

만성 특발성 두드러기와 갑상선 자가항체

이재현

연세대학교 의과대학 내과학교실

Chronic idiopathic urticaria and antithyroid autoantibodies

Jae-Hyun Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

두드러기는 전 인구의 약 20%가 평생 한 번 이상 경험하는 매우 흔한 질환으로 전신 또는 국소부위 피부에 히스타민 등의 화학매개 물질에 의한 소양감을 동반한 융기되는 팽진과 주변의 홍반이 나타나는 것이 특징이다. 조직학적으로는 진피 상부의 혈관확장 및 혈관외삼출이 발생하게 되는데 때때로 입술과 눈 주위가 붓는 혈관부종과 동반되기도 한다. 팽진이 6주 이상 거의 매일 전신 또는 국소적으로 나타나는 두드러기를 만성 두드러기(chronic urticaria, CU)라 하고 유병률은 3%까지 보고된 바 있다. 두드러기는 그 자체로 생명을 위협하는 위중한 질환은 아니지만 악화와 호전을 반복하면서 환자의 삶의 질을 저하시키고 직장 및 학교생활에 지장을 초래한다.¹⁾

만성 두드러기는 대부분의 경우 특별한 원인 없이 발생하는 것으로 알려져 있다. 병인에 따라 자가면역성, 감염연관성, 가성알레르기반응, 음식물에 대한 불내성 등으로 분류되기도 한다. 그러나 임상에서는 팽진과 혈관부종이 비슷한 양상으로 나타나고, 병인기전이 불확실하며, 자가혈청피부시험(*autologous serum skin test*, ASST)을 포함한 여러 검사 결과들이 치료의 반응이나 예후와 큰 상관성을 보이지 않는 경우가 많아 진단과 치료에 어려움이 있다.²⁾

만성 두드러기의 병인에 자가면역이 관여하고 있는 것으로 알려지면서 FcεRI³⁾, IgE⁴⁾에 대한 자가 항체를 비롯하여 여러 가지 기전에 알려진 자가 항체들과의 임상적 연관성이 제기 되었다. 그 중, 갑상선 자가항체(*antithyroid antibody*, ATA)도 만성 두드러기와의 연관성이 알려져 있다.⁵⁾ 그러나 지금까지는 ATA가 만성 두드러기의 병인에 직접적인 작용을 할 가능성은 낮을 것으로 생각되며 만성 특발성 두드러기(*chronic idiopathic urticaria*, CIU) 환자에서 그 발현이 증가되어 있는 정도로 이해되고 있다.⁶⁾

이번 호에 실린 Lee 등⁷⁾의 연구에서는 194명의 만성 두드러기 환자를 대상으로 *antithyroglobulin antibody* (ATG), *antimicrosomal antibody* (*antithyroid peroxidase antibody*, ATPO), *antithyroid stimulating hormone receptor antibody* (ATSHR)의 3종의 ATA를 측정하고 결과에 따라 ATA 양성군과 음성군으로 나누어 다음, 전체 치료 기간, 경구 스테로이드제의 사용, 응급실 방문 같은 예후 관련 지표들의 차이 및 ASST와의 연관성을 후향적으로 살펴 보았다. ATA 양성인 환자는 전체의 44%에 해당하였으며 여성에서 더 빈번히 관찰되었다. 각각의 ATA 양성률은 ATG, ATPO, ATSHR 순으로 각각 33%, 18%, 7%였다. ATA 양성군의 ASST 양성률은 52%로 음성군에 비해 3배 가량 높았다. 치료 경과에는 ATA 양성군에서 유의하게 길었으며 특히 ATG 양성 환자에서 치료 기간이 더 길고 증상 조절을 위한 약제 사용이 더 많았다.

비교적 최근에 발표된 만성 두드러기와 ATA 및 갑상선 질환에 관한 연구 중, Viswanathan 등⁸⁾의 결과에 따르면 195명의 만성 특발성 두드러기 환자 중 항핵항체(*antinuclear antibody*, ANA; 1:160 이상), ATG, ATPO 양성 환자는 29%, 6%, 26%로 Lee 등⁷⁾의 연구와 비교했을 때 ATG는 비슷하게, ATPO는 다소 낮게 검출되었다. 환자들을 통상적인 치료에 반응이 없는 불응군과 조절군으로 나누어 비교하였을 때, ANA 양성인 환자는 불응군 50%, 조절군 30%로 불응군에서 ANA 양성 환자의 비율이 높았으나($P=0.04$), ATG, ATPO에서는 같은 경향성을 찾지 못하여 ATA 양성 소견이 독립적인 예후 인자로 작용할 가능성은 낮을 것으로 예측하였다 (ANA [odds ratio, 2.3; 95% confidence interval, 1.0 to 5.4], ATG [odds ratio, 1.1; 95% confidence interval, 0.2 to 6.4], ATPO [odds ratio, 0.8; 95% confidence interval, 0.3 to 2.1]).

Correspondence to: Jae-Hyun Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea

Tel: +82-2-2228-1987, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: jhleemd@yuhs.ac

Received: June 5, 2013 Revised: June 5, 2013 Accepted: June 7, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

한편, 만성 두드러기 환자 12,778명을 대상으로 17년간의 자료를 분석한 Confino-Cohen 등⁹⁾의 환자-대조군 연구 결과, 갑상선질환이 만성 두드러기 환자에게 가장 많이 동반되는 자가면역질환이었다. 갑상선기능저하증 및 항진증은 9.8%, 2.6%의 환자가 가지고 있었는데 이들 중 대부분(갑상선기능저하증 80.9%, 항진증 82.4%)은 만성 두드러기 진단 후 10년에 걸쳐 갑상선질환 진단을 받았는데 만성두드러기 진단 후 6개월 이내에 갑상선질환이 빨리 진단된 경우는 소수(갑상선기능저하증 3.6%, 항진증 4.3%)에 불과했다. 갑상선질환과 동반된 ATA의 경우 ATPO는 4.7%에서, ATG는 1.1%에서 양성 소견을 보였다. 재미있는 것은 갑상선 기능이 정상(euthyroid state)인 11,514명의 환자 중에서도 ATPO가 312명, ATG가 74명, 관찰되었는데 이는 갑상선기능이 정상인 대조군에 비하여 유의하게 높은 빈도였다(ATPO [odds ratio, 17.4; $P < 0.0001$], ATG [odds ratio, 24.2; $P < 0.0001$]).

이번 Lee 등⁷⁾의 연구가 가지는 임상적인 의미 중 하나는 각 ATA에 따라 만성두드러기의 예후가 달라 질 수 있다는 것을 보여 주었다는 것이다. 후향적 단면연구의 한계점으로 ATA의 존재 유무와 만성 두드러기 사이의 시간적인 연관성을 알 수 없었다는 약점이 있지만 만성 두드러기 진단 시 ATA 검사가 예후 예측에 도움이 될 수 있음을 시사하였다. 물론 이를 증명하기 위해서는 전향적인 임상 연구가 필요함은 당연하겠다. 또 본 연구에 포함된 환자들의 추적 관찰을 통해 실제로 갑상선질환이 병발하는가?, 그 발생률이 ATA 유무에 따라 달라지는가?, 갑상선질환이 발생한 사람과 그렇지 않은 환자에서 만성 두드러기의 예후가 다른가? 등의 질문에 대한 답을 줄 수 있다면 더욱 가치 있는 연구가 되었을 것으로 생각한다.

Aversano 등¹⁰⁾이 thyroid stimulating hormone에 의해 유발된 염증 상태가 두드러기의 악화와 ATA의 생성으로 이어진다는 가설을 제시한 바가 있기는 하나 ATA가 만성 두드러기의 병인에 직접적으로 작용하는 것인지, 두드러기가 선행하고 이로 인해 ATA가 생성되고 갑상선질환이 발생하는 것인지 선후관계에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

마지막으로 상기에 언급한 연구 결과들에 따르면 만성 두드러기 환자에서는 갑상선질환 발병 전에 ATA 양성 소견이 선행되는 경향이 있으므로 진단 시 ATA 스크리닝 검사 후, 양성 소견을 보이는 환자는 갑상선기능검사(thyroid function test, TFT)를 추적 관찰하는 것이 타당한 순서로 생각된다. 최근 심평원은 만성 두드러기

의 스크리닝 검사로 TFT 및 ATA 검사를 시행함에 있어, TFT의 이상을 확인하고 나서 시행한 ATA 검사만 의료보험 급여를 인정하고 있는데, 이는 만성 두드러기라는 질환에 대한 이해가 전혀 없이 시행되고 있는 잘못된 심사라고 하겠다.

만성 두드러기는 그 병인, 치료, 예후에 대하여 아직도 아는 것보다는 모르는 부분이 더 많은 난치성 질환이다. 이런 질환을 진단하고 치료하는데 있어 예후를 예측할 수 있는 유용한 생물학적 지표(biomarker)는 반드시 필요하다. 아직까지 만성 두드러기의 예후를 정확하게 예측할 수 있는 지표는 없는 상태이지만 향후 추가적인 연구로서 더 큰 인구 집단을 대상으로 한 유용한 예후 지표의 탐색을 기대해 본다.

REFERENCES

- O'Donnell BE, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197-201.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
- Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.
- Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988;90:213-7.
- Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:93-5.
- Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev* 2003;2:69-72.
- Lee SY, Song WJ, Jung JW, Park HW, Cho SH, Min KU, et al. Thyroid autoantibodies and the prognosis of chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:151-6.
- Viswanathan RK, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108:337-341.e1.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-13.
- Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticciello L, Lagana B, Leccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005;60:489-93.