

갑상샘눈병증과 혈청 자가항체의 관련성에 관한 연구

황덕진 · 김윤정

한림대학교 의과대학 성심병원 안과학교실

목적: 그레이브스병 환자의 혈청 자가항체와 갑상샘눈병증과의 관련성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2006년 1월부터 2009년 12월까지 본원에 내원하여 그레이브스병으로 처음 진단된 환자 중 안과 진료를 시행한 환자를 대상으로 혈청 자가항체 값을 알아보고, 갑상샘눈병증 유무와의 관련성을 조사하였다. 또한 갑상샘눈병증으로 진단된 환자군에서 혈청 자가항체들 사이의 관련성을 알아보았다.

결과: 전체 183명의 환자 중 갑상샘눈병증으로 진단된 환자는 108명이었다. 갑상샘자극호르몬 수용체 항체의 경우 갑상샘눈병증이 있는 군에서 더 높은 항체 양성률을 보였고, 항갑상샘과산화효소 항체 및 항티로글로불린 항체의 경우는 갑상샘눈병증이 없는 군이 있는 군보다 더 높은 항체 양성률을 보였다. 갑상샘눈병증으로 진단된 환자군에서 항갑상샘과산화효소 항체와 항티로글로불린 항체 사이에는 높은 상관 관계($r=0.64$, $p<0.001$)를 보여주었다.

결론: 그레이브스병 환자에서 혈청 자가항체는 갑상샘눈병증 유병 여부와 유의한 연관성을 보였다. 따라서 혈청 자가항체는 갑상샘눈병증의 진단에 있어 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

〈대한안과학회지 2010;51(9):1167-1173〉

갑상샘눈병증(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)은 안와의 가장 흔한 질환 중의 하나로, 안와, 안검, 외안근 등을 침범하여 안검후퇴, 복시, 안구돌출, 외안근 비대 등의 임상양상을 보인다. 이러한 갑상샘눈병증은 병인이 정확히 밝혀지지는 않고 있으나, 갑상샘질환과 동일한 자가 면역 기전에 의해 발생하는 것으로 생각되고 있다. 이는 갑상샘과 안와 내에 공존하는 자가항원에 반응하는 자가항체로 설명할 수 있는데, 그 중 갑상샘자극호르몬 수용체(thyroid stimulating hormone receptor)는 안와 조직에도 존재하고 안와 섬유모세포에서 발현된다는 여러 증거들이 있다.¹⁻⁵ 아울러, 갑상샘자극호르몬 수용체 항체(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAB)양성은 갑상샘눈병증 발현과 유의한 상관관계를 가지며, 갑상샘자극호르몬 수용체 항체 수치가 높을수록 갑상샘눈병증은 더 심한 양상을 띤다는 보고들도 있다.^{6,7} 반면, 항갑상샘과산화효소 항체 및 항티로글로불린 항체 양성의 경우는 갑상샘눈병증과 음의 상관 관계를 가지는 것으로

보고되고 있다.^{5,8}

한편, 국내에서는 갑상샘자극호르몬 수용체 항체와 갑상샘눈병증에 관한 보고가 극히 드물다.⁹ 또한 항갑상샘과산화효소 항체 및 항티로글로불린 항체 등 기타 자가항체와 갑상샘눈병증에 대한 보고는 없으며, 갑상샘자극호르몬 수용체 항체를 포함한 혈청 자가항체 상호 간의 관련성에 대한 고찰 역시 아직까지 보고된 바가 없다. 이에 본 연구는 기존의 보고보다 많은 수의 환자를 대상으로 흡연이라는 변수를 고려하여, 우리나라 그레이브스병 환자에서 혈청 자가항체들과 갑상샘눈병증의 발생 여부를 알아보고, 이들 사이의 관련성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2006년 1월부터 2009년 12월까지 본원에 내원하여 그레이브스병으로 처음 진단된 환자 중 안과 진료를 시행한 183명 환자들을 대상으로 이들에 대한 임상적 자료를 후향적으로 연구하였다. 진단 시 혹은 치료 시작 전 처음 시행한 혈청 자가항체 수치를 알아보고, 혈청 검사를 시행한 환자들 중 흡연력이 없는 환자들만을 대상으로 하였다. 혈청 자가항체인 갑상샘자극호르몬 수용체 항체, 항갑상샘과산화효소 항체(thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 및 항티로글로불린 항체(anti-thyroglobulin antibody, TgAb)와 갑상샘눈병증 유무의 관련성을 알아보았으며, 갑상샘눈병

■ 접수 일: 2010년 2월 16일 ■ 심사통과일: 2010년 7월 7일

■ 책임저자: 김 윤 정

경기도 안양시 동안구 평촌동 896
한림대학교 성심병원 안과
Tel: 031-380-3835, Fax: 031-380-3837
E-mail: bonamd@paran.com

* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제101회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

증으로 진단된 환자군에서 혈청 자가항체들 사이의 관련성을 알아보았다. 혈청 갑상샘자극호르몬 수용체 항체는 영국 RSR사의 TSH 수용체 항체 역가검정 키트(Cardiff, Wales, United Kingdom)를 이용하여 이미 기술된 방사수용체 방법으로 측정하였다.¹⁰

갑상샘눈병증은 VISA 분류¹¹에 따라 크게 네 항목으로 나누어 양성 여부를 진단하였다. 시력(vision) 항목은 시력 저하, 색깔 저하 여부, 염증(inflammatory) 항목은 안정 시 혹은 안구 운동 시 통증 수반 여부, 기상 시 안검부종 유무, 사시(strabismus) 항목은 안구 운동 시 복시, 간헐적 복시, 고정적인 복시 유무, 그리고 외모/노출(appearance/ exposure) 항목은 안검후퇴, 안구돌출, 눈물흘림, 이물감 유무 등을 기준으로 확인하였다. 이 항목에 해당사항이 있으면 갑상샘눈병증 양성군, 해당하는 증상이 없으면 갑상샘눈병증 음성군으로 분류하여 분석하였다. 단, 시력 이상을 호소하는 경우에는 기존의 보고¹²처럼, 다른 군에서 하나라도 증상이 같이 동반되는 경우에만 양성으로 간주하였고 다른 증상이 동반되지 않은 경우에는 제외하였다. 갑상샘눈병증이 있는 환자들은 임상 활동도(Clinical activity scale, CAS)¹³에 따라 7점 만점으로 기록하였고, 갑상샘눈병증 환자들을 임상 활동도 점수에 따라 두 군으로 나눈 후 두 군 간에 혈청자가항체의 양성률을 비교해 보았다.

SPSS, version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 Pearson's chi-square test, Pearson's correlation test, Multivariate logistic regression analysis를 시행하였고, 통계적으로 의미 있는 차이는 *P* value가 0.05 이하인 경우(*P*<0.05)로 정의하였다.

결 과

총 183명(남자 65명, 여자 118명)의 환자 중 108명(59%; 남자 40명, 여자 68명)이 갑상샘눈병증으로 진단되었으며, 75명(41%; 남자 25명, 여자 50명)은 갑상샘눈병증을 시사하는 소견이 관찰되지 않았다. 두 군의 평균 연령은 각각 43.7(11-78)세와 43.5(15-83)세로, 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 연령의 차이는 없었다.

VISA 분류에 따른 결과(Table 1)를 살펴보면, 주관적인 시력 저하를 호소하는 환자는 5명이었고 안과 검사상 이상 소견을 보인 경우는 없었다. 주관적인 염증 소견은 기상 시 안검부종이 있는 경우가 27명으로 가장 많았고, 눈에 통증을 호소하는 경우는 15명이었다. 검사 소견으로는 결막충

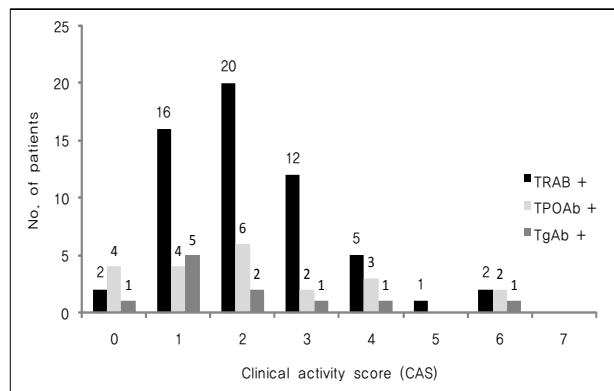


Figure 1. Number of patients with positive TRAB, TPOAb, and TgAb levels according to increasing CAS. TRAB= thyroid stimulating hormone receptor antibody; TPOAb= thyroid peroxidase antibody; TgAb= anti-thyroglobulin antibody.

Table 1. Manifestation of thyroid associated ophthalmopathy (N = 108)

Symptoms		No. of patients		Objective signs	No. of patients	
Vision	Decreased visual acuity	5	5%	Color vision defect	0	0%
	Color vision	0	0%	Pupils (afferent defect)	0	0%
				Visual field defect	0	0%
				Optic disc edema/pallor	0	0%
Inflammatory	Pain at rest	13	12%	Chemosis	30	28%
	Pain with gaze	2	2%	Injection	43	40%
	Lid swelling at morning	27	25%	Lid edema	39	36%
				Lid injection	5	5%
Strabismus / Motility	Diplopia with gaze	1	1%	Diplopia	6	10%
	Diplopia intermittent	5	5%			
	Diplopia constant	0	0%			
Appearance / Exposure	Lid retraction	45	42%	MRD1 (mm)	Median 4	
	Proptosis	43	40%	Lower scleral show	Median 0	
	Tearing	16	15%	Levator function (mm)	Median 12	
	Foreign body sensation	33	31%	Lagophthalmos	Median 0	
				Exophthalmos (mm)	Median 16	

Table 2. Distribution of Clinical Activity Score among thyroid associated ophthalmopathy patients

CAS*	No. of patients	
0	9	8%
1	42	39%
2	24	22%
3	18	17%
4	11	10%
5	1	1%
6	3	3%
7	0	0%
Total	108	100%

*CAS=Clinical activity score.

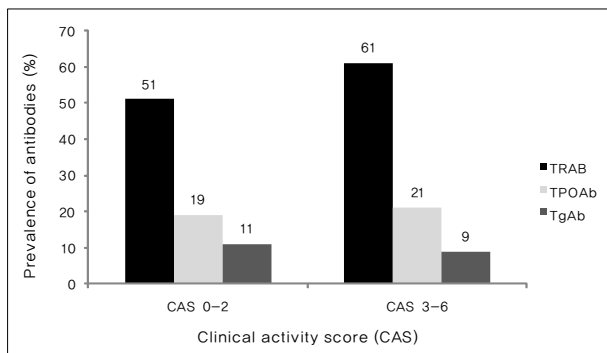


Figure 2. Association between the CAS and the prevalence of TRAB, TPOAb and TgAb. The prevalence of TRAB increased with increasing CAS. However, the difference of the prevalence of TRAB was statistically insignificant. The prevalence of TPOAb and TgAb were not different among two groups. TRAB=thyroid stimulating hormone receptor antibody; TPOAb=thyroid peroxidase antibody; TgAb=anti-thyroglobulin antibody.

혈(43명), 안검부종(39명), 결막부종(30명) 등의 순으로 관찰되었다. 복시 증상은 총 6명에서 관찰되었으며 간헐적인 경우(5명)가 대부분이었다. 외모/노출에 관련된 주관적 증상은 안검후퇴가 45명으로 가장 많았고, 안구돌출(43명), 이물감(33명), 눈물흘림(16명) 순으로 관찰되었다.

임상활동도(CAS)는 7점 만점으로 분석하였으며, 통증 항목은 최근 4주 이내에 증상을 경험한 경우만 포함시켜 점수를 계산하였다. 갑상샘눈병증으로 진단된 환자 108명 중 임상활동도 평가에서 0점을 보인 경우는 9명(8%)이었고, 1점을 보인 경우는 42명(39%)으로 가장 많은 비율을 차지하였으며, 7점을 보인 경우는 한 명도 없었다(Table 2). 임상활동도에 따라 혈청 자가항체 양성을 보이는 환자들의 분포를 알아보았고(Fig. 1), 이를 비활성군(0-2점)과 활성군(3-6점) 두 군으로 나누어 각각의 경우에 혈청 자가항체들의 양성 발현율을 알아보았다(Fig. 2). 갑상샘자극호르몬 수용체 항체는 활성군에서 보다 높은 양성률을 보였으나 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았으며($p=0.34$), 항

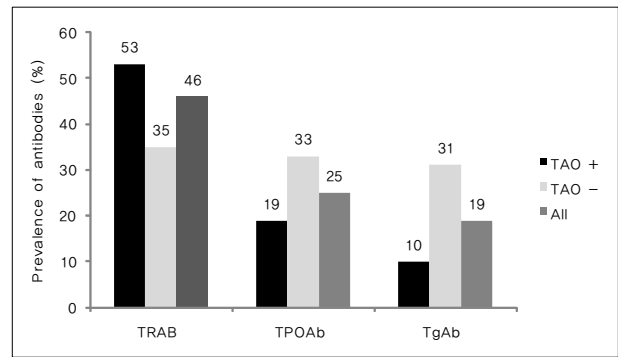


Figure 3. The prevalence of immunological parameters in 184 patients with newly diagnosed, untreated thyroid disease. Fifty-eight (53%) of 108 patients with TAO had positive TRAB levels. Only 26 (35%) of the 75 non-TAO patients had positive TRAB levels. The chi-square tests for trend were statistically significant for all antibodies, respectively ($P=0.013$, 0.032 and <0.001). TAO=thyroid associated ophthalmopathy; TRAB=thyroid stimulating hormone receptor antibody; TPOAb=thyroid peroxidase antibody; TgAb=anti-thyroglobulin antibody.

갑상샘과산화효소 항체와 항티로글로불린 항체도 유의한 차이를 보이지 않았다.

전체 환자를 갑상샘눈병증이 있는 군과 없는 군으로 나눈 후, 각각 혈청 자가항체의 양성률을 알아보았다(Fig. 3). 갑상샘자극호르몬 수용체 항체의 경우 갑상샘눈병증이 있는 군에서 더 높은 항체 양성률을 보였으며(53% vs 35%, $p=0.013$), 항갑상샘과산화효소 항체 및 항티로글로불린 항체의 경우는 갑상샘눈병증이 없는 군이 갑상샘눈병증이 있는 군보다 더 높은 항체 양성률을 보였다(각각 33% vs 19%, $p=0.032$; 31% vs 10%, $p<0.001$).

갑상샘자극호르몬 수용체 항체 값은 84명(46%)에서 정상치보다 높게 나타났고, 99명은 정상치에 속했다. 갑상샘자극호르몬 수용체 항체 양성을 보인 84명(항체 양성군) 중에 갑상샘눈병증으로 진단된 경우는 58명(69%), 항체 음성을 보인 99명(항체 음성군) 중에 갑상샘눈병증으로 진단된 경우는 50명(51%)으로 두 군 간 갑상샘눈병증 유병률은 유의한 차이를 보였다(odds ratio, $OR=2.2$, $p=0.013$). 항갑상샘과산화효소 항체 검사에서 항체 양성을 보인 경우는 46명, 항체 음성을 보인 경우는 137명이었다. 항체 양성군 46명 중 21명(46%)만이 갑상샘눈병증이 있는 반면 항체음성군 137명 중에서는 87명(64%)이 갑상샘눈병증으로 진단되었고 이 차이는 통계적으로 유의하였다($OR=0.5$, $p=0.032$). 항티로글로불린 항체 검사에서 항체 양성을 보인 경우는 34명, 항체 음성을 보인 경우는 149명이었다. 항체 양성군 34명 중 11명(32%)만이 갑상샘눈병증이 있는 반면, 항체음성군 149명 중에서는 97명(65%)이 갑상샘눈병증으로 진단되었으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다

Table 3. Association between immunological parameters and TAO

Antibodies		OR*	95% CI†	p-value
TRAB	+	2.2	1.18,4.04	0.013
	-	1	-	-
TPOAb	+	0.5	0.24,0.94	0.032
	-	1	-	-
TgAb	+	0.3	0.11,0.56	<0.001
	-	1	-	-

*Multivariate logistic regression analysis with TAO as the dependent variable and each antibody as the independent variable; †Adjusted for age and sex. TAO=thyroid associated ophthalmopathy; TRAB=thyroid stimulating hormone receptor antibody; TPOAb=thyroid peroxidase antibody; TgAb=anti-thyroglobulin antibody; OR=odds ratio; CI=confidence interval.

Table 4. Prevalence of TAO in patient subgroups based on TRAB, TPOAb and TgAb status

	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=5)	Group 3 (n=20)	Group 4 (n=9)	Group 5 (n=72)	Group 6 (n=10)	Group 7 (n=7)	Group 8 (n=10)
	TRAB +	TRAB +	TRAB +	TRAB +	TRAB -	TRAB -	TRAB -	TRAB -
	TPOAb -	TPOAb -	TPOAb +	TPOAb +	TPOAb -	TPOAb -	TPOAb +	TPOAb +
	TgAb -	TgAb +	TgAb -	TgAb +	TgAb -	TgAb +	TgAb -	TgAb +
TAO	40 (80%)	2 (40%)	13 (65%)	3 (33%)	42 (58%)	3 (30%)	2 (29%)	3 (30%)
OR*	9.4	1.6	4.3	1.1	3.3	1.0	1.0	-
CI†	2.0,43.9	0.2,14.8	0.8,22.2	0.2,7.9	0.8,14.0	0.1,6.9	0.1,8.3	-

*The odds ratio of TAO was significantly higher in Group 1 but not the other groups when compared with Group 8; †Adjusted for age and sex. TAO=thyroid associated ophthalmopathy; TRAB=thyroid stimulating hormone receptor antibody; TPOAb= thyroid peroxidase antibody; TgAb=anti-thyroglobulin antibody; OR=odds ratio; CI=confidence interval.

(OR=0.3, $p<0.001$). 이상의 내용을 정리한 Table 3의 결과를 토대로 세 가지 항체의 양성 유무의 조합을 8가지로 나누어 각각 갑상샘눈병증 발현의 교차비를 구하였다 (Table 4). 갑상샘호르몬 수용체 항체 양성, 항갑상샘과산화효소 항체 음성 및 항티로글로불린 항체 음성인 군 (Group 1)의 교차비가 9.4로 가장 컸으며 이는 통계적으로 유의하였다. 하지만 기타 군에서는 유의한 결과를 보여주지 않았다.

갑상샘눈병증으로 진단된 환자들을 대상으로 각 혈청 자가항체 값 사이의 상관 관계를 알아보았다. 갑상샘자극호르몬 수용체 항체와 항갑상샘과산화효소 항체 값 사이($r=0.19$, $p=0.046$), 갑상샘자극호르몬 수용체 항체와 항티로글로불린 항체 사이($r=0.27$, $p=0.005$)는 각기 낮은 상관관계를 보여주었다. 반면, 항갑상샘과산화효소 항체와 항티로글로불린 항체는 의미 있게 높은 상관 관계를 보여주었다($r=0.64$, $p<0.001$).

고 찰

갑상샘눈병증은 안검부종, 결막충혈, 안검부종, 안검후퇴, 안구돌출 및 시신경 압박에 의한 실명 등 여러가지 다양한 증상을 나타내며, 임상적 경과 또한 다양함을 보이는 질환이다. 한국인에서 갑상샘눈병증으로 안과를 찾은 환자들을 대상으로 시행한 연구에서, Park et al¹⁴은 내과에서

갑상샘기능항진증으로 처음 진단된 후 안과로 의뢰된 16명을 대상으로 갑상샘눈병증의 임상양상을 살펴보았는데, 모든 환자에서 안검후퇴, 안검내림지체, 안검부종 등의 연부 조직 변화가 있음을 보고하였다. Rhim et al⁹ 및 Rhee and Lee¹⁵ 등은 안검후퇴를 가장 흔한 소견으로 보고하였으며, 안구돌출, 외안근 이상 등의 순으로 보고하였다 이는 서양의 1996년 Bartley et al¹⁶의 보고에 따른 안검후퇴, 안구돌출, 외안근 이상의 순서와 일치하였다. 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였는데 안검후퇴, 안구돌출, 결막충혈 등의 순으로 관찰되었다. 한편, Woo et al¹²은 이와는 달리 안구돌출을 가장 흔한 증상으로 보고하였는데 이는 눈에 구조적인 변화가 오기 전이거나 경미한 증상을 가진 환자에서 눈 불편감을 가진 환자들 다수 포함됐기 때문인 것으로 분석하였다. 갑상샘눈병증의 증상이나 징후들의 비율이 조금씩 차이가 나는데, 여러 연구들마다 연구 대상 및 진단 기준이 다르기 때문에 직접적인 비교는 어려울 것으로 판단된다.

1989년 Mourits et al¹³은 10개 항목 10점 만점으로 이뤄진 임상활동도(Clinical activity score, CAS)를 소개하였고 4점 이상을 치료에 잘 반응하는 활동성 군으로 분류하였다. 본 연구에서는 마지막 3개 항목을 제외하고 7점 만점^{12,16}으로 하여 3점 미만을 비활동기, 3점 이상을 활동기로 구분하여 두 군 간 혈청 자가항체 양성률에 차이가 있는지 알아보았다. Eckstein et al²¹은 3점을 기준으로 활성군과

비활성군을 구분하였는데, 활성군에서 갑상샘자극호르몬 수용체 항체의 양성률(prevalence)이 유의하게 높았다고 보고한 반면, 항갑상샘과산화효소 항체 및 항티로글로불린 항체의 양성률은 활성도와 유의한 상관 관계를 보이지 않는다고 하였다. 본 연구에서도 항갑상샘과산화효소 항체 및 항티로글로불린 항체의 양성률은 활성도와 유의한 상관 관계를 보이지 않았고, 갑상샘자극호르몬 수용체 항체의 경우 양성률이 활성군에서 더 높아 기존 연구^{7,21}와 유사한 결과를 보여주었다. 하지만 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다($p=0.34$). 이는 연구 방법 상 대상의 선정과 진단 기준의 차이가 원인이 될 수 있으나 동양인의 인종적 차이에서 기인할 가능성도 고려할 수 있겠다.

현재 갑상샘자극호르몬 수용체 항체의 측정은 두 가지 방법으로 이뤄지는데,^{17,18} 하나는 갑상샘 조직의 세포막에 있는 갑상샘호르몬 수용체에 대한 방사능 표지된 갑상샘호르몬의 결합을 환자의 혈청 내에 있는 자가항체가 얼마나 억제할 수 있는지를 방사수용체법(RadioReceptor Assay, RRA)으로 측정하는 것으로서, 검사를 통해 갑상샘자극호르몬 수용체와 결합하는 자가항체의 존재 유무는 알 수 있으나 갑상샘자극호르몬 수용체를 자극하는지 여부는 알 수 없으며, 이렇게 측정할 경우 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린(thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin, TBII)이라고 부른다. 다른 하나는 갑상샘 세포를 배양하여 환자 혈청에서 분리한 항체를 반응시키고 adenylate cyclase를 자극하여 생성되는 cAMP의 양을 측정하는 생물학적 검정으로서 이러한 방법으로 측정한 것을 갑상샘자극항체(thyroid stimulation antibody, TSAb)라 칭한다. TSAb의 측정은 항체의 기능적 특성을 측정한다는 장점이 있음에도 불구하고, 상대적으로 방법이 복잡하고 시간과 비용이 많이 들기 때문에 통상적으로는 간편한 TBII 측정이 선호되며 현재 우리나라에서 임상적으로 이용되는 갑상샘자극호르몬 수용체 항체 측정법의 대부분은 TBII 측정법이다. 본 연구에서는 방사수용체법을 통해 TBII를 측정하였으며 전체 183명 중 84명이 항체 양성군으로 분류되었다.

항갑상샘과산화효소 항체는 갑상샘세포의 염증성 파괴를 유발하는 것으로 알려져 있으며 갑상샘세포가 파괴되는 초기에 많은 갑상샘호르몬이 혈류로 방출되는 것과 연관이 있음이 알려져 있다. 또한 항갑상샘과산화효소의 역가가 높은 환자에서는 다양한 갑상샘상태와 함께 심하지 않은 갑상샘눈병증을 나타낸다고 보고되었다.¹⁹ Khoo et al⁶은 갑상샘눈병증이 있는 군에서 없는 군보다 의미 있게 항갑상샘과산화효소 항체 음성이 많음을 보고하였고 본 연구에서도 항갑상샘과산화효소 항체 양성인 경우 갑상샘눈병증의 교차비가 0.5로서 갑상샘눈병증의 발생과 음의 상관 관계에

있는 것으로 나타났다. 항티로글로불린 항체의 경우 갑상샘눈병증에서 중요한 역할을 차지할 것이라는 보고들은 있었지만,⁸ 항티로글로불린 항체와 갑상샘눈병증의 관련성에 관한 구체적인 연구는 거의 보고된 바가 없는데, Goh et al²⁰의 연구를 보면 본 연구와 마찬가지로 항티로글로불린 항체는 갑상샘눈병증의 음성 예측인자(negative predictor)였다. 지금까지 갑상샘눈병증을 발생시키는 원인 인자로 작용하기 보다는 발생을 억제하는 역할을 담당하는 것으로 알려져 있으나, 아직 그 기전은 정확히 알려지지 않았다.

갑상샘자극호르몬 수용체 항체 양성 환자군에서 항체 음성 환자군보다 갑상샘눈병증으로 진단된 경우가 더 많았는데(69% vs 51%, OR=2.2, $p=0.013$), 이는 자가 항체 검사상 양성 소견을 보였을 때 그렇지 않은 경우보다 갑상샘눈병증을 가지고 있을 가능성이 더 높았음을 뜻하며, 이는 갑상샘자극호르몬 수용체 항체 양성 유무를 아는 것이 갑상샘눈병증을 진단하는 데에 유용하게 쓰일 수 있음을 시사한다. 아울러, 항갑상샘과산화효소 항체 양성을 보인 군에서 갑상샘눈병증으로 진단된 경우가 항체 음성군에서보다 더 낮았고(OR=0.5, $p=0.032$), 항티로글로불린 항체 검사에서 항체 양성을 보인 군이 항체 음성군보다 갑상샘눈병증의 유병률이 더 낮았다(OR=0.3, $p<0.001$). 따라서, 이러한 혈청 자가항체 검사가 정상 갑상샘기능을 가진 환자에서 갑상샘눈병증을 진단하는 데 보조적 수단으로서 유용하게 쓰일 것으로 생각된다.

본 연구에서는 자체 분석한 각 혈청 자가 항체와 갑상샘눈병증 사이의 교차비 값(Table 3)을 고려하여 세가지 혈청 자가항체들의 조합을 8가지 경우로 세분하여 교차비를 구해 보았고, 갑상샘자극호르몬 수용체 항체 양성, 항갑상샘과산화효소 항체 음성 및 항티로글로불린 항체 음성인 경우 가장 큰 값의 교차비(OR=9.4, CI 2.0-43.9)를 보여주었다(Table 4). Khoo et al⁶은 갑상샘눈병증을 처음 진단 받은 환자들을 대상으로 갑상샘자극호르몬 수용체 항체와 항갑상샘과산화효소 항체 값을 기준으로 네 군으로 나눈 후, 각각의 경우에 갑상샘눈병증의 발생 유무를 알아보았고, 갑상샘자극항체가 일정 수치이상(>1640%) 높고, 항갑상샘과산화효소 항체가 음성일 경우 가장 큰 교차비(OR=36.6, CI 4.3-313.5)를 가짐을 보고하였다. 동양인을 대상으로 갑상샘눈병증과 자가 항체의 관계를 살펴본 것, 항갑상샘과산화효소 항체가 갑상샘눈병증의 발생과 음의 상관 관계를 가진 점 등은 본 연구와 비슷하나 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린(TBII)이 아닌 갑상샘자극항체(TSAb)를 분석에 이용한 점, 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린이 갑상샘눈병증의 발생과 관련이 없는 것으로 나온 점은 본 연구 결과와 다른 점이었다.

Khoo et al⁶은 갑상샘눈병증으로 진단된 환자들을 대상으로 각 혈청 자가항체 값 사이의 관계를 살펴보았는데, 항갑상샘과산화효소 항체와 항티로글로불린 항체 사이에 의미 있는 상관 관계($r=0.45$, $p<0.001$)가 있음을 보고하였고, 기타 다른 항체 사이(갑상샘자극호르몬 수용체 항체와 항갑상샘과산화효소 항체, 갑상샘자극호르몬 수용체 항체와 항티로글로불린 항체)에는 유의한 상관관계가 없다고 하였다. 한편, Goh et al²⁰은 항갑상샘과산화효소 항체와 항티로글로불린 항체 사이에 높은 상관 관계($r=0.61$, $p<0.001$)를 보고하였고, 갑상샘자극호르몬 수용체 항체와 항티로글로불린 항체 사이에는 보다 약한 상관 관계($r=0.20$, $p=0.042$)가 있음을 보고하였다. 본 연구에서도 기존의 결과와 비슷한 결과를 보여주었는데 항갑상샘과산화효소 항체와 항티로글로불린 항체 사이에는 보다 높은 상관 관계($r=0.64$, $p<0.001$)를 보여주었고, Khoo et al의 연구 결과와는 달리 갑상샘자극호르몬 수용체 항체와 항갑상샘과산화효소 항체 사이($r=0.19$, $p=0.046$), 갑상샘자극호르몬 수용체 항체와 항티로글로불린 항체 사이($r=0.27$, $p=0.005$)에도 각기 작지만 유의한 상관 관계를 보여주었다. 이러한 차이는 연구 방법의 상이함이나 검사 결과의 오차 가능성 외에 같은 인종 내에서도 연구 집단 사이에 자가항체의 발현 양상에 차이가 있을 수 있음을 시사한다.

갑상샘눈병증의 유병률에 대한 연구는 여러 가지 형태로 이뤄질 수 있는데, 본 연구와 같이 타과에서 안과로 의뢰되거나 타과를 거치지 않고 안과로 내원하여 갑상샘눈병증으로 진단받은 환자들에 대한 연구는, 방법은 상대적으로 용이하나, 전체 갑상샘기능이상 환자들에서 갑상샘눈병증의 유병률을 구하는 모델로는 부적합하다.¹² 또한 내과에서 안과로 의뢰되는 환자들의 경우에는 증상이 경한 환자들은 제외될 가능성이 높아 유병률을 구하는 데 제한이 있게 된다. Woo et al¹²은 단면조사 연구를 시행하여 갑상샘기능이상 환자 중 갑상샘눈병증의 유병률을 18.7%로 보고하였고, 갑상샘눈병증과 갑상샘기능이상의 시간적 선후 관계를 따져보았을 때, 갑상샘기능이상을 진단받은 시점을 기준으로 할 때 전후 1년 이내에 갑상샘눈병증이 보고된 환자가 전체 갑상샘눈병증의 절반이 넘는 것으로 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 갑상샘눈병증의 유병률이나 갑상샘눈병증과 갑상샘기능이상의 시간적 선후 관계를 정확히 알 수 없었다. 한편, Rhim et al⁹은 갑상샘눈병증으로 진단된 40명의 환자를 대상으로 하여 갑상샘자극호르몬 수용체 항체를 갑상샘눈병증의 진행 및 경과에 중요한 인자로 보고하였는데, 본 연구는 처음 진단 시의 혈청 자가항체 값과 갑상샘눈병증의 유무만 조사하였다. 즉 환자 진단 시점에서의 두 항목 간의 관련성 및 각 혈청 자가항체 값 사이의 상관 관계만

구하고 경과 관찰에 따른 혈청 항체 수치의 변화나 갑상샘눈병증 악화, 호전 및 발생 여부는 관찰하지 못하였다.

정리하면, 그레이브스병 환자에서 갑상샘자극호르몬 수용체 항체를 포함한 혈청 자가항체들과 갑상샘눈병증의 발생 여부는 유의한 연관성을 보였다. 따라서 임상에서 갑상샘과 관련된 호르몬 검사뿐만 아니라 혈청 자가항체 검사도 함께 시행하는 것이 중요할 것으로 생각된다. 또한 갑상샘눈병증의 치료 경과에 따른 혈청 자가항체 값의 변화에 대한 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Ludgate M, Crisp M, Lane C, et al. The thyrotropin receptor in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:411-3.
- 4) Marinò M, Lisi S, Pinchera A, et al. Identification of thyroglobulin in orbital tissues of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2001;11:177-85.
- 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) 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.
- 7) Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, et al. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 2000;52:267-71.
- 8) Konishi J, Herman MM, Kriss JP. Binding of thyroglobulin and thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex to extraocular muscle membrane. *Endocrinology* 1974;95:434-46.
- 9) 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.
- 10) Southgate K, Creagh F, Teece M, et al. A receptor assay for the measurement of TSH receptor antibodies in unextracted serum. *Clin Endocrinol* 1984;20:539-48.
- 11) Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;22:319-24.
- 12) Woo KI, Kim YD, Lee SY, et al. The Clinical Characteristics of Thyroid Orbitopathy in Thyroid Dysfunction Patients in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1387-96.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Rhee KC, Lee TS. The clinical study on Graves' ophthalmopathy. J Korean Ophthalmol Soc 1999;40:2923-7.
- 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) Gupta MK. Thyrotropin receptor antibodies: advances and importance of detection techniques in thyroid diseases. Clin Biochem 1992;25:193-9.
- 18) Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:339-55.
- 19) Lissak B, Tazartes M, Heron E, Feldman S. Thyroid orbital pathologies in ophthalmological settings. Presse Med 2002;31:64-8.
- 20) Goh SY, Ho SC, Seah LL, et al. Thyroid autoantibody profiles in ophthalmic dominant and thyroid dominant Graves' disease differ and suggest ophthalmopathy is a multiantigenic disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:600-7.
- 21) 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.

=ABSTRACT=

Association Between Thyroid Associated Ophthalmopathy and Thyroid Autoantibody

Duck Jin Hwang, MD, Yun Jeong Kim, MD

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

Purpose: The same autoimmune process is thought to cause thyroid associated ophthalmopathy (TAO) and Graves' disease. The aim of this study is to determine whether thyroid autoantibody is related to the development of thyroid associated ophthalmopathy.

Methods: A retrospective chart analysis was performed on patients with a newly diagnosed Graves' disease, who presented to our ophthalmology clinic between January 2006 and December 2009. Thyroid autoantibody titers were obtained at the time of diagnosis and were used to determine the presence or absence of TAO. In addition, any correlations between thyroid autoantibodies were analyzed in patients with TAO.

Results: Thyroid autoantibody levels correlated with the development of TAO. Fifty-eight (69%) out of 84 patients with positive thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TRAB) levels at the time of diagnosis had TAO. Only 50 (51%) of the 99 patients with negative TRAB levels had TAO. This difference between the two groups was statistically significant (odds ratio, OR=2.2, $p=0.013$). A statistically significant correlation with the development of TAO was also found in thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and anti-thyroglobulin antibody (TgAb), respectively (OR=0.5, $p=0.317$; OR=0.3, $p<0.001$). In patients with TAO, the correlation between TPOAb and TgAb levels was very high ($r=0.64$, $p<0.001$).

Conclusions: A significant association was determined to exist between the development of TAO and thyroid autoantibody level. This result demonstrates the clinical utility of thyroid autoantibody for the diagnosis of TAO in patients with newly diagnosed Graves' disease.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(9):1167-1173

Key Words: Anti-thyroglobulin antibody, Thyroid associated ophthalmopathy, Thyroid peroxidase antibody, Thyroid stimulating hormone receptor antibody,

Address reprint requests to **Yun Jeong Kim, MD**
Department of Ophthalmology, Hallym University Sacred Heart Hospital
#896 Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Tel: 82-31-380-3835, Fax: 82-31-380-3837, E-mail: bonamd@paran.com