

## 산후 갑상선염을 배제한 무통성 갑상선염의 임상경과에 따른 갑상선 자가항체의 변화

충남대학교 의과대학 내과학교실, 을지대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>

이인석 · 조영석<sup>1</sup> · 구본정 · 송민호 · 김영건 · 노흥규

### Change in Thyroid Autoantibodies According to the Clinical Course of Painless Thyroiditis Excluding Postpartum Thyroiditis

Ihn Suk Lee, Young Suk Jo<sup>1</sup>, Bon Jeong Ku, Minho Shong, Young Kun Kim, Heung-kyu Ro

*Department of Internal Medicine, Chungnam National University, College of Medicine; and  
Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Eulji University, College of Medicine*

#### ABSTRACT

**Background:** Painless thyroiditis is characterized by painless, destructive inflammation of the thyroid gland. Although thyroid autoantibodies are frequently detected in patients suffering from this condition, the clinical significance of these antibodies is not well understood. Therefore, this study was conducted to investigate the relationship between thyroid function and thyroid autoantibodies in painless thyroiditis according to clinical course.

**Methods:** Patients proven to have painless thyroiditis were retrospectively included in this study. We analyzed their clinical features, thyroid function and titers of thyroid autoantibodies according to clinical course, which was divided into three phases; thyrotoxic, hypothyroid and recovery.

**Results:** Of the 21 patients included in this study, 2 were male and 19 were female. During the thyrotoxic phase, the mean free T<sub>4</sub> concentration was 4.03 (2~6.8) ng/mL and the mean concentration of thyroid stimulating hormone (TSH) was 0.02 (0.01~0.07) U/mL. In addition, the titer of antithyroglobulin antibody and antithyroid peroxidase antibody was 298 (4.8~995) U/mL and 3318 (0.1~25280) U/mL, respectively during this phase. During the hypothyroid phase, the mean TSH was 16.3 (4.3~49.5) U/mL and was found to be positively correlated with the level of free T<sub>4</sub> observed during the thyrotoxic phase ( $r = 0.523$ ,  $P = 0.031$ ). During the recovery phase, the titer of antithyroglobulin antibody was significantly reduced to 180 (38~487) U/mL when compared with the titer taken during the thyrotoxic phase ( $P = 0.016$ ). Additionally, during the hypothyroid phase, patients found to have antithyroid peroxidase antibody had a higher titer of TSH than those that did not (23.9 (6.5~49.5) vs. 11.2 (5.3~18.2) U/mL,  $P = 0.004$ ).

**Conclusion:** The titer of free T<sub>4</sub> and the presence of antithyroid peroxidase observed during the thyrotoxic phase were related to the titer of TSH during hypothyroid phase. Additionally, the titer of antithyroglobulin antibody was significantly reduced during the recovery phase. (J Korean Endocr Soc 23:245~252, 2008)

**Key Words:** autoimmune thyroiditis, anti thyroglobulin antibody, thyroid microsomal antibody

접수일자: 2008년 2월 21일

통과일자: 2008년 5월 13일

책임저자: 노흥규, 충남대학교 의과대학 내과학교실

## 서 론

자가면역성 갑상선염은 아급성 림프구성 갑상선염과 만성 림프구성 갑상선염으로 분류된다. 무통성 갑상선염(painless thyroiditis)은 임상 경과가 아급성 갑상선염(subacute thyroiditis, subacute granulomatous thyroiditis)과 유사하나 갑상선에 동통 및 압통이 없는 점이 다르다[1,2]. 또한, 아급성 갑상선염은 육아종성 염증이 주요 병리소견인데 반하여 무통성 갑상선염은 림프구 및 형질 세포의 침윤이 현저하고, 갑상선 자가항체가 검출되는 예가 많아서 하시모토 갑상선염의 한 변형으로 생각되고 있다[3,4].

무통성 갑상선염은 급성기인 갑상선중독증기가 환자의 약 40%에서 나타나나 안구병증이 없고 갑상선자극호르몬 수용체 항체(anti-thyroid stimulating hormone receptor antibody)가 검출되지 않아 그레이브스병(Graves' disease)과 감별된다[5~7]. 갑상선중독증기는 수개월 지속되는데 평균 지속기간은 약 3개월이며, 이후 정상으로 회복되지만 환자의 약 40%에서 갑상선기능저하기를 거친다[5~8]. 갑상선기능저하기는 4~16주 지속되는데 약 20%에서 영구적인 갑상선기능저하로 이행되기도 한다[9]. 환자의 약 50%에서 갑상선 자가항체인 항갑상선과산화효소항체(anti-thyroidperoxidase antibody)가 검출되며, 항갑상선글로불린항체(anti-thyroglobulin antibody)는 25%에서 검출된다[10,11].

앞서 언급한 바와 같이 무통성 갑상선염은 자가항체가 흔하게 검출되어 하시모토 갑상선염의 한 변형으로 이해되고 있다. 그러나 무통성 갑상선염에서 갑상선 자가항체에 의한 갑상선 파괴 기전 및 호르몬 누출 과정은 불명확한 상태이며, 임상경과와의 연관성도 규명되어 있지 않은 상태이다[10,12~14]. 또한, 최근 들어 방사면역측정법의 보편화로 갑상선 자가항체 측정법의 민감도와 특이도가 크게 향상되었으나, 국내에서 이들 갑상선 자가항체의 임상적 의의에 대한 재조명이 이루어지지 않고 있는 실정이다. 이에 저자들은 무통성 갑상선염으로 진단받은 환자들의 임상경과에 따른 갑상선 기능의 변화를 관찰하고 갑상선 자가항체의 변화 추이를 분석하여 그 연관성을 확인해 보고 선행 연구결과와 비교하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2005년 1월부터 2006년 12월까지 충남대학병원에서 임상증상, 검사실 소견 및 핵의학 스캔 등을 통해 무통성 갑상선염으로 진단을 받고 갑상선중독증기에서 갑상선기능저하기를 거쳐 정상 갑상선 기능으로 회복된 21명을 대상으로 후향적 분석을 수행하였다. 무통성 갑상선염은 일시적인 갑상선중독증기를 거치며, 갑상선 스캔상 섭취율이 감소되어

있고, 갑상선에 동통 및 압통이 없으며, 갑상선호르몬 보충요법 등의 기왕력이 없는 경우로 진단하였다. 산후 갑상선염을 배제하기 위하여 최근 1년 이내에 출산 또는 유산의 기왕력이 있는 환자나 경구 피임약을 포함한 여성호르몬 보충요법을 시행 받고 있는 환자는 제외하였다. 21명 중 12명이 갑상선기능저하기에 갑상선호르몬 보충요법을 받았다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 병력 및 이학적 소견

갑상선 중대 및 압통의 여부와 갑상선 중독 증상의 유무를 검토하였다.

#### 2) 임상경과

혈청 유리 T<sub>4</sub>가 상승된 시기를 갑상선중독증기로, 갑상선자극호르몬이 상승된 시기를 갑상선기능저하기로 정의하였다.

#### 3) 말초혈액검사 및 갑상선기능검사

갑상선중독증기, 갑상선기능저하기 및 회복기 시기에서의 혈청 T<sub>4</sub>, 유리 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, 갑상선자극호르몬 및 기간을 조사하였다. 혈청 T<sub>4</sub>는 RIA-gnost T<sub>4</sub> (CIS bio international, France)를 사용하여 측정하였고, 혈청 유리 T<sub>4</sub>도 RIA-gnost Free T<sub>4</sub> (CIS bio international)를 사용하여 측정하였다. 혈청 T<sub>3</sub>는 RIA-gnost T<sub>3</sub> (CIS bio international)를 사용하여 측정하였고, 갑상선자극호르몬도 RIA-gnost hTSH (CIS bio international)를 사용하여 Sandwich 원리의 화학발광법(Sandwich chemiluminescence immunoassay)으로 측정하였다. 정상 범위는 각각 T<sub>4</sub> 6.0~11.8 ug/mL, 유리 T<sub>4</sub> 0.7~1.9 ng/mL, T<sub>3</sub> 0.7~1.9 ng/mL, 갑상선자극호르몬은 0.25~4.0 U/mL였다.

#### 4) 항갑상선 자가항체 및 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린

항갑상선과산화효소항체는 상품화된 키트(R.S.R.Ltd, Cardiff, Wales, UK)를 사용하여 측정하였고 항갑상선글로불린항체는 RIAENco TgAb (Zentech, Belgium)를 사용하여 측정하였으며, 정상 범위가 각각 항갑상선과산화효소항체는 0~8 U/mL이고, 항갑상선글로불린항체는 0~30.0 U/mL이었다. 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린은 상품화된 키트(R.S.R.Ltd.)를 이용하여 측정하였고 백분율로 표시하여 15% 이상을 양성으로 판정하였다.

#### 5) 갑상선 스캔 및 방사능 섭취율 검사

갑상선 스캔은 <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>을 핵종으로 사용하였으며 시행하였고, 방사능 섭취율을 측정하였다.

### 3. 통계분석

모든 통계분석은 SPSS for Window 12.0을 사용하였으며 연속변수는 평균값  $\pm$  표준편차 또는 평균값(최저값 - 최고값)으로 표기하였다. 갑상선호르몬 및 갑상선 자가항체의 변화를 분석하기 위해 paired t-test 및 repeated measures ANOVA를 이용하였으며 항갑상선과산화효소항체의 유무에 따른 임상인자 분석을 위해서는 Mann-Whitney U-test를 시행하였고, *P*-value가 0.05 미만인 경우를 의미 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 무통성 갑상선염의 임상 경과

충남대학병원에서 2005년 1월부터 2006년 12월까지 무통성 갑상선염으로 진단을 받은 환자는 총 81명이었으며, 갑상선중독증기로 내원하여 갑상선기능저하기를 걸쳐 정상 갑상선 기능으로 회복한 21명을 선정하였다. 21명 중 남자는 2명, 여자는 19명으로 남녀비는 1:9.5이었다. 발병 연령은  $37 \pm 9$ 세였으며 17명(81.0%)은 30~40대에 발병하였다. 증상을 살펴보면 갑상선종(goiter)이 12명(57.1%)으로 가장 많았고 각각 5명(23.8%)에서 피로감, 심계항진이 있었다. 4명(19%)에서 체중감소가 있었으며 평균 감소량은  $4.0 \pm 1.4$  kg이었다(Table 1). 갑상선스캔검사를 시행하였던 19명 중 13명(68.4%)이  $0.55 \pm 0.15\%$ 로 전반적인 방사능 섭취 감소를 보였다. 2명(10.5%)에서 정상 크기를 보였고, 섭취율은  $0.90 \pm 0.28\%$ 를 보였고, 4명(21.1%)에서 미만성 갑상선 비대를 보였고, 섭취율은  $0.93 \pm 0.44\%$ 이었다. 나머지 13명의 환자들은 방사능 섭취 감소로 인하여 갑상선 종대 유무를 판정할 수 없었다. 평균 방사능 섭취율은  $0.67 \pm 0.28\%$ 이었다(Table 1).

### 2. 임상경과에 따른 갑상선기능검사 및 갑상선 자가항체의 변화

내원 시 일반혈액검사에서 백혈구수치는  $5,173 \pm 1,399$  /uL였고 혈색소수치는  $12.3 \pm 0.5$  g/dL이며 적혈구 침강 속도는  $8.3 \pm 5.5$  mm/h이었으며 모두 정상 범위에 있었다. 간 기능검사상 AST  $31.2 \pm 19.4$  IU/L, ALT  $40.6 \pm 24.9$  IU/L으로 6명(28.6%)에서 증가가 있었다(Table 1).

갑상선기능검사에서 유리 T<sub>4</sub>는 4.03 (2~6.8) ng/mL, T<sub>3</sub>는 2.12 (1.3~3.9) ng/mL, 갑상선자극호르몬은 0.02 (0.01~0.07) U/mL이었다. 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린은 4.5 (-6~12)%로 모두 음성이었다. 항갑상선글로불린항체는 298 (4.8~995) U/mL이었으며 20명에서 양성이고 음성인 1명에서도 갑상선기능저하기에서 양성으로 전환되었다. 항갑상선과산화효소항체는 3,318 (0.1~25,280) U/mL이었으며 13명(62%)에서 양성이었다(Table 2). 평균 2 (1~6)개월의 갑상선중독증기를 지난 환자들은 갑상선기능저하기로 이행되었다. 이 시기의 유리 T<sub>4</sub>농도는 0.57 (0.1~1.1) ng/mL, 갑상선자극호르몬농도는 16.3 (4.3~49.5) U/mL이었다. 항갑상선글로불린항체농도는 336 (67~1,356) U/mL이었으며 모두 양성이었다. 항갑상선과산화효소항체농도는 4,900 (0.1~27,130) U/mL이었으며 내원 당시 음성이었던 환자들의 양전화는 일어나지 않았다. 갑상선기능저하기의 기간은 4.6 (1~15) 개월이었다(Table 2). 21명 중 12명은 갑상선호르몬 보충요법을 시행 받았으며 복용기간은 평균 3.3 (1~8)개월이었으며 복용중단 후 회복기까지 평균 3.0 (1~9)개월이 걸렸다. 회복기의 유리 T<sub>4</sub>농도는 1.2 (0.8~1.7) ng/mL, 갑상선자극호르몬의 농도는 2.56 (1.5~3.9) U/mL였다. 본 연구에 포함된 모든 환자들은 일시적인 갑상선기능저하기를 거쳐 정상 갑상선 기능을 회복하였다. 항갑상선 글로불린항체농도는 180 (38~487) U/mL이었고 항갑상선과산화효소항체농도는 2,012 (0.1~9902) U/mL이었다. 무통성 갑상선염의 총 이환 기간

**Table 1.** Clinical characteristics and laboratory findings of the patients in thyrotoxic phase

Sex (M:F)	2:19
Mean Age (years)	37 $\pm$ 9
Presenting Symptoms (Case number (%))	
Goiter	12/21 (57.1%)
Fatigue	5/21 (23.8%)
Palpitation	5/21 (23.8%)
Weight loss	4/21 (19.0%)
WBC (/uL)	5,173 $\pm$ 1399*
Hemoglobin (g/dL)	12.3 $\pm$ 0.5*
AST (IU/L)	31.2 $\pm$ 19.4*
ALT (IU/L)	40.6 $\pm$ 24.9*
ESR (mm/h)	8.3 $\pm$ 5.5*
RATcU (%)	0.67 $\pm$ 0.28*

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ESR, erythrocyte sedimentation rate; RATcU, radioactive <sup>99</sup>mTcO<sub>4</sub><sup>-</sup> uptake; WBC, white blood cell count; \* Data are presented as mean  $\pm$  SD.

**Table 2.** Changes of thyroid function and titers of thyroid auto-antibodies according to clinical course

Laboratory finding	Thyrotoxic phase	Hypothyroid phase	Recovery phase	P value <sup>†</sup>
Free T <sub>4</sub> (ng/mL)	4.03 (2~6.8)	0.57 (0.1~1.1)	1.2 (0.8~1.7)	0.00
T <sub>4</sub> (ug/dL)	17.4 (13.9~22.4)	6.7 (2.9~10.9)	9.7 (7.6~11.8)	0.00
T <sub>3</sub> (ng/mL)	2.12 (1.3~3.9)	1.0 (0.6~1.5)	1.1 (0.8~1.6)	0.00
TSH (U/mL)	0.02 (0.01~0.07)	16.3 (4.3~49.5)	2.56 (1.5~3.9)	0.00
TBII (%)	4.5 (-6~12)	nd	nd	
Anti-TG Ab (U/mL)	298 (4.8~995)	336 (67~1,356)	180 (38~487)	0.04
Anti-TPO Ab (U/mL)	3,318 (0.1~25,280)	4,900 (0.1~27,130)	2,012 (0.1~9,902)	0.32
Duration (month)	2.0 (1~6)	4.6 (1~15)	7.3 (3~18) <sup>*</sup>	

Anti-TG Ab, anti-thyroglobulin antibody; Anti-TPO Ab, anti-thyroid peroxidase antibody; nd, not determined; TBII, thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin; TSH, thyroid stimulating hormone. All data are presented as mean value (minimum value-maximum value). \* This data means total duration from initial visit to euthyroid state. † P-values were calculated by repeated measures ANOVA test.

**Table 3.** Correlation between TSH in hypothyroidism and thyroid function and thyroid auto-antibodies in thyrotoxicosis

	TSH in hypothyroidism	
	r	P
Thyrotoxicosis		
Free T <sub>4</sub>	0.523	0.03
T <sub>3</sub>	0.201	0.41
TSH	-0.119	0.61
Anti-TG Ab	0.153	0.52
Anti-TPO Ab	0.351	0.20
TBII	0.156	0.56

Anti-TG Ab, anti-thyroglobulin antibody; Anti-TPO Ab, anti-thyroid peroxidase antibody; TSH, thyroid stimulating hormone; TBII, thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin.

은 7.3 (3~18)개월이었다(Table 2).

### 3. 갑상선중독증기의 유리 T<sub>4</sub>농도와 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 농도와의 연관성

임상경과에 따른 유리 T<sub>4</sub>와 갑상선자극호르몬의 농도 및 갑상선자가항체의 변화를 확인한 저자들은 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬과 연관이 있는 요인을 찾기 위해 갑상선 중독증기에 시행한 갑상선기능검사 및 갑상선 자가항체들과 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬과의 상관관계를 분석하였다. 본 상관분석에서 T<sub>4</sub>, 갑상선자극호르몬, 항갑상선글로불린항체, 항갑상선과산화효소항체 및 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린 등의 농도는 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬과는 연관성이 없음을 알 수 있었다(Table 3). 그러나 갑상선중독증기의 유리 T<sub>4</sub>농도와 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 농도는 양의 상관관계를 가짐을 확인할 수 있었다( $r = 0.523$ ,  $P = 0.031$ , Table 3, Fig. 1).

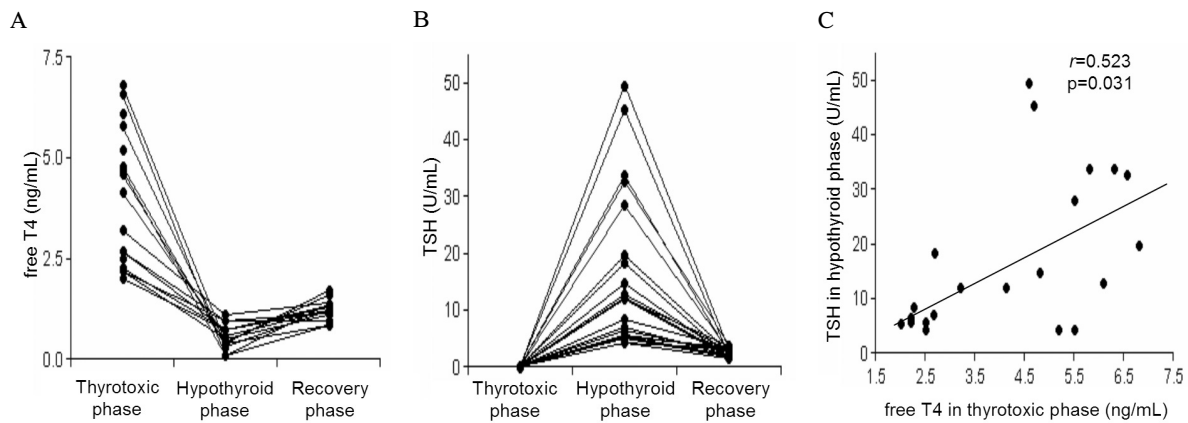
### 4. 임상경과에 따른 갑상선 자가항체의 변화

유리 T<sub>4</sub>농도와 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 농도가 양의 상관관계를 가짐을 확인한 저자들은 갑상선 자가항체들의 변화추이를 분석하였다(Fig. 2). 항갑상선글로불린항체의 경우 갑상선중독증기에는 298 (4.8~995) U/mL이

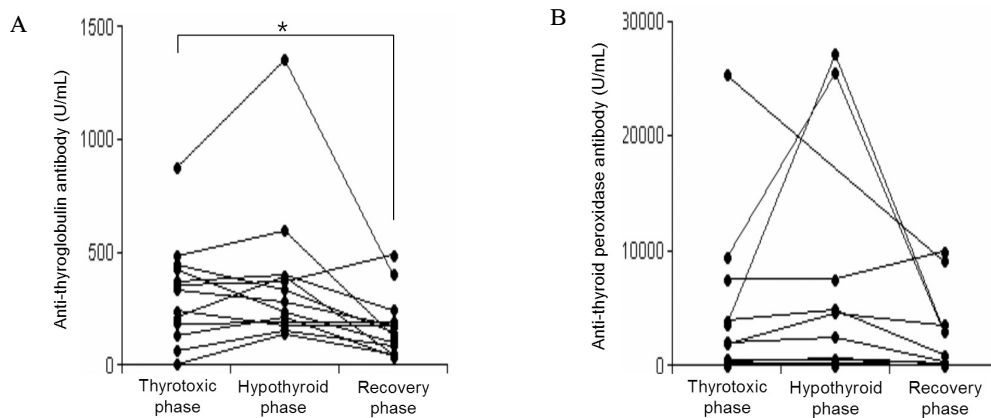
였으며 갑상선기능저하기에는 336 (67~1,356) U/mL으로 차이가 없었다. 그러나 정상 갑상선 기능을 회복한 상태에서 항갑상선글로불린항체는 180 (38~487) U/mL로 갑상선 중독증기와 비교하여 의미 있게 감소함을 알 수 있었다( $P = 0.016$ , Fig. 2A). 그러나 13명에서 양성을 보인 항갑상선과산화효소항체의 경우에는 임상경과에 따른 농도의 변화를 확인할 수 없었다(Fig. 2B). 각 시기의 갑상선 자가항체와 갑상선호르몬 수치 및 평균 이환 기간 사이에서는 연관성이 없었다(data not shown).

### 5. 항갑상선과산화효소항체의 유무에 따른 임상인자의 비교

임상경과에 따른 항갑상선과산화효소항체의 농도의 변화가 없음을 확인한 저자들은 항갑상선과산화효소항체가 양성인 군과 음성인 군으로 구분하여 양군의 임상인자를 비교하였다(Table 4). 갑상선중독증기의 유리 T<sub>4</sub>농도와 갑상선자극호르몬의 농도 및 무통성 갑상선염의 유병기간 등에서는 양군에서 차이가 없었으나, 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 농도는 양 군에서 유의하게 차이가 있으며 항갑상선과산화효소항체 양성군에서 23.9 (6.5~49.5) U/mL로 음성군의 11.2 (5.3~18.2) U/mL보다 높음을 알 수 있었다( $P = 0.004$ ).



**Fig. 1.** The correlation between free T<sub>4</sub> in thyrotoxic period and thyroid stimulating hormone (TSH) in hypothyroid phase. A and B. Changes of free T<sub>4</sub> (A) and TSH (B) according to clinical course. C. Positive linear relationship between free T<sub>4</sub> in thyrotoxic period and TSH in hypothyroid phase ( $r$  = correlation coefficient).



**Fig. 2.** Changes of anti-thyroglobulin antibody (A) and anti-thyroid peroxidase antibody (B) according to clinical course of painless thyroiditis.  $P$ -values were calculated by paired  $t$ -test. \*  $P$ -value < 0.05.

**Table 4.** Clinical characteristics according to presence or absence of anti-thyroid peroxidase antibody

Laboratory finding	Presence (n = 13)	Absence (n = 8)	$P$ -value*
Initial Free T <sub>4</sub> (ng/mL)	4.41 (2.2~6.8)	2.97 (2~4.8)	0.16
Initial TSH (U/mL)	0.03 (0.01~0.07)	0.02 (0.01~0.05)	0.8
Lowest Free T <sub>4</sub> (ng/mL)	0.46 (0.1~0.95)	0.76 (0.3~1.1)	0.08
Highest TSH (U/mL)	23.9 (6.5~49.5)	11.2 (5.3~18.2)	0.004
Duration (month)	8 (2~10)	5.5 (3~18)	0.37

All data are presented as mean value (minimum value-maximum value). \*  $P$ -values were calculated by Mann-Whitney U-test.

## 고 찰

무통성 갑상선염은 갑상선 주위에 동통 및 압통이 없고 방사성요오드섭취율의 감소가 있으면서 갑상선중독증에서 갑상선기능저하기를 거쳐 자연 회복된다[1,3,5]. 무통성 갑상선염의 발생은 자가면역 기전에 의한 것으로 추정하고 있으며[15], 임상적인 특성과 갑상선 자가항체가 흔하게 검출되며 갑상선에 림프구가 침윤되는 점 등으로 미루어 하시모토 갑상선염의 한 변형 또는 초기단계로 추정하고 있다[4].

여자가 남자보다 2배 더 발병하며, 모든 연령에서 발생하나 30~40세 사이에서 주로 발병하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 남자가 2명(9.5%), 여자가 19명(90.5%)으로 남녀비가 1:9.5로 여자가 많았고 평균 연령은  $37 \pm 9$ 세였다. 갑상선종은 50~60%의 환자에서 관찰되는데, 대칭적이며 미만성으로 발생하는 것으로 알려져 있는데, 본 연구에서도 12명(57.1%)에서 대칭적이며 미만성 갑상선 종대를 보였다.

무통성 갑상선염의 갑상선중독증기는 갑상선 조직의 파괴에 의해서 만들어진 갑상선호르몬의 방출에 의해 발생하

는 것으로 알려져 있으며, 저장된 갑상선호르몬의 고갈에 의해서 갑상선기능저하기 또는 회복기로 진행된다[16,17]. 갑상선중독증기 이전에 갑상선글로불린의 증가가 있다는 보고가 있으며, 갑상선중독증기는 평균 3~4개월 정도로 알려져 있다[14,17,18]. 본 연구에서도 피로감, 심계항진이 각각 5명(23.8%)에서 있었으며 4명(19%)에서 체중 감소가 있었으며, 갑상선중독증기의 기간은 2.0 (1~6)개월이었다. 갑상선기능저하기는 4~16주 지속되는데 20~30%에서 영구적인 갑상선기능저하증으로 진행되기도 한다. 본 연구에서는 갑상선기능저하기의 평균 기간은 4.6 (1~15)개월이었으며, 12명의 환자가 이 기간 동안 갑상선호르몬 보충요법을 시행 받았다. 이미오다론 유발 갑상선중독증과 아급성 갑상선염에서 갑상선의 파괴 정도와 IL-6이 비례한다고 보고되었으나[19~20], 산후갑상선염 환자에서는 IL-6가 증가하지 않았다[21]. 최근 하시모토 갑상선염 환자에서 갑상선호르몬 보충요법 후 IL-6이 증가하였다고 보고되었다[22]. 그러나 갑상선호르몬 보충요법에 의해 증가된 IL-6가 어떤 역할을 할 것인지는 잘 알려져 있지 않아서 이것에 대한 연구가 필요할 것이다.

앞서 언급한 바와 같이 무통성 갑상선염의 병인은 자가면역 기전이 관여하는 것으로 생각되며, 갑상선 세포에 대한 항체-의존성 세포매개 세포독성(ADCC, antibody-dependent cell mediated cytotoxicity)이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[23~27]. 산후갑상선염의 경우, 영구적인 갑상선기능저하증을 일으키는 예후인자로 항갑상선과산화효소항체와 갑상선자극호르몬농도의 증가가 보고된 바 있다. 또한 지속적인 갑상선기능저하증을 보이는 군이 정상 갑상선 기능 상태로 회복한 군보다 항갑상선과산화효소항체는 높았으나 항갑상선글로불린항체는 차이가 없었다는 보고도 있다[28~30]. 그러나 현재까지 무통성 갑상선염에서 갑상선자가항체에 의한 갑상선 조직의 파괴 과정이 규명되어 있지 않고 임상적 의의에 대한 평가가 부족한 상태이다[31,32].

본 연구에서는 전형적인 무통성 갑상선염 환자의 임상 경과를 관찰하고 이에 따른 갑상선 자가항체의 변화를 분석하고자 하였다. 이러한 과정을 통해 본 연구진은 무통성 갑상선염의 임상경과와 갑상선 자가항체의 역할에 대해 몇 가지 이해의 폭을 넓힐 수 있었다.

첫째, 갑상선중독증기의 유리 T<sub>4</sub>농도가 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬과 양의 상관관계가 있음을 확인하였다. 이는 유리 T<sub>4</sub>농도가 갑상선 파괴의 정도를 반영하는 중요한 인자임을 시사한다. 특히 무통성 갑상선염은 경미한 갑상선중독증을 야기하는 것으로 이해되고 있으나 본 연구의 대상 환자들 중 일부는 유리 T<sub>4</sub>농도가 5 ng/mL 이상으로 높은 농도를 보였으며 이런 경우 예외 없이 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 농도가 30 U/mL 이상으로 의미 있게 상승하였다.

둘째, 갑상선중독증기와 회복기간의 항갑상선글로불린항

체의 농도가 의미 있는 차이를 보인다는 것이다. 정상인에서도 항갑상선글로불린항체의 빈도는 정상 갑상선의 림프구 침윤의 빈도와 비례하며, 항체 농도는 림프구 침윤의 정도와 비례한다고 보고된 바 있다[33,34]. 본 연구에서도 림프구 침윤이 동반되었을 것으로 추측할 수 있는 갑상선중독증기에서는 환자들 모두에서 항갑상선글로불린항체의 증가가 동반되어 있고, 회복기에서는 의미 있게 감소함을 알 수 있었다. 이는 림프구의 침윤을 반영하는 인자로 항갑상선글로불린항체의 농도를 활용할 수 있는 가능성을 시사한다.

셋째, 자가면역성 갑상선염에서 항갑상선과산화효소항체는 갑상선 기능 이상을 반영하는 표지자로 여겨지고 있다. 갑상선의 림프구 침윤을 반영하기도 하며[34], 항체가 양성인 일반인의 경우 일년에 2% 정도 갑상선기능저하증으로 이행하는 것으로 알려져 있다[32]. 또한, 산후 갑상선염의 발생을 예측할 수 있는 중요한 표지자이기도 하다[32]. 본 연구에서도 항갑상선과산화효소항체의 농도가 임상경과에 따라 변화하는 양상을 보이지는 않았으나, 항갑상선과산화효소항체의 유무가 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 상승과 연관이 있음을 알 수 있었으며 이는 갑상선의 파괴 정도를 예측하는 인자로 항갑상선과산화효소항체의 존재가 중요한 역할을 함을 시사한다고 하겠다.

요약하면, 무통성 갑상선염에서 갑상선중독증기의 유리 T<sub>4</sub>농도와 항갑상선과산화효소항체의 유무가 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 농도와 연관이 있었으며, 갑상선중독증기에 증가되어 있던 항갑상선글로불린항체는 회복기에서 의미 있게 감소하였다. 이는 항갑상선과산화효소항체는 무통성 갑상선염에 의한 갑상선 파괴 정도를 예측하는 인자로 항갑상선글로불린항체는 무통성 갑상선염의 진행과 회복을 반영하는 인자로 활용 가능함을 시사한다. 그러나 본 연구는 후향적 연구로 갑상선중독증기, 갑상선기능저하기 및 회복기를 보인 환자들을 대상으로 한정되어 수행된 제한점이 있다. 따라서 향후 갑상선중독증기를 보이지 않은 무통성 갑상선염 환자군과의 대조 연구 등을 통한 갑상선 자가항체의 역할을 재조명하는 과정이 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**연구배경:** 무통성 갑상선염은 임상 경과가 아급성 갑상선염과 같으나 갑상선에 동통 및 압통이 없고 여포의 파괴와 심한 림프구 및 형질 세포의 침윤이 현저하고 갑상선 자가항체가 검출되는 예가 많아 하시모토 갑상선염의 한 변형으로 추정하고 있다. 본 연구는 무통성 갑상선염의 임상 경과와 갑상선 자가항체와의 관계에 대해서 연구하고자 하였다.

**방법:** 2005년 1월부터 2006년 12월까지 충남대학병원에서 임상증상, 검사실 소견 및 핵의학 검사 등을 통하여 무통성 갑상선염으로 진단을 받고 임상 경과가 갑상선중독증기

에서 갑상선기능저하기를 거쳐 회복기를 보인 21명을 대상으로 하였다.

**결과:** 갑상선중독증기에서 유리  $T_4$ 는 4.03 (2~6.8) ng/mL,  $T_3$ 는 2.12 (1.3~3.9) ng/mL, 갑상선자극호르몬은 0.02 (0.01~0.07) U/mL이었다. 항갑상선글로불린항체는 298 (4.8~995) U/mL이었으며 21명 중 20 (95.2%)명에서 양성이었고 항갑상선과산화효소항체는 3,318 (0.1~25,280) U/mL이었으며 13 (61.9%)명에서 양성이었다. 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 농도는 16.3 (4.3~49.5) U/mL이었으며 갑상선중독증기의 유리  $T_4$ 와 양의 상관관계를 나타내었다( $r = 0.523$ ,  $P = 0.031$ ). 항갑상선글로불린항체는 갑상선중독증기에는 298 (4.8~995) U/mL이었으나 회복기에서는 항갑상선글로불린항체는 180 (38~487) U/mL로 의미 있게 감소하였다( $P = 0.016$ ). 항갑상선과산화효소항체 양성군에서 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 농도는 23.9 (6.5~49.5) U/mL로 음성군의 11.2 (5.3~18.2) U/mL보다 의미 있게 높음을 알 수 있었다( $P = 0.004$ ).

**결론:** 무통성 갑상선염에서 갑상선중독증기의 유리  $T_4$ 농도와 항갑상선과산화효소항체의 유무가 갑상선기능저하기의 갑상선자극호르몬의 농도와 연관이 있었으며, 갑상선중독증기에 증가되어 있던 항갑상선글로불린항체는 회복기에서 의미 있게 감소하였다.

## 참 고 문 헌

- Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK: Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. Long-term follow-up. Arch Intern Med 141:1455-1458, 1981
- Inada M, Nishikawa M, Oishi M, Kurata S, Imura H: Transient thyrotoxicosis associated with painless thyroiditis and low radioactive iodine uptake. Arch Intern Med 139:597-599, 1979
- Mizukami Y, Michigishi T, Hashimoto T, Tonami N, Hisada K, Matsubara F: Silent thyroiditis: a histologic and immunohistochemical study. Hum Pathol 19:423-431, 1988
- Woolf PD: Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? Endocr Rev 1:411-420, 1980
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE: Thyroiditis. N Engl J Med 348:2646-2655, 2003
- Morita T, Tamai H, Oshima A, Mukuta T, Fukata S, Kuma K: The occurrence of thyrotropin binding-inhibiting immunoglobulins and thyroid-stimulating antibodies in patients with silent thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 71:1051-1055, 1990
- Mitani Y, Shigemasa C, Kouchi T, Taniguchi S, Ueta Y, Yoshida A: Detection of thyroid-stimulating antibody in patients with inflammatory thyrotoxicosis. Horm Res 37:196-201, 1992
- Dorfman SG, Cooperman MT, Nelson RL, Depuy H, Peake RL, Young RL: Painless thyroiditis and transient hyperthyroidism without goiter. Ann Intern Med 86:24-28, 1977
- Ishizuki Y, Hirooka Y, Murata Y, Togashi K: The functional outcome of patients with subacute thyroiditis. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 68:154-165, 1992
- Volpe R: Is silent thyroiditis an autoimmune disease? Arch Intern Med 148:1907-1908, 1988
- Yamamoto M, Saito S, Sakurada T, Kaise K, Kaise N, Yoshida K: Changes in antimicrosomal antibody, serum thyroglobulin and thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin in a patient with silent thyroiditis who experienced four thyrotoxic episodes. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 60:939-949, 1984
- Vargas MT, Briones-Urbina R, Gladman D, Papsin FR, Walfish PG: Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. J Clin Endocrinol Metab 67:327-333, 1988
- Yamamoto M, Sakurada T, Yoshida K, Kaise K, Kaise N, Fukazawa H: Thyroid function and antimicrosomal antibody during the course of silent thyroiditis. Endocrinol Jpn 34:357-363, 1987
- Smallridge RC, De Keyser FM, Van Herle AJ, Butkus NE, Wartofsky L: Thyroid iodine content and serum thyroglobulin: clues to the natural history of destruction-induced thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 62:1213-1219, 1986
- Farid NR, Hawe BS, Walfish PG: Increased frequency of HLA-DR3 and 5 in the syndromes of painless thyroiditis with transient thyrotoxicosis: evidence for an autoimmune aetiology. Clin Endocrinol (Oxf) 19:699-704, 1983
- Inada M, Nishikawa M, Naito K, Ishii H, Tanaka K, Imura H: Reversible changes of the histological abnormalities of the thyroid in patients with painless thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 52:431-435, 1981
- Nikolai TF, Brosseau J, Kettrick MA, Roberts R, Beltaos E: Lymphocytic thyroiditis with spontaneously

- resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med* 140:478-482, 1980
18. Refetoff S, Lever EG: The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *JAMA* 250:2352-2357, 1983
19. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E: Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 78:423-427, 1994
20. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Martino E: Increased serum interleukin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis: relationship with concomitant changes in serum T4-binding globulin concentration. *J Endocrinol Invest* 16:213-218, 1993
21. Ahmad L, Parkes A, Lazarus J, Bartalena L, Martino E, Diamond E, Stagnaro-Green A: Interleukin-6 levels are not increased in women with postpartum thyroid dysfunction. *Thyroid* 8:371-375, 1998
22. Papanas N, Papazoglou D, Papatheodorou K, Antonoglou C, Kotsiou S, Maltezos E: Thyroxine replacement dose in patients with Hashimoto disease: a potential role for interleukin-6. *Cytokine* 35:166-170, 2006
23. Hayslip CC, Baker JR Jr., Wartofsky L, Klein TA, Opsahl MS, Burman KD: Natural killer cell activity and serum autoantibodies in women with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 66:1089-1093, 1988
24. Kuijpers JL, De Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA: Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 83:1959-1966, 1998
25. Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Kaneda T, Nasu M, Mitsuda N: Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 11:239-246, 1992
26. Fukuma N, McLachlan SM, Rapoport B, Goodacre J, Middleton SL, Phillips DI: Thyroid autoantigens and human T cell responses. *Clin Exp Immunol* 82:275-283, 1990
27. Ng HP, Kung AW: Induction of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism by immunization of immunoactive T cell epitope of thyroid peroxidase. *Endocrinology* 147:3085-3092, 2006
28. Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH: Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 14:610-615, 2004
29. Mamede da Costa S, Sieiro Netto L, Coeli CM, Buescu A, Vaisman M: Value of combined clinical information and thyroid peroxidase antibodies in pregnancy for the prediction of postpartum thyroid dysfunction. *Am J Reprod Immunol* 58:344-349, 2007
30. Yamamoto M, Kaise K, Kitaoka H, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H: Recovery of thyroid function with a decreased titre of antimicrosomal antibody in a hypothyroid man with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 102:531-534, 1983
31. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T: Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 143:639-647, 2000
32. McLachlan SM, Rapoport B: Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid* 17:939-948, 2007
33. Yoshida H, Amino N, Yagawa K, Uemura K, Satoh M, Miyai K: Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab* 46:859-862, 1978
34. Buchanan MA, Lee D: Thyroid auto-antibodies, lymphocytic infiltration and the development of post-operative hypothyroidism following hemithyroidectomy for non-toxic nodular goitre. *J R Coll Surg Edinb* 46:86-90, 2001