

## 갑상선 호르몬의 자가항체에 의한 갑상선 호르몬(T3)의 비정상적인 상승의 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실

신동우 · 류성열 · 황준영 · 권기민 · 이상준 · 이인규

### A Case of Abnormal Elevation of T3 by Anti-T3 Autoantibodies

Dong Woo Shin, M.D., Sung Yeal Ryu, M.D., Jun young Hwang, M.D.,  
Ki Min Kwon, M.D., Sang Jun Lee, M.D., In Kyu Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

#### = Abstract =

Anti-thyroid hormone autoantibodies were reported in the Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, thyroid cancer and other thyroid diseases. Most of these autoantibodies are IgG. Immunologically, the thyroid hormone can be considered hapten and as such are unable to induced antibody production. But thyroid hormone can present to the immune system when this hapten is coupled with carrier protein such as thyroglobulin.

Anti-thyroid hormone autoantibodies in serum will give falsely high or low thyroid hormone values in radioimmunoassays. When the methods based upon absorption of free thyroid hormone or precipitation of all hormone-antibody complex are used, low values in favor of hypothyroidism will be found, whereas high values will be obtained with double-antibody of solid-phase technics.

When these autoantibodies bind with thyroid hormone, abnormal elevation or decreased titers of thyroid hormone is seen in radioimmunoassay. This interference gives clinicians inappropriate information about the patient's thyroid status. As a result, patients may receive unnecessary treatment from physicians who are unaware of the presence of the autoantibody.

We report a case of abnormal elevation of T3 and TSH by anti-T3 autoantibodies in the serum of hypothyroid patient with Hashimoto's thyroiditis.

**Key Words:** Anti-thyroid hormone autoantibody, Hashimoto's thyroiditis

## 서 론

최근 혈중에 존재하는 자가면역항체의 측정술이 발달함에 따라 자가면역 갑상선 질환의 연구가 활발하게 진행중에 있으며, 갑상선 호르몬과 결합하는 감마 글로불린이 하시모토 갑상선염 및 갑상선암 환자의 혈청내에 존재함이 알려졌다 (Robin *et al.*, 1956; Blackett *et al.*, 1994). 그 이후 여러 종류의 갑상선 질환 환자에서 T3와 T4에 대한 자가항체가 출현함을 증명하였고 이러한 자가항체들이 T3, T4의 방사면역측정에 영향을 미친다는 것이 알려지기 시작하였다.

이들 항체들은 대부분 면역글로불린 G로서 T3, T4에 대한 특이 항체이나 T3, T4는 면역학적으로 항체를 형성할 수 없는 hapten이므로 혈청 티로글로불린(thyroglobulin)과 교차반응에 의하여 자가항체가 만들어지는 것으로 보고되고 있다 (Karlsson *et al.*, 1977).

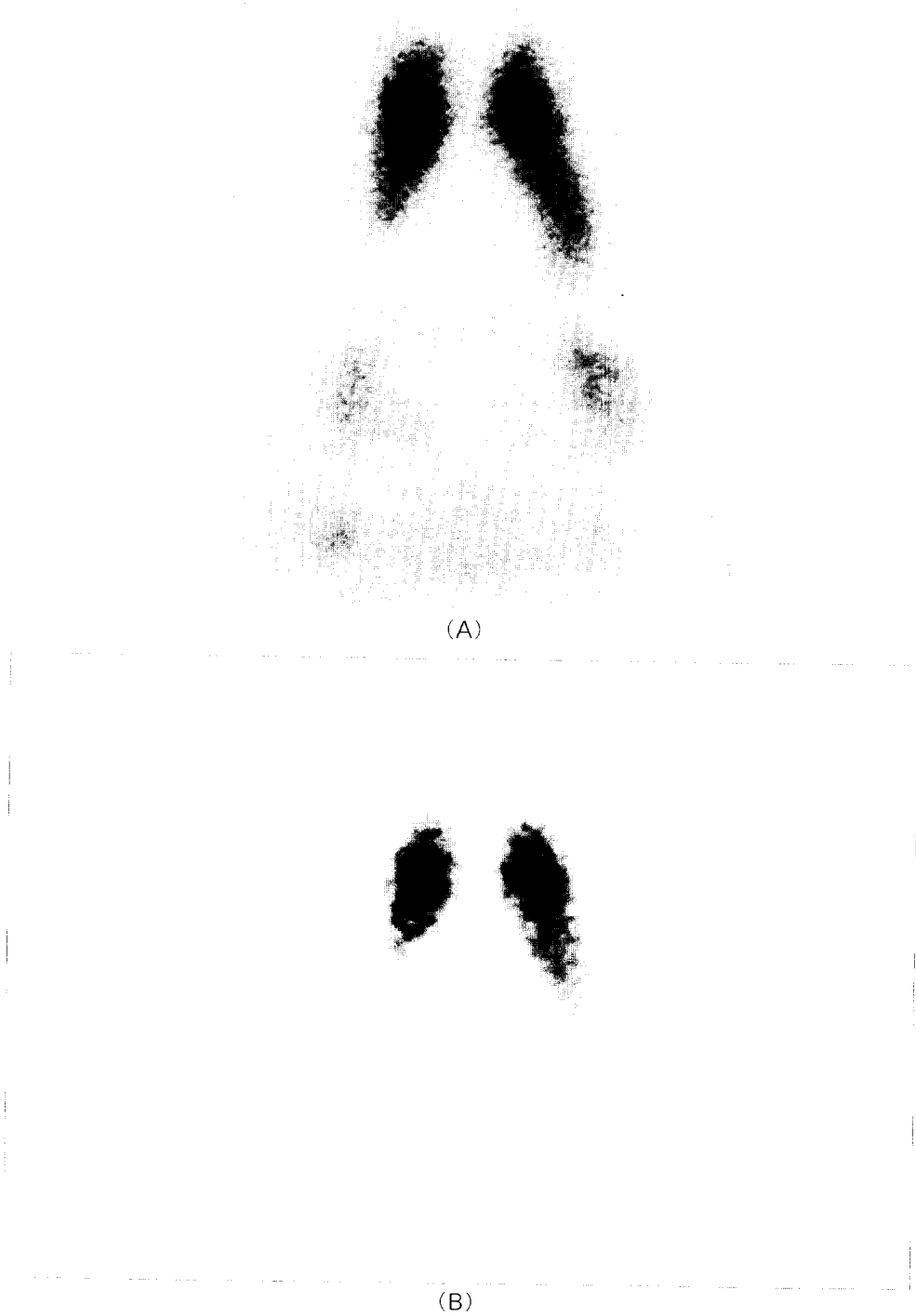
하시모토 갑상선염은 자가면역적인 요소가 그 발생에 중요한 역할을 하는 갑상선의 만성염증성 질환이다. 하시모토 갑상선염에서 발견되는 항체는 항 티로글로불린 항체(antithyroglobulin antibody)와 항 갑상선 과산화효소 항체(또는 antimicrosomal antibody)이며 이 갑상선 자가항체는 갑상선의 파괴를 반영해 주기는 하나 직접 갑상선을 파괴시키지는 않는 것으로 되어있다.

그리고 위에서 언급한 갑상선 호르몬(T3, T4)에 대한 자가항체가 발견되는데 이것은 갑상선 호르몬과 결합하여 갑상선 호르몬의 비정상적인 상승을 일으킬 수 있다 (Rajish *et al.*, 1988; Sakata *et al.*, 1985). 이로 인해서 갑상선 기능에 대한 잘못된 평가로 부적절한 치료나 불필요한 치료를 시행할 수 있어 임상가들에게 그 중요성이 점차 대두되고 있다.

이 논문에서는 갑상선 기능저하증을 동반한 하시모토 갑상선염에서 항 갑상선 호르몬 자가항체의 존재와 관련되어 정상의 티록신 결합글로불린(TBG) 치를 보이면서 갑상선 호르몬(T3)과 갑상선 자극 호르몬이 비정상적으로 증가된 경우를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

- 환 자 : 김○숙, 31세 여자
- 주 소 : 전신 쇠약감
- 현병력 : 1년 전부터 수부 관절통으로 개인 의원에서 치료받던 중 2개월 전부터 갑상선부위의 압통으로 갑상선 기능검사상 T3 증가, T4 감소 및 TSH 증가를 보였으며 그 후 피로감, 변비, 한냉 불내성, 식욕저하, 피부 건조증 등이 동반되었고 1주일 전부터 상기증상과 함께 전신 쇠약감과 발열이 동반되어 응급실을 통해 입원하였다.
- 과거력 : 3년전 전출혈로 내원하여 자궁경부암(Ib기)을 진단 받고 전기소작술을 시행하였다.
- 이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 100/60mmHg, 맥박수 분당 88회, 호흡수 분당 32회, 체온 37.4°C 이었다. 두부와 경부에 이상 소견은 없었으며, 흉부 청진상 특이한 이상 소견은 관찰되지 않았으며 심잡음은 들리지 않았고 간 및 비종대의 소견도 없었다.
- 검사실 소견 : 입원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 백혈구 2910/mm<sup>3</sup>(다핵구 76.8%, 림프구 17.3%, 단핵구 2.7%), 적혈구 3,880,000/mm<sup>3</sup>, 헤몰소치 7.1g/dL, 헤마토크릿 22.6%, 혈소판 200,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 전해질 검사상 sodium 135mEq/L, potassium 3.9mEq/L, chloride 109mEq/L이었



**Fig. 1.** Radionuclide thyroid scan with Tc-99m reveals minimal enlarged right thyroid gland (A). Radionuclide thyroid scan with  $^{131}\text{I}$  reveals no definite abnormal radioiodine accumulation area on the thyroid gland(B).

다. 혈청 생화학 검사상 BUN 17mg/dL, 혈청 creatinine 1.0mg/dL, 총단백 7.3mg/dL, 알부민 3.4g/dL, 칼슘 8.4mg/dL, 인 2.3mg/dL 및 총콜레스테롤 168mg/dL로 정상이었다. 갑상선 기능검사상에서 T3 1,562.34 ng/dl(80-200), T4 1.84 µg/dl, TSH 139.46 µU, 유리 T4 0.41 µg/dL, 유리 T3 47ng/dL(1.5-5.0)이였으며, TBG는 25.16 µg/dL(11.3-28.9)이었다. 자가면역 검사에서 antithyroglobulin Ab 1,089.02 IU/mL, antimicrosomal Ab 2,414.01 IU/mL로 증가되어 있었으며 TSH-R-Ab는 4.81%로 정상이었다.

ANA 강양성 이었고, Anti-Ds DNA 5.9로 정상이었으며, C3 26.8mg/dL, C4 12.8mg/dL, Ig G/A/M/E 2381.6/747.0/156.4/199.9이었다. 그리고 Iron 5 µg/dL, TIBC 148 µg/dL, Ferritin 455.11ng/mL이었다. Synthroid로 치료 후 시행한 Anti-T3 autoantibody의 결합률은 5.2%였다.

• 방사선 소견 : 흉부 X-선 소견상 특이소견 없었으며, 경부 초음파 소견상에서 갑상선의 미만성 증대가 있었으며, 국소적인 종괴는 보이지 않았고, 갑상선 스캔상(Tc 99m) 우측 갑상선이 약간 증대된 소견을

보였다 (Figure 1).

- 호르몬 검사 소견 : 복합 뇌하수체 자극검사를 시행하였으며 뇌하수체 기능은 정상범위였다 (Table 1).
- 치료 및 경과 : 하시모토 갑상선염에 동반된 갑상선 기능저하증으로 진단하고 Synthroid 0.1mg으로 치료하였으며, 치료 1주일후 시행한 검사에서 T3 625.01ng/dl, T4 10.29 µg/dl, TSH 10.5 µU 및 유리 T4 1.38 µg/dl로 호전을 보였으며 그 후 갑상선 기능검사를 정기적으로 시행하고 있으며 지속적으로 경과를 관찰하고 있다.

## 고 찰

Robbins *et al.* (1956)가 처음으로 면역 글로불린에 결합되어 있는 갑상선 호르몬에 대한 보고를 한 후 다른 연구자들에 의하여 여러 갑상선 질환에서 심지어는 갑상선 질환이 없는 상태에서도 갑상선 호르몬(주로 T3)에 대한 항갑상선 호르몬 자가항체의 존재를 증명하였다. 이 항체들은 하시모토 갑상선염, 그레이브스 병 등 주로 자가면역성 갑상선염 환자에서 발견되고 있으나 갑상선암, 정상인 및 Walden-

Table 1. Results of combined pituitary stimulation test

	Basal(min)	30(min)	60(min)	90(min)	120(min)
Cortisol(g/dL)	19.88	17.86	19.53	19.40	24.17
LH(mIU/mL)	0.74	2.66	2.68	2.41	2.39
FSH(mIU/mL)	4.55	17.04	20.37	20.36	20.50
Prolactin(ng/mL)	33.79	191.82	147.24	120.88	110.70
GH(ng/mL)	5.21	8.72	18.13	17.48	15.15
TSH(U/mL)	152.60	162.09	159.34	163.10	163.76
Glucose(mg/dL)	77	49	75	87	98

strom's macroglobulinemia 환자에서도 보고되고 있다(조보연 외, 1985). 이러한 항 갑상선 호르몬 항체가 갑상선 호르몬의 측정에 미치는 효과는 이 항체의 특이성과 친화도, 그리고 면역형광법에 사용되는 결합호르몬과 유리호르몬을 분리시키는 방법에 따라 상당한 차이를 보인다.

임상적으로 갑상선 기능항진증의 증상이 없으면서 전체 갑상선 호르몬과 유리 갑상선 호르몬이 증가되어 있으며 갑상선 자극 호르몬의 분비가 억제되지 않는 경우는 갑상선 호르몬 억제 치료를 한 경우를 제외하면 아래의 두 가지 경우가 있을 수 있다.

첫째는 갑상선 호르몬에 대하여 뇌하수체와 말초조직이 저항성을 나타내는 경우이며(Refetoff 증후군), 둘째는 항 갑상선 호르몬 자가항체로 인하여 갑상선호르몬의 측정이 방해되어 높게 측정되는 경우이다(Savastano *et al.*, 1995). 우리가 경험한 경우는 뇌하수체의 반응이 정상이었으며 자가 면역 항체가 발견되었으므로 후자에 해당하는 것으로 보인다.

조보연 외(1985)에 따르면 항 갑상선 호르몬 자가항체가 존재하는 경우 이중항체나 solid phase 분리법을 사용할 경우에는 실제의 갑상선 호르몬치 보다 높게 측정되는데 이는 방사능표지 호르몬의 대부분이 환자 자신의 항체와 결합하고 첨가해 준 항체와는 소량만 결합하게 되므로 B/F비(결합형/유리형 비율)가 현저하게 감소되므로 결국 호르몬량은 높게 측정된다.

그러나 ammonia sulfate나 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 등의 침전법을 사용할 경우에는 환자 자신의 항체와 결합한  $I^{125}$  로 라벨된 갑상선 호르몬이 같이 침전으로 분리되므로 B/F비가 높아지고 결국 호르몬량은 낮게 측정된다. 이 환자의 경우 Solid phase법에 의한 방사면역측정법

으로 T3를 측정하였으므로 T3의 측정치가 높게 측정되었다. 또한 유리 T3의 측정치도 높게 측정되었는데 그 이유는 2단계 측정법(two-step assay)을 사용하였기 때문이다.

즉 첫 단계는 유리 갑상선 호르몬(유리 T3)이 폴리프로필렌 실험관 벽에 붙어있는 T3 특이성 항 갑상선 항체에 결합할 수 있도록 환자의 혈청을 그 실험관에 넣어서 배양시킨다. 두 번째 단계는  $I^{125}$  로 라벨된 갑상선 호르몬을 주입하여 실험관 벽에 붙어 있는 항 갑상선 항체와 결합하게 한 후 전체 항 갑상선 항체에서 라벨이 된 항 갑상선 항체를 빼면 유리 갑상선 호르몬 측정치를 구할 수 있다.

여기서 갑상선 자가 항체가 존재하게 되면 유리 갑상선 호르몬과  $I^{125}$  로 라벨된 갑상선 호르몬이 실험관 벽에 붙어있는 항 갑상선 항체에는 결합하지 않고, 갑상선 자가 항체와 결합하게 되므로  $I^{125}$  로 라벨된 갑상선 호르몬이 벽에 붙어있는 항 갑상선 항체와의 결합은 낮게 측정된다.

이것은 혈청내의 유리 갑상선 호르몬 치와는 반비례하므로 유리 갑상선 호르몬 치는 실제와 다르게 상당히 증가된 것으로 측정이 된다(Rajish *et al.*, 1988; Savastano *et al.*, 1995). 이 경우 평형투석(equilibrium dialysis)에 의하여 유리 갑상선 호르몬을 측정하면 그 수치가 방사면역법에 의하여 측정한 것보다 상당히 낮게 측정되는데 이것은 실제 유리 갑상선 호르몬 치가 상당히 낮다는 것을 의미한다(Blackett *et al.*, 1994).

그리고 PEG를 이용하여 갑상선 호르몬 자가 항체를 혈청에서 제거한 후에 유리 갑상선 호르몬 치를 측정하는 한 단계의 방사면역 검사법을 사용한 경우에도 유리 갑상선 호르몬 치가 낮게 측정되었다. 이것은 환자 자신의 항체와 결합한 방사능표지 호르몬이 같이 침전되

어 분리되어 실제의 유리호르몬만 측정 되기 때문이다 (Vyas & Wilkin, 1994; Erregragui *et al.*, 1996; Sapin & Gasser, 1955).

갑상선 자가항체의 발생에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 것은 없으며 이들은 대부분 면역글로불린 G로서 T3 및 T4에 대한 특이 항체이지만 혈청 티로글로불린과도 교차반응이 있는 것으로 보고되고 있다 (Konishi *et al.*, 1982). 갑상선 호르몬은 면역학적으로 hapten으로 간주되어지며 면역반응을 일으킬 수는 없는 것으로 되어 있으나, 이것이 티로글로불린과 같은 단백질과 결합하게 되면 면역반응을 일으킬 수 있는 것으로 보고되고 있다 (Sakata *et al.*, 1985).

갑상선 호르몬에 대한 자가항체가 있는 환자에서는 높은 역가의 항 티로글로불린 항체가 발견되는 것으로 보아서(hemagglutin 방법) 갑상선 자가항체 형성에 있어서의 티로글로불린의 역할을 추측할 수 있다 (Rajish *et al.*, 1988; Karlsson *et al.*, 1977; Erregragui *et al.*, 1996). 본 증례에서도 높은 역가의 항 티로글로불린 항체가 나타나고 있어 이것과 잘 일치하고 있다.

갑상선 호르몬 자가항체를 가진 사람의 경우에서 그 자체만으로는 갑상선 기능저하증을 일으키지 않는 것으로 되어 있으며 이것은 임신부에서 티록신 결합글로불린(TBG)이 증가되어도 갑상선 기능저하증을 일으키지 않는 것과 같은 원리이다 (Premachandra & Walfish, 1982).

또한 항 갑상선 호르몬 자가항체를 가진 갑상선염 환자에서 임상적으로 정상의 갑상선 기능을 가지기 위하여 치료에 필요한 갑상선 호르몬의 양이나 이 자가항체를 가지지 않는 갑상선염에서 필요한 갑상선 호르몬의 양은 거의 비슷한 것으로 보고하고 있다 (Blanc *et al.*, 1977).

Premachandra & Walfish (1982)는 갑상선 자가항체가 존재하는 환자에게 외부에서 치료목적으로 주입한 갑상선 호르몬이 이런 환자에게 어떠한 영향을 미치는 지를 조사하였다. 그 결과 전기영동법으로 측정된 갑상선 자가항체 치가 낮게 측정되었으며, 항체의 감마 글로불린 부위의 포화 때문에 방사면역법으로 측정된 갑상선 호르몬 치도 감소하였다.

이것은 갑상선 자가항체 치가 실제로 감소한 것이 아니라 갑상선 자가항체가 외부에서 주입한 갑상선 호르몬에 의하여 포화되어 나타난 결과이다. 우리가 경험한 환자의 경우에도 항 T3 자가항체를 측정하여 결합률이 5.2%로 나타났으나, 이 결과는 일정기간 치료를 한 상태여서 실제로는 그 보다 더 높은 항 T3 자가항체가 존재함을 예측할 수 있다.

Blackett *et al.* (1994)의 연구에서는 비정상적으로 상승된 갑상선 호르몬 치(T4)와 갑상선 자극 호르몬치를 나타내는 하시모토 갑상선염을 기술하고 있다. 이 경우에서는 항 T4 자가항체(anti-T4 autoantibody)가 1:8 희석액에서 양성이었으나 갑상선 호르몬으로 치료 후에는 항 T4 자가항체가 음성으로 나타났고, T4 와 갑상선 자극호르몬의 수치도 낮아져서 항 갑상선 호르몬 자가 항체가 이 환자의 T4 측정에 어떠한 영향을 미쳤는지를 잘 보여주고 있다. 면역기능의 다양성에 따라서 갑상선 자가 항체가 T4와 더 친화도가 높을 수도 있고 T3와 더 친화도가 높을 수도 있다.

하시모토 갑상선염은 다른 자가면역 질환들 예를 들면, 악성빈혈, Sjogren 증후군, 만성활동성 간염, 전신성 홍반성 낭창, 류마치스 관절염, 부신피질 부전증 및 당뇨병 등과 동반되는 경우가 많다 (Ando *et al.*, 1984). 우리가 경험한 환자의 경우도 ANA가 양성이고 보체인 C3도 감소되어 있어 다른 자가면역 질환의 동반을 시

사하고 있으며 이 부분에 있어서는 지속적인 추적 관찰이 필요할 것이다.

저자들이 경험한 환자의 경우 하시모토 갑상선염과 같은 자가면역 질환이 있으며 갑상선 자극 호르몬이 억제되지 않은 상태에서 전체와 유리 T3의 비정상적인 상승과 항 티로글로불린항체의 상승 그리고 치료 후 갑상선 호르몬 치(T3)가 감소하는 점은 갑상선 호르몬에 대한 자가항체가 존재하고 있다는 것을 증명해 주는 소견이며 항 T3 항체의 수치가 기대치보다 낮은 것은 치료를 한 후에 측정하여 외부에서 주입한 갑상선 호르몬으로 포화가 된 것으로 보이며 실제로는 더 높은 항 T3 항체의 존재를 예측할 수 있다.

### 요 약

이 논문에서는 갑상선 기능저하증을 동반한 하시모토 갑상선 염에서 항 갑상선 호르몬 자가 항체의 존재와 관련되어 정상인 티록신 결합글로불린 치를 보이면서 갑상선 호르몬과 갑상선 자극 호르몬이 비정상적으로 증가된 경우를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

갑상선 호르몬에 대한 자가항체의 존재 상태에서는 이 항체의 양과 결합능력, 그리고 방사면역 측정의 분리방법에 따라서 혈청 T3와 T4치가 실제와 다르게 비정상적으로 높게 또는 낮게 측정되어 이로 인하여 갑상선 기능에 대한 잘못된 평가로 부적절한 치료나 불필요한 치료를 시행할 수 있어 임상적으로 중요하다. 그러므로 갑상선 질환을 가진 환자에서 임상적으로 일치하지 않는 갑상선 호르몬의 비정상적인 상승시에는 항 갑상선 호르몬 자가항체의 존재를 고려하여야 하겠다.

### 참 고 문 헌

조보연, 최성재, 고창순, 이문호 : 자가면역성 갑상선염에서 항 thyroxine(T4) 항체에 관한 연구. 방사면역측정에 미치는 영향 및 T4 결합양상. *대한내과학회지* 1985;28:521-528.

Ando K, Saito K, Takai T *et al.*: An anti-T3 autoantibodies in a case of chronic thyroiditis associated with sjogren syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Jpn Soc Int Med* 1984; 72:1680-1685.

Blackett PR, Fly H, Garnica A, Blick A: Thyroxine and triiodothyronine autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis with severe hormone-resistant hypothyroidism. *J Ped Endocrinology* 1994;7:65-69.

Blanc MH, Despont JP, Burger AG: Thyroid hormone-binding antibodies. *N Engl J Med* 1977;297:1068-1069.

Erregragui K, Cheillan F, Defoort JP, Prato S, Fert V: Autoantibodies to thyroid hormone: the role of thyroglobulin. *Clin Exp Immunol* 1996;10:140-147.

Karlsson RA, Wibell L, Wide L: Hypothyroidism due to thyroid-binding antibodies. *N Engl J Med* 1977;296:1146.

Konishi J, Iida Y, Kousaka T, Ikekubo K, Nakagawa T, Torizuka K: Effect of antithyroxin autoantibodies on radioimmunoassay of free thyroxin in serum, *Clin Chem* 1982;28:1389-1391.

Premachandra BN, Walfish PG. : Effects and clinical significance of exogenous thyroxine therapy in patients with circulating thyroid hormone antibodies. *Am J Clin Pathol* 1982; 78:63.

- Rajish KD, Bredenkamp B, Jialal I, Omar MAK, Rajput MC, Joubert SM: Autoantibodies to thyroxine and triiodothyronine. *Clin Chem* 1988;34(4):944-946.
- Robbins J, Rall JE, Rawson RW: An unusual instance of thyroxine binding by human serum gammaglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1956;1:573.
- Sakata S, Nakamura S, Miura K: Autoantibodies against thyroid hormones or iodo-thyronines: Implications in diagnosis, thyroid function, treatment and pathogenesis [Review]. *Ann Intern Med* 1985;103:579-89.
- Sapin R, Gasser F: Anti-solid phase antibodies interfering in labeled-antibody assays of free thyroid hormones. *Clin Chemistry* 1995; 41:1790-1791.
- Savastano S, Tommaselli AP, Valentino R, Carlino M, Selleri A, Randazzo G, Benvenega S, Lombardi G: A quick method to detect circulation anti-thyroid hormone autoantibodies. *J Endocrinol Invest* 1995;18:9-16.
- Vyas SK, Wilkin TJ: Thyroid hormone autoantibodies and their implications for free thyroid hormone measurement. *J Endocrinol Invest* 1994;17:15-21.