

## 삼요오드티로닌 자가항체가 동반된 일차성 갑상선기능저하증 1예

순천향대학교 의과대학 내과, 순천향대학교병원 내분비연구실<sup>1</sup>

박재호 · 안지훈 · 강미희<sup>1</sup> · 원종철 · 이경욱 · 김여주 · 목지오  
박형규 · 김철희 · 김상진 · 변동원 · 서교일 · 유명희

### A Case of Primary Hypothyroidism with Anti-Triiodothyronine Autoantibody

Jae Ho Park, Ji Hoon Ahn, Mi Hee Kang<sup>1</sup>, Jong Chul Won, Kyung Wook Lee, Yeo Joo Kim, Ji Oh Mok,  
Hyeong Kyu Park, Chul Hee Kim, Sang Jin Kim, Dong Won Byun, Kyo Il Suh, Myung Hi Yoo

Department of Internal Medicine and Institute of Endocrinology Research<sup>1</sup>, SoonChunHyang University Hospital

### ABSTRACT

Antithyroid hormone autoantibodies can be present in the sera of patients with thyroid and non-thyroid disorders. Antithyroid hormone autoantibodies in a patient's serum interfere with radioimmunoassay of thyroid hormones. Clinically, this interference can result in discordance between the serum thyroid hormone levels and the clinical features of the patient, which can lead to misdiagnosis or inappropriate treatment. We experienced a woman who had primary hypothyroidism with unexpectedly high concentrations of serum total triiodothyronine (T<sub>3</sub>) and free T<sub>3</sub>, and she had been treated for Graves' disease in the past. Through the use of a polyethylene glycol precipitation method, we detected the anti-triiodothyronine autoantibodies in her serum. We report on this case along with a review of the related literature. (J Kor Endocrinol Soc 21:428~432, 2006)

**Key Words:** Anti-triiodothyronine autoantibody, Hypothyroidism

### 서 론

갑상선호르몬은 혈액 내에서 대부분 티록신결합글로불린과 같은 혈청 단백질과 결합된 형태로 존재한다. Robbins 등[1]은 갑상선유두암 환자에서 감마 글로불린 내에 티록신과 결합하는 다른 결합 단백질이 있음을 보고하였고, 이어 Premachandra 등[2]이 혈청 내 갑상선호르몬에 대한 자가항체의 존재를 확인하였다. 갑상선호르몬 자가항체는 하시모토 갑상선염이나 그레이브스병, 아급성 갑상선염, 점액부종 등에서 주로 발견되고, 갑상선 질환이 없는 쇼그렌증후군, 간암, 후두암 등과 같은 질환에서도 보고되었는데[3,4], 자가항체의 유병률은 측정방법이나 대상에 따라 다양하게 보고되고 있다. 이러한 갑상선호르몬 자가항체의 존재는 갑상선

호르몬의 방사면역측정에 영향을 미치게 되어 환자의 갑상선 호르몬 농도가 너무 높게 또는 너무 낮게 측정됨으로써 환자의 임상 증상과 맞지 않고, 이에 따라 임상이가 환자에게 부적절한 진단 또는 치료를 하는 오류를 초래할 수 있다[5,6].

저자 등은 갑상선기능항진증으로 진단받은 후 항갑상선제제를 복용하고 있던 여자 환자에서 삼요오드티로닌 자가항체의 존재를 확인하여 일차성 갑상선기능저하증으로 진단한 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 레

**환 자:** 김 O O, 28세 여자

**주 소:** 전신피로감

**현병력:** 평소 건강하게 지내시던 분으로, 내원 6개월 전 발생한 전신피로감으로 타 병원 내원하여, 갑상선기능항진증으로 진단받고 항갑상선 약제를 복용하였으나, 주기적으로 시행한 갑상선기능검사에서 이상소견 관찰되어 약제 투

접수일자: 2006년 7월 25일

통과일자: 2006년 8월 25일

책임저자: 유명희, 순천향대학교병원 내분비내과

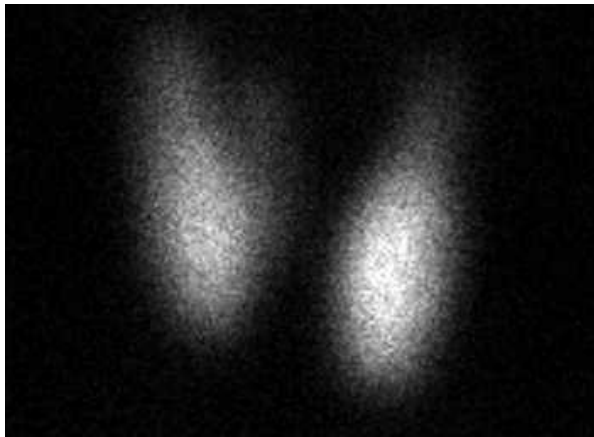


Fig. 1.  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  thyroid scan shows increased uptake of 6.9%.

여를 중단한 후 정밀 검사위해 본원 내원하였다.

**과거력 및 가족력:** 특이 사항 없음

**음주력 및 흡연력:** 없음

**진찰소견:** 의식은 명료하였고 만성 병색소견이었으며, 두 경부 소견은 경부에서 갑상선이 미만성으로 약간 커져 있었으며, 흉부 진찰에서 특이소견은 없었고, 복부 진찰에서 압통이나 반발통은 없었다.

**검사실 소견:** 타병원에서 시행한 갑상선기능검사서 총  $\text{T}_3$  800 ng/dL (정상범위; 60~190 ng/dL), 총  $\text{T}_4$  9.5  $\mu\text{g/dL}$  (4.5~11  $\mu\text{g/dL}$ ), 갑상선자극호르몬 16.2  $\mu\text{IU/mL}$  (0.25~4.0  $\mu\text{IU/mL}$ )이었고, 본원에 내원당시 총  $\text{T}_3$  > 690 ng/dL, 총  $\text{T}_4$  16.7  $\mu\text{g/dL}$ , 갑상선자극호르몬 8.4  $\mu\text{IU/mL}$ ,  $\text{T}_3$  레진섭취율은 8.2% (30~40%), 갑상선자극호르몬 수용체 항체는 4.9% (< 15%), 항미크로솜 항체 > 100 U/mL (< 0.3 U/mL), 항갑상선글로불린 항체 42.1 U/mL (< 0.3 U/mL)이었다.  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  갑상선 스캔에서 방사능 섭취의 증가가 관찰되었다(Fig. 1). 갑상선 초음파검사서 갑상선 실질이 다소 비균질적인 음영소견을 보이는 것 외에는 특이사항 없었다. 1개월 후 다시 시행한 갑상선기능검사서 총  $\text{T}_3$  > 690 ng/dL, 유리  $\text{T}_3$  > 50 pg/mL (2.0~4.25 pg/mL), 총  $\text{T}_4$  10.9  $\mu\text{g/dL}$ , 유리  $\text{T}_4$  0.8 ng/dL (0.7~2.0 ng/dL), 갑상선글로불린 농도는 23.8  $\mu\text{g/mL}$  (11.3~28.9  $\mu\text{g/mL}$ ), 갑상선자극호르몬 11.3  $\mu\text{IU/mL}$ ,  $\text{T}_3$  레진섭취율은 7.9%이었다. 전신적 갑상선호르몬 내성증후군과의 감별을 위해 시행한 갑상선자극호르몬유리호르몬 자극검사는 갑상선자극호르몬 0분 14.66  $\mu\text{IU/mL}$ , 30분 > 48  $\mu\text{IU/mL}$ , 60분 > 48  $\mu\text{IU/mL}$ , 90분 > 48  $\mu\text{IU/mL}$ , 120분 47.9  $\mu\text{IU/mL}$ 로 과장된 반응을 보였다.

총  $\text{T}_3$  및 유리  $\text{T}_3$  농도 증가에 대한 감별을 위해  $\text{T}_3$ 에 대한 자가항체의 존재를 확인하기 위하여 두 가지 방법을 사용하였다. 우선 정상 갑상선 기능을 보이는 대조군 5명과 본 증례의 혈청으로 Allan 등[7]이 이용한 침전법을 시행하였다. 증례환자와 대조군의 혈청 100  $\mu\text{L}$ 와  $^{125}\text{I}$ -표지  $\text{T}_3$  analog

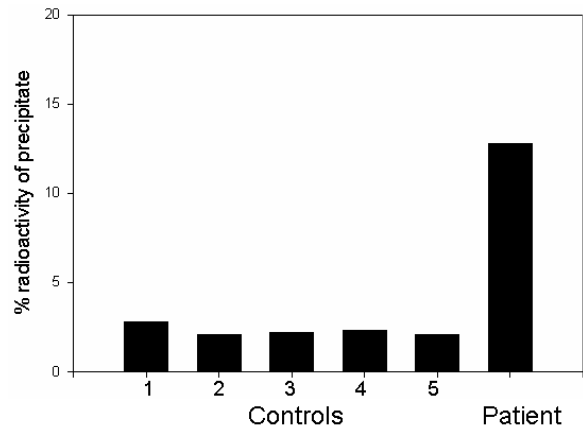


Fig. 2. Percent radioactivity of precipitate in serum by polyethylene glycol.

(CIS Bio International, France) 500  $\mu\text{L}$ 를 37°C에서 1시간 동안 처리한 후, 20% polyethylene glycol (PEG) 1 mL를 첨가하여 잘 섞은 후 3,000 rpm에서 30분간 원심분리하여 침전물의 방사능을 감마계측기로 측정하였다. 전체 방사능에 대한 침전물의 방사능을 백분율로 표시하였을 때, 증례환자의 경우 12.8%로 대조군의 평균 2.3%에 비해 증가되어 있었다(Fig. 2). 또 다른 방법은 총  $\text{T}_3$ 의 방사면역측정법에 PEG를 추가한 후 측정하였다. 즉,  $\text{T}_3$  항체가 코팅된 튜브에 증례환자의 혈청 50  $\mu\text{L}$ 와  $^{125}\text{I}$ -표지  $\text{T}_3$  analog 1 mL를 넣고 실온에서 2시간 동안 흔들어 준 후 30% PEG 1 mL를 넣고 같은 방법으로 원심분리를 시행하여 튜브의 방사능을 감마계측기로 측정하였다. 내원 당시와 1개월 후 증례환자의 총  $\text{T}_3$  농도가 모두 690 ng/dL 이상으로 측정되었는데, 각각의 혈청을 PEG를 추가한 후 측정된 결과 각각 18.8 ng/dL, 6.2 ng/dL로 측정되었다.

**치료 및 경과:** 이후 매일 티록신 50  $\mu\text{g}$  및 리오티로닌 12.5  $\mu\text{g}$ 을 투여하고, 2개월 후 갑상선기능검사를 추적한 결과 총  $\text{T}_3$  > 720 ng/dL, 유리  $\text{T}_3$  > 50 pg/mL, 총  $\text{T}_4$  14.1  $\mu\text{g/dL}$ , 유리  $\text{T}_4$  1.3 ng/dL, 갑상선자극호르몬 0.99  $\mu\text{IU/mL}$ 이었다. 환자는 현재 특별한 증상 없이 갑상선호르몬을 투여하면서 외래에서 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

갑상선호르몬 자가항체는 하시모토갑상선염, 그레이브스 병, 일차성 갑상선기능저하증 또는 점액부종, 아급성 갑상선염, 치료 후 발생한 갑상선기능항진증 등에서 나타날 수 있고, 일부에서 Waldenström's macroglobulinemia, 후두암, 간암, 소그렌증후군 등과 같은 비갑상선 질환에서도 관찰된다[4]. 갑상선호르몬 자가항체의 존재는 환자의 임상 양상이나 진찰 소견이 갑상선기능검사와 일치하지 않을 경우 의심

을 해 볼 수 있다. 이러한 차이는 갑상선호르몬 자가항체가 갑상선호르몬의 방사성면역측정법에 영향을 주기 때문에 발생한다[4,5].

국내에서도 Chung 등[8]이  $T_3$  자가항체를 동반한 하시모토갑상선염의 증례를 보고하였는데, 본 증례의 경우와 같이 총  $T_3$  및 유리  $T_3$  농도가 증가되어 있었고, 갑상선자극호르몬유리호르몬에 대한 갑상선자극호르몬의 반응이 과도하였다.  $T_3$  자가항체의 존재는 본 증례와 같이 PEG를 이용한 침전법으로 확인하였다. 갑상선호르몬 자가항체의 측정방법으로는 전기영동법, 크로마토그래피, 방사면역측정법 등이 있다. 방사면역측정법 이전에는 전기영동법이 선호되는 방법이었으나, 최근에는 간편하고 재현성이 좋은 방사면역측정법을 가장 많이 사용하고 있다. 방사면역측정법은 환자의 혈청과 방사능이 표지된  $T_3$  또는  $T_4$ 를 혼합한 후 PEG로 감마글로불린을 침전시키거나, 이차항체를 이용하는 방법 또는 유리 방사성 갑상선호르몬을 dextran-coated charcoal에 흡착하는 방법 등이 있다[4]. 이러한 방법들은 환자 혈청의 자가항체 중 일부분만 탐지할 수 있다는 한계가 있다. 이러한 단점을 극복하기 위해 환자의 혈청을 산으로 처리하여 유리된 갑상선호르몬을 dextran-coated charcoal에 흡착시키고 알칼리로 다시 혈청을 중화시킨 후 방사능이 표지된 갑상선호르몬을 혼합하는 방법을 사용할 수 있다[9]. 본 증례의 경우 PEG 침전법에서 대조군에 비해 침전물의 방사능이 상대적으로 높아 자가항체의 존재를 확인할 수 있었다. 또한 방사면역측정법에서 매우 높게 측정되었던 총  $T_3$  농도가 PEG를 추가한 후에는 농도가 오히려 감소하였는데, 이것은 PEG에 의한 침전물 내에  $^{125}\text{I}$ -표지  $T_3$  analog가 있음을 보여주므로 증례환자의 혈청에  $^{125}\text{I}$ -표지  $T_3$  analog와 결합하는 자가항체가 존재함을 간접적으로 확인할 수 있다.

갑상선호르몬 자가항체의 생성기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 갑상선호르몬 자체는 합텐으로 유리 형태로는 면역원성이 아니기 때문에 알부민과 같은 거대분자와 결합하여 항체를 형성하는 것으로 알려져 있다[10]. 이러한 거대 분자의 존재가 갑상선호르몬 자가항체의 생산에는 필수적이다. 그동안 많은 연구자들이 항갑상선글로불린 항체와 갑상선호르몬 자가항체와의 관련성을 주장하였는데, 그 이유는 거대 분자 중 하나인 갑상선글로불린은 티록신이나 삼요오드티로닌 등을 다량 포함하고 있으며, 항갑상선글로불린 항체를 가지고 있는 자가면역성 갑상선질환 환자에서 갑상선호르몬 자가항체가 흔히 검출된다는 점에서 갑상선글로불린이 자가항체 형성에 중요한 역할을 할 것으로 생각되기 때문이다. 본 증례에서도 환자의 항갑상선글로불린 항체는 지속적으로 높게 측정되었다. 항갑상선글로불린 항체가 갑상선 질환이 없는 건강한 사람에서도 발견되고, 악성빈혈, 쇼그렌증후군, 류마티스관절염 등 자가면역 질환에서 항갑상선글로불린 항체의 발생률이 매우 높다는 점에서 갑상선 질환이 없는 환

자에서 발견되는 갑상선호르몬 자가항체의 항원이 갑상선글로불린일 가능성이 높다[11].

반면 삼요오드티로닌 자가항체가 발견된 환자의 혈청에서 항갑상선글로불린 항체가 음성으로 나타나는 경우도 발견되어[12] 갑상선글로불린이 아닌 혈장단백과 갑상선호르몬의 다른 결합체가 갑상선호르몬 자가항체의 항원으로 작용할 가능성도 있다. 이 경우 직접적인 증거는 발견되지 않았으나, 삼요오드티로닌이 면역글로불린과 결합하여 항원으로 작용할 가능성이 있다. 갑상선호르몬 자가항체 형성 기전은 아직 확실하지 않은 상태이나, 갑상선글로불린이 자가항체 형성을 촉진하는 항원일 것으로 생각되고 있다.

갑상선호르몬 자가항체를 가진 환자는 임상 증상과 갑상선기능검사 결과와의 차이로 대부분 발견된다. 이러한 차이는 갑상선호르몬 자가항체가  $T_3$ 나  $T_4$ 의 방사면역측정법에 영향을 주기 때문에 발생한다. 갑상선 항체가 튜브에 미리 코팅된 상태에서 환자의 자가항체는 코팅된 항체와  $^{125}\text{I}$ 가 표지된 갑상선호르몬과의 결합하는 과정에서 서로 경쟁하게 된다. 따라서 갑상선호르몬 자가항체의 존재는 코팅된 항체에 결합되는 방사능을 감소시켜 갑상선호르몬 농도가 실제보다 높게 나오게 한다. 갑상선호르몬 자가항체가 방사면역측정법에 영향을 미치는 정도는 자가항체의 결합력이나 농도 등을 반영한다. 갑상선호르몬 자가항체로 인해 환자의 임상 양상과 갑상선 검사 결과와의 불일치가 발생할 수 있다.

비정상적인  $T_3$ 나  $T_4$  농도를 보이는 환자에서 갑상선호르몬 자가항체가 발견된 경우에는  $T_3$  또는  $T_4$  증독증, 갑상선호르몬 내성증후군[13,14], 또는 정상갑상선기능 고티록신혈증(euthyroid hyperthyroxinemia)[15] 등을 감별해야 한다. 진단을 위해서는 환자의 임상 증상 평가와 함께 기저 갑상선자극호르몬 농도 측정 또는 갑상선자극호르몬유리호르몬 자극 후 갑상선자극호르몬 반응을 평가할 필요가 있는데, 그 이유는 갑상선호르몬 자가항체에 의한 너히수체-갑상선 축 되먹이기 기전의 장애는 아직까지 보고가 없는 상태이기 때문이다. 본 증례에서는 임상적으로 갑상선기능항진증이 의심되지 않는 상태에서 총  $T_4$  및 유리  $T_4$  농도는 정상인 반면 총  $T_3$  및 유리  $T_3$  농도만 증가되어 있고, 갑상선자극호르몬유리호르몬 자극검사에서 과도한 갑상선자극호르몬 반응을 보여 갑상선호르몬 내성증후군을 배제하고 삼요오드티로닌에 대한 자가항체의 존재 가능성을 의심할 수 있었다.

갑상선호르몬 자가항체가 있는 환자에서의 치료 원칙은 자가항체가 없는 갑상선기능항진증이나 저하증 환자의 치료와 다르지 않다[4]. Nakamura 등[16]은 갑상선호르몬 자가항체가 있는 하시모토 갑상선염이 있는 두 자매에서 티록신으로 치료하였는데, 치료 용량은 자가항체가 없는 환자에서의 용량과 차이가 없었다. 자가항체를 동반한 하시모토 갑상선염 환자에서 프레드니손 치료 후 갑상선호르몬 자가항체와 항갑상선글로불린 항체의 역가가 감소하였다는 보고가 있다

[17]. 반면 자가항체를 동반한 그레이브스병 환자에서 프레드니손 치료 전후 자가항체 역가의 차이가 없었다는 보고도 있다[18]. 자가항체를 동반한 하시모토 갑상선염 환자에서 티록신 투여 후 자가항체 역가가 감소하는데, 그 이유는 갑상선호르몬 자가항체가 혈청에서 사라지지는 않지만 갑상선기능의 호전으로 자가항체의 제거가 단축되기 때문이다[19].

본 증례는 일차성 갑상선기능저하증 환자에서  $T_3$ 에 대한 자가항체의 존재를 확인하였고, 갑상선호르몬 투여 후 환자는 현재 갑상선 기능을 정상으로 유지하고 있으며, 향후 갑상선 기능에 대한 경과 관찰이 필요하리라 생각된다.

## 요 약

갑상선호르몬 자가항체의 존재는 갑상선호르몬의 방사면역측정법에 영향을 미칠 수 있다. 갑상선호르몬 자가항체로 인하여 방사면역측정법에 의한 갑상선호르몬 농도 측정이 환자의 임상증상과는 맞지 않게 부정확하게 될 수 있어 임상의가 환자에게 잘못된 진단을 하거나 부적절한 치료를 할 수 있다. 따라서 환자의 갑상선호르몬 농도가 임상 증상과 일치하지 않는 경우에는 자가항체의 존재 가능성을 고려하는 것이 필요하다. 저자들은 임상 증상에 비해 부적절하게 높은 총  $T_3$  및 유리  $T_3$  농도를 보이는 여자 환자에서 시행한 자가항체 검사에서 혈청 내 삼요오드티로닌 자가항체의 존재가 확인된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Robbins J, Rall JE, Rawson RW: An unusual instance of thyroxine-binding by human serum gamma globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 16:573-579, 1956
- Premachandra BN, Ray AK, Hirata Y, Blumenthal HT: Electrophoretic studies of thyroxine and triiodothyronine binding by the sera of guinea pigs immunized against thyroglobulin. *Endocrinology* 73: 135-144, 1963
- Rodriguez-Espinosa J, Gomez-Gerique JA, Ordonez-Lianos J, Soldevila-Bosch J, Concustella-Bas E: Circulant anti-triiodothyronine antibodies in a patient with Graves' disease: effects on measurement of  $T_3$  with different RIA procedures. *Clin Chim Acta* 106: 173-181, 1980
- Sakata S, Nakamura S, Miura K: Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine. Implications in diagnosis, thyroid function, treatment, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 103:579-589, 1985
- Rodriguez-Espinosa J, Ordonez-Lianos J, Gomez-Gerique JA, Mora J: Anti-triiodothyronine autoantibodies interfere with two recently commercialized radioimmunoassays for free triiodothyronine. *Clin Chem* 30:151-152, 1984
- Beck-Peccoz P, Romelli PB, Cattaneo MG, Faglia G, White EL, Barlow JW, Stockigt JR: Evaluation of free thyroxine methods in the presence of iodothyronine-binding autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 58: 736-739, 1984
- Allan DJ, Murphy F, Needham CA, Barron N, Wilkins TA, Midgley JE: Sensitive test for thyroid hormone autoantibodies in serum. *Lancet* 320:824, 1982
- Chung YE, Han JH, Lee SJ, Min WK, Park KY, Park KK, Moon DH, Ahn IM: A case of Hashimoto's thyroiditis with anti-triiodothyronine autoantibody. *J Kor Soc Endocrinol* 16:245-251, 2001
- Nakamura S, Murayama M, Kojima N, Kamikubo K, Sakata S, Yasuda K, Miura K: Thyroid hormone autoantibodies in Hashimoto's disease and Graves' disease. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 59:1597-1607, 1983
- Erregragui K, Cheillan J, Defoort JP, Prato S, Fert V: Autoantibodies to thyroid hormones: the role of thyroglobulin. *Clin Exp Immunol* 105:140-147, 1996
- Volpe R: Lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis. In: Werner SC, Ingbar SH ed. *The Thyroid*. p998, New York, Harper & Row, 1978
- Hehrmann R, Hoffken B, von zur Muhlen A, Creutzig H, Thiele J, Hesch RD: Anti-thyroid hormone autoantibodies under experimental and clinical conditions. *Horm Metab Res* 9:326-332, 1977
- Refetoff S: Syndromes of thyroid hormone resistance. *Am J Physiol* 243:E88-98, 1982
- Wortsman J, Premachandra BN, Williams K, Burman KD, Hay ID, Davis PJ: Familial resistance to thyroid hormone associated with decreased transport across the plasma membrane. *Ann Intern Med* 98:904-909, 1983
- Borst GC, Eil C, Burman KD: Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 98:366-378, 1983
- Nakamura S, Fushimi K, Okuyama M, Miura K: A study on anti- $T_3$  and anti- $T_4$  autoantibodies found in two sisters with juvenile hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 58:9-23, 1982
- Ochi Y, Shiomi K, Hachiya T, Yoshimura M,

- Miyazaki T: Immunological analysis of abnormal binding of thyroid hormone in the gamma-globulin. J Clin Endocrinol Metab 35:743-752, 1972
18. Sakata S, Komaki T, Nakamura S, Kamikubo K, Takakuwa K, Kametani M, Tokimitsu N, Miura K: A case of Graves' disease with anti-triiodothyronine antibodies. Endocrinol Jpn 32:181-188, 1985
19. Geola FL, Hershman JM, Reed AW, Premachandra BN: Circulating thyroid hormone autoantibodies in a hypothyroid patient: effect on thyroxine metabolic clearance rate. J Clin Endocrinol Metab 41:580-586, 1981