



갑상샘눈병증 환자에서 고용량 스테로이드 주사 치료 후 임상 양상 및 자가항체 수치 변화

Clinical Changes and Autoantibody Level Changes in Thyroid Eye Disease Patients after Intravenous High-dose Steroid therapy

정지현 · 이동철

Jee Hyun Jeong, MD, Dong Cheol Lee, MD, PhD

계명대학교 의과대학 안과학교실

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

Purpose: To evaluate the effects of intravenous steroid therapy on the clinical activity score (CAS), exophthalmos, margin-reflex distance 1 (MRD1), and autoantibody levels in patients with thyroid eye disease.

Methods: In this retrospective observational study, we enrolled 83 patients diagnosed with thyroid eye disease treated with intravenous steroid therapy. We assessed exophthalmos, MRD1, CAS, thyroid-stimulating antibody (TSAb), and thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TSHR Ab) levels at baseline, 6 and 12 weeks after initiating therapy, and 2 months after therapy termination. Additionally, baseline serum selenium levels were examined to determine their impact on treatment efficacy.

Results: TSAb, TSHR Ab, and CAS levels showed a continuous decline from 443.22 to 341.03 specimen-to-reference control ratio (SRR%), 22.18 to 7.91 IU/L, and 3.37 to 1.88, respectively ($p < 0.0001$), up to 2 months following therapy termination. Exophthalmos did not show significant changes at any assessed time point up to 2 months after therapy termination. MRD1 decreased until 12 weeks after therapy initiation but showed no significant change 2 months later. No correlation was found between baseline serum selenium levels and changes in exophthalmos, MRD1, TSAb, TSHR Ab, or CAS.

Conclusions: Intravenous steroid therapy was effective in reducing TSAb, TSHR Ab, and CAS levels up to 2 months after therapy termination. However, it had limited positive impact on exophthalmos or eyelid retraction. Baseline selenium levels did not correlate with the changes in any of the examined parameters.

J Korean Ophthalmol Soc 2024;65(6):361-368

Keywords: Exophthalmos, Grave's disease, High dose intravenous steroid, Selenium, Thyroid eye disease

갑상샘눈병증(thyroid eye disease)은 그레이브스병과 연관된 자가면역 질환으로 자가항체에 의한 안와의 섬유모세

포 활성화로 글리코사아미노글리칸의 축적을 일으켜 부종, 울혈, 결합조직의 모델링을 일으키고 외안근의 비대와 안와지방의 팽창을 초래하는 질환이다.¹ 눈꺼풀뒤당김과 안구돌출, 눈꺼풀부종이 흔히 보이는 증상이며² 복시, 시신경병증으로 인한 시력, 시야의 저하 및 상실 또한 발생할 수 있다.³

- Received: 2023. 12. 27. ■ Revised: 2024. 1. 28.
- Accepted: 2024. 5. 18.
- Address reprint requests to **Dong Cheol Lee, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Keimyung University School of Medicine, #1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea
 Tel: 82-53-258-4545, Fax: 82-53-258-4558
 E-mail: tking33@naver.com

자가항체인 갑상샘자극호르몬수용체자가항체(thyroid stimulating hormone receptor autoantibody, TSHR Ab)는 그 기능에 따라 갑상샘자극항체(thyroid stimulating Ab, TSAb)와 갑상샘자극억제형 항체(thyroid blocking Ab, TBAb),

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

© 2024 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.

중립항체(neutral Ab)로 나뉘는데, 많은 연구들에서 TSAb가 질병 활성도를 반영하여 갑상샘눈병증의 예측인자로 사용할 수 있다는 결과가 보고되었다.^{4,6}

European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)에서는 갑상샘눈병증을 경도, 중등도 이상, 시신경병증의 세 군으로 나누어 분류하고 있으며, 활동성의 중등도 이상의 환자들에 있어 고용량 스테로이드 정맥 주사 치료가 일차 치료로 흔히 사용되고 있다.⁷ Methylprednisolone 4.5 g을 12주간 주사(0.5 g씩 6주간, 이후 0.25 g씩 6주간)하는 것이 일반적이지만, 더 심화된 분류의 경우 7.5 g의 용량이 사용되어지며, 이외에도 방사선 치료, cyclosporine, azathioprine 등 면역억제제 투여 또한 치료로서 사용되어지고 있다.⁷ 셀레늄은 신체 중 갑상샘에서 가장 비율이 높은 영양소 중 하나로, 갑상샘호르몬의 생성과 항산화 작용에 중요한 역할을 한다.⁸ Marcocci et al⁹은 경도의 갑상샘눈병증 환자에서 위약과 비교하여 셀레늄을 복용하였을 때 갑상샘눈병증의 진행을 현저히 늦추는 것을 확인하였으며, EUGOGO에서 또한 경도의 환자에 있어 6개월간의 셀레늄 복용을 권유하고 있다.⁷

고용량 스테로이드 정맥 주사는 일차 치료로 흔히 사용되고 있음에도 불구하고, 치료와 혈중 TSHR Ab, TSAb 그리고 임상 양상의 구체적인 변화 양상에 대해 아직 명확히 알려진 바가 없다. 또한 높은 혈중 셀레늄 농도를 가진 환자들에서 TSHR Ab가 유의하게 더 낮다는 것이 확인되었으나,¹⁰ 국내에서는 혈중 셀레늄 농도와 고용량 스테로이드 정맥 주사 치료 효과에 대해 연구된 바가 부족하여 본 연구에서는 갑상샘눈병증 환자들에서 고용량 스테로이드 정맥 주사 후 TSHR Ab, TSAb를 포함한 임상 양상의 변화를 확인하고, 초기 혈중 셀레늄 수치와의 연관성 또한 확인하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 후향적 의무기록 분석 연구로, 모든 과정에서 헬싱키선언을 준수하였으며, 본원의 임상연구심의위원회(Institutional Review Boards, IRB)의 승인을 받아 진행하였다(승인번호: 2023-09-068).

2019년 7월부터 2023년 7월까지 본원 안과를 내원한 갑상샘눈병증 진단 환자 중 고용량 스테로이드 정맥 주사 치료를 시행한 환자 98명을 대상으로 하였다. 과거 갑상샘눈병증으로 스테로이드 및 방사선 치료를 시행한 이력이 있는 환자, 6디옵터 이상의 고도근시/원시 환자, 갑상샘눈병증 외 안과적 질병 및 영향을 줄 수 있는 전신 질환이 있는 환자는 대상에서 제외하였으며, 치료 종료 2개월이 되기 전

외래 방문 소실된 환자 또한 제외하였다. 갑상샘눈병증은 안구충혈, 안구돌출, 눈꺼풀뒤틀림, 눈꺼풀부종의 증상이 있으면서 시행한 혈액검사상 갑상샘자극항체(TSAb) 수치가 140 specimen-to-reference control ratio (SRR%) 이상인 경우 진단하였으며,¹¹ 고용량 스테로이드 정맥 주사 치료는 1주 간격으로 methylprednisolone 500 mg 6회, 250 mg 6회로 총 12주간 시행하였다. 대상 환자의 초진 시 나이, 성별, 최대교정시력, 안압, 혈액검사상 셀레늄 수치가 확인되었으며, 초진 및 치료 시행 시작일로부터 6주, 12주 후 그리고 치료 종료 2개월 후 임상 활동도 점수(clinical activity score, CAS), 눈꺼풀각막반사간거리1 (margin reflex distance 1, MRD1), 안구돌출도, TSAb, 갑상샘자극호르몬수용체자극항체(TSHR Ab)가 측정되었다. 안구돌출도는 Hertel 안구돌출계를 이용하여 좌안과 우안의 돌출도를 측정하였으며, MRD1은 세극등현미경을 이용하여 윗눈꺼풀 가장자리에서 동공 빛 반사 지점까지의 거리를 측정하였다. TSHR Ab는 갑상샘자극호르몬 결합억제 면역글로불린 측정법(TSHR binding inhibitory immunoglobulin, TBII)에 의해 측정 후 IU/L로 나타내었으며, TSAb는 ThyretainTM사(Diagnostic Hybrids, Inc., Athens, OH, USA)의 갑상샘자극면역글로불린 생물학적 측정법(thyroid stimulating immunoglobulin bioassay, TSI bioassay)을 이용하여 검체-참고 표준비율(SRR%)로 나타내었다. 모든 검사 수치는 검사자 간의 측정 차이를 줄이기 위해 한 명의 숙련된 검사자에 의해 측정되었다.

통계적 분석은 SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 분석 전 Shapiro-Wilk test를 이용하여 정규성 검정을 시행하였으며, 초진 시부터 치료 종료 2개월 후까지의 임상 양상 변화 확인을 위해 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of variance)을, 초기 셀레늄 수치와 임상 양상의 변화량 간의 상관관계 확인을 위해 피어슨 상관관계 분석(Pearson's correlation analysis)을 사용하였다. 통계적 유의성은 p -value 0.05 미만을 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

대상 환자 98명 중 연구 기준을 만족하는 환자 총 83명이 연구에 포함되었다. 63명이 여성, 20명이 남성이었으며, 평균 연령은 40.87 ± 15.16 세, 기저 평균 TSAb는 443.22 ± 143.56 SRR%, TSHR Ab 22.18 ± 36.55 IU/L, CAS 3.37 ± 1.01 로 확인되었으며, 피검사상 셀레늄 수치는 평균 130.54 ± 35.50 ng/mL였다(Table 1). 각각의 임상 지표에 대하여 첫 내원 시부터 치료 종료 2개월 후까지를 확인하였을 때 (Fig. 1, Table 2), 안구돌출도는 치료 후 기저 수치와 비교

Table 1. Baseline characteristics of patients

Baseline characteristics	Value
Total number of subjects	83
Age (years)	40.87 ± 15.16
Sex	
Female	63 (75.9)
Male	20 (24.1)
VA (logMAR)	
Rt	0.07 ± 0.24
Lt	0.05 ± 0.11
IOP (mmHg)	
Rt	16.78 ± 3.60
Lt	17.06 ± 3.92
TSAb (SRR, %)	443.22 ± 143.56
TSHR Ab (IU/L)	22.18 ± 36.55
CAS	3.37 ± 1.01
Selenium (ng/mL)	130.54 ± 35.50

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; SRR = specimen-to-reference control ratio; TSHR Ab = thyroid stimulating hormone receptor autoantibody; CAS = clinical activity score.

하여 2 mm 이상의 감소를 보인 환자가 총 19명(22.9%), 25안이 확인되었으나, 좌/우안 모두 추적 기간 동안 기저 수치와 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 나타낸 시점은 확인되지 않았다. 좌/우안의 MRD1은 치료 6주째 우안 4.21 ± 1.69 mm, 좌안 3.90 ± 1.53 mm, 치료 12주째 우안 4.15 ± 1.55 mm, 좌안 3.90 ± 1.46 mm, 치료 종료 후 2개월에 기저 수치인 우안 4.33 ± 1.65 mm, 좌안 4.05 ± 1.49 mm에 비해 감소된 것을 확인할 수 있었으나(우안 각 $p=0.04$, 0.02, 좌안 각 $p=0.03$, 0.06), 치료 종료 후 2개월째에는 우안 4.17 ± 1.56 mm, 좌안 3.92 ± 1.44 mm로 유의한 차이를 보이지 못하였다(우안 $p=0.11$, 좌안 $p=0.24$). TSAb는 치료 6주째 388.17 ± 156.18 SRR%, 치료 12주째 336.21 ± 167.75 SRR%, 치료 후 2개월째 341.03 ± 153.70 SRR%로 모두 기저 수치인 443.22 ± 143.56 SRR%에 비해 유의하게 낮은 수치가 확인되었으며(p -value 각 0.003, <0.0003, <0.0003), TSHR Ab 또한 치료 6주, 12주 후 그리고 치료 종료 2개월 후에 각 13.79 ± 28.85 IU/L, 7.83 ± 16.32 IU/L, 7.91 ± 13.07 IU/L로 기저 수치 22.18 ± 36.56 IU/L에 비해 낮은 수치를 보였다(p -value 각 0.002, <0.0003, 0.0003). CAS는 치료 6주, 12주째 그리고 치료 후 2개월째에서 각 2.75 ± 1.16, 2.27 ± 1.22, 1.88 ± 1.30으로 확인되었으며, 치료 전 3.37 ± 1.01에 비해 모두 유의하게 낮은 결과가 확인되었다

(p -value<0.0003). 하지만 기저 셀레늄 수치를 대상으로 치료 12주 후 및 치료 종료 2개월 후의 임상 수치 변화량의 관계를 확인하였을 때, 유의미한 상관성을 보인 지표는 없었다(Table 3).

고 찰

중등도 이상의 갑상샘눈병증 환자에서의 치료에 있어 생물학적 제제를 포함한 다양한 면역억제제 그리고 스테로이드 사용이 고려되어 왔으나, 현재까지는 정맥 내 고용량 스테로이드 주사가 항염증 및 면역억제의 역할을 함으로써 일차 치료로서 정립되어 왔다.¹² 2021년 EUGOGO 가이드라인에 의하면 중등도에서 중증의 환자들에 있어서는 정맥 내 스테로이드를 총 용량 4.5 g, 한주에 0.5 g씩 6주, 0.25 g씩 6주 사용을 권유하며, 복시가 있거나 심한 안구돌출 등이 있는 중증의 환자에서는 0.75 g씩 6주, 0.5 g씩 6주로 총 12주간 7.5 g 주입을 권유하고 있다.⁷ 전신적인 스테로이드 사용에 있어 체중 증가, 당뇨, 위궤양 등의 부작용이 발생할 수 있기에 경구 스테로이드제 복용 또한 고려되어져 왔으나, 여러 연구에서 정맥 내 주입술의 치료 효과가 더 크다는 것이 입증되었고,^{13,14} 연조직 부종 완화 및 임상지표의 개선 측면에서도 효과적이라는 것이 입증되어왔다.¹⁵⁻¹⁷

본 연구에서는 정맥 내 고용량 스테로이드 주사 치료 후 기저 수치와 비교하여 TSAb, TSHR Ab, CAS가 치료 6주 후부터 치료 후 2개월째까지 수치 감소된 것을 확인하였다. TSHR Ab는 그레이브스병에 있어서 진단 및 예후 예측에 있어 가치 있는 생체표지자로 사용되고 있다.¹⁸ 하지만 아직까지 TSHR Ab 또는 TSAb의 변화 양상이 갑상샘눈병증의 중등도와 상관관계가 있는가에 대해서는 명확히 정립되어 있지 않다. TSHR Ab는 현재 두 가지 측정법으로 측정이 되는데, TSH 결합억제 능력을 측정하는 TBII 및 혈액 내 IgG가 갑상선 세포를 얼마나 자극하는지 보는 c-AMP 생성 정도를 측정하는 TSI bioassay로 나뉜다. Bahn³은 갑상샘눈병증의 질병 활성도와 TSHR Ab 사이에 양의 상관관계가 있다고 하였으며, Eckstein et al¹⁹은 중증의 갑상샘눈병증 환자들에 있어 TBII 수치가 경한 환자들에 비해 확연히 높다는 것을 확인하였지만, Noh et al²⁰은 TBII는 관련이 없으며, TSAb가 갑상샘눈병증의 활동성과 관련 있다는 연구 결과를 보여 아직까지 TSAb와 TSHR Ab의 질병 활성도와와의 관계에 있어 서로 다른 의견을 보이고 있다. 본원에서 진행하였던 2021년에서 2022년의 환자들을 대상으로 한 전향적 연구에서는¹⁶ 치료 후 2개월째까지 CAS의 감소와 함께, TSAb, TSHR Ab의 감소를 확인하였으며, 이번 연구의 결과에서도 유사한 결과를 확인할 수 있었다. 이번

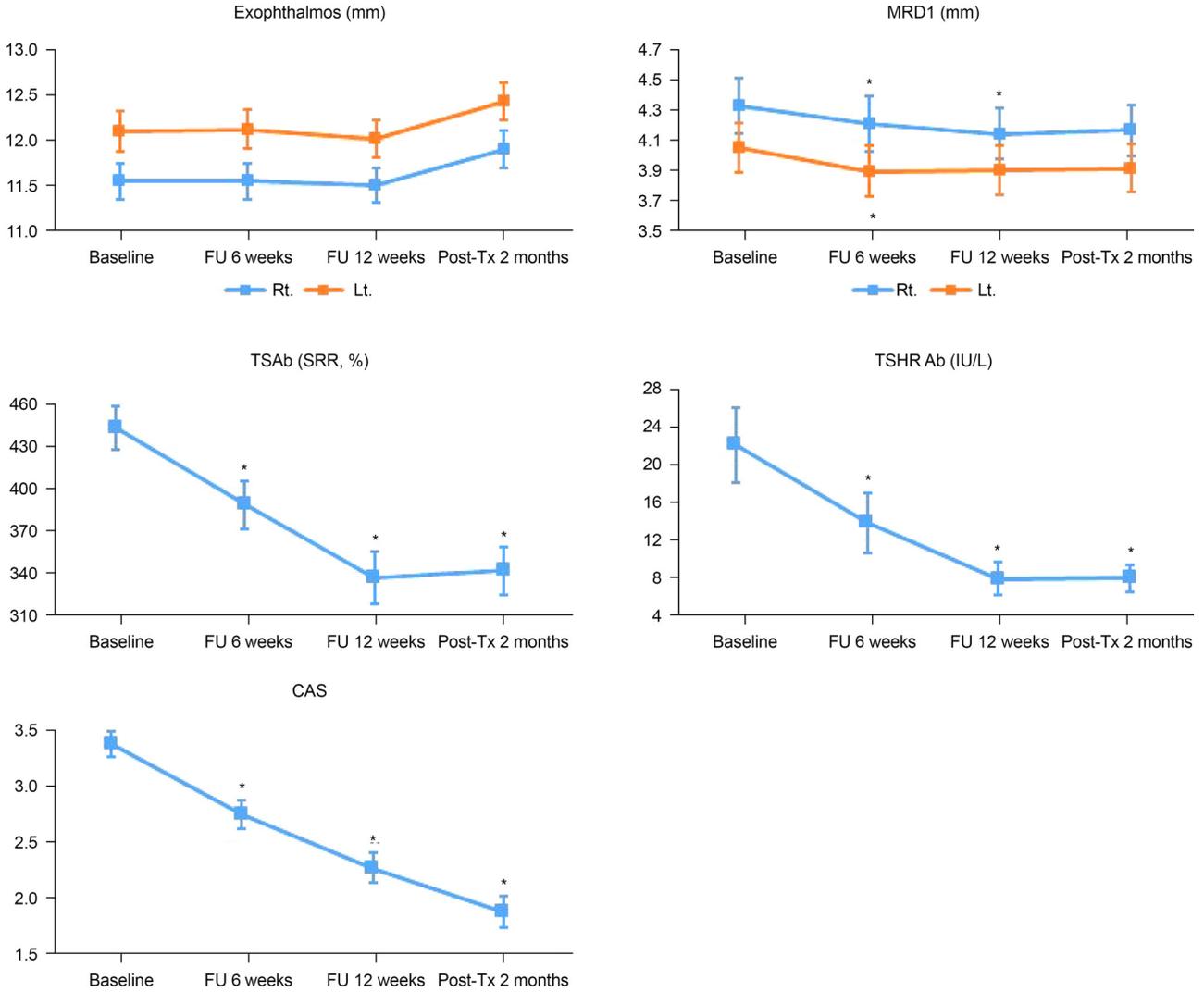


Figure 1. Course of clinical parameters from therapy initiation. FU = follow up; Tx = treatment; MRD1 = margin to reflex distance 1; TSAb = thyroid stimulating autoantibody; SRR = specimen-to-reference control ratio; TSHR Ab = thyroid stimulating hormone receptor autoantibody; CAS = clinical activity score. **p*-value < 0.05.

연구는 2019년에서 2023년까지의 환자군을 대상으로 한 연구로서 과거 연구 대상이었던 환자들뿐 아니라 더 많은 환자를 대상으로 시행되었으며, 당시 평가되지 않았던 안구돌출도 및 양안 MRD1 높이의 변화를 확인하여 정맥 내 스테로이드 주사 치료 시행 후의 임상 경과 변화에 조금 더 집중하였다. 안구돌출도 및 양안 MRD1 높이의 변화에 대하여 안구돌출도는 양안 모두 치료 시작 후 추적 관찰 기간 동안 유의미한 수치 변화를 보여주지 못하였으나, MRD1은 우안에서는 치료 12주 후까지, 좌안은 치료 6주 후까지는 감소된 것이 보였고 치료 2개월 후에는 치료 전과 비교해 유의한 차이를 보이지 못하였다.

스테로이드 치료 후 안구돌출도 감소의 효과에 대하여 확연한 감소를 보인 연구 결과도 있었으나,²¹ 확연한 차이를

보이지 않는다는 결과를 보인 연구 또한 있다.^{15,22} Ohtsuka et al¹⁵은 유의미하지는 않으나 치료 전의 18.6 mm에 비해 치료 1개월 후 17.5 mm, 치료 6개월 후 17.3 mm의 감소된 결과를 보였으며, van Geest et al²²은 스테로이드 치료군의 40%에서 안구돌출도의 향상을 확인, 위약군에서는 22%의 악화를 확인하였다. 본 연구에서는 총 83명 중 19명(25안)에서 치료 전에 비해 치료 후 2개월째 2 mm 이상의 안구돌출도 호전이 확인되었으나, 모든 시점에서 유의미한 향상된 결과는 보이지 않았다. 우안의 경우 치료 전 11.55 mm에서 치료 12주 후 11.51 mm, 좌안의 경우 치료 전 12.10 mm, 치료 시작 12주 후 12.02 mm로 감소된 결과를 보였으나, 양안 모두 치료 종료 2개월째에는 각 11.91 mm, 12.44 mm로 효과를 보이지 못하였기에 정맥 내 스테로이드 주사 치료

Table 2. Changes of parameters from baseline to 2 months after therapy termination

Variable	Time	Mean ± SD	F	p-value	Contrast (ref = baseline)
Exophthalmos, Rt. (mm)	Baseline	11.55 ± 1.80	2.95	0.033*	
	FU 6 weeks	11.55 ± 1.79			>0.99
	FU 12 weeks	11.51 ± 1.77			>0.99
	Post-Tx 2 months	11.91 ± 1.87			0.13
Exophthalmos, Lt. (mm)	Baseline	12.10 ± 2.03	2.64	0.05	
	FU 6 weeks	12.12 ± 1.96			
	FU 12 weeks	12.02 ± 1.89			
	Post-Tx 2 months	12.44 ± 1.91			
MRD1, Rt. (mm)	Baseline	4.33 ± 1.65	3.60	0.01*	
	FU 6 weeks	4.21 ± 1.69			0.04*
	FU 12 weeks	4.15 ± 1.55			0.02*
	Post-Tx 2 months	4.17 ± 1.56			0.11
MRD1, Lt. (mm)	Baseline	4.05 ± 1.49	2.93	0.03*	
	FU 6 weeks	3.90 ± 1.53			0.03*
	FU 12 weeks	3.90 ± 1.46			0.06
	Post-Tx 2 months	3.92 ± 1.44			0.24
TSAb (SRR, %)	Baseline	443.22 ± 143.56	16.55	<0.0001*	
	FU 6 weeks	388.17 ± 156.18			0.003*
	FU 12 weeks	336.21 ± 167.75			<0.0003*
	Post-Tx 2 months	341.03 ± 153.70			<0.0003*
TSHR Ab (IU/L)	Baseline	22.18 ± 36.56	13.99	<0.0001*	
	FU 6 weeks	13.79 ± 28.85			0.002*
	FU 12 weeks	7.83 ± 16.32			<0.0003*
	Post-Tx 2 months	7.91 ± 13.07			0.0003*
CAS	Baseline	3.37 ± 1.01	64.51	<0.0001*	
	FU 6 weeks	2.75 ± 1.16			<0.0003*
	FU 12 weeks	2.27 ± 1.22			<0.0003*
	Post-Tx 2 months	1.88 ± 1.30			<0.0003*

Contrast value was calculated using repeated measures analysis of variance test.

SD = standard deviation; F = mean squares for time/mean squares for error; Rt = right; FU = follow up; Tx = treatment; Lt = left; MRD1 = margin to reflex distance 1; TSAb = thyroid stimulating autoantibody; SRR = specimen-to-reference control ratio; TSHR Ab = thyroid stimulating hormone receptor autoantibody; CAS = clinical activity score.

*p-value < 0.05.

후 안구돌출도의 측면에서는 큰 효과를 볼 수 없다는 위의 연구들과 같은 맥락을 가진다.

본 연구에의 환자들의 치료 전 MRD1은 우안 4.33 mm, 좌안 4.05 mm로 일반인의 평균 4에서 5 mm에서 해당하는 위눈꺼풀뒤당김이 거의 없는 환자들이 대부분이었다. Lee et al²³에 의하면 MRD1 5 mm 이상의 위눈꺼풀뒤당김이 있는 갑상샘염증증 환자에서 치료 없이도 평균 18개월 이내에 70% 이상에서 정상치에 도달한다는 결과를 보였으며, Marcocci et al⁹ 또한 셀레늄만을 복용한 환자군에서 12개월 내에서 20%의 수치 향상을 확인하였다. 그러나 두 연구

모두 경증 환자들을 대상으로 시행한 연구이며, 수치 향상을 보이기가 1년 이상의 시간이 걸리기 때문에 중등도 이상의 환자에서는 치료의 시행을 고려하는 것이 좋겠다. 결막 경유 스테로이드 주입술이 위눈꺼풀뒤당김에 효과적이라는 결과가 있었으나,²⁴⁻²⁶ 정맥 내 스테로이드 주입술 시행 후 MRD1의 감소 즉 눈꺼풀뒤당김의 완화는 보이지 않았다.²⁷ 이는 눈꺼풀뒤당김의 호전 또는 악화가 질병 활성도 또는 갑상샘 상태와 상관없이 일어나며,²³ 결막 경유 스테로이드 주입술을 시행할 시 직접적으로 뮐러근과 눈꺼풀올림근에²⁵ 영향을 주는 것으로 보인다. 본 연구에서는

Table 3. Association of parameters with initial serum selenium level

	Pearson's correlation	p-value
FU 12 weeks - baseline		
Exophthalmos		
Rt	0.02	0.88
Lt	0.20	0.18
MRD1		
Rt	-0.13	0.35
Lt	0.03	0.85
TSAb	-0.18	0.20
TSHR Ab	0.24	0.10
CAS	-0.23	0.11
Post-Tx 2 months - baseline		
Exophthalmos		
Rt	0.15	0.31
Lt	0.32	0.03*
MRD1		
Rt	-0.21	0.15
Lt	-0.01	0.95
TSAb	-0.15	0.31
TSHR Ab	0.23	0.10
CAS	-0.24	0.10

p-value was calculated using Pearson's correlation test

FU = follow up; Rt = right; Lt = left; MRD1 = margin to reflex distance 1; TSAb = thyroid stimulating autoantibody; TSHR Ab = thyroid stimulating hormone receptor autoantibody; CAS = clinical activity score; Tx = treatment.

*p-value < 0.05.

위눈꺼풀뒤당김의 정도가 경한 환자들이 대상이었으며, 정맥 내 스테로이드 주입술 시행 후 치료 2개월 후에는 치료 전과 비교하여 유의미한 결과를 보기 어려웠기에 조금 더 장기적인 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

갑상샘은 셀레늄의 농도가 높은 것으로 알려져 있으며, 셀레늄과 셀레노단백질은 갑상샘 기능에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이전 연구에 따르면 갑상샘눈병증이 없는 그레이브스 환자들과 비교하여 갑상샘눈병증 환자들은 평균 혈장 셀레늄 수치가 확연히 낮은 것으로 확인되었고,^{28,29} 현재 EUGOGO 가이드라인에서 경증 이상의 갑상샘눈병증 환자에게 셀레늄 복용을 권장하고 있다. 혈장 셀레늄 수치와 질병 활성도가 상관관계를 보이지 않는다는 결과는 보고되어 왔으나,²⁹ 치료 전 혈장 셀레늄 수치가 치료 예후에 영향을 주는지에 관하여서는 아직 밝혀진 바가 없었다. 본 연구에서는 치료 12주째, 치료 후 2개월째의 변화된 임상 지표와 기저 혈장 셀레늄 수치와의 관계를

확인하였으나, 유의미한 결과는 확인되지 않았다. 셀레늄의 복용에 있어 혈장 셀레늄 농도가 낮은 국가의 환자들에 있어서는 셀레늄 복용이 질병의 진행을 늦추는 것에 효과가 있다고 알려져 있으나¹² 한국, 호주, 북미에서는 셀레늄 농도가 충분하기에 셀레늄 추가 복용하는 것에 대해 효과가 있을지에 대해 아직 명확히 입증된 바가 없다.³⁰ 본 연구의 환자들의 셀레늄 농도는 80.3에서 216.6으로 다양하게 분포하고 있지만 한국인들의 셀레늄 복용이 실제로 질병의 진행에 효과가 있을지에 대하여서는 추가적인 연구가 필요하겠다.

본 연구는 현재 갑상샘눈병증의 일차 치료로 사용되어지는 정맥 내 스테로이드 주입술 시행 후 각종 지표들의 변화 양상을 치료 6주째, 12주째, 치료 후 2개월째에 확인하였으며, 자가항체 수치뿐 아니라 안구돌출도, 눈꺼풀뒤당김, CAS의 임상 양상의 변화에 대해 면밀히 관찰한 점, 또한 기저 혈장 셀레늄 수치의 질병 예후 예측인자로서의 가능성에 대해 알아보았다는 점에서 강점이 있다. 본 연구의 한계점으로는, 첫째, 치료를 시행하지 않은 군과 비교가 없어 갑상샘눈병증의 자연 호전 추세와의 비교가 어려웠다는 점이다. 안구돌출도에 있어서도 치료 후 확인한 효과를 보이지 못한다는 결과를 얻었지만, 앞선 van Geest et al²³의 연구에서 위약군에서 22%의 악화를 경험한 것처럼 치료를 시행하지 않은 군을 따로 두어 결과를 비교한다면 다른 결론을 보일 수 있다. 둘째, 눈꺼풀뒤당김의 자연 호전이 평균 18개월 걸렸다는 점에서 본 연구의 마지막 검사인 치료 후 2개월째, 즉 약 5개월 후는 상대적으로 짧은 추적 관찰 기간인 것으로 생각된다는 점이다. 셋째, 갑상샘눈병증은 양측성일수도, 단측성일수도 있으나 본 연구의 MRD1 및 안구돌출도 값은 양안의 측정값을 모두 포함한 결과로 치료 호전도 확인에 있어서 정상안의 결과가 유입되어 결과에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다는 점이 한계로 보인다. 이에 추후 시행할 연구에 있어서는 전향적 연구로 긴 추적 관찰 기간을 두고 치료를 시행하지 않은 군과 비교를 한다면 더욱 유의미한 결과를 얻을 수 있을 것이라 생각한다.

결론적으로 본 연구를 통해 정맥 내 스테로이드 주입술을 시행할 시 자가항체 수치의 감소, CAS 감소를 확인할 수 있으며, 안구돌출도 및 눈꺼풀뒤당김의 완화의 측면에서는 한계가 확인된다. 기저 혈장 셀레늄 수치는 치료 예후의 확인과 유의미한 연관성을 보이지는 않았다.

REFERENCES

- 1) Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 update on clinical management of graves disease and thyroid eye disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2022;51:287-304.

- 2) Phelps PO, Williams K. Thyroid eye disease for the primary care physician. *Dis Mon* 2014;60:292-8.
- 3) Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:726-38.
- 4) Lytton S, 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.
- 5) Kahaly GJ, Diana T, Olivo PD. TSH receptor antibodies: relevance & utility. *Endocr Pract* 2020;26:97-106.
- 6) George A, Diana T, Längerich J, Kahaly GJ. Stimulatory thyrotropin receptor antibodies are a biomarker for Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:629925.
- 7) Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185:G43-67.
- 8) Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol* 2017;2017:1297658.
- 9) Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364:1920-31.
- 10) Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med Chem* 2007;3:281-4.
- 11) 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.
- 12) Bartalena L, Marocci C, Bogazzi F, et al. Glucocorticoid therapy of Graves' ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991;97:320-7.
- 13) Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-40.
- 14) Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA. Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38:692-7.
- 15) Ohtsuka K, Sato A, Kawaguchi S, et al. Effect of high-dose intravenous steroid pulse therapy followed by 3-month oral steroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:563-7.
- 16) Lee J, Lee DC. Changes in clinical activity, serum autoantibody levels, and chorioretinal vessels after systemic glucocorticoid therapy in thyroid eye disease. *Ophthalmol Ther* 2023;12:1851-63.
- 17) Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4454-63.
- 18) Shin DY. Clinical implication of TSH receptor antibody measurement. *Int J Thyroidol* 2016;9:15-8.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Cirić J, Zarković M, Stojanović M, et al. Treatment of Grave's ophthalmopathy with high doses of corticosteroids. *Srp Arh Celok Lek* 2000;128:179-83.
- 22) van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:229-37.
- 23) Lee DC, Young SM, Kim YD, Woo KI. Course of upper eyelid retraction in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 2020;104:254-9.
- 24) Bagheri A, Abbaszadeh M, Yazdani S. Intraorbital steroid injection for active thyroid ophthalmopathy. *J Ophthalmic Vis Res* 2020;15:69-77.
- 25) Young SM, Kim YD, Lang SS, Woo KI. Transconjunctival triamcinolone injection for upper lid retraction in thyroid eye disease-a new injection method. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018;34:587-93.
- 26) Chee E, Chee SP. Subconjunctival injection of triamcinolone in the treatment of lid retraction of patients with thyroid eye disease: a case series. *Eye (Lond)* 2008;22:311-5.
- 27) Ahn HY, Lee JK. Intravenous glucocorticoid treatment for Korean Graves' ophthalmopathy patients. *J Korean Med Sci* 2020;35:e177.
- 28) van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. Selenium supplementation for hashimoto's thyroiditis: summary of a cochrane systematic review. *Eur Thyroid J* 2014;3:25-31.
- 29) Dehina N, Hofmann PJ, Behrends T, et al. Lack of association between selenium status and disease severity and activity in patients with Graves' ophthalmopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:57-64.
- 30) Chung CW, Jung KY, Jung EH, et al. Efficacy of selenium supplementation for mild-to-moderate Graves' ophthalmopathy in a selenium-sufficient area (SeGOSS trial): study protocol for a phase III, multicenter, open-label, randomized, controlled intervention trial. *Trials* 2023;24:272.

= 국문초록 =

갑상샘눈병증 환자에서 고용량 스테로이드 주사 치료 후 임상 양상 및 자가항체 수치 변화

목적: 고용량 스테로이드 주사 후 임상 활동도 점수(clinical activity score, CAS), 안구돌출도, 눈꺼풀각막반사간거리1 (margin-reflex distance 1, MRD1), 자가항체 수치 변화를 확인하고자 하였다.

대상과 방법: 갑상샘눈병증 진단 후 고용량 정맥 스테로이드 주사한 83명의 환자에 대해 후향적 연구가 이루어졌다. 안구돌출도, MRD1, CAS, 갑상샘자극항체(thyroid-stimulating antibody, TSAb), 갑상샘자극호르몬수용체항체(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TSHR Ab)는 치료 시작 전 기저 수치, 치료 시작 6주, 12주 후, 치료 종료 2개월 후 평가되었다. 또한 기저 혈청 셀레늄 수치가 치료 예후와의 관계를 확인하기 위해 평가되었다.

결과: TSAb, TSHR Ab 그리고 CAS는 치료 종료 2개월 후까지 지속적인 감소를 보였으며, 각각 443.2 specimen-to-reference control ratio (SRR%)에서 341.03 SRR%, 22.18 IU/L에서 7.91 IU/L, 3.37에서 1.88 ($p < 0.0001$)로 나타났다. 안구돌출도는 기저 수치와 비교하여 유의미한 효과를 보이는 시점은 없었으며, MRD1은 치료 시작 12주째 감소를 보였으나, 치료 종료 2개월 후에는 차이가 확인되지 않았다. 기저 혈청 셀레늄 수치와 안구돌출도, MRD1, TSAb, TSHR Ab, CAS의 변화 간 상관관계는 보이지 않았다.

결론: 고용량 정맥 스테로이드 치료는 TSAb, TSHR Ab 및 CAS의 개선에 있어 효과적이며 치료 종료 2개월째까지도 지속된 효과를 보여준다. 하지만 눈꺼풀뒤당김 및 안구돌출도의 완화 측면에 있어서는 한계가 확인되며, 기저 셀레늄 수치는 임상 양상 변화와 상관관계를 보이지 않았다.

〈대한안과학회지 2024;65(6):361-368〉

정지현 / Jee Hyun Jeong

Department of Ophthalmology, Keimyung
University School of Medicine