

Graves' Disease 의 병태생리

Pathophysiology of Graves' Disease

서울대학교 의과대학 내과학교실

関 獻 基

정상 갑상선에서 갑상선호르몬의 생산은 Extrathyroidal Iodide 가 갑상선 내로 Trap 되고, 이 Iodide 가 Organification 즉 Thyroglobulin 의 Tyrosyl 기에 결합되고 Coupling 과정에서 Iodothyronine 을 형성하게 된다. 이것은 Follicle 내의 Colloid 로 저장되었다가 후에 Proteolytic Enzyme 의 작용으로 Release 되어 혈중으로 들어가게 된다.

Graves' Disease 에서는 이런 호르몬생성과정이 모두 항진되어 있을 뿐 아니라 혈액내에서 Binding Protein 과 결합하는 상태 및 각 조직에서 Calorigenic Action 을 나타내는 면에도 정상과 다른 점이 있다. 즉 갑상선호르몬의 Economy 에서 양적인 변화뿐 아니라 질적인 변화도 나타난다고 하겠다. 예를 든다면 전체적인 호르몬분비의 증가도 있지만 정상과는 달리 T_4 에 대한 T_3 의 상대적인 분비가 증가되어 있고 이것은 일정한 Iodine 의 양으로 최대한의 Calorigenic Effect 를 나타내는 것이라 하겠다. 또한 Free Form 의 T_4 가 분비 되면 혈액내에서 T_4 TBG 가 형성되는데 Graves' Disease 에서는 TBG 의 Binding Capacity 가 감소되어 있으며, 이것은 호르몬생성의 증가에 더하여 Free T_4 의 혈액 농도를 더욱 증가시키는 또하나의 요인이 된다고 하겠다.

Graves' Disease 환자에서 Radioactive Iodine 으로 Tagging 한 T_3 , T_4 를 IV 로 주사한 후 Kinetic Study 를 하면 Disappearance Rate 가 촉진된 것을 볼 수 있다. 이런 현상은 다른 원인으로 Thyrotoxicosis 를 일으키는 질환에서는 볼 수가 없으며, Graves' Disease 에서는 Peripheral Tissue 의 Abnormality 도 존재한다는 것을 알 수 있다.

갑상선의 Homeostatic Control 에는 두가지 기전이 있다. 그 하나는 Pituitary 의 또는 그 상부의 Hypothalamus 의 TRH 를 거쳐서 일어나는, 타 Endocrine Gland 에서와 마찬가지로의 Negative Feed-back mechanism 이고, 다른 하나는 위의 Feed-back mechanism

과는 독립된 Intrathyroidal Organic Iodine 을 일정하게 유지하는 antoregulatory mechanism 이다. 후자의 뚜렷한 예가 Wolff-Chaikoff Effect 이며, 이것은 대량의 Iodine 을 정상인에게 투여하면 Iodine Uptake 도 감소하고 Organification 및 호르몬의 분비도 감소하는 것을 말한다. Iodine 의 투여가 감소될 때에는 반대로 Uptake 도 증가하고 Graves' Disease 에서 처럼 T_3 의 상대적 분비가 증가한다. 이런 현상은 Hypophysectomy 를 한 동물에서도 나타나는 것으로 보아 Feed-Back mechanism 과는 독립된 갑상선 자체내에 존재하는 어떤 antoregulatory mechanism 이라는 것을 알 수 있다. 이런 현상을 갑상선의 Iodo-stat 라고 말한다. Graves' Disease 에서 Thyroidal Iodine Transport 가 증가된 것은 정상인에서 Iodine 이 감소되었을 때의 antoregulatory mechanism 의 양상을 띠운다. 그러나, Iodine 을 대량 투여하면 일시적으로 호르몬생산을 중지시킬 수 있는 것으로 보아 이 질환에서는 Iodo-stat 가 High Level 의 Iodine 에서 Resetting 되어 있다고 볼 수 있다.

위에서 말한 여러 병태생리가 어떤 원인에 의해서 오는 것인지는 잘 알려져 있지 않다. 그러나 Adams 가 LATS(Long Acting Thyroid Stimulator)를 발견한 후 여러 Graves' Disease 에서 LATS 등 Stimulatory Effect 를 갖는 Substance 가 존재한다는 것이 알려져 왔다. 또한 Graves' Disease 환자의 혈액에서 여러 Thyroid autoantibody 가 발견되었다. 이 중 하나가 LATS 이며 환자의 약 70% 정도에서 발견된다. 과거에는 LATS 가 Graves' Disease 환자 모두에서 존재하지만 MCKeuzie 의 Bioassay Method 가 Sensitive 하지 못하여 Detect 하지 못하는 것으로 생각했었다. 그러나, Chopra 등이 IgG 를 10배로 농축 시킨 후 검사해도 60~70%에서만 검출되는 것으로 보아 Graves' Disease 환자에서 실제로 존재하는 것도 이정도 뿐이라고 확신된다. 이외에 Antimicrosomal Antibody, Antithyro-

globulin antibody 등이 발견되고 있다. Graves' Disease의 환자에서 다른 autoimmune Disease가 발견되는 수가 있고, 또한 이 환자들의 혈중에서 autoantibody가 발견되기도 한다. 이 환자들에서는 Immunoglobulin이 증가된 것을 볼 수 있기도 하고 Fluorescent Technique로 갑상선을 보아서 Immunoglobulin이 증가된 것을 볼 수도 있다. 갑상선 또는 Retroorbital Tissue 등에서는 Lymphocyte Infiltration이 보이며, Thymus의 Hyperplasia, Lymph Node의 Enlargement 등이 때로 나타나기도 한다. 말초혈액 소견으로 Relative Lymphocytosis가 나타날 수 있고 Splenomegaly를 발견하는 수도 있다. 또한 환자의 증상이 Steroid 또는 Immunosuppressive Drug으로 호전되는 것을 볼 수 있다. 이런 모든 것이 Graves' Disease가 autoimmune Disease라는 것을 암시한다. 이중 LATS가 Pathogenesis에 있어 주목을 끌어 왔으나 환자의 60~70%에서만 발견되는 점과 이 질환의 특징인 Nonsuppressibility와 LATS가 나타나는 시기의 불일치 등이 Graves' disease가 LATS의 Stimulatory Effect만으로 나타난다는 것을 의심하게 한다. 최근에 와서 LATS 이외에도 Stimulatory Effect를 갖는 여러가지 물질들이 발견되었다. 즉 Adams, 일본의 시시바 등이 말하는 LATS Protector 또 오나야등이 주창하는 Human Throid Stimulator 등이 있으며 이것들은 IgG fraction에 속하며 Thyroid Gland내에 들어가서 Stimulatory Effect를 갖는다고 생각된다. 즉 Graves, Disease에는 LATS 이외에 Thyroid Gland를 Stimulate할수 있는 autoantibody가 존재한다는 것을 알 수 있다. 확실하지는 않으나 Humoral autoantibody가 Graves' Disease 성립에 관여한다는 것을 부정할 수는 없는 것 같다.

그러나, autoimmune Disease로 생각하지만 Disease Humoral Factor가 아니고 Delayed Hypersensitivity Type의 Cell-Mediated Immunity가 관여되어 있다는

학설도 있다. 즉 Throid Gland의 한 Component가 Antigen이 되고 여기에 Sensitize된 Lymphocyte(T-lymphocyte)가 Gland내에서 Cell to Cell Interaction에 의해 Stimulatory Effect를 갖는다고 보는 것이다.

또 한가지는 실제의 병변은 Thyroid Follicle Cell의 Plasma Membrane에 존재하고, LATS등이 autoantibody로 나타나는 것은 이것에 수반된 현상이라고 보는 학설도 있다. Thyroid Gland내에서 Adenyl Cyclase가 Activate되면 Cyclic-AMP가 형성되고 Gland의 Activity가 증가한다. 정상에서는 TSH같은 Stimulator가 Receptor에 작용하면 Adenyl Cyclase를 Activate하고 이에 따라 Cyclic-AMP가 형성된다. Graves' Disease에서는 어떤 미지의 원인에 의해 Stimulate되는 상태가 지속된다는 것이다. 즉 지속적으로 Adenyl Cyclase가 Activate되어 Cyclic-AMP를 형성하게 될 것이다. 이때에는 Receptor의 양상이 정상과 다르고 이 차이가 Antigenic하게 작용해서 LATS를 형성한다고 한다. 즉 LATS는 병 경과에 수반해서 나타나는 것으로 보는 것이다.

총괄적으로 이야기하면 Graves' Disease의 Pathogenesis에는 LATS에 의한다는 학설, Delayed Hypersensitivity Reaction에 의해 나타난다는 학설 및 Thyroid Gland 자체의 근본적 변화가 원인이 되고 LATS 등은 이에 따른 수반현상이라고 보는 학설등이 있다.

Graves' Disease에서 여러가지 autoantibody가 형성되는데 어떤 것은 Pathogenesis上 의미가 있고 어떤 것은 의미가 없다는 것은 우리가 Lupus Erythematosus에서 보는바와 같다. LATS, LATS Protector 등은 Stimulatory Effect를 갖고 있고 그의 Antithyroglobulin antibody, Antimicrosomal Antibody 등은 Stimulatory Effect가 없다. 이중 어떤 것이 Major Pathogenesis에 관여하는 것인지는 잘 모르지만 Grave' Disease가 autoimmune Disease라는 것은 여러 사실로 보아 틀림없는 것으로 보인다.