혈청 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체와 갑상샘눈병증의 중증도 및 활동성과의 관계

Relationship between Serum Thyroid-stimulating Hormone Receptor Autoantibodies and Activity and Severity of Thyroid Eye Disease

이제상¹ · 이시형¹ · 김보연² · 장선영¹

Je Sang Lee, MD¹, Si Hyung Lee, MD, PhD¹, Bo Yeon Kim, MD, PhD², Sun Young Jang, MD, PhD¹

순천향대학교 의과대학 부천병원 안과학교실¹, 순천향대학교 의과대학 부천병원 내분비내과학교실²

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine¹, Bucheon, Korea
Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine², Bucheon, Korea

Purpose: To study the relationship between the levels of serum thyroid-stimulating hormone (TSH)-receptor autoantibodies (TRAbs) and thyroid eye disease (TED) activity and severity scores.

Methods: A cross-sectional study was performed. The medical records of 315 patients diagnosed with TED between March 2014 and December 2019 were reviewed. The clinical activity score (CAS) was used to assess TED activity and a modified NOSPECS score was used for severity grading. The serum TRAb level was measured using two assays: a TSHR binding inhibitory immunoglobulin (TBII) assay and thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) bioassay.

Results: The TBII and TSI assay results were significantly positively correlated with the CAS ($R = 0.113$ and 0.211 , respectively; $p < 0.05$), modified NOSPECS score ($R = 0.173$ and 0.316 , respectively; $p < 0.05$), and proptosis ($R = 0.136$ and 0.167 , respectively; $p < 0.05$). Both assays demonstrated significant differences in the level of TRAb between patients with and without compressive optic neuropathy or corneal epithelial defects.

Conclusions: The levels of TRAbs according to both TBII and TSI assays showed significant correlations with clinical signs of corneal involvement, optic neuropathy, and TED activity and severity.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(11):1459-1464

Keywords: Activity, Thyroid eye disease, Thyroid-stimulating hormone-receptor autoantibody, Severity

■ Received: 2021. 6. 2. ■ Revised: 2021. 8. 16.

■ Accepted: 2021. 10. 20.

■ Address reprint requests to **Sun Young Jang, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University
Bucheon Hospital, #170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea
Tel: 82-32-621-6719, Fax: 82-32-621-5435
E-mail: ysyat01@hanmail.net

* This work was supported by a National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the government of Korea (MSIT) (No. 2020R1A2C4002095), and was partially supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

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

그레이브스 갑상샘항진증은 갑상샘자극면역글로불린 (thyroid stimulating immunoglobulin, TSI)에 의해 일어나는 자가면역질환으로, 갑상샘눈병증과 깊은 연관성을 가진다. 갑상샘항진증과 눈병증의 관계는 아직 완벽히 연구되어 있지 않지만, 두 현상 모두 그레이브스병에 의해 일어나는 것으로 생각되고 있다.¹⁻³ 그레이브스병과 관련된 자가항체는 갑상샘자극호르몬수용체를 활성화시키고 갑상샘 여포의 대사에 직접적으로 관여하여 결과적으로 갑상샘항진을 일으킨다. 갑상샘자극호르몬수용체의 분포는 갑상샘에만 국한되어 있는 것이 아니라 안와에 있는 섬유모세포, 지방세

포, 그리고 림프구에서도 발견된다.^{4,5} 결과적으로, 갑상샘 자극호르몬수용체 자가항체와 염증성 사이토카인들은 갑상샘자극호르몬수용체가 발현된 안와조직의 대사적, 형태적 변화를 통해 갑상샘눈병증의 발생에 기인한다.^{6,7} 비록 그레이브스병과 갑상샘눈병증의 관계는 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 이전의 연구들에서 갑상샘눈병증의 임상증상과 자가항체 역가의 임상적 상관관계를 관찰하여 갑상샘눈병증 환자에서 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체가 질환의 발생에 기인한다는 사실을 뒷받침하였다.⁷⁻¹⁰

지난 50년간 그레이브스병 환자의 혈청에서 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체를 측정하는 여러 방법들이 제시되었으며, 최근에는 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린(thyroid-stimulating hormone receptor [TSHR] binding inhibitory immunoglobulin, TBII) 측정법과 갑상샘자극면역글로불린(thyroid stimulating immunoglobulin, TSI) 측정법이 주로 사용되고 있다. 1세대 TBII assay는 자가항체와 결합한 porcine 갑상샘자극호르몬수용체, 수용체의 결합 부위에서 경쟁하는 방사표지 갑상샘자극호르몬을 기반으로 하였다. 반면에 2세대에서는 재조합 갑상샘자극호르몬수용체와 갑상샘자극호르몬수용체를 도포한 ELISA plate well을 사용하였다.^{3,11,12} 최근 단일 클론 갑상샘 자극 항체 M22 (바이오틴[biotin]이나 루테늄[ruthenium]으로 표기된)의 사용과 함께, 3세대 TBII assay가 소개되었고 몇몇 연구들에서 기존 2세대와 비교하여 진단적 가치가 높다는 결과를 보여주었다.^{13,14} 반면에, TSI bioassay는 갑상샘자극호르몬수용체와 갑상샘자극면역글로불린의 반응으로 생성된 radioactive cyclic adenosine monophosphate (cAMP)의 level을 측정한다.^{4,10,15} 하지만 사람 조직을 얻어야 하는 불편함과 연관되지 않는 TSI bioassay의 결과들 때문에 rat thyrocyte cell line FRTL-5와 Chinese hamster ovary (CHO) cell을 이용한 동물세포 배양분석기법이 개발되었다. 또한, 상용화된 cAMP radioimmunoassay (RIA) kit를 이용하여 세포 내 축적된 125I-labeled cAMP를 측정하는 구세대 TSI bioassay는 최근에 갑상샘자극호르몬수용체의 luciferase reporter로 대체되었고 민감도가 향상되었으며 절차가 보다 간소화되었다.¹⁵ 게다가, 분자 클로닝의 발달로 인해 세포배양 기법이 기존의 C6-18/wild type (wt) CHO cell line에서 K1/wt CHO와 Mc4-CHO cell line을 사용하기에 이르렀다.^{15,16}

2013년도에 발표된 논문에 의하면, 저자는 155명의 갑상샘눈병증 환자를 대상으로 TBII, TSI bioassay와 눈병증의 CAS/NOSPECS score와의 상관관계를 분석하였고 그 결과, 3세대 TBII, TSI bioassay가 갑상샘눈병증의 임상양상과 양의 상관관계를 보이며, TSI bioassay가 다른 분석법에 비해 우월함을 보고한 바 있다.¹⁷ 그러나 갑상샘눈병증은 임상양

상이 매우 다양한 질환이기 때문에 기관에 따라 포함되는 환자군의 임상적 특징이 다양할 수 있고, 연구에 포함된 대상군의 특징에 따라 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체의 임상적 의미가 차이가 날 수 있다.¹⁸

이에 우리는 더 많은 환자군을 대상으로 더 오랜 기간 갑상샘눈병증 환자의 데이터를 수집하여 TBII assay와 TSI bioassay를 통해 갑상샘눈병증의 임상적 증상과 환자 혈청의 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 역가의 상관관계를 분석하고 기존 연구에서 분석되지 않았던 각막상피결손 유무에 따른 갑상샘자극호르몬 수용체 수치 변화도 비교 분석하였다.

대상과 방법

갑상샘눈병증을 진단받은 315명의 환자를 대상으로 의무기록 검토를 통한 단면조사연구를 진행하였다. 갑상샘눈병증의 진단은 초진 시에 시행된 혈액검사, 안과적 검진을 통해 이루어졌고 안과적 검진은 한 명의 관찰자(S.Y.J.)에 의해 시행되었다. 이 연구에 포함된 환자들의 검진은 2014년 3월과 2019년 12월 사이에 순천향대학교 부천병원 안과에서 진행되었다. 환자들의 흡연력, 가족력, 그리고 그레이브스병의 치료 유형, 안증상이 시작된 시기를 병력청취를 통해 정보를 얻어 안증상의 유병 기간을 조사하였다.

갑상샘눈병증의 활성도는 한 명의 관찰자(S.Y.J.)에 의해 시행되었고, Mourits et al¹⁹이 제시한 질병활성도(clinical activity score, CAS)를 사용하여 평가하였다.²⁰ 질병활성도는 7가지 임상증상에 의해 평가되었다: 구후통증, 상방주시시 발생하는 통증, 안검발적, 결막출혈, 결막부종, 눈물언덕 부종, 그리고 안검부종이나 쌍꺼풀 비후증. 질병활성도는 0부터 7점까지 분포되어 있으며, 각 증상이 포함될 때마다 1점이 주어진다. 갑상샘눈병증의 중증도는 modified NOSPECS score를 사용하여 평가되었으며 다음의 각 항목의 개수에 따라 등급이 정해진다: 안검퇴축, 연조직 포함 여부, 안구돌출, 외안근 포함 여부, 각막상피결손, 그리고 시신경 압박.^{20,21} 안구돌출 정도는 안구돌출계(exophthalmometer)를 사용해서 측정하였으며 안구돌출이 더 심한 눈의 값을 선택하여 분석에 사용하였다. 환자들은 시력저하 또는 시신경부종 및 창백, 또는 시야결손이나 상대구심동공장애 및 안와부 computed tomography에서 apex crowding이 관찰될 경우 압박시신경병증(compressive optic neuropathy)으로 진단되었다. 각막침범의 유무는 세극등검사를 통해 점상각막병증, 각막궤양을 확인하였으며, 갑상샘눈병증의 임상양상을 평가한 시점과 같은 시점의 혈액검사 수치가 분석에 사용되었다.

혈청 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도는 두 가지 다른 분석법을 이용하여 측정되었다: 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린 측정(TSHR binding inhibitory immunoglobulin, TBII) 측정법과 갑상샘자극면역글로불린(thyroid stimulating immunoglobulin, TSI) 측정법. TBII assay는 재조합 갑상샘자극호르몬수용체가 도포된 ELISA well과 automated Cobas electrochemiluminescence (Elecsys, Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany)가 분석에 이용되었다. 이 분석 기법에서 양성 절단값(cut off value)은 1.75 IU/L이다. TSI bioassay는 Thyretain™ TSI Reporter BioAssay (Diagnostic Hybrids, Inc., Athens, OH, USA)를 사용하여 제조사 지침에 따라 사용되어 환자 혈청의 갑상샘자극면역글로불린을 정량 분석하였다. 이 분석 기법에서 양성 절단값은 140 (%)이다.

서로 다른 갑상샘자극호르몬수용체자가항체 분석법(TSI bioassay와 TBII assay)을 통해 측정된 자가항체 역가와 갑상샘눈병증 활성도/중증도 간의 관계를 분석함에 있어 Pearson correlation analysis가 사용되었다. 이와 같은 분석은 기존에 발표되었던 논문을 참고하여 시행하였다.¹⁷ 또한 시신경병증과 각막상피결손 등 시야장애를 일으키는 부작용과 갑상샘자극호르몬수용체자가항체 농도와의 관계는 부작용이 있는 환자와 없는 환자의 갑상샘자극호르몬수용체자가항체 농도의 평균값 비교를 통한 독립 *t*-검정으로 계산되었다. 통계 분석은 SPSS 버전 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 시행되었고 *p*-value는 0.05 미만일 시 통계적으로 유의한 것으로 가정하였다. 본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며 IRB의 승인(승인 번호: 2021-06-005-002)을 받았다.

결 과

갑상샘눈병증으로 진단받은 315명 환자의 임상적 특징은 Table 1에 기술하였다. 연령 평균값은 41.7 ± 13.7 이며, 환자는 총 235명의 여성과 80명의 남성으로 구성되었다. 그레이브스병과 갑상샘눈병증의 유병 기간의 평균값은 각각 25.14 ± 2.62 개월과 8.83 ± 0.92 개월이며, 치료 기간의 평균값은 16.57 ± 1.91 이었다. 대부분의 환자들(76.3%)은 항갑상샘제 치료를 하고 있었으며, 안과방문 시 58.7%의 환자들은 갑상샘기능항진증 상태인 것에 반해, 36.6%와 4.7%는 각각 정상 갑상샘호르몬 상태, 갑상샘기능 저하 상태였다(Table 1).

갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도와 갑상샘눈병증의 임상 증상

갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도와 갑상샘눈병증

의 임상 증상에 대한 관계를 Pearson correlation 분석을 통해 알아보았다(Table 2). 연구 결과에서 두 가지 분석법(TBII

Table 1. Demographic and serological data of the subjects

Subject	Value (n = 315)
Mean age (years)	41.7 ± 13.7
Sex	
Female	235
Male	80
Smokers	81 (25.6)
Family history of hyperthyroidism	61 (19.2)
Thyroid treat modalities (%)	
Anti-thyroid drug	76.3
Radioiodine therapy	6.0
Thyroidectomy	1.9
None	14.1
Peripheral thyroid function (%)	
Hyperthyroid	58.7
Hypothyroid	4.7
Euthyroid	36.6
Duration of GD (median [IQR], months)	8 (21)
Duration of TED (median [IQR], months)	4 (5)
Duration of treatment (median [IQR], months)	7 (10)
CAS of TED	1.87 ± 1.52
Active TED (CAS ≥ 3)	54 (17.1)
Modified NOSPECS score of TED	3.49 ± 2.35
Steroid treatment during follow up	143/313 (42.9)
Thyroid-related hormone	
T3 (mU/L)	1.75 ± 1.43
fT4 (pg/mL)	1.68 ± 1.49
TSH (ng/dL)	1.51 ± 4.53
Thyroid autoantibodies	
TBII (IU/L)	6.11 ± 2.17
TSI (SRR, %)	415.1 ± 4.52

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

GD = Graves' disease; IQR = interquartile range; TED = thyroid eye disease; CAS = clinical activity score; TSH = thyroid-stimulating hormone; TBII = thyroid-stimulating hormone receptor binding inhibitory immunoglobulin; TSI = thyroid-stimulating immunoglobulin; SRR = specimen to reference ratio.

Table 2. Relationship between thyroid-stimulating hormone-receptor autoantibody level and clinical manifestation of thyroid eye disease

	TBII assay		TSI (SRR)%	
	R	<i>p</i> -value*	R	<i>p</i> -value*
CAS	0.113	0.048	0.211	0.000
NOSPECS	0.173	0.001	0.316	0.000
Proptosis	0.136	0.016	0.167	0.003

TBII = thyroid-stimulating hormone receptor binding inhibitory immunoglobulin; TSI = thyroid-stimulating immunoglobulin; SRR = specimen to reference ratio; R = correlation coefficient; CAS = clinical activity score.

*Pearson correlation analysis.

assay와 TSI bioassay)과 질병활성도(각, $R=0.113$, $R=0.211$; $p<0.05$), 그리고 modified NOSPECS score (각, $R=0.173$, $R=0.316$; $p<0.05$; Table 2)를 이용하여 측정된 결과값에서 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 나타내었다. 그리고, 두 분석법은 proptosis에서 양의 상관관계를 보였다(각, $R=0.136$, $R=0.167$; $p<0.05$).

시신경병증과 각막상피결손에서의 갑상샘자극호르몬 수용체 자가항체 농도 비교

추가적으로, 이 연구에서 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도와 실명 위험 시신경병증, 그리고 각막상피결손에서의 관계를 분석하였다(Table 3). TBII assay와 TSI bioassay는 시신경병증이 있는 환자군(각, 18.88 ± 14.01 , 619.51 ± 150.05)과 그렇지 않은 환자군(각, 10.64 ± 11.98 , 390.88 ± 203.01)에서의 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도에 대해 통계적으로 유의하게 시신경병증이 있는 환자군에서 자가항체의 수치가 높았다(각 $p=0.007$, $p=0.000$). 각막상피결손이 있는 환자군(각 15.80 ± 14.54 , 479.11 ± 194.22)과 그렇지 않은 환자군(각 10.28 ± 11.64 , 391.61 ± 206.80)에서도 유의한 차이를 보였다(각 $p=0.006$, $p=0.011$).

고 찰

지난 십여 년 동안, 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도와 갑상샘눈병증과의 활성도/중증도 관계에 대한 많은 연구가 이루어졌다. 1999년도 Khoo et al²²의 연구에서 갑상샘자극면역글로불린값과 갑상샘눈병증 발현 간의 강한 양의 상관관계를 최초로 보고하였으며, 최근 발표되는 연구들에서도 이와 비슷한 결과들이 보고되고 있다.^{8,9,17,18,22} 가장 최근 발표된 임상 논문에 의하면, 저자는 155명의 갑상샘눈병증 환자를 대상으로 1세대 TBII, 3세대 TBII, TSI bioassay와 눈병증의 CAS/NOSPECS score와의 상관관계

를 분석하였고 그 결과, 3세대 TBII, TSI bioassay가 갑상샘눈병증의 임상양상과 양의 상관관계를 보이며, TSI bioassay가 다른 분석법에 비하여 우월함을 보고한 바 있다.¹⁷ 우리의 연구 결과는 더 많은 환자군을 대상으로 하여 기존의 연구 결과와 일치함을 보여주었는데, 본 연구는 이에 추가적으로 각막침범 여부에 따른 TBII/TSI bioassay 수치를 비교 분석하였으며, 이 부분에서도 통계학적으로 유의하게 각막침범이 된 갑상샘눈병증 환자에서 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체의 수치가 높음을 발견하였다.

TBII assay를 다룬 기존의 연구들에서는 갑상샘눈병증과 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린과의 상관관계에 대한 많은 논란이 있다.^{7,23,24} 그러나 이전의 연구들은 1세대 TBII assay를 사용하여 혈청 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린을 측정하였고, 1세대 TBII 기법은 민감도가 떨어지므로 갑상샘눈병증의 임상정도를 잘 반영하지 못했던 것이 아닌가 추측된다. 우리는 이 연구에서, 이전보다 발전된 TBII assay를 이용하여 혈청 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린 농도와 갑상샘눈병증과의 활성도/중증도 간의 관계를 분석하였다.

이번 연구 결과에서 두 자가항체(갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린과 갑상샘자극면역글로불린)와 질병활성도, 그리고 modified NOSPECS score가 유의한 양의 상관관계를 보였으나, 상관계수는 0.113에서 0.316으로 크지 않게 관찰되었다. 특히 평균 질병 활성도의 경우 본 연구에서 TSI bioassay와의 상관계수를 살펴보면, 0.211로 2013년도에 발표된 논문과 비교하였을 때 CAS와 TSI bioassay와의 상관계수($R=0.476$)보다 낮은 상관관계가 관찰되었음이 확인되었다. 이는 연구에 포함된 환자군의 차이로부터 비롯된 것으로 판단되는데, 본 연구에서는 질병활성도 3점 이상인 급성 염증성 갑상샘눈병증이 17.1% 포함된 반면, 기존의 발표된 연구에서는 34.2%의 환자가 급성 염증성 갑상샘눈병증 환자였다. 그럼에도 불구하고, 이번 연구 결과는

Table 3. Comparison of thyroid-stimulating hormone-receptor autoantibody level differences in the presence of optic neuropathy, corneal defect, and lid retraction in thyroid eye disease patients

	TBII	TSI (SRR, %)	Number of patients
No ON	10.64 ± 11.98	390.88 ± 203.01	298
ON	18.88 ± 14.01	619.51 ± 150.05	17
<i>p</i> -value*	0.007	0.000	315
No corneal defect	10.28 ± 11.64	391.61 ± 206.80	272
Corneal defect	15.80 ± 14.54	479.11 ± 194.22	43
<i>p</i> -value*	0.006	0.011	315

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

TBII = thyroid-stimulating hormone receptor binding inhibitory immunoglobulin; TSI = thyroid-stimulating immunoglobulin; SRR = specimen to reference ratio; ON = optic neuropathy.

*Independent *t*-test was used for statistical analysis.

이전에 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체와 갑상샘눈병증의 임상증상의 관계에 대해 보고한 과거의 연구들의 결과를 뒷받침하며, 질환의 활성도/중증도를 평가함에 있어 TSI bioassay이 TBII assay보다 유리하다고 판단해 볼 수 있다.¹⁷

기존에 발표된 또 다른 연구에서 Woo et al¹⁸은 만성기의 갑상샘눈병증을 대상으로 혈청 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 수치가 질환의 임상양상(중증도/활성도)을 반영하는지를 조사하였고, 흥미롭게도 만성기의 환자에서는 TBII assay와 TSI bioassay 두 가지의 검사법을 이용한 이들 수치가 질환의 활성도를 반영하지는 못했다. 그러나 TSI bioassay 수치가 질환의 중증도는 반영하였으므로 만성기의 환자를 대상으로 한 연구에서도 TSI bioassay가 갑상샘눈병증의 임상양상을 반영하는 데 있어 TBII assay보다 유리함을 보여주었다.¹⁸ 이처럼 갑상샘눈병증 환자를 대상으로 하는 임상연구에서는 어떤 단계의 환자가 연구에 포함되는지에 따라 연구의 결과 도출 및 해석에 중요한 요소가 되었다.

갑상샘눈병증에서 외안근 침범과 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린 농도와와의 관계는 기존에 연구에서 서로 상충되는 결과를 보였다. Regensburg et al²⁴과 Gerding et al⁷은 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린 농도가 높아질수록 외안근 부피가 증가함을 기술하였지만, 그에 비해 Noh et al²³와 Goh et al⁸의 연구 결과에서 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린 농도와 외안근 부피는 상관관계를 보이지 않았다. 이처럼 일치하지 않는 결과들은 각각 유럽과 아시아 인종을 다루어 인종 간의 차이에서 비롯된 것으로 생각된다. 아시아 인구만이 포함된 이 연구에서 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린 농도는 외안근의 포함 여부와 유의한 상관관계를 나타내지 않았으며, 이것은 아시아 인구를 포함한 이전 연구들의 결과와 상응한 다(data not shown).

NOSPECS score 항목에 포함되어 있는 압박시신경병증과 각막상피결손은 혈청 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도와와의 통계적 관련성을 위하여 각각 나뉘어져 평가되었다. 시신경병증과 각막상피결손이 있는 환자와 없는 환자에서 혈청 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도의 평균값과 비교하였고, 이 연구에서 시신경병증뿐 아니라 각막상피결손 유무에 따라 그 값에 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

본 연구의 한계점은 기존 연구와 상응하는 항목들에 대한 조사로 기존 연구와 유사한 결과를 보여준 것이다. 그러나 앞서 언급하였듯이, 갑상샘눈병증은 임상양상이 매우 다양한 질환이기 때문에 기관에 따라 포함되는 환자군의

임상적 특징이 다양할 수 있다. 본 연구를 통해 결과적으로, 서로 다른 두 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도는 각막침범, 시신경병증 유무 및 갑상샘눈병증의 활성도/중증도와 관련하여 임상증상과 유의한 상관관계가 있음을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Smith BR, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* 1974;2:427-31.
- 2) McKenzie JM, Zakarija M. A reconsideration of a thyroid-stimulating immunoglobulin as the cause of hyperthyroidism in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:778-81.
- 3) Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2009;9:113-6.
- 4) Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:315-37, viii.
- 5) Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid* 2007;17:1013-8.
- 6) Kahaly G, Moncayo R, Stover C, Beyer J. Relationship of eye muscle antibodies with HLA phenotypes and thyroid-stimulating immunoglobulins in endocrine orbitopathy. *Res Exp Med (Berl)* 1991;191:137-44.
- 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 (Oxf)* 2000;52:267-71.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Dragan LR, Seiff SR, Lee DC. Longitudinal correlation of thyroid-stimulating immunoglobulin with clinical activity of disease in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2006;22:13-9.
- 11) Massart C, Sapin R, Gibassier J, et al. Intermethod variability in TSH-receptor antibody measurement: implication for the diagnosis of Graves disease and for the follow-up of Graves ophthalmopathy. *Clin Chem* 2009;55:183-6.
- 12) Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:90-7.
- 13) Smith BR, Bolton J, Young S, et al. A new assay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Thyroid* 2004;14:830-5.
- 14) Kamijo K, Ishikawa K, Tanaka M. Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor antibodies: the M22-biotin-based ELISA initiated by Smith. *Endocr J* 2005;52:525-9.
- 15) Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun Rev* 2010;10:116-22.
- 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) 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.
- 18) Woo YJ, Jang SY, Lim TH, 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.
- 19) 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.
- 20) Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, et al. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. J Ophthalmol 2015;2015:249125.
- 21) Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. Am J Ophthalmol 1977;83:725-7.
- 22) 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.
- 23) Noh JY, Hamada N, Inoue Y, et al. Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease. Thyroid 2000;10:809-13.
- 24) Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, et al. Do subtypes of graves' orbitopathy exist? Ophthalmology 2011;118:191-6.

= 국문초록 =

혈청 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체와 갑상샘눈병증의 중증도 및 활동성과의 관계

목적: 혈청 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도와 갑상샘눈병증(thyroid eye disease) 활성도 및 중증도와의 연관성을 관찰하고자 한다.

대상과 방법: 2014년 3월부터 2019년 12월까지 갑상샘눈병증으로 진단된 315명의 환자의 단면조사연구를 시행하였다. 질환의 활성도 평가를 위해 질병활성도(clinical activity score)가 사용되었고, 중증도 평가는 modified NOSPECS score가 사용되었다. 혈청 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도는 두 가지 분석법으로 측정되었다: 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린(TSHR binding inhibitory immunoglobulin, TBII) 측정법과 갑상샘자극면역글로불린(thyroid stimulating immunoglobulin, TSI) 측정법. 각 분석법의 검사 결과, 갑상샘눈병증 활성도/중증도 상관관계를 분석하였다.

결과: 두 분석법(TBII, TSI)에서 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도와 질병활성도(각각, $R=0.113$, $R=0.211$; $p<0.05$), 중증도(각각, $R=0.173$, $R=0.316$; $p<0.05$), 안구돌출(각각, $R=0.136$, $R=0.167$; $p<0.05$)이 유의한 상관관계를 보였다. 또한, 압박시신경병증, 각막 상피결손 유무에서도 유의한 차이를 보였다.

결론: 두 분석법을 이용한 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 농도는 각막침범, 시신경병증 유무 및 갑상샘눈병증 활성도/중증도와 관련하여 임상증상과 유의한 상관관계가 있음을 보여주었다.

〈대한안과학회지 2021;62(11):1459-1464〉

이제상 / Je Sang Lee

순천향대학교 의과대학 부천병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine