

항위벽세포항체 양성인 갑상선중독증 환자 1예

A Case of Thyrotoxicosis with the Presence of Anti-Gastric Parietal Cell Antibodies

최재훈 · 김신규

Jaehoon Choi, M.D., Think-You Kim, M.D.

한양대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University School of Medicine, Seoul, Korea

The presence of anti-gastric parietal cell antibodies (AGPAs) has been strongly associated with the pathogenesis of pernicious anemia and atrophic gastritis and has been rarely reported in thyrotoxicosis. In addition, AGPAs more commonly occur in the Western population. No case of AGPA occurring in thyrotoxicosis has been reported in Korea to date. We report a case involving the occurrence of AGPAs in a thyrotoxicosis patient examined at the Hanyang University Hospital. Upon medical consultation, a 55-yr-old woman with no significant medical history was found to have elevated levels of cholesterol, AST, ALT, gamma glutamyl transferase, and mild anemia. Further blood tests revealed elevated levels of T3, free T4, and thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI), low level of thyroid-stimulating hormone (TSH), and negative results for the anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) and anti-thyroglobulin antibody (anti-TG), for which the patient was diagnosed with thyrotoxicosis. To rule out autoimmune hepatitis in the explanation of the continuously elevated levels of AST and ALT, the autoimmune target (AIT), anti-smooth muscle antibody (ASMA), anti-liver/kidney/microsomal antibody (LKM), anti-mitochondria antibody (AMA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) tests were done, and the results were all negative. However, during this process, the patient tested positive for AGPA, when stomach tissue was used as the sample. Finally, the patient was diagnosed with thyrotoxicosis without any other autoimmune disease. This is the first report of confirmed presence of AGPA in a thyrotoxicosis-only patient in Korea.

Key Words: Anti-gastric parietal cell antibody, Thyrotoxicosis

서 론

항위벽세포항체(Anti-gastric parietal cell antibody, AGPA)는 위벽점막에 있는 위벽세포에 대한 항체로서 위축성위염 환자, 악성빈혈 환자에서 주로 발견되는 자가항체이다[1, 2]. 대부분의 악성빈혈 환자에서 항위벽세포항체가 검출되며, 양성비율은 75-85%까지 이른다고 보고되었다[6-8]. 항위벽세포항체는 갑상선질환에서도 발견되는데 악성빈혈과 갑상선질환 사이의 면역학적 관계를 연

구한 논문을 비롯하여[9], 다수의 자가면역갑상선질환에서도 항위벽세포항체가 발견된다는 연구가 있다[7, 10]. 그러나, 대부분의 연구는 악성빈혈이나 다른 자가면역성 질환이 함께 있는 경우이며, 이런 질환들이 동반되지 않은 갑상선중독증 환자에서 항위벽세포항체가 확인된 경우는 드물다. 또한 주로 서양인에서 검출되는 것으로 알려진 항위벽세포항체가 국내 갑상선중독증 환자에서 검출된 보고는 없다. 저자들은 최근 본원에 내원한 갑상선중독증 환자에서 항위벽세포항체를 확인하여 이를 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Corresponding author: Think-You Kim

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University School of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8975, Fax: +82-2-2298-1735, E-mail: tykim@hanyang.ac.kr

Received: September 23, 2013

Revision received: October 8, 2013

Accepted: October 14, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2014, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

환자는 평소 건강하게 지내던 55세 여성으로 2012년 8월 한양대학교 서울병원에서 건강보험공단 건강검진을 시행한 결과 백혈구 수 3,400/ μ L, 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판수 149,000/ μ L, 콜레스테롤 265.3 mg/dL, AST/ALT 49/103 U/L, 감마-글루타미달전이효소 141 U/L로 나타났다. 결과를 통보 받은 후 2013년 5월 추가적인 검사와 치료를 위해 심혈관센터와 소화기센터를 각각 방문하였고, 심혈관

센터에서 심전도와 심초음파를 시행하여 심혈관질환과 연관된 위험성은 없는 것으로 판정을 받았다. 소화기센터에서는 일반혈액검사, 일반화학검사, 간염검사, 갑상선기능검사와 복부전산화촬영을 시행하였다. 일반혈액검사서 백혈구수 3,900/ μ L, 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판수 117,000/ μ L를 보였다. 일반화학검사서 총단백 6.3 g/dL, 콜레스테롤 114.1 mg/dL, AST/ALT 51/142 U/L로 나타났고, 복부전산화촬영결과 경미한 지방간 소견이 보였다. 간염검사상 B형 간염 표면항원(HBsAg)/B형 간염핵심항원에 대한 항체(Anti HBc Ab)/C형 간염에 대한 항체(HCV Ab)는 모두 음성으로 나왔으며 B형 간염 표면항원에 대한 항체(HBsAb) 정량검사도 <2.0 으로 나타났다. 갑상선기능검사상 TSH <0.01 μ IU/mL, T3/유리 T4 (free T4) 258/2.75 ng/dL로 나타났다. TSH 감소와 T3, 유리 T4의 상승으로 내분비내과에서 갑상선중독증으로 진단하였고, 갑상선자극항체(Thyroid Stimulating Immunoglobulin, TSI) 검사상 2.0 IU/L로 경미한 상승소견을 보였다. 추가로 시행한 Anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO)와 Anti-thyroglobulin antibody (anti-TG)도 음성으로 나타났다. 건강검진 후 지속적인 간수치 상승으로 자가면역간염을 감별하고자 자가면역 표적(Autoimmune Target, AIT) 검사와 항평활근항체(Anti-smooth muscle antibody, ASMA), 항LKM항체(Anti-liver/kidney/microsomal-1 antibody, LKM-1), 항미토콘드리아항체(Anti-mitochondria antibody, AMA) 검사를 각각 시행하였다. 그 결과 모두 음성으로 나타났고, 추가적으로 시행한 항중성구 세포질항체(Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 검사에서도 음성으로 나타났다. 그러나, 항평활근항체, 항LKM항체, 항미토콘드리아항체를 검사하는 조직에서 항위벽세포항체가 양성으로 확인되었다(Fig. 1). 현재 환자는 악성빈혈이나 위축성위염의 진단없이 갑상선중독증을 진단받고 methimazole을 복용 중으로 갑상선중독증 환자에서 항위벽세포항체가 확인된 환자를 국내최초로 보고하는 바이다.

고 찰

갑상선중독증은 갑상선호르몬의 상승에 따른 증상을 나타내는 것으로 그 원인은 다양하게 존재한다. 그 중 대부분의 원인은 자가면역갑상선질환(autoimmune thyroid disease, AITD)의 하나인 그레이브스병(Graves' disease)으로 갑상선중독증의 가장 중요한 원인질환 중 하나이다. 그레이브스병 환자에서 다양한 자가항체가 검출되는데, 드물게 항위벽세포항체(anti-gastric parietal cell antibody, AGPA)도 검출될 수 있는 것으로 알려져 있다[7, 10]. 그러나 항위벽세포항체는 대부분 악성빈혈과 위축성위염과 연관성을 가지며 주로 서양인에서 검출되는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 그레이브스병과 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)이 있는 환자

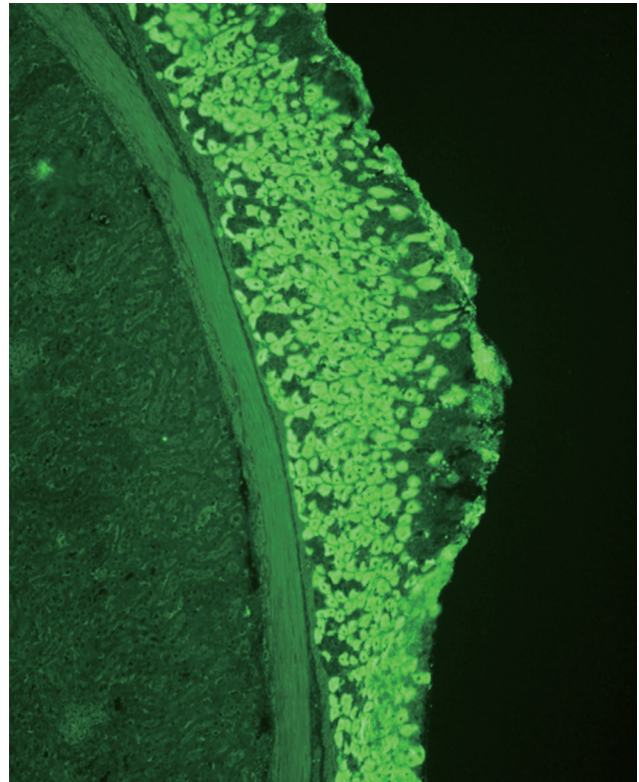


Fig. 1. Anti-gastric parietal cell antibodies in indirect immunofluorescence assay on mouse kidney/stomach substrate slide (x100, fluorescein isothiocyanate).

를 5년간 추적검사한 결과 각각 26.2%, 24.1%에서 항위벽세포항체가 확인된 보고가 있으나 이는 ELISA법으로 시행한 것이다[10]. 항위벽세포항체를 검출하는 방법으로 ELISA도 유용하다는 보고가 있으나[2], 항위벽세포항체를 검출하는 가장 민감한 방법은 간접면역형광법으로 알려져 있다[1, 6, 11]. 본원에서 확인한 항위벽세포항체도 쥐의 위벽조직과 환자의 혈청을 반응시켜 간접면역형광법으로 관찰한 것이다.

항위벽세포항체는 위벽세포의 세포질에 있는 미세소포(microsome)에 대한 항체로서 parietal microsomal antibody라고 불리기도 한다[6]. 갑상선세포에도 이와 비슷한 미세소포에 대한 항체로 parietal microsomal antibody가 작용하는 것으로 생각되고 있다[9]. 위벽세포와 갑상선에 대한 자가항체가 유전적 연관성(genetic linkage)이 강하다는 보고도 있다[12, 13]. 또한 항위벽세포항체는 위장관에서 levothyroxine의 흡수에 영향을 미치기 때문에 자가면역갑상선질환의 치료로 사용되는 L-thyroxine의 양을 늘려야 한다는 보고도 있다[14].

항위벽세포항체가 있으나 악성빈혈이나 위축성위염이 발생하지 않을 수도 있다. 위축성위염 환자의 68%에서만 항위벽세포항체가 확인된 보고가 있고, 위축성위염이 있는 자가면역갑상선환자의

82%에서 빈혈이 있다는 보고와, 22%에서는 위축성위염 없이 빈혈이 동반되었다는 보고가 있다[10]. 항위벽세포항체가 발견된 환자 중 13%만이 악성빈혈의 진단기준에 부합하다는 보고도 있다[8]. 본 증례에서도 환자의 다른 증상은 확인되지 않고 갑상선중독증만 확인된 상태이다. 환자가 위축성위염에 대한 증상이 전혀 없었기에, 위축성위염을 감별하기 위해 내시경을 시행하지 않은 점은 제한점으로 여겨진다.

자가면역갑상선질환이 있는 환자의 3분의 1에서만 위축성위염이 동반되었다는 보고를 보았을 때 항위벽세포항체가 자가면역갑상선질환을 유발할 수는 있으나 이것이 주된 원인으로 보기는 어렵다. 항위벽세포항체가 있을 경우 위축성위염이나 빈혈로 인한 검사와 진단이 이루어지는 것이 일반적이고 다른 증상없이 갑상선중독증을 나타내는 것은 드물다는 의미이다. 따라서 본 증례에서 갑상선중독증 단독으로 진단을 받은 환자에서 항위벽세포항체의 양성 의미는 예로 보여지며, 향후 환자의 위축성위염이나 악성빈혈을 예상하고 그에 맞는 적절한 치료가 필요할 것으로 생각된다. 특히 methimazole의 경우 부작용으로 백혈구감소증, 혈소판감소증이 보고되어 있으므로, 항위벽세포항체가 양성인 갑상선중독증 환자에서 빈혈증세와 동반된다면, 범혈구감소증도 동반될 수 있으므로 특히 주의해야 할 것으로 생각된다.

자가면역갑상선질환 환자에서 항위벽세포항체가 발견될 경우, 진단적 유용성뿐만 아니라 환자의 치료방향 설정에도 도움을 줄 수 있으므로 그 임상적 의미가 크다고 사료되어 본 증례를 보고하는 바이다.

요 약

항위벽세포항체(Anti-gastric parietal cell antibody, AGPA)는 대부분 악성빈혈과 위축성위염과 연관성을 가지며 갑상선중독증과 연관된 보고는 매우 드물다. 또한 서양인에서 주로 검출되는 것으로 알려져 있고, 국내에서 갑상선중독증 환자에서 항위벽세포항체가 보고된 경우는 없다. 저자들은 최근 한양대학교병원에서 항위벽세포항체가 확인된 갑상선중독증 환자 1예를 보고하는 바이다. 평소 건강하게 지내던 55세 여성으로 건강검진상 콜레스테롤, AST, ALT, 감마-글루타미르전이효소가 상승되어 추가적인 검사와 치료를 위해 방문하여 일반화학검사와 더불어 갑상선기능검사를 시행하였다. 그 결과 T3, 유리 T4, 갑상선 자극항체 (Thyroid Receptor Inhibitor, TSI)가 상승하였고 TSH는 감소하였으며 anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO)와 anti-thyroglobulin antibody (anti-TG)가 음성으로 나타나 갑상선중독증으로 진단받았다. AST, ALT의 지속적인 상승으로 자가면역 간염을 감별하고자 자가면역 표적(Autoimmune target, AIT) 검사와 항평활근항체(Anti-smooth

muscle antibody, ASMA), 항LKM항체(Anti-liver/kidney/microsomal-1 antibody, LKM-1), 항미토콘드리아항체(Anti-mitochondria antibody, AMA), 항중성구 세포질항체(Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 검사를 시행하였으나 모두 음성으로 나타났다. 그러나 항평활근항체, 항LKM항체, 항미토콘드리아항체를 검사하는 조직에서 항위벽세포항체가 양성으로 나타났다. 갑상선중독증 환자에서 항위벽세포항체가 확인된 환자를 국내최초로 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Taylor KB, Roitt IM, Doniach D, Couchman KG, Shapland C. Autoimmune phenomena in pernicious anaemia: gastric antibodies. *Br Med J* 1962;2:1347-52.
2. Sugiu K, Kamada T, Ito M, Kaya S, Tanaka A, Kusunoki H, et al. Evaluation of an ELISA for detection of anti-parietal cell antibody. *Hepato-gastroenterology* 2006;53:11-4.
3. Doniach D, Roitt IM, Taylor KB. Autoimmunity in pernicious anemia and thyroiditis: a family study. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:605-25.
4. Irvine WJ. Immunologic aspects of pernicious anemia. *N Engl J Med* 1965;273:432-8.
5. Cruchaud A and Juditz E. An analysis of gastric parietal cell antibodies and thyroid cell antibodies in patients with pernicious anaemia and thyroid disorders. *Clin Exp Immunol* 1968;3:771-81.
6. Irvine WJ. The significance of gastric antibodies. Clinical and pathological significance of parietal cell antibodies. *Proc R Soc Med* 1966;59:695-8.
7. Irvine WJ, Davies SH, Teitelbaum S, Delamore IW, Williams AW. The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibody. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:657-91.
8. Sun A, Wang YP, Lin HP, Chia JS, Chiang CP. Do all the patients with gastric parietal cell antibodies have pernicious anemia? *Oral Dis* 2013; 19:381-6.
9. Irvine WJ, Davies SH, Delamore IW, Williams AW. Immunological relationship between pernicious anaemia and thyroid disease. *Br Med J* 1962;2:454-6.
10. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, Tampoia M, Zucano A, Antico A, et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev* 2010;10:80-3.
11. Irvine WJ. Gastric antibodies studied by fluorescence microscopy. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1963;48:427-38.

12. Irvine WJ. The association of atrophic gastritis with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol Metab* 1975;4:351-77.
13. Uibo R, Krohn K, Villako K, Tammur R, Tamm A. Relation of parietal cell and thyroid antibodies to the state of gastric mucosa and basal serum gastrin levels during a 6-year follow up. *Clin Exp Immunol* 1989; 77:202-5.
14. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuli C, De Palo V, Chiappetta MC, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 465-9.