



갑상샘눈병증에서 갑상샘자극항체 수치 변화에 따른 외안근 두께 변화의 상관관계 분석

Correlation between Thyroid-stimulating Antibody Level Change and Extraocular Muscle Thickness Change in Thyroid Eye Disease

곽지영 · 이동철

Jeeyoung Kwak, MD, Dong Cheol Lee, MD, PhD

계명대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To investigate the changes in extraocular muscle thicknesses by variations in the thyroid stimulating antibody (TSAb) level in patients with thyroid eye disease (TED).

Methods: A total of 67 TED patients were enrolled. They were divided into two groups: an experimental group with clinically significant elevated TSAb levels (≥ 140 IU/L) and a control group (TSAb < 140 IU/L). All of the lateral, medial, superior, and inferior rectus muscle thicknesses were measured with the aid of anterior segment optical coherence tomography (OCT). The average thicknesses for both eyes were recorded for each patient based on the values measured at the ends of the muscles (which become vertically thinner from the points of tendon attachment). We measured changes in TSAb levels and extraocular muscle thicknesses after two follow-up periods and sought correlations among these parameters.

Results: At the initial visits, the inferior rectus muscle thickness was positively correlated with the TSAb level in the experimental group ($p = 0.045$, $r = 0.478$). None of the medial, superior, or lateral rectus muscle thicknesses were so correlated. On follow-up, the variation in TSAb level correlated negatively with changes in lateral rectus muscle thickness ($p = 0.038$, $r = -0.357$). The superior rectus muscle thickness tended to be negatively correlated with the TSAb level, but statistical significance was not attained ($p = 0.146$, $r = -0.669$). The thicknesses of the inferior and superior rectus muscles did not change over time.

Conclusions: In TED patients, TSAb variations seem to reflect the extent of periorbital tissue edema, thus correlating negatively with especially lateral rectus muscle thickness changes.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(10):1315-1323

Keywords: Extraocular muscle, Optical coherence tomography, Periorbital tissue edema, Thyroid eye disease, Thyroid stimulating antibody

■ Received: 2021. 5. 7. ■ Revised: 2021. 7. 9.

■ Accepted: 2021. 9. 27.

■ Address reprint requests to **Dong Cheol Lee, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Keimyung University Dongsan Hospital, #1035 Dalgubeoldae-ro, Dalseogu, Daegu 42601, Korea
 Tel: 82-53-258-4545, Fax: 82-53-258-4558
 E-mail: tking33@naver.com

* This study was presented as a paper at the 125th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2021.

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

갑상샘눈병증은 갑상샘질환과 연관된 자가면역반응이 안와에서도 일어나 발생하는 자가면역질환으로, 갑상선과 안와조직의 안와지방, 외안근 주변 섬유모세포들이 공통항원(갑상샘자극호르몬수용체, 갑상샘글로불린, 인슐린유사성장인자-1 등)을 가짐으로써 나타난다. 갑상샘 자가항체들이 안와조직에 발현되는 공통항원에 결합하여 싸이토카인을 분비하고 T-림프구를 불러들인다.¹ 활성화된 T-림프구들은 자가면역반응을 일으키며, 글리코사아미노글리칸

(glycosaminoglycan)을 축적시켜 외안근과 결합조직이 증식하여 외안근과 안와 결합조직의 부피 변화를 일으킨다.^{2,3} 이러한 급성기 갑상샘눈병증이 지나가면, 근육조직은 섬유조직으로 대체되며 뻣뻣하고 탄성도가 떨어지는 만성기로 접어든다.

위와 같은 과정에서 가장 중요한 역할을 하는 자가항체는 갑상샘자극호르몬 수용체자가항체(thyroid stimulating hormone receptor autoantibody, TSHR Ab)이다. TSHR Ab는 그레이브씨병과 같은 갑상선기능항진증에서 진단을 위한 지표로 사용되며, 갑상선 자극 억제형 항체(Thyroid stimulation blocking antibody)와 갑상선 자극형 항체(thyroid stimulating antibody, TSAb)로 나누어진다.^{4,5} TSAb는 갑상샘자극호르몬 수용체(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)를 발현하는 배양세포에서 환자의 면역글로불린G를 첨가하였을 때 고리형 아데노신 일인산(cyclic adenosine monophosphate, c-AMP)을 자극하는 정도를 측정하는 생물학적 방법으로 검사한다. 따라서, TSAb 검사를 통해 갑상선질환의 환자들에게서 c-AMP 생산의 증가 정도를 알 수 있기 때문에, TSAb로 질병의 활성도를 알 수 있다는 것이 여러 연구를 통해 보고되었다.^{4,5}

한편, 외안근의 두께 증가는 갑상샘눈병증 환자에게서 중요한 변화이다.⁶⁻⁸ 외안근 두께 변화는 급성기의 자가면역 반응으로 인한 염증 때문에 나타나기도 하며, 만성기에서 염증 후 외안근의 섬유화 과정으로 인해 나타나기도 한다.⁷ 이전 논문들에서 갑상샘눈병증 환자들에게서 computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), 초음

파를 이용하여 외안근의 두께를 측정하여 염증 정도와의 연관성을 밝히려는 연구 시도가 있었다.^{6,7} 더 나아가, 최근 전안부빛간섭단층촬영기의 발전으로 전안부빛간섭단층촬영으로도 외안근의 두께도 측정할 수 있게 되었으며, 기존의 CT, MRI, 초음파 등을 대체하려는 시도가 이루어지고 있다.⁹⁻¹¹ 그러나 아직까지 그 연관성이 명확히 밝혀진 바는 없으며, 본 연구에서는 저자들이 알기로는 처음으로 보다 덜 침습적이며 비교적 간단한 검사인 전안부빛간섭단층촬영을 이용하여 갑상샘눈병증 환자들에게서 TSAb와 외안근 두께 변화의 연관성을 찾아내고자 한다.

대상과 방법

2019년 8월부터 2021년 1월까지 본원 안과 외래를 방문한 환자 중, 갑상샘눈병증을 진단받고 TSAb 검사 후 외안근 두께를 측정된 67명을 대상으로 하였다. 또한 환자 중에 추적 방문한 34명을 대상으로 TSAb와 외안근 두께의 변화량을 확인하였다. 외안근 두께는 양안을 모두 측정하여, 양안의 평균값을 기록하였다. 갑상샘눈병증외 다른 안과적 질병 및 안과적 영향을 줄 수 있는 기타 전신질환을 가진 자들은 연구에서 제외하였으며, 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 모든 과정에서 헬싱키선언을 준수하였으며, 본원의 임상연구심의위원회(Institutional Review of Board, IRB)의 승인을 받고 받아 진행하였다(승인 번호: 2021-01-069).

갑상샘눈병증은 갑상선기능이상으로 내과적 치료 중인

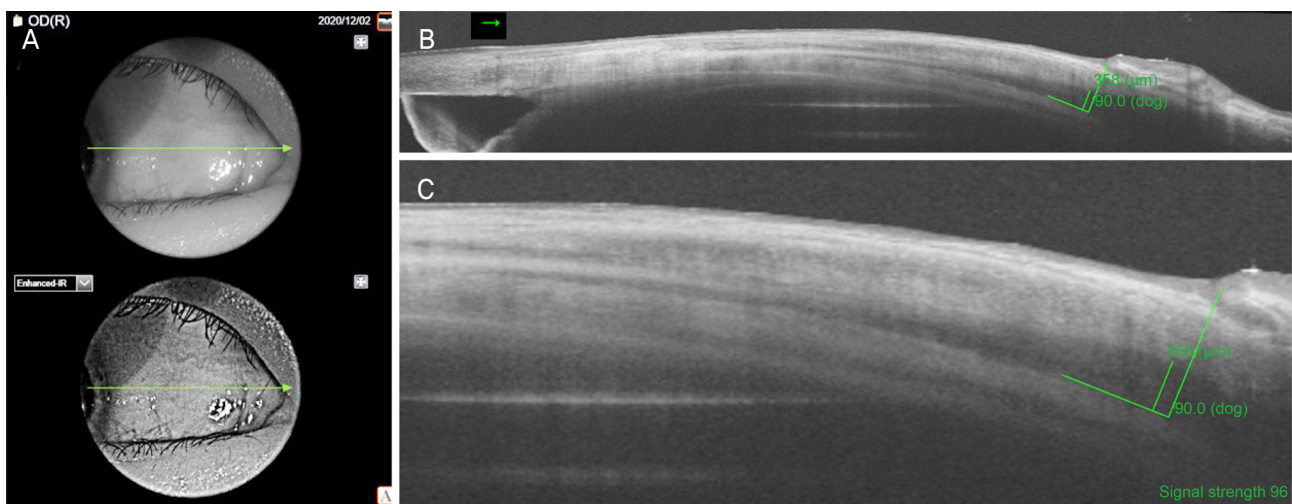


Figure 1. Anterior segment-optical coherence tomography (AS-OCT) showing the thickness of the lateral rectus muscle (LRM) of the right eye. (A) Infrared (IR) Image of the LRM insertion of the right eye. (B) AS-OCT B-scan image correlating to the green line on the IR image. Short green line, which makes 90 degree to the plane of muscle insertion site, shows the LRM thickness. (C) Enlarged illustration of the muscle insertion site.

환자 중 안구돌출, 눈꺼풀뒤당김, 눈꺼풀부종의 증상이 있을 때 진단하였다.^{12,13} 첫 내원 시 환자의 나이, 성별, 안압 및 TSAb, 양안 외안근(외직근, 내직근, 상직근, 하직근)의 두께를 측정하였다. TSAb는 갑상선자극 면역글로불린 측

정법(thyroid stimulating immunoglobulin [TSI] bioassay)으로 혈액검사를 통해 TSI (percent specimen-to-reference ratio, %)를 측정하여, IU/L 단위로 환산하였다.¹⁴ 임상적으로 유의미한 양성이라고 알려진 TSAb 140 IU/L를 기준으로,^{15,16} 실험군(TSAb ≥140 IU/L) 51명과 대조군(TSAb <140 IU/L) 16명으로 나누었다. 이후 두 번째 방문한 환자군 34명을 대상으로 TSAb와 양안의 외안근 두께를 측정하였다. 외안근의 두께는 전안부빛간섭단층촬영(anterior segment optical coherence tomography; DRI-OCT Triton®, Topcon, Tokyo, Japan)을 이용하여 숙련된 한 검사자가 측정하였으며, 환자들의 생리적 차이를 최대한 보정하기 위하여 외안근 힘줄의 부착부로부터 시작하여 근육으로 가면서 얇아지는 힘줄의 가장 끝지점 부분 근육을 수직으로 측정하였을 때의 두께로 측정하였다(Fig. 1).¹⁷ 이후 측정된 양안 외안근 두께의 평균값을 데이터로 사용하였다. 통계분석은 IBM SPSS statistics 25.0.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하여 Shapiro-wilk test를 사용하여 정규성을 검정하고, 피어슨

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Baseline characteristic	Value
Total number of subjects	67
Age (years)	42.79 ± 15.06
Sex (male:female)	16:51
Mean interval to second follow up (days)	66.89 ± 28.49
VA (LogMAR, Rt./Lt.)	0.08 ± 0.26/0.05 ± 0.08
IOP (mmHg, Rt./Lt.)	16.76 ± 3.59/17.07 ± 3.48
TSAb (IU/L)	358.27 ± 231.51
CAS (n = 34)	2.68 ± 1.17

Values are presented as mean ± standard deviation or number. VA = visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; Rt. = right; Lt. = left; IOP = intraocular pressure; TSAb = thyroid stimulating autoantibody; CAS = clinical activity score.

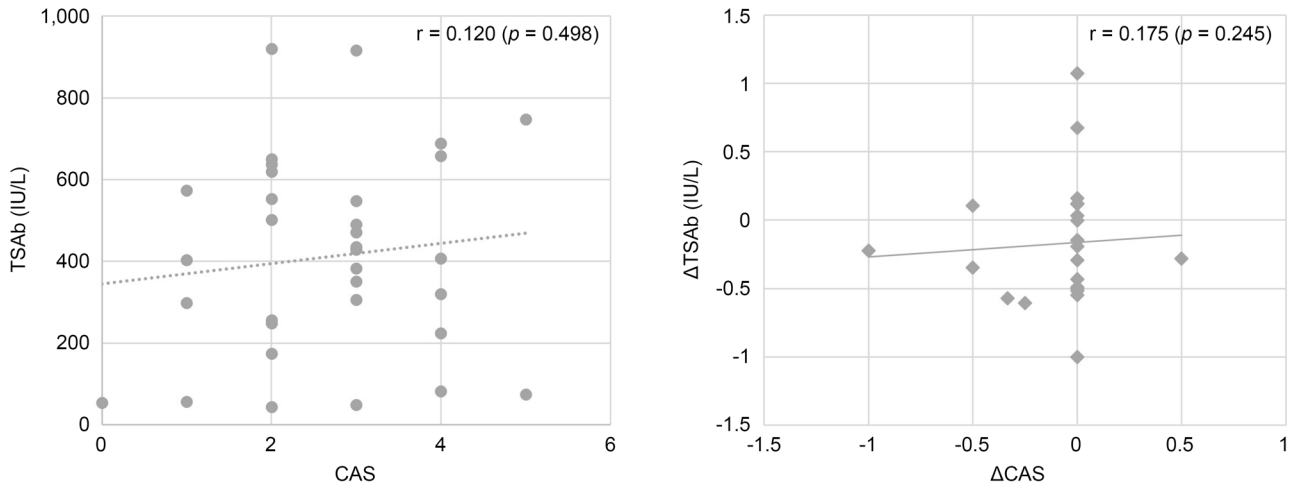


Figure 2. Scatter plots of thyroid stimulating autoantibody (TSAb) and its associations with clinical activity score (CAS). There was no correlation between TSAb and CAS. ΔTSAb = 2nd follow up TSAb-initial TSAb; ΔCAS = 2nd follow up CAS-initial CAS.

Table 2. Comparison of the means of TSAb and extraocular muscle thickness at the initial visit between experimental and control group eyes

1st visit	Experimental group (TSAb <140 IU/L)	Control group (TSAb ≥140 IU/L)	t-value	Mean difference	p-value*
TSAb (IU/L)	46.16	456.18	-16.720	-410.02	8.179
CAS (n = 34)	2.50	2.71	-0.272	-0.21	0.795
Mean MRM thickness (μm)	307.43	320.78	-0.363	-13.35	0.718
Mean LRM thickness (μm)	192.04	169.85	1.403	22.18	0.170
Mean SRM thickness (μm)	166.65	161.07	0.297	5.583	0.768
Mean IRM thickness (μm)	253.77	196.91	2.735	56.86	0.009

TSAb = thyroid stimulating autoantibody; CAS = clinical activity score; MRM = medial rectus muscle; LRM = lateral rectus muscle; SRM = superior rectus muscle; IRM = inferior rectus muscle.

*One sample test was used for statistical analysis, p < 0.05.

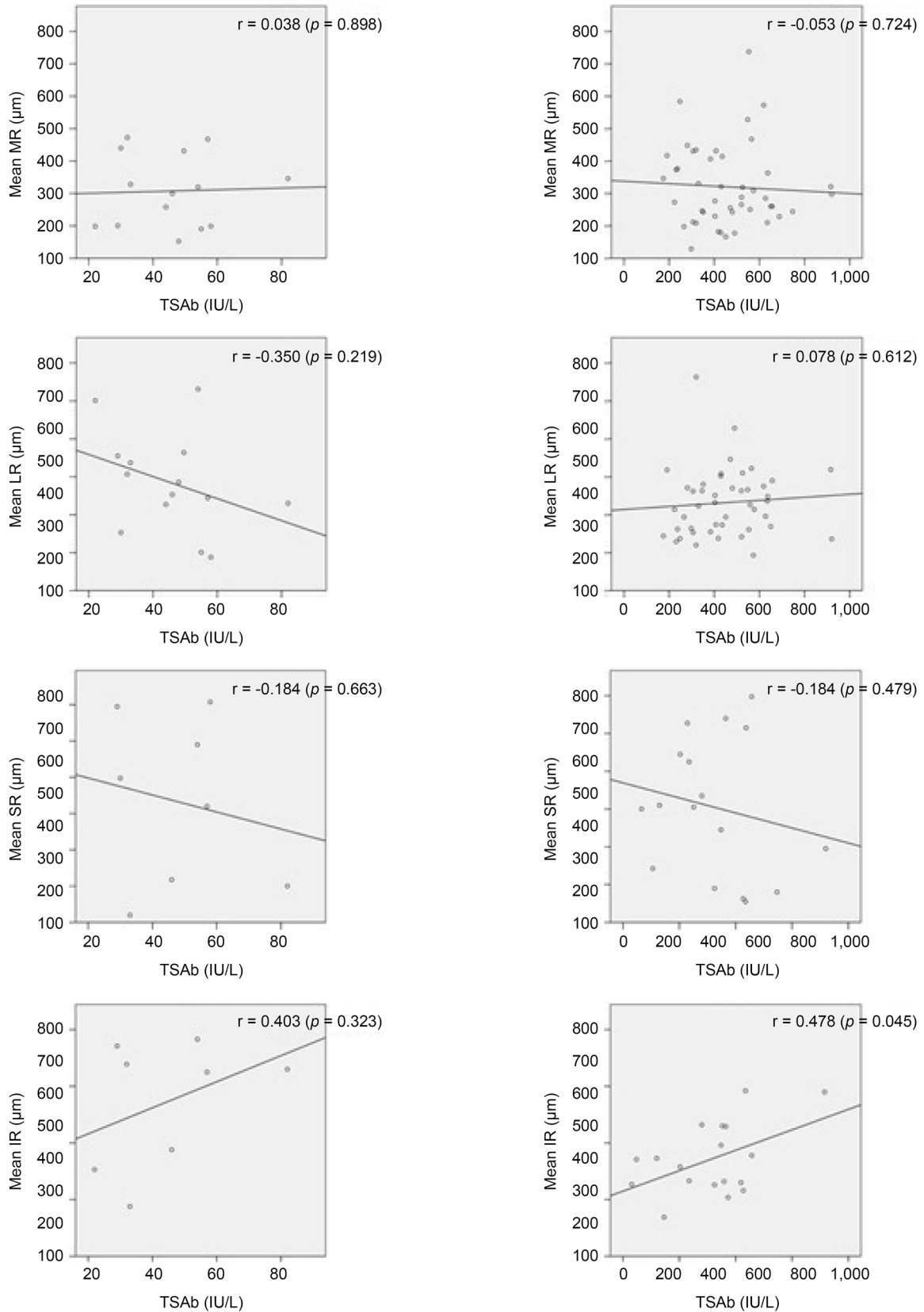


Figure 3. Scatter plots of thyroid stimulating autoantibody (TSAb) and its associations with each extraocular muscles (EOMs). TSAb was positively correlated with inferior rectus muscle thickness in the experimental group. There were no correlations with other EOMs, on the other hand. MR = medial rectus; LR = lateral rectus; SR = superior rectus; IR = inferior rectus.

상관관계 분석(Pearson's correlation analysis)을 사용하여 상관관계를 알아보며 p -value 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

본 연구에 포함된 환자 67명 중 51명은 여성, 16명은 남성으로, 여성의 비율이 76.1%로 많았다. 평균나이는 42.79 ± 15.06 세, 평균시력(logMAR)은 우안 0.08 ± 0.26 , 좌안

0.05 ± 0.08 , 평균 안압은 우안 16.76 ± 3.59 mmHg, 좌안 17.07 ± 3.48 mmHg, 평균 TSAb 값은 358.27 IU/L이었다. 첫 방문과 두 번째 방문 사이의 기간은 평균 66.89 ± 28.49 일이었다. 67명 중 34명에게서 임상적 질병 활성도 수치(clinical activity score, CAS) 측정이 가능하였으며, 평균값은 2.68 ± 1.17 이었다(Table 1). 67명 중 TSAb와 외안근 두께의 추적이 가능했던 환자는 34명이었다. 34명의 환자의 두 번의 방문 기간 사이 치료를 조사했을 때, 모두 경구 셀레니움 제제 $200 \mu\text{g}$ 을 매일 복용하고 있었으며, 그중 29명은 주사 또

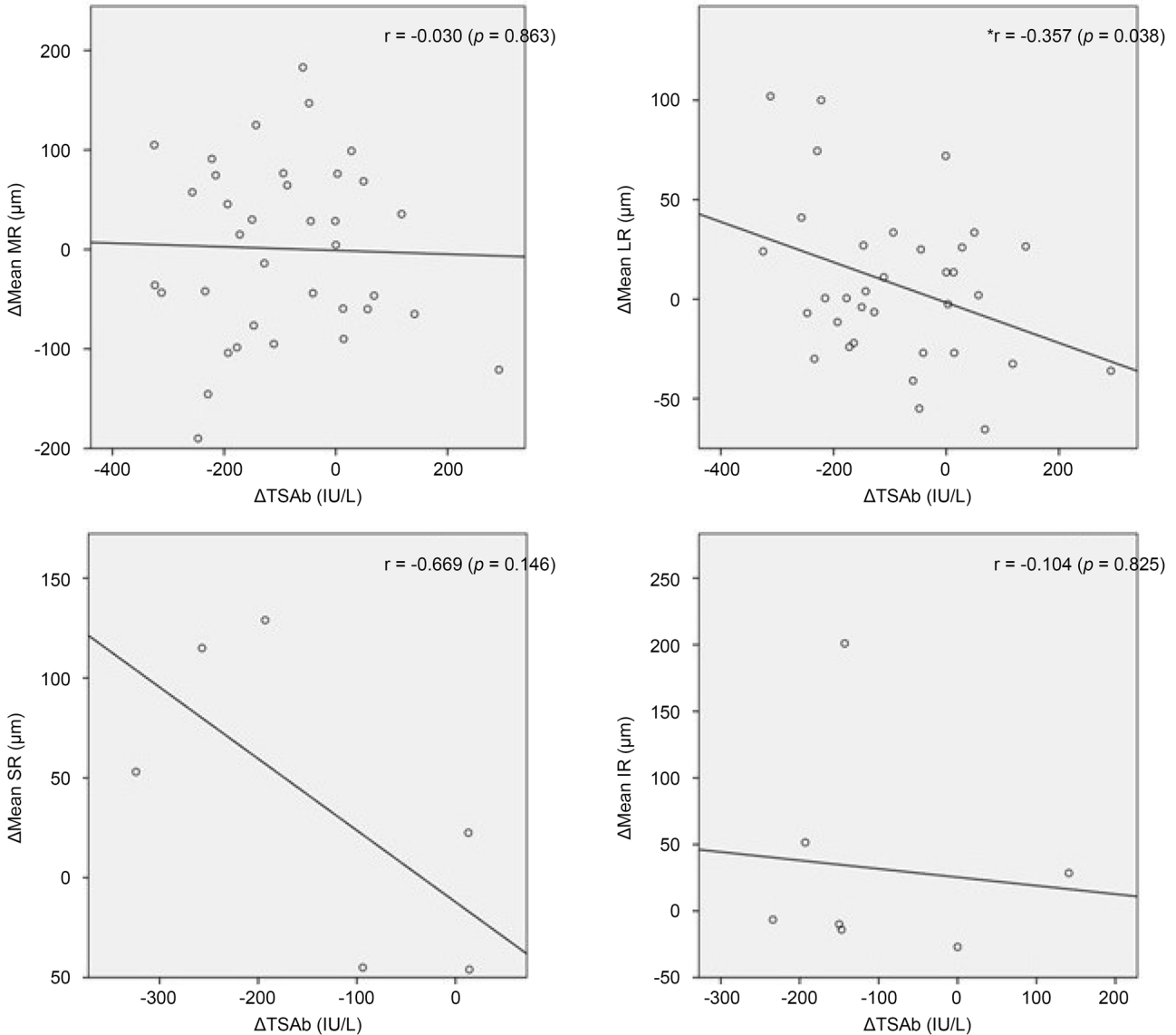


Figure 4. Scatter plots of the changes in thyroid stimulating autoantibody (TSAb) in the experimental group and its associations with the changes in extraocular muscles (EOMs). Δ TSAb negatively correlated with Δ lateral rectus muscle thickness. Δ TSAb showed negative tendency with Δ superior rectus muscle thickness. MR = medial rectus; LR = lateral rectus; SR = superior rectus; IR = inferior rectus. Δ TSAb = 2nd follow up TSAb-initial TSAb. * Δ EOM thickness = 2nd follow up EOM thickness-initial EOM thickness.

는 경구 스테로이드제 치료를 받았고, 2명은 방사선 요법 치료를 받았다. 추적 가능했던 34명 중 CAS 수치의 추적은 23명에게서 할 수 있었다. 첫 방문 시 TSAb와 CAS의 상관관계를 분석하였을 때 유의한 상관관계는 없었으며($p=0.498$, $r=0.120$), 두 방문 사이의 TSAb 변화량과 CAS 변화량 간의 상관관계를 추가적으로 분석하였을 때도 유의한 상관관계가 보이지 않았다($p=0.175$, $r=0.425$) (Fig. 2).

첫 방문 시 67명을 대상으로 TSAb 140 IU/L를 기준으로 나누는 실험군과 대조군의 변수들에 대한 평균과 표준편차는 Table 2로 정리하였다. 첫 방문 시 대조군(16명)에서 TSAb

와 모든 외안근의 두께는 통계적으로 유의한 결과가 보이지 않았지만, 실험군(51명)에서는 TSAb와 하직근의 두께가 통계적으로 유의한 양의 상관관계($p=0.045$, $r=0.478$)를 보였다. 그 외 내직근, 상직근, 외직근에서는 뚜렷한 상관관계가 보이지 않으며, 통계적으로도 유의하지 않은 결과를 보였다($p=0.724$, $p=0.612$, $p=0.419$; $r=0.053$, $r=0.078$, $r=0.184$) (Fig. 3).

실험군 51명 중 두 번 이상의 검사가 가능했던 34명을 대상으로 첫 방문과 두 번째 방문 사이의 TSAb 변화량과 외직근 두께의 변화량의 상관성을 보았을 때, TSAb의 변화

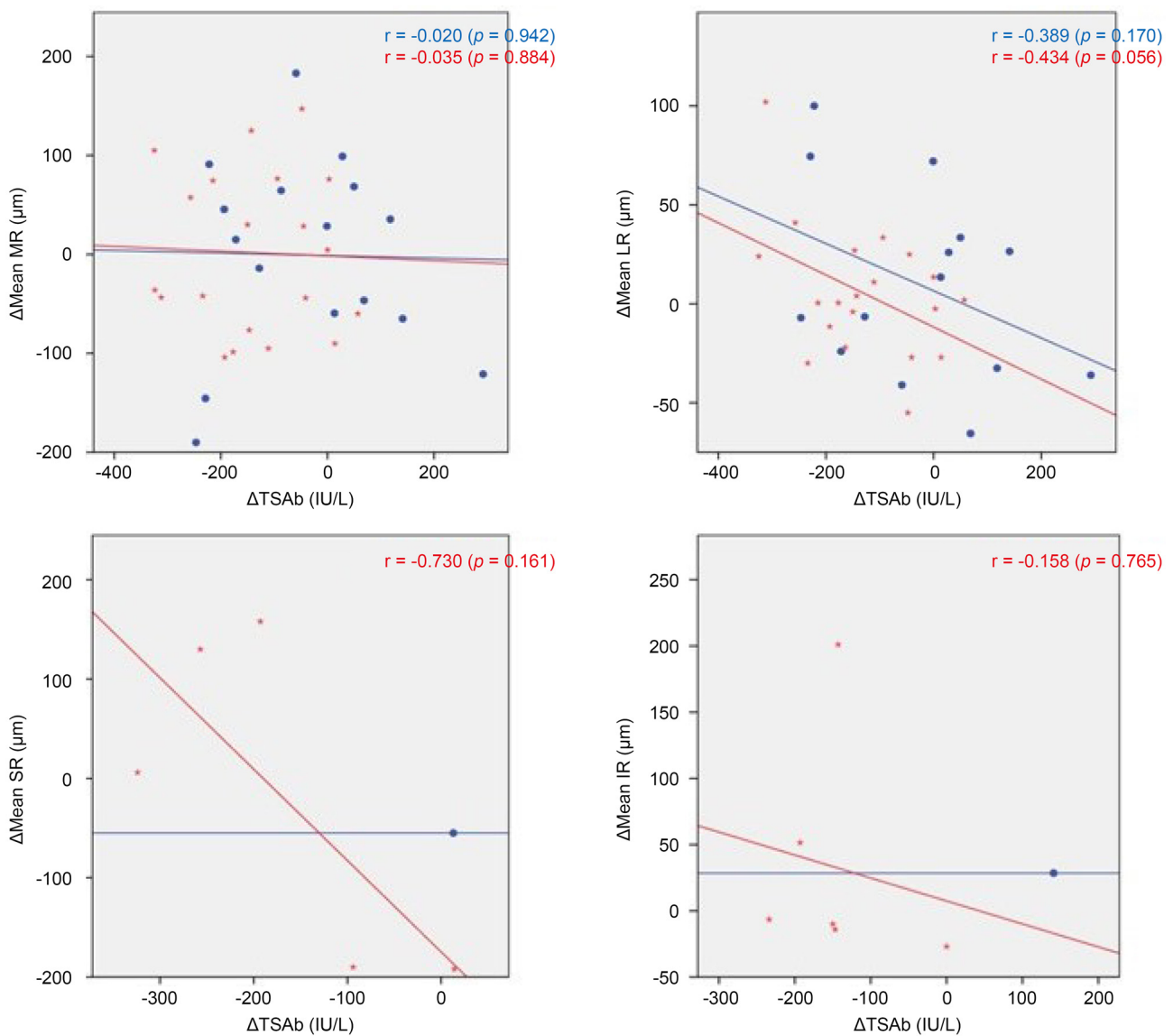


Figure 5. Scatter plots of the thyroid stimulating autoantibody (TSAb) changes in Group A ($140 \leq \text{TSAb} < 435$ IU/L, showed as blue line and dot) and Group B ($\text{TSAb} \geq 435$ IU/L, showed as red line and dot) and its associations with the changes in extraocular muscles (EOMs). There were no correlations to all EOMs, in both groups. MR = medial rectus; LR = lateral rectus; SR = superior rectus; IR = inferior rectus. ΔTSAb = 2nd follow up TSAb-initial TSAb; ΔEOM thickness = 2nd follow up EOM thickness-initial EOM thickness.

량과 외직근의 변화량은 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 나타냈다($p=0.038$, $r=-0.357$). 이외에 TSAb의 변화량과 상직근의 변화량도 음의 경향성을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.146$, $r=-0.669$). 내직근과 하직근에서는 특별한 경향성도 보이지 않았다($p=0.863$, $p=0.825$; $r=-0.030$, $r=-0.104$) (Fig. 4). 실험군 51명을 initial TSAb의 중간값 435 IU/L를 기준으로 두 군으로 나누고(A군: $140 \leq \text{TSAb} < 435$ IU/L 25명, B군: $\text{TSAb} \geq 435$ IU/L 26명), 두 군 중 두 번째 추적 방문이 가능했던 환자 34명(A군: 14명, B군: 20명)을 대상으로 TSAb의 변화량과 외안근 두께의 변화량을 분석하였을 때, 두 군 간의 유의한 상관관계는 보이지 않았다(Fig. 5).

고 찰

TSHR Ab는 갑상샘눈병증의 병인에서 가장 핵심적인 역할을 한다고 알려져 있다. 자가면역반응의 결과로 생성된 자가항체인 TSHR Ab는 갑상선 여포세포의 세포막에 존재하는 TSHR에 결합하며, 동시에 공통적으로 안와조직의 안와지방, 외안근 주변 섬유모세포들에 나타나는 수용체에 결합하여 지속적으로 활성화시켜 염증 반응을 일으킨다. TSHR Ab는 측정 방법에 따라 여러 가지로 불린다. TSH 결합억제 면역글로불린 측정(TSH binding inhibitory immunoglobulin, TBII)은 시험관내(*in vitro*)에서 갑상선 세포막의 TSHR에 대한 방사선 동위원소로 표지된 TSH 결합을 환자의 혈청내 항체가 경쟁적으로 저해하는 정도를 방사선 수용체법(radioreceptor assay)로 측정한 것을 말한다. TSAb는 TSHR을 발현하는 사람이나 동물의 배양세포에 환자의 IgG를 첨가하였을 때 c-AMP를 자극하는 정도를 생물학적 검사 방법으로 측정한 결과이다.^{4,5} TSAb의 측정은 세포를 배양하고 IgG를 분리하는 상대적으로 조금 더 복잡한 고비용의 방법으로 환자의 항체가 갑상선 기능을 자극하는지 여부를 확인하여 기능적 특성을 알 수 있으며, TBII에 비해 민감도와 특이도가 높고 갑상샘눈병증의 활성도와 중증도와 밀접한 연관성이 있다고 알려져 있다.¹⁸

Şahlı and Gündüz²에 의하면 갑상샘눈병증 환자에서 TSHR을 발현하는 근육세포, 안와주변세포와 자가면역항체의 반응으로 근섬유모세포와 안섬유모세포가 자극되고, 염증 반응과 이차적인 글리코사미노글라이칸의 축적으로 조직세포의 증식이 일어난다. 이로 인해 외안근의 두께가 두꺼워지며, 안와 주변 지방조직에서는 지방세포의 부피가 증가하고, 이차적으로 삼투현상에 의해 주변 조직액을 흡수하여 정맥의 관류를 방해하여 안와부종이 나타난다고 보고하였다.^{2,3} 또 다른 보고에 따르면, 갑상샘 기능 항진에 의

해 전신혈관저항의 감소와 심박수, 심수축기능의 증가 등의 심혈관계 항진으로 인해 안와 내 혈류는 지속적으로 증가하여, 혈액저류로 인한 안와부종은 더욱 심해진다고 하였다.^{3,19}

본 논문에서는 이러한 갑상샘눈병증의 활성도와 중증도와 관련 있는 TSAb의 수치 변화와 전안부빛간섭단층촬영을 통해 측정된 외안근의 두께 변화의 연관성을 연구하였다. 첫 방문에서 실험군의 TSAb와 하직근의 두께가 통계적으로 유의한 양의 상관관계($p=0.045$, $r=0.478$)를 보였다. 이전 연구에서 갑상샘눈병증 환자의 안와부종과 외안근의 두께 증가를 영상학적인 방법으로 확인하기 위한 여러 연구가 보고되었다.^{7,20,21} Xu et al²¹은 MRI를 이용하여 갑상샘눈병증 환자군이 대조군에 비해 안구지방의 부피와 각각의 외안근 두께가 증가했다는 결과를 보고하였다. Lennerstrand et al⁷ 역시 MRI와 안구 초음파를 이용하여 갑상샘눈병증의 초기 활성기와 만성기의 섬유화 단계 환자들에게서 모든 외안근의 두께의 평균치가 증가한 결과를 발표하며, 외안근의 두께 증가는 활성기 염증의 지표로서 초기 갑상샘눈병증 진단에 도움이 될 수 있다는 점을 시사한 바 있다. 두 연구 모두 본 연구에서 TSAb 수치가 높은 활성기의 갑상샘눈병증 환자군의 하직근의 두께가 유의하게 높았다는 점과 일맥상통하였다. 이에 더하여 El-Kaissi and Wall⁶은 갑상샘눈병증 환자에게서 외안근 두께와 혈청 TSH와 TSHR Ab의 연관성을 연구한 바 있다. 외안근이 두꺼울수록 유의하게 높은 TSH를 보였으나, TSHR Ab 양음성 유무와는 연관성이 없다는 결과를 발표하였다. 반면에 본 연구에서는 TSAb와 하직근의 두께가 유의한 양의 상관관계가 있었다. TSAb는 TSHR Ab에 비해 갑상샘눈병증의 활성에 가장 핵심적인 항체이자, 질병의 중증도와 깊은 연관이 있다고 널리 알려져 있으며,^{22,23} TSAb를 이용한 본 연구에서는 하직근 두께와의 상관관계에서 유의미한 결과가 나온 것으로 생각된다. 또한 갑상샘눈병증에서 일반적으로 외안근을 침범할 때에 하직근, 내직근, 상직근, 외직근 순이라고 알려져 있으며,¹² 본 연구에서 가장 잦은 빈도로 침범되는 하직근에서 유의한 양의 상관관계를 보인 것과 일맥상통한다.

한편, 본 연구에서 TSAb의 변화량과 외안근의 변화량의 연관성을 보았을 때 외직근의 변화량은 TSAb의 변화량과 유의한 음의 상관관계를 나타냈고($p=0.038$, $r=-0.357$), 상직근의 변화량은 유의하지 않지만 음의 경향성을 보였다. 즉, 주변 안와지방의 부피 및 부종의 감소로 인해 두께 변화가 큰 하직근과 내직근은 변화량에 유의미한 차이를 보이지 않았고, 상대적으로 침범이 덜 하다고 알려진 외직근과 상직근은 오히려 근육 두께가 두꺼워지는 양상을 보였다. 다시 말해, 자가면역반응의 침범이 적은 외직근과 상직근에

서 안와부종의 변화에 영향을 비교적 더 많이 받으며, 이로 인해 근육 두께 변화에 통계적으로 유의미하게 영향을 준 것으로 생각된다. 또한, 추적 방문이 가능하였던 34명의 평균을 보았을 때, 첫 방문 시 TSAb의 평균은 449.09 IU/L이며, 두 번째 방문 시 TSAb의 평균은 351.94 IU/L로 감소하였다. 결과적으로, 갑상샘병증을 치료하는 과정에서 TSAb가 감소할수록 주변 안와부종이 먼저 가라앉으며, 가장 침범이 적은 외직근의 두께는 부종 감소에 의해 오히려 증가한 것으로 보이며, 다음으로 침범이 적은 상직근의 두께 변화량도 동일하게 음의 경향성을 보였다.

본 논문에서는 외안근의 두께 측정 시에 전안부빛간섭단층촬영을 사용하였다. 전안부빛간섭단층촬영은 CT나 MRI와 비교하여 방사선에 노출되지 않아도 되며, 환자가 다른 검사실을 방문하지 않고 안과에서 빠르게 시행 가능하다는 장점이 있다. 이러한 장점으로 인해 전안부빛간섭단층촬영은 사시수술 후 외안근 부착부의 거리 파악 등에 용이하게 사용되고는 있으나,^{24,25} 저자가 알기로는 현재까지 갑상샘병증 환자에서 TSAb의 변화에 따른 외안근의 두께를 파악하는 데 사용된 연구는 없어 본 연구의 강점이라 할 수 있겠다. 또한, 단일 시점에서의 혈청검사 및 외안근 두께의 상관관계뿐 아니라 최초 방문과 두 번째 방문 사이의 TSAb와 외안근 두께의 변화량을 계산하여 변화량 간의 상관관계를 분석하여, 비교적 간편한 전안부빛간섭단층촬영으로 외안근의 변화를 파악하여, 침습적인 TSAb를 재시행하지 않아도 변화를 예측할 수 있도록 시도하였다는 점에서 의미가 있다.

본 논문의 한계점으로는, 첫째, 후향적 연구로 첫 내원 당시의 혈청검사와 두께의 상관관계에서 당일 CAS와 증상 발현 후 기간을 고려하지 못하였다. CAS를 측정할 수 있었던 환자는 67명 중 34명뿐이었으며, TSAb와 CAS 사이 유의한 상관관계가 보이지 않았던 것은 CAS 수치와 TSAb 수치에 표현되는 시간 차이가 있으며, 적은 표본수의 한계로 인해 CAS의 대표성을 말하기에 부족한 부분이 있기 때문에 생긴 한계로 보인다. 향후 연구에서는 전향적으로 두 가지를 모두 고려하고, 표본수를 늘려 바이어스를 줄일 수 있도록 해야겠다. 두 번째로는 외안근 두께 측정 시 양안의 평균값을 사용하였다. 저자들은 갑상샘병증이 전신적으로 일어나는 변화라고 생각하여 양안의 평균값으로 데이터를 사용하였으나, 일측성으로 외안근 변화가 일어난 경우 변화량의 값이 바이어스가 될 수 있다. 이를 보완하기 위해 향후 참여 인원을 늘려 두 눈 중 CAS 수치를 기준으로 편측안의 외안근 두께만을 사용하는 추가적 연구가 필요하다. 셋째로, 환자의 성별, 나이 등 생리적인 근육 두께의 차이를 보정하지 못한 점이 바이어스로 작용할 수 있으므로 향후

연구에서는 전향적으로 조금 더 많은 인원을 모집하여 회귀분석 등을 통해서 각 변수들을 보정한 후 결과값을 도출한다면 더욱 유의한 결과를 얻을 수 있을 것이라 생각한다.

결론적으로 갑상샘병증 환자에서 TSAb 수치가 클수록 하직근의 두께는 두꺼웠으며, TSAb가 감소할수록 외직근 두께는 두꺼워졌다. 이를 통해 갑상샘병증 환자들에서 TSAb의 변화는 안와조직 부종의 변화에 영향을 미치는 것으로 생각되며 특히 상대적으로 가장 침범이 적은 외직근의 두께 변화와 관계가 있다. 향후 전향적인 추가적 연구가 정립되면 침습적인 TSAb를 대체하여 빠르고 비침습적인 전안부빛간섭단층촬영검사를 통해 외안근 두께 변화를 확인함으로써 TSAb의 변화를 일부 알 수 있는 유용한 보조적 임상지표가 될 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol* 2012;60:87-93.
- 2) Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol* 2017;47:94-105.
- 3) Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
- 4) Kampmann E, Diana T, Kanitz M, et al. Thyroid stimulating but not blocking autoantibodies are highly prevalent in severe and active thyroid-associated orbitopathy: a prospective study. *Int J Endocrinol* 2015;2015:678194.
- 5) Kim BH, Kim IJ. Interpretation of sensitive thyroid autoantibody assay. *J Korean Thyroid Assoc* 2009;2:98-104.
- 6) El-Kaissi S, Wall JR. Determinants of extraocular muscle volume in patients with graves' disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:368536.
- 7) Lennerstrand G, Tian S, Isberg B, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy at different stages of the disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:192-201.
- 8) Subekti I, Boedisantoso A, Moeloek ND, et al. Association of TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, and thyroid blocking antibody with clinical activity score and degree of severity of Graves ophthalmopathy. *Acta Med Indones* 2012;44:114-21.
- 9) De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Fernández-Vigo JI, Merino-Menéndez S, et al. Correlation between optical coherence tomography and magnetic resonance imaging of rectus muscle thickness measurements in Graves' ophthalmopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2019;56:319-26.
- 10) Han JY, Lee DC, Lee SY. Horizontal extraocular muscle and scleral anatomy in children: a swept-source anterior segment optical coherence tomography study. *Korean J Ophthalmol* 2018;32:83-8.
- 11) Salcedo-Villanueva G, Paciuc-Beja M, Harasawa M, et al. Identification and biometry of horizontal extraocular muscle tendons using optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:477-85.
- 12) Bothun ED, Scheurer RA, Harrison AR, Lee MS. Update on thyroid eye disease and management. *Clin Ophthalmol* 2009;3:543-51.
- 13) Scott IU, Siatkowski MR. Thyroid eye disease. *Semin Ophthalmol*

1999;14:52-61.

14) Diana T, Kanitz M, Lehmann M, et al. Standardization of a bioassay for thyrotropin receptor stimulating autoantibodies. *Thyroid* 2015;25:169-75.

15) Kahaly GJ, Diana T, Glang J, et al. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1998-2004.

16) Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, et al. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2123-31.

17) Häner NU, Dysli M, Abegg M, Zinkernagel MS. Enhanced-depth optical coherence tomography for imaging horizontal rectus muscles in Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1569-73.

18) Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun Rev* 2010;10:116-22.

19) Mawn LA, Dolman PJ, Kazim M, et al. Soft tissue metrics in thyroid eye disease: an international thyroid eye disease society reliability study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018;34:544-6.

20) Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Differential involvement of orbital fat and extraocular muscles in Graves' ophthalmopathy. *Eur Thyroid J* 2013;2:14-21.

21) Xu L, Li L, Xie C, et al. Thickness of extraocular muscle and orbital fat in MRI predicts response to glucocorticoid therapy in Graves' ophthalmopathy. *Int J Endocrinol* 2017;2017:3196059.

22) Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14:747-93.

23) 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.

24) Inagaki R, Suzuki H, Haseoka T, et al. Effects of the gaze fixation position on AS-OCT measurements of the limbus and extraocular muscle insertion site distance. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2021;58:28-33.

25) Saffren BD, Yassin SH, Thau A, et al. Anterior segment optical coherence tomography in locating the insertion of horizontal extraocular muscles after strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2021;58:62-5.

= 국문초록 =

갑상샘눈병증에서 갑상샘자극항체 수치 변화에 따른 외안근 두께 변화의 상관관계 분석

목적: 갑상샘눈병증 환자에서 갑상샘자극항체(TSAb) 수치의 변화에 따른 외안근 두께의 변화를 분석하여, 그 상관성을 밝히고자 한다.

대상과 방법: 갑상샘눈병증을 진단받은 67명을 대상으로 첫 내원 시의 TSAb를 기준으로 임상적으로 유의미한 TSAb 값이 140 IU/L 이상인 실험군과, TSAb 140 IU/L 미만인 대조군으로 나누었다. 실험군과 대조군의 외안근(내직근, 외직근, 상직근, 하직근)의 두께를 전안부빛간섭단층촬영을 이용하여 측정하였다. 외안근 두께 측정 시 양안의 평균수치를 기록하였고, 힘줄의 부착부로부터 근육으로 가면서 얇아지는 가장 끝지점 부분을 수직으로 측정하였을 때의 두께를 기준으로 하였다. 첫 방문 시와 두 번째 방문 시의 TSAb와 외안근 두께를 측정하여 각 변화량 사이의 상관관계를 알아보았다.

결과: 실험군의 첫 방문에서 TSAb와 하직근의 두께가 임상적으로 유의미한 양의 상관관계를 나타냈으나($p=0.045$, $r=0.478$), 내직근, 상직근, 외직근에서는 뚜렷한 상관관계가 보이지 않았다. 실험군에서 TSAb의 변화량에 따른 근육두께의 변화량을 보았을 때, TSAb의 변화량과 외직근 변화량은 음의 상관관계를 나타냈으며 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.038$, $r=-0.357$). 상직근과는 음의 경향성을 나타냈으나, 통계적으로 유의하지는 않았고($p=0.146$, $r=-0.669$), 나머지 두 근육의 변화량에서는 어떤 경향성도 보이지 않았다.

결론: 갑상샘눈병증에서 TSAb의 변화는 안와조직 부종의 변화에 영향을 미치는 것으로 생각되며 특히 외직근의 두께 변화와 관계가 있다.

〈대한안과학회지 2021;62(10):1315-1323〉

광지영 / Jeeyoung Kwak
 계명대학교 의과대학 안과학교실
 Department of Ophthalmology,
 Keimyung University School of Medicine

