

갑상샘눈병증의 질병 활성도에 따른 건성안의 임상양상과 관련 인자 분석

Clinical Features of Dry Eye in Thyroid-Associated Ophthalmopathy According to Disease Activity

하준영 · 최 원 · 윤경철

Jun Young Ha, MD, Won Choi, MD, Kyung Chul Yoon, MD, PhD

전남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: To evaluate the clinical features of dry eye in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) according to disease activity and analyze the related factors.

Methods: This study included 157 patients diagnosed with TAO and dry eye between March 2009 and March 2015. According to the clinical activity score (CAS), TAO patients were divided into inactive (CAS < 3) and active (CAS ≥ 3) groups. Clinical features included age, sex, visual acuity, proptosis, palpebral fissure width, orbital computed tomography (CT) findings, thyroid hormones, and ocular surface parameters including tear film break-up time (TFBUT), Schirmer tests, keratoepitheliopathy scores, and ocular surface disease index (OSDI) were obtained and compared between the groups. In addition, correlations between clinical features and ocular surface parameters were analyzed in both groups.

Results: In the inactive and active TAO groups, CAS was 1.24 ± 0.69 and 4.23 ± 1.13 , respectively ($p = 0.001$). Thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin was significantly higher in the active TAO group than in the inactive TAO group ($p = 0.048$). On orbital CT, extraocular muscle hypertrophy was more common in the active TAO group than the inactive TAO group ($p = 0.020$). No significant difference was found in age, sex, visual acuity, free T4, and thyroid-stimulating hormone between the two groups. During analysis of the tear film and ocular surface parameters, TFBUT ($p = 0.006$) was shorter and OSDI score ($p = 0.028$) was higher in the active TAO group than the inactive TAO group. TFBUT was negatively correlated with proptosis ($r = -0.432$, $p = 0.001$; $r = -0.308$, $p = 0.032$) and palpebral fissure width ($r = -0.367$, $p = 0.012$; $r = -0.312$, $p = 0.031$) in both groups. OSDI was positively correlated with proptosis in the active TAO group ($r = 0.301$, $p = 0.033$).

Conclusions: TFBUT was shorter and OSDI score higher in dry eye patients with active TAO than in patients with inactive TAO. The TFBUT was negatively correlated with proptosis and palpebral fissure width in both groups.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(7):1037-1043

Keywords: Clinical activity score, Correlation, Dry eye, Thyroid-associated ophthalmopathy

■ Received: 2015. 12. 24. ■ Revised: 2016. 2. 21.

■ Accepted: 2016. 3. 24.

■ Address reprint requests to **Kyung Chul Yoon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chonnam National University
Hospital, #42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: 82-62-220-6741, Fax: 82-62-227-1642
E-mail: kcyoon@jnu.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 113th Annual
Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2015.

갑상샘눈병증은 자가면역질환으로 갑상샘자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 수용체에 대한 자가항체가 생성되어 갑상샘호르몬의 과다생성과 함께 안와조직의 체액성 및 세포성 면역반응이 일어난다.¹ 발병 초기에는 외안근과 안와지방조직에 친수성의 히알루론산이 축적되어 조직에 부종이 발생하고, 후기에는 아교질의 침착으로 섬유화가 일어난다. 이로 인하여 안구돌출, 눈꺼풀뒤당김, 제한성

근육병증, 압박시신경병증의 증상을 보인다.^{2,3} 대부분은 그 레이브씨 감상샘기능항진증과 연관되거나 일부에선 정상 감상샘기능, 감상샘기능저하증에서도 연관될 수 있다고 알려져 있다.⁴ 감상샘눈병증은 특징적으로 초기 6-18개월에 걸쳐서 악화되고 그 악화된 정도가 안정되어 6-18개월 정도 지속되며 그 후 많은 경우에서 6-18개월에 걸쳐서 점차적으로 자연적으로 호전되는 자연경과를 가진다.⁵ 질병의 활성도에 따라 활동기에서는 증상에 따른 보존적 치료와 함께 스테로이드요법이나 방사선치료를 시행하며 비활동기에는 수술적 치료를 시행한다.⁶

감상샘눈병증 환자에서 건성안의 유발기전으로는 위눈꺼풀올림근의 섬유화로 인한 안구돌출, 눈꺼풀뒤닫김, 눈꺼풀틈새폭 증가 및 토안의 발생으로 인한 각막 노출 및 눈물증발 증가로 알려져 있다.⁷ 최근에는 감상샘눈병증 환자에서 눈물생성 감소 및 눈물조성의 변화 또한 건성안의 기전으로 밝혀졌다.⁸ 감상샘눈병증의 건성안과의 관련성 및 영향을 미치는 인자들에 대해서는 여러 연구가 있었다. Kim et al⁹은 건성안에 대한 위험인자로 눈꺼풀틈새폭과 토안이라고 하였으며 Gilbard and Farris¹⁰는 토안, 눈꺼풀 깜빡임 횟수의 감소 그리고 증가된 눈꺼풀틈새가 안구표면의 노출을 증가시켜 눈물층을 마르게 하고 눈물의 삼투압을 증가시켜 건성안을 일으킨다고 하였다. 또한 Brasil et al⁷은 감상샘눈병증 환자를 대상으로 하여 눈꺼풀틈새와 안구돌출 정도를 눈물막파괴시간(tear film break-up time)과 로즈벵갈 검사로 건성안과의 관계를 알아본 결과 눈꺼풀틈새가 건성안의 유의한 위험인자라고 보고하였다.

그러나 감상샘눈병증의 질병활성도에 따른 건성안의 임상양상에 대한 연구에 대해서는 아직까지 보고된 바 없기에 본 연구에서는 감상샘눈병증의 질병활성도에 따른 건성안의 임상양상으로 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 각막상피병증점수, 안구표면질환지수(ocular surface disease index, OSDI)를 비교하였으며, 이와 관련 있는 인자로 나이, 안구돌출도, 눈꺼풀틈새폭 및 감상샘 호르몬 농도와의 상관관계도 함께 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2009년 3월에서 2015년 3월까지 본원 안과에서 감상샘눈병증이 있으면서 건성안이 동반된 환자 중 최소 6개월 이상 추적관찰이 가능하였던 157명 314안을 대상으로 하였다. 두 눈 중 심한 임상양상을 보이는 눈을 분석에 이용하였다. 감상샘눈병증은 안와주위 연부조직의 부종, 안구돌출, 안구운동의 장애 및 각막병증이 있으면서 안와 전산화 단층촬영에서 감상샘눈병증에 특징적인 외안근의 비대가

있는 경우로 정의하였다.¹¹⁻¹³ 건성안은 이들 환자 중 점안마취제를 사용한 쉬르머검사에서 10 mm 미만 또는 눈물막 파괴시간이 10초 미만이며, 눈부심, 가려움, 이물감, 작열감과 통증 등의 안구자극증상, 그리고 각막노출로 인한 각막상피병증이 있어 형광색소염색을 보이는 경우로 정의하였다.¹⁴⁻¹⁶ 환자군에서 최근 3개월 이내에 전안부 또는 백내장과 같은 전안부를 통한 수술을 시행한 과거력이 있는 경우, 각막궤양이나 혼탁이 있는 경우, 이식편대숙주병, 상윤부각결막염, 스티븐스-존스 증후군, 알리지 각결막염과 같은 다른 안구표면 질환이 있는 경우, 과거에 건성안으로 치료를 받은 경우, 안구표면지표에 영향을 미치는 약물을 복용한 경우와 녹내장 치료 점안액을 사용하는 경우는 제외하였다.

눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 형광색소염색을 통한 각막상피병증과 OSDI를 질병활성도에 따라 비교하였으며 나이, 안구돌출도, 눈꺼풀틈새폭 및 감상샘호르몬 수치와의 상관 관계를 살펴보았다. 감상샘눈병증의 질병활성도는 임상 활동도 점수를 이용하여 분류하였으며, ‘눈 주위나 뒤에 동통을 동반한 누르는 압박감, 위나 옆 혹은 아래를 볼 때 동통, 눈꺼풀 흥반, 미만성 결막충혈, 결막부종, 눈물언덕(caruncle)부종, 눈꺼풀부종, 최근 1-3개월간 2 mm 이상의 안구돌출’ 각 항목당 1점씩 총 7점으로 3점 미만인 경우를 비활동기(90명) 환자군으로, 3점 이상인 경우를 활동기 환자군(67명)으로 정의하였다.¹⁷

눈물막파괴시간 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.¹⁸ 쉬르머검사는 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon, FortWorth, TX, USA)를 점안 마취하여 결막 자극을 없앤 뒤, 남은 눈물을 면봉으로 제거한 다음, 쉬르머 검사지(Colorbar®, EagleVision, Memphis, TN, USA)를 외측 결막낭에 넣고 5분 후에 적서진 길이를 측정하였다.¹⁹ 각막상피병증의 정도는 형광색소(CH 3098, Hagg-Streit AG, Koeniz, Switzerland) 염색으로 평가하였으며, 염색된 면적과 밀도를 점수화하여 각각을 0부터 3까지로 구분하고 이를 곱한 수치로 나타내었다. 형광색소 염색은 각막이 염색되지 않은 경우를 0, 각막의 1/3 미만이 염색되는 경우를 1, 1/3과 2/3 미만 사이가 염색되는 경우를 2, 2/3 이상 염색되는 경우를 3으로 하였고, 밀도 점수는 염색이 되지 않은 경우를 0, 정도를 1, 중증도를 2, 밀도가 높으면서 병변이 서로 겹치는 경우를 3으로 나타내었다.²⁰

안구건조증 환자에서 증상의 증등도 평가에 있어 유용하다고 알려진 OSDI를 이용하여 점수를 측정하였다. OSDI

는 일상생활과 특정상황에 따른 증상 정도를 묻는 12개의 항목으로 구성되어 있고 환자는 각 항목에 대해 0에서 4점으로 점수를 매기며 전체 점수는 각 점수의 총합을 답변한 질문수로 나누어 계산하였다.²¹

안구돌출도 측정은 Hertel 안구돌출계를 이용하여 대상자로 하여금 앉은 자세에서 정면을 주시하게 한 후 안구돌출계 양쪽 발판을 양쪽 이측 안와 가장자리에 대고 각막 정점에서 외안와의 가장 심부를 지나는 전두면까지의 수직 거리를 프리즘 반사경을 통하여 눈금을 0.5 mm 단위까지 읽어 기록하였다.²² 눈꺼풀틈새폭은 위눈꺼풀테와 아래눈꺼풀테의 중심사이의 거리를 측정하였다.²³

갑상샘기능 평가를 위해 갑상샘병증 진단과 가장 가까운 시일에 시행된 환자의 TSH, free T4, 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린(thyrotropine binding inhibitory immunoglobulin, TBII) 결과를 확인하였다. 갑상샘호르몬 기능상태는 크게 3군으로 나누었는데 TSH가 정상보다 낮고 free T4가 높은 경우를 갑상샘기능항진증으로, TSH가 정상보다 높고 free T4가 정상보다 낮을 때를 갑상샘기능저하증으로, TSH와 free T4가 모두 정상일 때는 정상 갑상샘기능으로 정의하였다.

자료에 대한 통계적인 분석을 위해 SPSS Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 두 군 간에 임상양상 비교를 위해 Student *t*-test, Fisher exact test를 이용하였으며 나이, 안구돌출도 및 눈꺼풀틈새폭 및 갑상샘호르몬수치와의 상관관계를 파악하기 위해 Spearman correlation test를 시행하였고 *p*값은 0.05 미만에서 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

전체 환자의 평균 나이는 42.70 ± 13.51세(13-80세)였으며 남자는 40명(25.5%), 여자는 117명(74.5%)이었다. 비활동기군(CAS<3)은 90명(57%), 활동기군(CAS≥3)은 67명(43%)이었으며, 평균 나이는 각각 41.60 ± 15.42세와 44.20 ± 10.80세였다. 비활동기군은 남자가 19명(21.1%), 여자가 71명(78.9%)이었고 활동기군은 각각 21명(31.3%), 46명(68.7%)이었으며, 두 군에서 평균 연령(*p*=0.224)과 성별(*p*=0.172)에 따른 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

비활동기 및 활동기 환자군에서 임상활동도 점수는 각각 1.24 ± 0.69와 4.23 ± 1.13이었고(*p*=0.001), 진단 당시 시력(logMAR)은 0.05 ± 0.19와 0.11 ± 0.39였으며(*p*=0.378), 안구돌출도는 16.37 ± 1.54 mm와 17.01 ± 1.72 mm였고(*p*=0.060), 눈꺼풀틈새폭은 12.21 ± 1.17 mm와 12.34 ± 1.02 mm였다(*p*=0.125). 안와 전산화단층촬영상 외안근비대를 보이는 환자는 비활동기군에서 35명(38.9%), 활동기군에서 39명(58.2%)으로 활동기군에서 더 많았다(*p*=0.020). 비활동기, 활동기군에서 갑상샘기능상태로 갑상샘기능항진증을 보인 환자가 각각 47명(52.2%), 40명(59.7%)이었으며 정상 갑상샘기능 환자는 각각 39명(43.3%), 15명(22.4%)이었고 갑상샘기능저하증 환자는 각각 4명(4.4%), 2명(3.0%)으로 각 군 간 차이는 없었다(*p*=0.069, *p*=0.090, *p*=0.053). 갑상샘호르몬 중 TBII는 비활동기군에서 6.22 IU/L, 활동기군은 8.05 IU/L로 활동기군에서 컸으며(*p*=0.048), TSH (*p*=0.761) 및 free T4 (*p*=0.388)는 두 군 간 차이가 없었다 (Table 1).

Table 1. Clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy patients with dry eye according to disease activity

	CAS < 3 (n = 90)	CAS ≥ 3 (n = 67)	<i>p</i> -value
Mean age (years)*	41.58 ± 15.50	44.18 ± 10.84	0.224
Sex (male/female) [†] (n, %)	19/71 (21.1/78.9)	21/46 (31.3/68.7)	0.172
Visual acuity (log MAR)*	0.05 ± 0.19	0.11 ± 0.39	0.378
Clinical activity score*	1.24 ± 0.69	4.23 ± 1.13	0.001
Proptosis (mm)*	16.37 ± 1.54	17.01 ± 1.72	0.060
Palpebral fissure width (mm)*	12.21 ± 1.17	12.34 ± 1.02	0.125
EOM enlargement in orbital CT [†] (n, %)	35 (38.9)	39 (58.2)	0.020
Thyroid hormone state			
Hyperthyroid state [†] (n, %)	47 (52.2)	40 (59.7)	0.069
Euthyroid state [†] (n, %)	39 (43.3)	15 (22.4)	0.090
Hypothyroid state [†] (n, %)	4 (4.4)	2 (3.0)	0.053
Thyroid hormone			
TSH (μIU/mL)*	3.73 ± 11.99	2.35 ± 0.47	0.761
fT4 (ng/dL)*	1.67 ± 1.04	1.38 ± 0.53	0.388
TBII (IU/L)*	6.22 ± 7.54	8.05 ± 4.15	0.048

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

CAS = clinical activity score; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution; EOM = extraocular muscle; CT = computed tomography; TSH = thyroid stimulating hormone; fT4 = free tetraiodothyronine 4; TBII = thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin.

*Student *t*-test; [†]Chi-square test, Fisher exact test.

Table 2. Comparisons of the tear film and ocular surface parameters between inactive and active thyroid-associated ophthalmopathy patients

	CAS < 3 (n = 90)	CAS ≥ 3 (n = 67)	p-value
Tear film break-up time (sec)*	7.20 ± 1.25	5.37 ± 1.84	0.006
Schirmer test (mm)*	8.75 ± 2.19	8.28 ± 1.39	0.053
Keratoepitheliopathy score*	1.59 ± 0.14	2.54 ± 0.86	0.061
OSDI score*	47.11 ± 10.13	53.35 ± 12.84	0.028

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

CAS = clinical activity score; OSDI = ocular surface disease index

*Student *t*-test.

Table 3. Correlation analysis in inactive thyroid-associated ophthalmopathy patients

		TFBUT	Schirmer test	Keratoepitheliopathy score	OSDI score
Age	Correlation coefficient	-0.053	-0.294	0.034	0.010
	p-value	0.758	0.090	0.714	0.921
Proptosis	Correlation coefficient	-0.432	-0.142	0.129	0.254
	p-value	0.001	0.370	0.421	0.093
Palpebral fissure width	Correlation coefficient	-0.367	-0.246	0.118	-0.164
	p-value	0.012	0.098	0.422	0.339
TSH	Correlation coefficient	-0.104	-0.240	0.152	-0.257
	p-value	0.460	0.109	0.370	0.091
fT4	Correlation coefficient	-0.136	0.155	-0.183	-0.142
	p-value	0.412	0.364	0.330	0.370
TBII	Correlation coefficient	-0.008	-0.119	0.065	-0.048
	p-value	0.963	0.421	0.773	0.728

TFBUT = tear film break-up time; OSDI = ocular surface disease index; TSH = thyroid stimulating hormone; fT4 = free tetraiodothyronine; TBII = thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin.

Table 4. Correlation analysis in active thyroid-associated ophthalmopathy patients

		TFBUT	Schirmer test	Keratoepitheliopathy score	OSDI score
Age	Correlation coefficient	-0.182	-0.009	-0.050	0.041
	p-value	0.334	0.962	0.779	0.709
Proptosis	Correlation coefficient	-0.308	-0.172	0.022	0.301
	p-value	0.032	0.337	0.871	0.033
Palpebral fissure width	Correlation coefficient	-0.312	-0.237	0.134	-0.164
	p-value	0.031	0.112	0.418	0.339
TSH	Correlation coefficient	0.120	0.216	-0.049	-0.051
	p-value	0.421	0.185	0.780	0.778
fT4	Correlation coefficient	-0.266	0.167	-0.137	-0.295
	p-value	0.102	0.321	0.375	0.088
TBII	Correlation coefficient	-0.222	-0.256	0.244	0.136
	p-value	0.172	0.092	0.094	0.412

TFBUT = tear film break-up time; OSDI = ocular surface disease index; TSH = thyroid stimulating hormone; fT4 = free tetraiodothyronine; TBII = thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin.

눈물막 및 안구표면지표의 비교에서 활동기군은 비활동기군에 비해 눈물막파괴시간이 더 짧았으며(5.37초 vs. 7.20초, $p=0.006$), OSDI 점수가 더 높았다(53.35점 vs. 47.11점, $p=0.028$). 쉬르머검사(8.75 mm vs. 8.28 mm, $p=0.053$)와 각막상피병증증수(2.54 vs. 1.59, $p=0.061$)는 두 군 간 차이가 없었다(Table 2).

눈물막 및 안구표면지표와 관련된 인자를 찾아보기 위해 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 각막상피병증지수, OSDI와

나이, 안구돌출도, 눈꺼풀틈새폭, 갑상샘호르몬과의 상관관계를 Table 3과 Table 4에 나타내었다. 비활동기군과 활동기군 모두에서 눈물막파괴시간은 안구돌출도($r=-0.432$, $p=0.001$; $r=-0.308$, $p=0.032$) 및 눈꺼풀틈새폭($r=-0.367$, $p=0.012$; $r=-0.312$, $p=0.031$)과 음의 상관관계를 보였고(Fig. 1, 2), 활동기군에서 OSDI와 안구돌출도($r=0.301$, $p=0.033$)는 양의 상관관계를 보였다(Fig. 3).

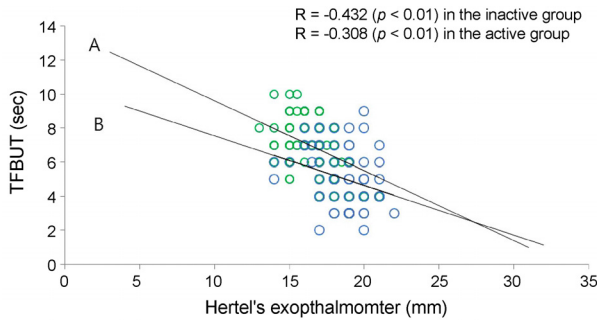


Figure 1. Correlations between proptosis and tear film break-up time (TFBUT) in the inactive (A) and active (B) thyroid-associated ophthalmopathy groups.

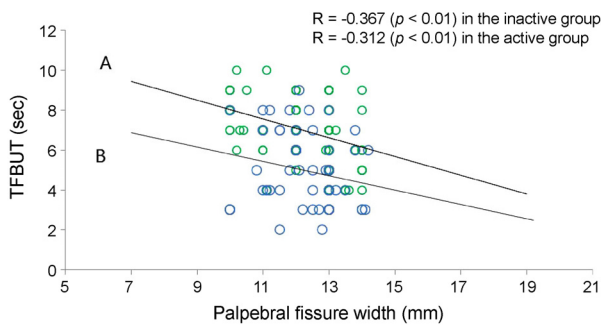


Figure 2. Correlations between palpebral fissure width and tear film break-up time (TFBUT) in the inactive (A) and active (B) thyroid-associated ophthalmopathy groups.

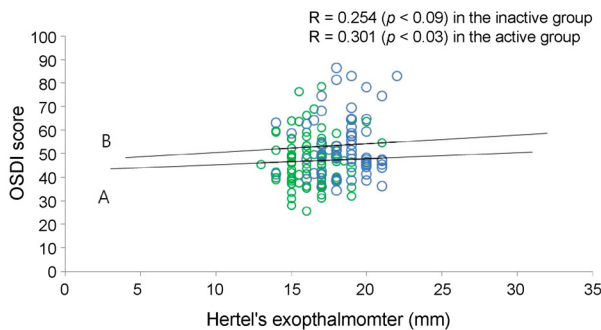


Figure 3. Correlations between proptosis and ocular surface disease index (OSDI) score in the inactive (A) and active (B) thyroid-associated ophthalmopathy groups.

고 찰

갑상샘병증 환자에서 건성안은 환자의 65-85%에서 나타나며²⁴ 안구건조감, 시야흐림, 시력저하 등을 유발하여 안구 불편감 및 이로 인한 삶의 질을 저하시킨다.^{25,26} 갑상샘병증 환자의 눈물막 및 안구표면의 변화로 짧은 눈물막파괴시간, 낮은 쉬르머검사, 높은 눈물막 삼투압을 보이며 압흔세포학적 검사상 편평상피화생, 술잔세포의 감소, 핵/세

포질 비율의 감소, 과도한 상피탈락 소견을 보인다.

본 연구의 활동기군과 비활동기군의 임상양상 비교에서 TBII 수치와 안와 전산화단층촬영상 외안근비대를 보인 환자 수가 활동기군에서 많게 나타났으며 나이, 성별, 시력, 안구돌출도, 눈꺼풀틈새폭과 갑상샘호르몬은 차이가 없었다. Villani et al²⁶의 연구에서도 나이, 성별, 안구돌출도, 갑상샘호르몬은 두 군 간에 차이가 없었으며, Türkylmaz et al²⁷의 보고에서도 두 군 간에 나이, 성별과 안구돌출도는 차이를 보이지 않았다.

TSH 수용체 항체 및 TBII와 갑상샘병증의 질병 활성도와 증중도와의 연관성에 대해서는 여러 연구가 있었다. Eckstein et al²⁸은 활동기군에서 TSH 수용체 항체의 양성률이 유의하게 높았다고 보고하였으나 Hwang and Kim²⁹은 TSH 수용체 항체의 경우 양성률이 활동기군에서 더 높았으나 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다고 하였다. Woo et al³⁰에 따르면 비활동기 환자에서 TBII는 질병활성도를 나타내는 CAS나 질병증중도를 나타내는 NOSPECS (No signs or symptoms, Only signs, Soft tissue involvement, Proptosis, Extraocular muscle involvement, Corneal involvement, Sight loss) 분류와 상관관계가 없었으나 갑상샘자극면역글로불린(thyroid-stimulating immunoglobulin, TSI)의 경우는 NOSPECS와 연관이 있다고 하였으며 Ponto et al³¹은 초기 활동기 환자에서 TSI가 질병활성도 및 질병증중도와 연관이 있다고 밝혔다. Jang et al³²은 TSI와 TBII는 CAS, 안구돌출도와 양의 상관관계를 보였으나 TSI가 좀더 상관계수가 크다고 하였다. 본 연구에서는 TBII 수치는 갑상샘병증 활동기군에서 비활동기군에 비해 통계적으로 유의하게 높았고 TSH와 free T4 수치는 차이가 없었다.

본 연구에서는 활동기, 비활동기 환자군 모두에서 눈물막 파괴시간, 쉬르머검사, 각막상피병증지수 및 OSDI에서 건성안 소견을 보였으나, 두 군 간에는 눈물막파괴시간과 OSDI만 차이가 있었다. Gürdal et al²⁴은 그레이브씨병 환자 43%에서 쉬르머검사의 감소, 눈물막파괴시간의 감소, OSDI의 증가 및 압흔세포학적검사상 편평상피화생, 림프구 침윤의 안구표면 손상을 밝혔으며 Huang et al³³은 갑상샘병증 환자는 대조군에 비해서, 그리고 활동기군이 비활동기군보다 눈물샘이 커졌다고 하였으며 눈물샘 크기의 증가는 안구표면의 사이토카인과 상관관계가 있다고 하였다. Eckstein et al²⁸은 눈물샘의 TSH 수용체가 과다 발현되어 있으며 조직학적 결과에서도 림프구의 침윤과 간질부종 소견을 보인다고 하였고, Xu et al³⁴은 활동기 환자군에서 비활동기 환자군에 비해 눈물막파괴시간의 감소, OSDI의 증가, 더 심한 편평상피화생을 나타낸다고 하였다. 본 연구에서는 활동기, 비활동기 환자군 사이에 쉬르머검사는

통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, Villani et al²⁶과 Xu et al³⁴에서도 쉬르머검사 차이에서는 통계적 유의성을 보여주지는 못했다. 다만 본 연구 대상자들의 눈물막파괴시간, 쉬르머검사는 건성안 진단 기준에 합당하였으나 정상 대조군에 가까웠고 건성안이 심한 환자는 본 연구에 포함될 수가 적었다. 그럼에도 불구하고 OSDI가 환자군(비활동기 46.65점, 활동기 53.35점)에서 쇼그렌(34.1점)이나 다른 건성안 환자군(36.93점)보다 높게 나타난 것은 갑상샘병증 환자에서 안구돌출, 윗눈꺼풀뒤당김 등으로 인하여 자극감을 많이 느끼기 때문이라고 생각된다.^{35,36}

상관관계 분석에서는 비활동기 및 활동기 환자군 모두에서 눈물막파괴시간은 안구돌출도 및 눈꺼풀틈새와 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내었으나 상관계수에서는 비활동기군의 상관계수가 활동기군의 상관계수보다 안구돌출도 및 눈꺼풀틈새와의 관련성이 더 높게 나타났다. 활동기군에서 비활동기군에 비해 눈물막파괴시간과 안구돌출도와 상관관계가 상대적으로 낮은 것은 안구돌출도 및 눈꺼풀틈새폭 이외에 다른 인자가 영향을 미치고 있기 때문인 것으로 생각된다. 특히 활동기 환자군에서는 안구돌출에 의한 눈물 증발 증가 기전 이외에 결막충혈, 결막 및 눈물언덕 부종으로 인한 안구표면이 불규칙성과 안와의 염증으로 유발된 안구표면의 염증으로 인한 눈물층 불안정성이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 단일기관에서 후향적으로 시행한 연구로 정상 대조군이 없어 갑상샘병증환자와 정상인군과의 차이점을 비교할 수 없었다는 것과 단일기관에서 이루어진 적은 표본수의 환자를 대상으로 하여 전체 갑상샘안병증 환자를 대표하기 어려웠다는 점이다. 또한 본 연구에서는 안구돌출도, 눈꺼풀틈새를 분석하였으나 눈깜박임 횟수 등 건성안에 영향을 미치는 다른 기계적인 요인에 대한 분석이 부족하며, 안구표면의 염증과의 상관성을 알아보기 위한 눈물의 염증인자 측정 또는 압흔세포학적 검사를 시행하지 못했다는 것이다. 안구돌출도, 눈꺼풀틈새와 눈물막파괴시간, 안구돌출도와 OSDI 외에는 각 변수 간에 상관관계가 나타나지 않은 것은 심한 건성안 환자는 본 연구에 상대적으로 적게 포함되었고 환자의 검사값 분포가 넓지 않기 때문으로 생각된다. 추후 심한 건성안의 임상양상을 보이는 환자를 대상으로 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로 본 연구에서는 TSH 수용체에 대한 자가항체로 TBII를 사용하였으나 갑상샘병증의 임상활동도와 중증도를 좀 더 잘 반영하는 TSI를 사용하는 연구도 의미 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 갑상샘병증 환자에서 건성안의 임상양상은 활동기군에서 비활동기군에 비해 더 낮은

눈물막파괴시간과 더 심한 건성안 증상을 보였으며, 두 군 모두에서 눈물막파괴시간은 안구돌출도 및 눈꺼풀틈새폭과의 상관관계를 보였다. 따라서 갑상샘병증 환자에서 환자의 안구불편감의 원인으로 건성안을 반드시 고려해야 하며, 안구돌출 등에 의한 기계적 요인으로 유발되는 눈물층 불안정이 비활동기 및 활동기 환자 모두에서 건성안을 유발하는 중요한 인자로 생각된다.

REFERENCES

- Bothun ED, Scheurer RA, Harrison AR, Lee MS. Update on thyroid eye disease and management. *Clin Ophthalmol* 2009;3:543-51.
- Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
- Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5076-80.
- Mizen TR. Thyroid eye disease. *Semin Ophthalmol* 2003;18:243-7.
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168-99.
- El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Intern Med J* 2004;34:482-91.
- 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.
- 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.
- Kim JR, Yim HB, Chung SK. Risk factors for dry eye in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011; 52:771-6.
- Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61: 108-16.
- Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119:792-5.
- Nerad JA. The diagnostic approach to the patient with proptosis. In: Krachmer JH, ed. *Oculoplastic Surgery*, 3rd ed. St Louis: Mosby, 2001; v. 1. chap. 13.
- Park JM, Ahn HB, Lee JH. The clinical features and the change of extraocular muscle at the first visit in hyperthyroidism patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:2197-203.
- Jeon SJ, Baek JW, Doh SH, Chung SK. Tear meniscus evaluation using optical coherence tomography in meibomian gland dysfunction patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1684-91.
- Sahai A, Malik P. Dry eye: prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population. *Indian J Ophthalmol* 2005;53:87-91.
- Calonge M, Diebold Y, Sáez V, et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004;78:457-72.
- 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.

- 18) 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.
- 19) Chang IB, Park JH, Kim MS, Kim TJ. Effect of sodium hyaluronate and cyclosporine A on tear film in dry eye syndrome. J Korean Ophthalmol Soc 2013;54:231-6.
- 20) Choi W, Lee SH, Yoon KC. Analysis of CCL5 concentration in tears of dry eye patients. J Korean Ophthalmol Soc 2011;52:658-64.
- 21) Lee JS, Choi W, Lee SS, Yoon KC. Prevalence and clinical aspects of Sjögren syndrome in dry eye patients. J Korean Ophthalmol Soc 2012;53:499-504.
- 22) Lee YH, Lee JE, Lee HJ, Lee SB. Usefulness of exophthalmos measurement on upgaze. J Korean Ophthalmol Soc 2012;53:924-8.
- 23) Seo HR, Ahn HB. Morphological changes of the eyelid according to age. J Korean Ophthalmol Soc 2009;50:1461-7.
- 24) Gürdal C, Saraç O, Genç I, et al. Ocular surface and dry eye in Graves' disease. Curr Eye Res 2011;36:8-13.
- 25) Yeatts RP. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. Trans Am Ophthalmol Soc 2005;103:368-411.
- 26) Villani E, Viola F, Sala R, et al. Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an in vivo confocal study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:4574-8.
- 27) Türkylmaz K, Öner V, Şahin SB, et al. Tear film osmolarity in patients with Graves ophthalmopathy. Eur J Gen Med 2014;11:15-9.
- 28) 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 auto-antibodies. Acta Ophthalmol Scand 2004;82(3 Pt 1):291-7.
- 29) Hwang DJ, Kim YJ. Association between thyroid associated ophthalmopathy and thyroid autoantibody. J Korean Ophthalmol Soc 2010;51:1167-73.
- 30) Woo YJ, Jang SY, Lim THT, Yoon JS. Clinical association of thyroid stimulating hormone receptor antibody levels with disease severity in the chronic inactive stage of Graves' orbitopathy. Korean J Ophthalmol 2015;29:213-9.
- 31) Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy. Ophthalmology 2011;118:2279-85.
- 32) 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.
- 33) Huang D, Luo Q, Yang H, Mao Y. Changes of lacrimal gland and tear inflammatory cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:4935-43.
- 34) Xu N, Huang D, Yang H, et al. Ocular surface characteristics and impression cytology in patients with active versus inactive Thyroid Eye Disease. Eye Sci 2012;27:64-8.
- 35) Labbé A, Liang Q, Wang Z, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-Sjogren dry eye: clinical correlations. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:5144-50.
- 36) Lim SA, Nam S, Kwok SK, et al. Serologic markers are associated with ocular staining score in primary sjögren syndrome. Cornea 2015;34:1466-70.

= 국문초록 =

갑상샘눈병증의 질병 활성도에 따른 건성안의 임상양상과 관련 인자 분석

목적: 갑상샘눈병증 환자에서 질병 활성도에 따른 건성안의 임상양상을 분석하고 관련 인자들과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 본원에서 갑상샘눈병증과 연관된 건성안으로 진단 받은 157명 환자를 임상 활동도 점수(clinical activity score, CAS)에 따라 비활동기군 90명 90안(CAS<3)과 활동기군 67명 67안(CAS≥3)으로 분류하였다. 각 군에서 임상양상과 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 각막상피병증점수, 안구표면질환지수를 비교하고 이 지표들과 나이, 안구돌출도, 눈꺼풀틈새폭, 갑상샘호르몬과의 상관관계를 분석하였다.

결과: 비활동기 및 활동기군의 CAS는 각각 1.24 ± 0.69, 4.23 ± 1.13이었다. 활동기군에서 비활동기군에 비해 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린(thyrotropine binding inhibitory immunoglobulin) 수치가 높았으며 안와 전산화단층촬영에서 외안근 비대가 더 흔하게 관찰되었다. 활동기군에서 비활동기군에 비해 눈물막 파괴시간은 짧았으며, 안구표면질환지수는 높았다. 두 군 모두에서 눈물막 파괴시간은 안구돌출도 및 눈꺼풀틈새폭과 음의 상관관계를 보였고, 활동기 환자군에서 안구표면질환지수와 안구돌출도는 양의 상관관계를 보였다.

결론: 건성안을 동반한 갑상샘눈병증 환자에서 활동기군은 비활동기군에 비해 눈물막파괴시간이 더 짧았으며 건성안 증상은 더 심한 양상을 보였다. 또한 눈물막파괴시간은 모든 갑상샘눈병증 환자에서 안구돌출이 심할수록, 눈꺼풀틈새폭이 클수록 짧았다. <대한안과학회지 2016;57(7):1037-1043>