REVIEW ARTICLE
pISSN: 2384-3799 eISSN: 2466-1899
Int J Thyroidol 2016 May 9(1): 15-18
http://dx.doi.org/10.11106/ijt.2016.9.1.15

TSH 수용체 항체 측정의 임상적 의미

연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과

신동엽

Clinical Implication of TSH Receptor Antibody Measurement

Dong Yeob Shin

Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Autoantibodies directed against the thyrotropin receptor have been well known to be an important pathogenesis of Graves' disease. However, the diagnosis and management of Graves' disease are still mainly dependent on thyroid function itself and clinical manifestation of thyrotoxic patients. That is mainly due to the low sensitivity of early generation of thyrotropin receptor assay methods. The development of sensitive thyrotropin receptor measuring tools through third generation immunometric assay made the diagnosis of Graves' disease with mild hyperthyroidism accurate and convenient for patients. Bioassay to detect thyroid stimulating immunoglobulin is also commercially available nowadays, which theoretically discriminate thyroid stimulating antibodies from thyrotropin receptor-blocking antibodies. Although the use of these serologic markers plays an informative role in accurately diagnosing Graves' disease and predicting the prognosis of disease, consideration of the heterogeneous nature of autoimmunity of Graves' disease and the limitation of indirect antibody assay is also required for proper management of Graves' disease patients. In this review, the clinical usefulness of thyrotropin receptor antibody in various clinical situations of Graves' disease was overviewed.

Key Words: Graves' disease, TSH receptor antibody, Thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin, Thyroid-stimulating immunoglobulins

서 론

그레이브스병(Graves' disease)은 갑상선기능항진증, 갑상선종(腫)과 함께 일부에서 안구병증, 피부병증 등의 갑상선외 증상을 동반하는 자가면역질환이다. 1835년 아일랜드 의사 Robert James Graves가 고이터와 안구돌출 등의 임상양상을 기술하였으며, 1956년 Adams와 Purves가 이 병의 원인으로 "long-acting thyroid stimulator (LATS)"의 존재를 발견하였다. 이후 계속된 연구를 통하여 LATS의 정체가 thyroid stimulation hormone (TSH) 수용체를 항원으로 하는 자가항체(TSH receptor antibody, TRAb)라는 사실이 밝혀졌으며, TRAb에 의한 TSH 수용체 자극이라는 그레이브스병의 병리기전이 규명되었다. 혈중 TRAb 측정법의 정확도 또한 현재까지 지속적으로 발전하였으며 이를 통하여 그레이브스병의 진단은 그 임상증상과 함께 TRAb를 효과적인 생체표지자로 이용할 수 있게 되었다. 이는 기타 자가면역질환의 진단이 대부분 복잡한 임상적 진단 기준에 의존하는 것과 대비되는 점이라고 할 수 있다. 그러나, 아직까지 TRAb 측정 결과 자체로 그레이브스병을 확진하기에는 한계가 있으며 최근 발표된

Received May 16, 2015 / Revised May 9, 2016 / Accepted May 10, 2016
Correspondence: Dong Yeob Shin, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: 82-2-2228-2261, Fax: 82-2-393-6884, E-mail: shindongyi@yuhs.ac

Copyright © 2016, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

갑상선기능항진증 관련 치료 지침에서도 TRAb 측정은 그레이브스병의 진단 과정에 있어 전통적인 방사성요오드 섭취율 측정의 부가적인 대안으로서만 제시되고 있다.[1] 이는 이전까지의 상당 수 연구 결과가 민감도가 떨어지는 1세대 갑상선자극호르몬 결합억제 면역글로불린(thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin, TBII) 측정법을 사용한 것이 원인일 수 있지만, 3세대 TBII 측정법 및 최근 상용화된 luciferase reporter 기반의 bio-assay를 통한 갑상선자극 면역글로불린(thyroid-stimulating immunoglobulin, TSI) 측정법의 정확도가 증가한 점을 고려할 경우에도 실제 혈중 TRAb 측정치와 그레이브스병의 임상증상 간 상호 관계는 매우 복잡한 양상으로 나타날 수 있다.[2,3] 따라서 TRAb 측정 결과를 해석하고 갑상선기능항진증 환자의 진단과 치료에 적용하는 데에는 그레이브스병 자체의 병태생리와 자가면역기전 및 자가항체 측정법의 원리에 대한 기본적인 지식을 갖고 임상증상과 종합하여 판단하는 것이 중요하다.

TSH 수용체 항체의 진단적 가치

TRAb는 갑상선 여포세포막에 위치한 TSH 수용체의 extracellular Leucine-rich repeat domain (LRD)에 결합하며 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 신호전달체계를 활성화시켜 갑상선기능항진증을 일으키며, 최근에는 TRAb-TSH 수용체 상호작용에 의한 non-cAMP 신호전달체계에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.[4] 그러나 실제 그레이브스병 환자 혈액 내의 TRAb의 생물학적 활성도는 매우 이질적이어서 TSH 수용체 자극항체와 TSH 수용체 차단항체, 두 가지 활성 모두를 보이지 않는 중성 TRAb까지 다양한 다(多)클론성 항체가 혼재되어 있으며, 이들 항체 활성도의 균형 또한 질병 진행 과정을 통해 변화하는 것으로 알려져 있다.[5,6] 가장 널리 이용되는 TBII 측정법은 표지화된 TSH (1, 2세대 TBII 측정법) 또는 항 TSH 수용체 단클론 항체(3세대 TBII 측정법)와 TSH 수용체의 결합을 환자 혈청 내 자가항체가 억제하는 정도를 측정하는 것이므로 TSH 수용체 자극 여부를 구별할 수 없다. 반면 세포 내 cAMP 생성을 측정하는 TSI 측정법의 경우 이론적으로 TSH 수용체 자극항체만을 검출하게 된다. 일반적으로 환자가 임상적으로 명백한 갑상선중독증 상태를 보일 경우, TBII 또는 TSI 측정법을 통해 검출되는 자가항체는 TSH 수용체 자극 기능을 가진 TRAb로 간주할 수 있다. 검사의 정확도와 편리성이 개선된 3세대 TBII 및 TSI 측정법이 널리 상용화된 것이 2000년대 이후의 일이므로 아직 모든 그레이브스병 치료 지침에서 이들 항체 측정법의 진단적 가치가 인정되고 있지는 않지만, 명백한 갑상선기능항진증 환자에서 그레이브스병을 진단하는데 있어 TRAb 측정법은 매우 높은 민감도와 특이도를 보여주고 있다.[7,8] 또한 임신부에서의 갑상선기능항진증이나 아미오다론으로 인한 갑상선중독증(amiodarone-induced thyrotoxicosis) 등 방사성요오드 섭취 스캔검사 등의 검사를 할 수 없는 환자에서 기저 원인으로서 그레이브스병을 감별하는 데에도 유용하다. 그러나, 경미한 갑상선기능항진증 또는 갑상선기능저하증을 보이는 하시모토 갑상선염 등에서 TSH 수용체 차단 자가항체가 존재할 수 있으므로 갑상선중독증이 명백하지 않은 환자에서는 TBII 측정 결과의 해석에 주의를 기울일 필요가 있다. 무통성 갑상선염, 산후갑상선염 등 다양한 자가면역성갑상선염에서 동반되는 파괴성 갑상선중독증(destructive thyrotoxicosis)의 경우에도 TRAb를 포함한 이질적인 항갑상선항체가 생성될 수 있으며 이 경우, 질병의 경과나 그레이브스병을 시사하는 명백한 임상적 증상에 대한 고찰이 없이 3세대 TBII 또는 TSI 측정법으로 TRAb가 검출되었다는 이유만으로 성급하게 항갑상선제 투여나 방사성요오드 치료 등을 시행하는 것은 이득이 되지 않는다.[9] 반대로 그레이브스병 환자에서도 경미한 증상을 보이는 경우 혈중 TRAb 생성이 충분하지 않아 최신의 민감한 측정법에서도 TRAb가 음성으로 나타나는 경우가 있다.[10]

그레이브스병 예후 예측인자로서의 유용성

그레이브스병에 의한 갑상선기능항진증은 다른 자가면역질환과 마찬가지로 치료 후 악화와 호전을 반복할 수 있다. 항갑상선제 투여 기간 동안 대부분의 환자에서 정상갑상선기능이 유지되지만 약제 중단 이후 장기적인 완치 상태가 유지되는 경우는 50%에 그치는 것으로 알려져 있다.[11] 이전 세대의 초창기 TBII 측정법의 경우 낮은 민감도로 인하여 그레이브스병 재발의 예측에 효용성이 없었으나, 정확도가 개선된 현재의 TRAb 측정법을 이용할 경우, 항갑상선제 중단 후 초기 재발을 예측하는 데 있어 약제 중단 시점의 TRAb 측정치가 유용하며, 약제 중단 시 TRAb가 존재하지 않을 경우 재발시점까지의 기간이 길어지는 것으로 보고되고 있다.[12] 이론적으로 TSH 수용체 자극 항체만을 보

다 선택적으로 검출하는 TSI 측정법이 TBII 측정법보다 그레이브스병 재발에 대한 예측력이 높다는 보고가 있으나 아직까지 결론은 연구마다 다양하여 명확하지 않다.[13,14] 또한 TRAb의 절대적인 측정치뿐 아니라 항원결정부위의 특이성 또한 그레이브스병의 치료 경과에 따라 지속적으로 변화하는 것으로 알려져 있으며 이에 따라 항갑상선제 중단 후 추적관찰 기간 동안 TRAb 측정값의 변화 추이를 관찰하는 것과 함께 진단 시점보다 더 높은 기준치(cut-off value)를 적용하는 것도 그레이브스병 재발을 예측하는 데에 도움이 된다.[12,14]

임신부에서의 TSH 수용체 항체 측정

임신부의 TRAb는 태반을 통과할 수 있으므로, 그레이브스병을 갖고 있는 임신부에서 TRAb 수치가 높을 경우 태아와 신생아의 갑상선중독증을 유발할 수 있다.[15] 일반적으로 임신에 따른 면역체계의 변화로 인하여 임신 후반기로 갈수록 그레이브스병에서 TRAb 수치와 TSH 수용체 자극 활성도는 감소하는 것으로 알려져 있다. 그러나 일부 그레이브스병 환자 또는 이전에 그레이브스병으로 치료 받은 후 정상 갑상선기능이 유지되는 환자에서도 임신 기간 동안 높은 수치의 TRAb가 유지되는 경우 태아에 미치는 영향에 주의할 필요가 있다. 경미한 갑상선기능항진증 자체는 태아 건강에 큰 악영향이 없으나 TSH 수용체 자극항체 및 차단항체는 모두 태반을 통과하여 태아 갑상선기능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 그레이브스병 환자의 경우 임신 24-28주 시점에서 TRAb를 측정하여 정상치의 3배 이상 증가를 보일 경우 태아 상태에 대한 정밀한 추적관찰이 요구된다.[16] TSH 수용체 자극항체 및 차단항체가 모두 태반을 통과한다는 점에서 TSI 측정법 또한 태아 및 신생아 갑상선기능항진증 위험도 예측에 있어 진단적 유용성이 높을 것으로 예상되나 구체적인 cut-off value 등의 규명에 있어 추가적인 연구가 필요하다.

그레이브스 안구병증과 TSH 수용체 항체

그레이브스 안구병증의 병리 기전에 있어 TRAb가 직접적으로 작용하는 기전은 아직까지 명확히 규명되지 않았으나 임상적으로 안구병증의 중증도 및 질병 경과와 TRAb 수치는 밀접한 연관성을 보인다.[17,18] 특히 그레이브스 안구병증에 있어서 기존의 TBII 측정법과 비교하여 TSI 측정치가 보다 더 강한 연관성을 보이는 것으로 보고되고 있다.[19] 장 등[20,21]은 TBII 및 TSI를 측정한 그레이브스 안구병증 환자들에 대한 후향적 분석 연구에서 TSI 측정지가 안구병증의 임상 활성도 점수(clinical activity score, CAS)뿐 아니라 연부조직 및 안와주위 근육 침범도와 관련된 보다 폭넓은 임상지표와 유의한 상관성을 보이는 것으로 보고하였으며, TBII보다 TSI가 우세한 환자군에서 보다 높은 안구병증 임상적 활성도를 보이는 것으로 보고하였다. 그러나 현재까지 그레이브스 안구병증의 발생과 악화 요인 및 그 기전이 명백히 규명되지 않은 상황에서, TRAb를 안구병증의 진단 및 치료에 어떻게 적용하여야 하는지에 대한 뚜렷한 결론은 없는 상태이다.

결 론

TRAb 측정법은 TBII 및 TSI 측정법 모두 여러 세대를 거치면서 그 정확도가 비약적으로 발전하였으며, 초기 진단에서 그레이브스병을 기타 갑상선염에 의한 일시적인 갑상선기능항진증과 감별하는 데에 매우 유용하고 편리하게 사용할 수 있다. 그러나 그레이브스병 환자에서 TRAb는 다양한 기능적 특성을 가진 자가항체들이 혼재되어 있으므로 높은 정확도의 TRAb 측정법을 이용한다 하더라도 이러한 자가항체의 이질성과 그레이브스병 자체의 복잡한 임상양상과 질병 경과를 모두 예측할 수는 없다. 그레이브스병의 적절한 진단 및 치료를 위해서는 자가항체 측정 결과에 대한 올바른 해석과 함께 환자의 임상적, 생화학적 지표를 종합적으로 고려할 필요가 있으며, 나아가 그레이브스병의 근본적인 병인과 자가면역기전을 규명하기 위한 연구가 지속되어야 한다.

중심 단어: 그레이브스병, TSH 수용체 항체, TSH 결합억제면역글로불린, 갑상선 자극 면역글로불린.

References

1) Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, *et al*. *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011;21(6):593-646.*
2) Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhoop

K, Struck J, Freitag D, *et al*. *Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(1):90-7.*

3) Paunkovic J, Paunkovic N. *Does autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. Horm Metab Res 2006;38(1):53-6.*
4) Lytton SD, Kahaly GJ. *Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. Autoimmun Rev 2010;10(2):116-22.*
5) Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. *TSH receptor autoantibodies. Autoimmun Rev 2009;9(2):113-6.*
6) Morshed SA, Ando T, Latif R, Davies TF. *Neutral antibodies to the TSH receptor are present in Graves' disease and regulate selective signaling cascades. Endocrinology 2010;151(11):5537-49.*
7) Zophel K, Roggenbuck D, Schott M. *Clinical review about TRAb assay's history. Autoimmun Rev 2010;9(10):695-700.*
8) 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(2):107-13.*
9) Kamijo K, Murayama H, Uzu T, Togashi K, Olivo PD, Kahaly GJ. *Similar clinical performance of a novel chimeric thyroid-stimulating hormone receptor bioassay and an automated thyroid-stimulating hormone receptor binding assay in Graves' disease. Thyroid 2011;21(12):1295-9.*
10) Mukuta T, Tamai H, Oshima A, Morita T, Matsubayashi S, Fukata S, *et al*. *Immunological findings and thyroid function of untreated Graves' disease patients with undetectable TSH-binding inhibitor immunoglobulin. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40(2):215-9.*
11) Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, *et al*. *Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(8):2986-93.*
12) Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, *et al*. *Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. Thyroid 2006;16(3):295-302.*
13) Giuliani C, Cerrone D, Harii N, Thornton M, Kohn LD, Dagia NM, *et al*. *A TSHR-LH/CGR chimera that measures functional thyroid-stimulating autoantibodies (TSAb) can predict remission or recurrence in Graves' patients undergoing antithyroid drug (ATD) treatment. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(7): E1080-7.*
14) Hwang S, Shin DY, Song MK, Lee EJ. *High cut-off value of a chimeric TSH receptor (Mc4)-based bioassay may improve prediction of relapse in Graves' disease for 12 months. Endocrine 2015;48(1):89-95.*
15) Zimmerman D. *Fetal and neonatal hyperthyroidism. Thyroid 1999;9(7):727-33.*
16) Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, *et al*. *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011;21(10):1081-125.*
17) Eckstein A, Esser J, Mann K, Schott M. *Clinical value of TSH receptor antibodies measurement in patients with Graves' orbitopathy. Pediatr Endocrinol Rev 2010;7 Suppl 2:198-203.*
18) Vos XG, Smit N, Endert E, Tijssen JG, Wiersinga WM. *Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69(2):311-7.*
19) Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. *Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy. Ophthalmology 2011;118(11):2279-85.*
20) Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Choi YJ, Lee SY, Yoon JS. *Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves' orbitopathy. Yonsei Med J 2013;54(4): 1033-9.*
21) Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Yoon JS. *Clinical characteristics of Graves' orbitopathy in patients showing discrepancy between levels from TBII assays and TSI bioassay. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;80(4):591-7.*