

갑상선 자가항체와 인지기능 저하의 연관성

고신대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 내과학교실,² 연세대학교 의과대학 정신건강의학교실³
한동균¹ · 전진숙¹ · 최영식² · 김호찬¹ · 오병훈³

Association of Cognitive Dysfunction with Thyroid Autoantibody

Dong Kyun Han, M.D.,¹ Jin Sook Cheon, M.D., Ph.D.,¹ Young Sik Choi, M.D., Ph.D.,²
Ho Chan Kim, M.D., Ph.D.,¹ Byoung Hoon Oh, M.D., Ph.D.³

¹Department of Psychiatry, ²Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

³Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : The aims of this study were to know the frequency of cognitive dysfunction among patients with autoimmune thyroid disorders, and to reveal influencing factors on it, especially to clarify association with autoimmune thyroid antibodies.

Methods : From sixty-five female patients with autoimmune thyroid disorders, demographic data were obtained by structured interview. Their cognitive functions were measured using the MMSE-K and the MoCA-K tests. Depression was evaluated by the K-HDRS.

Results : 1) Among patients with autoimmune thyroid disorders, 7.69% of them were below 24 on the MMSE-K, while 10.77% were below 22 on the MoCA-K. The frequency of cognitive deficit was not significantly different according to having positivity to antimicrosomal antibodies or not. 2) The antimicrosomal antibody-positive patients had significantly higher antithyroglobulin antibody titers, antimicrosomal antibody titers, and TSH concentration, while had significantly lower free T4 levels($p < 0.05$, respectively). 3) The total scores of the MMSE-K and the MoCA-K had significant correlation with age, marital status, antithyroglobulin antibody titers and K-HDRS($p < 0.05$, respectively). 4) The regression analysis revealed that variables such as age, education, autoimmune thyroid antibodies, thyroid function and depression did not influence on cognitive function of patients with autoimmune thyroid disorders.

Conclusions : Our results could not support that cognitive function of patients with autoimmune thyroid disorders had correlation with autoimmune thyroid antibodies.

KEY WORDS : Autoimmune thyroid disorder · Cognitive dysfunction · Thyroid autoantibody · Positivity to antimicrosomal antibody · Depression · Thyroid function.

서론

갑상선기능저하증 또는 불현성 갑상선기능저하증은 인지기능과 기분에 영향을 미치고, 심하면 우울증 및 치매와 유사한 신경정신과적 증상을 나타낼 수도 있다. 대부분의

연구들은 갑상선 상태와 인지기능, 특히 느린 정보 전달속도, 실행기능의 효율성 저하, 학습력 저하와의 관련성을 지지한다.^{1,2)} 현성(overt) 갑상선기능저하증(hypothyroidism)과 갑상선중독(thyrotoxicosis)은 기분과 인지기능의 유의한 저하에 연관된다고 알려졌으며, 일차적인 작업기억(work-

Received: November 16, 2016 / Revised: December 13, 2016 / Accepted: December 19, 2016

Corresponding author: Jin Sook Cheon, Department of Psychiatry, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

Tel : 051) 990-5070 · Fax : 051) 241-5832 · E-mail : cheonjs@kosin.ac.kr

ing memory)과 실행기능(executive function)을 포함하는 특수한 인지 영역에서의 경미한 결함은 불현성(subclinical) 갑상선기능저하증과 갑상선중독증에서도 나타난다고 알려졌다.³⁾ 불현성 갑상선기능저하증은 인지하강을 촉진시키지 않는다는 보고도 있다.⁴⁾ 그러나, 아직까지 갑상선 기능부전에서 인지장애가 발생하는 병태생리 및 기전은 잘 알려지지 않았다.

뇌는 갑상선호르몬에 대한 중요한 표적 기관이며, 기분과 인지기능의 변화가 갑상선 기능장애에서 나타난다.⁵⁾ 갑상선호르몬은 신경단위(neuronal) 세포의 연접전달(synaptic transmission)과 가소성(plasticity) 뿐만 아니라 교질(glia) 세포의 발생과 분화(differentiation)에도 중요하다.⁶⁾ Forti 등⁷⁾은 노인에서 기저치 TSH 농도는 경도인지장애(mild cognitive impairment)나 알츠하이머병(Alzheimer's disease)의 위험도와 무관 하였으나, 높은 TSH 농도는 혈관성치매(vascular dementia)의 위험도 증가와 연관 되었으므로, 혈관성 인지장애(vascular cognitive impairment)에서 갑상선 자가면역성의 역할에 대한 연구가 필요하다고 제시하였다.

1912년에 Haku Hashimoto에 의해서 맨 처음 기술된,⁸⁾ 대표적인 갑상선기능저하증의 주요 원인인 하시모토씨 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis, HT) 환자에서 흔히 보이는 인지장애와 기분장애는 자가면역적 과정에 의한 장기적인 신경계 변화에 기인될 가능성이 제시되었다.⁹⁾ Grigorova와 Sherwin¹⁰⁾은 갑상선호르몬이 실행기능에 중요하며, 정상범위에서 약간 증가된 Tg 항체는 전두엽 인지기능에 역상관계가 있다고 보고하였다. HT 환자에서 뇌영상화검사를 시행한 결과 산발적인 뇌혈류 감소,¹¹⁾ 좌측하전두회(inferior frontal gyrus) 회백질과 주의집중력 간에 상관성¹²⁾ 등이 관찰되었다. 자가면역 갑상선장애 환자에서 antimicrosomal 항체는 우측 편도(amygdala)의 회백질 밀도 증가와 뇌량하(subcallosal) 부위 및 해마주변(parahippocampal) 부위의 연결 증가와 상관된다는 보고도 있다.⁹⁾ 또한 antimicrosomal 항체는 중추신경계에서 수초생성(myelinogenesis)을 방해하고, cytokine의 생산을 증가시켜서 신경전달물질과 여러 신경회로에 장애를 초래한다는 보고도 있다.¹³⁾ 동물실험에서 antimicrosomal 항체가 소뇌세포에 결합하는 반응이 나타나므로,¹⁴⁾ 신경계에 대한 자가면역적 영향이 갑상선기능저하증을 동반한 자가면역 갑상선 질환에서 흔히 나타나는 인지장애의 주요한 기전임을 시사한다.

따라서, 본 연구의 목적은 첫째, 자가면역 갑상선 질환을 지닌 환자에서 인지장애의 발생 빈도를 알아보고, 둘째, 갑상선 자가항체가 양성인 환자군과 음성인 환자군에서 인지기능에 차이가 있는지 비교해 보고, 이에 영향 미치는 인자를 검토해 보며, 마지막으로, 자가면역 갑상선 질환 환자에

서 인지장애의 기전이 자가면역성 그 자체와 일차적으로 연관성이 있는지 알아보기 위함이다.

방 법

1. 연구대상

2016년 5월 초부터 동년 7월 말까지, 고신대학교복음병원 내분비센터 갑상선클리닉에서 내과 전문의가 자가면역 갑상선 질환으로 진단 내린 외래 환자 중에서 HT로 현성 갑상선기능저하증 또는 불현성 갑상선기능저하증을 보이는 환자를 대상으로 본 연구에 참여를 원하는 여성 서명동의자 65명을 연구대상군(N=65명)으로 선정하였고, 이들을 자가면역 갑상선항체 양성군(N=38명)과 자가면역 갑상선항체 음성군(N=27명)으로 양분하였다.

본 연구는 고신대학교복음병원 임상시험센터(Kosin University Gospel Hospital Clinical Trial Center)내 고신대학교복음병원 임상시험 및 의학연구 윤리심사 위원회(Kosin University Gospel Hospital Institutional Review Board, KUGH IRB)에서 승인을 받았다(KUGH IRB No. 2016-02-012).

2. 연구방법

연구 대상군은 갑상선 클리닉에 내원하여 먼저 내과 전문의의 진찰이 끝난 후, 그 환자에 대한 사전 정보를 모르는 정신건강의학과 전공의가 일주에 삼일(화, 수, 목요일) 갑상선 클리닉에 상주하면서 자료를 수집하였다. 구조적 면담을 통해서 인구학적 자료(연령, 교육 수준, 결혼상태, 직업, 종교, 거주지, 경제수준)와 임상적 자료(자가면역 갑상선 질환 외 다른 신체, 정신질환의 기왕력)를 얻었다. K-HDRS¹⁵⁾를 사용해서 우울증을 평가하였고, MMSE-K^{16,17)}과 MoCA-K¹⁸⁾를 사용해서 인지기능을 평가하였다. 인지 기능 이상의 정상, 이상의 기준은 MMSE-K 총점 25점 이상은 정상, 25점 미만은 이상으로 분류하였고, MOCA-K 총점 23점 이상은 정상, 23점 미만은 이상으로 분류하였다. 설문에 소요된 시간은 한명 당 평균 15~25분이었다. 이 외에 갑상선 클리닉에서 시행한 갑상선기능검사와 갑상선 자가항체검사 및 갑상선질환 치료약물 등 갑상선장애에 관계된 임상적 정보는 전자의무기록지를 참조하여 보충하였다.

갑상선질환의 자가면역성을 진단하기 위한 항체 검사들¹⁹⁾ 중에서 antithyroglobulin 항체²⁰⁾와 antimicrosomal 항체로도 알려진 thyroid peroxidase 항체²¹⁾는 화학발광면역법(chemiluminescence immunoassay)으로 측정하였고, 각 항체의 정상범위는 0~60U/mL로서 60U/mL 초과시 양성으로 판정하였다. 또한 갑상선자극호르몬 수용체 항체(TSH re-

ceptor antibody)²²⁾는 면역방사측정법(immunoradiometric assay)을 사용해서 분석하였고, 정상범위는 0~10U/L로서 10U/L 초과시 양성으로 판정하였다. 그러나 전자의무기록 지 검토 결과 antithyroglobulin 항체 검사와 TSH 수용체 항체 검사는 연구 대상군 모두에서 시행되지는 않았으므로, 연구 대상군 모두에서 검사가 이뤄진 antimicrosomal 항체만을 기준으로 갑상선 자가항체 양성군과 음성군으로 양분하였다.

3. 통계분석

수집된 자료들은 SPSS statistics software(Version 22.0, for Windows : IBM, Armonk, NY, USA)를 사용해서 통계 분석하였다. 갑상선 자가항체 양성군과 음성군의 인구학적 자료 및 임상적 자료에 대한 기술통계 및 빈도분석을 우선 시행하였다. 갑상선 자가항체 양성군과 음성군 간의 변인별 차이는 카이검정 또는 T 검정을 사용해서 비교분석하였다. 갑상선 자가항체와 우울증, 인지기능 및 기타 여러 변인의 연관성은 Pearson 상관계수 및 Spearman 비모수 상관분석을 통해서 검토되었다. 갑상선 자가항체에 영향 미치는 변인은 회귀분석을 사용해서 검토하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

1. 연구 대상군의 인구학적 및 임상적 특징

자가면역 갑상선장애 환자군의 인구학적 및 임상적 특징은 Table 1과 같다. 즉, 환자군의 평균(±표준편차) 연령은 57.52 ± 12.33 세였고, 평균(±표준편차) 교육수준은 9.68 ± 3.40 년이었다. 이들 중 기혼자는 72.3%였고, 20.0%가 직업이 없었으며, 70.8%는 종교가 있었고, 70.8%가 중류층이었다. 자가면역 갑상선장애의 병명은 32.3%가 HT, 67.7%는 불현성 갑상선기능저하증이었다. 96.9%는 synthroid, 3.1%는 comthyroid를 투여 받았다.

갑상선항체중 antithyroglobulin 항체는 166.04 ± 312.30 U/mL, antimicrosomal 항체는 532.30 ± 608.03 U/mL, TSH 수용체 항체는 22.53 ± 86.79 U/L 이었다.

Antithyroglobulin 항체에서 53.45%, antimicrosomal 항체는 58.46%, TSH 수용체 항체는 64.71%에서 양성이었다 (Table 1). 갑상선기능검사상 T3는 99.59 ± 38.66 ng/dL, free T4는 0.92 ± 0.37 ng/dL, TSH는 23.40 ± 39.17 μIU/ml였다 (Table 1).

K-HDRS 총점은 3.78 ± 2.85 점이었고, MMSE-K 총점은 27.12 ± 2.10 점, MoCA-K 총점은 25.89 ± 2.61 점이었다 (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects (N=65)

Variables	Mean ±SD or No(%)
Age(Yrs)	57.52 ± 12.33
Education(Yrs)	9.68 ± 3.40
Marital status	
Yes	47(72.3)
No, divorce, deceased	18(27.7)
Occupation	
Yes	13(20.0)
No	52(80.0)
Religion	
Yes	46(70.8)
No	19(29.2)
Economic status	
Upper	4(6.1)
Middle	46(70.8)
Low	15(23.1)
Autoimmune thyroid disorders	
Hashimoto's thyroiditis	21(32.3)
Subclinical hypothyroidism	44(67.7)
Drugs for thyroid disorders	
Synthyroid	63(96.9)
Comthyroid	2(3.1)
Thyroid Ab titers	
Antithyroglobulin Ab(U/mL)	166.04 ± 312.30
Antimicrosomal Ab(U/mL)	532.30 ± 608.03
TSH receptor Ab(U/L)	22.53 ± 86.79
Positivity to thyroid antibodies	
Antithyroglobulin Ab(N=58)	
Yes	31(53.45%)
No	27(46.55%)
Antimicrosomal Ab(N=65)	
Yes	38(58.46%)
No	27(41.54%)
TSH receptor Ab(N=17)	
Yes	11(64.71%)
No	6(35.29%)
Thyroid function tests	
T3(ng/dL)	99.59 ± 38.66
Free T4(ng/dL)	0.92 ± 0.37
TSH(μIU/ml)	23.40 ± 39.17
K-HDRS	3.78 ± 2.85
MMSE-K	27.12 ± 2.10
MoCA-K	25.89 ± 2.61

K-HDRS : Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale, MMSE-K : Korean Version of the Mini-Mental State Examination, MoCA-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment

2. 갑상선 자가항체 양성에 따른 인지결함의 빈도

Antimicrosomal 항체 양성군과 음성군 및 전체 환자에서 인지기능 결함의 빈도는 Table 2와 같다.

Antimicrosomal 항체가 양성인 군에서 92.11%는 MMSE-

K 검사상 총점이 25점 이상이었고, 7.89%는 24점 이하였다. Antimicrobial 항체 음성군에서는 MMSE-K 총점이 25점 이상은 92.59%, 24점 이하는 7.41%였다. MoCA-K 검사

Table 2. Frequency of cognitive deficit in patients with autoimmune thyroid disorders according to positivity to antimicrobial antibodies

Variables	Positivity to antimicrobial antibody		
	Yes(N=38)	No(N=27)	Total(N=65)
MMSE-K			
≥25	35(92.11%)	25(92.59%)	60(92.31%)
<25	3(7.89%)	2(7.41%)	5(7.69%)
MoCA-K			
≥23	34(89.47%)	24(88.89%)	58(89.23%)
<23	4(10.53%)	3(11.11%)	7(10.77%)

MMSE-K : Korean Version of the Mini-Mental State Examination, MoCA-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment

상에서는 antimicrobial 항체 양성군에서 총점이 23점 이상은 89.47%, 22점 이하는 10.53%였고, antimicrobial 항체 음성군에서는 23점 이상이 88.89%, 22점 이하가 11.11%였다.

전체 환자군에서 MMSE-K 검사상 총점 25점 이상 92.31%, 24점 이하 7.69%였으며, MoCA-K 검사상 총점이 23점 이상은 89.23%, 22점 이하는 10.77%였다(Table 2).

그러나, antimicrobial 항체 양성군과 음성군, 전체 환자군에서 인지기능 결함의 발생 빈도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

3. 갑상선 자가항체 양성군과 음성군 간 변인의 비교

Antimicrobial 항체 양성군과 음성군 간에 여러 변인의 차이를 비교해 본 결과는 Table 3과 같다. 즉, 연령, 교육수준,

Table 3. Comparison of variables in patients with autoimmune thyroid disorders according to positivity to antimicrobial antibodies

Variables	Positivity to antimicrobial antibodies		p-value*
	Yes(N=38)	No(N=27)	
Age(Yrs)	56.03 ± 12.11	59.63 ± 12.56	0.249
Education(Yrs)	9.76 ± 3.23	9.56 ± 3.68	0.810
Marital status			
Yes	29(76.3)	18(66.7)	
No, divorce, deceased	9(23.7)	9(33.3)	
Occupation			0.358
Yes	6(15.8)	7(25.9)	
No	32(84.2)	20(74.1)	
Religion			0.783
Yes	26(68.4)	20(74.1)	
No	12(31.6)	7(25.9)	
Economic status			0.445
Upper	3(7.9)	1(3.7)	
Middle	24(63.2)	22(81.5)	
Low	11(28.9)	4(14.8)	
Autoimmune thyroid disorders			0.882
Hashimoto's thyroiditis	26(68.4)	18(66.7)	
Subclinical hypothyroidism	12(31.6)	9(33.3)	
Drugs for thyroid disorders			0.807
Synthroid	37(97.4)	26(96.3)	
Comthyroid	1(2.6)	1(3.7)	
Thyroid Ab titers			
Anti-thyroglobulin Ab(U/mL)	300.57 ± 380.80	11.58 ± 12.39	0.000
Antimicrobial Ab(U/mL)	897.43 ± 556.46	18.40 ± 16.25	0.000
TSH receptor Ab(U/L)	33.92 ± 107.92	1.63 ± 0.84	0.481
Thyroid function tests			
T3(ng/dL)	98.26 ± 41.90	101.46 ± 34.27	0.745
Free T4(ng/dL)	0.83 ± 0.40	1.05 ± 0.30	0.014
TSH(μIU/ml)	31.36 ± 46.53	12.20 ± 21.74	0.031
K-HDRS	3.45 ± 2.40	4.26 ± 3.38	0.261
MMSE-K	26.84 ± 2.07	27.52 ± 2.10	0.202
MoCA-K	25.68 ± 2.61	26.19 ± 2.63	0.450

These data represent mean ± SD or No(%). * : T-test for equality of means or chi-square tests with Fisher's exact test and linear-by-linear association. K-HDRS : Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale, MMSE-K : Korean Version of the Mini-Mental State Examination, MoCA-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment

결혼상태, 직업, 종교, 경제상태, 자가면역질환의 진단명, 갑상선장에 치료 약물, 우울증(K-HDRS) 및 인지기능(MMSE-K, MoCA-K)은 양군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

Antithyroglobulin 항체와 antimicrosomal 항체 수치는 갑상선 자가항체 양성군(전자 300.57±380.80U/mL, 후자 897.43±556.46U/mL)이 음성군(전자 11.58±12.39, 후자 18.40±16.25U/mL) 보다 통계적으로 유의하게 높았으며(각각 p<0.001), TSH 수용체 항체 수치는 양군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

갑상선기능검사상 free T4는 antimicrosomal 항체 양성군(0.83±0.40ng/dL)에서 음성군(1.05±0.30ng/dL) 보다 통계적으로 유의하게 낮았고, TSH는 음성군(12.20±21.74μIU/mL) 보다 양성군(31.36±46.53μIU/mL)에서 통계적으로 유의하게 높았다(각각 p<0.05)(Table 3). T3는 양군 간에 유의한 차이가 없었다.

4. 자가면역 갑상선장애에서 인지기능과 여러 변인의 연관성

자가면역 갑상선장애 환자에서 인지기능에 연관되는 변인은 Table 4와 같다.

즉, MMSE-K 총점은 연령($\gamma=-0.324$, $p<0.01$), 결혼상태($\rho=-0.272$, $p<0.05$), antithyroglobulin 항체($\gamma=-0.279$, $p<0.05$), K-HDRS 총점($\gamma=-0.346$, $p<0.01$) 및 MoCA-K 총점($\gamma=0.948$, $p<0.01$)과 통계적으로 유의한 상관관계가 있

었다(Table 4).

MoCA-K 총점도 연령($\gamma=-0.293$, $p<0.05$), 결혼상태($\rho=-0.301$, $p<0.05$), antithyroglobulin 항체($\gamma=-0.290$, $p<0.05$), K-HDRS 총점($\gamma=-0.387$, $p<0.01$) 및 MMSE-K 총점($\gamma=0.948$, $p<0.01$)과 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다(Table 4).

이 외에 교육수준, 직업, 종교, 경제상태, 자가면역 갑상선장애 진단명, 갑상선장에 치료 약물, antimicrosomal 항체, TSH 수용체 항체, T3, free T4, TSH와는 무관하였다(Table 4).

5. 자가면역 갑상선장애에서 인지기능에 영향미치는 변인

자가면역 갑상선장애 환자의 인지기능에 영향미치는 변인을 알기 위해서 회귀분석을 시행한 결과는 Table 5와 같다.

즉, 연령, 교육수준, 갑상선 자가항체(antithyroglobulin 항체, antimicrosomal 항체, TSH 수용체 항체), 갑상선기능(T3, free T4, TSH), 우울증(K-HDRS)은 자가면역 갑상선장애 환자의 인지기능에 영향을 미치지 않았다(Table 5).

MMSE-K 총점은 MOCA-K 총점에 통계적으로 유의한 정의 영향을 미쳤으며($\beta=0.923$, $p<0.01$), MoCA-K 총점은 MMSE-K 총점에 통계적으로 유의한 정의 영향을 미쳤다($\beta=0.953$, $p<0.01$)(Table 5).

고 찰

본 연구에서 HT 및 불현성 갑상선기능저하증 환자의 8~11%에서 인지기능의 저하를 볼 수 있었고, 이는 연령, 결혼상태, antithyroglobulin 항체, 우울증과 유의한 연관성이

Table 4. Correlation of cognitive function with variables in patients with autoimmune thyroid disorders

Variables	MMSE-K	MoCA-K
Age(Yrs)	-0.324**	-0.293*
Education(Yrs)	0.219	0.192
Marital status	-0.272*	-0.301*
Occupation	-0.229	-0.199
Religion	0.060	0.053
Economic status	-0.149	-0.114
Autoimmune thyroid disorders	0.165	0.130
Drugs for thyroid disorders	0.032	0.111
Antithyroglobulin Ab	-0.279*	-0.290*
Antimicrosomal Ab	-0.218	-0.171
TSH receptor Ab	-0.065	0.058
T3	-0.081	0.031
Free T4	0.090	0.099
TSH	-0.138	-0.128
K-HDRS	-0.346**	-0.387**
MMSE-K	1	0.948**
MoCA-K	0.948**	1

These data represent correlation coefficients(γ) or Spearman's rho(ρ). * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$. K-HDRS : Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale, MMSE-K : Korean Version of the Mini-Mental State Examination, MoCA-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment

Table 5. Variables influencing on cognitive function in patients with autoimmune thyroid disorders

Variables	MMSE-K	MoCA-K
Age	-0.037	-0.107
Education	0.007	-0.076
Antithyroglobulin Ab	0.089	-0.074
Antimicrosomal Ab	-0.071	0.044
TSH receptor Ab	-0.211	0.188
T3	-0.083	0.011
free T4	0.138	-0.111
TSH	0.146	-0.159
K-HDRS	-0.042	0.016
MMSE-K		0.953*
MoCA-K	0.923*	

Regression analysis with ANOVA and standardized coefficients (β) for dependent variables. * : $p<0.01$. MMSE-K : $R^2=0.984$, $F=30.137$, $p=0.001$, MoCA-K : $R^2=0.983$, $F=29.185$, $p=0.001$, K-HDRS : Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale, MMSE-K : Korean Version of the Mini-Mental State Examination, MoCA-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment

있었으나, 회귀분석 결과는 이러한 변인들이 인지기능에 영향을 미치지 않았다.

갑상선기능항진증과 갑상선기능저하증 모두 중추신경계의 기능에 영향을 미침으로써 인지기능 장애를 초래할 수 있으며, 갑상선 기능을 평가하는 검사실 지표들의 농도에 따라서 인지수행에 다른 상관관계를 보인다.²³⁾ 이전의 여러 연구들은 갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증 모두 인지장애와 신경퇴행(neurodegeneration)의 위험을 증가시킬 수 있다고 보고하였다. 역학적, 전임상적(preclinical) 연구 및 동물실험은 갑상선호르몬이 뇌의 발생에 결정적인 역할을 한다는 근거를 제시한다.²⁴⁾ 임신중 갑상선호르몬의 단지 경미한 차이만으로도 신경발생(neurodevelopment)에 많은 영향을 미쳐서, 소아의 지능에 상당한 변화를 일으킨다고 보고되었다.²⁵⁾ 임신 동안 모의 갑상선 항체는 조기 유소아 인지결함을 포함하는 신경발달의 지연에 관계된다고 알려졌다.²⁶⁾ Li 등²⁷⁾은 25~30개월 된 소아의 지능과 운동발달은 태생 16~20주에 모의 갑상선 이상과 독립적으로 연관되며, antimicrosomal 항체 수치의 증가가 동반된 모의 불현성 갑상선기능저하증, 갑상선기능저하증, 갑상선기능정상(euthyroidism)은 25~30개월 시 운동 및 지능 발달 저하의 유의한 예측인자라고 보고하였다.

갑상선호르몬 결핍의 동물모형에서 neurotrophin, 특히 BDNF(brain-derived neurotrophic factor)의 변화가 갑상선호르몬 결핍에 연관된 뇌 장애에 기여할 가능성이 제시되었다.²⁸⁾ Lasley와 Gilbert²⁹⁾은 쥐를 사용한 동물실험에서, 인위적으로 유발시킨 갑상선 호르몬 결핍의 정도에 따라서 해마와 대뇌피질 부위의 BDNF 단백질 발현(protein expression)이 성년 쥐에서 감소되었으나 신생(neonate) 쥐에서는 이러한 결과가 보이지 않았으므로, 뇌 발생의 중요한 시기에 갑상선호르몬 부족은 정상적인 연결기능(synaptic function)에 중요한 단백질인 BDNF에 지연된 영향을 미칠 가능성을 반영한다고 주장 하였다.

뚜렷한 신경정신의학 증상의 부재 시에도 다수의 HT 환자에서 중추신경계 기능에 변화가 나타나며, 이의 병태생리학적 과정에 면역학적 기전의 관련성이 유추되고 있으나 아직까지 잘 밝혀지지 않았으며, 특히 갑상선 항체의 역할은 확실치 않다. Thyroid peroxidase는 갑상선호르몬의 형성에 결정적인 효소이자 자가면역 갑상선 질환에서 주요 자가항원(autoantigen)이며, antimicrosomal 항체 역가는 갑상선기능정상(euthyroid) 환자에서 임파세포 침윤(lymphocytic infiltration)의 심한 정도와 상관되고, 갑상선기능저하증의 분명한 위험인자이다.³⁰⁾ 일반인구군의 5%에서 발병하는 자가면역 갑상선 질환은 유전적 요소와 환경적 trigger 사이의 복잡한 상호작용에 의해서 발생한다.³¹⁻³⁶⁾ Leyhe 등³⁷⁾은

HT 환자에서 갑상선기능 정상에서도 경미한 뇌 기능부진이 나타나며, 이는 중추신경계를 침범하는 안 알려진 자가면역적 장애 또는 갑상선항체 자체의 병인적 역할과의 연관성에 기인한다고 언급하였다. Müssig 등³⁸⁾은 HT를 지닌 갑상선기능정상 환자에서 중추신경계 조직과 ganglioside에 대한 항체 반응성이 다른 갑상선장애 환자에 비해서 매우 증가되었다고 보고하였다. 그러나, antimicrosomal 항체는 HT 환자의 95%에서, antithyroglobulin 항체는 갑상선종(goiter)이나 갑상선기능저하증 환자의 50~60%에서 존재하나, 갑상선항체검사의 특이성은 절대적이지 않으며, 갑상선호르몬에 대한 항체는 진단에 도움이 되지 않는다는 견해도 있다.³⁹⁾

본 연구에서는 연구 대상군 중 59%가 antimicrosomal 항체 양성이었으며, 이들에서 antithyroglobulin 항체수치와 TSH 농도가 유의하게 높았고, free T4는 유의하게 낮았다. 1966년 Lord Brain에 의해서 맨처음 기술된 하시모토씨 뇌병변(Hashimoto's encephalopathy, HE)⁸⁾의 증례 보고가 최근에 늘어남으로써 이의 병인과 기전에 대한 관심도 증가되고 있다. HE는 갑상선항체 양성, 임상적인 HT 소견, 스테로이드 반응성과 연관된 드물고 가역적인 신경학적 증후군으로서 망상과 섬망, 기분장애, 간질, 진행성의 인지장애, 각성과 의식의 변화병변과 같은 행동증상이 동반되며, 병인으로서는 자가면역, 혈관성(vasculitic), 탈수초적(demyelinating) 기전이 제시되고 있다.^{40,41)}

본 연구의 결과에 따르면 자가면역 갑상선장애 환자군에 있어서 antimicrosomal 항체의 유무와 인지기능 저하의 연관성의 상관관계는 뚜렷하게 나타나지 않았다. 이는 갑상선 자가항체가 인지기능과 연관이 있다고 보고하는 몇몇 연구의 결과와 차이가 있다. 그러나 K-HDRS 점수는 MMSE-K 총점, MoCA-K 총점과 연관성이 있었다. 이는 우울감, 즉 기분장애가 인지기능과의 연관성을 보인다는 점을 시사한다. 따라서 자가면역 갑상선장애 환자군의 antimicrosomal 항체의 유무 보다는 그로 인한 기분장애의 유무가 인지기능의 저하와 연관성이 있다고 생각된다.

본 연구의 제한점은, 첫째, 표본의 숫자를 늘려서 자가면역 갑상선장애 환자의 인지기능에 대한 갑상선호르몬과 갑상선항체의 역할에 대해서 재분석해 볼 필요성이 있다는 점이다. 둘째로는, 구조적 면담과 인지기능 평가 후에 전자 의무기록지를 검토해보니 모든 대상 환자에서 갑상선항체 검사가 동일하게 시행되지 않았으므로, 차후에 이 문제를 해결해서 갑상선항체 종류별로 인지기능과 어떤 연관성이 있는지 알아 볼 필요가 있다. 마지막으로, 여성 환자군만 연구 대상으로 선정하였으나, 요즘은 남성에서도 갑상선 장애의 발병이 증가되고 있으므로, 남녀 성별에 따른 비교분석

이 필요하다고 생각된다.

결론

자가면역 갑상선장애 환자에서 인지결함의 발생 빈도와 이에 영향 미치는 변인, 특히 갑상선 자가항체와의 연관성을 알아보기 위해서, 여성 자가면역 갑상선장애 환자 65명을 대상으로 구조적 면담과 도구적 인지기능 평가를 시행하여 다음의 결과를 얻었다.

1) MMSE-K 검사상 총점 24점 이하는 7.69%, MoCA-K 검사상 총점 22점 이하는 10.77%였다. 인지기능 저하의 빈도는 antimicrosomal 항체 양성군(N=38, 58.46%)과 음성군(N=27) 간에 유의한 차이가 없었다.

2) Antimicrosomal 항체 양성군과 음성군의 변인별 차이를 비교한 결과, 음성군보다 양성군에서 antithyroglobulin 항체 수치, antimicrosomal 항체 수치, TSH 농도는 유의하게 높았고, free T4는 유의하게 낮았다(각각 $p < 0.05$).

3) 자가면역 갑상선장애 환자의 인지기능과 여러 변인의 연관성을 분석한 결과, MMSE-K 검사와 MoCA-K 검사의 총점은 연령, 결혼상태, antithyroglobulin 항체 수치, K-HDRS 총점, 인지기능 검사의 총점과 각각 유의한 상관관계가 있었다(각각 $p < 0.05$).

4) 회귀분석 결과, 연령, 교육수준, 갑상선 자가항체, 갑상선기능, 우울증은 자가면역 갑상선장애 환자의 인지기능에 영향을 미치지 않았다.

결론적으로, 본 연구의 결과는 자가면역 갑상선장애 환자의 인지기능과 자가면역 갑상선 항체의 연관성을 지지할 수 없었다.

REFERENCES

- (1) Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol* 2007; 32:49-65.
- (2) Beydoun MA, Beydoun HA, Kitner-Triolo MH, Kaufman JS, Evans MK, Zonderman AB. Thyroid hormones are associated with cognitive function: moderation by sex, race, and depressive symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3470-3481.
- (3) Samuels. Thyroid disease and cognition. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:529-543.
- (4) Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, van der Grond J, Westendorp RG, de Craen AJM, van Heemst D. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2015;7:150(11 pages). doi: 10.3389/fnagi.2015.00150.
- (5) Samuels. Cognitive function in untreated hypothyroidism and hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;

- 15:429-433.
- (6) Noda M. Possible role of glial cells in the relationship between thyroid dysfunction and mental disorders. *Front Cell Neurosci* 2015;9:194. doi: 10.3389/fncel.2015.00194.
- (7) Forti P, Olivelli V, Rietti E, Maltoni B, Pirazzoli G, Gatti R, Gioia MG, Ravaglia G. Serum thyroid-stimulating hormone as a predictor of cognitive impairment in an elderly cohort. *Gerontology* 2012;58:41-49.
- (8) Goh KK, Chiu Y-H, Shen WW. Hashimoto's encephalopathy mimicking presenile dementia. *Gen Hosp Psychiatr* 2014;36: 360.e9-360.e11.
- (9) Quinque EM, Karger S, Arélin K, Schroeter ML, Kratzsch J, Villringer A. Structural and functional MRI study of the brain, cognition and mood in long-term adequately treated Hashimoto's thyroiditis. *Psychoneuroendocrinology* 2014;42: 188-198.
- (10) Grigorova M, Sherwin BB. Thyroid hormones and cognitive functioning in healthy, euthyroid women: A correlational study. *Horm Behav* 2012;61:617-622.
- (11) Zettinig G, Asenbaum S, Fueger BJ, Hofmann A, Diemling M, Mittlboeck M, Dudczak R. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol* 2003;59:637-643
- (12) Leyhe T, Ethofer T, Bretscher J, Küle A, Säuberlich A-L, Klein R, Gallwitz B, Häring H-U, Fallgatter A, Klingberg S, Saur R, Müssig K. Low performance in attention testing is associated with reduced grey matter density of the left inferior frontal gyrus in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Brain Behav Immun* 2013;27:33-37.
- (13) Leyhe T, Müssig K. Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis. *Brain Behav Immun* 2014;41:261-266.
- (14) Blanchin S, Coffin C, Viader F, Ruf J, Carayon P, Potier F, Portier E, Comby E, Allouche S, Ollivier Y, Reznik Y, Ballet JJ. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol* 2007;192:13-20.
- (15) 이중서, 배승오, 안용민, 박두병, 노경선, 신현균, 우행원, 이홍식, 한상익, 김용식. 한국판 Hamilton 우울증평가 척도의 신뢰도, 타당도 연구. *J Korean Neuropsychiatry Assoc* 2005;44: 456-465.
- (16) 권용철, 박종한. 노인용 한국판 Mini-Mental State Examination(MMSE-K)의 표준화 연구-제1편: MMSE-K의 개발. *신경정신의학* 1989;28:125-135.
- (17) 박종한, 권용철. 노인용 한국판 Mini-Mental State Examination(MMSE-K)의 표준화 연구-제2편: 구분점 및 진단적 타당도. *신경정신의학* 1989;28:508-513.
- (18) Nasreddine Z, Lee JY. Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment. March 1, 2006. Available from:URL: <http://www.mocatest.org>.
- (19) Sapin R, d'Herbomez M, Gasser F, Meyer L, Schlienger J-L. Increased sensitivity of a new assay for anti-thyroglobulin antibody detection in patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Biochem* 2003;36:611-616.
- (20) Liu M, Zhao L, Gao Y, Huang Y, Lu G, Gao Y, Guo X. Epi-

tope recognition patterns of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis on different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol* 2012;170:283-290.

- (21) **Sinclair D.** Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem* 2006;43:173-183.
- (22) **Ando T, Latif R, Pritsker A, Moran T, Nagayama Y, Davies TF.** A Monoclonal thyroid-stimulating antibody. *J Clin Invest* 2002;110: 1667-1674.
- (23) **Bojar I, Bejga P, Witczak M, Łyszcz R, Makara-Studzinska M.** Standards for thyroid laboratory testing, and cognitive functions after menopause. *Prz Menopauzalny* 2014;13:233-241.
- (24) **Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N.** Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology* 2012;33:842-852.
- (25) **Colborn T.** Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ Health Perspect* 2004;112:944-949.
- (26) **Wasserman EE, Pillion JP, Duggan A, Nelson K, Rohde C, Seaberg EC, Talor MV, Yolken RH, Rose NR.** Childhood IQ, hearing loss, and maternal thyroid autoimmunity in the Baltimore Collaborative Perinatal Project. *Pediatr Res* 2012; 72:525-530.
- (27) **Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T.** Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol* 2010; 72:825-829.
- (28) **Gilbert ME, Lasley SM.** Developmental thyroid hormone insufficiency and brain development: a role for brain-derived neurotrophic factor(BDNF)? *Neuroscience* 2013;239:253-270.
- (29) **Lasley SM, Gilbert ME.** Developmental thyroid hormone insufficiency reduces expression of brain-derived neurotrophic factor(BDNF) in adults but not in neonates. *Neurotoxicol Teratol* 2011;33:464-472.
- (30) **Prummel MF, Wiersinga WM.** Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:1-15.
- (31) **Tomer Y, Ban Y, Concepcion E, Barbesino G, Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF.** Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *Am J Hum Genet* 2003;73:736-747.
- (32) **Tomer Y, Davies TF.** Searching for the autoimmune thyroid diseases susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003;24:694-717.
- (33) **Parish NM, Cooke A.** Mechanisms of autoimmune thyroid disease. *Drug Discov Tod Dis Mechan* 2004;1:337-344.
- (34) **Jacobson EM, Tomer Y.** The CD40-, CTLA=4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: Back to the future. *J Autoimmun* 2007;28:85-98.
- (35) **Jacobson EM, Huber A, Tomer Y.** The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: From epidemiology to etiology. *J Autoimmun* 2008;30:58-62.
- (36) **Tomer Y, Huber A.** The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun* 2009;32: 231-239.
- (37) **Leyhe T, Müssig K, Weinert C, Laske C, Häring H-U, Saur R, Klingberg S, Gallwitz B.** Increased occurrence of weaknesses in attention testing in patients with Hashimoto's thyroiditis compared to patients with other thyroid illnesses. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:1432-1436.
- (38) **Müsig K, Leyhe T, Holzmüller S, Klein R, Weinert C, Saur R, Klingberg S, Häring H-U, Gallwitz B.** Increased prevalence of antibodies to central nervous system tissue and gangliosides in Hashimoto's thyroiditis compared to other thyroid illnesses. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1252-1256.
- (39) **Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR.** Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:641-659.
- (40) **Fatourechi V.** Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:53-66.
- (41) **Mazzù I, Mosti S, Caltagirone C, Carlesimo GA.** Hashimoto's encephalopathy: neuropsychological findings. *Neurol Sci* 2012;33:653-656.

연구목적

본 연구의 목적은 자가면역 갑상선장애 환자에서 인지결함의 발생 빈도를 알아보고, 이에 영향 미치는 변인을 규명하며, 특히 갑상선 자가항체와의 연관성을 알아보기 위함이다.

방법

여성 자가면역 갑상선장애 환자 65명을 대상으로 구조적 면담을 통해서 인구학적 정보를 얻었으며, 한국판 Mini-Mental State Examination(Korean Version of the Mini-Mental State Examination, MMSE-K)와 한국판 Montreal Cognitive Assessment(Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment, MoCA-K)를 사용해서 인지기능을 평가하였고, 한국판 Depression Rating Scale(Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale, K-HDRS)를 사용해서 우울증을 평가하였다.

결과

1) MMSE-K 총점 24점 이하는 7.69%, MoCA-K 총점 22점 이하는 10.77%였다. 인지기능 저하의 빈도는 antimicrosomal 항체 양성군(N=38, 58.46%)과 음성군(N=27) 간에 유의한 차이가 없었다. 2) Antimicrosomal 항체 양성군과 음성군의 변인별 차이를 비교한 결과, 음성군보다 양성군에서 antithyroglobulin 항체 수치, antimicrosomal 항체 수치, TSH 농도는 유의하게 높았고, free T4는 유의하게 낮았다(각각 $p < 0.05$). 3) 자가면역 갑상선장애 환자의 인지기능과 여러 변인의 연관성을 분석한 결과, MMSE-K 검사와 MoCA-K 검사의 총점은 연령, 결혼상태, antithyroglobulin 항체 수치, K-HDRS 총점과 각각 유의한 상관관계가 있었다(각각 $p < 0.05$). 4) 회귀분석 결과, 연령, 교육수준, 갑상선 자가항체, 갑상선기능, 우울증은 자가면역 갑상선장애 환자의 인지기능에 영향을 미치지 않았다.

결론

본 연구의 결과는 자가면역 갑상선장애 환자의 인지기능과 갑상선 자가항체의 연관성을 지지할 수 없었다.

중심 단어 : 자가면역 갑상선장애 · 인지기능 저하 · 갑상선 자가항체 · Antimicrosomal 항체 양성화 · 우울증 · 갑상선기능.