

## 갑상샘눈병증에서 마이봄샘 구조 변화에 미치는 요인 분석

### Risk Factors for Structural Changes in Meibomian Gland in Thyroid Eye Disease

김민재 · 양성원 · 박진환 · 이 화 · 백세현

Minjae Kim, MD, Sungwon Yang, MD, Jinhwan Park, MD, PhD, Hwa Lee, MD, PhD, Sehyun Baek, MD, PhD

고려대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** To investigate the effect of clinical activity score (CAS) and thyroid stimulating hormone receptor autoantibody (TSHR autoantibody) on structural changes in Meibomian gland in patients with thyroid eye disease (TED).

**Methods:** From March 2015 to February 2016, retrospective and cross-sectional studies were performed on patients diagnosed with TED. We investigated thyroid function, TSHR autoantibody (thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin [TBII] assay) status, duration of TED, CAS, and analyzed the Meibomian gland structure using a Lipiview interferometer® (TearScience Inc., Morrisville, NC, USA). We evaluated the degree of meibum expression (ME) and the tear film breakdown time by slit lamp microscopy.

**Results:** A total of 37 patients (13 males and 24 females) with TED were included in the study, and the mean age was  $43.8 \pm 13.3$  years. At the time of the study, 24 patients (64.9%) had hyperthyroidism, five patients (13.5%) had hypothyroidism, and eight patients (21.6%) had normal functioning. The mean CAS was  $1.86 \pm 1.74$  (0-7), nine patients (24.3%) were in the active group with  $\geq 3$  points of CAS, and 28 patients (75.7%) were in the inactive group with  $< 3$  points of CAS. The meiboscore was  $1.05 \pm 0.82$  in the upper eyelid, and  $0.76 \pm 0.76$  in the lower eyelid, with a significantly higher upper eyelid ( $p = 0.001$ ). The mean value of the TBII was  $6.11 \pm 11.35$  IU/L. Sixteen patients (43.2%) had TBII above the normal 1.5 value, and 21 patients (56.8%) had a normal TBII. The meiboscore of the upper eyelid was significantly higher when the TBII was higher than normal ( $p = 0.045$ ). CAS ( $r = 0.356$ ,  $p = 0.030$ ), ME ( $r = 0.379$ ,  $p = 0.021$ ), and TBII ( $r = 0.334$ ,  $p = 0.044$ ) were significantly associated with the meiboscore in the upper eyelid. Using multiple regression analyses, CAS ( $p = 0.010$ ) and TBII ( $p = 0.011$ ) were factors affecting the upper eyelid meiboscore, and CAS ( $p = 0.015$ ) and TBII ( $p = 0.038$ ) were factors affecting the lower eyelid meiboscore.

**Conclusions:** The structural loss of Meibomian glands in patients with TED was greater in the upper eyelid than lower eyelid, and CAS and TSHR autoantibody had an effect on the structural loss of the Meibomian gland.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(7):599-605

**Keywords:** Clinical activity score, Meibomian gland dysfunction, Meiboscore, Thyroid eye disease, Thyroid stimulating hormone receptor autoantibody

■ Received: 2018. 3. 22.      ■ Revised: 2018. 4. 30.

■ Accepted: 2018. 6. 20.

■ Address reprint requests to **Sehyun Baek, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Korea University Guro Hospital,  
#148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea  
Tel: 82-2-2626-1261, Fax: 82-2-857-8580  
E-mail: shbaek6534@korea.ac.kr

\* This study was supported in part by Alumni of Department of Ophthalmology, Korea University College of Medicine in 2018.

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

갑상샘눈병증은 자가면역질환으로 갑상샘자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 수용체에 대한 자가항체가 생성되어 안와지방, 외안근, 눈물샘 등 안와조직의 체액과 세포면역반응을 일으킨다.<sup>1</sup> 외안근과 안와지방조직의 염증 및 부종, 섬유화를 일으켜 이로 인해 안구돌출, 눈꺼풀후퇴, 제한근병증, 압박시신경증의 특징적인 증상을 보인다.<sup>2</sup> 대부분은 그레이브씨 갑상샘기능항진증과 연관되나 일부에서는 정상 갑상샘기능, 갑상샘기능저하증에서도 연관될 수 있다

© 2018 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.

고 알려져 있다.<sup>3</sup> 갑상샘눈병증 환자에서 건성안은 가장 흔한 안구 불편감의 원인으로 85%까지 동반되어 나타난다.<sup>4,5</sup> 현재까지 갑상샘눈병증에서 건성안의 발생기전은 명확히 밝혀져 있지 않지만 안구돌출, 눈꺼풀뒤당김, 눈꺼풀틈새폭 증가로 인한 각막 노출 및 눈물 증발 증가, T-cell 매개 면적으로 눈물샘의 손상, 눈물생성 감소 및 눈물 조성의 변화로 알려져 있다.<sup>6,7</sup> 최근에는 마이봄샘 기능 장애가 갑상샘눈병증에서 건성안의 발생 요인일 수 있음이 보고된 바 있으며,<sup>8</sup> Park et al<sup>9</sup>은 clinical activity score (CAS)가 높은 갑상샘눈병증 환자들에서 마이봄샘 기능 장애 발생률이 높았고 건성안의 유발 요인일 수 있다고 보고하였다.

현재까지 갑상샘눈병증에서 마이봄샘 기능 장애가 높은 유병률을 보이는 것에 대한 원인은 명확히 알려져 있지 않다. 특히 갑상선 호르몬 기능상태와 thyroid stimulating hormone receptor autoantibody (TSHR autoantibody) 같은 질병활성도 및 질병중등도와 연관 있는 지표와의 연관성에 대한 보고는 없었다. 따라서 갑상샘눈병증에서 마이봄샘 기능 장애 발생과 관련 있는 요인들에 대해 알아보고자 하였고, 특히 질병활성도와 질병중등도에 영향을 미칠 수 있는 갑상선호르몬 상태 및 TSHR autoantibody (Thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin [TBII] assay)가 마이봄샘 구조 변화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

2015년 3월부터 2016년 2월까지 본원에서 갑상샘눈병증으로 진단된 환자들을 대상으로 후향적, 단면조사 연구를 시행하였다. 갑상샘눈병증의 진단은 안구돌출, 눈꺼풀후퇴, 눈꺼풀내림 지연 등의 증상, 갑상선호르몬 이상, 전산화단층촬영 소견상 외안근과 안와 지방 비대의 특징적인 갑상샘눈병증 소견을 보이는 경우 중 2가지 이상을 만족하는 경우로 정의하였다.<sup>10</sup> 20세 미만, 60세 이상인 경우, 정맥이나 경구 스테로이드 치료 또는 방사선치료를 포함한 갑상샘눈병증에 대한 치료를 받은 경우, 눈꺼풀 온열 마사지나 전신항생제 치료를 포함한 마이봄샘 기능 장애에 대한 치료를 받은 경우, 조절되지 않는 전신 질환이 있는 경우, 이전의 안과 수술력, 눈꺼풀 외전이 어려운 경우, 플루레신이나 국소마취제에 알레르기 반응이 있는 경우는 이번 연구에서 제외하였다.

모든 환자들은 그레이브씨병의 유병 기간, CAS를 포함한 과거력에 대한 설문조사를 시행하였다. CAS는 2008년 European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) study 기준에 따라 평가하였고 3점 이상을 활동군으로 분류하였다.<sup>11</sup>

모든 환자들은 다음과 같은 순서로 검사를 시행하였다. 먼저 안구돌출도, 눈꺼풀틈새폭 측정을 하였다. 안구돌출도 측정은 Hertel 안구돌출계를 이용하여 측정하였고 눈꺼풀틈새폭은 위눈꺼풀테와 아래눈꺼풀테의 중심 사이의 거리를 측정하였다. 다음으로 Lipiview inferometer<sup>®</sup> (TearScience Inc., Morrisville, NC, USA)를 이용하여 마이봄샘 촬영을 시행하였다. 마지막으로 세극등현미경검사를 통해 눈물막과 피 시간과 마이봄샘 발현 정도를 평가하였으며 각 검사는 10분의 간격을 띄우고 시행하였다.

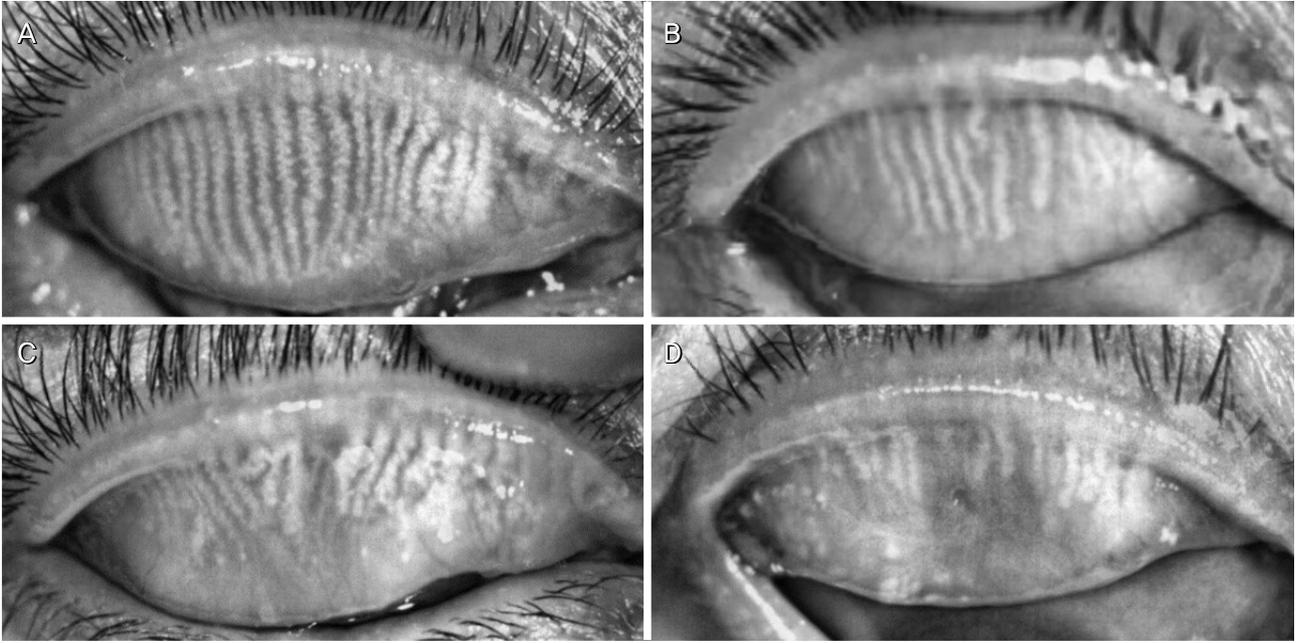
눈물막과 피 시간 측정은 형광검사지를 결막낭에 접촉시킨 후 피검자가 수 초간 몇 번 눈을 깜박이게 한 후 염색된 눈물막층에서 검은 점, 구멍, 또는 줄의 형태로 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지 시간을 세극등현미경의 코발트블루 광원을 이용하여 측정하였다.<sup>12</sup>

마이봄샘 발현(meibum expression, ME) 정도 측정 시 위 눈꺼풀과 아래눈꺼풀을 숙련된 안과 전문의가 지압하여 마이봄샘에서 나오는 분비물을 현미경으로 확인하여 분비물의 유무와 성질에 따라 정도의 압력으로 깨끗한 분비물이 나오면 0점, 정도의 압력으로 탁한 분비물이 나오는 경우 1점, 중등도 이상의 압력으로 탁한 분비물이 나오는 경우 2점, 중등 이상의 압력으로도 분비물이 나오지 않거나 치약 같은 분비물이 나오면 3점으로 분류하여 평가하였다.<sup>13</sup>

마이봄샘점수(meiboscore)는 비접촉식 Lipiview meibography를 이용하여 위눈꺼풀과 아래눈꺼풀에서 각각 측정하였다. 마이봄샘의 소실이 없는 경우 0, 총 마이봄샘 면적의 1/3 미만의 소실이 있는 경우 1, 1/3 이상 2/3 미만의 소실이 있는 경우 2, 2/3 이상의 소실이 있는 경우 3으로 점수화하였다(Fig. 1).<sup>14</sup>

갑상샘기능 평가는 Lipiview meibography를 시행한 날과 가장 가까운 시일에 시행된 TSH, free T4, TBII 검사 결과를 확인하여 평가하였다. TSH를 정상보다 낮은 경우, 정상인 경우, 정상보다 높은 경우로 나누었고, free T4 또한 정상보다 낮은 경우, 정상인 경우, 정상보다 높은 경우로 나누었다. TBII는 정상보다 높은 경우(1.5 IU/L 이상)와 정상인 경우로 나누어 평가하였다.<sup>15</sup>

통계분석은 SPSS for Windows ver. 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 두 눈 중 갑상샘눈병증을 진단받은 눈을 포함시켰고 양안을 갑상샘눈병증을 진단받은 경우에는 무작위적으로 한쪽 눈을 선택하였다. Spearman correlation test와 Pearson correlation test를 통해 마이봄샘점수와 연관성 있는 요인을 분석하였고, 인과관계가 있는 요인을 찾아내기 위해 multiple linear regression analysis를 시행하였다. TBII가 정상보다 높은 군과 정상인 군에서 마이봄샘점수의 차이가 있는지 알기 위해 Mann-whitney U test를



**Figure 1.** Representative cases of each grade of the meibomian gland changes. Changes in meibomian glands were scored using the following grades in each eyelid (meiboscore): (A) Grade 0, no loss of meibomian glands; (B) Grade 1, area loss was less than one third of the total meibomian gland area; (C) Grade 2, area loss was between one third and two thirds; (D) Grade 3, area loss was more than two thirds.

시행하였다. *p*-value값이 0.05 미만이면 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 본 연구는 고려대학교 구로병원의 연구윤리 심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받았다.

## 결 과

총 37명(37안)의 갑상샘눈병증 환자가 연구에 포함되었으며, 남자 13명(35.1%), 여자 24명(64.9%)이었다. 평균 나이는  $43.78 \pm 13.2$ 세(20-64세)였으며, 평균 그레이브씨병의 유병 기간은  $29.04 \pm 41.73$ 개월(0-180개월), 평균 갑상샘눈병증의 유병 기간은  $27.80 \pm 43.34$ 개월(0-180개월)이었다. 평균 CAS는  $1.86 \pm 1.74$  (0-7)였고 CAS 3점 이상의 활동군은 9명(24.3%), CAS 3점 미만의 비활동군은 28명(75.7%)이었다. 평균 안구돌출도는  $17.78 \pm 2.58$  mm, 평균 눈꺼풀틈새폭은  $9.70 \pm 2.07$  mm였다. 본원 내원 시 갑상샘 기능 검사 결과 갑상샘기능항진증 24명(64.9%), 갑상샘기능저하증 5명(13.5%), 정상 갑상샘기능 8명(21.6%)이었고 평균 TBII는  $6.11 \pm 11.35$  IU/L였다(Table 1).

평균 눈물막파괴 시간은  $4.24 \pm 2.23$ 초, 평균 ME는 위눈꺼풀  $1.38 \pm 0.98$ , 아래눈꺼풀  $1.38 \pm 0.95$ 였고 위눈꺼풀과 아래눈꺼풀의 유의한 차이는 없었다( $p=1.000$ , Table 2). 평균 마이봄샘점수는 위눈꺼풀  $1.05 \pm 0.82$ , 아래눈꺼풀  $0.76 \pm 0.76$ 이었으며 위눈꺼풀에서 유의하게 더 높게 나타났다

**Table 1.** TED patient baseline characteristics

Parameter	TED patients (n = 37)
Age (years)	$43.78 \pm 13.26$
Sex (n, %)	
Male	13 (35.1)
Female	24 (64.9)
Duration of GD (months)	$29.04 \pm 41.73$
Duration of TED (months)	$27.80 \pm 43.34$
CAS	$1.86 \pm 1.74$ (0-7)
Proptosis (mm)	$17.78 \pm 2.58$
PFH (mm)	$9.70 \pm 2.07$
Thyroid hormone state (n, %)	
Hyperthyroidism	24 (64.9)
Hypothyroidism	5 (13.5)
Euthyroidism	8 (21.6)
Thyroid hormone	
FreeT4 (ng/dL)	$1.78 \pm 0.84$
TSH ( $\mu$ IU/mL)	$1.68 \pm 3.22$
TBII (IU/L)	$6.11 \pm 11.35$

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation (range) or n (%) unless otherwise indicated.

TED = thyroid eye disease; GD = Graves' disease; CAS = clinical activity score; PFH = palpebral fissure height; FreeT4 = free tetraiodothyronine 4; TSH = thyroid stimulating hormone; TBII = thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin.

( $p=0.001$ , Table 2). 위눈꺼풀의 마이봄샘점수는 0: 9명(24.3%), 1: 19명(51.4%), 2: 7명(18.9%), 3: 2명(5.4%)의 분포를 보였고, 아래눈꺼풀의 마이봄샘점수는 0: 15명(40.5%), 1: 17명(45.9%), 2: 4명(10.8%), 3: 1명(2.7%)의 분포를 보였다.

위눈꺼풀의 마이봄샘점수와 연관 있는 요인은 CAS ( $r=0.356$ ,  $p=0.030$ ), ME ( $r=0.379$ ,  $p=0.021$ ), TBII ( $r=0.334$ ,  $p=0.044$ )였고 아래눈꺼풀의 마이봄샘점수와 연관 있는 요인은 없었다 (Table 3). 또한 위눈꺼풀의 ME와 CAS ( $r=0.496$ ,  $p=0.02$ )가 연관 있었고, 아래눈꺼풀의 ME와 CAS ( $r=0.455$ ,  $p=0.005$ )도 연관 있는 것으로 나타났다. 하지만 ME와 TBII와의 연관성은 없었다(Table 4).

**Table 2.** Measurement results

Parameter	TED patient	p-value*
TBUT (seconds)	4.24 ± 2.23	
Meibum expression (0-3)		1.000
Upper eyelid	1.38 ± 0.98	
Lower eyelid	1.38 ± 0.95	
Meiboscore (0-3)		0.001
Upper eyelid	1.05 ± 0.82	
Lower eyelid	0.76 ± 0.76	

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

TED = thyroid eye disease; TBUT = tear film break-up time.

\*Wilcoxon rank sum test.

**Table 3.** Correlation of Meiboscore and other factors

Factor	Meiboscore (upper eyelid)		Meiboscore (lower eyelid)	
	Rho/r	p-value	Rho/r	p-value
Age	0.177	0.294*	0.225	0.181*
TBUT	-0.003	0.984*	-0.179	0.288*
Duration of GD	-0.020	0.908*	-0.069	0.684*
Duration of TED	0.100	0.555*	0.182	0.280*
CAS	0.356	0.030*	0.268	0.109*
Proptosis	0.019	0.911 <sup>†</sup>	-0.141	0.405 <sup>†</sup>
PFH	0.125	0.460 <sup>†</sup>	0.059	0.730 <sup>†</sup>
ME	0.379	0.021*	0.258	0.124*
FreeT4	-0.194	0.250*	-0.198	0.239*
TSH	0.061	0.722*	0.209	0.214*
TBII	0.334	0.044*	0.279	0.094*

TBUT = tear film break-up time; GD = Graves' disease; TED = thyroid eye disease; CAS = clinical activity score; PFH = palpebral fissure height; ME = meibum expression; FreeT4 = free tetraiodothyronine 4; TSH = thyroid stimulating hormone; TBII = thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin.

\*Spearman's correlation analysis; <sup>†</sup>Pearson correlation analysis.

**Table 4.** Correlation of Meibum expression and factors

Factor	Meibum expression (upper eyelid)		Meibum expression (lower eyelid)	
	Rho	p-value	Rho	p-value
CAS	0.496	0.020*	0.455	0.005*
TBII	0.164	0.331*	0.179	0.288*

CAS = clinical activity score; TBII = thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin.

\*Spearman's correlation analysis.

TBII가 정상보다 높은 경우는 16명(43.2%), 정상인 경우는 21명(56.8%)이었다. TBII가 높은 군과 정상인 군에서 나이와 갑상샘눈병증 유병 기간에 유의한 차이는 없었고, TBII가 높은 군에서 정상인 군에 비해 위눈꺼풀의 마이봄샘점수가 유의하게 높았다. 아래눈꺼풀의 마이봄샘점수는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

선형회귀분석에서 위눈꺼풀의 마이봄샘점수에 영향을 미치는 요인 중 CAS, ME, TBII가 유의했고( $p<0.2$ ), 아래눈꺼풀의 마이봄샘점수에는 나이, CAS, ME, TBII가 유의하였다( $p<0.2$ , Table 6). 다중회귀분석에서는 위눈꺼풀의 마이봄샘점수와 관련된 유의한 요인은 CAS ( $p=0.010$ )와 TBII ( $p=0.011$ )였으며, 아래눈꺼풀의 마이봄샘점수와 관련된 유의한 요인 또한 CAS ( $p=0.015$ ), TBII ( $p=0.038$ )였다(Table 7).

**Table 5.** Comparison of factors according to TBII level

Factor	Normal TBII group (n = 21, 56.8%)	High TBII group (n = 16, 43.2%)	p-value*
Age (years)	43.43 ± 14.62	44.25 ± 11.67	0.868
Duration of TED	35.17 ± 53.04	18.13 ± 24.14	0.988
Meiboscore			
Upper eyelid	0.81 ± 0.75	1.38 ± 0.81	0.045
Lower eyelid	0.57 ± 0.68	1.00 ± 0.82	0.094
TBII	0.81 ± 0.49	12.84 ± 14.93	

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

TBII = thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin; TED = thyroid eye disease.

\*Mann-whitney U test.

**Table 6.** Meiboscore and other factor associations based on univariable linear regression analysis

Factor	Meiboscore (upper eyelid)		Meiboscore (lower eyelid)	
	β ± SE	p-value	β ± SE	p-value
Age	0.012 ± 0.010	0.244	0.015 ± 0.009	0.130
TBUT	0.014 ± 0.062	0.821	-0.066 ± 0.057	0.251
Duration of GD	-0.002 ± 0.003	0.498	-0.002 ± 0.003	0.479
Duration of TED	0.000 ± 0.003	0.932	0.001 ± 0.003	0.783
CAS	0.663 ± 0.296	0.032	0.615 ± 0.277	0.033
Proptosis	0.006 ± 0.053	0.911	-0.042 ± 0.049	0.405
PFH	0.049 ± 0.066	0.460	0.022 ± 0.062	0.730
ME	0.324 ± 0.129	0.017	0.257 ± 0.128	0.052
FreeT4	-0.388 ± 0.323	0.238	-0.328 ± 0.303	0.287
TSH	0.100 ± 0.272	0.715	0.203 ± 0.252	0.426
TBII	0.565 ± 0.257	0.034	0.429 ± 0.245	0.090

SE = standard errors; TBUT = tear film break-up time; GD = Graves' disease; TED = thyroid eye disease; CAS = clinical activity score; PFH = palpebral fissure height; ME = meibum expression; FreeT4 = free tetraiodothyronine 4; TSH = thyroid stimulating hormone; TBII = thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin.

**Table 7.** Meiboscore and other factor associations based on multivariable linear regression analysis

Factor	Meiboscore (upper eyelid)		Meiboscore (lower eyelid)	
	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -value*	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -value*
CAS	0.746 ± 0.275	0.010	0.680 ± 0.265	0.015
TBII	0.639 ± 0.238	0.011	0.495 ± 0.229	0.038

SE = standard errors; CAS = clinical activity score; TBII = thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin.

\*Backward variable selection based on Wald.

## 고찰

Den et al<sup>16</sup>은 20세 이상 정상군에서 마이봄샘의 구조적 소실을 보인 경우가 55%라 보고하였고 Kim et al<sup>17</sup>은 정상 한국인 성인에서 마이봄샘 변화의 유병률은 약 60%라고 보고한 바 있다. 갑상샘눈병증 환자들을 대상으로 한 이번 연구에서는 마이봄샘의 구조적 소실을 보인 경우가 75.7%였다. 이전의 Den et al<sup>16</sup>과 Kim et al<sup>17</sup>의 결과와 비교했을 때, 갑상샘눈병증 환자들에서 마이봄샘의 구조적 소실 발생 비율이 정상인보다 높은 것을 확인할 수 있었다. 또한 위눈꺼풀 75.7%, 아래눈꺼풀 59.5%에서 마이봄샘의 구조적 소실이 나타났는데 아래눈꺼풀보다 위눈꺼풀에서 구조적 소실을 보이는 비율이 높았고, 마이봄샘점수 또한 위눈꺼풀에서 아래눈꺼풀보다 유의하게 높은 것으로 나타나 위눈꺼풀의 구조적 소실 정도가 아래눈꺼풀보다 유의하게 심함을 알 수 있었다.

위눈꺼풀 마이봄샘의 구조적 소실에 영향을 미치는 요인은 CAS, TBII, ME로 갑상샘눈병증이 활성도가 높을수록, TSHR autoantibody 역가가 높을수록 마이봄샘의 구조적 소실이 발생하는 것으로 나타났고 마이봄샘 구조적 소실이 심할수록 마이봄샘 발현 정도가 심하여 마이봄샘의 기능 소실과도 연관 있는 것으로 나타났다. TBII 역가가 높은 군에서 정상인 군보다 위눈꺼풀의 마이봄샘 구조적 소실이 유의하게 큰 것으로 나타났다. 하지만 아래눈꺼풀에서는 마이봄샘의 구조적 소실과 연관 있는 요인은 없었으며 TBII에 따른 마이봄샘의 구조적 소실의 차이도 없었다. 현재 마이봄샘의 기능을 평가할 수 있는 위아래 눈꺼풀의 마이봄샘 발현 정도와 CAS가 연관 있는 것으로 나타나 갑상샘눈병증의 활성도가 마이봄샘의 구조뿐 아니라 기능에도 영향을 미침을 알 수 있었다

Kim et al<sup>8</sup>은 갑상샘눈병증에서 정상안보다 마이봄샘 기능 장애의 유병률이 높은 것은 안구돌출과 넓어진 눈꺼풀 틈새폭과 연관이 있다고 보고하였으나 본 연구에서는 연관성을 보이지는 않았다. 또한 마이봄샘의 구조적 소실과 갑

상샘호르몬 상태와의 연관성은 없었다.

여러 요인들을 함께 고려하였을 때 최종적으로는 위눈꺼풀 및 아래눈꺼풀의 마이봄샘의 구조 변화와 관련 있는 요인은 CAS와 TBII로 나타났다. 이것은 Park et al<sup>9</sup>의 연구에서 마이봄샘점수와 연관 있는 유일한 요인이 CAS인 것과 일치하는 결과로, 활동 갑상샘눈병증에서 활발한 안구 표면 염증 매개물이 마이봄샘 구조 소실과 연관이 있을 수 있음을 시사한다.<sup>18</sup> TSHR autoantibody는 크게 두 가지로 나뉘는데 한 가지는 TSH 수용체 자극항체와 경쟁적으로 TSH 수용체에 결합하여 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)와 갑상샘호르몬의 생성을 억제하는 TBII와 TSH 수용체에 결합하여 cAMP와 갑상샘호르몬 생성을 자극하는 thyroid stimulation immunoglobulin (TSI)이다. 여러 연구에서 TBII와 TSI가 갑상샘눈병증의 임상경과나 치료 예후와 연관이 있다고 보고하고 있으며,<sup>19-21</sup> Eckstein et al<sup>22</sup>은 활동군에서 TSHR autoantibody 양성률이 유의하게 높았다고 보고하고 있고 Ponto et al<sup>23</sup>은 초기 활동기 환자에서 TSI가 질병활성도 및 질병중등도와 연관이 있다고 밝혔다. Eckstein et al<sup>22</sup>은 갑상샘눈병증 환자들에서 눈물샘에 TSH수용체가 과다 발현되어 있고 조직학적으로도 림프구의 침윤과 간질부종 소견을 보인다고 하였다. 활동 갑상샘눈병증 환자에서 마이봄샘의 구조적 소실에 대한 명확한 원인을 알기 위해서는 마이봄샘에 TSH 수용체가 발현되는지에 대한 추가적 연구가 필요하겠다.

McCann et al<sup>24</sup>과 Eom et al<sup>25</sup>에 따르면 눈꺼풀염 환자들에서 위눈꺼풀보다 아래눈꺼풀에서 마이봄샘의 구조적 소실이 더 심했다고 보고하였으나, 이번 연구에 포함된 갑상샘눈병증 환자의 경우 아래눈꺼풀보다 위눈꺼풀에서 마이봄샘의 구조적 소실이 컸다. 마이봄샘이 위눈꺼풀 30-40개, 아래눈꺼풀 20-30개 정도로 위눈꺼풀에 마이봄샘이 더 많이 분포하고 있고 마이봄샘의 길이도 길어 갑상샘눈병증에서의 안구 표면 염증반응이 마이봄샘에 더 크게 작용하였을 것으로 생각된다.<sup>26</sup> 또는 위눈꺼풀 마이봄샘의 넓은 면적으로 인해 TSHR autoantibody의 직접적인 자가면역 반응에 쉽게 노출되었을 가능성을 고려해 볼 수 있다.

본 연구의 한계점으로는 단일 기관에 마이봄샘 기능장애와 갑상샘눈병증에 대한 치료를 받지 않은 환자들만을 대상으로 하여 대상 환자 수가 적다는 점이 있으며 대조군이 없어 갑상샘눈병증과 정상인군과의 차이점을 비교할 수 없었다는 점이다. 추후 연구에서는 더 많은 수의 표본을 대상으로 대조군을 설정한 연구가 추가로 필요할 것이다. 또한 단면 연구로 과거의 질병활성도나 TBII가 마이봄샘의 구조적 변화에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 그러나 이번 연구에서 마이봄샘 기능 장애와 갑상샘눈병증에 대한 치료를

받은 환자들은 제외하였기 때문에 과거 치료를 요할 정도의 활동군이나 마이봄샘의 구조 소실이 있었던 경우는 연구 대상에 포함되지 않아 과거의 활성도 및 TBII가 현재 마이봄샘 구조 소실에 미치는 영향은 미미할 것으로 생각된다. 추후 갑상샘눈병증 활성도의 변화에 따른 마이봄샘 구조 소실의 변화에 관한 중단 연구가 추가적으로 필요할 것이다. 최근 연구에서 TSI가 TBII보다 갑상샘눈병증 환자들에서 질병 및 염증 활성도를 평가하는 데 더 유용하다는 보고가 있어<sup>27</sup> TBII뿐만 아니라 TSI와 마이봄샘 구조 소실과의 연관성에 대한 연구가 추가적으로 필요하겠으며 마이봄샘 구조 소실에 염증반응이 일어나는 기전에 대한 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 갑상샘눈병증 환자들에서 마이봄샘 기능 장애의 발생이 높았고 위눈꺼풀에서 아래눈꺼풀보다 마이봄샘의 구조적 손실의 정도 및 발생율이 높게 나타났다. 활동 갑상샘눈병증인 경우와 TSHR autoantibody가 높게 나타나는 경우 마이봄샘의 구조적 손상이 발생할 가능성이 높겠으며 갑상샘눈병증 환자들에서 건성안의 요인으로 마이봄샘 기능 장애를 고려해야겠다.

## REFERENCES

- 1) Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003;24:802-35.
- 2) Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
- 3) Char DH. Thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:922-6.
- 4) Gürdal C, Saraç O, Genç İ, et al. Ocular surface and dry eye in Graves' disease. *Curr Eye Res* 2011;36:8-13.
- 5) Bartley GB, Fatourehchi V, Kadmas EF, et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology* 1996;103:958-62.
- 6) Brasil MV, Brasil OF, Vieira RP, et al. Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68:615-8.
- 7) Rocha EM, Mantelli F, Nominato LF, Bonini S. Hormones and dry eye syndrome: an update on what we do and don't know. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:348-55.
- 8) Kim YS, Kwak AY, Lee SY, et al. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy. *Can J Ophthalmol* 2015;50:278-82.
- 9) Park J, Kim J, Lee H, et al. Functional and structural evaluation of the meibomian gland using a LipiView interferometer in thyroid eye disease. *Can J Ophthalmol* 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2017.11.006>. [Article In Press]
- 10) Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119:792-5.
- 11) Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008;18:333-46.
- 12) Jung HH, Kang YS, Sung MS, Yoon KC. Clinical efficacy of topical 3% diquafosol tetrasodium in short tear film break-up time dry eye. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:339-44.
- 13) Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in 6 patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8.
- 14) Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact Infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115:911-5.
- 15) Schott M, Feldkamp J, Bathan C, et al. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation. *Horm Metab Res* 2000;32:429-35.
- 16) Den S, Shimizu K, Ikeda T, et al. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 2006;25:651-5.
- 17) Kim JH, Ro JW, Yi K, et al. Changes of the meibomian gland according to age in the normal Korean population. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:13-8.
- 18) Mizoguchi S, Iwanishi H, Arita R, et al. Ocular surface inflammation impairs structure and function of meibomian gland. *Exp Eye Res* 2017;163:78-84.
- 19) Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3464-70.
- 20) Kohn LD, Harii N. Thyrotropin receptor autoantibodies (TSHRabs): epitopes, origins and clinical significance. *Autoimmunity* 2003;36:331-7.
- 21) Kim WB, Chung HK, Park YJ, et al. Clinical significance of classification of Graves' disease according to the characteristics of TSH receptor antibodies. *Korean J Intern Med* 2001;16:187-200.
- 22) Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82(3 Pt 1):291-7.
- 23) Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2011;118:2279-85.
- 24) McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Diaper C. Tear and meibomian gland function in blepharitis and normals. *Eye Contact Lens* 2009;35:203-8.
- 25) Eom Y, Choi KE, Kang SY, et al. Comparison of meibomian gland loss and expressed meibum grade between the upper and lower eyelids in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2014;33:448-52.
- 26) Andrews JS. The Meibomian secretion. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:23-8.
- 27) Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves' orbitopathy. *Yonsei Med J* 2013;54:1033-9.

= 국문초록 =

## 갑상샘눈병증에서 마이봄샘 구조 변화에 미치는 요인 분석

**목적:** 갑상샘눈병증 환자에서 질병활성도(clinical activity score, CAS)와 thyroid stimulating hormone receptor autoantibody (TSHR autoantibody)가 마이봄샘 구조 변화에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

**대상과 방법:** 2015년 3월부터 2016년 2월까지 본원에서 갑상샘눈병증으로 진단된 환자들을 대상으로 후향적, 단면조사 연구를 시행하였다. 갑상샘 기능과 TSHR autoantibody (thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin [TBII] assay) 상태, 갑상샘눈병증 유병 기간, CAS를 조사하였으며, Lipiview interferometer<sup>®</sup> (TearScience Inc., Morrisville, NC, USA)를 이용하여 마이봄샘 구조를 분석하였다. 세극등현미경검사를 통해 마이봄샘 발현(meibum expression, ME) 정도와 눈물막파괴 시간을 평가하였다.

**결과:** 총 37명(남: 13명, 여: 24명)의 갑상샘눈병증 환자들이 연구에 포함되었으며, 평균 나이는  $43.8 \pm 13.3$ 세였다. 연구 포함 당시 갑상샘 기능은 항진 24명(64.9%), 저하 5명(13.5%), 정상 8명(21.6%)이었다. 평균 CAS는  $1.86 \pm 1.74$  (0-7)였고, CAS 3점 이상의 활동군은 9명(24.3%), CAS 3점 미만의 비활동군은 28명(75.7%)이었다. 마이봄샘점수(meiboscore)는 위눈꺼풀  $1.05 \pm 0.82$ , 아래눈꺼풀  $0.76 \pm 0.76$ 이었으며, 위눈꺼풀에서 유의하게 더 높게 나타났다( $p=0.001$ ). TBII의 평균값은  $6.11 \pm 11.35$  IU/L였고 TBII가 정상 1.5보다 높은 경우는 16명(43.2%), 정상인 경우는 21명(56.8%)이었다. TBII가 정상보다 높은 군에서 정상인 군보다 위눈꺼풀의 마이봄샘점수가 유의하게 더 높았다( $p=0.045$ ). 위눈꺼풀의 마이봄점수와 유의한 연관성을 갖는 요인은 CAS ( $r=0.356$ ,  $p=0.030$ ), ME ( $r=0.379$ ,  $p=0.021$ ), TBII ( $r=0.334$ ,  $p=0.044$ )였다. 다중회귀분석에서 위눈꺼풀 마이봄점수에 영향을 미치는 요인은 CAS ( $p=0.010$ )와 TBII ( $p=0.011$ )였으며, 아래눈꺼풀 마이봄점수에 영향을 미치는 요인 또한 CAS ( $p=0.015$ ), TBII ( $p=0.038$ )였다.

**결론:** 갑상샘눈병증 환자에서 마이봄샘의 구조적 소실은 아래눈꺼풀보다 위눈꺼풀에서 큰 양상을 보였으며, CAS와 TSHR autoantibody가 마이봄샘 구조 소실에 영향 미침을 확인할 수 있었다.

<대한안과학회지 2018;59(7):599-605>