

## 그레이브스병 환자에서 알레르기 지표와 갑상선자극호르몬 수용체 항체의 관련성

을지대학교 을지병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>소아과, <sup>3</sup>진단검사의학과

김효정<sup>1</sup> · 이병훈<sup>1</sup> · 이재형<sup>1</sup> · 전재석<sup>1</sup> · 김상훈<sup>1</sup> · 안영민<sup>2</sup> · 채정돈<sup>3</sup>

### Association between Atopic Parameters and Thyrotropin-Binding Inhibitory Immunoglobulin in Graves' Disease

Hyo Jeong Kim<sup>1</sup>, Byoung Hoon Lee<sup>1</sup>, Jae Hyung Lee<sup>1</sup>, Jae Seok Jeon<sup>1</sup>, Sang Hoon Kim<sup>1</sup>, Young Min Ahn<sup>2</sup> and Jung Don Chae<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Pediatrics, <sup>3</sup>Clinical Pathology, Eulji University Eulji Hospital, Seoul, Korea

**Background:** IgE might play a role in the pathogenesis of Graves' disease in Japanese population.

**Objective:** We designed this study to evaluate the possible relationship between atopic parameters and the level of TSH receptor antibody in Graves' disease.

**Method:** In 406 patients with Graves' disease, we measured total IgE, eosinophil count and specific IgE against *Derma-tophagoides farinae* (*D. farinae*), as well as TSH receptor antibody (TRAb, thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin [TBII]). We collected histories of common allergic diseases by a questionnaire and performed skin tests with 8 common aeroallergens.

**Result:** TBII was higher in patients who had treatment history or clinical symptoms of asthma within 12 months

and also higher in smokers. TBII was positively related to total IgE. Duration of treatment was significantly lower and total IgE was significantly higher in TBII  $\geq 15$  IU/L group than those of TBII  $< 15$  IU/L group. TBII was significantly higher in group of specific IgE against *D. farinae*  $\geq 0.7$  kU/L. Total IgE level was higher in whom need medication for maintaining euthyroid state than that of remission state patients.

**Conclusion:** TBII was significantly related to atopic markers including total IgE, specific IgE against *D. farinae* and history of asthma, suggesting that there is a close link between autoimmune thyroid disease and allergic immune response. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010; 30:195-201)

**Key words:** Graves' disease, Atopy, Immunoglobulin E, Thyrotropin-binding inhibiting immunoglobulin, Smoking

## 서론

그레이브스병은 갑상선의 자가면역질환으로 유전적 소인이 있는 사람에서 환경 및 호르몬 인자가 관여하여 발생한다.<sup>1)</sup> 많은 환자에서 갑상선자극호르몬 수용체 자가항체(TSH receptor antibody, TRAb)가 발견되는데 갑상선자극호르몬 대신에 지속적으로 갑상선 세포를 자극하여 갑상선 호르몬의 생성을 촉진 그레이브스병을 유발한다.<sup>1-4)</sup> TRAb는 주로 IgG 항체로 항갑상선제 치료 후 갑상선기능항진증이 호전됨에 따라 혈청 농도가 감소한다.

알레르기질환은 소아 및 성인에서 흔히 발병하는 질환으로 알레르겐에 대한 IgE 항체가 질병의 발생에 관여한다. 역시 유전적 소인과 환경 요인이 발생에 관여하는 질환으로 갑상선질환과의 관련성이 보고되었다. 알레르기질환 환자에서 자가면역질환 항체가 높은 빈도로 발견되고, 만성 두드러기 환자에서 갑상선 자가면역 항체의 연관성이 보고되었다.<sup>5)</sup> 또한 그레이브스병의 발생과 재발, 경과에 알레르기질환 및 IgE의 상승이 관련이 있다는 보고도 있다.<sup>6-10)</sup> 하지만 그레이브스병의 발생 및 경과에 IgE 및 아토피 지표가 관여하는지 연구는 충분하지 않고, 특정 알레르겐과의 연관성도 불명확하다. 대부분 연구는 일본인에서 보고되었고 다른 인종에서는 동일한 결과가 확인되지 않았다. 국내에서는 Kim 등<sup>11)</sup>이 그레이브스병 환자에서 총 IgE가 대조군보다 의미 있게 높다는 것을 보고하였다. 하지만 상대적으로 적은 인원으로 인해 총 IgE와 TBII의 상관성을 확인할 수 없었고 알레르기 피부반응, 알레르기질환의 유무 등 다른 아토피 지표와의 연관성

책임저자 : 김상훈, 서울시 노원구 한글비석길 14  
을지대학교 을지병원 내과, 우: 139-711  
Tel: 02) 970-8730, Fax: 02) 970-8621  
E-mail: ksh1134@eulji.ac.kr

투고일: 2010년 7월 8일, 심사일: 2010년 8월 23일  
게재확정일: 2010년 8월 30일

도 평가할 수 없었다.

이번 연구는 진단, 항갑상선제 치료 과정 중의 그레이브스병 환자에서 TRAB를 TSH 결합억제면역글로불린(thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin, TBII) 측정법으로 확인하고 동일한 시점에 알레르기 질환력, 다양한 알레르기 원인항원에 대한 피부단자시험 및 혈청 IgE치, 집먼지진드기 특이 IgE 항체치 등을 포함한 아토피 지표들을 평가하여 상호간의 관련성을 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2007년 3월에서 2007년 9월까지 을지병원에서 그레이브스병 환자로 진단되어 항갑상선제를 복용하거나 근치로 판단되어 복용을 중단하고 추적관찰 중인 그레이브스병 환자 406명을 대상으로 하였다. 그레이브스병은 임상적으로 전형적인 갑상선종독증을 보이면서 혈청 유리 T<sub>4</sub> 수치가 증가하고 혈청 TSH치는 억제된 경우로서, 갑상선스캔상 미만성 갑상선종대를 보이고, <sup>99m</sup>Tc 갑상선스캔상 미만성 갑상선종대를 보이고, 섭취율이 증가한 경우로 진단하였다. 연구 등록 당시의 그레이브스병에 대한 항갑상선제 치료 기간 및 투여 상태에 따라 대상을 3군으로 분류하였다. 그레이브스병을 처음 진단받은 환자군(1군, 12명), 진단 후 항갑상선제를 투여 중인 환자군(2군, 347명), 항갑상선제를 6개월 이상 중단 후 정상 기능을 유지하고 있던 근치 환자군(3군, 47명)으로 분류하였다. 치료 중단 후 재발이 없는 환자와 정상 갑상선 기능을 유지하기 위해 지속적인 치료가 필요했던 환자 간에 알레르기 지표의 차이가 있는지를 관찰하기 위해 근치 환자(3군, Subgroup 1) 47명에 성별, 연령, 치료기간을 짝지워 치료지속군 47명(Subgroup 2)을 약제 복용 중인 2군 환자 중에서 선정하였고 두 군의 자료를 추가로 비교 분석하였다. 이번 연구는 본원의 임상시험심사위원회(Institutional review board)의 승인을 받았으며, 모든 환자들은 서면 연구참여 동의서에 서명하였다.

### 2. 연구 방법

1) 그레이브스병의 진단 및 추적 검사: 그레이브스병 진단 및 추적을 위한 갑상선기능검사(유리 T<sub>4</sub>, TSH)는 화학발광면역측정법(chemiluminescence immunoassay)의 측정원리를 가진 ADVIA Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)로 측정하였다. TRAB는 갑상선자극호르몬 결합 억제 면역글로불린(TBII)을 상품화 측정키트(Zentech, Belgium)를 이용하여 방사수용체법으로 측정하였고 15 IU/L 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.<sup>9,11)</sup>

2) 설문지 조사: 설문지 조사를 통해 나이, 성별, 흡연력, 가족력 등의 인구학적 자료와 알레르기질환의 병력을 파악하였다. 천식, 알레르기 비염, 아토피피부염 등 알레르기질환을 파악하기 위한 설문 항목은 국제 소아 천식 및 알레르기 질환 유병률 연구 설문지<sup>12)</sup> 중 일부를 번역하여 사용하였다.

3) 약제 투여 기간 산정: 항갑상선제(메티마졸, 프로필티오우라실)를 투여하였고 외래 방문기간과 약제 투여기간은 개월수로 표시하였다. 항갑상선제 치료 후 6개월 이상 정상 갑상선 기능을 유지하고 있는 환자를 근치로 판정하였다.

4) 알레르기 지표 검사: 아토피 유무를 평가하기 위해 다음 8종의 흔한 흡입항원(*dermatophagoides farinae*; *D. farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus*, mugwort, ragweed, birch, grass mixture, *alternaria*, cat)에 대한 피부단자시험을 시행하였다. 팽진의 크기가 3 mm 이상이고 알레르겐/히스타민 비가 1 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 혈청 총 IgE는 UniCAP100 (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden)으로 측정 후 170 IU/L 미만인 군을 정상으로 판독하였고,<sup>9)</sup> 국내에서 가장 흔한 흡입항원으로 보고된 *D. farinae*에 대한 특이 IgE는 UniCAP100 (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden)으로 측정 후 0.35 kU/L 미만인 군을 정상, 0.35 kU/L 이상이고 0.7 kU/L미만인 군을 경계, 0.7 kU/L 이상인 군을 양성으로 판독하였다. 일반혈액검사에서 말초혈액 호산구비(%)를 측정하였다.

5) 통계분석: SPSS 11.0 프로그램을 이용하였고 TBII, 총 IgE, *D. farinae*에 대한 특이 IgE, 말초혈액 호산구에 대해서는 자연 로그(natural logarithm, LN)를 이용하여 정규분포로 변환해주었다. 연속변수의 평균치 비교는 independent t-test, ANOVA를 이용하고 빈도변수의 비교는  $\chi^2$  test를 이용하여 분석하였다. 그레이브스병의 예후인자와 알레르기 지표와의 상관관계는 Pearson's correlation을 이용하여 분석하였고, P value가 0.05 이하인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상의 임상적 특성

전체 대상의 평균 나이는 46±14세, 여성의 비율이 74%, 외래 방문기간은 39±31개월, 평균 약제 투여기간은 31±25개월이었다. 유리 T<sub>4</sub>는 1.46±0.83 ng/dL, TSH는 2.15±5.35 mIU/L, TBII는 19.4±50.6 IU/L, 총 IgE는 163±368 IU/L, 말초혈액 호산구비는 2.94±2.40%, *D. farinae* 특이 IgE는 2.72±8.70 kU/L이었다. 연구 등록 당시의 치료 상태에 따라 3군으로 대상을 분류하였다. 그레이브스병을 처음 진단받은 환자(1군)가 12명, 진단 후 항갑상선제를 투여 중인 환자(2군)가 347명, 항갑상선

제를 6개월 이상 중단 후 정상 기능을 유지하고 있던 근처 환자(3군)가 47명이었고 세 군의 임상적 특성은 Table 1과 같았다.

## 2. 알레르기 질환 유무와 TBII 농도

로그-변환된 TBII는 설문지 분석결과 12개월 이내에 천식 치료를 받았던 환자(n=5)에서 받지 않았던 환자(n=356)에 비해 높았고( $3.37 \pm 2.15$  vs.  $1.84 \pm 1.36$ ,  $P=0.014$ ), 12개월 이내에

천식 증상이 있었던 환자(n=55)에서 증상이 없었던 환자(n=305)에 비해 높았으며( $2.30 \pm 1.44$  vs.  $1.79 \pm 1.36$ ,  $P=0.011$ ), 흡연력이 있는 환자(n=125)에서 흡연력이 없는 환자(n=231)에 비해 높았다( $2.13 \pm 1.28$  vs.  $1.70 \pm 1.40$ ,  $P=0.005$ ) (Fig. 1). 알레르기 비염, 아토피피부염을 과거에 진단받거나 치료받은 경험은 TBII 상승과 연관이 없었다. 8종의 흡인항원에 대한 피부단자시험 결과 적어도 1개 이상에서 양성반응을 보인 환자는 25.8% (95/362)였고 피부시험 양성 유무에 따라 TBII의 차이는 없었다. 또한 각각의 흡입항원의 양성반응 유무에 따라서도 TBII는 유의한 차이가 없었다.

## 3. 총 IgE 및 약제 투여기간과 TBII의 상관관계

Pearson 상관분석을 시행하였을 때 로그-변환된 TBII는 로그-변환된 총 IgE와 양의 상관관계를 보였고( $r=0.136$ ,  $P<0.01$ ), 항갑상선제 투여 및 효과에 따라 세 군으로 나누어 각각 상

**Table 1.** Clinical characteristics of subjects

|                                          | Group 1<br>(n=12) | Group 2<br>(n=347) | Group 3<br>(n=47)       |
|------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|
| Age, yrs                                 | 43.8±17.4         | 46.5±13.8          | 46.7±12.0               |
| Female, % (n)                            | 75.0 (9)          | 73.2 (254)         | 78.7 (37)               |
| Total visit duration (m)                 | 0.3±0.5           | 38.9±30.4*         | 52.9±26.3* <sup>†</sup> |
| Total treatment duration (m)             | 0.3±0.5           | 32.4±25.2*         | 29.6±21.2*              |
| Free T4 (ng/dL)                          | 3.29±2.25         | 1.41±0.71*         | 0.31±0.20*              |
| TSH (mIU/L)                              | 0.01±0.00         | 2.26±5.74          | 1.91±1.55               |
| TBII (IU/L)                              | 18.5±12.4         | 20.4±50.6          | 12.7±55.9* <sup>†</sup> |
| TBII ≥ 15 IU/L, % (n)                    | 41.7 (5)          | 26.5 (92)          | 4.3 (2)* <sup>†</sup>   |
| Total IgE (IU/L)                         | 152±215           | 161±365            | 178±424                 |
| Total IgE ≥ 170 IU/L, % (n)              | 25.0 (3)          | 23.1 (80)          | 17.0 (8)                |
| Blood Eosinophil (%)                     | 4.23±3.76         | 2.95±2.43          | 2.55±1.61               |
| Specific IgE to <i>D. farinae</i> (kU/L) | 1.60±2.74         | 2.65±8.02          | 3.53±13.44              |

Data are presented as mean±S.D. except female, TBII ≥ 15 IU/L, and Total IgE ≥ 170 IU/L. Patients with Graves' disease were divided into three groups: (1) Newly diagnosed patients, (2) patients who have antithyroid medications, and (3) patients who had discontinued medications and had maintained euthyroid state at least for 6 months. \* $P<0.05$  vs. Group 1; <sup>†</sup> $P<0.05$  vs. Group 2.

**Table 2.** Pearson's correlation analysis between TBII and atopic parameters and duration of treatment

|                                       | Group 1<br>(n=12) | Group 2<br>(n=347) | Group 3<br>(n=47) |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Total IgE (IU/L)                      | 0.699*            | 0.117*             | -0.009            |
| Blood Eosinophil (%)                  | 0.326             | 0.061              | -0.118            |
| <i>D. farinae</i> specific IgE (kU/L) | 0.258             | 0.068              | 0.152             |
| Duration of treatment (m)             | 0.559             | -0.132*            | 0.230             |

Variables are transformed by natural logarithm(LN). Data are presented as Pearson's correlation coefficients, \* $P<0.05$ , by Pearson's correlation test. Patients with Graves' disease are divided into three groups: (1) Newly diagnosed patients, (2) patients who have antithyroid medications, and (3) patients who had discontinued medications and had maintained euthyroid state at least for 6 months.

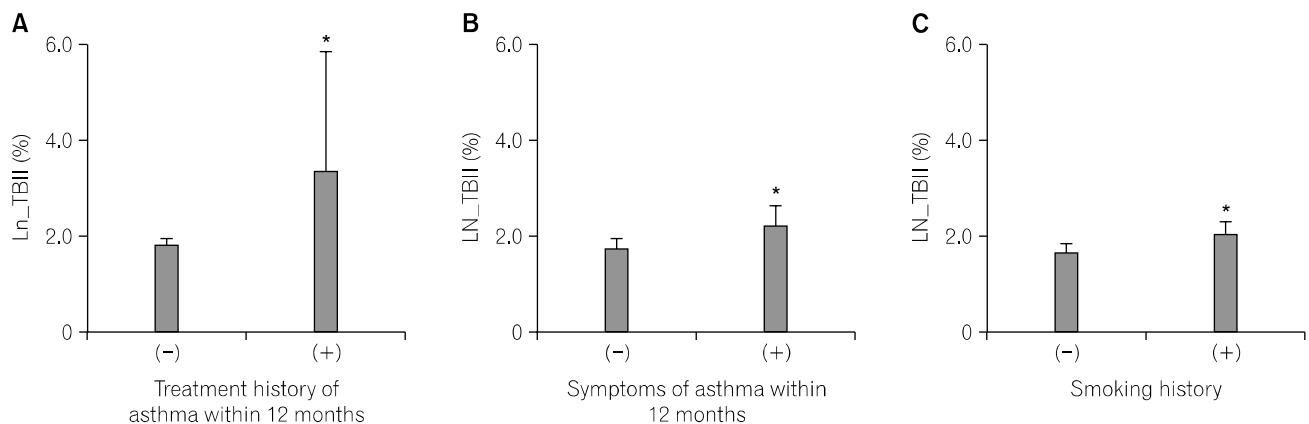


**Fig. 1.** LN\_TBII was higher in patients who had treatment history (A) or clinical symptoms of asthma (B) within 12 months and also higher in smokers (C). \* $P<0.05$  vs. absence of past history.

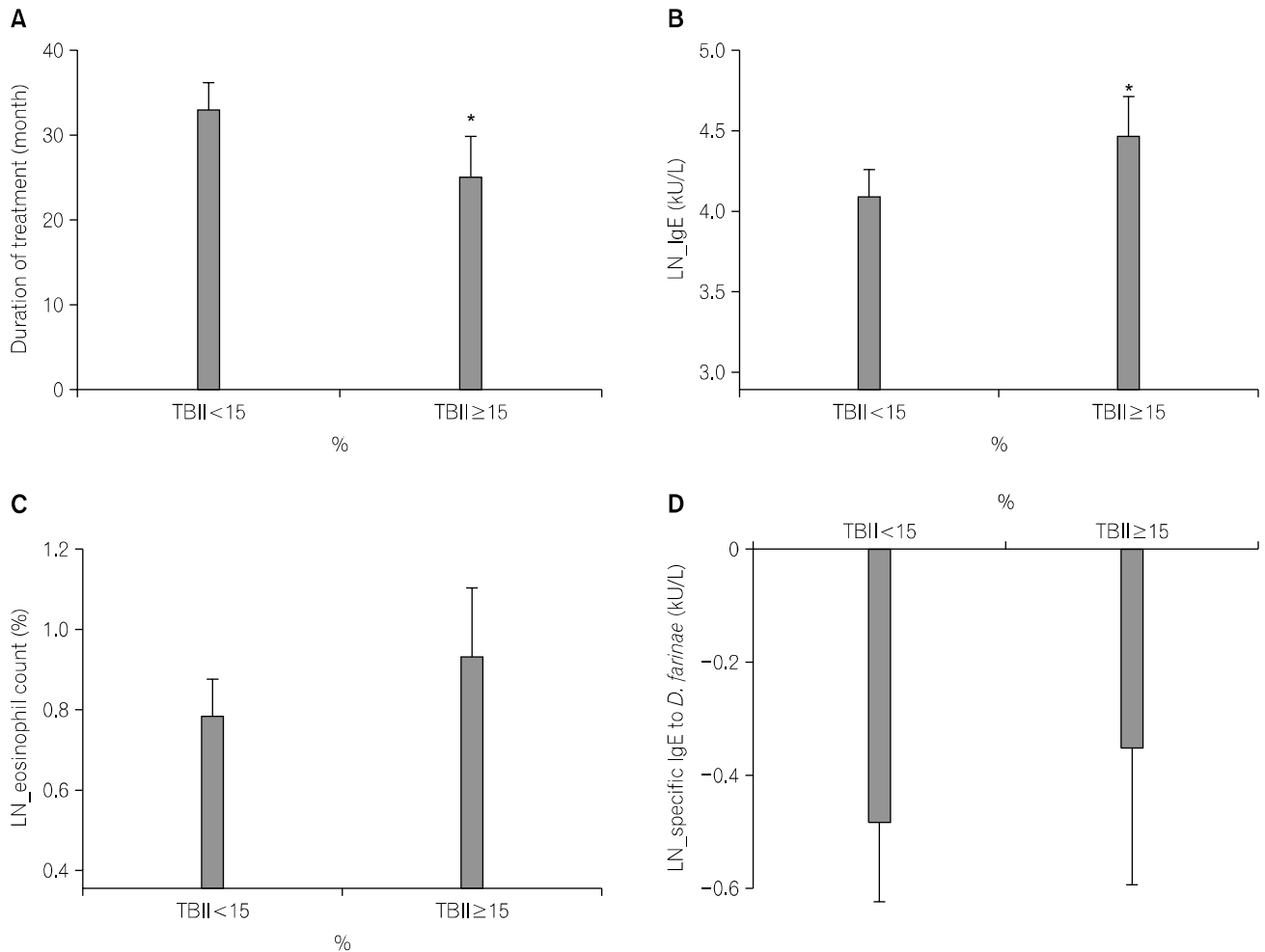


**Fig. 2.** The duration of treatment (A), and LN\_Total IgE (B) were significantly greater in the group of TBII ≥ 15 IU/L (n=97) than in that of TBII < 15 IU/L (n=303). LN\_Eosinophil count (C) and LN\_Specific IgE to *D. farinae* (D) were not different between two groups. \* $P < 0.05$  vs. TBII < 15 IU/L.

관분석을 시행하였을 때 처음 진단받은 군과 약제 투여 중인 군에서 유의한 양의 상관관계를 보였다(Table 2). 갑상선 기능 조절 정도가 결과에 영향을 주었을 가능성을 고려하여 혈청 유리 T4와 TSH를 보정한 후 편상관분석을 시행하였을 때도 각 군에서 일관된 결과를 보였다(전체 환자:  $r=0.122$ ,  $P=0.014$ ; 처음 진단받은 군:  $r=0.682$ ,  $P<0.05$ ; 약제 투여 중인 군:  $r=0.108$ ,  $P<0.05$ ; 근처 환자군:  $r=0.056$ ,  $P=ns$ ). 약제 투여 중인 군에서 로그-변환된 TBII는 약제 투여기간과 유의한 음의 상관관계를 보였다( $r=-0.132$ ,  $P<0.01$ ).

#### 4. 혈청 TBII 수치에 따른 임상지표들의 변화

TBII 15 IU/L를 기준으로 두 군으로 나누었을 때 15 IU/L 이상인 군(n=99)에서 15% 미만인 군(n=303)에 비해 약제 투여기간이 짧았고( $25 \pm 23$  vs.  $33 \pm 25$ 개월,  $P<0.001$ ) (Fig. 2A), 로그-변환된 총 IgE가 유의하게 증가되어 있었다( $4.45 \pm 1.27$  vs.

$4.10 \pm 1.32$ ,  $P=0.024$ ) (Fig. 2B). 로그-변환된 말초혈액 호산구 비와 *D. farinae*에 대한 특이 IgE는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다( $0.93 \pm 0.81$  vs.  $0.78 \pm 0.73$ ,  $P=ns$ ;  $-0.35 \pm 1.22$  vs.  $-0.49 \pm 1.25$ ,  $P=ns$ ) (Fig. 2C, D).

#### 5. *D. farinae*에 대한 특이 IgE 수치에 따른 임상지표들의 변화

*D. farinae*에 대한 특이 IgE를 0.35 kU/L 미만인 군(n=290), 0.35 kU/L 이상이고 0.7 kU/L 미만인 군(n=30), 0.7 kU/L 이상인 군(n=86)으로 나누었을 때 0.7 kU/L 이상인 군에서 0.35 kU/L 미만인 군에 비해 로그-변환된 TBII가 유의하게 증가하였다( $2.22 \pm 1.23$  vs.  $1.75 \pm 1.50$ ,  $P<0.05$ ) (Fig. 3). *D. farinae*에 대한 특이 IgE에 따른 약제 투여기간은 세 군 간에 차이가 없었다( $32 \pm 26$ ,  $34 \pm 19$ , and  $27 \pm 21$ 개월,  $P=ns$ ).

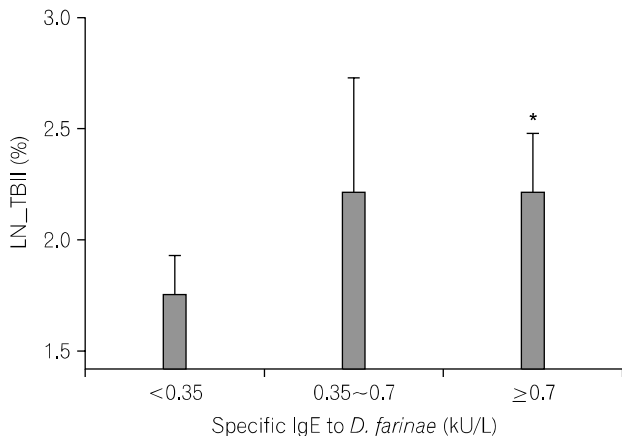


**Fig. 3.** LN\_TBII was significantly higher in group II and III than in group I. Group was defined by the specific IgE level for *D. farinae* (group I: <0.35 kU/L, n=290; group II: 0.35~0.7 kU/L, n=30; group III: ≥0.7 kU/L, n=86). \* $P < 0.05$  vs. specific IgE to *D. farinae* <0.35 kU/L.

**Table 3.** TBII and atopic parameters in 47 remission and 47 non-remission patients

|                                         | Remission<br>(mean±SD) | Non-remission<br>(mean±SD) | P value |
|-----------------------------------------|------------------------|----------------------------|---------|
| LN_TBII                                 | 1.12±1.40              | 1.99±1.79                  | 0.010   |
| LN_IgE                                  | 4.00±1.46              | 4.71±1.67                  | 0.031   |
| LN_specific IgE to<br><i>D. farinae</i> | -0.52±1.28             | -0.15±1.48                 | 0.206   |
| LN_eosinophil count                     | 0.76±0.60              | 1.03±0.84                  | 0.080   |

Remission group = the patients who had no relapse more than 6 months after drug cessation; Non-remission group = the patients who need antithyroid medications for maintaining euthyroid state.

## 6. 치료경과에 따른 총IgE의 차이

두 군(Subgroup 1 vs. Subgroup 2)의 평균연령은 각각 47±12세, 46±11세로 차이가 없었고 평균 치료기간도 각각 30±21개월, 30±20개월로 차이가 없었다. 두 군 모두에서 여성의 비율이 78.7%로 높았다. 로그변환값의 평균치를 비교하였을 때 치료 중단 후 재발이 없었던 군에서 치료를 지속해야 했던 군에 비해 TBII와 혈청 총 IgE 농도가 유의하게 낮았다(Table 3). *D. farinae*에 대한 특이 IgE 농도와 말초혈액 호산구비는 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 고 찰

본 연구에서 그레이브스병의 가장 중요한 예후 인자의 하나인 TBII는 새로이 진단되거나 항갑상선제 치료를 받고 있는 환자에서 혈청 IgE치와 상관성을 보였지만 약제 중단 후

관해를 유지하고 있는 환자들에서는 상관관계를 보이지 않았다. 특히 처음 진단받은 군에서 TBII와 총 IgE의 상관관계가 치료 중인 군보다 더 높아서 항갑상선제 치료가 상관관계의 소실에 관여하는 것으로 생각된다. Sato 등<sup>9)</sup>은 8개월의 항갑상선제 치료에 의해 TBII는 감소하지만 총 IgE는 변화가 없다고 보고하였는데, 두 지표에 대한 이러한 항갑상선제의 영향의 차이로 인해 상관성이 소실되는 것으로 생각된다.

알레르기질환의 병력, 흔한 알레르기 항원에 대한 피부단자시험 결과 및 혈청 총 IgE 또는 특이 IgE 항체 측정이 아토피를 판정하기 위하여 흔히 이용된다. 본 연구에서는 일본 연구자들이 알레르기질환 병력과 혈청 총 IgE 항체치를 연구 방법에 주로 이용한 것과는 달리,<sup>9)</sup> 혈청 총 IgE 항체치 뿐만 아니라 설문지를 통한 병력과 흔한 8종의 항원에 대한 피부 시험, 집먼지진드기에 대한 특이 IgE 등도 평가하였다. 연구 결과에서 12개월 이내의 천식치료력과 천식 증상이 있는 경우 TBII가 높았다. 이전 연구에서 그레이브스병과 천식의 병발, 그레이브스병에 의한 천식의 악화,<sup>13)</sup> 혈청 총IgE가 높은 그레이브스병 환자에서 천식의 과거력이나 가족력이 동반되어 있음이 보고<sup>9)</sup>되어 이번 연구의 결과를 지지하고 있다. 그러나 이전의 보고들<sup>3-7)</sup>과는 달리, 알레르기 비염, 아토피피부염을 과거에 진단받거나 치료받은 경험은 TBII 상승에 영향을 주지 않았다.

이번 연구에서 *D. farinae*에 대한 특이 IgE 수치가 높은 경우 TBII가 높았으나, 동일 항원에 대한 피부단자시험 양성인 군에서는 TBII의 유의한 상승이 없었다. 이러한 차이를 보이는 이유로는 검사법의 특이도 및 민감도의 차이<sup>14)</sup> 피부의 IgE 반응보다 혈청의 IgE 항체가 기전적으로 갑상선 자가항체의 형성과 상호 연관성이 높을 가능성 등을 고려할 수 있다.

이번 연구에서 지속적으로 치료가 필요했던 그레이브스병 환자에서 혈청 IgE치가 항갑상선제 치료 후 관해가 유도된 군보다 높았다. 이전 Yamada 등의 연구<sup>15)</sup>에서도 관해되지 않았거나 4년 이내에 재발한 환자에서 IgE 상승 환자의 비율이 재발하지 않은 환자보다 높아서, 이번 연구를 통해 IgE의 상승이 그레이브스병의 경과에 관여하는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 본 연구에서 흡연력도 TBII 상승과 연관이 있었는데 이미 흡연이 면역반응 과정에 개입하여 그레이브스병의 재발에 영향을 주는 예측인자로 보고된 바 있다.<sup>16)</sup>

이론적으로 그레이브스병은 IgG 형태의 갑상선자극호르몬 수용체에 대한 자가항체에 의해 발생하는 갑상선의 자가 면역질환이고, 아토피질환은 IgE 매개 과민반응에 의해 발생하는 질환으로 발병기전이 다르다고 생각해 왔으나, 최근의 여러 연구 결과는 그레이브스병과 알레르기질환의 병태생리에서 깊은 관련이 있을 가능성을 제시하고 있다. 첫째, 그레이브스병 환자의 갑상선조직과 그레이브스 안구병증 환자의

외안근 근육에서 IgE 침착이 발견된 바 있고,<sup>17,18)</sup> 둘째, 그레이브스병과 하시모토 갑상선염 환자의 일부에서 IgE로 이루어진 갑상선 과산화효소의 자가항체가 확인되었으며,<sup>19)</sup> 갑상선수용체 항체에도 IgA 및 IgE 동형이 존재함이 보고되었다.<sup>20)</sup> 갑상선 자가항체의 존재와 함께 갑상선 조직에 T세포나 B세포의 침착이 그레이브스병의 발병에 관여한다고 보고되었는데 T세포-의존성 B세포의 활성화가 IgE의 증가의 원인일 수 있다.<sup>21-23)</sup>

최근 그레이브스병의 발병이 유전자 다형과 관련이 있다는 것이 증명되었다. 염색체 지도에서 5q31-q33 부위의 염색체 5번이 일본, 중국 같은 동부 아시아인에서 그레이브스병을 포함한 갑상선의 자가면역질환과 연관이 있는데,<sup>24-26)</sup> 이 부위는 IgE의 생성과도 연관되어 있다고 알려져 있다. 따라서 이들 부위의 유전자에 의해 만들어지는 IL-4, IL-13 등의 면역조절 단백질에 의해 그레이브스 질환과 알레르기질환의 연관성이 기인한 가능성이 있다. Komiya 등<sup>8)</sup>은 IgE가 높은 환자에서 그레이브스병의 관해율이 적고, 관해가 안되거나 재발한 환자에서 IgE 생성을 조절하는 중요한 면역조절 단백질인 IL-13 발견율이 높음을 보고하였다. IL-13의 promotor C가 T로 변환됨으로서 IL-13 생성 양상이 달라져 그레이브스병 및 천식을 유발시켰다는 보고도 있다.<sup>27-29)</sup> 최근 임파구를 이용하여 그레이브스병에서 IgE가 미치는 영향을 연구한 Yabiku 등은 IL-4Ra와 Stat6 유전자다형성이 Stat6 활성을 증가시켜 혈청 IgE 상승에 중요한 역할을 할 것으로 보고하였다.<sup>30)</sup> 하지만 이러한 연구들은 일관된 결과를 보여주지 못하여 추가적인 연구가 필요하다.<sup>31)</sup>

본 연구는 다양한 치료 과정 중의 그레이브스 환자를 대상으로 단면연구의 형태로 진행되어 연구의 제한점이 있다. 정상 대조군이 없었고 일정 기간 치료 후 전향적 추적 조사도 시행하지 않아서 혈청 IgE, 알레르기 피부시험 반응 등의 아토피 지표들이 항갑상선제의 치료 반응과 연관이 있는지를 볼 수 없었다. 하지만, 비교적 많은 숫자의 그레이브스병 환자의 데이터를 분석하였고 그레이브스병에서 혈청 총 IgE를 비롯한 여러 아토피 지표를 사용하여 TBII와의 연관성을 밝히려고 노력하였다. 향후 전향적인 연구를 통해 그레이브스병 환자에서 치료 전후의 알레르기 지표의 변화를 분석하고 그레이브스병의 진단 시 TBII와 총 IgE의 상승에 공통적으로 관여할 것으로 추정되는 면역조절 단백질 및 유전자다형에 대한 연구가 필요하다고 본다.

결론적으로 그레이브스 환자에서 알레르기질환의 병력 및 혈청 총 IgE 및 *D. farinae*에 대한 특이 IgE 등의 아토피 지표는 TBII와 유의한 관계를 보였고, 총 IgE치는 항갑상선제 치료 후 그레이브스병의 관해의 유지와도 연관이 있었다. 이들 결과로 미루어 갑상선의 자가면역 반응과 알레르기 반응 사이

에 상호 연관성을 보이는데 관여하는 공통 기전이 있을 것으로 추정된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Chung J. Genetics of Graves' disease. J Korean Soc Endocrinol 2003;18:5-11
- 2) Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: developments in our understanding. Endocr Rev 1984;5:309-55
- 3) Kriss JP. Inactivation of long-acting thyroid stimulator (LATS) by anti-kappa and anti-lambda antisera. J Clin Endocrinol Metab 1968;28:1440-4
- 4) Lee J. Pathogenesis of thyroid autoantibody in Graves disease. J Korean Soc Endocrinol 1991;6:6-7
- 5) Irani C, Gordon ND, Zweiman B, Levinson AI. Chronic urticaria/angioedema and Graves' disease: Coexistence of 2 antireceptor antibody-mediated diseases. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:874
- 6) Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Itoh E, Matsunaga M, Tamaki H. Recurrence of thyrotoxicosis after attack of allergic rhinitis in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1993;77: 1667-70
- 7) 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
- 8) Komiya I, Yamada T, Sato A, Kouki T, Nishimori T, Takasu N. Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin 13. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3540-4
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Kim H, Park K, Kim S, Kim J, Song S, Choi Y, et al. The relationship between Graves' disease and serum immunoglobulin-E. J Korean Soc Endocrinol 2002;17:640-8
- 12) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998;12:315-35
- 13) Settipane GA. Hyperthyroidism exacerbating asthma. Allergy Asthma Proc 2000;21:75-7
- 14) Calabria CW, Dietrich J, Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2009;30:386-96

- 15) Yamada T, Komiya I, Miyahara Y, Komatsu M, Shima I, Inazawa T, et al. Effect of methimazole treatment for 2 years on circulating IL-4, IgE, TBII, and TSAbs in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Endocr J* 2006;53:783-8
- 16) Quadbeck B, Roggenbuck U, Janssen OE, Hahn S, Mann K, Hoermann R, et al. Impact of smoking on the course of Graves' disease after withdrawal of antithyroid drugs. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:406-11
- 17) Raikow RB, Dalbow MH, Kennerdell JS, Compther K, Machen L, Hiller W, et al. Immunohistochemical evidence for IgE involvement in Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 1990;97:629-35
- 18) Tallstedt L, Norberg R. Immunohistochemical staining of normal and Graves' extraocular muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:175-84
- 19) Guo J, Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid peroxidase autoantibodies of IgE class in thyroid autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;82:157-62
- 20) Metcalfe R, Jordan N, Watson P, Gullu S, Wiltshire M, Crisp M, et al. Demonstration of immunoglobulin G, A, and E autoantibodies to the human thyrotropin receptor using flow cytometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1754-61
- 21) Itoh M, Uchimura K, Hayakawa N, Makino M, Hayashi R, Nagata M, et al. Surface expression and release of soluble forms of CD8 and CD23 in CD40- and IL-4-activated mononuclear cells from patients with Graves' disease (GD). *Clin Exp Immunol* 1998;113:309-14
- 22) Itoh M, Uchimura K, Makino M, Kobayashi T, Hayashi R, Nagata M, et al. Production of IL-10 and IL-12 in CD40 and interleukin 4-activated mononuclear cells from patients with Graves' disease. *Cytokine* 2000;12:688-93
- 23) Itoh M, Uchimura K, Yamamoto K, Makino M, Imamura S, Kobayashi T, et al. Distinctive response of thyroid-infiltrating mononuclear cells to B cell activation through CD40 and interleukin-4 in Graves' patients. *Cytokine* 2002;19:107-14
- 24) Jin Y, Teng W, Ben S, Xiong X, Zhang J, Xu S, et al. Genome-wide scan of Graves' disease: evidence for linkage on chromosome 5q31 in Chinese Han pedigrees. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1798-803
- 25) Lonjou C, Barnes K, Chen H, Cookson WO, Deichmann KA, Hall IP, et al. A first trial of retrospective collaboration for positional cloning in complex inheritance: assay of the cytokine region on chromosome 5 by the consortium on asthma genetics (COAG). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:10942-7
- 26) Sakai K, Shirasawa S, Ishikawa N, Ito K, Tamai H, Kuma K, et al. Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31-q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23-q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. *Hum Mol Genet* 2001;10:1379-86
- 27) Bednarczuk T, Placha G, Jazdzewski K, Kurylowicz A, Kloza M, Makowska U, et al. Interleukin-13 gene polymorphisms in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:519-25
- 28) Hiromatsu Y, Fukutani T, Ichimura M, Mukai T, Kaku H, Nakayama H, et al. Interleukin-13 gene polymorphisms confer the susceptibility of Japanese populations to Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:296-301
- 29) Howard TD, Whittaker PA, Zaiman AL, Koppelman GH, Xu J, Hanley MT, et al. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:377-84
- 30) Yabiku K, Hayashi M, Komiya I, Yamada T, Kinjo Y, Ohshiro Y, et al. Polymorphisms of interleukin (IL)-4 receptor alpha and signal transducer and activator of transcription-6 (Stat6) are associated with increased IL-4Ralpha-Stat6 signalling in lymphocytes and elevated serum IgE in patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 2007;148:425-31
- 31) Chong KK, Chiang SW, Wong GW, Tam PO, Ng TK, Hu YJ, et al. Association of CTLA-4 and IL-13 gene polymorphisms with Graves' disease and ophthalmopathy in Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2409-15