

자가면역성 갑상선질환과 알레르기

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

남 동 호

자가면역성 갑상선질환은 갑상선자가항원에 대한 자가항체가 생성되는 것을 특징으로 한다. 대표적 자가면역성 갑상선질환인 그레이브스병 환자에서 보이는 갑상선 기능항진증은 갑상선 세포막 표면에 있는 갑상선자극 호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH) 수용체를 자극하는 IgG 자가항체(TSH receptor antibody, TRAb; thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin, TBII)의 작용으로 인하여 갑상선 호르몬의 생성이 촉진되어 발병되는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 그레이브스병의 발병기전에 자가면역기전이 핵심적인 역할을 하고 있는 것으로 판단되지만, 질병의 악화를 유발시킬 수 있는 인자로 성호르몬, 임신, 감염 등이 거론된 바 있다.¹⁾

현재까지 갑상선질환과 알레르기 사이의 연관성에 대한 연구들이 지속적으로 보고되고 있으며, 이에 대해서 아래 같이 간단하게 정리해 볼 수 있다.

첫째, 알레르기질환을 갖고 있는 소아 환자들에서 갑상선에 대한 자가항체의 양성율이 대조군에 비해서 높음이 보고되었다.²⁾

둘째, 심한 천식을 앓고 있는 환자들에서 갑상선 기능항진증이 병발한 증례들이 보고되었으며, 이들 환자에서 갑상선 항진증을 치료한 경우 천식이 호전됨이 보고되었다.³⁾

셋째, 갑상선 기능항진증을 앓고 있는 그레이브스병 환자의 약 29%는 혈중 IgE 농도가 건강대조군에 비해서 유의하게 증가되어 있다.⁴⁾

넷째, 그레이브스병이 악화된 환자들에서 그레이브스병의 악화 이전에 알레르기 비염의 악화가 발생했던 경우가 흔하였다(34%).⁵⁾

다섯째, 알레르기 비염을 앓고 있는 그레이브스병 환자들의 경우 꽃가루가 날리는 계절에 알레르기 비염이 악화됨과 동시에 혈액 중에 갑상선에 대한 자가항체 역가와 갑상선 호르몬 농도가 함께 상승됨이 보고되었다.⁶⁾

최근 연구들에서 그레이브스병 환자들의 일부는 Th2 세포의 활성화가 질병의 병인기전에 관여 되어진다는 근거들을 제시하고 있다. 이러한 주장의 근거로 그레이브스병 환자들 중에서 혈중 IgE 농도가 상승된 환자들의 경우 혈중 IL-13 농도가 높음이 보고되어 있다.⁷⁾ 그레이브스병 환자가 알레르기

질환을 동반하고 있을 경우 원인 알레르겐에 노출 시 알레르기질환이 악화되고, Th2 세포의 활성화가 유도되며, 이로 인하여 갑상선 자극 자가항체의 형성을 증가시키고 이에 따라서 그레이브스병이 악화될 수도 있을 것으로 추측할 수 있다.⁶⁾ 이러한 논리에 따라서 알레르기 또는 알레르기질환이 그레이브스병의 발병기전에 직접 관여하기 보다는 질병의 악화인자로 관여할 가능성이 높다고 해석될 수 있다.

이번 호에서는 한국인 그레이브스병 환자들을 분석한 결과 최근 12개월 동안 천식 증상이 있었던 환자들이 천식 증상이 없었던 환자들에 비하여 갑상선자극 호르몬 수용체에 대한 자가항체(TBII)가 유의하게 증가되어 있음을 보고하고 있다.⁸⁾ 이번 연구는 집먼지진드기에 대한 특이 IgE 항체가 양성인 그레이브스병 환자들에서 음성인 환자들에 비해 갑상선자극 호르몬 수용체에 대한 자가항체(TBII)가 유의하게 증가되어 있음도 보여 주었다. 또한 지속적인 투약이 필요했던 그레이브스병 환자들에 비해 항갑상선제 치료 후 관해 상태를 유지하고 있는 그레이브스병 환자들에서 혈청 총 IgE 항체 농도가 낮았다. 이번 연구에 포함된 406명의 그레이브스병 환자 중에서 병력상 최근 12개월 이내에 천식 증상이 있었던 환자가 55명으로 전체 환자 중 약 14%를 차지 하였다는 결과는 갑상선 기능항진증과 천식이 동반되는 경우가 흔함을 시사하는 결과로 보여진다. 특히 그레이브스병과 알레르기질환(특히 알레르기 비염) 사이의 연관성에 대한 연구들이 주로 일본 연구자들에 의해서 이루어졌기 때문에, 일본 삼나무 꽃가루에 의한 계절성 알레르기 비염과의 연관성들의 연구들이 보고되어 있었다.⁴⁻⁷⁾ 이에 반해서 이번 연구에서는 우리나라 환경에 흔한 집먼지진드기에 대한 특이 IgE 항체 농도와 그레이브스병 환자들의 혈중 갑상선 수용체 항체(TBII) 농도간에 연관성에 대한 분석이 되어진 점이 새롭고 흥미로운 결과로 판단된다. 이러한 결과에 근거하여 저자들은 자가면역성 갑상선염과 알레르기 혹은 알레르기질환 사이에 연관성이 존재하며, 두 질환의 면역 병인기전 사이에 연관성이 존재할 가능성을 제시하고 있다.

이상의 연구들에 근거하여 판단하였을 때, 알레르기가 자가면역성 갑상선질환인 그레이브스병 악화인자의 하나로 작

용할 가능성을 시사한다. 하지만 상기한 대부분의 연구들은 이미 자가면역성 갑상선질환으로 진단받은 환자들을 대상으로 한 연구들로서 전체 인구집단이나 적절한 대조군을 사용한 연구들이 아니었으므로, 갑상선질환과 알레르기 혹은 알레르기질환과의 연관성에 대해서는 아직 명확한 근거가 부족한 상태이다. 따라서 자가면역성 갑상선질환과 알레르기 사이에 연관성이 있는지 여부를 확인하는 역학 연구와 더불어, 두 질환의 면역병리기전 간의 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

최근에 진행된 역학 연구에서 알레르기질환을 앓고 있는 환자들에서 그렇지 않은 대상자들에 비해서 자가면역질환이 병발하는 경우가 1.6배 높다고 보고되었다.⁹⁾ 또한 천식으로 입원을 했었던 환자들을 추적 관찰한 결과 흔한 자가면역질환인 류마티스 관절염이나 다발성동맥염이나 Addison씨 병이 병발할 가능성이 높다고 보고되었다.¹⁰⁾ 또한 성인 기관지 천식 환자들을 대상으로 한 연구에서 정상대조군의 경우 11%에서 항핵항체가 검출되었으나, 천식 환자들의 약 40~50% (아스피린 과민성 천식 환자 55%, 내인성 천식 환자 41%, 아토피성 천식 환자 39%)에서 항핵항체가 양성으로 검출되어 천식 환자들에서 항핵항체 검출율이 유의하게 높으며, 또한 항핵항체검사 양성을 보인 천식 환자들에서 관절통이나 Raynaud씨 증상이 항핵항체검사 음성을 보인 천식 환자들에 비해서 유의하게 자주 관찰된다고 보고되었다.¹¹⁾ 현재까지 IgE 매개 반응이 주된 병리기전이라고 생각되어 오던 알레르기질환과 자가면역 기전에 의해서 발생된다고 믿어져 오던 자가면역질환 사이에 공통된 병리기전이 작용할 가능성이 제시되어 왔으나, 아직까지 이러한 현상이 발생하게 되는 정확한 기전이나 기존에 존재하는 알레르기와 자가면역 기전의 개념 사이에 명확한 연결점이 밝혀지지 못한 상태이다.

결론적으로 그레이브스병과 알레르기질환 간의 연관성에 대한 연구들에 근거하여 알레르기질환 환자들을 진료할 때에 소아나 성인 모두에서 자가면역성 갑상선질환이나 다른 자가면역질환이 동반되어 있을 가능성을 적극적으로 확인할 필요가 있다고 판단된다. 또한 향후에 알레르기질환 환자들에서 IgE 항체 매개 알레르기반응 이외에 자가면역반응이 흔하게 동시에 관찰되는 이유와 이러한 현상의 병인적 의의에

대해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1989;10:537-62
- 2) Lindberg B, Ericsson UB, Fredriksson B, Nilsson P, Olsson CM, Svenonius E, et al. The coexistence of thyroid autoimmunity in children and adolescents with various allergic diseases. *Acta Paediatr* 1998;87:371-4
- 3) Settipane GA. Hyperthyroidism exacerbating asthma. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:75-7
- 4) Sato A, Takemura Y, Yamada T, Ohtsuka H, Sakai H, Miyahara Y, et al. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3602-5
- 5) Hidaka Y, Masai T, Sumizaki H, Takeoka K, Tada H, Amino N. Onset of Graves' thyrotoxicosis after an attack of allergic rhinitis. *Thyroid* 1996;6:349-51
- 6) Takeoka K, Hidaka Y, Hanada H, Nomura T, Tanaka S, Takano T, et al. Increase in serum levels of autoantibodies after attack of seasonal allergic rhinitis in patients with Graves' disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:268-76
- 7) Yamada T, Sato A, Komiya I, Nishimori T, Ito Y, Terao A, et al. An elevation of serum immunoglobulin E provides a new aspect of hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2775-8
- 8) Kim HJ, Lee BH, Lee JH, Jeon JS, Kim SH, Ahn YM, et al. Association between atopic parameters and thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin in Graves' disease. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:195-201
- 9) Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:131-5
- 10) Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent autoimmune or related disease in asthma patients: clustering of diseases or medical care? *Ann Epidemiol* 2010;20:217-22
- 11) Szczeklik A, Nizankowska E, Serafin A, Dyczek A, Duplaga M, Musial J. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1753-6