

항갑상선제 치료 후 갑상선기능저하증으로 전환된 그레이브스병 환자의 면역학적 특성

서울대학교 의과대학 내과학교실  
정현경\*, 김원배, 박도준, 조보연, 이홍균

항갑상선제 치료로 관해에 들어간 그레이브스병 환자들을 10년 이상 오랜 기간 동안 추적하였을 때, 일부에서 갑상선 기능저하증으로 진행되는 것을 볼 수 있는데, 이는 갑상선염의 동반에 따른 갑상선 파괴와 갑상선위축 등에 의한 것으로 생각되고 있다. 하지만 항갑상선제 치료로 정상 갑상선 기능을 회복한 후 비교적 짧은 시간 안에 갑상선기능저하증으로 전환된 예는 매우 드물 뿐 아니라 그 정확한 기전에 대해서도 알려진 바 없다. 최근 본 교실에서는 그레이브스병으로 진단 받아 항갑상선제 치료를 받고 정상 갑상선기능을 회복한 후, 비교적 짧은 시간 안에 갑상선기능저하증으로 전환된 두 명의 환자를 경험하였으며, 이들의 갑상선기능저하가 TSH 수용체 차단형항체(TSAb)의 출현과 연관있을 것으로 생각하여, 시간경과에 따른 임상양상을 관찰하고 TSH 수용체 항체 역가의 변화를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Cut-off	TSH (uIU/ml)	freeT4 (ng/dl)	T4 (ug/dl)	TBI (%)	TSAb (%)			TSBAb (%)			Treatment
	0.4-4.1	0.93-2.13	5.6-13.1	<15	WT <145	Mc2 <128	Mc1+2 <145	WT <53	Mc2 <28	Mc1+2 <44	
Case 1											
Aug 88	<0.05		14.8	47.1							Propylthiouracil 200mg
Oct 89	134.8		3.7	72.8	100	83.2	54.2	66.3	81.1	73.2	T4 0.2mg
Jan 91	158.4		1.5	73.4	97.4	86.7	51.6	65.1	77.9	69.0	T4 0.2mg
Apr 92	151.2		3.4	84.2	80.9	80.7	67.0	98.7	93.8	126.4	T4 0.2 mg
Jul 95	<0.05	1.16		48.5	112.9	61.5	47.7	54.4	74.8	62.3	T4 0.15mg
Aug 96	75.1	0.26		95.7	118.9	126.3	79.1	56.1	59.0	62.5	T4 0.2 mg
Feb 97	58.7	0.89		90.0	98.3	84.1	88.2	59.0	62.7	53.5	T4 0.2 mg
Case 2											
Dec 88	<0.26		21.9								Propylthiouracil 400mg
Nov 91	1.8		10.3	-4.9							Observation
Apr 94	179.4	0.27		56.7	105	169.2	96.6	67.4	98.	76.9	T4 0.15mg
Jun 94	0.12	2.01		67.3	118.4	176.3	102.5	66.4	95.6	60.7	T4 0.1mg
Mar 95	2.03	1.3		9.2	124.5	148.8	104.2	66.9	44.4	2.4	T4 0.1 mg
Feb 97	2.03	0.9		6.4	106.2	119.4	78.4	18.9	10.3	14.1	Observation

WT; CHO cells with wild type hTSHR, TBI; Thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin

Mc2; CHO cells with hTSHR/LH-CGR chimera(90-165 of hTSHR replaced by 91-166 residues of LH/CGR receptor

Mc1+2; CHO cells with hTSHR/LH-CGR chimera(9-165 of hTSHR replaced by 10-166 residues of LH/CGR receptor

두 환자 모두에서 TSH 수용체 차단형항체(TSAb) 출현시기와 갑상선기능이 저하된 시기가 서로 일치하고 있어서, 이들의 갑상선기능저하는 차단형항체의 출현에 그 원인이 있다고 생각되었다. 특히 이들 중 한 명(case 1)의 환자는 영구적인, 다른 한명의 환자는(case 2) 일시적인 갑상선 기능저하증을 보였는데, 후자의 경우 차단형 항체와 함께 Mc2 세포로 측정된 갑상선 자극형항체(TSAb)가 동반되어 있음을 확인할 수 있었다. 이로써 그레이브스병 환자에서 항갑상선제 치료 후 추적관찰 중 비교적 단시간에 나타날 수 있는 갑상선기능저하증의 경과를 예견할 수 있는 지표 중 하나로서 Mc2 세포로 측정된 자극형항체의 동반여부를 알아보는 것이 유용할 것으로 생각한다.

그레이브스씨병에서 Bucillamine (Rimatil<sup>®</sup>)과 항갑상선제 (PTU)의 병합요법

인하대학교 의과대학 내과학 교실

김미림\*, 김여주, 남분석, 김용성

그레이브스씨병은 갑상선의 임파구 침윤 및 혈청내 갑상선자극호르몬 수용체 항체에 의한 갑상선 기능항진증을 특징으로 한다. 갑상선내 침윤된 임파구는 대부분 T cell로 memory T cell이 많으며, 이들 중 많은 수가 helper T cell로 생각되며, 활성화된 T cell 및 B cell이 말초 혈액내보다 많이 존재하는 것으로 알려져 있다. 또한 혈액 내 suppressor T cell의 수와 기능이 감소되어 있는 점도 그레이브스씨병의 원인의 하나로 생각되고 있다. 그레이브스씨병의 이와 같은 자가면역기전의 이상에도 불구하고, 면역 조절을 통한 치료는 시도된 적이 없었다. Bucillamine [N-(2-mercapto-2-methyl-propanoyl)-L-cysteine; Rimatil(BUC)은 rheumatoid arthritis에서 면역억제제로 치료에 사용되고 있는 약제로, B cell의 항체 생성을 억제하며, T cell의 작용을 억제하는 것으로 알려져 있으며, T cell의 혈관 내피세포와의 부착을 저하시켜 임파구가 조직내로 이동하는 것을 억제하며, 말초혈액내에서 suppressor/inducer, naive T cell을 증가시키고, memory/activated suppressor/ cytotoxic T cell 및 B cell을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 연구자들은 항갑상선제 (PTU)로 치료받고 있는 그레이브스씨병 환자 33예를 대상으로 BUC 200 mg/d를 병합 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 대상군의 연령 39.6±10.5(22-68)세, 남자 6예, 여자 27예였고, 이환기간은 31.9±29.1(1-141)개월, BUC 투여기간은 6.69±3.2(1-12)개월이었다.
- 2) 대상군중 4예 (12.1%)에서 BUC에 대한 부작용을 보였는데, 4예 (12.1%)에서 피부소양증 및 발적을 보였고, 1예 (3%)에서 파립구감소(WBC 2200/mm<sup>3</sup>)를 보였으며, 이는 BUC 투여 중지후 회복되었다. 파립구감소를 보였던 환자에서는 BUC 투여중지 후 폐결핵이 병발되었다.
- 3) BUC 투여 전 1개월과 투여 시작시의 혈청 FT<sub>4</sub>, TSH, TBI는 유의한 차이가 없었으나, 투여후 1개월에 FT<sub>4</sub>가 유의한 감소를 보였고 (1.76±0.82 vs. 1.28±0.42 ng/ml; p=0.01), 혈청 TSH와 TBI는 투여후 3개월부터 유의한 감소를 보였다 (0.024±0.06 vs. 0.22±0.4 μIU/ml; p=0.03, 43.8±26.5 vs. 32.5±20.4 %; p=0.06). BUC 투여전 혈청 TSH가 undetectable하였던 16예중 9예에서 BUC 투여 1개월 후, 3예는 2개월 후, 2예는 3개월 후, 1예는 5개월 후에 측정 가능한 농도로 증가되었다 (93.8 %). BUC 투여 전 TSH가 측정 가능하였던 10예중 5예에서는 혈청 TSH가 농도가 없었고, 5예에서는 증가하였다.
- 4) 임상 소견 및 검사 소견으로 BUC의 효과를 평가 할 수 있었던 26예중 21예 (80.8%)에서 갑상선기능이 투여전에 비하여 호전되는 결과를 보였고, 5예 (19.2%)에서는 변화가 없었다. 이들 반응군과 비반응군간에 대상군의 연령, 이환 기간, BUC 투여 기간, BUC 투여전 갑상선호르몬 농도에는 유의한 차이가 없었으나, 비반응군에서 BUC 투여전 혈청 TBI가 반응군에 비하여 유의하게 높았다 (43.5±35 vs. 35.6±18 %; p=0.007).
- 5) 특히 26예중 16예는 BUC 투여전 항갑상선제로 15개월 이상 치료중이었으며, 이들 16예중 13예 (81.2%)에서 호전되는 결과를 보여, 항갑상선제 비반응군에서도 BUC이 효과가 있는 것으로 생각되었다.
- 6) 대상군중 BUC 투여 후 갑상선만능증이 발생하거나 악화된 예는 없었다.

이상의 결과에서 그레이브스씨병에서 BUC은 항갑상선제와 병용시 갑상선기능을 호전시키고 치료 기간을 단축시키며, 관해율을 높일 수 있을 것으로 기대되며, 향후 더 많은 예에서 장기적 추적 연구가 필요할 것으로 생각된다.