 분석은 SPSS 18.0 프로그램(Statistical package for the Social Science, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하여 염증성 장질환 환자의 연령, 성별, 안과적 합병증 유무 등을 평균과 비율로 표시하였으며, 연속 변수는 평균과 표준 편차로 기술하였으며, 두 군 간의 비교는 Chi-square test 을 사용하여 분석하였고 환자수가 5 이하인 경우 Fisher's exact test 를 사용하였다. p 값이 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.



결과

1. 환자

전체 연구 대상에 포함된 61 명의 환자 중 크론병이 36 명(59.0%), 궤양성 대장염이 25 명(41.0%)이었고, 남자 37 명, 여자 24 명이었다. 환자의 평균 연령은 34 ± 16 세(범위 13-77)였고, 평균 질병이환 기간은 45.3 ± 23.9 개월(범위 2-264)이었다. 평균 연령은 궤양성 대장염 환자에서 44 ± 15 세였는데, 27 ± 13 세인 크론병에 비하여 통계적으로 유의하게 높았고($p < 0.01$), 치료제로 azathioprine 을 사용한 비율은 크론병에서 77.8%로 36.0%인 궤양성 대장염에 비하여 높았다($p < 0.01$).



이 두 항목을 제외하고 성비, 질병이환 기간, 치료제로 5-aminosalicylic acid (5-ASA)와 코르티코스테로이드, infliximab 을 사용한 환자수, 안과 질환을 동반한 환자수, 안과 치료를 시행한 환자수에서는 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Demographic Characteristics of 61 IBD Patients Underwent Ophthalmologic Examination

	Total (N=61)	CD (N=36)	UC (N=25)	<i>p</i> -value
Median age(years)	34±16	27±13	44±15	0.00
Male(%)	37(60.1%)	25(69.4%)	12(48.0%)	0.09
Disease duration(months)	45.3±23.9	37.1±20.3	57.2±32.7	0.10
Treatments				
5-ASA	56(91.8%)	34(94.4%)	22(88.0%)	0.37
Corticosteroids	29(47.5%)	16(44.4%)	13(52.0%)	0.56
Azathioprine	37(60.1%)	28(77.8%)	9(36.0%)	0.00
Infliximab	10(16.4%)	6(16.7%)	4(16.0%)	0.94
No. of patients with ophthalmologic problems	44(72.1%)	25(69.4%)	19(76.0%)	0.57
Need for ophthalmologic treatment	24(39.3%)	13(36.1%)	11(44.0%)	0.40

IBD: inflammatory bowel disease, CD: Crohn's disease, UC: ulcerative colitis, 5-ASA :5-aminosalicylic acid

2. 염증성 장질환의 중증도

염증성 장질환 환자들이 안과로 의뢰되었을 당시 질병활성도는 관해기가 36 명(59.0%)이었고, 경증이 크론병 10 명, 궤양성 대장염 4 명(23.0%)이며, 중등도 이상의 환자는 크론병 3 명, 궤양성 대장염 8 명으로 총 11 명(18.0%) 이었다. 관해, 경도, 중등도, 중증 질병활성도의 비율은 크론병과 궤양성 대장염간에 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. Disease Activity of Inflammatory Bowel Disease

No. of patients	CD (CAI)	UC (Mayo or partial mayo score)	<i>p</i> -value*
Remission	23(63.9%)	13(52.0%)	0.353
Mild	10(27.8%)	4(16.0%)	0.362
Moderate	3(8.3%)	7(28.0%)	0.075
Severe	0(0%)	1(4.0%)	0.410

* Fisher's exact test, CD: Crohn's disease, CAI: Crohn's disease activity index, UC: ulcerative colitis

3. 안과적 합병증

염증성 장질환 환자에서 안과적 이상은 44 명(72.1%)에서 발견되었는데, 크론병 25 명(69.4%), 궤양성 대장염 19 명(76.0%)이고 남자 25 명, 여자 19 명으로 크론병과 궤양성 대장염 간의 안과적 이상의 동반 빈도 차이는 없었다. 건성안이 가장 흔한 합병증으로 염증성 장질환 환자 35 명(57.4%)에서 나타났고, 안검염이 15 명(24.6%), 우연히 발견된 백내장이 4 명(6.6%), 홍채염 3 명(4.9%), 과거 맥락망막염을 의심할 수 있는 맥락망막반흔이 3 명(4.9%), 상공막염 1 명(1.6%), 시신경염 1 명(1.6%), 장액 맥락망막박리를 1 명(1.6%)에서 발견하였다(Table 3). 특히 시력저하를 유발할 수 있는 홍채염, 상공막염, 시신경염, 장액 맥락망막박리는 5 명(8.2%)에서 나타났다.



Table 3. Ophthalmologic Manifestations of IBD Patients

	Total(N=61)	CD (n=36)	UC(n=25)	<i>p</i> -value
Anterior segment				
Dry eye syndrome	35(57.4%)	20(55.6%)	15(60.0%)	0.73
Blepharitis	15(24.6%)	7(19.4%)	8(32.0%)	0.26
Cataract	4(6.6%)	2(5.6%)	2(8.0%)	1
Iridocyclitis	3(4.9%)	2(5.6%)	1(4.0%)	1
Episcleritis	1(1.6%)	1(2.8%)	0(0%)	1
Posterior segment				
Chorioretinal scar	3(4.9%)	1(2.8%)	2(8.0%)	0.56
Optic neuritis	1(1.6%)	1(2.8%)	0(0%)	1
Serous retinal Detachment	1(1.6%)	0(0%)	1(4.0%)	0.41

IBD: inflammatory bowel disease, CD: Crohn's disease, UC: ulcerative colitis

안과 치료가 필요했던 24 명(크론병 13 명, 궤양성 대장염 11 명, 남 15 명, 여 9 명)의 평균 연령은 35±13(범위 13-70)세였고, 이 중 19 명이 건성안에 대한 치료제로 인공누액을 사용하였으며, 심한 안검염으로 항생제 치료를 포함한 경우가 8 명이었다. 안검염이 있는 8 명의 환자 모두에게 건성안이 있었다. 백내장은 4 명 모두 우연히 발견된 백내장으로 후낭하 백내장이 특징인 스테로이드 유발 백내장은 아니었고, 이 중 3 명은 노인성 백내장이었으며, 나머지 1 명은 22 세 남자 환자로 단안 피질에 경도의 백내장이 있으나 시력에 영향을 주지 않는 경한 백내장이었다. 홍채염의 경우 3 명 모두 단안에서만 관찰되었으나, 이들 중 76 세 궤양성 대장염 여자 환자 한 명은 양안에 번갈아 발생하는 만성 홍채염으로 타안과에서 치료를 받았던 기왕력이 있었고, 양안 모두 과거 홍채염에 이환되었음을 추측할 수 있는 홍채색소상피가 수정체 앞 표면에서 관찰되었다(Fig 3).

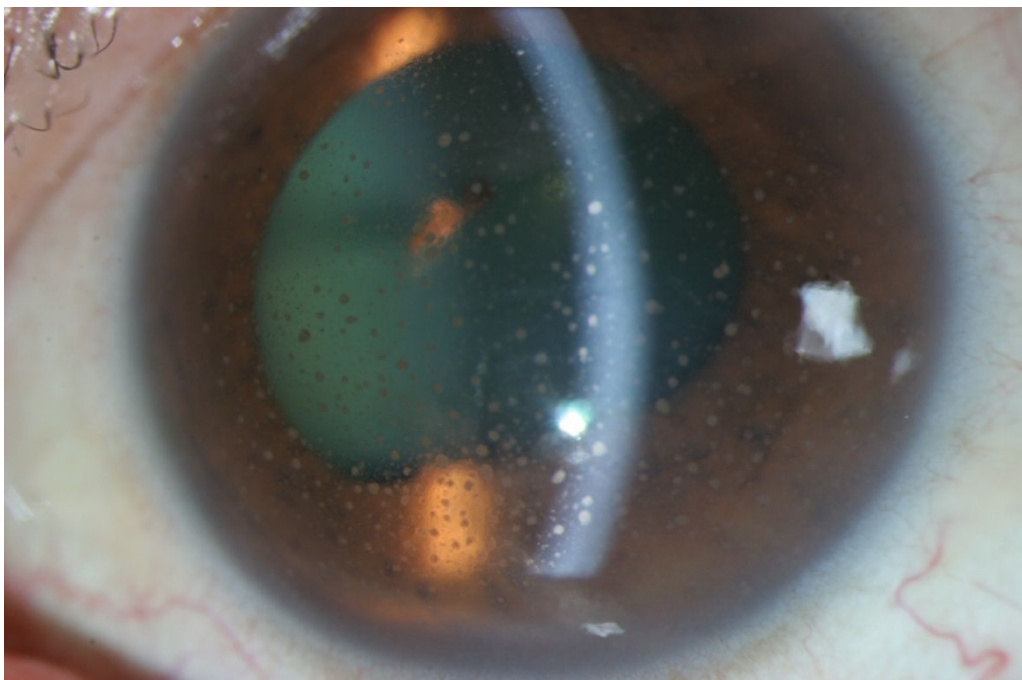


Figure 3. Anterior segment photography of a 76-year-old female patient with ulcerative colitis showed severe iritis in the left eye.

22 세 크론병 남자 환자는 홍채염이 있어 스테로이드 점안 후 홍채염이 소실되었고, 13 세 크론병 여자 환자는 홍채염과 시신경염이 함께 동반되어 있고 시력저하도 있었으나 치료 없이 1 주 경과 관찰 후 홍채염이 소실되었고, 1 달 후 시신경염도 호전되었으며 시력도 회복이 되었다. 장액 맥락망막박리가 있었던 39 세 궤양성 대장염 남자 환자도 치료하지 않고 2 달 뒤 저절로 장액 맥락망막박리가 사라지고 시력도 회복되었다. 상공막염이 있는 19 세 크론병 여자 환자는 스테로이드 점안제 2 주 사용 후 증상과 염증이 호전되었다.

건성안은 염증성 장질환 환자 61 명 중 총 35 명(57.4%)으로 크론병 20 명(55.6%), 궤양성 대장염 15 명(60.0%)이었고, 남자는 20 명(54.1%), 여자 15 명(62.5%)이었으며, 평균 연령은 35±15 세였다(Table 4). 대조군은 남자 30 명, 여자 31 명이었고, 평균 연령은 33±10 세였다. 대조군에서 건성안 환자는 13 명(21.3%)이었는데, 남자 4 명(13.3%), 여자 9 명(29.0%)이었고, 염증성 장질환에서 건성안 환자의 비율이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.002$).

Table 4. Comparison of Dry Eye Syndrome Between IBD patients and Healthy Control Groups

	IBD(N=61)	Control(N=61)	<i>p</i> -value
Prevalence(%)	35(57.4%)	13(21.3%)	0.002
Mean age	35±15	33±10	0.506
Sex(%)	37(60.7%)	30(49.2%)	0.275

고찰

염증성 장질환은 서양에서 더 호발 하지만 최근 우리나라에서도 발병률이 급증하고 있는 질환으로, 발병 원인과 병태생리가 아직 완전히 밝혀져 있지 않기 때문에 염증성 장질환과 안과적 합병증, 특히 어떤 안질환과 연관되어 발생하는가를 밝히는 것은 상당히 어렵다.^{19,20} 서양에서 안과적 합병증은 3.5%에서 43%까지 다양하게 보고되고 있는데, 지금까지 단일기관에서 전향적으로 조사한 연구는 드물었다.^{9,19,21} Felekis et al⁹ 가 60명의 그리스인 염증성 장질환 환자(크론병 23명, 궤양성 대장염 37명, 남 32명, 여 28명, 평균 49.5세)를 대상으로 시행한 단일기관 전향적 연구에서는, 26명(43%) 환자에서 안과적 합병증이 있었다(크론병 14명, 궤양성 대장염 12명, 남 12명, 여 14명). 건성안이 13명으로 전체 합병증의 50%로 가장 많았으며, 유병률이 11%인 대조군 276명(남 90명, 여 186명, 평균 51.9세)에 비해 염증성 장질환 환자에서의 건성안 비율이 높다고 하였다. 스테로이드 유발 백내장이 8명, 망막색소상피박리가 3명, 상공막염 2명, 홍채염 3명, 장액 맥락망막박리가 2명, 맥락막염, 혈관염, 시신경염이 각각 1명으로 본 연구에서 보다 스테로이드 사용에 따른 이차성 백내장뿐만 아니라 상공막염, 맥락막염 등의 심각한 안염증의 빈도가 높았다.

Cury et al¹⁹ 은 112명의 브라질인(크론병 48명, 궤양성 대장염 40명, 남 33명, 여 55명, 대조군 24명, 평균 41.0세)을 대상으로 지역 사회 기반 코호트 연구를 시행하였으며, 건성안으로 진단된 경우가 43%로 12%였던 대조군에 비하여 유병률이 높았다. 건성안 환자수가 많은 이유가 하루 3g 초과 사용하는 5-ASA와 연관된 것으로 추정한다고 하였다. 본 연구에서는 5-ASA를 사용한 경우가 91.8%였으나, 단면연구이기 때문에 연관성을 증명하기가 어려웠다.

또 다른 연구로 터키에서 시행된 염증성 장질환 환자 116명(크론병 20명, 궤양성 대장염 96명, 남 70명, 여 46명, 평균 40.6세)을 대상으로 12개월간 매달 환자에게 안과검진을 실시한 전향적 연구에 의하면, 34명(29.3%)에서 안과적 합병증이 있었는데 크론병에서 더 많이 발생한다고 하여(크론병 60.0%, 궤양성 대장염 22.9%), 두 군간에 차이가 없었던 본 연구와 결과가 상이하였다. 가장 흔한 합병증은 결막염으로 8.6%, 안검염 6.9%, 포도막염 5.2%, 백내장 5.2%, 상공막염 3.5%의 순으로 나타났고 건성안에 대한 조사는 이루어 지지 않았다.²¹

본 연구에서는 우리나라 제주지역에 국한하여 61명(크론병 36명, 궤양성 대장염 25명, 남 37명, 여 24명, 대조군 61명, 평균 34.1세)을 대상으로 하였으며, 안과적 합병증이 72.1%로 다른 나라에 비하여 높게 나타났는데, 그 중 건성안이 대부분을 차지하였다(79.5%). 본 연구에서는 크론병과 궤양성 대장염 간에 안과적 합병증 발생률의 차이는 없었다(Table 3).

건성안이 가장 흔한 합병증으로 전체 환자의 57.4%에서 나타나 기존의 43-50%라는 보고와 비슷하게 나타났다.^{9,19} 그러나 건성안에 대한 진단 기준이 각 연구마다 달라서 해석하는데 주의가 필요하다. 그리스 연구에서는 눈물막 파괴시간이 10초 이하, 로즈벵갈 염색을 시행하여 3점 이상인 경우, Schirmer test I 에서 5분간 5.5 mm 미만인 경우를 비정상적으로 정의하고 이 세가지 중 하나라도 이상이 있을 때 건성안으로 진단하였다.⁹ 브라질 연구는 눈물막 파괴시간이 10초 이하, 로즈벵갈 염색을 시행하여 3점 이상인 경우, Schirmer test I 에서 5분간 10 mm 미만인 경우를 비정상적으로 정의하고 역시 이 세가지 중 하나라도 이상이 있을 때 건성안으로 진단하였으나, 이 연구의 대조군은 24명으로 표본수가 작다는 문제가 있었다.¹⁹

본 연구에서는 건성안의 주관적 증상이 반드시 있고, 눈물막 파괴시간이 5초 이하이거나 Schirmer test I 에서 5분간 5 mm 이하인 경우 또는 플루오레신 형광 염색에 의한 각막 염색이 되어야 건성안으로 진단하였기 때문에 위의 두 보고에 비해 기준이 더 엄격하였다. 대조군의 건성안 유병률은 그리스는 11%, 브라질 12%, 본 연구에서 21.3%으로 나타나 우리나라에 건성안 환자가 상대적으로 비율이 높은 것으로 나타났다. 그러나 본 연구의 대조군은 굴절교정수술을 위하여 내원한 환자들이 다수 포함되어 있었는데, 이 들 중 콘택트렌즈를 사용하는 경우가 많았으며, 건성안이 렌즈에 의해 유발될 수 있으므로 유병률이 대조군에서 과

장되어 나타날 가능성이 있는 선택 오류가 있을 수 있다.

본 연구의 결과를 Knox et al³ 등이 분류한 일차성, 이차성, 우연히 발견된 안질환으로 분류하여 보자면 일차성에 해당되는 홍채염 3명(4.9%), 상공막염 1명(1.6%), 장액 맥락망막박리 1명(1.6%), 시신경염 1명(1.6%)이었고, 일차성 합병증을 동반한 환자는 5명으로 전체 환자의 8.2%였다. 이 외에 과거 맥락망막염을 의심할 수 있는 맥락망막반흔이 3명(4.9%), 안과 검진 당시 전방과 앞유리체에 활동성 홍채염은 없으나 수정체 전면에 홍채색소가 남아있어 과거 홍채염에 이환 되었음을 유추할 수 있는 경우도 3명(4.9%)이 있었다. Linssen²² 등은 정상인에서 홍채염을 포함한 급성 앞포도막염의 평생 누적 발생률이 0.2%이고 추정할 수 있는 경우까지 포함할 경우 0.4%라고 보고하였는데, 본 연구가 단면연구임에도 불구하고 활동성 홍채염이 4.9%, 과거 홍채염에 이환 되었음을 유추할 수 있는 환자가 4.9%로 염증성 장질환에서 발생률이 높았다. 그러나 이차성 합병증인 스테로이드 유발 백내장이나 녹내장, 공막연화증은 한 명도 없었다. 이는 연구에 포함된 환자수가 적고, 단면적 전향적 연구여서 경과관찰 기간이 짧고, 코르티코스테로이드를 사용하는 환자수가 29명(47.5%)으로 적고, 스테로이드 사용 용량과 기간이 짧으며, 비교적 경한 질병활성도를 가지기 때문일 것으로 추측한다.

본 연구에서 우연히 발견된 안질환이 가장 많았으며 건성안이 25명(57.4%), 안검염 15명(24.6%), 백내장 4명(6.6%), 알러지 결막염 2명(3.3%), 외사시 1명(1.6%),

결막결석 1명(1.6%), 원인미상의 단안 시신경위축 1명(1.6%)이 진단되었다. 우연히 발견된 백내장은 스테로이드 유발 백내장의 전형적인 형태인 양안 후낭하 백내장이 아니라 노인성 핵백내장 3명, 앞 쪽 피질에 경미한 혼탁 1명이었다. Jobling²³ 등은 스테로이드 유발 백내장은 투여 용량과 기간에 비례하여 발생하며 프레드니손을 10mg/day 이하로 1년 이하 복용하는 경우에는 백내장이 발생할 가능성이 적다고 하였으나, 개인차가 심하고, 어린이의 경우 더 낮은 용량에서 더 빨리 발생하는 경우가 많으므로 주의해서 사용해야 한다고 하였다. 그러므로 염증성 장질환 환자에서 코르티코스테로이드를 사용할 경우 백내장 발생의 가능성을 설명하고 정기적인 안과검진을 권유하여야 할 것이다.

질병 활성도에 따른 안염증의 빈도를 살펴보면 이 전 염증성 장질환의 질병활성도와 연관되어 발생한다고 알려진 상공막염, 공막염, 홍채염의 경우 본 연구에서는 상공막염 1명은 질병활성도가 경도에 해당되었고, 공막염 환자는 없었으며, 홍채염 3명은 경도 2명, 관해 1명이었다. 홍채염 환자 중 관해 상태인 환자가 시신경염과 병발하였다. 다만 장액 맥락망막박리가 있었던 궤양성 대장염 환자만이 중증이었다. Cury et al¹⁹ 의 연구 대상은 크론병의 경우 Crohn's Disease Activity Index가 250 초과인 환자와 궤양성 대장염은 Truelove & Witt's activity에서 중등도 이상인 환자가 59%나 되는데도 포도막염 2%, 상공막염 1%이고, 공막염, 시신경염, 장액 맥락망막박리와 같은 심각한 합병증은 없다고 하였다. 본 연구에서

는 질병활성도 기준이 브라질 연구와는 다르나 중등도 이상의 환자가 11명 (18.0%) 뿐이었음에도 홍채염이나 망막박리, 시신경염과 같은 심한 안염증이 발병하였다는 점을 볼 때 질병활성도와 안과적 합병증의 연관이 적을 것으로 추정하였다.

본 연구는 단일 지역, 단일기관에서 전향적으로 철저한 안과 검사를 시행하였으나 몇 가지 한계점을 지니고 있다. 염증성 장질환 환자수가 적었고, 소화기내과에서 과거에 진단받고 오랜 약물치료로 질병활성도가 안정화 된 경우가 많았고, 단면 연구이기 때문에 소화기내과를 방문하였을 당시 환자를 대상으로 안과 검진을 시행하다 보니 안과적 증상이 없는 환자도 다수 포함되었다. 또 궤양성 대장염 환자는 입원하는 비율이 낮고 증상 자체가 경미하여 안과검사를 거부하는 경우가 많아 누락되는 환자가 많았다. 한국인 염증성 장질환 환자의 유병률이 인구 10만 명 당 크론병 11.24명, 궤양성 대장염 30.87명으로 궤양성 대장염 환자가 많은데, 본 연구에서는 크론병 환자 비율이 더 높았던 점, 젊은 환자가 많고 평균 질병이환 기간과 관찰 기간이 짧았던 점, 한국인에서 질병의 임상양상이 외국에 비해 경한 점, 한국인에서 염증성 장질환이 약물에 반응을 잘 하는 점 등 인종간의 차이 등의 변수가 있을 것으로 생각한다.²⁰ 앞으로 본 연구보다 더 많은 환자들을 대상으로 경과관찰 기간을 길게 하고, 1-2달 마다 정기적인 안과검진을 시행하여 질병활성도와 안과적 질환의 연관 여부, 오랜 약물치료로 인한 스

테로이드 유발 백내장이나 녹내장과 같은 이차성 합병증의 발생, 사용 약물과 안과적 합병증의 연관성에 대해서도 연구가 필요하겠다. 아울러 염증성 장질환의 활동기에 있으면서 안과적 증상이 있는 환자에 대한 추가적인 조사가 필요하다. 그러나 이러한 한계점에도 불구하고 본 연구가 염증성 장질환 환자의 안과적 합병증을 단일기관에서 전향적으로 단면 연구한 우리나라 최초의 보고라는데 의의가 있다고 생각한다.

결론적으로 염증성 장질환 환자에게 안과적 합병증이 동반되는 경우는 72.1%로 많고, 가장 흔한 안질환은 건성안이며, 대조군에 비해 건성안의 유병률이 높았다. 8.2%에서는 시력저하를 야기하는 심각한 안염증을 동반하였다. 그러므로, 염증성 장질환의 진단 당시 철저한 안과 검진과 더불어 안과적 증상이 없거나 경미하고, 질병활성도가 관해 또는 경도일지라도 정기적인 안과 경과관찰을 시행한다면 안염증의 조기 발견, 조기 치료를 통해 비가역적인 시력 저하를 방지하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Ernst BB, Lowder CY, Meisler DM, et al. Posterior segment manifestations of inflammatory bowel disease. *Ophthalmology* 1991;98:1272-1280.
2. Ruby AJ, Jampol LM. Crohn's disease and retinal vascular disease. *Am J Ophthalmol* 1990;110:349-353.
3. Knox DL, Schachat AP, Mustonen E. Primary, secondary and coincidental ocular complications of Crohn's disease. *Ophthalmology* 1984;91:163-173.
4. Amati L, Caradonna L, Jirillo E, et al. Immunological disorders in inflammatory bowel disease and immunotherapeutic implications. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:313-325.
5. Kornbluth AA, Sachar DB, Salomon P. Crohn's disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease : Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Vol 2. 6th. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998:1708-1734.
6. Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003;48:663-676..
7. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, et al. National cooperative Crohn's disease study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914-920.
8. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-412.

9. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:29-34.
10. Baiocco PJ, Gorman BD, Korelitz BI. Uveitis occurring after colectomy and ileal-rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1984;29:570-572.
11. Stenson WF. Inflammatory bowel disease. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al. *Textbook of gastroenterology*, Vol 2. 3rd. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins;1999:1775-1839.
12. Taylor SR, McCluskey P, Lightman S. The ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:538-544.
13. Winship DH, Summers RW, Singleton JW, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: study design and conduct of the study. *Gastroenterology* 1979;77:829-842.
14. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17 (Suppl. 2): 11-17.
15. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
16. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1660-1666.
17. Bron A, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-650.

18. Hyon JY, Kim HM, Lee D, et al. Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. *Korean J Ophthalmol* 2014;28:197-206.
19. Cury DB, Moss AC. Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1393-1396.
20. Kim ES, Kim WH. Inflammatory bowel disease in Korea: Epidemiological, genomic, clinical, and therapeutic characteristics. *Gut Liver* 2010;4:1-14.
21. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, et al. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1027-1030.
22. Lissen A, Rothova A, Valkenburg HA, et al. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2568-2578.
23. Jobling AI, Augusteyn RC. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clin Exp Optom* 2002;85: 61-75.

국문 요약

배경: 염증성 장질환인 크론병과 궤양성 대장염은 원인 미상의 만성 염증으로 장외증상이 발생할 수 있는데, 그 중 안과적 합병증으로는 포도막염, 상공막염, 맥락망막염 등이 동반될 수 있다. 그러나 현재까지 국내에서는 염증성 장질환 환자의 안과적 합병증에 대한 연구는 없었다. 본 연구는 염증성 장질환 환자에게 병발하는 안과적 합병증에 대해 전향적 단일기관의 단면연구를 하여 안과 검진의 필요성에 대해 알아보고자 하였다.

방법: 2013년 5월부터 2014년 10월까지 제주대학교병원 소화기내과에서 염증성 장질환으로 진단받은 환자 중 동의서를 작성한 61명을 대상으로 전향적으로 조사하였다. 역학적으로 환자의 성별, 연령, 과거력, 염증성 장질환 종류, 질병이환 기간, 염증성 장질환의 치료제, 안과적 합병증 동반 유무와 종류, 안과적 질환이 있을 경우 치료 유무 등을 조사하였다. 한 명의 숙련된 안과 전문의가 안과 증상, 안과적 기왕력을 문진하였고, 동일한 검사기구로 정해진 프로토콜에 따라 시력, 안압, 굴절검사, 세극등현미경검사, 안저검사, 눈물막 파괴시간, Schirmer test I 을 포함한 안과검진을 시행하였다.

건성안의 유병률을 비교하기 위하여 염증성 장질환 환자와 연령과 성별을 맞춘 61명의 대조군을 설정하고 동일한 안과 검사를 시행하였다.

결과: 크론병이 36 명 (59.0%), 궤양성 대장염이 25 명 (41.0%)이었고, 남자 37 명, 여자 24 명 이었다. 환자의 평균 연령은 34 ± 16 세(범위 13-77)였고, 평균 질병이환 기간은 45.3 ± 23.9 개월(범위 2-264)이었다. 염증성 장질환 환자에서 안과적 이상은 44 명(72.1%)에서 발견되었는데, 크론병 25 명(69.4%), 궤양성 대장염 19 명(76.0%)이고 남자 25 명, 여자 19 명으로 크론병과 궤양성 대장염 간의 안과적 이상의 동반 빈도 차이는 없었다. 건성안이 가장 흔한 합병증으로 염증성 장질환 환자 35 명(57.4%)(크론병 20 명, 궤양성 대장염 15 명)에서 나타났고, 21.3%였던 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 유병률이 높았다($p=0.002$). 안검염이 15 명(24.6%)(크론병 7 명, 궤양성대장염 8 명), 홍채염 3 명(4.9%)(크론병 2 명, 궤양성 대장염 1 명), 상공막염 크론병 1 명(1.6%), 시신경염과 홍채염이 동반되었던 경우 크론병 1 명(1.6%), 장액 맥락망막박리를 궤양성 대장염 1 명(1.6%)에서 발견하였다. 안과 내원 당시 질병활성도는 크론병의 경우 관해기 63.9%, 경도 27.8%, 중등도 8.3%, 중증 0% 이었고, 궤양성 대장염의 경우 관해기 52.0%, 경도 16.0%, 중등도 28.0%, 중증이 4.0% 였다. 그러나 질병활성도와 안과적 합병증간의 상관관계는 없었다.

결론: 염증성 장질환 환자에게 안과적 합병증이 동반되는 경우는 72.1%로 많고, 가장 흔한 안질환은 건성안이며, 대조군에 비해 건성안의 유병률이 높았다. 8.2%에서는 시력저하를 야기하는 심각한 안염증을 동반하였다(크론병 3명, 궤양성 대

장염 2명). 그러므로, 염증성 장질환의 진단 당시 철저한 안과 검진과 이 후 정기적인 안과 경과관찰이 필요하다.

주요어: 염증성 장질환, 크론병, 궤양성 대장염, 안과적 합병증, 건성안

