

사시가 동반된 갑상샘눈병증 환자군과 사시가 없는 갑상샘눈병증 환자군의 특징 비교

Comparison of Patient Characteristics in Thyroid-Associated Ophthalmopathy with and without Strabismus

최경준¹ · 김승현² · 이주연¹

Kyung Jun Choi, MD¹, Seung Hyun Kim, MD, PhD², Joo Yeon Lee, MD, PhD¹

한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 안과학교실¹, 고려대학교 의과대학 안과학교실²

Department of Ophthalmology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine¹, Anyang, Korea

Department of Ophthalmology, Korea University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To determine immunochemical and clinical differences in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) patients with restrictive strabismus and without strabismus.

Methods: A retrospective chart review of 15 TAO patients with strabismus (25 eyes) and 24 TAO patients without strabismus (39 eyes) who presented to the Ophthalmology Clinic between August 2011 and December 2013 was performed. Visual acuity, intraocular pressure (IOP), Hertel exophthalmometry, soft tissue score, and enlargement of extraocular muscles on computed tomography (CT) were obtained and compared in each group. Thyroid related autoantibody (thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb; thyroid peroxidase antibody, TPOAb; anti-thyroglobulin antibody, TgAb) titers and positive rates were obtained at the time of diagnosis or before treatment and analyzed.

Results: The gender and smoking proportion were not significantly different between the 2 groups. The mean age of TAO patients with strabismus was 52.53 years and of TAO patients without strabismus 40.33 years ($p = 0.004$). The differences in visual acuity and IOP between the 2 groups were not significant. Hertel exophthalmometry showed less proptosis in the TAO with strabismus group than the TAO without strabismus group (16.84 mm versus 18.67 mm). The soft tissue score was not significantly different. The extraocular muscle enlargement rate of TAO with strabismus was significantly higher than in TAO without strabismus group. In the TAO with strabismus group, TRAb level was higher than in the TAO without strabismus group ($p = 0.021$).

Conclusions: The TAO with strabismus group was older and had higher positive rate, level of TRAb, and extraocular muscle enlargement rate on CT than the TAO without strabismus group. Furthermore, proptosis was less definite in the TAO with strabismus group.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(10):1610-1616

Key Words: Autoantibody, Extraocular muscle enlargement, Restrictive strabismus, Thyroid associated ophthalmopathy, Thyroid stimulating hormone receptor antibody

■ Received: 2015. 4. 17. ■ Revised: 2015. 6. 1.

■ Accepted: 2015. 7. 23.

■ Address reprint requests to **Joo Yeon Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Hallym University Sacred Heart Hospital, #22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea
Tel: 82-31-380-3834, Fax: 82-31-380-3833
E-mail: kimleejy@hallym.or.kr

갑상샘 기능 이상은 갑상샘 호르몬의 분비 이상으로 전신적인 증상이 나타나게 되는 질환군이다. 갑상샘 기능 이상 환자에서는 호르몬의 이상에 따라 다양한 전신적인 증상 및 말초조직의 질환이 나타날 수 있다. 또한 병리학적 원인이 되는 자가항체로 인한 문제도 발생할 수 있게 되는 데 이 중 하나가 갑상샘눈병증으로, 전형적인 눈병증이 발

© 2015 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.

생하고 진단이 되거나 반대로 눈병증으로 인해 갑상샘 기능 이상이 진단되는 경우도 있다.¹

갑상샘눈병증(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)은 안와를 비롯하여 안검, 외안근 등을 침범하게 되는 염증성 질환으로 이로 인해 안검부종, 안검후퇴, 안구돌출, 외안근 비대와 사시, 시신경병증 등이 나타날 수 있다.^{2,3} 그러나 그 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 않았고, 충분한 설명이 가능한 동물 실험 모델도 연구된 바 없다.⁴ 지금까지의 연구들에 의하면 갑상샘 기능 이상과 관련된 몇 가지 자가항원에 반응하는 자가항체가 갑상샘눈병증의 발병기전과 밀접한 연관이 있음이 확인되었다. 갑상샘자극호르몬 수용체(Thyroid-stimulating hormone receptor)는 안와 조직에도 존재하고 안와 섬유모세포에서 발현된다는 여러 증거가 있으며,⁵⁻⁸ 갑상샘자극호르몬 수용체 항체(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb), 항갑상샘과산화효소 항체(thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 및 항티로글로불린 항체(anti-thyroglobulin antibody, TgAb) 등의 자가항체가 갑상샘눈병증의 발병기전과 밀접한 연관이 있다고 알려졌다.^{5,8-10}

갑상샘눈병증 환자 중 심한 사시가 동반되어 있지만, 안구돌출이나 안검 침범은 거의 없는 경우도 있으며, Gerlach and Ferbert¹¹는 이처럼 외안근 비대와 사시 이외에 다른 안와 증상이 없는 7명의 갑상샘눈병증 환자를 보고한 바 있다. 주로 사시만을 나타내는 갑상샘눈병증 환자들이 사시가 없는 환자들과 비교하여 어떠한 병태생리 기전의 차이가 있는지, 그리고 외안근 중에도 사근의 침범은 드물고 대부분 직근의 비대가 일어나며, 그 중에서도 하직근의 비대와 상전제한이 가장 흔한 이유나 원인 등은 아직도 거의 알려져 있지 않으며 연구가 필요한 부분이다.^{12,13}

인체의 다른 가로무늬근과 구별되는 외안근의 특징이 갑상샘눈병증에서 발생하게 되는 제한사시와 연관이 있다고 알려져 있으나,^{12,13} 위에 살펴본 바와 같이 갑상샘눈병증에서 나타나는 사시에 대해서 아직 명확하게 규명되지 못한 부분이 많다. 본 연구에서는 갑상샘눈병증 환자 중 사시로 진단 받은 환자들이 사시가 없는 갑상샘눈병증 환자들과 비교하여 어떠한 혈청 자가항체 프로파일과 안과소견 특징을 가지고 있는지 알아보려고 하였다.

대상과 방법

2011년 8월부터 2013년 12월까지 한림대학교 성심병원과 고려대학교병원 안과에 내원하여 갑상샘눈병증으로 진단 받은 환자 39명 중에 사시를 동반한 갑상샘눈병증 환자 15명 26안과, 사시가 동반되지 않은 갑상샘눈병증 환자 24

명 39안을 대상으로 이들에 대한 임상 자료를 후향적으로 연구하였다.

갑상샘눈병증의 진단은 현재 또는 최근에 면역과 관련된 갑상샘 질환으로 치료를 받았거나, 전형적인 갑상샘눈병증의 안와소견(단안 또는 양안의 안검후퇴, 안구돌출, 전형적인 제한성 사시, 압박성 시신경병증, 파동성 안검 부종 및 발적, 결막부종 및 결막 언덕의 부종 등), 갑상샘눈병증에 부합하는 근육비대 형태인 방추형 근육비대가 영상학적 검사에서 확인되는 등의 임상 소견에 의거하여 전문의가 진단하였다.¹⁴ 사시를 동반하는 갑상샘눈병증 환자는 사시와 복시를 주소로 사시 전문의에게 1차로 방문하여 사시가 확인된 후 갑상샘눈병증 진단을 받은 경우와 성형안과 전문의에게 갑상샘눈병증 진단을 받은 뒤 이학적 검사에서 사시가 확인되어 다시 사시 전문의에게 의뢰되어 갑상샘눈병증에서의 사시로 진단을 받은 경우가 포함되었다.

모든 환자에 대해서 연령, 성별 및 흡연력 등을 조사하였으며, 시력, 안압, Hertel 안구돌출계 값, 연조직점수(soft tissue score), 안와 컴퓨터 전산화단층 촬영에서 외안근 비대 여부 등을 후향적으로 조사하였다. 연조직점수는 의무기록지에 점수가 기록된 경우에 한하여 데이터를 수집하였고, 진단에서 갑상샘눈병증의 강도(severity)를 평가하는 기준인 Modified NOSPECS 점수 중 연조직 침범에 해당하는 부분의 점수에 대해 3점 만점을 기준으로 하는 점수 체계를 적용하였다.¹⁵ 근육비대 여부는 컴퓨터 전산화단층촬영 영상에서 확인을 하여 적어도 한 근육 이상의 비대가 보이는 경우를 양성으로 하였다. 혈청 자가항체(TRAb, TPOAb 그리고 TgAb)는, 안과에서 먼저 갑상샘눈병증을 진단 받은 경우는 갑상샘눈병증 첫 진단 시 수치를, 또는 내과에서 먼저 갑상샘기능 이상을 진단 받은 경우에는 치료 시작 전 처음 시행한 수치를 조사하였다.

통계는 SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 두 군 간 비교 중 성별비, 흡연율 비교, 전산화단층 촬영에서의 외안근 비대를 비교, 자가 혈청항체(TRAb, TPOAb, TgAb) 양성률 비교에는 chi-square 검정을 이용하였고, 그 외의 항목에서 두 군 간의 비교는 독립표본 *t* 검정을 시행하였으며 시력의 평균비교는 log of the minimum angle of resolution (logMAR) 시력을 이용하였다. 통계적으로 의미 있는 차이는 *p*값이 0.05 미만인 경우 (*p*<0.05)로 정의하였다.

결 과

갑상샘눈병증 환자 전체 39명의 평균연령(± 표준편차)은 44.90 ± 13.11세였다. 이 중 사시가 동반된 갑상샘눈병증

Table 1. Demographics of TAO with strabismus patients and TAO without strabismus patients

	TAO with strabismus	TAO without strabismus	p-value
Study population	15	24	
Age (years)	52.20 ± 10.86	40.33 ± 12.47	0.004*
Gender (male:female)	5:10	11:13	0.440†
Smoking	4 (26.67%)	10 (41.67%)	0.342†

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

TAO = thyroid-associated ophthalmopathy.

*Independent t-test; †Pearson chi-square test.

Table 2. Ocular parameters of TAO with strabismus patients and TAO without strabismus patients

	Eyes of TAO with strabismus (n = 26)	Eyes of TAO without strabismus (n = 39)	p-value
Visual acuity (log MAR)	0.02 ± 0.04	0.07 ± 0.20	0.072†
IOP (mm Hg)	17.54 ± 6.60	16.20 ± 3.17	0.280†
Hertel ophthalmometry (mm)	16.84 ± 3.23	18.67 ± 2.10	0.008†
Soft tissue score*	1.20 ± 0.70	1.03 ± 0.58	0.309†
Muscle enlargement	15/15 (100%)	7/24 (29.17%)	0.000‡
Direction of restrictive strabismus			
Hypertropia	3		
Hypotropia	6		
Esotropia	2		
Exotropia	1		
Combined	3		

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

TAO = thyroid-associated ophthalmopathy; log MAR = log of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure.

*Soft tissue involvement score of modified NOSPECS score; †Independent t-test; ‡Pearson chi-square test.

환자군 15명의 평균연령은 52.20 ± 10.86세였고, 사시가 동반되지 않은 갑상샘눈병증 환자군 24명의 평균연령은 40.33 ± 12.47세로 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보였으며($p=0.004$), 사시가 동반된 환자군에서 연령이 더 높았다(Table 1). 39명 중 여성은 23명이었고, 두 군 간에 성별이나 흡연자의 비율에서는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

사시가 동반된 갑상샘눈병증 환자군과 사시가 동반되지 않은 갑상샘눈병증 환자군별로 각각 최대교정시력, 안압, Hertel 안구돌출계 값, 연조직 점수(Soft tissue score), 외안근 비대 여부 등의 평균값과 정도를 비교하여 보았고, 제한사시의 방향을 분류해 보았다(Table 2). logMAR 시력의 평균은 사시가 동반된 군이 0.02 ± 0.04, 사시가 동반되지 않은 군이 0.07 ± 0.20이었으며, 안압의 평균은 사시가 동반된 군이 17.54 ± 6.60 mmHg, 사시가 동반되지 않은 군이 16.20 ± 3.17 mmHg로 최대교정시력과 안압은 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(시력, $p=0.072$; 안압, $p=0.280$). Hertel 안구돌출계 값은 갑상샘눈병증의 소견이 나타난 눈(양안일 경우 양안을 포함, 단안일 경우는 해당하는 안만 포함)의 평균을 구하여 비교하였는데, 사시가 동반된 군 26안에서 16.84 ± 3.23 mm, 사시가 동반되지 않은 군 39안에서 18.67 ± 2.10 mm로 사시가 동반된 군에

서 안구돌출이 통계적으로 유의하게 적었다($p=0.008$). 연조직 점수는 후향적으로 의무기록에 기록되어 있어 확인이 가능하였던 경우가 34안(사시가 동반된 군 10안, 동반되지 않은 군 24안)이었는데, 사시가 동반된 군에서 평균 1.20, 동반되지 않은 군에서 1.03으로 통계적으로 유의한 차이는 없었고($p=0.309$), 외안근 비대 여부는 사시가 동반된 군에서는 15명 모두(100%)에서 확인되었으나 사시가 동반되지 않은 군에서는 24명 중 7명(29.17%)에서만 근육비대가 확인되어 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.000$). 갑상샘눈병증 환자군에서 제한사시는 하사시가 6명으로 나타나 가장 많았으며, 상사시 3명, 내사시 2명, 외사시 1명이었고, 복합된 형태가 3명으로 나타났다. 사시가 동반된 환자군에서 영상검사 소견상의 근육비대는 제한사시의 방향과 관계 없는 다수의 직근이 함께 비대해진 경우 7명이었고, 하사시에서는 하직근, 내사시에서는 내직근 등으로 제한사시를 일으키는 방향의 직근만 비대해진 환자는 8명이었다. 그러나 상사근이나 하사근 단독으로 비대가 관찰되는 경우는 없었다(Table 2).

사시가 있는 군과 없는 군, 두 군에서 각각 혈청 자가항체의 역가와 양성률을 비교해 보았다(Table 3). 갑상샘자극호르몬 수용체 항체(TRAb)의 경우 사시가 있는 군과 사시가 없는 군에서 각각 평균 역가는 12.71 ± 8.20 IU/L와 6.95

Table 3. Thyroid-associated autoantibodies and extraocular muscle enlargement

		TAO with strabismus	TAO without strabismus	p-value
Study population		15	24	
TSH		1.26 ± 2.14	3.36 ± 13.61	0.559*
TRAb	Titer	12.71 ± 8.20	6.95 ± 8.09	0.040*
	Positive rate	15/15 (100%)	17/24 (70.83%)	0.021†
TPOAb	Titer	29.60 ± 47.11	44.57 ± 67.15	0.530*
	Positive rate	2/15 (13.33%)	9/22 (40.91%)	0.103†
TgAb	Titer	98.00 ± 219.47	110.83 ± 168.75	0.859*
	Positive rate	1/15 (6.67%)	5/21 (23.81%)	0.233†

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

TAO = thyroid-associated ophthalmopathy; TSH = thyroid stimulating hormone; TRAb = thyroid stimulating hormone receptor antibody; TPOAb = thyroid peroxidase antibody; TgAb = anti-thyroglobulin antibody.

*Independent *t*-test; †Pearson chi-square test.

± 8.09 IU/L로 사시가 동반된 군에서 더 높은 수치를 보였으며($p=0.040$), 양성률도 15명(100%)과 17명(70.83%)으로 사시가 동반된 군에서 보다 높은 양성률을 보였다($p=0.021$). 항갑상샘과산화효소 항체(TPOAb) 역가 검사에서는 각각 29.60 ± 47.11 IU/mL와 44.57 ± 67.15 IU/mL로 사시가 동반되지 않은 군에서 좀 더 높은 수치를 보였고, 항체 양성을 보인 경우는 각각 2명(13.33%)과 9명(40.91%)으로 역시 사시가 동반되지 않은 군에서 상대적으로 높은 양성률을 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.530$, $p=0.103$). 항티로글로블린 항체(TgAb) 역가 검사에서는 사시가 동반된 군에서 98.00 ± 219.47 IU/mL와 사시가 동반되지 않은 군에서 110.83 ± 168.75 IU/mL, 항체 양성을 보인 경우는 각각 1명(6.67%)과 5명(23.81%)으로 두 군 모두 낮은 양성률을 보이고 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.859$, $p=0.233$).

고 찰

갑상샘눈병증에서 나타나는 안구운동장애 및 사시가 동반되는 것에 대한 보고는 1996년 Bartley et al¹⁶이 갑상샘눈병증 환자 중 일부에서 외안근 운동장애가 동반된다고 보고한 이래 많은 예가 보고되었다. Kan et al¹⁷은 110명의 하시모토 갑상샘염 환자 중 25명에서 갑상샘눈병증에 부합하는 소견을 보였다고 하고 그 중 6명의 환자에서 안구운동장애가 동반되어 있음을 보고하였다. 한국인에서는 Woo et al²이 단면조사 연구를 시행하여 갑상샘기능이상 환자 중 갑상샘눈병증 환자 371명을 조사하여 그 중 50명(15.1%)에서 안구운동장애와 사시가 동반되어 있음을 보고하였다.

가장 최근 동아시아인을 대상으로 한 갑상샘눈병증 역학 연구에 따르면 갑상샘눈병증 환자들의 평균 초진시 연령은 40.2 ± 15.5 세에 여성 비율이 더 크다고 나타났다.¹⁸ 국내에서 시행한 역학 연구에서도 이와 비슷하게 평균연령은 45.1

± 14.0세였고, 여성 비율이 더 크게 조사되었다.² 본 연구에서도 갑상샘눈병증 전체 환자의 평균연령은 44.90 ± 13.11 세이고 남성 16명, 여성 23명으로 기존의 연구와 비슷하게 나타났다. 그러나 제한사시가 동반된 군과 동반되지 않은 군으로 나누어 비교하여 보면, 제한사시가 동반된 군에서는 52.20 ± 10.86 세로 사시가 동반되지 않은 군의 40.33 ± 12.47 세에 비해 통계적으로 유의하게 높았고($p=0.004$), 기존의 연구에서 확인되었던 갑상샘눈병증 발생 시(또는 초진 시) 연령과 비교해 보아도 확연하게 높음을 확인할 수가 있었다. Woo et al²의 보고에 따르면, 주관적인 염증소견 중 눈꺼풀부종이 가장 많았고, 외모변화/노출 부분의 주관적인 증상은 안구돌출이 가장 많았다고 보고하며, 상대적으로 복시 증상의 호소는 적은 비율을 보였다고 한다. 사시가 동반된 갑상샘눈병증 환자에서 평균연령이 더 높은 정확한 이유를 본 연구만으로 설명할 수는 없으나, 다른 안과 증상에 비해 복시, 사시가 두드러지는 형태의 갑상샘눈병증 환자군은 질병의 발생 이후 임상소견이 나타나 안과적인 진단에 이르기까지의 기간이 사시가 동반되지 않은 갑상샘눈병증군에 비해 긴 만성적인 경과를 겪을 가능성이 있을 수 있다고 추정되며, 이는 안구돌출이 사시가 동반된 갑상샘눈병증 환자군에서 그 정도가 경미했던 것과도 관련될 수 있다고 추측된다. 갑상샘눈병증에서 스테로이드 전신투여나 방사선 치료 등이 제한사시에서는 만성 섬유화로 인해 효과가 적은 경우가 많다는 것도 이러한 추정을 뒷받침해 줄 수 있다고 생각된다.^{19,21}

Gerlach and Ferbert¹¹는 외안근만을 단독으로 침범한 갑상샘눈병증 환자 7명을 보고하였는데, 7명 중 5명의 환자에서는 안구돌출이 관찰되지 않았고, 2명은 경도의 편측 안구돌출만이 관찰되었다고 하였으며 6명에서는 TRAb 상승이 있었다고 하였다. 그리고 이후 수년간 추적경과 관찰기간 동안 추가적인 안구돌출은 발생하지 않았다고 하며, 이를 바탕으로 안구돌출이 두드러지는 일반적인 갑상샘눈병

증과는 다른 형태의 외안근 침범이 추가 되는 형태의 갑상샘병증의 존재에 대해 언급하였다. 본 연구에서도 제한사시가 동반된 갑상샘병증 환자군에서는 사시가 동반되지 않은 갑상샘병증 환자군에 비해 안구돌출 정도가 경미하여 위의 연구와 유사한 결과를 보였고, 또한 사시가 동반된 환자군에서 TRAb의 수치 양성률이 그렇지 않은 경우에 비해 더 높게 나타났으며, 그 절대적인 역가 또한 더 높았다. 이 점은 이러한 자가면역 항체들의 존재 유무와 정도가 외안근 비대와 제한사시의 발생에 밀접한 연관이 있을 수 있음을 시사하며, Gerlach and Ferbert¹¹가 외안근 단독으로 침범한 갑상샘병증의 형태가 기존의 갑상샘병증과는 조금 구별되는 혈청 자가항체 프로필을 가지고 있을 것이라 언급한 부분에 부합하는 결과로 볼 수 있겠다.

갑상샘병증의 기전과 혈청 자가항체의 관련성은 여러 연구에서 확인되었는데, Eckstein et al²²은 갑상샘병증 환자 중 일부에서 TRAb의 양성률이 유의하게 높았으나 반면에 TPOAb 및 TgAb는 유의한 상관관계가 없었다고 하며, TRAb가 갑상샘병증의 기전에 관계가 있을 것이라고 하였다. 또한 Wang and Smith⁴도 갑상샘병증 환자에서 TRAb 수용체가 정상인에 비해 갑상샘병증 환자들의 안와 결합조직에서 더 많은 농도가 검출된다는 점을 들어 TRAb가 갑상샘병증의 발병기전에 중요한 역할을 할 것이라 하며 혈청 자가항체 등과 관련된 기전을 밝히는 것이 치료에 도움을 줄 수 있을 것이라 하였다. 실질적으로 갑상샘 환자 중 갑상샘병증이 발병한 환자와 눈병증이 없었던 환자를 비교하였던 Khoo et al¹⁰은 갑상샘병증이 발병한 환자군에서 통계적으로 유의한 TRAb 수치의 증가가 있었고 이러한 TRAb 증가가 임상적으로 명확한 갑상샘병증의 위험도를 증가시킨다는 결과를 보고하였다. 반대로 TPOAb의 경우 낮은 역가가 갑상샘 환자에서 갑상샘병증의 위험도를 증가시킨다고 하였다. TgAb의 경우 갑상샘병증이 발병한 환자군에서 더 낮은 역가를 보이기는 하였으나 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았다고 하였다. 그리고 국내에서도 Rhim et al²³이 40명의 갑상샘병증 환자를 대상으로 하여 TRAb를 갑상샘병증의 진행 및 경과에 중요한 인자임을 보고하였다. Lisi et al⁵도 티로글로불린(Thyroglobulin)이 갑상샘병증 환자의 안와조직에서 많이 발견된다는 보고와 함께 TgAb의 경우는 갑상샘병증 발병과 별 차이가 없거나 음의 관계를 가질 가능성이 있다고 하였다. 이처럼 갑상샘병증 자체의 발생과 관련하여 어떠한 병태생리학적 원인이 관여되는지, 또는 어떠한 위험인자가 관여를 하게 되는지에 대해 많은 연구가 진행되었지만 병인이 확실하게 밝혀지지 못하였고, 아직까지 갑상샘병증 환자 중에서 어떠한 특징을 가지고 있는 환

자들에서 제한사시가 잘 발생하는지에 대한 문헌보고도 드물었다.

본 연구에서 확인된 사시가 동반된 갑상샘병증 환자군과 사시가 없는 갑상샘병증 환자군에서 위에 연관된 3가지 혈청 자가항체 양성률을 보면 두 군 모두 TRAb 양성률은 높고 TPOAb와 TgAb 양성률은 낮아 갑상샘병증에서 TRAb 역가는 높고 나머지 두 가지의 역가는 낮다는 기존의 보고들과 일치하였다(Table 3). 두 군을 비교해 보았을 때 갑상샘병증 환자 중에서 사시가 동반된 환자에서 사시가 동반되지 않은 환자보다 TRAb의 양성률과 역가가 더 높음을 확인할 수 있었다. 또한 기존의 연구에서 갑상샘병증의 발현과 위험도에 음의 상관관계를 가질 것으로 나타난 TPOAb와 TgAb는 통계적 유의성은 없었으나 사시가 동반된 경우 역가와 양성률이 좀 더 낮은 수치를 보였다. 즉, TRAb와 TPOAb 그리고 TgAb의 양성률과 역가가 모두 갑상샘병증 환자 중 사시가 동반되어 있는 경우, 현재까지 연구된 갑상샘병증의 혈청학적 특징이 더 강하게 나타나는 결과를 보였다.

본 연구에서 TRAb의 수치가 제한사시가 동반되는 갑상샘병증 환자군과 제한사시가 없는 갑상샘병증 환자군에서 차이가 있음이 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 그러나 연구된 환자의 수가 적은 편이었고, 후향적으로 의무기록을 검토한 연구이므로 기록지에 누락되거나 부정확한 부분이 포함되어 있는 점은 본 연구의 제한점이 될 수 있겠다. 즉, 연조직점수 등과 같이 검사자의 주관이 개입되어 있을 가능성이 있는 부분에 대해 후향적 연구로 인한 제한성 때문에 객관적인 잣대를 적용하지 못하였고 기록지에 남아 있는 정보로만 분석할 수 있었던 점과 경미한 안구운동장애와 작은 각의 사시 등은 발견되지 못해 분류에 오차로 작용하였을 가능성 등이 후향적 연구로서의 본 연구의 제한점으로 생각된다.

본 연구에서 나타난 사시가 동반된 갑상샘병증 환자군의 특징을 요약하면, 사시가 동반된 갑상샘병증 환자군이 사시가 없는 갑상샘병증 환자군보다 연령이 높았고, 안구돌출 정도는 적었으며, TRAb 역가와 양성률이 더 높은 혈청학적 특징을 보였다. 또한 전산화단층 촬영에서 근육비대가 사시가 동반된 환자군에서 더 많이 나타났는데, 근육비대는 제한사시의 방향과 일치하지 않는 복수의 안구를 함께 침범하기도 하고, 사시가 없는 군에서도 일부 근육비대를 관찰할 수 있었다. 이러한 결과들로 볼 때 갑상샘병증에서 제한사시는 다른 안와 합병증처럼 일반적인 안와 질환의 한 가지 소견에 해당하는 것이 아니라 특히 제한사시가 생길 수 있는 환자들의 조직이나 면역학적 특성이 연관되리라 추측된다. 제한사시는 임상 진료 시 다른 안와 및

안검 조직의 염증과 부종, 시신경염 등의 갑상샘눈병증의 안와 합병증과는 달리 보존적 치료에도 불구하고 불편이 지속되거나 상태가 다시 악화되어 수술적인 치료로 이어지는 가능성이 높기에^{19,21} 갑상샘눈병증에서 앞으로 해결해야 할 중요한 문제로 생각된다. 갑상샘눈병증의 치료적인 발전을 위해 임상과 기초의학에서 이와 관련된 추가 연구들이 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:726-38.
- 2) Woo KI, Kim YD, Lee SY; Korean Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. The clinical characteristics of thyroid orbitopathy in thyroid dysfunction patients in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1387-96.
- 3) Bunting H, Creten O, Muhtaseb M, Shuttleworth G. Late reactivation of thyroid associated ophthalmopathy causing optic neuropathy. *Postgrad Med J* 2008;84:388-90.
- 4) Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1735-48.
- 5) Lisi S, Marinò M, Pinchera A, et al. Thyroglobulin in orbital tissues from patients with thyroid-associated ophthalmopathy: predominant localization in fibroadipose tissue. *Thyroid* 2002;12:351-60.
- 6) Feliciello A, Porcellini A, Ciullo I, et al. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. *Lancet* 1993;342:337-8.
- 7) Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G, et al. Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermatopathy. *Thyroid* 1993;3:297-300.
- 8) Ludgate M, Crisp M, Lane C, et al. The thyrotropin receptor in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:411-3.
- 9) Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, et al. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:267-71.
- 10) Khoo DH, Ho SC, Seah LL, et al. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy. *Thyroid* 1999;9:1175-80.
- 11) Gerlach M, Ferbert A. Pure eye muscle involvement in endocrine orbitopathy. *Eur Neurol* 2008;60:67-72.
- 12) Yu Wai Man CY, Chinnery PF, Griffiths PG. Extraocular muscles have fundamentally distinct properties that make them selectively vulnerable to certain disorders. *Neuromuscul Disord* 2005;15:17-23.
- 13) Klopogge SJ, Busuttill BE, Frauman AG. TSH receptor protein is selectively expressed in normal human extraocular muscle. *Muscle Nerve* 2005;32:95-8.
- 14) Jang SY, Lee SY, Lee EJ, Yoon JS. Clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in clinically euthyroid Korean patients. *Eye (Lond)* 2012;26:1263-9.
- 15) 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.
- 16) Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:284-90.
- 17) Kan E, Kan EK, Ecemis G, Colak R. Presence of thyroid-associated ophthalmopathy in Hashimoto's thyroiditis. *Int J Ophthalmol* 2014;7:644-7.
- 18) Lim NC, Sundar G, Amrith S, Lee KO. Thyroid eye disease: a Southeast Asian experience. *Br J Ophthalmol* 2015;99:512-8.
- 19) Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168-99.
- 20) Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:276-85.
- 21) Covington EE, Lobes L, Sudarsanam A. Radiation therapy for exophthalmos: report of seven cases. *Radiology* 1977;122:797-9.
- 22) Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:612-8.
- 23) 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.

= 국문초록 =

사시가 동반된 갑상샘눈병증 환자군과 사시가 없는 갑상샘눈병증 환자군의 특징 비교

목적: 사시가 동반된 갑상샘눈병증 환자들이 사시가 없는 갑상샘눈병증 환자들과 비교하여 어떠한 혈청 자가항체와 안과 특징을 가지고 있는지 알아보려고 한다.

대상과 방법: 2011년 8월부터 2013년 12월까지 안과에 내원하여 갑상샘눈병증으로 진단 받은 환자 39명 중에 사시를 동반한 환자 15명 25안과, 사시가 동반되지 않은 환자 24명 39안을 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 시력, 안압, Hertel 안구돌출계 값, 연조직점수(soft tissue score), 전산화 단층촬영상 외안근의 비대 여부 등을 비교하였다. 첫 진단 시 또는 치료 시작 전 시행한 갑상샘눈병증 관련 자가 혈청 항체 역가와 양성률을 비교하였다.

결과: 두 군 간에 성별, 흡연자의 비율은 유의한 차이가 없었다. 사시가 동반된 환자군 평균연령은 52.53세였고, 사시가 없는 환자군은 40.33세로 전자의 경우가 더 높았다($p=0.004$). 두 군 간 시력, 안압의 차이는 없었다. 사시가 동반된 갑상샘눈병증군에서 안구돌출이 작은 것으로 나타났고(16.84 mm, 18.67 mm), 연조직점수는 유의한 차이가 없었다. 외안근의 비대 여부는 사시가 동반된 환자군에서 높은 양성률을 보였다($p=0.000$). 사시가 동반된 군에서 갑상샘자극호르몬 수용체 항체가 더 높은 항체 역가와 양성률을 보였다(역가 =12.71, $p=0.021$).

결론: 갑상샘눈병증 환자 중 사시가 동반된 경우 연령이 더 높았고 갑상샘자극호르몬 수용체 항체의 역가와 양성률이 높았다. 그리고 근육비대가 나타나는 비율이 더 높았고, 안구돌출 정도는 덜한 것으로 나타났다.

〈대한안과학회지 2015;56(10):1610-1616〉