갑상샘눈병증에서 갑상샘 자극 면역글로불린 수치의 변화에 따른 망막 및 맥락막혈관의 변화

Correlation between Changes in Thyroid Stimulating Immunoglobulin Levels and Chorioretinal Vessels in Thyroid Eye Disease

이재경 · 이동철

Jackyoung Lee, 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 retinal and choroidal vessels according to changes in thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) in patients with thyroid eye disease (TED).

Methods: A total of 41 patients (82 eyes) with TED were enrolled. The subjects were divided into two groups: an experimental group with clinically significant TSI sample-to-reference ratio (%) abnormalities (> 140) and a control group. Within the experimental group, the median value of 451 was used to further classify patients into groups A and B. Using optical coherence tomography/angiography, the sizes of the superficial fovea avascular zone (sFAZ) and deep fovea avascular zone, the diameter of the macular center 1 mm fovea, 3 mm parafovea superficial capillary plexus density (sCPD), deep capillary plexus density, choroidal thickness, and choroidal vascularity index were measured.

Results: In the experimental group, the change in the TSI value and the change in the 3 mm parafovea sCPD showed a significant positive correlation ($p = 0.040$) with a correlation coefficient of 0.307. Among group B patients of the experimental group, the changes in the TSI value and sFAZ showed a strong negative correlation (-0.417), but it was not statistically significant ($p = 0.053$).

Conclusions: In TED patients with clinically significant TSI levels (> 140), blood vessel density in the superficial layer of the 3 mm parafovea significantly increased with TSI. Especially in the high TSI (≥ 451) group, superficial retinal vessel density and choroidal blood flow increased with TSI level whereas the sFAZ tended to decrease due to compensation mechanisms.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(5):595-604

Keywords: Graves ophthalmopathy, Optical coherence tomography, Retinal vessels, Thyroid-stimulating immunoglobulin

갑상샘눈병증(thyroid eye disease, TED)은 갑상샘 질환

과 연관되어 발생하는 자가면역성 안와 질환으로, 대부분 그레이브스병 또는 갑상선기능항진증과 연관되나 일부에서는 갑상샘기능저하증, 정상 갑상샘기능일 때도 발생한다.^{1,2} 갑상샘눈병증 발병 초기에는 외안근과 안와지방조직에 친수성의 히알루론산이 축적되어 조직 부종이 발생하고, 후기나 만성기에는 아교질의 침착으로 섬유화가 일어난다.³ 이 과정에서 안와 내 결체 조직, 안와 지방과 외안근 주변에 분포하는 안와 섬유모세포가 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 이로 인해 증상은 경미한 눈꺼풀후퇴만 나타나기도 하지만, 안구돌출 및 토안으로 인해 안구 표면의 염

■ Received: 2020. 10. 28. ■ Revised: 2020. 12. 21.

■ Accepted: 2021. 4. 22.

■ Address reprint requests to **Dong Cheol Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Keimyung University Dongsan Medical Center, #1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea
Tel: 82-53-258-4545, Fax: 82-53-258-4558
E-mail: tking33@naver.com

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

© 2021 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.

증을 일으켜 이물감, 건성안이 발생할 수 있고, 외안근 비대 및 제한성 근병증 그리고 복시가 발생할 수 있다.^{3,4}

이러한 안와 후부 조직의 변화에서 가장 중요한 역할을 하는 자가항체는 갑상샘자극호르몬수용체자가항체(thyroid stimulating hormone receptor autoantibody, TSHR Ab)이다. TSHR Ab는 갑상샘자극호르몬수용체(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)의 leucine-rich domain A subunit에 붙음으로써 작용하는데, 이때 직접적으로 세포를 파괴하는 것이 아니라, TSHR의 natural ligand를 mimic하여 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 생성을 촉진시켜 신호전달을 촉진시키거나 또는 TSH와 TSHR의 결합을 차단하여 cAMP 생성을 억제시켜 TSHR에 길항하는 작용을 한다.^{5,6} TSHR은 갑상샘 외의 조직에서도 발견되는데, 특히 갑상샘 눈병증 환자에서는 안와 지방 또는 안와 섬유모세포에 TSHR의 발현이 증가되어 있다.⁷ 현재 TSHR에 대한 항체를 검사하는 방법은 크게 두 가지이다. 먼저, 갑상샘자극호르몬수용체 자가항체 결합 억제 면역글로불린(TSHR binding inhibitory immunoglobulin, TBII) 측정법은 TSHR과 TSH의 결합을 억제하는 면역글로불린을 검출하는 방법으로, TSHR을 표적으로 하는 갑상샘 자극 면역글로불린(thyroid stimulating immunoglobulin, TSI)과 갑상샘 억제 항체 수치를 모두 측정한다.⁸ 두 번째 방법은 cAMP 생산량을 측정함으로써, TSHR의 자극(stimulating) 항체, 중립(neutral) 항체, 억제(blocking) 항체를 구별하여 TSI의 수치를 측정하는 TSI bioassay이다.⁹ 대부분 임상에서는 비교적 간편한 TBII 측정법이 주로 이용되고 있으나, TSI의 측정은 환자의 항체가 갑상샘 기능을 자극하는지 여부를 알 수 있도록 기능적 특성을 측정하여 민감도와 특이도가 높다는 장점이 있다.^{10,11}

최근 빛간섭단층촬영혈관조영술(optical coherence tomography angiography, OCTA)이 개발됨으로써 망막과 맥락막의 모세혈관 수준까지 혈류의 흐름을 측정할 수 있게 되었다. 특히 망막 무혈관 부위(foveal avascular zone, FAZ) 변화와 황반부의 표층모세혈관총밀도(superficial capillary plexus density, sCPD), 심층모세혈관총밀도(deep capillary plexus density, dCPD), 맥락막두께(choroidal thickness, CT)는 황반부와 망막의 혈류를 보여주는 지표로, 이러한 지표들을 통해 손쉽게 혈관조직과 흐름을 확인할 수 있다.¹²⁻¹⁴ 본 연구에서 저자들은 갑상샘눈병증 환자에서 첫 내원 시와 다음 추적 시 TSI 수치의 변화와 OCTA를 이용한 망막과 맥락막혈관의 변화를 알아보고, 그 연관성을 분석하여 혈청 수치 변화와 이에 따른 안구 내 망막 및 맥락막혈관에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

대상과 방법

2018년 8월부터 2020년 7월까지의 본원 안과 외래를 방문한 환자 중 연령과 관계없이 갑상샘눈병증을 진단 받고 TSI 검사를 받은 41명(총 82안)을 대상으로 연구를 진행하였다. 갑상샘눈병증 외 다른 안과적 질병 또는 안과적으로 영향을 줄 수 있는 기타 전신 질환을 진단 혹은 치료받은 적이 있는 경우 연구에서 제외하였고, 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 모든 과정에서 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며, 본원 임상연구심의위원회(Institutional Review of Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다(승인 번호: 2020-08-002).

갑상샘눈병증의 진단 기준은 갑상샘기능항진증 또는 그레브스병으로 치료 중인 환자 중 안구돌출, 눈꺼풀뒤당김, 눈꺼풀부종 등 증상이 있는 경우로 하였다.¹⁵ 이들 중 이전에 치료를 받은 적 없는 환자는 21명으로, 나머지 20명은 타 병원에서 미리 진단을 받았고, 그 중 갑상샘눈병증에 대한 치료를 받은 환자는 총 5명이었다. 첫 내원 당시 환자의 나이, 성별, 시력, 안압을 조사하였고, 혈액검사를 통해 혈중 TSI (percent specimen-to-reference ratio, SRR%)를 측정하였다. 이 TSI 수치 값에 따라 임상적으로 유의미한 TSI 이상(>140)을 보인 실험군(총 32명, 64안)과 이상을 보이지 않는 대조군(TSI ≤140) (총 9명, 18안)으로 나누었다. 실험군 내에서는 TSI 값들을 오름차순으로 나열하여 그 중앙값 TSI=451을 기준으로 그룹 A (140 < TSI < 451), 그룹 B (TSI ≥451)로 나누었다.

OCT와 OCTA는 숙련된 한 검사자가 Swept-source OCT (SS-OCT, DRI-OCT Triton[®]; Topcon, Tokyo, Japan)를 이용하여 검사하였다. CT는 중심와, 그 이측, 비측 300 μm의 망막색소상피에서 맥락막-공막 경계면에 내린 세 수직선 길이의 평균치를 사용하였다(Fig. 1A). 정확한 CT를 측정하기 위해 중심와에서 300 μm 이측과 비측 범위를 정하였고, 세 길이의 평균치를 이용한 방법은 타 논문을 참조하였다.^{16,17} 망막의 FAZ는 표층부(superficial)와 심층부(deep)로 나누어 동일한 연구자가 IMAGE Net 6 (version 1.22; Topcon, Tokyo, Japan)에 내장된 도구를 이용하여 측정하였다(Fig. 1B, 1C). sCPD와 심부모세혈관총(superficial capillary plexus density, dCPD)은 IMAGE Net 6을 이용하여 자동적으로 계산되었고, 황반을 기준으로 지름 1 mm 원 내부의 sCPD, dCPD, 지름 3 mm 원 내부의 sCPD, dCPD 값을 사용하였다. 지름 1 mm부터 3 mm까지의 범위는 코 쪽, 귀 쪽, 위쪽, 아래쪽 네 부분으로 나누어 각각의 sCPD와 dCPD 값을 측정한 후 그 평균으로 정의하였다(Fig. 1D, E). 맥락막의 망막중심오목부 혈관부위의 면적(choroidal vas-

cularity index, CVI)은 OCT에서 맥락막 중 혈관이 차지하는 비율로 정의하였고, 한 검사자가 Image J 프로그램을 이용하여 Agrawal et al¹⁸이 제시한 방법을 참고하여 측정하였다(Fig. 1F). 통계 분석은 IBM SPSS Statistics 25.0.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 독립 *t*-검정 (independent *t*-test), 피어슨 상관관계 분석(Pearson's correlation analysis)을 시행하였으며, *p*-value 값이 0.05 미만이면 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

본 연구에 포함된 환자 41명의 평균 나이는 42.1 ± 13.9 세였고, 31명이 여성, 10명이 남성으로 여성이 75.6%로 많았다. 첫 내원 시 평균 시력(LogMAR)은 0.1 ± 0.23 , 평균 안압은 17 ± 3.50 mmHg, 그리고 평균 TSI 값은 355 ± 216.48 (SRR%)이었으며, 추가적으로 측정이 가능했던 28명의 평균 질병 활성도(clinical activity score, CAS)는 3.00 ± 1.62 였다. 첫 내원 시와 변화량을 보았던 다음 내원 시까지 기간은 평균 66.7 ± 30.8 일이었다. 치료로 셀레늄을 하루 200 µg 복용 중인 환자는 41명, 추가적으로 정맥 또는 경구 스테로이드 치료 중인 환자는 8명, 방사선 치료 중인 환자는 1명이었다. 연구 대상자들의 기본 정보는 다음과 같

았다(Table 1).

임상적으로 유의미한 TSI 이상(>140)을 보인 실험군과 대조군의 변수들에 대한 평균과 표준편차에 대해서 Table 2로 정리하였다. 독립표본 *t*-검정을 통하여 각각 데이터에 대해 실험군과 대조군을 비교한 결과 모든 baseline 혈관인 자들과 CAS 값은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

실험군에서 TSI 수치와 3 mm 중심와부근 sCPD의 변화는 상관계수 0.307로 뚜렷한 양의 상관관계를 보였고, 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.040$). sFAZ, dFAZ, 1 mm 중심와 sCPD, 1 mm 중심와 dCPD의 변화는 상관계수 -0.010, -0.134, -0.017, -0.268로 음의 상관관계를 보였으나, 통계적인 유의성은 없었다($p=0.951$, $p=0.399$, $p=0.915$). 3 mm 중심와부근 dCPD, CT, CVI의 변화는 상관계수 0.070, 0.009, 0.172로 양의 상관관계를 보였으나 통계적인 유의성은 없었다($p=0.076$, $p=0.646$, $p=0.957$, $p=0.295$) (Fig. 2).

실험군 내 그룹 A와 그룹 B를 나누어 상관관계를 분석하였을 때, 그룹 B에서 TSI 수치와 sFAZ의 변화가 상관계수 -0.417로 강한 음의 상관관계를 보였으나, 이는 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.053$) (Fig. 3). 추가적으로 TSHR Ab와 TSI의 상관관계 및 TSHR Ab의 변화량과 TSI의 변화량 사이의 상관관계에는 유의성이 없었다($p=0.245$, $p=0.481$) (Fig. 4).

Figure 1. An example of swept-source optical coherence tomography angiography image with thyroid eye disease by one skilled examiner. Choroidal thickness was measured from the retinal pigment epithelium to the outer boundary of the choroidal large vessels at the macular center, the left and the right 300 µm, and the mean of these three vertical lines were calculated (A). Superficial and deep foveal avascular zone size were measured using built-in software IMAGE Net 6 (B, C). Superficial, deep capillary plexus density were automatically calculated by IMAGE Net 6 (D, E). Choroidal vascularity index (CVI) was defined as the ratio of the blood vessels in the choroid and we used segmentation algorithms using Image J program generating the binarized choroid layer, estimated CVI by calculating the ratio of dimension of luminal area to dimension of total choroid area (F).

고 찰

갑상샘눈병증의 병인에서 가장 중요한 역할을 하는 자가 항체는 TSHR Ab로, 이는 측정 방법에 따라 TBII 또는 TSI 로 불린다. TSI는 갑상샘눈병증 환자의 자가항체들 중에서 갑상샘 기능을 자극하는 기능적인 특성을 측정하여 TBII에 비해 민감도와 특이도가 높고 갑상샘눈병증의 활성도와 중증도와 밀접한 연관성이 있다고 잘 알려져 있다.⁹ TSI는 TSHR을 발현하는 안와 주변 세포에 작용하여 안와 섬유아 세포를 자극시키고, 글리코사미노글라이칸을 과도하게 생산시키며 안와 부종을 일으키며 외안근과 안구 내 혈관에

염증세포들이 침투하여 갑상샘눈병증의 임상증상을 야기한다.^{7,19} 본 논문에서는 갑상샘눈병증 환자에서 질병의 활성도, 그리고 중증도와 연관성이 크다고 알려진 TSI 수치 변화와 망막, 맥락막혈류 변화를 비교하였고, 빛간섭단층촬영과 빛간섭단층촬영혈관조영을 통해 갑상샘눈병증을 진단받은 환자들 중 임상적으로 유의미한 TSI 이상(>140)을 가진 실험군에서는 TSI 수치가 증가할수록 표층의 3 mm 중심와부근 sCPD가 통계적으로 유의하게 증가하는 양의 상관관계를 보였고, 실험군 내에서 TSI 수치가 중앙값 451 보다 큰 환자들에서는 TSI 수치가 증가할수록 표층의 무혈관 부위가 감소하는 경향이 있다는 것을 알 수 있었다.

갑상샘눈병증에서 망막 및 맥락막혈류가 증가될 수 있는 기전은 다양하다. 먼저, 안와 주변 염증으로 인해 외안근과 안와 주변 지방조직의 부피가 늘어나 안구 내 동맥 혈류량이 증가되고, 혈류 흐름의 저류로 이어져 망막, 맥락막혈류가 증가될 수 있다.²⁰ 또, 갑상샘눈병증 환자에서 안압이 상승되어 공막과 결막에 부종을 일으키고, 전안부의 혈액저류는 맥락막혈관 내 혈액저류로 이어질 수 있다.²¹ 추가적으로, 갑상샘기능항진증 환자들은 전신 혈관저항이 감소되고 심박수, 심수축기능이 증가되는 심혈관계의 변화가 생기게 되는데, 이는 심박출량을 늘려 결국 안와 내 혈류를 증가시킬 수 있다.²² 갑상샘눈병증 외 베체트병, 보그트-고야나기-하라다병, 루푸스병 등의 여러 자가항체 관련 질환들에서도 맥락막과 망막혈관조직에 변화가 일어나는 것으로 알려져 있다.^{23,24} 그 기전은 자가항체에 의한 염증 반응으로 림프구 및 염증 세포들이 혈관에 침투하여 삼출물과 혈관 누출을 증가시킴으로써 안구 내 혈류 흐름을 변화시

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Characteristic	Value
Total number of subject	41
Age (years)	42.1 ± 13.9
Sex (male:female)	10:31
Mean interval to second follow up (days, n = 23)	66.7 ± 30.8
VA (LogMAR)	0.1 ± 0.23
IOP (mmHg)	17.0 ± 3.5
Treatment (Selenium:IV or PO Steroid:RTx)	41:8:1
TSI (SRR %)	355.00 ± 216.48
CAS (n = 28)	3.00 ± 1.62

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). VA = visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; IOP = intraocular pressure; IV = intravenous; PO = per oral; RTx = radiation treatment; TSI = thyroid stimulating immunoglobulin; SRR = percent specimen-to-reference ratio; CAS = clinical activity score.

Table 2. Comparison of the means of sFAZ and dFAZ width, 1 mm fovea and 3 mm parafovea sCPD, 1 mm fovea and 3 mm parafovea dCPD, CT, CVI between experimental and control group eyes with one sample *t*-test

	Experimental group	Control group	t value	Mean difference	p-value*
Width of sFAZ (μm ²)	305,815 ± 123,139	01,740 ± 93,158	0.145	4,074.95 ± 28,126.58	0.885
Width of dFAZ (μm ²)	298,378 ± 84,637	298,849 ± 104,587	-0.017	-471.7 ± 28,310.60	0.987
1 mm fovea sCPD (%)	18.99 ± 3.88	20.31 ± 3.48	-1.384	-1.32 ± 0.95	0.170
3 mm parafovea sCPD (%)	50.07 ± 4.42	49.08 ± 2.13	0.926	0.99 ± 1.07	0.366
1 mm fovea dCPD (%)	17.86 ± 5.1	19.46 ± 6.38	-0.975	-1.59 ± 1.63	0.333
3 mm parafovea dCPD (%)	52.7 ± 3.51	52.82 ± 2.85	-0.158	-0.12 ± 0.80	0.875
CT (μm)	363.63 ± 77.05	345.46 ± 90.45	0.768	18.17 ± 23.66	0.445
CVI (%)	0.65 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.901	0.004 ± 0.004	0.371
CAS (n = 28)	3.50 ± 1.50 (n = 24)	3.00 ± 2.45 (n = 4)	-0.564	-0.500 ± 0.886	0.577

Values are presented as mean ± standard deviation.

sFAZ = superficial foveal avascular zone; dFAZ = deep foveal avascular zone; sCPD = superficial capillary plexus density; dCPD = deep capillary plexus density; CT = choroidal thickness; CVI = choroidal vascularity index; CAS = clinical activity score; 1 mm fovea sCPD = superficial capillary plexus density in a diameter of 1 mm circle from fovea; 3 mm parafovea sCPD = mean of superficial capillary plexus density in a diameter of 3 mm circle from fovea except 1 mm fovea sCPD; 1 mm fovea dCPD = deep capillary plexus density in a diameter of 1 mm circle from fovea; 3 mm parafovea dCPD = mean of deep capillary plexus density in a diameter of 3 mm circle from fovea except 1 mm fovea dCPD.

*Student's *t*-test, *p* < 0.05.

키는 것이다.²⁵ 갑상샘눈병증에서 TSI를 포함한 자가항체 증가가 맥락막과 망막혈관의 혈류를 증가시키고 결과적으로 혈관 조직을 변화시킬 것으로 생각된다.

본 논문에서는 망막 및 맥락막의 미세혈관 변화를 알아보기 위해 OCTA를 사용하였다. OCTA는 염료(dye)의 사

용 없이 비침습적으로 빠르게 시행 가능하며, 컬러 도플러 초음파보다 더 정확하게 3차원으로 여러 층의 망막과 맥락막혈관의 미세순환을 시각화할 수 있다는 장점이 있어, 다양한 안과적 질환 연구들에서 사용되고 있다.²⁶⁻²⁹ OCTA를 통해 확인할 수 있는 FAZ와 표층부, 심층부 모세혈관의 밀

Figure 2. Scatter plots of thyroid stimulating immunoglobulin and its associations with superficial foveal avascular zone (sFAZ), deep foveal avascular zone (dFAZ), superficial capillary plexus density (sCPD), deep capillary plexus density (dCPD), choroidal thickness (CT), and choroidal vascularity index (CVI). Thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) was positively associated with 3 mm sCPD (D). TSI had no correlation between other variables (A-C, E-H). TSAb = thyroid stimulating antibody.

도는 시력을 포함한 삶의 질과 연관이 있으며, 망막 질환의 활동성을 나타내는 좋은 지표로 알려져 있다.³⁰⁻³²

최근 몇몇 논문들에서 OCTA를 이용하여 갑상샘눈병증에서의 망막의 미세혈관 순환과 변화를 알아보하고자 한 연

구들이 진행된 바 있다.²⁷⁻²⁹ 앞선 연구들도 본 연구와 일치하는 결과를 보였는데, Ye et al²⁷은 활동기 갑상샘눈병증에서 망막모세혈관 밀도가 증가한다는 결과를 보고하였고, Perri et al²²은 활성기 갑상샘눈병증 환자에서 유의하게 망

Figure 3. Scatter plots of thyroid stimulating immunoglobulin in group A ($140 < TSI < 451$, blue) and group B ($TSI \geq 451$, red) and its associations with superficial foveal avascular zone (sFAZ), deep foveal avascular zone (dFAZ), superficial capillary plexus density (sCPD), deep capillary plexus density (dCPD), choroidal thickness (CT), and choroidal vascularity index (CVI). Thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) was positively associated with sFAZ in group B (A, red). TSI had no correlation between other variables (A blue, B-H).

Figure 4. Scatter plots of association between thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) and thyroid stimulating hormone receptor autoantibody (TSHR ab) (A), between TSI change and TSHR ab change (B). There was no correlation between TSI and TSHR ab, as well as TSI change and TSHR ab change (A, B).

막혈류가 증가되어 있음을 확인하였다. 이는 본 논문의 결과와 일맥상통하며, 본 연구의 결과에서 실험군에서 TSI의 변화량과 3 mm 중심와부근 sCPD 변화량이 양의 상관관계를 보여, 갑상샘병증 환자 중 실험군에서 중심와부근의 표층 망막과 맥락막미세혈류가 증가됨을 확인할 수 있었다. 이에 반해, 정상인과 갑상샘병증 환자의 OCTA를 비교한 두 연구에서, Wu et al²⁸과 Mihailovic et al²⁹은 정상인에 비해 갑상샘병증 환자에서 표층과 심층부 망막 미세혈관 밀도가 모두 감소한 결과를 발표하였다. 이러한 상반된 결과는 기술적인 차이 및 갑상샘병증 환자 상태의 변화(비활성 또는 활성)가 원인이 될 수 있겠고, 또 본 연구와는 달리 앞선 연구는 정상인과 갑상샘병증 환자를 비교한 것이므로, 갑상샘병증으로 진단받은 환자들만을 대상으로 첫 내원 시와 다음 내원 시의 변화량을 연구한 본 논문과는 다른 결과가 나왔을 것으로 생각된다.

FAZ는 다양한 망막, 맥락막질환들과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 망막과 맥락막의 미세혈관의 변화는 FAZ의 넓이 뿐 아니라 모양에도 영향을 미친다고 알려져 있고, FAZ의 크기와 규칙성은 당뇨병망막병증, 망막정맥폐쇄 등에서 진단 및 예후와 관련이 있으며, 특히 FAZ의 크기가 클수록 당뇨병망막병증에서 임상적 증상과 예후가 좋지 않다고 알려져 있다.³⁰⁻³³ Abbouda et al³⁴은 맥락막혈류와 FAZ의 크기 사이에 음의 상관관계가 있음을 발표하였고, Choi et al³⁵은 망막혈관 밀도와 FAZ 사이에 음의 상관관계가 있음을 발표하였다. 본 논문의 연구 결과, 실험군 중 TSI 중앙값 451 이상을 보인 그룹에서는 TSI 변화량과 sFAZ의 변화량이 강한 음의 상관관계를 보였으나, 이는 통계적으로

유의하지는 않았다($p=0.053$, $r=-0.417$). 이는 TSI 수치가 증가할수록 sFAZ 크기가 작아지는 경향이 있다는 것인데, 이를 통해 특히 중증도 이상($TSI \geq 451$)의 TSI 수치의 상승이 있었던 환자들은 향후 TSI의 증가가 특히 표층의 망막혈관 밀도와 맥락막혈류의 증가와 유의한 연관성이 있음을 유추해볼 수 있고, 따라서 중증도 이상의 갑상샘병증 환자에서도 TSI의 변화를 통해 망막과 맥락막혈류의 변화를 예측할 수 있겠다. 또한 전체 실험군에서 3 mm sCPD와도 양의 상관관계를 보이는 부분도 이와 연관이 있다고 판단되며 향후 조금 더 긴 경과 관찰을 진행하여 표층뿐 아니라 심층에도 어떠한 영향을 미치는지 추가적인 연구가 필요할 것이다.

맥락막은 인체 내에서 단위 무게당 가장 많은 혈관흐름을 보이는 혈관조직으로, 맥락막두께와 맥락막혈관지수는 여러 망막, 맥락막질환과 관련이 있음은 잘 알려진 사실이다.^{18,21,36,37} Yu et al²¹은 갑상샘병증 환자에서 맥락막두께가 증가함을 발표하였고, 이는 염증 세포가 맥락막혈관 침투함으로써 삼출물의 누출, 안구 내 혈류가 증가하여 결과적으로 맥락막두께 증가로 이어졌을 것이라 설명하였다. Cagiltay et al³⁸은 갑상샘병증 환자에서 안와 정맥폐쇄와 울혈에 의해 맥락막두께가 증가하였을 것이라 설명하였다. 본 연구에서도 갑상샘병증 환자에서 TSI 변화에 따른 맥락막두께와 맥락막혈관지수 변화를 확인하고자 하였으나, 유의한 상관관계는 보이지 않았다. 이는 본 연구가 환자 수가 적었고, 추적 관찰한 기간이 비교적 짧아 발생한 bias일 수 있으며, 추후에 더 많은 환자와 긴 추적 기간으로 추가적 연구가 필요할 것이라고 생각된다.

저자들은 앞선 연구에서 갑상샘눈병증 환자에서 TSHR Ab가 망막, 맥락막혈관에 미치는 영향을 연구한 바 있다.³⁹ 연구 결과, TSHR Ab의 변화량과 sFAZ, dFAZ, 1 mm 중심와 sCPD의 변화량은 양의 경향성을 보였고, 3 mm 중심와 부근 sCPD, CT의 변화량은 음의 경향성을 보였으나, 모두 통계적인 유의성은 없었다. 본 논문은 앞선 연구의 후속 연구로, TSHR Ab보다 안와 염증에 대한 민감도와 특이도가 높다고 알려진 TSI 수치 변화와 망막, 맥락막혈류 변화의 상관관계에 대해 다루었고, 연구 결과 TSI 수치의 변화와 3 mm 중심와부근 sCPD 변화량이 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다. 저자들은 나이관련황반변성, 당뇨망막병증, 망막정맥폐쇄 등 우리나라에서 흔하고, 시력 변화와 밀접한 관련이 있는 망막질환에서 중요하게 사용되는 지표들을 이용하여 갑상샘눈병증 환자들에서 OCT, OCTA 이미지로 얻은 망막과 맥락막혈류 변화와 갑상샘 기능 측정에서 민감도, 특이도가 높은 TSI 수치 변화의 상관관계를 알아보는 시도를 하였다는 점에서 의미가 있다.

본 연구의 한계점으로는 먼저, 정규성은 만족했으나 환자 수가 41명, 82안으로 상대적으로 적고, 후향적으로 의무 기록을 연구하였다는 점이다. 또한 후향적 연구로 대부분의 연구 대상자들을 임상적 활성도나 중증도에 따라 분류를 하지 못하여, 임상양상이 중요한 갑상샘눈병증에서 오직 TSI 수치 변화로만 나누어 혈관 변화와의 상관관계를 비교한 점이 bias로 작용할 수 있다. 향후 연구에서는 임상적 활성도나 중증도에 따라 환자를 분류하여 TSI 수치 그리고 망막 및 맥락막혈관의 상관관계를 함께 비교하여 본다면 더욱 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 두 번째 한계점으로 본 연구에서는 한 사람의 양안을 모두 포함하여, 단안을 각각 독립적인 것으로 간주하여 연구를 진행하였다. 이는 통계적인 bias가 있을 수 있기 때문에 향후 전향적 연구로 대상 인원을 추가하여 한 사람에 우안 또는 좌안만을 포함하여 일정하게 연구한다면 더 명확한 결과가 나올 것이라 생각된다. 셋째로, 대상 환자들의 첫 내원 시와 다음 내원 시까지의 경과 및 검사 기간이 평균 66.7일로, 짧게는 1달부터 길게는 3달까지 일정하지 않았다는 한계가 있다. 망막 및 맥락막의 혈관 변화는 시간에 의존적이기 때문에 시간 간격을 일정하게 설정하는 것이 결과에 직접적인 영향을 주므로 향후 연구에서는 모두 일정한 경과 기간을 설정하여 검사를 한다면 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것이다. 넷째로, 안와 압력을 높이고 안구 내 혈관의 변화를 일으킬 수 있는 다른 변수들인 흡연력, 음주력 및 나이 등은 고려하지 않고, TSI와 OCT, OCTA의 혈관 인자들의 상관관계를 단독으로 비교한 것은 bias가 될 수 있어, 전향적인 연구로 위의 영향을 줄 수 있는 변수들

에 따른 각각의 상관관계를 알아보는 것이 추가적으로 필요하겠다. 마지막으로, 빛간섭단층촬영혈관조영 분석에서 이미지의 질이 좋지 않은 경우는 배제하여 artifact를 최소화하고자 하였으나, 이러한 이미지 질의 차이가 혈관 밀도 측정에 영향을 주어 다소 부정확한 부분이 있을 수 있겠다.

결론적으로, 갑상샘눈병증 환자 중 TSI 이상(>140)이 있던 실험군에서 TSI 수치가 증가할수록 3 mm 중심와 표층의 혈관 밀도가 커지며, 특히 첫 내원 시 중등도 이상(TSI ≥451)의 TSI군에서 수치가 증가할 때 표층의 망막혈관 밀도와 맥락막혈류가 증가하는 것으로 생각되며, 이에 대한 보상기전으로 sFAZ가 줄어드는 경향성을 보였다. 이를 통해 갑상샘눈병증 환자들에서 TSI 수치의 변화를 확인함으로써 향후 망막 및 맥락막혈관의 변화를 일부 예측할 수 있는 보조적인 수단이 될 수 있을 것이라 생각한다.

REFERENCES

- 1) Mizen TR. Thyroid eye disease. *Semin Ophthalmol* 2003;18:243-7.
- 2) Scott IU, Siatkowski MR. Thyroid eye disease. *Semin Ophthalmol* 1999;14:52-61.
- 3) Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
- 4) Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. *Eye (Lond)* 2013;27:308-19.
- 5) Davies TF, Yin X, Latif R. The genetics of the thyroid stimulating hormone receptor: history and relevance. *Thyroid* 2010;20:727-36.
- 6) Zöphel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev* 2010;9:695-700.
- 7) Bahn RS, Dutton CM, Joba W, Heufelder AE. Thyrotropin receptor expression in cultured Graves' orbital preadipocyte fibroblasts is stimulated by thyrotropin. *Thyroid* 1998;8:193-6.
- 8) Tahara K, Ishikawa N, Yamamoto K, et al. Epitopes for thyroid stimulating and blocking autoantibodies on the extracellular domain of the human thyrotropin receptor. *Thyroid* 1997;7:867-77.
- 9) Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun Rev* 2010;10:116-22.
- 10) Michelangeli VP, Munro DS, Poon CW, et al. Measurement of thyroid stimulating immunoglobulins in a new cell line transfected with a functional human TSH receptor (JPO9 cells), compared with an assay using FRTL-5 cells. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:645-52.
- 11) Shewring G, Smith BR. An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982;17:409-17.
- 12) Lavia C, Bonnin S, Maule M, et al. Vessel density of superficial, intermediate, and deep capillary plexuses using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2019;39:247-58.
- 13) Scarinci F, Varano M, Parravano M. Retinal sensitivity loss correlates with deep capillary plexus impairment in diabetic macular ischemia. *J Ophthalmol* 2019;2019:7589841.
- 14) Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2384-91.

- 15) Yu SH, Kang JG, Kim CS, et al. Clinical implications of immunoglobulin G4 to Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2017;27:1185-93.
- 16) Park KA, Oh SY. Choroidal thickness in healthy children. *Retina* 2013;33:1971-6.
- 17) Broadhead GK, Hong T, McCluskey P, et al. Choroidal thickness and microperimetry sensitivity in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2017;58:27-34.
- 18) Agrawal R, Gupta P, Tan KA, et al. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep* 2016;6:21090.
- 19) 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.
- 20) Alp MN, Ozgen A, Can I, et al. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1027-30.
- 21) Yu N, Zhang Y, Kang L, et al. Analysis in choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2018;2018:3529395.
- 22) Perri P, Campa C, Costagliola C, et al. Increased retinal blood flow in patients with active Graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res* 2007;32:985-90.
- 23) Kim M, Kim H, Kwon HJ, et al. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6033-9.
- 24) Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2011;31:510-7.
- 25) Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Examining the choroid in ocular inflammation: a focus on enhanced depth imaging. *J Ophthalmol* 2014;2014:459136.
- 26) Falavarjani KG, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of the retina and choroid; current applications and future directions. *J Curr Ophthalmol* 2017;29:1-4.
- 27) Ye L, Zhou SS, Yang WL, et al. Retinal microvasculature alteration in active thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Pract* 2018;24:658-67.
- 28) Wu Y, Tu Y, Bao L, et al. Reduced retinal microvascular density related to activity status and serum antibodies in patients with Graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res* 2020;45:576-84.
- 29) Mihailovic N, Lahme L, Rosenberger F, et al. Altered retinal perfusion in patients with inactive Graves ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *Endocr Pract* 2020;26:312-7.
- 30) Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol* 1995;113:610-4.
- 31) Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1286-93.
- 32) Parodi MB, Visintin F, Della Rupe P, Ravalico G. Foveal avascular zone in macular branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 1995;19:25-8.
- 33) Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:1051-8.
- 34) Abbouda A, Dubis AM, Webster AR, Moosajee M. Identifying characteristic features of the retinal and choroidal vasculature in choroideremia using optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond)* 2018;32:563-71.
- 35) Choi J, Kwon J, Shin JW, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma. *PLoS One* 2017;12:e0184948.
- 36) Tan KA, Laude A, Yip V, et al. Choroidal vascularity index-a novel optical coherence tomography parameter for disease monitoring in diabetes mellitus? *Acta Ophthalmol* 2016;94:e612-6.
- 37) Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review. *Surv Ophthalmol* 2019;64:757-69.
- 38) Cagiltay E, Akay F, Demir O, et al. The increment of choroidal thickness in euthyroid Graves' ophthalmopathy: is it an early sign of venous congestion? *J Ophthalmol* 2018;2018:5891531.
- 39) Park JW, Kim YC, Lee DC. Effects of thyroid-stimulating hormone receptor autoantibody on retinal and choroidal vessels in thyroid eye disease. *J Korean Ophthalmol Soc* 2020;61:1121-8.

= 국문초록 =

갑상샘눈병증에서 갑상샘 자극 면역글로불린 수치의 변화에 따른 망막 및 맥락막혈관의 변화

목적: 갑상샘눈병증 환자에서 갑상샘 자극 면역글로불린 수치 변화에 따른 망막 및 맥락막혈관의 변화를 분석하여, 혈청 수치 변화에 따른 안구 내 혈관의 변화를 알아보고자 한다.

대상과 방법: 갑상샘눈병증으로 진단받은 41명을 대상으로 내원 당시 임상적으로 유의미한 갑상샘 자극 면역글로불린 sample-to-reference ratio (%) 이상(>140)을 보인 실험군과 그렇지 않은 대조군으로 나누었다. 실험군 내에서는 중앙값 451을 기준으로 그룹 A와 B로 나누었다. 빛간섭단층촬영과 빛간섭단층혈관조영을 이용하여 망막의 표층부 무혈관 부위 및 심층부 무혈관 부위, 황반부 중심의 지름 1 mm 중심와, 3 mm 중심와부근 영역의 표층모세혈관총밀도, 심층모세혈관총밀도 및 맥락막두께, 맥락막혈관지수를 측정하였다.

결과: 실험군에서 갑상샘 자극 면역글로불린 수치의 변화와 3 mm 중심와부근 표층모세혈관총밀도의 변화는 상관계수 0.307로 뚜렷한 양의 상관관계를 보였고, 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.040$). 실험군 내 그룹 B에서 갑상샘 자극 면역글로불린 수치의 변화와 표층부 무혈관 부위가 상관계수 -0.417 로 강한 음의 상관관계를 보였으나, 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.053$).

결론: 갑상샘 자극 면역글로불린 이상(>140)을 가진 갑상샘눈병증 환자에서 갑상샘 자극 면역글로불린이 증가할수록 3 mm 중심와부근 표층모세혈관총밀도가 유의하게 커지며, 특히 중등도 이상(갑상샘 자극 면역글로불린 ≥ 451)의 군에서 수치가 증가할 때, 표층의 망막혈관 밀도와 맥락막혈류의 증가하는 것으로 생각되며, 이 보상기전에 의해 표층부 무혈관 부위는 줄어드는 경향을 보였다.

〈대한안과학회지 2021;62(5):595-604〉

이재경 / Jaekyoung Lee

계명대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Keimyung University School of Medicine