

스펙트럼영역 빛간섭단층촬영으로 측정된 갑상선 안병증 환자와 녹내장환자의 맥락막 두께 분석

Choroidal Thickness in Thyroid-associated Ophthalmopathy between Normal Tension Glaucoma Using Optical Coherence Tomography

이보영 · 나태윤 · 최진아

Bo Young Lee, MD, Tae Yoon La, MD, PhD, Jin A Choi, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 안과 및 시과학교실

Department of Ophthalmology and Visual Science, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Purpose: To compare the macular choroidal thickness in patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) with those with normal tension glaucoma (NTG).

Methods: A total of 70 normal eyes, 74 eyes with TAO and 60 eyes with NTG were enrolled in this study. All patients underwent spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA). Macular choroidal thickness was assessed using enhanced depth imaging. The average macular choroidal thickness was defined as the average value of three measurements: at the fovea and at the points located 1.5 mm in the nasal and temporal directions from the fovea. Generalized estimating equations were used to uncover factors affecting the average macular choroidal thickness.

Results: The average, superior and inferior quadrant retinal nerve fiber layer thicknesses were significantly thinner in the NTG group compared with the TAO and control groups ($p < 0.001$). The average macular choroidal thickness of the TAO group, NTG group and controls was $281.01 \pm 60.06 \mu\text{m}$, $241.66 \pm 55.00 \mu\text{m}$ and $252.07 \pm 55.05 \mu\text{m}$, respectively, which were significantly different ($p = 0.013$). The subfoveal, nasal and temporal side choroidal thicknesses were significantly thinner in the NTG group compared with the TAO group ($p = 0.014$, 0.012 and 0.034 , respectively). Subjects with TAO were associated with a thicker average macular choroidal thickness compared with the NTG group after adjusting for age, sex, spherical equivalent and intraocular pressure ($\beta = 32.61$, $p = 0.017$).

Conclusions: Macular choroidal thickness was significantly thicker in patients with TAO compared with those with NTG. Further evaluation is required to determine if a thick choroid in subjects with TAO has any role in glaucomatous optic neuropathy.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(8):960-967

Keywords: Macular choroidal thickness, Normal tension glaucoma, Thyroid-associated ophthalmopathy

■ Received: 2017. 3. 9. ■ Revised: 2017. 6. 13.

■ Accepted: 2017. 7. 24.

■ Address reprint requests to **Jin A Choi, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea
St. Vincent's Hospital, #93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon
16247, Korea
Tel: 82-31-259-7343, Fax: 82-31-251-6225
E-mail: jinah616@hanmail.net

* The authors acknowledge the financial support of the National Research Foundation of Korea (NRF) grant, funded by the Korean government (MSIP; No. NRF-2016R1C1B1011287).

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

갑상샘눈병증(Thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)은 자가면역에 의한 세포매개 면역기능의 변화로 인하여 외안근 및 안와 결체조직의 진행성 염증을 일으키는 질환이다.¹ 전 세계적으로 0.1-0.3% 유병률을 보이며 그레이브스병의 경우 25-50%의 환자에서 발생한다.² 임상적으로 눈 주위 부종, 눈꺼풀 후퇴, 안구돌출, 결막부종, 외안근 제한과 같은 연조직 침범 소견이 발생하고 심한 경우 각막궤양 및 압박시신경병증으로 인한 시력상실과 같은 증상이 나타난다.^{3,4}

© 2017 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.

갑상샘기능 수치 free T4, thyroid stimulating hormone (TSH), TSH receptor stimulating immunoglobulin (TSI) 등이 갑상샘눈병증의 경과에 영향을 미치는 위험인자로서 연구되어 왔으며 TSH 수용체(TSH-R)와 여기에 작용하는 TSH 수용체 자극항체(TSH receptor stimulating antibody)가 중추적인 역할을 하고 있다고 알려져 있다.^{5,6}

갑상샘눈병증은 대개 6-24개월의 활성화 이후 비활성기를 가지는 자가회복 단계를 가지며 특히 활성화 기간 중 안압 상승이 일어난다.² 그 기전은 명확하지 않으나 외안근의 림프구성 침착과 안와 섬유아세포의 자극에 의한 섬유주의 뮤코다당류와 콜라겐의 축적으로 상공막정맥압(Episcleral venous pressure)이 상승되어 안와조직의 압력을 증가시키고 그 결과 안압을 상승시키는 것으로 생각된다.^{7,8}

갑상샘눈병증과 녹내장과의 관계는 아직 명확하게 밝혀진 바가 없다. 우리나라 남일 연구에서는 갑상샘 질환의 과거력이 개방각 녹내장의 위험인자로 조사되었다.⁹ 그러나 갑상샘눈병증 환자에서 녹내장의 유병률을 관찰한 이전 연구에서는 갑상샘눈병증에서 안압 상승에도 불구하고 녹내장의 유병률이 일반 인구와 비교하여 차이가 없음을 보고된 바 있다.¹⁰ 또한 한 연구 결과에 의하면 고안압증을 동반한 갑상샘눈병증 120명을 추적관찰하였을 때 녹내장성 손상의 진행은 2명에서만 나타났으며, 녹내장성 손상의 진행은 안압상승의 정도와 무관하며 오직 유병기간과 비례함이 밝혀진 바 있다.¹¹ 그러나 이러한 갑상샘눈병증에서 녹내장성 시신경 손상과의 구조적 차이에 대해서는 잘 알려진 바가 없다. 갑상샘눈병증에서는 안압 상승 외에도 외안근과 안와 지방조직이 비대해짐에 따라 정맥폐쇄와 정체를 일으키고 결과적으로 맥락막 두께가 두꺼워진다는 보고가 있다.¹²

맥락막은 망막 외층의 산소와 영양을 공급하는 혈관층으로 이곳의 혈류 감소에 의한 시신경유두주위의 허혈성 손상이 녹내장과 연관성이 있을 수 있다고 알려졌다.^{13,14} 최근 비침습적 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영의 enhanced depth imaging (EDI) 모드를 이용하여 맥락막 및 횡단면 이미지 촬영이 가능해졌다. EDI를 이용한 최근 연구에 의하면 녹내장에서 맥락막이 유의하게 얇다고 보고되었다.¹⁵⁻¹⁷ 이에 저자들은 갑상샘눈병증 환자에서의 맥락막 두께를 정상군, 정상안압 녹내장 환자의 맥락막 두께와 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

2012년 2월부터 2016년 9월까지 가톨릭대학교 성빈센트 병원 안과에 내원한 정상인 35명, 갑상샘눈병증 37명, 정상

안압녹내장으로 진단받고 경과관찰 중인 30명의 총 102명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 갑상샘눈병증은 아직 명백한 진단적 기준이 확립되어 있지 않으며 특히 항갑상샘약제를 복용한 이후 갑상샘기능 이상이 없는 상태에서의 갑상샘눈병증의 진단은 명확하지 않다. 갑상샘눈병증은 갑상샘기능과는 별개로 갑상샘기능 이상을 동반하지 않을 수 있으며 단독으로 안증상을 나타내므로 안구돌출, 눈꺼풀 부종, 복시 등의 임상적 증상이 갑상샘눈병증 진단에 필수적이다.¹⁸ 본 연구는 본원 내분비내과에서 갑상샘 기능 이상이 확인되어 안과에 의뢰된 환자 중 안과적 검사에서 양안 또는 단안에서 다음에 제시한 임상적 특징을 한 가지 이상 포함하는 환자들을 갑상샘눈병증군으로 분류하였다. 해당하는 임상적 특징은 눈꺼풀 후퇴(윗각공막윤부에서 윗눈꺼풀 안검연까지의 거리가 2 mm 이상 차이가 날 때), 연조직침범, 안구돌출(Hertel 안구돌출계를 이용하여 측정된 안구돌출도가 ≥ 17 mm이거나 양안 차이가 2 mm 이상일 때), 제한성 근병증(Hess 검사 또는 양안 단일시야검사를 통한 복시검사에서의 안운동의 제한 또는 computed tomography [CT]에서 객관적 근육증대), 시신경병증(시력저하, 상대구심동공결손, 색각이상 그리고 시야검사상 시야장애)으로 정의하였다.¹⁹ 본 연구는 본원의 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인 아래 진행되었다(승인 번호: 2017-3053-0001).

모든 대상 환자는 초진 시 시력검사, 골드만압평안압계를 이용한 안압 측정, 자동굴절검사를 이용한 굴절검사, 세극등을 이용한 전안부검사, 안저검사를 시행하였다. 대상 중 안과질환의 과거력이 있거나 맥락막과 망막질환이 발견된 경우, 녹내장 이외의 시신경 손상을 일으킬 만한 원인 질환이 있는 경우는 제외하였으며 굴절력이 -6디옵터 미만인 고도근시와 +6디옵터 이상인 원시의 경우는 제외하였다.

정상안압녹내장의 진단은 기저 안압이 21 mmHg 이하이며 전방각경 검사상 개방각을 보이고 특징적인 녹내장성 시신경손상과 이에 상응하는 녹내장성 시야결손을 보이는 경우로 녹내장 이외에 시신경 손상을 일으킬 다른 원인 질환, 안질환이나 전신질환이 없는 상태로 정의하였다.²⁰

특징적인 녹내장성 손상은 시신경 유두 패임, 양안의 수직 유두함몰비 차이가 0.2 이상이면서 망막신경섬유층의 손상이 동반한 경우로 정의하였다.²¹ 정상안은 안압이 21 mmHg 이하이고, 안압 상승의 기왕력이 없으며 녹내장성 시신경손상이 관찰되지 않고 시야 검사가 정상인 경우로 정의하였다. 망막 질환, 매체 혼탁 등 안질환 및 신경학적 질환이 있는 경우와 안과 수술 병력이 있는 경우도 대상에서 제외하였다. 초진 외래 방문 시와 치료 경과에 따라 갑상샘눈병증 환자에서의 기능 혈청 검사, TSH 수치를 측정하여 갑상샘

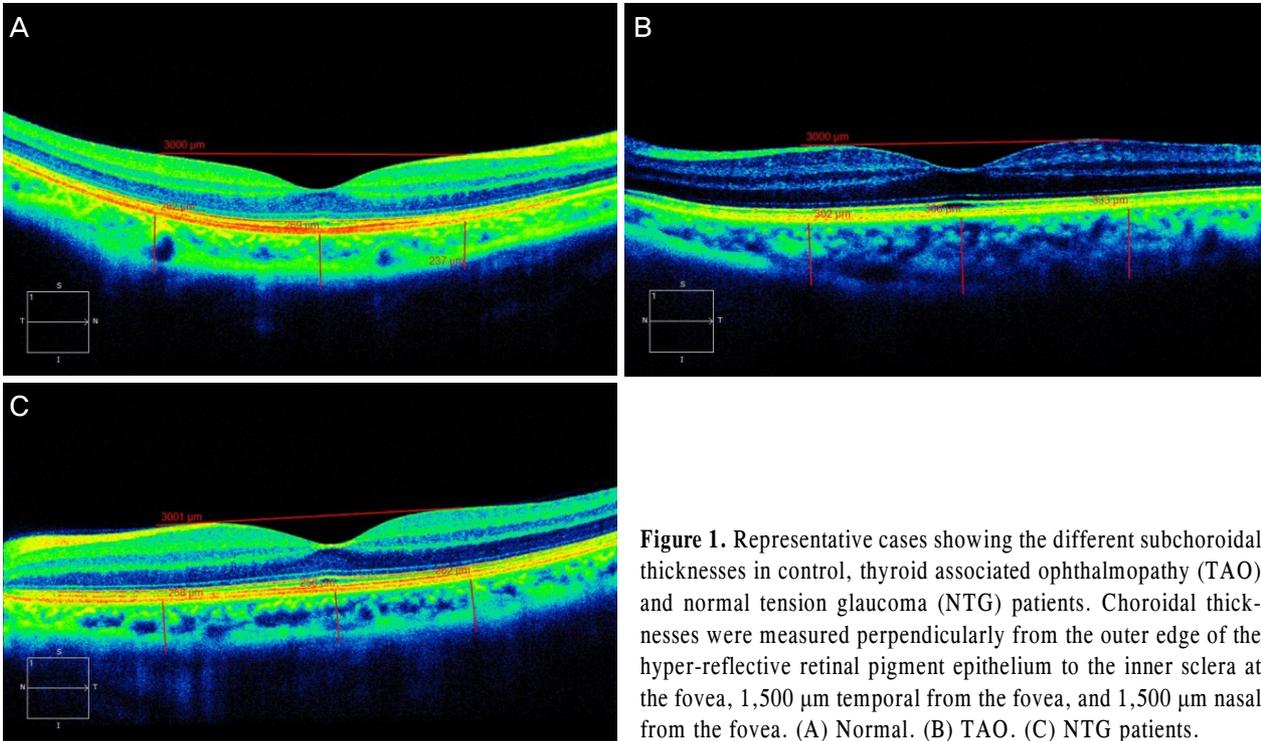


Figure 1. Representative cases showing the different subchoroidal thicknesses in control, thyroid associated ophthalmopathy (TAO) and normal tension glaucoma (NTG) patients. Choroidal thicknesses were measured perpendicularly from the outer edge of the hyper-reflective retinal pigment epithelium to the inner sclera at the fovea, 1,500 μm temporal from the fovea, and 1,500 μm nasal from the fovea. (A) Normal. (B) TAO. (C) NTG patients.

기능 상태를 판별하였다

또한 질환의 활동도(Activity) 측정을 위한 Clinical Activity Score (CAS) 검사가 이루어졌고 갑상샘눈병증으로 진단받을 당시 이를 평가하였다. 통증, 충혈, 부종, 기능이상에 대하여 10점으로 점수화하여 기록하였다.^{22,23} 녹내장 및 갑상샘안병증 환자에서 초진 및 경과 관찰 시마다 골드만압평안압계를 이용하여 안압을 측정하였으며, 녹내장 안약 치료 후 경과 관찰 시 안압의 평균을 치료 후 안압으로 정의하였다.

빛간섭단층촬영기(optical coherence tomography, OCT)는 비침습적인 방법으로 망막신경섬유층을 객관적이고 정량적으로 측정하는 영상기기로 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영기의 원리는 고정된 거울에서 반사한 빛의 주파수 스펙트럼에서 정보를 획득하여 A-scan 데이터를 평균화하고 Fourier 변환을 함으로써 고해상도의 2차원 및 3차원의 망막의 구조를 얻을 수 있다. 대상들은 모두 Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)의 optic disc cube mode (200 × 200 scan)를 이용하여 평균 및 4 사분면의 망막신경섬유층 두께를 측정하였다.²⁴

맥락막 두께의 측정은 숙련된 단일 검사자에 의해 Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc.)를 이용하여 유리체망막간격(vitreoretinal interface)을 최대한 0인 지점에서 영상이 뒤집히며 맥락막이 선명하게 관찰되는 Enhanced-depth imaging 모드를 사용하여 촬영하였다.²⁵ 중심와아래, 중심와 1.5 mm 비측, 중심와 1.5 mm 이측 세 지점에서 브루크막의 고반사

선의 외측에서 맥락막-공막의 경계(chorioscleral interface)까지 수직선을 그어 측정하였다(Fig. 1). 측정은 Cirrus 소프트웨어(version 5.0, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)에 내장되어 있는 caliper tool (linear measurement tool)을 이용하여 숙련된 두 명의 안과의사(J.A.C., B.Y.L)에 의하여 이루어졌다.

통계학적 분석은 SPSS version 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며 일원분산분석(one-way analysis of variance, ANOVA)을 이용하여 각 군별 나이, 굴절률, 안압 등을 비교하였다. 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)을 이용하여 나이를 보정한 후 각 상측, 하측, 비측, 이측의 망막신경섬유층 두께와 중심와아래, 비측, 이측 중심와에서 측정된 맥락막 두께를 비교하였다. 군 간 비교는 post hoc test (Bonferonni method)를 이용하였다.

마지막으로 일반화 추정 방정식(Generalized estimating equation) 통계를 이용하여 맥락막 두께에 미치는 변수를 알아보았다. 통계학적 유의 수준은 0.05 미만으로 고려하였다.

결 과

전체 연구 대상군은 대조군(정상군) 70안, 갑상샘눈병증군 74안, 정상안압녹내장군 60안이었다. 세 군 간의 환자 특성을 비교하였을 때 나이는 각각 51.4 ± 12.9세, 40.5 ± 18.6세, 54.7 ± 16.3세로 세 군 간 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). 구면렌즈 대응치는 세 군 간에 유의한 차이가 없었다($p = 0.686$).

Table 1. Demographics of the control patients, TAO patients and NTG patients

	Normal	TAO	NTG	p-value*	Post-hoc test
Number of eyes (n)	70	74	60		
Age (years)	51.4 ± 12.9	40.5 ± 18.6	54.7 ± 16.3	<0.001*	<0.001 [‡] /0.767 [§] / $<0.001^{\text{II}}$
SE (diopters)	-1.3 ± 2.8	-1.7 ± 1.9	-1.8 ± 4.2	0.686*	
Phakic eye (n, %)	100.0	97.3	100.0	0.119 [†]	
Baseline IOP (mmHg)	14.9 ± 3.8	17.6 ± 4.5	16.2 ± 2.5	<0.001*	<0.001 [‡] /0.019 [§] /0.113 ^{II}
Treated IOP (mmHg)	14.9 ± 3.8	16.1 ± 4.3	12.4 ± 2.6	<0.001*	0.009 [‡] /0.004 [§] / $<0.001^{\text{II}}$
Number of anti-glaucoma medications (n)	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.6	1.3 ± 0.5	<0.001*	<0.001 [‡] / $<0.001^{\text{§}}$ / $<0.001^{\text{II}}$
History of diabetes (%)	20.7	11.5	24.0	0.244 [†]	
History of hypertension (%)	26.9	20.0	24.0	0.712 [†]	

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

TAO = thyroid associated ophthalmopathy; NTG = normal tension glaucoma; SE = spherical equivalent; IOP = intraocular pressure.

*p-value by One-way analysis of variance (ANOVA); [†]p-value by χ^2 test; [‡]Values for comparison with Normal and TAO group: Post-hoc test;

[§]Values for comparison with Normal and NTG group: Post-hoc test; ^{II}Values for comparison with TAO and NTG group: Post-hoc test.

Table 2. The comparisons of the optic nerve head and peripapillary RNFL thickness parameters among control patients, TAO patients and NTG patients

Location	Normal	TAO	NTG	p-value*	Post-hoc test
Average RNFL thickness (μm)	94.4 ± 9.9	94.1 ± 13.0	80.3 ± 11.3	<0.001	0.900 [†] / $<0.001^{\text{‡}}$ / $<0.001^{\text{§}}$
Superior quadrant (μm)	115.7 ± 15.1	115.9 ± 21.6	100.2 ± 18.2	<0.001	0.900 [†] / $<0.001^{\text{‡}}$ / $<0.001^{\text{§}}$
Inferior quadrant (μm)	120.9 ± 15.1	119.8 ± 21.5	90.0 ± 24.7	<0.001	0.900 [†] / $<0.001^{\text{‡}}$ / $<0.001^{\text{§}}$
Temporal quadrant (μm)	74.9 ± 14.2	73.3 ± 12.2	67.7 ± 12.0	0.006	0.900 [†] / $<0.001^{\text{‡}}$ /0.007 [§]
Nasal quadrant (μm)	66.2 ± 11.9	67.5 ± 12.0	63.4 ± 10.1	0.124	0.900 [†] / $<0.001^{\text{‡}}$ /0.498 [§]

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

RNFL = retinal nerve fiber layer; TAO = thyroid associated ophthalmopathy; NTG = normal tension glaucoma.

*One-way analysis of covariance (ANCOVA) between all groups; [†]Values for comparison with Normal and TAO group: Post-hoc test; [‡]Values for comparison with Normal and NTG group: Post-hoc test; [§]Values for comparison with TAO and NTG group: Post-hoc test.

Table 3. The comparisons of choroidal thickness parameters among control patients, TAO patients and NTG patients

Location	Normal	TAO	NTG	p-value
Average macular choroidal thickness (μm)	252.07 ± 55.05	281.01 ± 60.06	241.66 ± 55.00	0.013 [*] /0.022 [†] /0.426 [‡] /0.004 [§]
Nasal side macular choroidal thickness (μm)	244.56 ± 61.30	269.50 ± 65.93	233.40 ± 50.37	0.040 [*] /0.068 [†] /0.381 [‡] /0.012 [§]
Subfoveal choroidal thickness (μm)	257.01 ± 60.38	288.25 ± 64.93	245.94 ± 65.17	0.014 [*] /0.076 [†] /0.900 [‡] /0.014 [§]
Temporal side macular choroidal thickness (μm)	253.44 ± 58.72	285.29 ± 59.34	245.61 ± 68.28	0.028 [*] /0.083 [†] /0.900 [‡] /0.034 [§]

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

TAO = thyroid associated ophthalmopathy; NTG = normal tension glaucoma.

*One-way analysis of covariance (ANCOVA) between all groups; [†]Values for comparison with Normal and TAO group: Post-hoc test; [‡]Values for comparison with Normal and NTG group: Post-hoc test; [§]Values for comparison with TAO and NTG group: Post-hoc test.

기저안압은 대조군, 갑상샘눈병증군, 정상안압녹내장군에서 14.9 ± 3.8 mmHg (8–21 mmHg), 17.6 ± 4.5 mmHg (9–25 mmHg), 16.2 ± 2.5 mmHg (10–21 mmHg)로 세 군 간에 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). 치료 후 평균 안압 역시 대조군, 갑상샘눈병증군, 정상안압녹내장군에서 각각 14.9 ± 3.8 mmHg (8–21 mmHg), 16.1 ± 4.3 mmHg (8–33 mmHg), 12.4 ± 2.6 mmHg (8–17 mmHg)로 세 군 간 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$) (Table 1). 갑상샘눈병증의 경우 기저 안압이 21 mmHg 이상의 고안압군은 74안 중 13안 (17.6%)이었다.

평균 망막신경섬유층 두께는 정상군 94.4 ± 9.9 μm, 갑상샘눈병증군 94.1 ± 13.0 μm, 정상안압녹내장군 80.3 ±

11.3 μm로 세 군 간 차이가 있었다($p < 0.001$). 사후검정에서도 정상안압녹내장군이 정상군과 갑상샘눈병증군보다 유의하게 얇은 평균 망막신경섬유층 두께를 보였다($p < 0.01$, $p < 0.001$). 각 사분면을 비교하였을 때 상측, 하측사분면에서 정상안압녹내장군이 갑상샘눈병증군과 정상군에 비해 얇게 나타났다($p < 0.01$, $p < 0.001$). 그러나 정상군과 갑상샘눈병증군 비교 시에는 두 군 간에 차이가 없었다($p = 0.900$). 그 외 비측과 이측사분면에서는 세 군 간의 유의한 차이가 없었다(Table 2).

평균 중심와 맥락막 두께는 정상군 252.07 ± 55.05 μm, 갑상샘눈병증군 281.01 ± 60.06 μm, 정상안압녹내장군 241.66 ± 55.00 μm로 세 군 간에 유의한 차이를 보였다($p = 0.013$,

Table 4. Generalized estimating equation of factors affecting the average macular choroidal thickness

	Univariate			Multivariate		
	Regression coefficient (95% CI)	Standard error	p-value	Regression coefficient (95% CI)	Standard error	p-value
Group*						
TAO	38.72 (11.38, 66.05)	13.94	0.006	32.61 (5.93, 59.29)	13.61	0.017
Normal	9.50 (-13.72, 32.72)	11.84	0.423	7.56 (-16.21, 31.32)	12.13	0.533
NTG	1					
Age	-0.78 (-1.55, -0.02)	-0.39	0.046	-0.57 (-1.28, 0.15)	0.37	0.123
Sex	-9.57 (-32.00, 12.85)	1.44	0.403			
SE	-0.20 (-3.500, -3.11)	1.67	0.908			
Treated IOP	-0.253 (-2.75, 2.24)	1.28	0.843			

CI = confidence interval; TAO = thyroid associated ophthalmopathy; NTG = normal tension glaucoma; SE = spherical equivalent; IOP = intraocular pressure.

*NTG eyes were used as the reference group. Model 1 and 2: adjusted for cluster sampling effects.

ANCOVA). 사후검정에서도 갑상샘눈병증군이 정상군 및 정상안압녹내장군에 비해 유의하게 두꺼운 평균 황반하 맥락막 두께를 보였다($p=0.022$ and 0.004 , respectively). 영역별로 비교하였을 때도 비측과 이측 황반 및 중심와 맥락막 두께는 갑상샘눈병증군이 정상안압녹내장군에 비해 유의하게 두꺼웠다($p= 0.012$, 0.034 , and 0.014) (Table 3).

일반화 추정 방정식을 통해 잠재적 혼란변수인 나이, 굴절률, 치료 후 안압 등을 보정한 후 평균 중심와 맥락막 두께에 영향을 미치는 인자들을 분석하였을 때 단변량 분석에서 나이가 젊을수록($p=0.046$) 그리고 녹내장군에 비해 갑상샘눈병증군에서 유의하게 맥락막 두께가 두꺼웠다($p=0.006$). 다변량 분석에서도 역시 녹내장군에 비해 갑상샘눈병증군에서 유의하게 맥락막 두께가 두꺼웠다($\beta = 32.61$ [confidence interval 5.93-59.29; $p = 0.017$]) (Table 4).

고 찰

Sturge Weber (S-W) Syndrome이나 Superior Vena Cava Syndrome 등의 질환에서 상공막정맥압의 상승이 방수 유출의 흐름을 방해하여 안압을 상승시키며 녹내장의 발생과 연관된다는 연구가 다양하게 있었다.^{26,27} 갑상샘눈병증에서도 외안근의 비대화로 안와정체(orbital congestion)에 따른 상공막정맥압의 상승, 하직근의 제한성 섬유화에 따른 정위에서의 기계적 압박, 방수 유출과정에서 뮤코다당류의 축적에 의한 방수 유출의 감소 등으로 인하여 안압이 상승된다고 알려졌다.²⁸

한편 갑상샘눈병증과 녹내장의 관계는 아직 명확히 밝혀진 바 없다. 갑상샘 질환의 과거력이 녹내장의 유병률을 증가시킨다는 연구가 있었다.⁹ 그러나 Cockerham et al¹¹은 갑상샘눈병증을 대상으로 한 연구에서 안압의 상승에도 불구하고 예후는 상대적으로 좋아 녹내장으로 진행되는 경우는

드물다고 보고하였다. 하지만 이를 설명하는 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

맥락막은 전체 안와 혈류의 70%를 공급받는 곳으로 여러 질환의 병인에 중요한 역할을 하며 Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), 후부 공막염 등과 같은 맥락막 염증성 질환에서 두께의 변화가 있음이 보고되었다.²⁹ 최근 연구에서 갑상샘눈병증의 경우 맥락막 두께가 두꺼워져 있다는 보고가 있었다. Çalışkan et al²은 활성기의 TSH Receptor와 Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R)의 과발현으로 염증성 세포의 외안근과 안와지방의 축적이 안와 부종과 외안근 비대를 야기함으로써 superior orbital vein (SOV)의 정체 발생하고 전체 안와 정맥 유출의 감소로 인한 한정된 안와 공간의 혈류 압박으로 맥락막 두께가 증가하는 것으로 보았다. 최근 연구에 의하면 맥락막의 혈류 장애가 녹내장 발생과 연관이 있으며 맥락막 혈관의 직경 수축 및 혈관 밀도의 감소, 혈류의 감소 등으로 인해 녹내장에서 맥락막 두께가 유의하게 얇다고 보고된 바 있다.¹⁵⁻¹⁷

본 연구에서 측정된 평균 황반하 맥락막 두께는 정상군 $252.07 \pm 55.05 \mu\text{m}$, 갑상샘눈병증군 $281.01 \pm 60.06 \mu\text{m}$, 정상안압녹내장군 $241.66 \pm 55.00 \mu\text{m}$ 로 갑상샘눈병증이 정상군, 정상안압녹내장군보다 유의하게 두꺼웠다($p=0.022$, 0.004 , respectively, Table 3). 맥락막 두께에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 나이, 중심각막두께, 안축장 등이 알려져 있다.^{30,31} 본 연구에서는 잠재적 혼란변수인 나이, 성별, 굴절률, 안압을 보정하였고 보정 후에도 정상안압녹내장 환자에 비해 갑상샘눈병증 환자에서 더욱 두꺼운 맥락막 두께를 보임을 알 수 있었다(Table 4). 평균 망막시신경섬유층 두께는 정상안압녹내장군이 갑상샘눈병증군과 정상군에 비해 유의하게 얇았고(Table 3). 정상군과 갑상샘눈병증군 비교 시에는 두 군 간에 차이가 없었다($p=0.900$, Table 2). 이처럼 갑상샘눈병증에서 정상안압녹내장에 비해 유의하

게 두꺼운 맥락막을 보였지만 혈류의 증가에 의한 생리적인 맥락막 두께 증가가 아닌 혈류의 정체, 정맥압 상승에 의한 병적인 맥락막 두께 증가는 허혈성 손상을 방어하는데 도움이 되지 않을 수 있다. 갑상샘눈병증에서 병적으로 두꺼워진 맥락막이 시신경에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

Mwanza et al³²은 나이가 들수록, 안구길이가 길수록 맥락막이 얇아진다고 보고하였다. 본 연구에서도 마찬가지로 단변량 분석에서 나이가 들수록 평균 황반 맥락막 두께가 얇아지는 쪽으로 나타났다(Table 4). 또한 정상안압녹내장과 고안압 녹내장 및 정상안을 비교하였을 때 맥락막 두께의 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.³² 본 연구에서도 정상안과 정상안압녹내장의 맥락막 두께에는 유의한 차이가 없었지만 정상안압녹내장과 갑상샘눈병증 환자의 맥락막을 비교하였을 때는 유의한 차이가 나타남을 알 수 있었다(Table 4).

본 연구에서 평균 망막시신경섬유층 두께는 정상안압녹내장군의 망막시신경섬유층 두께가 갑상샘눈병증군보다 유의하게 얇았고 갑상샘눈병증군과 정상군의 통계적 차이는 없었다($p < 0.001$, 0.900 , respectively, Table 2). 이는 기존 연구에서 갑상샘눈병증에서 망막시신경섬유층 두께가 정상군에 비해 얇은 결과와 다른 것으로,³³⁻³⁵ 본 연구에서 진단 초기의 갑상샘눈병증 환자군을 대상으로 한 영향이 있을 것으로 사료된다.

Park et al³⁶은 초기 녹내장 손상을 가진 환자에서 이미 공막체판의 깊이가 깊어져 있다고 보고하였다. 또한 녹내장 손상의 기능적 손실을 나타내는 MD 값의 경우 초기 녹내장에서 이미 맥락막이 얇아져 있다는 보고가 있다. 따라서 본 연구에서는 맥락막의 두께의 경우 녹내장의 중등도와와의 연관성은 떨어질 것으로 사료되어 분석에서 제외하였다.³⁷

한계점으로는 갑상샘눈병증의 activity에 따른 차이 및 맥락막 두께의 시간이 지남에 따른 경과관찰을 하지 못했다는 점이다.³² 갑상샘눈병증 활동도와 맥락막 두께와의 상관관계 분석을 위하여 CAS와 TSH를 같이 측정하였으나 이에 따른 맥락막 두께와의 관계는 통계적으로 의미가 없었다. 이는 갑상샘눈병증군의 대상이 hyperthyroidism, hypothyroidism, euthyroidism이 혼합되어 TSH 수치가 thyroid 질환의 활동도를 반영할 수 없었다고 생각된다.

또한 정상군, 녹내장, 갑상샘눈병증군 사이에서 나이의 유의한 차이를 보였다. 실제로 녹내장은 나이에 따라 발생이 증가하기에 갑상샘눈병증과 실제로 나이를 맞추기는 임상적 연구에서 어려울 것으로 사료된다. 이러한 제한점을 극복하기 위하여 본 연구에서는 맥락막 두께 및 망막시신경섬유층 두께의 분석에서 나이를 기본적으로 보정하여 분

석하는 방법을 사용하였다.

본 연구에서 갑상샘눈병증군의 기저 안압은 17.6 ± 4.5 mmHg로 정상 범위(IOP < 21 mmHg) 내에 있었다. 그러나 정상군과 비교하였을 때 갑상샘눈병증군과 정상안압녹내장군에서 유의하게 높은 안압을 보였으며 치료 후 안압 역시 정상안압녹내장군 및 정상군에 비하여 갑상샘눈병증군에서 유의하게 높은 안압을 보였다. 남일 연구에 의하면 우리나라 평균 안압이 14.10 ± 2.74 mmHg이고 개방각 녹내장의 80%가 정상안압녹내장으로 알려져 있다.³⁸ 본 연구와 마찬가지로 갑상샘눈병증에서 안압을 측정한 기존 연구에서도 평균 안압은 16.96 mmHg로 정상 범위에 있었으나 정상군보다 유의하게 증가된 상태를 보였다.²

결론적으로 갑상샘눈병증에서 정상군, 정상안압녹내장에 비해 두꺼운 중심와 맥락막두께를 보였으나 이에 반해 망막시신경섬유층 두께는 정상안압녹내장에서 유의하게 얇았고 정상군과는 차이를 보이지 않았다. 갑상샘눈병증에서 혈류의 정체, 정맥압 상승에 의한 병적인 맥락막 두께 증가가 녹내장성 진행에 미치는 영향에 대해서는 앞으로 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Stein JD, Childers D, Gupta S, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:290-6.
- 2) Çalıřkan S, Acar M, Gürdal C. Choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res* 2017;42:484-90.
- 3) Asman P. Ophthalmological evaluation in thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:437-48.
- 4) Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:477-588.
- 5) 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.
- 6) Bahn RS, Dutton CM, Natt N, et al. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:998-1002.
- 7) Tripathy D, Rao A, Banerjee A, Padhy D. Aqueous misdirection in thyroid eye disease. *BMJ Case Rep* 2014;2014. pii: bcr2014205824.
- 8) Goldberg I. Thyroid eye disease and glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12:494-6.
- 9) Kim M, Kim TW, Park KH, Kim JM. Risk factors for primary open-angle glaucoma in South Korea: the Namil study. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:324-9.
- 10) Kalmann R, Mourits MP. Prevalence and management of elevated intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:754-7.

- 11) Cockerham KP, Pal C, Jani B, et al. The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmology* 1997;104:914-7.
- 12) Özkan B, Koçer ÇA, Altıntaş Ö, et al. Choroidal changes observed with enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with mild Graves orbitopathy. *Eye (Lond)* 2016;30:917-24.
- 13) Duijm HF, van den Berg TJ, Greve EL. Choroidal haemodynamics in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997;81:735-42.
- 14) Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1969;53:721-48.
- 15) Yin ZQ, Vaegan, Millar TJ, et al. Widespread choroidal insufficiency in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6:23-32.
- 16) Suh W, Cho HK, Kee C. Evaluation of peripapillary choroidal thickness in unilateral normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2014;58:62-7.
- 17) Ho J, Branchini L, Regatieri C, et al. Analysis of normal peripapillary choroidal thickness via spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011;118:2001-7.
- 18) 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.
- 19) Kazuo K, Fujikado T, Ohmi G, et al. Value of thyroid stimulating antibody in the diagnosis of thyroid associated ophthalmopathy of euthyroid patients. *Br J Ophthalmol* 1997;81:1080-3.
- 20) Esporcatte BL, Tavares IM. Normal-tension glaucoma: an update. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79:270-6.
- 21) Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:85-8.
- 22) 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.
- 23) Kim JW, Woo YJ, Yoon JS. Is modified clinical activity score an accurate indicator of diplopia progression in Graves' orbitopathy patients? *Endocr J* 2016;63:1133-40.
- 24) Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7872-9.
- 25) Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496-500.
- 26) Selbach JM, Posielek K, Steuhl KP, Kremmer S. Episcleral venous pressure in untreated primary open-angle and normal-tension glaucoma. *Ophthalmologica* 2005;219:357-61.
- 27) Shiao T, Armogan N, Yan DB, et al. The role of episcleral venous pressure in glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *J AAPOS* 2012;16:61-4.
- 28) da Silva FL, de Lourdes Veronese Rodrigues M, Akaishi PM, Cruz AA. Graves' orbitopathy: frequency of ocular hypertension and glaucoma. *Eye (Lond)* 2009;23:957-9.
- 29) Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013;58:387-429.
- 30) Maul EA, Friedman DS, Chang DS, et al. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmology* 2011;118:1571-9.
- 31) Ersoz MG, Mart DK, Ayintap E, et al. The factors influencing peripapillary choroidal thickness in primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol* 2016 Sep 12. [Epub ahead of print]
- 32) Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, et al. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3430-5.
- 33) Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, et al. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:513-20.
- 34) Mugdha K, Kaur A, Sinha N, Saxena S. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness profile in thyroid ophthalmopathy without optic nerve dysfunction. *Int J Ophthalmol* 2016;9:1634-7. eCollection 2016.
- 35) Sen E, Berker D, Elgin U, et al. Comparison of optic disc topography in the cases with graves disease and healthy controls. *J Glaucoma* 2012;21:586-9.
- 36) Park SC, Brumm J, Furlanetto RL, et al. Lamina cribrosa depth in different stages of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:2059-64.
- 37) Usui S, Ikuno Y, Miki A, et al. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153:10-6.e1.
- 38) Kim CS, Seong GJ, Lee NH, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. *Ophthalmology* 2011;118:1024-30.

= 국문초록 =

스펙트럼영역 빛간섭단층촬영으로 측정된 갑상선 안병증 환자와 녹내장환자의 맥락막 두께 분석

목적: 갑상샘눈병증과 정상안, 정상안압녹내장 환자의 황반하 맥락막 두께를 비교해 보고자 한다.

대상과 방법: 정상군 70안, 갑상샘눈병증군 74안, 정상안압녹내장군 60안을 대상으로 하였다. 모든 환자는 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영의 Enhanced Depth Imaging 방법으로 중심와 맥락막두께를 측정하였다. 평균 중심와 맥락막 두께는 중심와아래, 중심와 아래에서 각각 1.5 mm 비측 및 이측의 세 지점의 평균으로 정의하였다. 일반화 추정 방정식을 통하여 맥락막 두께에 미치는 변수를 알아보았다.

결과: 평균 중심와 맥락막 두께는 정상 $252.07 \pm 55.05 \mu\text{m}$, 갑상샘눈병증 $281.01 \pm 60.06 \mu\text{m}$, 정상안압녹내장 $241.66 \pm 55.00 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이를 보였다($p=0.013$). 중심와아래, 비측, 이측 중심와 맥락막 모두 정상안압녹내장에서 갑상샘눈병증에 비해 얇았다($p=0.014, 0.012, \text{ and } 0.034$). 갑상샘눈병증에서 나이, 성별, 굴절률, 안압을 보정한 후에도 정상안압녹내장군에 비해 맥락막 두께가 유의하게 두꺼웠다($\beta=32.61, p=0.017$).

결론: 갑상샘눈병증군에서 정상안압녹내장군과 정상군보다 유의하게 두꺼운 맥락막을 보였고 평균 망막신경섬유층 두께는 정상안압 녹내장군이 갑상샘눈병증군보다 유의하게 얇았다. 갑상샘눈병증 환자에서의 두꺼운 맥락막이 녹내장 진행에 있어 어떠한 효과를 가지는지 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

〈대한안과학회지 2017;58(8):960-967〉