

Interpretation of diagnostic test

갑상선기능항진증에서 갑상선 자가항체의 해석

가톨릭대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²의정부성모병원 내분비내과, ³서울성모병원 내분비내과

백한상^{1,2} · 임동준^{1,3}

Interpretation of Thyroid Autoantibodies in Hyperthyroidism

Han-Sang Baek^{1,2} and Dong-Jun Lim^{1,3}

¹Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; ²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu; ³Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Thyrotoxicosis is a clinical state with a variety of various etiologies that results from excess thyroid hormones, including hyperthyroidism and thyroiditis. Graves' disease (GD) is a well-known autoimmune thyroid disease that causes hyperthyroidism, and its pathogenesis is mainly driven by the thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TSHRAb), which is highly specific for GD. Measuring the TSHRAb is a fast and accurate diagnostic tool for GD and has been used to monitor disease activity and the treatment response. However, conventional TSH-binding inhibitory immunoglobulin (TBII) does not differentiate between stimulating, blocking, or neutral antibodies. In contrast, thyroid stimulatory immunoglobulin bioassays differentiate between stimulating and blocking antibodies and have comparably high sensitivity and specificity to TBII for GD. We also discuss the role of thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TgAb) in thyrotoxicosis, although they are less specific than TSHRAb for GD. TPOAb is associated with autoimmune thyroiditis, while TgAb appears with TPOAb in patients with autoimmune thyroid disease. In addition, TPOAb or TgAb may be associated with a low recurrence of GD after discontinuing anti-thyroid drugs. Clinicians should interpret thyroid autoantibodies in the context of the patient's clinical presentation and consider their implications to manage and monitor thyrotoxicosis. (Korean J Med 2023;98:132-136)

Keywords: Thyrotoxicosis; Autoimmune thyroiditis; Graves disease; Thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin; Thyroid-stimulating immunoglobulin

Received: 2023. 4. 11

Revised: 2023. 5. 10

Accepted: 2023. 5. 21

Correspondence to Dong-Jun Lim, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-3147-8022, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: ldj6026@catholic.ac.kr

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

갑상선중독증(thyrotoxicosis)은 갑상선호르몬이 혈액 내에 과다하게 분비되어 발생하는 신체의 증상 및 징후를 의미하며 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다[1]. 갑상선중독증에는 두 가지 주요 병인이 있다. 첫째는 혈액 내 갑상선 조직을 지속적으로 자극하는 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 수용체 항체(TSH receptor antibody, TSHRAb)의 증가나 TSH 수용체 돌연변이로 인하여 부적절하게 갑상선호르몬의 합성과 분비가 늘어나서 발생하는 갑상선기능항진증(hyperthyroidism)이다[2]. 둘째는 갑상선염(thyroiditis)으로, 갑상선의 염증으로 인해 갑상선 조직이 파괴되고 갑상선에서 호르몬이 유출되어 혈액 내 갑상선호르몬 농도가 높아져 갑상선중독증이 발생할 수 있다[2]. 갑상선중독증을 진단하고 치료하는 데 갑상선 자가항체의 측정은 중요한 의미를 가진다. 본 논문에서는 갑상선중독증을 진단하고 치료하는 데 사용하는 갑상선 자가항체의 측정의 의미와 해석을 정리하고자 한다.

본론

그레이브스병(Graves' disease)은 가장 잘 알려진 자가면역성 갑상선 질환 중 하나로, 갑상선기능항진증을 일으키는 대표적인 질환이다. 갑상선중독증의 다른 병인인 갑상선염 중에서 무통성 갑상선염(painless thyroiditis)과 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis) 또한 항갑상선 항체(anti-thyroid antibodies)가 연관되어 나타나는 자가면역 질환이다.

갑상선자극호르몬수용체항체(TSH receptor antibody)

갑상선자극호르몬수용체항체(TSH receptor antibody, TSHRAb)는 그레이브스병의 발병 이전에 중요한 역할을 하며, 갑상선 여포 세포의 TSH 수용체에 결합하여 갑상선호르몬의 생산과 방출을 증가시킨다[2]. 그러므로 TSHRAb는 그레이브스병과 관련된 가장 특이적인 자가항체이다[3]. 방사성 요오드 스캔과 비교하였을 때, TSHRAb는 그레이브스병에 대한 빠르고 정확한 진단을 제공한다[1,4]. 또한 혈액 내 TSHRAb를 이용하여 질병의 활성도 및 치료에 대한 반응을 모니터링할 수 있다[1].

TSH결합억제면역글로불린 측정법(TSH-binding inhibitory immunoglobulin)과 갑상선자극면역글로불린 생물발광법(thyroid stimulating immunoglobulin bioassay)

혈액 내 TSHRAb를 측정하는 데에는 크게 두 가지 방법이 이용된다[3]. 첫 번째 방법은 환자의 혈액 내 immunoglobulin G (IgG)가 TSH와 TSH 수용체 결합을 억제하는 정도를 평가하는 경쟁적결합측정법으로, 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린(TSH binding inhibitory immunoglobulin, TBII)을 측정하는 것이다. 두 번째 방법은 환자의 혈액 내 IgG가 배양된 갑상선 세포를 얼마나 자극하는지 cyclic AMP를 측정하여 판단하는 갑상선자극면역글로불린 생물학적 측정법(thyroid stimulating immunoglobulin bioassay, TSI bioassay)이다. TBII 측정법은 그레이브스병을 진단하는 데 뛰어난 민감도(98%)와 특이도(99%)를 보여준다[5]. 그러나 이 검사는 자극, 차단 혹은 중성 항체를 구분하지 못하는 한계가 있다. 반면, TSI bioassay 기술은 자극 항체와 차단 항체를 구분할 수 있다. 이 새로운 TSI bioassay 검사는 갑상선중독증에서 그레이브스병을 진단하는 데 96-97%의 민감도와 99%의 특이도를 보여주었다[1]. 해당 연구의 결과는 TSI bioassay의 양성 기준을 검사 결과에서 검체-참고 표준비율(specimen-to-reference control ratio, SRR)이 140% 이상일 경우로 정의하였을 때의 검사 정확도이다[6]. 반면 한국에서 386명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 그 기준값을 123 SRR%로 하였는데, 이때 TSI bioassay는 97%의 민감도와 97%의 특이도를 보여주었다. 이는 요오드 섭취가 높은 지역에서는 TSI bioassay의 경계값이 더 낮아져야 함을 시사한다[7].

이러한 기능성(functional) TSH 수용체 항체의 측정은 갑상선 외 증상(extra-thyroidal manifestation)에 대한 예측에도 사용될 수 있다[8]. 한국에서 진행된 101명의 환자를 대상으로 한 연구에서, TSI bioassay는 갑상선안병증(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)을 진단하는 데 85%의 민감도, 77%의 특이도를 보여주었으며 이때 경계값은 406.7 SRR%였다[9]. 또한 TSI bioassay는 항갑상선 약물(anti-thyroid drugs, ATD)을 중단할 때 그레이브스병의 재발을 예측하는 데에도 활용할 수 있다. 한국에서 진행된 연구에서 TSI bioassay의 ATD 중단 시 그레이브스병 재발 예측 민감도는 63%, 특이도는 83%였다[10]. 저자들은 219명의 그레이브스병 환자를 후향적으로 분석하였다. 이 연구에 포함된 환자들은 모두 TSI bioassay SRR 수치가 140% 미만이었어서 항갑상선제를 중단한 환자이며, 환자들 중 39.3%가 재발을 경험하였다. TSI bioassay SRR 수치 66.5%를

기준으로 하여 66.5% 이상의 TSI bioassay 값을 가진 환자는 23.8%가 약제 중단 후 2년 뒤에 재발을 경험하였으며, 66.5% 미만의 값을 가진 환자는 12.7%가 재발을 경험하였다. 더 나아가 나이, 성별, TBII 그리고 TSI bioassay를 포함하여 예측 모델을 만들었을 때 그레이브스병 재발은 민감도 57%, 특이도 71%로 예측되었다[3].

2023년 4월 현재 한국에서 TSI bioassay는 다음의 경우 급여 대상이다: 1) 갑상선중독증에서 TBII 측정만으로 그레이브스병 진단이 애매한 경우, 2) 그레이브스병에서 갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증이 반복되거나 TAO의 경과 관찰, 약제 투여 중단 전 재발 여부 평가, 3) 그레이브스병 병력이 있는 임신부의 임신 3기 및 같은 산모에서 태어난 신생아의 측정, 4) 신생아 선별 검사 결과 갑상선기능저하증이 의심되는 신생아로서 자가면역성 갑상선 질환이 있는 산모에서 태어난 경우. TSI bioassay 진단 시 1회, 추적 검사 시 연 1회 급여 인정이 된다[11].

항갑상선과산화효소항체(anti-thyroperoxidase antibody)와 항갑상선글로불린항체(anti-thyroglobulin antibody)

항갑상선과산화효소항체(anti-thyroid peroxidase antibody, TPO항체)는 갑상선호르몬의 합성에 관여하는 효소인 TPO에 대한 항체이다. 일반적으로 TPO항체는 하시모토 갑상선염과 같은 자가면역 갑상선염과 관련이 있으며 이는 보통 갑상선기능저하증으로 이어질 수 있다. 하지만 TPO항체는 70-80%의 그레이브스병 환자에서도 검출된다[12]. 항갑상선글로불린항체(anti-thyroglobulin antibody, Tg항체)는 갑상선호르몬의 단백질 전구체인 Tg에 대한 항체로 Tg항체의 증가 또한 자가면역성 갑상선염과 갑상선기능저하증의 발병 위험 증가와 관련이 있다. 보통 Tg항체는 자가면역성 갑상선 질환 환자에서 TPO항체와 함께 나타난다. 갑상선 질환의 위험 인자가 없는 정상 사람들 중 3%만이 Tg항체를 가지고 있었다.

몇몇 연구에서 TPO항체나 Tg항체가 항갑상선제 중단 이후 그레이브스병의 재발과 관계된다는 보고가 있다. 그레이브스병 환자 204명을 대상으로 한 연구에서 TPO항체가 검출되지 않은 환자가 검출된 환자보다 그레이브스병의 재발 확률이 약 2배 높았다(odds ratio, 2.21) [13]. 한국에서 진행된 후향 연구에서 TPO항체 양성인 그레이브스병 환자 38명에서 항갑상선제 치료 후 TPO항체 혹은 Tg항체의 증가는 그레이브스병의 재발 감소와 연관이 있다는 결과가 보고되었

다[14]. 언급된 연구 및 다른 몇몇 연구들에서는 높은 TPO항체 혹은 Tg항체를 가진 환자들에서 항갑상선제 치료 후 재발이 감소하거나 심지어 갑상선기능저하증으로 진행되는 것을 보였다. 이는 TPO항체 혹은 Tg항체가 높은 환자들에게서 그레이브스병이 점진적으로 만성 갑상선염으로 발전하고, 이것이 갑상선기능저하증으로 이어질 수 있음을 시사한다. 추가적인 연구가 필요하겠으나, 이러한 자가항체의 변화는 항갑상선제의 면역 조절 효과를 시사하며 자가면역 갑상선 질환의 활성 정도를 모니터링하기 위해 항체 역가의 잠재적 사용에 대한 근거를 제시한다.

증례 1. 갑상선중독증 진단 및 치료에서 갑상선 자가항체 이용 증례

47세 여자가 상기도 감염 이후 목 불편감으로 내원하였다. 목소리 변화, 열감, 식은땀, 어지러움 및 가슴 두근거림이 동반되었으며 신체 검진에서 환자의 갑상선이 커져 있었다(70-80 g). 환자의 혈압은 117/60 mmHg였고 맥박은 분당 90회로 측정되었다. 혈액 검사에서 유리T4 (free thyroxine, free T4) 수치 2.66 ng/dL (참고치, 0.82-1.76 ng/dL), TSH 0.013 μ U/mL (참고치, 0.55-4.78 μ U/mL)로 갑상선중독증이 확인되었다. 추가로 갑상선 자가항체 검사를 시행하고, 베타차단제인 프로프라놀롤 (propranolol) 60 mg으로 맥박수를 낮추었다. 수일 후 확인된 자가항체 수치는 다음과 같다: TBII 6.01 IU/L (참고치, < 1.75 IU/L), TSI bioassay 253 SRR% (참고치, < 140 SRR%), TPO항체 1,818.8 U/mL (참고치, < 60 U/mL), Tg항체 234.3 U/mL (참고치, < 60 U/mL). 환자의 임상 증상과 혈액 갑상선기능 검사 및 갑상선 자가항체 검사 결과를 토대로 그레이브스병을 진단하고 항갑상선제인 카비마졸(carbimazole) 10 mg을 시작하였다. 한 달 간격으로 추적하였을 때, 환자의 임상 증상은 호전을 보였고 free T4 수치도 호전을 보였다. 항갑상선제 치료 시작 후 24개월에, 항갑상선제는 2.5 mg까지 감량하였고, 갑상선기능은 정상이었으며(free T4, 1.04 ng/dL; TSH, 2.102 μ U/mL), TBII 수치(0.738 IU/L) 또한 정상이었다. 이에 항갑상선제 중단을 고려하여 TSI bioassay를 측정하였는데, 측정 결과 99 SRR%로 정상 참고치 이하였으나 약제 중단을 고려하였을 때는 높은 것으로 판단되어 약제를 지속하였다. 그로부터 12개월 후, 치료 시작 36개월째에 TSI bioassay가 29 SRR%로 확연히 낮아진 것을 확인하였고, 병의 활성도가 충분히 떨어진 것으로 판단되어 항갑상선제를 중단하였다. 이후 2년 동안 추적 관찰 시

병의 재발 없이 정상 갑상선 기능을 유지하였다(Fig. 1).

증례 2. 갑상선중독증 질환 감별 시 TSI bioassay의 활용 증례

68세 여자 환자가 가슴 두근거림과 손떨림 증상으로 외래 방문하였다. 환자는 하시모토 갑상선염으로 타 병원에서 처방받은 levothyroxine 100 µg을 복용 중이었다. 시행한 혈액 검사에서 free T4 수치 1.79 ng/dL (참고치, 0.82-1.76 ng/dL), TSH 0.051 µIU/mL (참고치, 0.55-4.78 µIU/mL)로 갑상선중독증이 확인되었다. TPO항체 3,259.6 U/mL (참고치, < 60 U/mL) Tg항체 2,389.2 U/mL (참고치, < 60 U/mL)로 증가되어 하시모토 갑상선염 의심되었으나, TBII 또한 38.53 IU/L (참고치, < 1.75 IU/L)로 증가되어 있었다. 이에 그레이브스병 감별을

위하여 TSI bioassay를 측정하였으며, 31% (참고치, < 140%)로 측정되었다. 이는 정상 소견으로, 환자의 갑상선중독증의 원인은 그레이브스병이 아닌 하시모토 갑상선염으로 판단되며, 증가된 TBII는 위양성으로 TSH가 정상 갑상선 세포의 TSH 수용체에 작용하는 것을 막는 차단 항체(thyroid stimulation blocking antibody, TSBAb)로 추정할 수 있었다. 이에 항갑상선제 사용 없이 levothyroxine을 50 µg으로 감량하여 추적하였다. 한 달 후 검사에서 free T4 1.08 ng/dL (참고치, 0.82-1.76 ng/dL), TSH 18.38 µIU/mL (참고치, 0.55-4.78 µIU/mL)로 갑상선기능저하증을 보여 2-3개월마다 levothyroxine을 점차 증량하였다. 이후 TBII는 21.72 IU/L까지 점차 감소되는 추세를 보였으며, 환자의 갑상선기능저하증에 대하여 갑상선호르몬을 보충하며 추적 관찰 중이다.

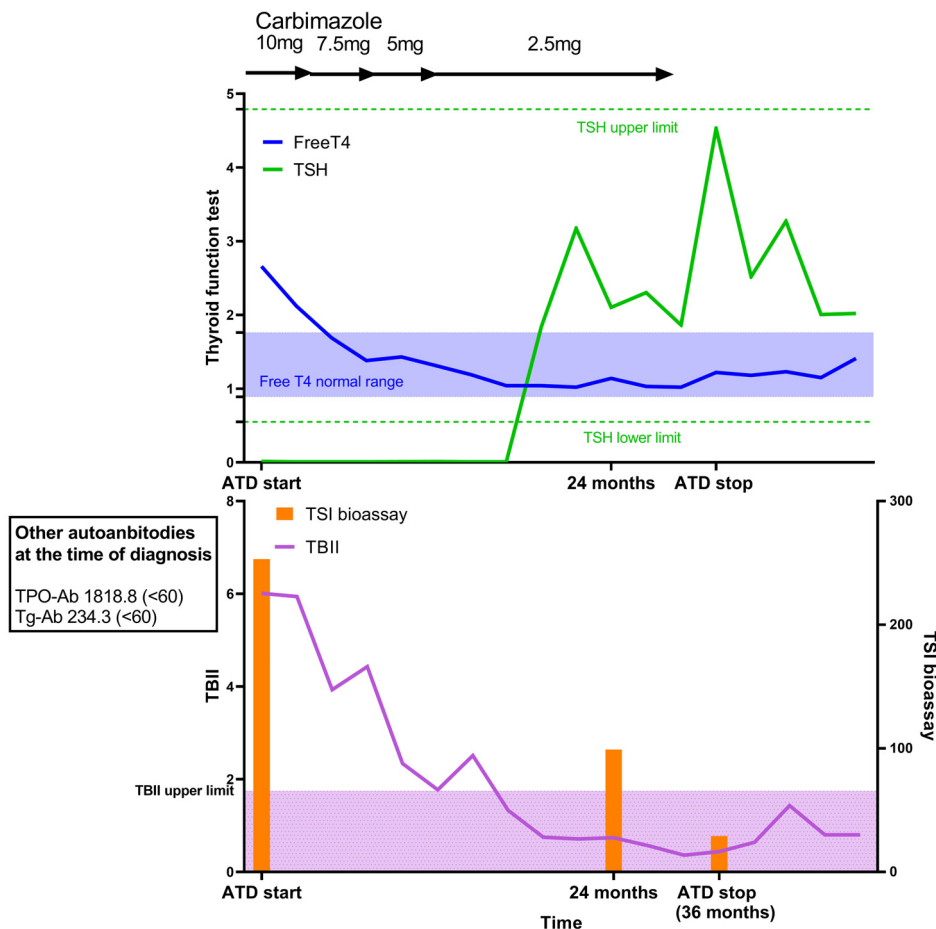


Figure 1. Changes of thyroid function tests and thyroid autoantibodies during ATD treatment in case 1 patient. TSH, thyroid stimulating hormone; Free T4; free thyroxine; ATD, anti-thyroid drug; TSI, thyroid stimulating immunoglobulin; TBII, TSH-binding inhibitory immunoglobulin; TPO-Ab, thyroperoxidase antibody; Tg-Ab, thyroglobulin antibody.

결 론

그레이브스병에서 TSHRab 측정은 진단 및 예후 예측에 중요하다. 최근 TSI bioassay 측정이 그레이브스병의 진단 및 예후를 예측하는 데 추가적인 정보를 제공하고 있다. 또한, TPO항체 혹은 Tg항체 등의 갑상선 자가항체가 환자의 임상 경과를 예측하는 데 보조적 역할을 한다. 위의 내용을 바탕으로 임상 의사는 그레이브스병에서 나타나는 환자의 다양한 임상 증상 및 상황을 고려하여 갑상선 자가항체 수치를 해석해야 한다.

중심 단어: 갑상선중독증, 자가면역 갑상선염, 그레이브스병, TSH결합억제면역글로불린, 갑상선자극면역글로불린 생물 발광법

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Study conception and design, data collection, analysis and interpretation of results, and draft manuscript preparation: Baek Han-Sang and Dong-Jun Lim. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENT

None.

REFERENCES

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American

- Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.
2. Badiu C. Williams textbook of endocrinology. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2019;15:416.
3. Baek HS, Lee J, Jeong CH, et al. The prediction model using thyroid-stimulating immunoglobulin bioassay for relapse of Graves' disease. *J Endocr Soc* 2022; 6:bvac023.
4. Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor auto-antibodies: an update. *Autoimmun Rev* 2010;10:116-122.
5. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2012;12:107-113.
6. 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;29:213-219.
7. Lee JI, Jang HW, Kim SK, et al. Diagnostic value of a chimeric TSH receptor (Mc4)-based bioassay for Graves' disease. *Korean J Intern Med* 2011;26: 179-186.
8. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extra-thyroidal disease: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:3704-3720.
9. Jeon H, Lee JY, Kim YJ, Lee MJ. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulin as a biomarker of the activity of thyroid eye disease. *Eye (Lond)* 2023;37:543-547.
10. Kwon H, Kim WG, Jang EK, et al. Usefulness of measuring thyroid stimulating antibody at the time of antithyroid drug withdrawal for predicting relapse of Graves disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31:300-310.
11. Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA). Health insurance benefit expenses (February 2022) [Internet]. Wonju (KR): HIRA, c2022 [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://repository.hira.or.kr/handle/2019.oak/2964>.
12. Cho BY. Clinical Thyroidology. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company, 2014: 139.
13. Muir CA, Jones GRD, Greenfield JR, Weissberger A, Samaras K. Thyroid peroxidase antibody positivity is associated with relapse-free survival following antithyroid drug treatment for Graves disease. *Endocr Pract* 2020;26:1026-1030.
14. Choi YM, Kwak MK, Hong SM, Hong EG. Changes in thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies might be associated with Graves' disease relapse after antithyroid drug therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34:268-274.