

한국인 갑상샘 기능 이상 환자에서 갑상샘눈병증의 임상 특징

우경인¹ · 김윤덕^{1,2} · 이상렬³ · 안성형연구회

삼성서울병원 안과¹, 성균관대학교 의과대학 안과학교실², 연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능 개발연구소³

목적: 갑상샘 기능 이상 환자에서 눈병증 정도와 임상양상에 대하여 알고자 하였다.

대상과 방법: 전국 24개 병원 내분비내과에서 갑상샘 기능 이상 환자를 안과 의사가 면담하여 설문지를 작성하고 VISA 분류에 의한 눈병증이 있는 환자에 대해 안과검사를 시행하였다. 1986명의 갑상샘 기능 이상 환자 중 눈병증 환자 371명에 대하여 임상양상을 분석하였다.

결과: 주관적 시력저하 10.5%, 염증증상 43.1%, 안구운동장애 15.1%, 외모 및 노출증상을 보인 경우가 86.3% 있었다. 안구돌출이 56.9%, 눈꺼풀후퇴 31.5%, 외안근 이상 15.1%, 시신경 이상은 2.4% 있었다. 눈병증군의 안구 돌출계 중간값은 16 mm, 안구돌출 환자의 중간값은 17 mm였다. 눈증상에 대한 주관적 평가지수는 시작 보다 많이 호전되었다고 한 경우 12.1%, 호전 19.5%, 변화 없음 51.2%, 악화 19.6%, 많이 악화된 경우가 1.0% 있었다.

결론: 갑상샘 기능 이상 환자 중 많은 수에서 갑상샘눈병증이 있었다. 활동성 염증을 보이는 눈병증 환자들을 보다 적극적으로 안과검사를 하도록 권유하고 치료하여 눈증상을 완화시키고 후유증을 최소화 하여야 하겠다.

〈대한안과학회지 2008;49(9):1387-1396〉

갑상샘 기능 이상은 갑상샘 호르몬의 분비 이상으로 인해 전신적인 증상을 나타내는 질환군이다. 갑상샘 호르몬이 과다하게 작용하거나 부족하여 체내의 신진대사에 영향을 주고 심장질환, 피부질환, 혈관질환 등의 이상을 초래하게 된다. 갑상샘 기능 이상을 보이는 환자들 중에는 전형적인 눈병증이 발생하여 진단받게 되거나 또 갑상샘 질환의 경과 중에 눈병증이 동반되는 경우가 있다.

갑상샘눈병증은 눈 주위의 조직에 영향을 주는 염증성 질환으로 이 질환을 일으키는 기전에 대해서는 여러 방면으로 연구가 되고 있지만 아직 명확하게 밝혀진 바 없다. 다양한 임상양상을 보이는 것이 특징인데, 눈꺼풀과 안와 조직에 염증성 변화를 일으켜 눈에 불편감을 줄 뿐 아니라 눈꺼풀 위치 이상, 안구돌출 등으로 인하여 외모상에도 변화를 초래해 환자가 자신에 대한 자긍심에 영향을 심각하게 받을 수도 있고, 외안근이나 각

막, 시신경에 영향을 주어 사시 현상이나 시기능에 심각한 이상까지도 초래할 수 있다.

갑상샘 기능 이상은 갑상샘 기능 항진증, 갑상샘 기능 저하증으로 크게 나누어지며, 내분비 내과 환자 중에서 흔히 접할 수 있는 질환이다. 실제 거주 인구를 대상 연구에서, 특히 연령이 높은 층에서는 약 8.5%에서 13.6%까지의 유병율을 보이기도 한다.^{1,2} 갑상샘눈병증의 발생율이나 유병율에 대한 연구는 많이 행해져 있지 않다. 거주인구를 대상으로 한 Bartley et al³의 연구에서는 미국 미네소타주 움스테드카운티 지역에서의 갑상샘눈병증 발생율은 인구 100,000명 당 일년에 18.9명이며 여자에서 16.0명 남자에서 2.9명이 발생해 여자에서 남자에 비해 발생율이 높고 5년 정도 더 젊은 나이에 발생된다고 보고하였다.

갑상샘눈병증은 발현 형태가 매우 다양하여 눈병증 환자의 일부에서만 심한 눈병증의 형태로 나타나고 대부분은 경도의 눈병증을 보이거나 증상이 없이 (subclinical) 나타나기 때문에 눈병증의 유병율을 구하는 데는 어려움이 있다.^{4,5}

아시아인들은 비아시아인들에 비해 특정 질환의 이환율에 차이를 보이는 경우가 보고 되고 있는데, 갑상샘 기능 이상은 비아시아인들에 비해 높은 유병율을 보인다고 알려져 있다.⁶ 갑상샘눈병증의 유병율이 서구인들에 비해 높은 것으로 생각되고 비교적 서구인들에 비

〈접수일 : 2008년 7월 15일, 심사통과일 : 2008년 8월 26일〉

통신저자 : 김 윤 덕

서울시 강남구 일원동 50

성균관대학교 삼성서울병원 안과

Tel: 02-3410-3569, Fax: 02-3410-0074

E-mail: ydkimoph@skku.edu

* 본 논문은 대한안과학회 숙제보고 지원금에 의한 연구임.

하여 눈병증의 정도가 약한 것으로 인식되고 있으나^{4,7,8} 이에 대한 체계적인 연구는 아직 보고된 바가 없다.

갑상샘눈병증의 발생과 연관된 인자로는 나이,^{9,10} 성별,^{9,10} 흡연,^{9,11-14} 가족력,^{9,15} 임신¹⁶ 등이 보고되어 있으나 연구 대상 및 방법에 따라 많은 차이를 보이고 있다. 한국인들에서는 흡연율이 남자에서는 60.1%¹⁷, 74.8%¹⁸로 높고, 한국인 여자에서는 2.9%¹⁸로 낮아 이는 서양인에 비하여 다른 분포를 보여¹⁹ 갑상샘눈병증의 질환 양상이 서구와 다를 것이라는 추측은 가능하지만 이에 대한 연구가 없는 실정이다.

한국인에서 갑상샘 기능 이상을 보이는 환자 중에서 눈병증의 유병률 및 눈병증의 임상양상에 대하여 알아 보고자 하였다.

대상과 방법

2005년 11월 21일부터 일주일간 전국 24개 병원 내분비내과에서 갑상샘 기능 이상으로 진료를 받는 15세 이상의 환자를 대상으로 단면조사 연구(Cross-sectional study)를 시행하였다. 연구 기간에 내분비내과 담당의의 진료가 없는 병원에서는 연구 기간을 일주 연기하여 옮겨 시행하였다.

검사 당일 내과 외래를 방문하는 갑상샘 기능 이상 환자 전체를 연구 대상으로 선정하였고 환자들에게 검사의 목적을 설명하고 이에 동의하는 환자에 대하여 안과 의사가 면담 및 안과적 검사를 시행하였다. 갑상샘 질환의 기초조사를 시행하였고 눈에 갑상샘눈병증과 연관된 주관적인 증상이 있는지 확인하고 주관적인 증상이 있는 환자들을 눈병증 양성군으로 하여 안과검사를 시행하였다. 면담을 시행한 모든 환자들에 대하여 의무기록을 검토하여 현 병력을 기록하였다.

눈 증상은 VISA 분류에 따라 네 항목으로 나누어 양성 여부를 검사하였다.²⁰ 시력 항목에서는 시력저하, 색각 저하가 있는지, 염증 항목에서는 안정 시 눈에 통증이 있는지, 눈 움직일 때 통증이 수반되는지, 기상 시 눈꺼풀 부종이 있는지, 사시 항목에서는 눈 움직일 때 복시가 생기는지, 간헐적 복시가 있는지, 고정적인 복시가 있는지, 그리고 외모변화/노출 항목에서는 눈꺼풀 후퇴, 안구돌출, 눈물흘림, 이물감이 있는지 환자에게 문진하여 기록하였다. 이 항목에 해당사항이 있는 환자를 눈병증 양성군, 해당하는 증상이 없는 환자는 눈병증 음성군으로 분류하여 분석하였다. 단, 시력 이상을 호소하는 경우에는 다른 군에서 하나라도 증상이 같이 동반되는 경우에만 양성으로 간주하였고 다른 증상이 동반되지 않은 경우에는 제외하였다.

눈병증이 있는 환자 중에서 임상 활동도(Clinical

Activity Score)는 Mourits et al^{21,22}의 발표를 기준으로 7점을 만점으로 기록하였다.

갑상샘 검사 수치는 그룹화하여 환자의 호르몬 상태 분석에 이용하였다. 기능 항진군은 T3나 T4 수치가 높고 TSH 낮은 경우, 아임상 기능 항진군은 T3, T4 수치가 정상이고 TSH 낮은 경우, 정상군은 T3, T4, TSH 정상인 경우, 아임상 기능 저하군은 T3, T4 수치가 정상이고 TSH 높은 경우, 기능 저하군은 T4 수치가 낮고 TSH 높은 경우, 그리고 이에 해당하지 않은 환자는 기타로 분류하였다.^{23,24}

검사지는 각 병원에서 수합하여 일괄적으로 입력하였고 통계분석은 연속변량인 경우에는 *t*-test를, category variable인 경우에는 카이 검정법, 연속변량의 다군 비교에서는 ANOVA 분석을 시행하였다. *P*값은 0.05 미만에서 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

전국의 총 24개 병원에서 일주일간 내분비내과를 방문하는 환자 중 갑상샘 기능 이상을 보이는 환자는 전체 2,605명이었으며 검사에 동의하여 면담을 한 환자는 2,044명이어서 전체 대상 환자 중 78.5%의 환자가 연구에 포함되었다. 연구에 참여한 병원과 안과 연구자는 부록에 기술되어 있다. 전체 환자 중에서 중복이 확인된 31명과 15세 미만의 환자 4명 그리고 기록이 불완전한 23명을 제외하여 총 1,986명의 환자를 분석 하였다.

총 갑상샘 기능 이상 환자 1,986명중 여자는 1,580명으로 79.6% 남자는 406명으로 20.4%를 보였다(여자 남자 비율 3.9:1)(Table 1). 나이는 전체 연구 대상에서는 평균나이±표준편차는 45.1±14.0세를 보였고 남자가 45.4±13.3세, 여자가 45.0±14.2세를 보여 남녀간의 차이는 보이지 않았다(Fig. 1).

갑상샘 기능 이상의 유병기간은 1년 이내가 30.5%이었고 1년 이상 5년 미만이 41.8%, 5년 이상 10년 미만이 16.2%, 10년 이상 20년 미만이 9.7%, 20년 이상 병을 가지고 있던 환자가 1.8% 있었다.

갑상샘 기능 이상의 가족력은 449명(22.6%)에서 양성으로 나타났다. 흡연 기왕력이 있는 환자는 16.8%였고 현재 흡연을 하고 있는 환자는 9.1%였다. 갑상샘 피부병증은 28명(1.7%)에서 양성으로 나타났다. 갑상샘 기능 이상과 동시에 발생한 경우가 3명 3.6%, 갑상샘 기능 이상 진단 전 1년 이내에 발생한 경우가 5명(2.7%), 그 이전에 발생한 경우가 1명(4.5%)이었고 갑상샘 기능 이상 진단 후 1년 이내에 발생한 경우가 7명(31.8%), 그 이후에 발생한 경우가 6명(27.2%) 있었다.

Table 1. Characteristics of dysthyroid patients

Characteristics	N/Mean±S.D	(%)
Study population	1,986	
Sex (M/F)	406/1580	
Mean age±S.D.	45.1±14.0	
Duration of thyroid disease (Mean±S.D.)	49.0±58.2	
Family history of thyroid disease	449/1,965	22.6
Ever smoker	325/1,931	16.8
Current smoker	176/1,931	9.1
Dermopathy	28/1,634	1.7
Thyroid function test at initial presentation (N=1,743)		
Hyper*	852	48.9
Subclinical hyper	172	9.9
Euthyroid	217	12.4
Subclinical hypo [†]	203	11.6
Hypo	173	9.9
Others	126	7.2
Thyroid function test nearest to study (N=1,674)		
Hyper	214	12.7
Subclinical hyper	262	15.7
Euthyroid	726	43.4
Subclinical hypo	234	14.0
Hypo	87	5.2
Others	151	9.0
Treatments for thyroid dysfunction		
Antithyroid medication	1045	58.8
Thyroidectomy	34	1.9
Radioiodine	88	4.9
Thyroid hormone	611	34.4

* hyperfunction; [†] hypofunction.

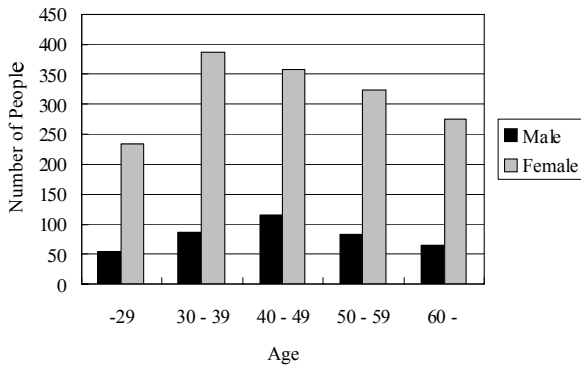


Figure 1. Age and gender distribution of all dysthyroid patients.

초진 때와 검사 당시 갑상샘 기능의 분포는 기능항진은 48.9%, 12.7%이었고, 아임상 기능항진은 9.9%, 15.7%, 정상은 12.4%, 43.4%, 아임상 기능저하는 11.6%, 14.0%, 5군 기능저하는 9.9%, 5.2%, 기타는 7.2%, 9.0%로 나타났다.

갑상샘 치료는 1045명(58.8%)에서 항갑상샘 약을 복용하였고 34명(1.9%)에서 갑상샘 제거수술을 받았

고 88명(4.9%)에서 방사성 요오드 치료를 하였고 611명(34.4%)에서 갑상샘 호르몬제 치료를 하였다. 항갑상샘약 치료를 받았던 환자들의 치료기간은 33.3개월±39.6 (평균±표준편차), 갑상샘 호르몬제를 치료받던 환자들의 치료 기간은 38.6개월±42.4 (평균±표준편차) 이었다.

눈병증이 있는 환자는 모두 371명으로 여자는 298명, 남자는 73명, 여자와 남자의 비율은 4.1:1 이었다 (Table 2). 갑상샘 기능 이상 환자 중 눈병증은 18.7%의 유병율을 보였는데 남자에서는 17.5%, 여자에서는 18.9%의 유병율을 보여 남녀 간에 유병율의 차이는 보이지 않았다($p=0.6847$).

갑상샘눈병증은 갑상샘 기능 이상과 동시에 발생한 경우가 38.3%를 차지하였다. 10.6%의 환자에서는 갑상샘 기능 이상 진단 전에 발생하였고 나머지는 갑상샘 기능 이상 진단 이후에 발생하였다. 38%의 환자에서는 갑상샘 기능 이상이 생긴지 6개월 이후에 눈병증이 나타났다. 갑상샘 기능 이상을 진단 받은 시점을 기준으로 전후 1년 이내에 눈병증이 나타난 환자가 전체 눈병

Table 2. Characteristics of patients with thyroid orbitopathy (N=371)

Characteristics	N/Mean±S.D.	(%)
Age (years)		
Male (N=73)	44.2±13.7	
Female (N=298)	41.8±13.6	
Duration of eye symptoms (yrs) (N=300)		
Shorter than 1	112	37.3
1-3	76	25.3
3-5	47	15.7
5-7	27	9.0
Longer than 7	38	12.7
Onset of eye symptom relative to thyroid disease (N=274)		
Over 6 months before	17	6.2
Less than 6 months before	12	4.4
Simultaneous	105	38.3
Less than 6 months after	36	13.1
6 to 18 months after	44	16.1
18 to 36 months after	20	7.3
Over 36 months after	40	14.6
Eye symptoms (N=371)		
Vision	39	10.5
Inflammatory	176	43.1
Strabismus/motility	56	15.1
Appearance/exposure	320	86.3
Treatment for eye condition (N=369)		
No treatment	207	55.6
Conservative treatment	123	33.3
Stop smoking	3	0.8
NSAIDs	1	0.3
High-dose IV pulse steroid therapy	24	6.5
Oral steroid therapy	25	6.8
Radiotherapy	2	0.5
Orbital decompression	7	1.9
Strabismus surgery	2	0.5
Eyelid surgery	4	1.1

증 환자의 55.8%를 차지하였다.

눈병증은 시력에 이상을 느낀 경우가 10.5%, 눈 불편감이 있는 경우가 43.1%, 복시가 있는 경우가 15.1%, 외모상 변화가 있는 경우가 86.3% 이었다.

눈병증에 대한 치료는 전혀 받은 적이 없었던 경우가 55.6%에 달했고, 보존적인 치료를 받은 경우가 33.3%, 담배를 끊은 경우가 0.8% 있었다. 부신피질호르몬 제제나 방사선 치료를 받은 경우가 각각 6.5, 6.8% 있었고, 안와감압술, 사시수술, 눈꺼풀교정수술 등의 수술적 치료를 받은 경우가 3.5% 있었다.

갑상샘 기능 이상과 연관되어 주관적인 시력 저하를 호소하는 환자는 39명이었고 색각 저하를 보이는 환자는 2명 있었다(Table 3). 안과검사 시행결과 이상 소견을 보였던 환자는 색각 검사 이상이 있는 경우가 3명, 구심성 동공 장애가 있었던 경우가 2명, 시야 이상

을 보인 경우가 6명, 시신경유두 이상을 보인 경우가 3명으로 모두 9명(2.4%)에서 시신경 이상을 보였다. 주관적 시력 저하를 보였던 39명 중 3명에서 색각 장애, 시야 장애 등으로 갑상샘 시신경병증이 있는 것으로 확인되었다.

주관적인 염증소견은 아침에 눈꺼풀부종이 있는 경우가 가장 많았고 다음은 안정시 통증이었으며 눈운동이 있을 때 통증이 있는 경우가 가장 적었다. 염증에 의한 안과 검사상 소견은 결막충혈이 42.9%로 가장 많았고 다음 눈꺼풀 부종, 눈꺼풀 홍반, 결막 부종의 순서였다.

복시가 있었던 환자 56명은 간헐적인 경우가 가장 많았고 다음은 눈 움직임과 관련된 경우, 상시 복시를 보이는 경우의 순으로 나타났다. 복시의 정도는 시선방향의 30도 밖에서 보이는 경우가 38명 있었고 30도 이내에서 복시를 보이는 경우가 18명 있었다.

Table 3. Manifestations of thyroid orbitopathy (N=371)

Subjective symptoms	Number of patients	Objective signs	Number of patients
Vision			
Decreased visual acuity	39 (10.5%)	Color vision defect	3 (0.9%)
Color vision	2 (0.6%)	Afferent pupillary defect	2 (0.6%)
		Visual field defect	6 (1.7%)
		Optic disc edema/pallor	3 (0.9%)
Inflammatory			
Pain at rest	64 (17.2%)	Chemosis	25 (6.7%)
Pain with gaze	32 (8.6%)	Injection	159 (42.9%)
Lid swelling at morning	132 (35.6%)	Lid Edema	139 (37.5%)
		Lid Injection	30 (8.1%)
Strabismus / Motility			
Diplopia with gaze	15 (4.0%)	Diplopia 30	38 (10.2%)
Diplopia intermittent	31 (8.4%)	Diplopia < 30	18 (4.9%)
Diplopia constant	10 (2.7%)		
Appearance / Exposure			
Lid retraction	117 (31.5%)	MRD (mm)	Median 3 (-2-9)
Proptosis	211 (56.9%)	Lower scleral show	Median 0 (0-5)
Tearing	49 (10.8%)	Levator function (mm)	Median 12 (0-18)
Foreign body sensation	98 (26.4%)	Lagophthalmos	Median 0 (0-5)
		Exophthalmos (mm)	Median 16 (8-27)

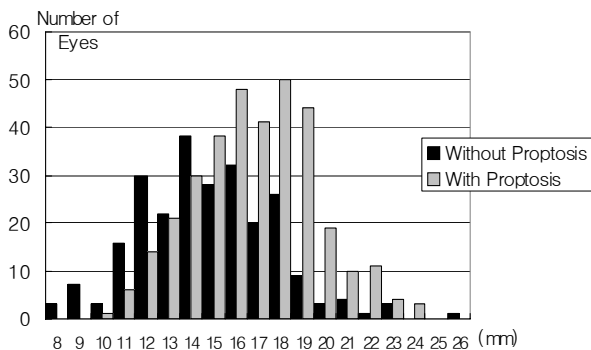


Figure 2. Distribution of total exophthalmometric values of thyroid orbitopathy (586 eyes of 298 patients). It shows the number of eyes in each value of the patients without proptosis and with proptosis.

외모변화/노출 부분의 주관적인 증상은 안구돌출이 56.9%로 가장 많았고 눈꺼풀 후퇴, 이물감, 눈물흘림 순이었다. 눈증상이 있는 환자 중 검사값이 있는 293명의 안구돌출 중간값은 16 mm (8~26 mm) 이었고 안구돌출이 있다고 한 211명 중 검사 값이 있는 170명의 안구돌출계 중간 값은 17 mm (10~24 mm)이었고 안구돌출이 없다고 한 160명중 123명의 중간 값은 15 mm (8~26mm)이었다(Fig. 2). 윗눈꺼풀 위치는 중간 값 3 mm를 보였으며 -2 mm 에서 9 mm까지의 분포를 보였고(Fig. 3) 아래 눈꺼풀 위치는 중간값이 0 mm 였으며 0 mm부터 5 mm까지의 분포를 보였다(Fig. 4).

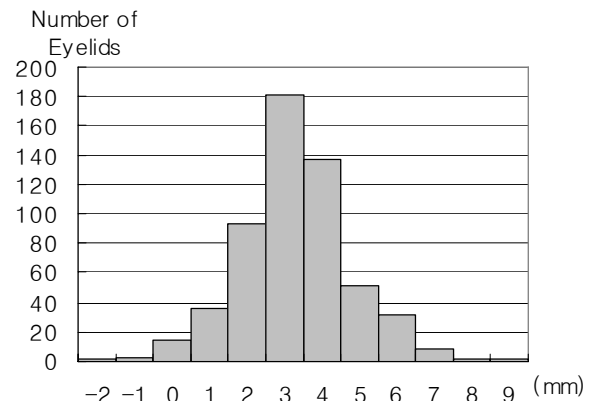


Figure 3. Distribution of the margin-reflex distance (MRD1) of the upper eyelids in thyroid orbitopathy patients. (558 eyes of 279 patients)

갑상샘눈병증 환자 371명중 설문에 대답을 한 353명을 대상으로 분석하였다. 최근 4주 이내의 임상활동도에서 0점을 보였던 경우는 105명(29.8%)이었고 1점을 보였던 경우는 128명으로 51.2%를 보였고 3점 이상의 활동성의 갑상샘눈병증 환자는 43명으로 17.2%를 보였다(Table 4).

환자들이 환자들의 눈증상에 대한 주관적인 평가지수는 병의 시작 때보다 많이 호전되었다고 대답한 경우가 12.1%, 호전되었다고 한 경우가 19.5%, 변화 없다고 한 경우가 51.2%, 악화되었다고한 경우가 19.6%, 많이 악화되었다고 한 경우가 1.0%에서 있었다(Table 5).

Table 4. Distribution of Clinical Activity Score among thyroid orbitopathy patients

CAS*	Patients
0	105 (29.8%)
1	128 (36.3%)
2	78 (22.1%)
3	16 (4.5%)
4	17 (4.8%)
5	4 (1.1%)
6	3 (0.9%)
7	2 (0.6%)
Total	353 (100%)

* CAS=Clinical Activity Score.

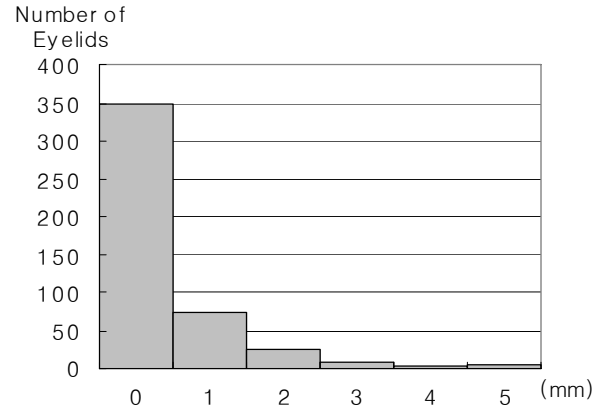


Figure 4. Distribution of the scleral show in the lower eyelids in 463 eyelids.

Table 5. Patient self assessment score

	Visual acuity	Inflammation	Strabismus	Appearance
Greatly improved		16 (7.5%)	11 (22%)	18 (6.7%)
Improved	1 (12.5%)	34 (15.9%)	11 (22%)	74 (27.4%)
Unchanged	5 (62.5%)	128 (59.8%)	15 (30%)	142 (52.6%)
Worse	2 (25%)	35 (16.4%)	12 (24%)	35 (13.0%)
Much worse		1 (0.5%)	1 (2%)	1 (0.4%)
Total	8	214	50	270

고 찰

갑상샘 기능 이상 환자 중 눈병증이 발생한 환자들의 발생을 및 유병율에 대한 연구는 여러 형태로 이루어질 수 있다. 지역사회에서 거주인구를 대상으로 하는 연구 (Population-based study) 형태에서는 보다 효과적으로 질환의 발생을 및 유병율의 연구가 이루어질 수 있지만 대상 지역 선정의 어려움과 또 광범위한 연구가 이루어지기 위해서 막대한 비용과 인력 그리고 긴 시간이 필요하다는 문제점이 있다.

반면 안과로 의뢰되거나 눈병증으로 안과를 찾은 갑상샘눈병증 환자들에 대한 연구는 방법론상 비교적 용이하게 시행할 수 있고 눈병증의 형태 및 치료에 관한 분석은 시행할 수 있지만 전체 갑상샘 환자들에서 갑상샘 눈병증의 유병율을 연구하는 모델로는 적절하지 않다.

일정 연구기간 동안 내과를 방문하는 갑상샘 기능 이상 환자 중에서 눈병증이 발생하는 사람을 내과 의사로 하여금 안과로 의뢰를 하도록 하는 추적 연구를 통하여 유병율을 구할 수도 있지만 많은 시간과 인력이 드는 방법이고 경증인 환자는 제외되는 문제점이 있고 환자들의 협조가 되지 않을 때 누락율이 높아 정확한 유병율을 구하는데 어려움이 있게 된다.

본 연구에서는 전국의 다기관을 대상으로 일정기간 내에 내과 외래를 방문한 갑상샘 기능 이상 환자 전체

를 대상으로 모집단을 정하였다는데 큰 의미가 있다. 단면조사 연구 방법을 선택하였는데 이 연구 방법은 그 연구시점에 다양한 소견을 보이는 환자들을 동시에 포함시켜 추적연구에 비해 환자의 누락율을 낮출 수 있어 유병율을 검사하기에 적절한 방법으로 고려되어 선택되었다. 연구방법상 안정형연구회 회원이 근무하고 있는 전국의 종합병원에서 내분비내과를 방문한 갑상샘 기능 이상 환자를 대상으로 하였는데 1차 의료 기관에서의 환자가 포함되지 않았다는 점에서 전체 환자군을 대표하지 못한다는 제한점을 시사할 수 있지만 연구대상이 전국의 여러 지역이 포함되어 있어 다양한 환자군을 대표할 수 있을 것으로 생각된다.

갑상샘 기능 이상 환자 중에서 눈병증의 유병율은 진단기준에 따라 크게 달라질 수 있다. 안와 조직의 형태학적 변화는 갑상샘 기능항진 환자에서 전산화 단층촬영을 통하여 보고되었는데, 갑상샘 기능항진 환자에서 안와 눈병증이 있는 환자의 87%에서, 또 눈병증이 없는 환자의 70%에서 전산화단층 촬영에서 이상소견을 찾을 수 있다고 하였다.²⁵ 그러므로 안와 영상으로 진단 기준을 삼는다면²⁶ 임상적으로 나타나지 않은 아임상 단계의 눈병증 형태도 포함될 수 있어 높은 유병율을 나타낼 수 있다.

Bartley et al³은 거주인구를 기본으로 하는 갑상샘 눈병증 발생을 연구에서 눈병증의 기준을 눈꺼풀 후퇴

가 있는 경우에는 갑상샘 기능 이상, 안구돌출, 시신경 장애, 외안근 운동 장애 중 하나라도 동반되는 경우로 하였다. 눈꺼풀 후퇴가 없는 경우에는 안구돌출, 시신경 장애, 외안근의 제한적 운동 이상이 갑상샘 기능 이상 소견과 같이 나타날 때 갑상샘눈병증으로 진단하였다. Bartley et al³이 정한 이 진단기준은 일반인들 중에서 갑상샘눈병증을 진단하는 데 이용한 기준이기 때문에 갑상샘 기능 이상으로 치료 받고 있는 환자에서 눈병증이 발생하였을 때 위의 기준을 쓰게 되면 염증 증상만 나타나고 구조적인 변화가 오지 않은 환자는 누락되게 되는 경우가 있게 된다.

갑상샘눈병증은 주관적인 증상 유무가 진단과 치료의 판단기준에 중요한 역할을 하고 있는 질환으로, 임상 활동도를 정하는 데도 주관적인 증상이 중요한 결정 요소를 제공하고 있다. 본 연구에서는 전체 연구환자를 대상으로 눈병증에 의한 증상이 있는지를 Rootman^{4,20}이 제시한 갑상샘눈병증의 4가지 군의 임상 양상을 기준으로 조사하였고 눈병증 증상이 있는 환자에서 안과 검사를 시행하여 눈병증 증후를 검사하는 방법을 택하였다. 대상 환자들에 나이가 많은 사람들이 포함되어 있기 때문에 이러한 기준을 쓸 경우 갑상샘눈병증에 의하지 않은 다른 이유의 시력저하가 포함될 수 있기 때문에 주관적인 시력 저하를 보인 환자들은 적어도 다른 증상이 하나라도 포함되어야 갑상샘눈병증에 의한 주관적 시력 저하가 있다고 하여 위양성율을 줄이도록 하였다. 본 연구에서 갑상샘눈병증의 주관적인 시력저하를 보였던 환자들 39명 중에 시야 검사, 구심성 동공 장애, 색각 검사, 시신경유두 검사 중 하나라도 양성을 보인 환자는 3명에 불과하여 다른 36명의 환자들은 갑상샘눈병증에서 오는 눈 불편감을 주관적으로 시력저하가 있다고 표현한 것으로 생각되었다.

본 연구에서 갑상샘눈병증을 가진 환자는 갑상샘 기능 이상 환자의 18.7%를 차지하였는데 여러 연구마다 연구대상 및 진단기준이 다르기 때문에 동일한 조건하에서의 비교는 어렵다. Streeten et al²⁷은 갑상샘 기능항진환자(thyrotoxicosis)를 대상으로 19 mm를 초과하는 안구돌출이 있는 환자를 검사하였을 때 21.3%의 유병율을 보고하였다. 본 연구의 결과와 비교할 때 갑상샘 기능 이상이 있는 한국인의 갑상샘눈병증의 유병율은 서구인에서 보다 높지 않은 경향을 보였다. 이는 Tellez et al⁸이 새로 진단된 갑상샘 기능항진 환자를 대상으로 Werner²⁸의 눈변화 분류를 적용한 결과에서 유럽인의 42%, 아시아인의 7.7%라고 발표한 결과와 비슷한 경향을 보였지만 연구대상과 방법이 다른 상태에서 비교이기 때문에 직접적인 비교는 힘들겠다고 하겠다.

눈병증은 대개 갑상샘 기능 이상과 동시에 발견되는 경우가 많지만 본 연구에 따르면 동시에 온 경우는 38.3%에 불과하였고 갑상샘 기능 이상 시작 전후 1년 이내에 약 반수의 환자에서 눈병증이 나타났다. 38%에서는 갑상샘 기능 이상이 생긴지 6개월이 지난 후에 눈병증이 생겼는데 이는 Bartley et al²⁹과 Wiersinga et al³⁰의 연구와도 일치한다. 내과에서 갑상샘 기능 이상 환자를 경과 관찰할 경우 눈병증이 갑상샘 기능 이상이 치료되고 있는 도중에도 발생할 수 있기 때문에 환자의 증상을 주의 깊게 관찰할 필요가 있을 것으로 생각된다.

눈 증상은 외모변화가 가장 많은 수를 보였고 다음이 눈불편감, 복시, 시력저하로 나타났다. 눈증상 중에서 안구돌출이 가장 많아 56.9%를 차지하였고 다음이 눈꺼풀 후퇴 31.5%, 외안근 이상 15.1%, 시신경 이상이 2.4%를 차지하였다. 한국인에서 갑상샘눈병증으로 안과를 찾은 환자를 대상으로 한 연구에서 Rhee and Lee³¹는 안검후퇴 90%, 안구돌출 57%, 외안근 이상 30%, 시신경 이상 4.5%의 결과를 보고하였고 Rhim et al³²은 안검후퇴 75%, 안구돌출 63%, 외안근 이상 20%, 시신경병증 2.5%의 결과를 보여 본 연구의 결과는 다른 분포를 보였는데 이는 본 연구에서 눈에 구조적인 변화가 오기 전이거나 심하게 오지 않은 환자에서 눈불편감을 가진 환자들이 다수 포함되어 있다는 것을 알 수 있었다.

본 연구의 임상양상은 Bartley et al³³이 보고한 눈꺼풀 후퇴 90%, 안구 돌출 63%, 외안근 이상 43%, 시신경 이상 6%와 비교해 볼 때 현저한 차이를 나타냈다. 안구돌출의 유병율 차이는 안구돌출에 대한 진단기준 자체가 두 연구에서 다르기 때문에 보이는 차이로 부분적으로 설명할 수 있겠다. Bartley et al³³은 갑상샘눈병증의 진단기준에서 안구돌출의 기준을 이전의 서양인들을 대상으로 한 임상연구 문헌^{28,34}에서 쓰였던 20 mm 이상으로 정하였고 본 연구에서는 환자 자신의 주관적인 증상 유무로 안구돌출이 있다고 정하였다. 주관적인 판단기준을 쓴 이유는 각 환자에서 어떠한 객관적인 기준수치를 기준으로 안구돌출이 있는지를 판단하는 것이 어려웠기 때문이다. 정상 한국인의 기초적인 역학 조사가 불충분한 이유도 있지만 각각의 환자에서 일정 시점에서의 안구돌출 치료 안구돌출 유무를 판단한다면 안구돌출 정도가 적은 사람에 있어서는 위음성으로 나타날 가능성이 많았기 때문이다. 서양인 대상의 한 연구에서도 Sridama and DeGroot³⁵는 안구돌출을 진단기준의 중요한 요소로 적용하면서도 18~20 mm의 환자 중에서 침습적인 안와염증을 보이는 환자들을 포함시켜 20 mm 기준을 보완하여 연구를 시행하

였다.

눈증상이 있는 환자의 안구돌출 중간값은 16 mm (8~26 mm)으로 Bartley et al³³의 연구에서 오른쪽 눈 18 mm (12~26 mm), 왼쪽 눈의 19 mm (11~26 mm)와 비교해 볼 때 낮은 수치를 보였다. 이는 아시아 정상인에서 안구돌출 정도가 서양인에 비해 작다는 사실과^{7,27} 갑상샘눈병증 시 안구돌출이 서양인에 비해 더 작게 나타날 수 있음을 시사해 주는 결과이다. 아시아인 중 한국인과 지리적으로 멀지 않은 타이완의 중국인을 대상으로 안구돌출을 조사한 결과⁷ 정상인에서 13.91 mm의 평균값을 보였고 눈병증에 관계없이 그레이브스 병을 가지고 있는 환자의 평균은 18.32 mm을 나타내어 본 연구의 결과보다 높은 안구돌출치를 보였다. 그렇지만 이는 연구대상이 본 연구와 다르게 안과를 찾은 그레이브스 병을 가진 환자를 대상으로 했기 때문에 심한 눈병증을 보이는 환자들이 더 포함되어서 평균수치가 본 연구의 결과 보다 높게 나타난 것으로 생각되었다.

우리나라의 환자에서의 임상양상의 분포가 Bartley et al³³이 연구를 시행한 미국의 한 지역에서의 결과와 다른 점을 여러 가지 각도에서 볼 필요가 있겠다. 상대적인 증상의 분포를 고려할 때 우리나라 환자들은 안구돌출이 비교적 많이 나타났고 눈꺼풀 후퇴와 복시, 시신경 이상이 Bartley et al³³의 연구에서 보다 특이하게 낮게 나타남을 알 수 있다. 이는 한국인들이 안구돌출에 대하여 더욱 민감하게 변화를 느끼고 있다고 할 수 있다. 심하지 않더라도 안구돌출이 오게 되면 보통의 한국인의 외모에서 눈에 띄는 변화를 가져오기 때문에 한국인들이 안구돌출에 민감하다고 할 수 있겠다. 복시와 시신경 이상이 적은 점은 한국인들의 갑상샘눈병증의 임상양상이 서구인에 비하여 약하게 나타난다는 기존의 가설을 뒷받침해주는 결과로 볼 수 있다. 눈꺼풀 후퇴와 복시보다는 안구돌출이 많은 부분을 차지하는 것은 진단기준이 달라 안구돌출이 많이 포함되었다는 점 이외에도 갑상샘눈병증에 의한 안와조직의 구조적인 변화가 근육조직 보다는 상대적으로 안와지방에 더 많이 작용하고 있을 가능성을 배제할 수는 없을 것으로 생각된다. 이러한 차이는 유전적인 소인이 다른 점과 생활 양식이 다른 점, 그리고 주위 환경 요인이 다른 것 등으로 설명될 수 있을 것이고 추후 역학적 그리고 유전학적인 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

임상활동도 검사에서 염증조절을 위한 약물치료가 필요한 경우를 4점 이상으로²¹ 둘 경우 7.4%의 환자가, 3점 이상으로³⁶ 둘 경우 11.9%의 환자가 치료 대상에 해당되었다. 병의 경과에 따른 환자들의 자가평가지수에서 30.4% 환자에서 눈병증이 처음보다 검사 당

시 호전되었다고 하였고 나머지 환자들은 그대로이거나 악화되었다고 하였다. 눈병증의 불편감을 많이 느끼고 있음에도 불구하고 갑상샘눈병증을 가진 환자 중 약 반 수를 넘는 환자들이 특별한 치료를 받고 있지 않음을 이 연구를 통하여 알 수 있었다.

갑상샘 기능 이상에 의한 눈병증이 있을 때 적극적인 약물치료나 수술치료가 필요한 경우도 있지만 많은 경우에 보존적인 요법으로 증상 완화를 얻을 수 있기 때문에^{36,37} 내과 의사와 환자들의 눈병증에 대한 인식과 치료에 대한 홍보가 필요할 것으로 생각된다.

갑상샘눈병증은 다양한 임상경과를 보이는 질환으로 안와 부종 및 경도의 안구 돌출이 있다가 큰 합병증을 남기지 않고 회복되는 경우도 있고 또 외안근이나 시신경에 영향을 끼쳐 사시 현상이나 시력 소실을 일으키는 심각한 후유증을 남길 수도 있다. 이 갑상샘눈병증에 대한 사회 인식이 부족하여 적절한 치료를 받지 못하고 시력 소실과 얼굴 외모의 변화를 가져와 정상적인 사회생활을 하지 못하고 대인관계 등의 문제로 정신적, 사회적인 문제를 초래한다면 이는 안타까운 일이다. 본 연구의 결과를 바탕으로 우리나라의 갑상샘 환자에 대한 적합한 치료 원칙과 계획을 세우는데 도움이 되고 갑상샘 환자들의 생활의 질을 향상시키는 데 기여할 수 있기를 바란다.

참고 문헌

- 1) Diez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:480-5.
- 2) Empson M, Flood V, Ma G, et al. Prevalence of thyroid disease in an older Australian population. *Intern Med J* 2007;37:448-55.
- 3) Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1995;120:511-7.
- 4) Rootman J. Diseases of the orbit: a multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003;173-89.
- 5) Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:855-60.
- 6) Donaldson LJ, Taylor JB. Patterns of Asian and non-Asian morbidity in hospitals. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:949-51.
- 7) Tsai CC, Kau HC, Kao SC, Hsu WM. Exophthalmos of patients with Graves' disease in Chinese of Taiwan. *Eye* 2006;20:569-73.
- 8) Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:291-4.

- 9) Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4873-80.
- 10) Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:367-72.
- 11) Bartalena L, Marcocci C, Tandammi, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Internal Med* 1998;129:632-5.
- 12) Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:773-6.
- 13) Mann K. Risk of smoking in thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:S164-7.
- 14) Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S, et al. Stressful life events and smoking were associated with Graves' disease in women, but not in men. *Psychosom Med* 1998;60:182-5.
- 15) Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, et al. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1851-6.
- 16) Benhaim Rochester D, Davies TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid* 2005;15:1287-1290.
- 17) Cho HJ, Song YM, Smith GD, Ebrahim S. Trends in socio-economic differentials in cigarette smoking behaviour between 1990 and 1998: a large prospective study in Korean men. *Public Health* 2004;118:553-8.
- 18) Chung MH, Chung KK, Chung CS, Raymond JS. Health-related behaviors in Korea: smoking, drinking, and perinatal care. *Asia Pac J Public Health* 1992;6:10-5.
- 19) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of cigarette use among 14 racial/ethnic populations--United States, 1999-2001. Morbidity and mortality weekly report. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:49-52.
- 20) Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;22:319-24.
- 21) Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:9-14.
- 22) Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989;73:639-44.
- 23) Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990;150:1098-101.
- 24) Utiger RD, Braverman LE. *Werner & Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2000;688:851.
- 25) Forbes G, Gorman CA, Brennan MD, et al. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986;7:651-6.
- 26) Werner SC, Coleman DJ, Franzen LA. Ultrasonographic evidence of a consistent orbital involvement in Graves's disease. *N Engl J Med* 1974;290:1447-50.
- 27) Streeten DH, Anderson GH, Jr., Reed GF, Woo P. Prevalence, natural history and surgical treatment of exophthalmos. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:125-33.
- 28) Werner SC. Classification of the eye changes of Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:982-4.
- 29) Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:426-34.
- 30) Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Koornneef L. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1988;11:615-9.
- 31) Rhee KC, Lee TS. The clinical study on Graves' ophthalmopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:2923-7.
- 32) Rhim WI, Choi SS, Lew H, Yun YS. Correlation between the thyroid associated ophthalmopathy and thyroid function state. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:431-6.
- 33) Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:284-90.
- 34) Frueh BR. Graves' eye disease: orbital compliance and other physical measurements. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1984;82:492-598.
- 35) Sridama V, DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 1989;87:70-3.
- 36) Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158:273-85.
- 37) Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. The treatment of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:200-6.

=ABSTRACT=

The Clinical Characteristics of Thyroid Orbitopathy in Thyroid Dysfunction Patients in Korea

Kyung In Woo, M.D.¹, Yoon-Duck Kim, M.D.^{1,2}, Sang Yeul Lee, M.D.³
For Korean Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, Korea

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University³, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the clinical manifestation of thyroid orbitopathy among patients with thyroid dysfunction.

Methods: A cross-sectional study was conducted at 24 general hospitals in Korea. All dysthyroid patients who visited the endocrinology clinic for 1 week were included. Data were collected during an interviewer-administered questionnaire. Thyroid orbitopathy was diagnosed in cases with relevant symptoms according to the VISA classification for which an eye examination was performed. Three hundred seventy-one patients who had thyroid orbitopathy out of 1986 dysthyroid patients were evaluated.

Results: Vision symptoms were presented in 10.5% of thyroid orbitopathy patients, inflammation symptoms in 43.1%, strabismus in 15.1%, and appearance and exposure symptoms in 86.3% of patients. Among the eye symptoms, proptosis was most prevalent in 56.9% of patients followed by eyelid retraction in 31.5%, diplopia in 15.1% and optic nerve dysfunction in 2.4% of patients. Median value of exophthalmometry in the thyroid orbitopathy group was 16 mm and 17 mm in the proptosis group. Patient self assessment for thyroid orbitopathy from the onset of the disease was "greatly improved" in 12.1% of patients, "improved" in 19.5%, "unchanged" in 51.2%, "worse" in 19.6%, and "much worse" in 1.0% of patients.

Conclusions: Among dysthyroid patients, significant amount was found to have symptoms related with thyroid orbitopathy. The patients with thyroid orbitopathy, except for the mildest cases, need to be managed by a thyroid eye disease specialist for further assessment and care.

J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(9):1387-1396

Key Words: Clinical manifestations, Dysthyroid, Proptosis, Thyroid orbitopathy

Address reprint requests to **Yoon-Duck Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center
#50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: 82-2-3410-3569, Fax: 82-2-3410-0074, E-mail: ydkimoph@skku.edu