자가면역성 갑상선질환에서 TSH 수용체 항체의 역활에 관한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

고 창 순

= Abstract =

The Roles of the TSH Receptor Antibodies in Autoimmune Thyroid Diseases

Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

To evaluate the clinical and pathogenetic roles of TSH receptor antibodies in autoimmune thyroid diseases, TBII were measured by TSH-radioreceptor assay methods in 352 patients with Graves' disease, 108 patients with other thyroid diseases and 69 normal persons. The normal range of TBII activity was less than 15%.

The frequencies of detectable TBII in 169 patients with untreated Graves' disease, 31 patients with hyperthyroidism under treatment and 70 patients with euthyrodism under treatment were 92.4%, 87.1% and 54.3% respectively. However 12 (21.8%) out of 55 patients who have been in remission more than one year after discontinuation of antithyroid drugs treatment had detectable TBII activities in their sera. In 196 patients with untreated Graves' disease, the frequency of TBII increased by increasing size of goiter and the frequency of proptosis was significantly high in patients whose TBII activities were more than 60%. TBII activities were roughly correlated with total T_3, T_4 and free T_4 index but low γ^2 value(less than 0.1).

In 67 patients with Graves' disease who were positive TBII before antithyroid drugs treatment, TBII activities began to decrease from the third months and it was converted to negative in 35.8% of patients at 12 months after treatment. There were no significant differences of the declining and disappearing rates of TBII activities between high dose and conventional dose groups. TBII activities were significantly increased initially (2-4 months) and then began to decrease from 5-9 months after ^{131}I treatment. There were two groups, one whose TBII activities decreased gradually and the other did not change untill 12 months after subtotal thyroidectomy. Although preoperative clinical and laboratory findings of both groups were not different, TBII activities of non-decreasing group were significantly higher than those of decreasing group(74.6±18.6% vs 39.2±15.2%; $P<0.01$).

Thirty three(55.9%) out of 59 patients with Graves' disease relapsed within 1 year after discontinuation of antithyroid drugs. The positive rate of TBII at the end of antithyroid drug treatment in relapse group($n=33$) was significantly higher than those in remission group ($n=26$) (63.6% vs 23.1%; $P<0.05$). The mean value of TBII activities at the end of antithyroid drug treatment in relapse group was significantly elevated (29.7±21.4% vs 14.7±11.1%; $P<0.05$). Positive predictive value of TBII for relapse was 77.8%, which was not different from those of TRH nonresponsiveness(78.6%).

The frequencies of detectable TBII in 68 patients with Hashimoto's thyroiditis, 10 patients with painless thyroiditis and 5 patients subacute thyroiditis were 14.7%, 20% and 0%, respectively. However in 25 patients with primary nongoitrous myxedema, 11 patients(44%) showed TBII activities

in their sera. 9 out of 11 patients who had TBII activities in their sera showed high TBII activities(more than 70% binding inhibition) and their IgG concentrations showing 50% binding inhibition of ^{125}I-bTSH to the TSH receptor were ranges of 0.1−2.6 mg/dl. One patient who had high titer of TBII in her serum delivered a hypothyroid baby due to transplacental transfer of maternal TBII.

These findings suggested that 1) TSH receptor antibodies are closely related to a pathogenetic factor of Graves' hyperthyroidism and of some patients with primary non-goitrous myxedema, 2) measurement of TSH receptor antibodies is helpful in evaluating the clinical outcome of patients with Graves' disease during antithyroid drug treatment and in predicting the neonatal transient hypothyroidism of baby delivered from primary myxedema patients. 3) there are 2 or more different types of TSH receptor antibodies in autoimmune thyroid diseases including one which stimulates thyroid by binding to the TSH receptor and another which blocks adenylate cyclase stimulation by TSH.

서 론

Graves병, Hashimoto갑상선염 및 일차성 점액수종 등의 갑상선질환들은 대표적인 기관 특이성 자가면역질환으로 알려져 있다[1~2]. 이러한 자가면역성 갑상선질환에서 면역학적 기전이 관여한다는 사실은 비종대, 임파절 및 흉선비대와 더불어 다른 종류의 자가면역질환들과 자주 병발된다는 임상소견[2~5], 혈액내 임파구수의 상대적 증가와 항 microsome 및 항 thyroglobulin 항체등의 항 갑상선 자가항체와 TSH 수용체 항체들이 혈청내에서 검출되는 면역학적 검사소견[6], 그리고 갑상선 조직내 임파구의 침윤[7~8], 면역복합체의 침착[9~11]등의 병리조직학적 소견등으로 뒷받침되고 있다. Hashimoto 갑상선염의 발생기전은 1956년 Roitt와 Doniach등[12]이 환자의 혈청내에서 항 thyroglobulin 항체를 증명하였고 같은 해에 Rose와 Witbesky등[13]이 토끼에서 동종의 thyroglobulin으로 면역하여 실험적 자가면역성 갑상선염을 만들므로 해서 자가면역 기전에 의함이 증명되었다. 한편 Graves병은 아직 실험적 동물 모델이 없지만 현재까지의 연구 성적으로 보아 TSH 수용체 또는 그 인접 부위의 세포막 성분에 대한 자가항체가 생산되고, 이 자가항체가 TSH 수용체에 TSH 대신 결합하여 갑상선 기능을 자극하므로서 갑상선기능항진증이 초래되는 일종의 기관 특이성 자가면역질환으로 추정되고 있다[2,5,8,14~19]. Graves병 환자의 혈청내에 TSH와는 다른 갑상선 자극물질이 존재함은 1956년 Adams와 Purves[20]에 의해 처음 알려졌고 이어서 이 갑상선 자극물질은 IgG로서[21] TSH 수용체와 결합하는 일종의 자가항체임이 밝혀지고 LATS(Long Acting Thyroid Stimulator)라 명명되었다[22~24]. 이후 측정 방법이 개발되면서 여러가지 이름으로 불리어 왔으나 최근에는 TSH 수용체 항체로 총칭되며 이를 측정 방법에 따라 갑상선 자극항체(thyroid stimulating antibody, TSAb 또는 TSI로 약칭됨)와 TSH 결합억제 면역글로브린(thyrotropin binding inhibition immunoglobulin, TBII라 약칭됨)의 2가지로 대별되고 있다. 즉 배양된 갑상선 세포에 작용시 배양액내 c-AMP의 증가를 측정하는 자극검사로 측정한 경우를 TSI(혹은 TSAb)라 하며 ^{125}I-bTSH가 TSH 수용체에 결합하는 것을 얼마나 억제하는가를 측정하는 방사수용체검사법으로 측정한 경우를 TBII라 부른다.

Graves병에서 TSH 수용체 항체의 빈도는 측정 방법 및 보고자에 따라 차이는 있지만 약 80~95%로 알려져 있다[25~32]. Graves병에서 TSH 수용체 항체의 양성율은 갑상선 기능상태에 따라 차이가 있고[29], 또한 이 항체의 역가와 갑상선 홀몬, 갑상선 옥소섭취율 및 조직학적 병변과 어느정도의 상관관계가 있으며[33~36], 치료경과에 따라 TSH 수용체의 역가가 변동하는 점[29,35~41]으로 보아 이 항체가 Graves병에서 갑상선기능항진증의 주 원인물질일 것으로 추정되고 있다. 항갑상선제 치료시 TSH 수용체 항체의 활성이 감소됨은 잘 알려져 있으나 치료종료시 이 항체의 존재 유무가 재발 여부를 예측할 수 있는지는 아직 논란의 여지가 있다[42~44].

TSH 수용체 항체는 Graves병 이외에도 일부의 Hashimoto 갑상선염과 일차성 점액수종 환자들에서도 검출되고 있으며[29,34] 특히 일차성 점액수종 환자에서는 그 역가가 매우 높고 갑상선 세포에서 TSH에 의한 c-AMP 생산을 억제함이 알려져 있어[45~47] TSH 수용체 항체는 갑상선 기능을 자극하는 자극항체와 TSH의 작용을 차단하는 차단항체등 여러가지 기능을 복합적으로 소유하는 다 클론 항체로 추정되고 있다.

Graves병을 중심으로 한 자가면역성 갑상선질환에서 TSH 수용체 항체가 어떤 역할을 하는지에 대해서는 국내에서는 아직 단편적인 연구 결과만이 보고되고 있는 실정이다. 이에 저자는 자가면역성 갑상선질환, 특히 Graves병을 중심으로 TSH 수용체 항체의 발현빈도를 조사하고 이 항체의 활성도와 Graves병의 임상상 및 갑상선기능상태와의 관계를 살펴보며 Graves병의 치료방법에 따른 TSH 수용체 항체 역가의 변동 및 예후 인자로서의 의의와 또한 일차성 점액수종 환자에서의 차단형 TSH 수용체 항체의 역활을 검토하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 정상대조군으로 갑상선질환의 병력이 없는 20세에서 49세사이의 건강인 69명(남자 41명, 여자 28명)과 갑상선질환 환자 총 460명을 대상으로 하였다. 이중 Graves병은 352명, Hashimoto 갑상선염은 68명, 일차성 점액수종은 25명, 무통성 갑상선염은 10명 및 아급성 갑상선염은 5명이었다. Graves병은 전형적인 갑상선기능항진증의 임상소견을 보이면서 혈청 총 T_3 및 T_4의 상승과 ^{99m}Tc 섭취율(20분) 혹은 ^{131}I 섭취율(24시간)의 증가를 보인 예들로서 치료경과에 따라 치료전군(196명), 치료중 기능항진군(31명), 치료중 정상기능군(70명) 및 치료종료후 관해상태군(55명)으로 분류하였다. 관해군은 항갑상선제로 치료후 1년이상 정상 기능상태를 유지하는 경우로 하였다. 67명의 Graves병 환자에서는 항갑상선제 투여전, 투여시작 3, 6, 9, 12개월에 각각 TSH 수용체 항체, 자가항체 및 갑상선기능검사를 시행하여 그 변동을 관찰하였으며 치료종료 3개월후에 TRH 자극검사와 TSH 수용체 항체를 측정하였고 이를 1년후의 기능상태와 비교하였다. 이중 26명은 치료시작부터 종료시까지 1일 30~40 mg의 methimazole(또는 propylthiouracil 300~400 mg)을 계속 투여하면서 갑상선기능저하증을 방지하기 위하여 치료시작 1개월후부터 synthroid 150~200 μg을 겸용 투여하였으며(고용량군), 41명은 처음에는 고용량군과 동량의 methimazole (혹은 PTU)을 투여하고 환자의 기능상태에 따라 점차 감량하여 3개월 이후부터는 1일 5~10 mg의 유지용량만을 투여하였다(보통용량군). 고용량군과 보통용량군의 선택은 무작위적으로 하였으며 양 군간에 임상상 및 갑상선기능검사상에는 유의한 차이가 없었다. 19명에서는 갑상선 절제술을, 39명에서는 ^{131}I을 투여한 후 TSH 수용체 항체의 변동을 관찰하였다. Hashimoto 갑상선염은 항 microsome 및(또는) 항 thyroglobulin 항체가 양성이며 혈청 TSH치의 상승과 미만성 갑상선종을 수반한 경우 또는 침생검으로 확진된 경우로 하였고, 일차성 점액수종은 갑상선 종대가 없이 전형적인 갑상선기능저하증의 임상소견을 보이며 갑상선 ^{131}I 섭취율의 저하, 혈청 총 T_4치의 감소 및 혈청 TSH치의 상승을 보인 예들로 정하였다. 대상 환자들의 임상상은 Table 1에서 보는 바와 같다.

방 법

1. 혈청 시료 및 IgG의 추출

모든 환자들의 혈청은 채혈후 분리하여 검사시까지

Table 1. Clinical and Laboratory Data in Patients with Graves' Disease and Other Thyroid Diseases

Group	No. of patients	Sex		Age (yr.)	Total T_3 (ng/dl)	Total T_4 (ug/dl)	Incidence(%) of	
		M	F				McHA*	TgHA**
Graves' Disease								
Untreated	196	53	143	37.0±13.8	511±238	21.1±6.5	82.3	30.1
Hyperthyroid undertreatment	31	8	23	35.7±14.1	325±172	16.2±3.8	83.1	29.2
Euthyroid undertreatment	70	18	52	38.0±13.2	128± 54	9.2±2.9	82.8	27.8
Remission	55	4	51	36.0±12.9	115± 57	8.9±2.5	85.1	32.8
Hashimoto's Thyroiditis	68	0	68	33.7±11.2	122± 40	6.0±3.0	90.5	47.6
Primary Myxedema	25	4	21	45.4±15.3	43± 20	1.5±0.8	90.0	65.0
Subacute Thyroiditis	5	1	4	52.8± 8.7	252± 62	14.1±5.2	0	0
Painless Thyroiditis	10	0	10	29.8± 9.6	219± 97	12.6±5.4	60.0	20.0

*McHA: Antimicrosomal antibody **TgHA: Antithyroglobulin antibody Values given are mean ±S.D.

−20℃ 이하에 냉동 보관하였다. IgG는 protein A-Sepharose CL4B column(Pharmacia, Sweden)을 이용한 affinity chromatography법으로 추출하였다. 추출한 IgG는 필요에 따라 ultrafiltration chamber (Amicon Corp. MA, USA)로 농축하였으며 이를 10 mM tris-HCl/50 mM NaCl, pH=7.45 완충액으로 4℃에서 16~24시간 투석한 후 3000 rpm에서 10분간 원침시켜 변질된 단백을 제거하고 −20℃ 이하에 냉동 보관하였다. 단백양은 Lowry법[28]으로 정량하였다.

2. TBII 측정

50 μl의 혈청 또는 100 μl(단백 농도=10 mg/ml)의 IgG를 1% lubrol 용액으로 수용화시킨 돼지 갑상선 세포막 50 μl와 실온에서 15분간 혼합한 후 100μl의 ^{125}I-b-TSH(약 10,000 cpm)를 첨가하여 37℃ 항온수조에서 60분간 incubate하였다. 이후 800 μl의 10 mM tris/50 mM NaCl/0.1% BSA 완충액과 1,000 μl의 30% PEG (최종 농도=15%)를 첨가하여 약 10초동안 진탕혼합하고 4℃에서 1500 g로 30분동안 원침분리하였다. 상층액을 흡인 제거한 후 그 침전물을 감마 카운터로 방사능을 계측하였다. 총결합(total binding, Bo)은 혈청시료 대신 동량의 음성 대조시료 또는 완충액을 사용하였고 비특이결합(nonspecific binding)은 혈청 시료 대신 음성·대조시료, TSH 수용체 대신 동량의 1% lubrol 용액을 가하여 실험하였다. 대조시료로는 20명의 정상대조군 혈청을 혼합하여 사용하였다. TBII의 측정 결과는 혈청시료가 ^{125}I-bTSH의 TSH 수용체와의 결합을 억제하는 백분율로 표시하였으며 그 계산식은 다음과 같다.

$$TBII(\%) = 100 \times \left(1 - \frac{\text{환자 혈청시료 존재하의 } ^{125}\text{I-bTSH의 특이적 결합}}{\text{정상대조시료 존재하의 } ^{125}\text{I-bTSH의 특이적 결합}}\right)$$

모든 시료는 2회 검사하여 그 평균치를 검사치로 하였다. TBII 측정의 재현성은 intrarun assay 변이계수가 1.7−24.5%이었고, interrun assay 변이계수는 3.7−10.5%이었다[29].

3. TSH 수용체 항체의 희석실험

7명의 일차성 점액수종 환자 혈청에서 분리한 IgG를 10 mg/ml에서 1 μg/ml까지 정상대조 IgG로 희석한 후 각 희석농도의 IgG를 100 μl씩 취하여 이의 TBII 활성을 측정하였다. 각각의 IgG가 ^{125}I-bTSH의 TSH 수용체 결합을 50% 억제하는 농도를 산출하였다.

4. 갑상선 홀몬 및 자가항체 측정

혈청 총 T_3 및 T_4는 미국 Abbott사의 방사면역측정용 키트를, T_3-bead 섭취율은 미국 Abbott사의 Tribead-125 T_3 uptake® 키트를, 혈청 TSH는 일본 Daiichi사의 방사면역측정용 키트를 사용하였다. 항 microsome 항체 및 항 thyroglobulin 항체는 일본 Fujirebio사의 키트를 이용하여 혈구응집반응법으로 검사하였다. 각각 1 : 100 희석배수 이상부터 양성으로 판독하였다.

5. 통 계

통계검정은 Student-t검정, paired t-검정, X^2-검정, ANOVA 및 K-W 검정을 사용하였고 통계학적 유의성은 p값 0.05 이하를 기준으로 하였다.

성 적

Graves 병

1. TBII의 빈도

정상대조군의 TBII 활성은 −9.9~14.8%의 범위였으며 본 연구에서는 15%이상을 양성으로 하였다. 치료전 Graves병 환자 196명중 181명에서 TBII가 검출되어 92.4%의 양성율을 보였고 치료중 기능항진군 31명에서는 87.1%, 치료중 정상기능군 70명에서는 54.3%의 TBII 양성율을 보였다. 한편 항갑상선제 투여종료후 1년이상 관해상태에 있던 55명중 12명에서만 TBII가 검출되어 21.8%의 양성율을 보였다(Fig. 1).

2. TBII 활성과 임상상과의 관계

치료전 Graves병 환자에서 연령, 성별 및 갑상선질환의 가족력등에 따른 TBII 활성에는 유의한 차이가 없었다. 갑상선종의 무게를 25 g이하, 25~50 g 및 75 g이상으로 나누었을 때 각각의 TBII 양성율은 72%, 84%, 93%, 93%이었고, TBII 활성의 평균치는 각각 28.5%, 41.7%, 49.1%, 56.1%로서 갑상선종의 무게가 증가할수록 TBII의 양성율 및 활성이 유의하게($p<0.01$) 증가하였다(Table 2). 안구돌출증 유무에 따른 TBII 양성율에는 차이가 없었으나(90% vs 85.1%) TBII 활성이 60%이상인 경우 안구돌출증의 빈도는 36.4%로서 TBII 활성이 음성, 20~40%, 40~60%인 경우의 안구돌출증 빈도 14.8%, 14.5% 및 14%에 비하여 유의하게($p<0.05$) 높았다(Fig. 2). TBII 활성과 혈청 총 T_3, T_4 및 FT_4I 치사이에는 유의한 양의 상관관계를 보였으나 상관계수

가 모두 0.3이하로 γ^2값이 0.1이하이었다.

3. 치료경과중 TBII 활성의 변동

1) 항갑상선제 : 치료전 혈청 TBII가 양성이며 항갑상선제로 1년간 치료한 후 1년이상 경과관찰이 가능하였던 67명에서의 치료전 및 치료중 3개월 간격으로 측정한 혈청 TBII활성의 변동은 Fig. 3에서 보는 바와 같다. 혈청 TBII활성은 치료시작 3개월경부터 감소되기 시작하여 12개월까지 점차 감소되었으며 고용량군이나 보통용량군 모두 같은 양상을 보였고 양군사이에 감소율의 차이가 없었다. 치료종료시 67명중 24명(35.8%)에서 TBII가 소실되었으며 고용량군은 26명중 10명(38.5%), 보통용량군은 41명중 14명(34%)에서 소실되어 양군간에 유의한 차이가 없었다($P>0.05$). 치료종료후 1년이상 경과관찰이 가능하였던 고용량군은 24명으로 이중 15명이 재발하였고, 보통용량군은 41명중 22명이 재발하여 1년 이내 재발율은 각각 62.5%, 53.7%로서 양군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3). 치료후 TBII가 소실된 군과 지속적인 TBII활성을 보인 군 사이에 나이, 성별, 가족력, 갑상선종의 크기, 치료전 혈청 총 T_4치 및 항 갑상선 자가항체의 빈도등에는 차이가 없었으나(Table 4), TBII가 소실된 군에서 치료전 TBII활성이 유의하게 낮았으며(36.6±15.7% vs 53.7±18.9% ;

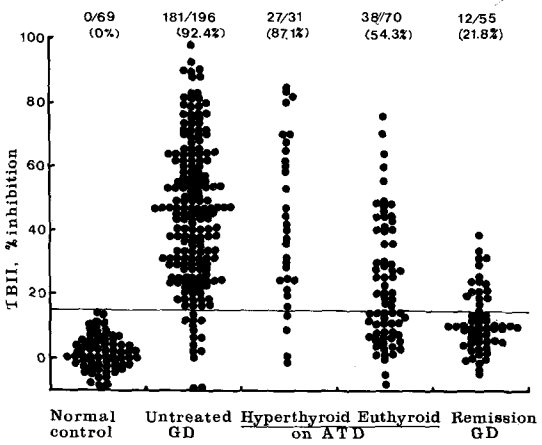

Fig. 1. TBII measurements in sera from normal control group and various stages of Graves' patients with radioreceptor assay. GD=Graves' disease, ATD=Antithyroid drugs.

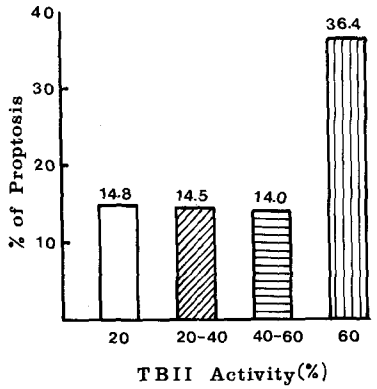

Fig. 2. Incidences of proptosis according to TBII activities in untreated Graves' disease.

Table 2. Positive Rate of TBII According to Weight of the Thyroid in Untreated Graves' Disease

Weight (gm)	No. of patients	Positive TBII		Mean TBII activities(%)
		No.	%	
<25	25	18	72	28.5
25~50	89	75	84	41.7
50~75	53	49	93*	49.1*
>75	29	27	93*	56.1*

* $P<0.01$ against group whose thyroid is below 25gm.

Table 3. Relapse and Remission Rates in High Dose and Conventional Dose Groups

Group	No.	Remission	Relapse	
High dose	24	9(37.5%)	15(62.5%)	>NS
Conventional dose	41	19(46.3%)	22(53.7%)	

NS=Not significant($P>0.05$)

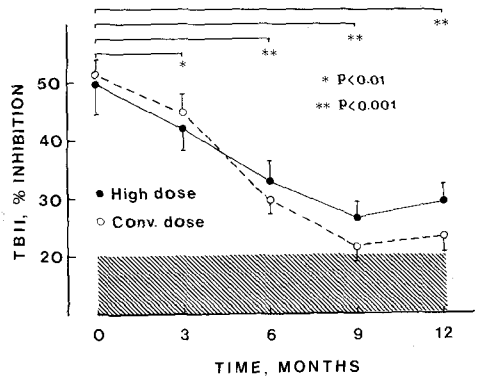

Fig. 3. Changes of TBII activities during high dose (n=26) and conventional dose (n=41) antithyroid drug therapy in 67 patients with Graves' disease. Shaded area represents the normal range. Bars represent S.E.M.

P>0.05) 또한 안구돌출증의 빈도도 유의하게 적었다 (16.7% vs 46% ; P<0.05).

2) ^{131}I : ^{131}I을 투여한 39명에서의 치료전후의 혈청 TBII 역가의 변동은 Fig. 4에서 보는 바와 같다. ^{131}I 투여후 2~4개월까지는 TBII 활성은 대부분의 환자에서 증가되었으며 5개월 이후 점차 감소하는 경향을 보였으나 일부 환자에서는 지속적으로 높은 역가를 유지하여 많은 개인차를 나타내었다.

3) 갑상선절제술 : Graves병으로 갑상선절제술을 받은 환자중 수술직전 혈청 TBII가 양성이며, 수술후 1년간 경과관찰이 가능했던 19명의 수술후 혈청 TBII의 변동은 Fig. 5에서 보는 바와 같다. 수술후 1년간 관해상태에 있었던 15명중 9명(60%)은 수술 3개월후부터 TBII 역가가 감소하기 시작하여 12개월 이내에 완전 소실된데 비하여 6명(40%)은 12개월까지 유의한 감소없이 높은 역가가 지속되었다. 수술후 TBII 역가의 감소군과 비감소군 사이에 나이, 가족력, 갑상선종의 크기, 안구돌출증의 빈도, 수술전 치료기간, 수술전 혈청 총 T_3 및 T_4치와 항갑상선 항체의 역가에는 유의한 차이가 없었으나 (Table 5) 비감소군에서 남자의 비가 높았으며(50% vs 0% ; P<0.01) 수술전 TBII 역가의 평균치가 감소군은 39.2±15.2%인데 비하여 비감소군은 74.6±18.6%로서 비감소군에서 유의하게(P<0.01) 높았다(Fig. 6). 한편 수술후 재발된 4예중 3예는 수술후 TBII 역가의 변동이 없던 중 재발직전 증가하였으며 1예는 수술후 그 역가가 지속적으로 감소하던 중 재발하였고 이후 역가의 상승이

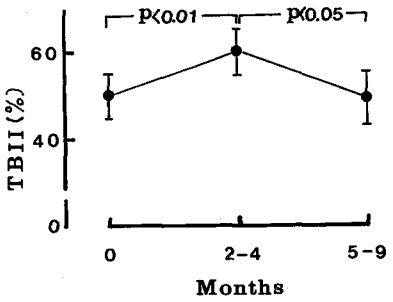

Fig. 4. Changes of TBII activities after ^{131}I treatment in 39 patients with Graves' disease. Bars represent S.E.M.

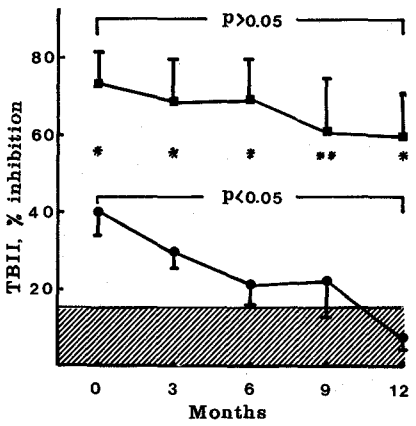

Fig. 5. Changes of TBII activities after subtotal thyroidectomy in decreasing (n=9) and non-decreasing (n=6) groups. Values given are mean ± S.E.M. Shaded area represents normal range. * ; P<0.01, ** ; P<0.05, between decreasing and non-decreasing groups.

Table 4. Comparisons of Initial Clinical and Laboratory Findings between Patients who had their TBII Activities Normalized and those who had not after Antithyroid Drugs Treatment

Groups	TBII activities		P value
	Normalized (n=24)	Not normalized (n=43)	
Age (yr.)	42±12	43±12	NS
Sex (M/F)	5/19	10/33	NS
Family history (%)	25	23.3	NS
Gotier (gm)	49±16	49±21	NS
Exophthalmos (%)	16.7	46.0	P<0.05
T_4 (ug/dl)	18.0±5.1	19.6±4.1	NS
MCHA (%)	76.9	81.1	NS
TGHA (%)	25.0	37.0	NS
TBII (%)	36.6±15.7	53.7±18.9	P<0.05

MCHA=Antimicrosomal antibody TGHA=Antithyroglobulin antibody Values given are mean ± S.D.

없었다(Fig. 7).

4. 항갑상선제 치료후 예후와 TBII와의 관계

항갑상선제 치료후 1년이상 경과관찰이 가능하였던 59명중 33명(55.9%)에서 투약 종료후 1년 이내에 재발하였으며 26명은 계속 관해상태에 있었다. 치료종료시 혈청 TBII활성의 평균치는 재발군에서는 29.7±21.4%로서 관해군의 14.7±11.1%보다 유의하게 높았으며(Fig. 8) 관해군 26명중 치료종료시 TBII양성인 경우는 6명으로 23.1%인데 비하여 재발군에서는 33명중 21명, 즉 63.6%의 TBII양성율을 보여 재발군에서 유의하게 높았다(Table 6). 치료종료시 TBII활성이 양성이었던 27명중 21명이 재발하여 재발예측치는 77.8%이었고 반면 TBII활성이 음성이었던 32명중 20명에서 관해상태에 있어 관해예측치는 62.5%이었다(Table 6). 37명에서 치

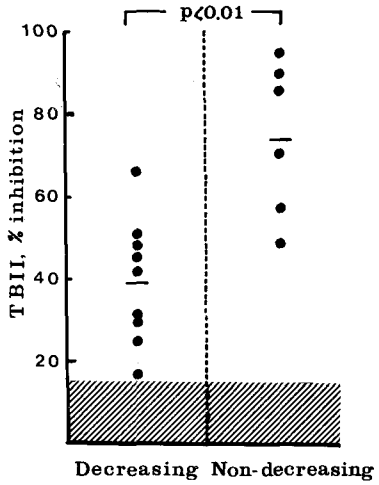

Fig. 6. Preoperative TBII activities in decreasing and non-decreasing groups. Shaded area represents normal range.

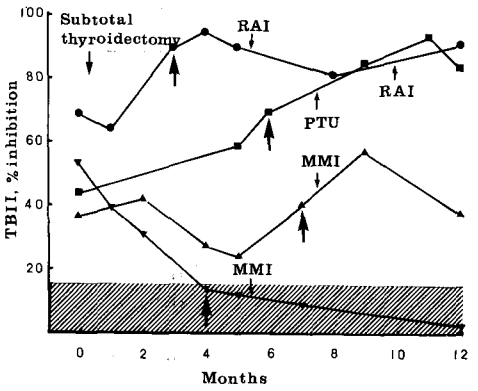

Fig. 7. Changes of TBII activities in 4 relapsed cases following subtotal thyroidectomy. Shaded area represents normal range.
↑ : Time when the relapse is diagnosed
RAI: Radioactive iodine PTU: Propylthiouracil MMI: Methimazole

Table 5. Comparisons of Clinical and Laboratory Findings between Patients with Decreasing TBII Activities and Those with Non-decreasing TBII Activites after Subtotal Thyroidectomy in Patients with Graves' Disease

Groups	TBII activities		
	Decreasing group (n=9)	Non-decreasing group (n=6)	
Age (yr.)	30±10	36±10	NS
Sex (M/F)	0/9	3/3	P<0.01
Family history (%)	12.5	25	NS
Exophthalmos (%)	44.4	60.0	NS
Gotier (gm)	70±14	90±14	NS
Duration of preop. treatment (months)	31±24	16±12	NS
Preop. T_3 (ng/dl)*	435±184	499±182	NS
Prope. T_4 (ug/dl)*	19.5±7.0	21.5±7.0	NS
Preop log (McHA)	3.9±0.6	4.1±1.3	NS
Preop TBII (%)**	39.2±15.2	74.6±18.6	P<0.01

* : Values at the time of diagnosis ** : Values immediately before the operation
(McHA) : Antimicrosomal antibody titer NS=Not significant (P>0.05). Values given are mean ± S.D.

료종료 3개월에 TRH 자극시험을 한 결과 무반응을 보인 14명중 11명에서 재발하여 TRH 자극검사의 재발예측치는 78.6%로서 TBII에 의한 재발예측치 77.8%와 유의한 차이가 없었으며(Table 7) TRH에 무반응이며 동시에 치료종료시 TBII 양성이었던 6명중 5명이 재발하여 이의 재발예측치는 83.3%로서 치료종료시의 TBII 양성인 경우나 TRH 자극에 무반응인 경우의 재발예측치와 유의한 차이가 없었다(Fig. 9).

Table 6. TBII Activities at the End of Antithyroid Drugs Therapy with Respect to Remission and Relapse in 59 Patients with Graves' Disease

TBII	Remission	Relapse	Total
+	6	21	27
−	20	12	32
Total	26	33	59

Positive predictive value=21/27(77.8%)
Negative predictive value=20/32(62.5%)

Table 7. Comparison between TRH Stimulation test and TBII Activities at the End of Antithyroid Drugs Therapy with Respect to Remission and Relapse in 37 Patients with Graves' Disease

TRH test	TBII	Remission	Relapse	Total
Response	−	15	3	18
Response	+	4	1	5
Nonresponse	−	2	6	8
Nonresponse	+	1	5	6

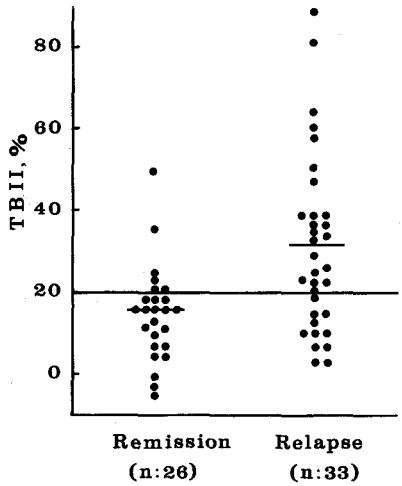

Fig. 8. TBII activities at the end of antithyroid drugs treatment in remission (n=26) and relapse (n=33) groups.

자가면역성 갑상선염

1. TBII 빈도

자가 면역성 갑상선염을 비롯한 기타 갑상선 질환에서의 혈청 TBII검출 빈도는 Fig. 10에서 보는 바와 같다. Hashimoto 갑상선염 환자 68명중 10명에서 TBII가 검출되어 14.7%인 양성율을 보였으며 1예를 제외하고 모두 40%이하의 낮은 활성도를 보였다. 일차성 점액수종 25명에서는 11명이 양성을 보여 44%의 높은 양성율을 보였고 이중 8예에서는 매우 높은 활성도를 보였다. 무통

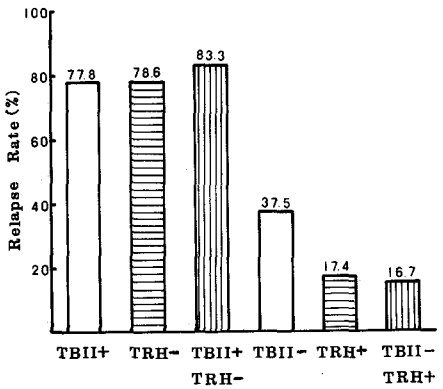

Fig. 9. Relapse rates according to TBII activities at the end of antithyroid drugs treatment and TRH responsiveness 3 months after the discontinuation of antithyroid drugs in patients with Graves' disease.

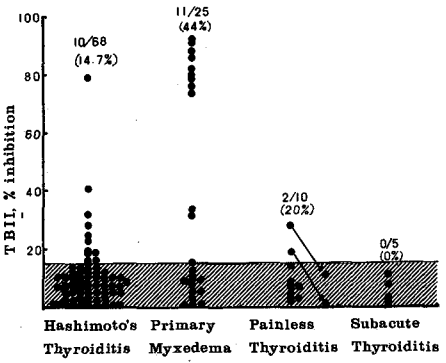

Fig. 10. TBII measurements in sera from patients with other autoimmune thyroid diseases and subacute thyroiditis. Shaded area represents normal range.

성 갑상선염 10예중 2예에서 양성이었으나 2예 모두 4개월 이내에 정상으로 소실되었다. 한편 아급성 갑상선염 5예에는 모두 TBII가 음성이었다.

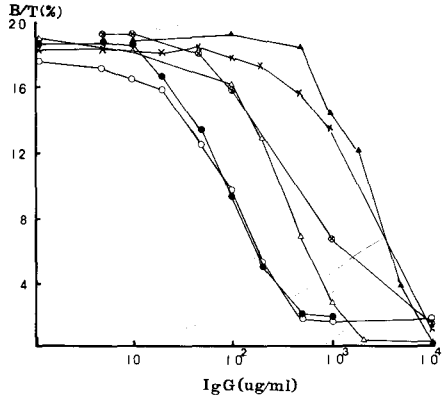

Fig. 11. Dilution curves of 6 IgGs of patients with primary myxedema. The IgG concentrations which show 50% binding inhibition of ^{125}I-bTSH to the TSH receptor were 100 ug/ml (• — •), 115 ug/ml (• — •), 330 ug/ml (Δ—Δ), 420 ug/ml (⊗—⊗), 2, 2 mg/ml (×—×), 2.6 mg/ml (△—△).

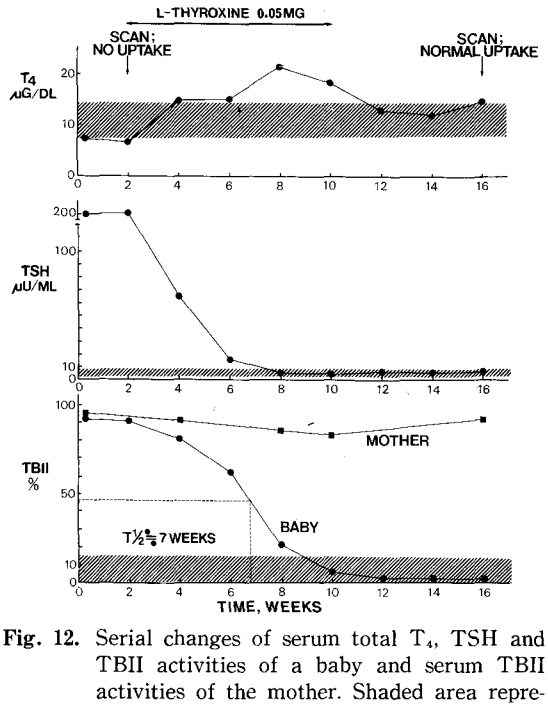

Fig. 12. Serial changes of serum total T_4, TSH and TBII activities of a baby and serum TBII activities of the mother. Shaded area represents normal ranges.

2. 차단형 TBII

TBII가 양성인 일차성 점액수종 환자 11명중 9명은 IgG 10 mg/ml을 사용시 80%이상의 ^{125}I-bTSH 결합억제를 보이고 이중 7명에서는 0.1~2.4 mg/ml의 IgG 농도에서 50%의 TBII 활성을 나타내(Fig. 11) 차단형 TSH 수용체 항체로 생각되었다. 모든 예에서 T_4치료 도중 갑상선기능이 정상화되어도 항체의 역가 변동은 없었다. 이중 1예는 임신되어 정상분만하였는데 신생아의 혈청내에 90%의 높은 역가를 갖은 TBII가 검출되었으며 혈청 T_3는 103 ng/dl, T_4는 7.3 μg/dl로서 정상의 하한선에 있었으나 혈청 TSH는 200 μU/ml로 증가되어 있어 갑상선기능저하증을 나타내었다. 출생 2주에 시행한 스캔상 ^{99m}Tc 섭취가 없었다. 출생 2주이후 T_4 50 μg씩 투여하여 곧 TSH치는 정상화되었으며 혈청 TBII 역가도 점차 감소되어 출생 10주에 완전 소실되었다. 이후 T_4투여를 중단하고 6주후에 측정한 TBII는 음성이었으며 혈청 TSH치도 정상이었고 ^{99m}Tc 스캔상 갑상선이 조영되고 ^{99m}Tc 섭취율도 정상이었다. 반면 산소의 혈청 TBII 역가는 동 기간동안 변화가 없었다(Fig. 12).

고 안

치료하지 않은 Graves병 환자에서 TSH 수용체 항체의 검출빈도는 측정방법에 따라 차이가 있다. TSH 수용체 항체가 ^{125}I-bTSH의 TSH 수용체 결합을 억제하는 정도를 측정하는 TBII인 경우 그 빈도는 초기에는 50%~85%로 보고자마다[34,37,49~54] 많은 차이를 보이고 있다. 이러한 차이는 대상 환자의 선택, 사용한 시료의 종류, ^{125}I-bTSH의 순도 및 TBII 측정에 사용한 갑상선 세포막의 종류들의 차이에 기인한다고 생각된다. TBII 측정을 시작한 초기에는 대부분의 보고자들이 TSH 수용체로서 particulated 갑상선 세포막을 사용하였는데 여기에는 TSH 수용체 이외에도 다른 종류의 갑상선 항원이 존재하므로 이들이 환자의 혈청이나 IgG에 포함되어 있는 TSH 수용체 항체이외의 항체들과 결합하게되어 TSH 수용체의 입체구조를 변형시키므로서 결과적으로 TBII의 결합을 억제할 가능성이 높다[18]. 이와같이 particulated 갑상선 세포막을 사용하였을때의 낮은 검출율을 극복하기위하여 Borges[27]등은 IgG를 세포막과 미리 반응시킨후에 ^{125}I-bTSH를 첨가하는 residual assay 법을 사용하였으며 Shewring과 Smith등[26]은 갑상선 세

포막을 lubrol 용액으로 수용화하열 사용하므로서 높은 검출율을 보고하였다. 저자는 1% lubrol 용액으로 수용화한 갑상선 세포막을 사용하여 TBII를 측정한 결과 치료전 Graves병 환자에서 92.4%의 높은 양성율을 보였다. 이러한 성적은 수용화한 TSH 수용체를 사용하였던 Shewring등[26], Iida등[36], Ginsberg등[28], Southgate등[56], 조등[29], 박등[57], 신등[58], 윤등[59]의 보고와 비슷하였다. Particulated 세포막 대신 수용화된 세포막을 사용시에는 측정시료로서 혈청과 IgG 사이에 큰 차이가 없고 양자간의 상관관계가 매우 양호하다고 보고되어 있어[26,29,36] 저자는 혈청을 이용하였다. 치료중 아직 갑상선기능항진 상태에 있는 환자들에서의 TBII 양성율은 87.1%로서 치료전의 환자군과 유의한 차이가 없으나 치료중 정상기능상태에 있는 환자들에서는 치료기간에 비례하여 양성율이 감소하였고 특히 치료후 관해상태에 있는 환자군에서는 21.8%에서만 TBII가 검출되어 Graves병에서의 TBII 빈도는 기능상태 및 치료기간에 따라 차이가 있음을 알 수 있다. 치료전 Graves병 환자중 7.6%에서는 TBII가 음성이었는데 이러한 사실이 단지 검사법의 예민도에 기인하는 현상인지 아니면 임상상은 같으나 병태생리학적 기전이 다른 이질적인 환자들이 포함된 것인지는 더 연구하여야할 과제라고 생각된다.

TSH 수용체 항체가 Graves병에서 갑상선 기능항진증의 주 유발인자인지 여부는 아직 확실하지 않다[29]. TSH 수용체 항체가 치료전 Graves병 환자의 대부분에서 검출되고 갑상선의 기능상태에 따라 그 양성율에 차이가 있으며 항체의 역가와 갑상선 기능지표들과 어느정도 상관관계가 있다고 알려져 있으나 측정방법에 따라 차이가 있어 아직 논란의 여지가 많다. Adams등[60]은 LATS-p와 조기 ^{131}I 섭취율과 유의한 관계가 있다고 보고하였으며 Mukhtar등[35], Kuzuya등[50], Clazue등[61], 조등[29]은 TBII와 조기 ^{131}I 및 ^{99m}Tc 섭취율과 관계가 있으며, McGregor등[49]은 TBII와 혈청 T_3치와 유의한 상관관계가 있다고 보고한 반면 Macchia등[62], Gossage등[52]은 TBII 혹은 TSH 모두 혈청 T_3, T_4 및 24시간 ^{131}I 섭취율과 무관하다는 상반된 보고를 하고 있다. 저자의 성적에서는 치료전 Graves병 환자에서 혈청 TBII 활성과 혈청 총 T_4, T_3 유리 T_4 지수등의 갑상선 기능지표들과 유의한 상관관계를 보이고 있으나 그 정도는 미약하여 TBII가 직접적인 원인이라고 단정하기는 어려울 것 같다. 그러나 TBII 활성과 갑상선종의 크기 사이에는 양의 상관관계를 보여 갑상선종의 크기가 클수록 TBII의 활성 및 양성율이 증가하며 TBII 활성이 높을 수록 안구돌출증의 빈도가 높았다.

Graves병에서 항갑상선제 치료로 유도되는 관해상태가 항갑상선제의 직접적인 면역억제 효과에 기인하는지는 아직 많은 논란이 있다. 저자의 성적으로 보면 혈청 TBII 활성은 항갑상선제 투여시작 3개월경부터 감소하기 시작하여 9~12개월까지 계속적으로 감소되었으며 이러한 TBII 활성의 감소율은 항갑상선제의 투여용량에 따른 차이는 없었다. 항갑상선제 투여 1년이내에 36%(24/67)에서 TBII가 완전 소실되었는데 TBII의 소실율 또한 항갑상선제의 용량에 따른 차이가 없었다. 이와같이 항갑상선제 투여중에 대부분의 환자에서 혈청 TBII 활성이 감소됨은 다른 보고자들[29,35~38,40,43,50,53,63~66]의 성적과 일치하는 소견이지만 반면 투여 용량에 따른 TBII의 감소율 및 소실율에 차이가 없고 특히 재발율에 차이가 없었던 점등은 Romaldini등[67]의 보고와는 상반되는 결과이다. 항갑상선제 투여후 갑상선 조직내 임파구 침윤이 감소된다는 점[68], 말초 임파구를 배양시 methimazole을 첨가하면 항 microsome 항체 생산과 총 IgG 생산량이 감소된다는 실험결과[69], 실험적으로 유발한 자가면역성 갑상선염에서 methimazole 투여시 염증반응이 감소된다는 보고등[70~72]을 근거로 해서 항갑상선제 자체가 면역억제 효과를 갖고 있으며 이로 인하여 TSH 수용체의 감소내지 소실을 갖어오고 결국 관해상태에 도달하게 된다는 주장이 있다. 특히 Romaldini등[67]은 Graves병 환자에서 고용량의 methimazole 투여군에서 보통용량군보다 관해율이 높았고 TSH 수용체 항체의 감소 및 소실이 현저하였다고 보고하며 항갑상선제의 직접적인 면역효과를 강조하였다. 그러나 저자의 성적에서 보는 바와같이 항갑상선제 투여후 혈청 TBII의 감소는 갑상선기능이 정상화된 이후부터 나타나며 일부 환자에서는 TBII 활성의 감소를 관찰할 수 없을 뿐만 아니라 Romaldini의 결과와는 달리 용량에 따른 관해율, TBII 감소율 및 소실율등에 차이가 없었던 점등으로 보아 항갑상선제 자체의 직접적인 효과로 해석하기는 어렵다고 생각된다. 최근 Wenzel등[73]은 면역억제 효과가 없는 perchlorate를 투여한 경우에도 항갑상선제 투여군과 같이 TSH 수용체 항체가 감소내지 소실되는 것을 관찰하였으며 Jansson등[74]은 갑상선 조직내 methimazole의 실제 농도는 체외실험에서 면역억제 효과를 나타내는 농도 보다

낮다고 보고하였다. 또한 Volpe등[2]은 갑상선 홀몬 자체가 T세포의 기능을 억제하는 효과가 있다고 보고한 바 있다. 이상의 사실들과 저자의 성적을 종합하여 볼 때 항갑상선제 투여로 TSH수용체 항체의 생산이 감소되는 것은 사실이나 이러한 현상이 항갑상선제의 직접적인 면역억제 효과라기 보다는 갑상선 조직내의 환경의 변화에 의한 간접적인 효과일 것으로 추정된다. 따라서 앞으로 더 많은 연구가 진행되어야 할 것 같다.

Graves병에서 항갑상선제 치료후 재발여부를 예측하는 인자로서 TSH수용체 항체의 측정이 유용함은 일반적으로 인정되고 있으나 T_3억제시험이나 TRH자극시험에 비하여 더 우수한지는 아직 확실하지 않다. Zakariza등[42]과 Davies등[75]은 치료종료시 TSH수용체 항체의 존재 유무로서 재발 여부를 90~100% 예측할 수 있다고 보고하였으나 환자의 선택과 치료기간, TSH수용체 항체의 측정 방법 및 치료종료후의 추적관찰 기간에 따라 차이가 있고 상당수의 예외가 존재하는 것으로 알려져 있다. 저자의 성적에서는 치료종료시 혈청 TBII가 존재한 환자는 1년 이내에 77.8%가 재발한데 비하여 TBII가 없었던 경우는 37.5%만 재발하여 TBII의 존재가 재발을 예측할 수 있는 유용한 지표가 됨을 시사하고 있다. 그러나 TRH 자극검사에 무반응일때 재발 예측율 78.6%와는 차이가 없었으며 특히 TBII가 양성이며 TRH 자극검사에 무반응인 예들의 재발예측율도 83.3%로서 유의한 차이가 없었다. 물론 본 성적은 치료기간이 1년으로 짧고 관찰기간도 1년으로 제한하였으며 TBII로 평가하였다는 제한이 있기는 하지만, 항갑상선제 치료종료시 환자의 혈청내 TBII존재 유무가 재발을 예측할 수 있는 인자로서 유용함을 시사한다고 생각되며 종전에 사용되던 T_3억제시험[76]이나 TRH자극검사보다 더 유용하지는 않다고 생각된다. 그러나 TBII측정은 그 방법이 간편하면서 재발 예측율에서 뒤떨어지지 않으므로 T_3억제시험이나 TRH자극검사 대신 사용할 가치가 있다고 생각된다.

Graves병에서 ^{131}I치료후 TSH수용체 항체의 변화는 환자마다 많은 차이를 보이고 있지만 처음 6개월 까지는 그 역가가 상승하며 이후 점차 감소되는 경향을 보이고 일부 환자에서는 1년 이내에 완전 소실되기도 하지만 대부분의 환자에서는 1년 이상 계속 존재함을 알 수 있었다. ^{131}I투여후 TSH수용체 항체가 증가되는 원인은 아직 정확히 밝혀져 있지는 않지만 다음 2가지로 설명되고 있다. 즉 첫째, 갑상선 조직내 임파구중 억제 T-임파구는 방사능에 예민하여 파괴되는데 비하여 helper T-임파구는 비교적 많이 살아 남기 때문이며[77~78] 둘째, ^{131}I투여로 갑상선 조직이 파괴되면서 항원이 보다 많이 방출되기 때문이다[79]. ^{131}I치료후 정상 갑상선기능 상태 내지 기능저하 상태에 도달한 상당수의 환자에서 계속 혈청 TBII가 높은 역가로 존재하는데 그 원인은 정확히 알 수 없다.

본 연구에서는 ^{131}I치료후의 관찰기간이 짧고 특히 TSI를 측정하지 않았기 때문에 높은 TBII의 역가만으로 갑상선 기능상태와 관련시키기 어려운 점이 있다. 그러나 TBII 자체가 자극항체, 차단항체등의 복합적 다클론성 항체라는 전제하[29,45~46]에서 볼 때 ^{131}I투여후 자극항체는 없어지고 차단항체 또는 비자극항체들만 남아 있어 정상 내지 기능저하상태가 유지될 가능성이 높다. 또한 ^{131}I투여로 TSH수용체 항체의 성상이 자극항체에서 비자극항체로 전환되었을 가능성도 생각해볼 수 있다[80~81]. 물론 자극항체는 계속 생산되지만 이 항체가 작용할 갑상선 세포의 수 자체가 감소되어 정상기능 혹은 기능저하 상태가 유지될 가능성도 시사된다.

Graves병에서 갑상선 적출후 TSH수용체 항체는 수술 직후에는 항원의 혈액내 방출이 증가되므로 상승하였다가 서서히 감소되어 6~12개월후에 없어지는 것으로 알려져 있다[35,39,54,81]. 본 연구에서는 1년이내에 혈청 TBII가 완전히 소실되는 환자군과 수술후 12개월 까지 유의한 감소를 보이지 않는 환자군의 두가지 서로 다른 환자군이 있음을 나타내고 있다. 양군 사이에 임상상 및 수술전 기능 검사소견에는 차이가 없었으나 수술후 TBII 역가의 감소가 없었던 환자군에서 수술전 TBII 역가가 현저히 높았다. 이러한 현상은 TBII 역가의 감소가 없었던 환자들에서는 갑상선 조직내 임파구 침윤이 거의 없는데 비하여 TBII가 감소하는 환자군에서는 임파구 침윤이 비교적 현저하였다는 보고[41]와 수술당시 채취한 갑상선 정맥혈과 말초 정맥혈에서의 TBII 역가에 차이가 없었다는 보고[82]로 볼때, Graves병에서 TSH수용체 항체의 생산 부위가 갑상선 자체인 환자군과 갑상선 이외의 조직인 환자군의 그 종류가 있을 것으로 시사된다. 이는 갑상선 자가항체가 갑상선 이외의 조직, 즉 골수, 경부 임파절에서도 생산된다는 보고[83~85]로도 뒷받침되고 있다. 한편 수술후 재발한 4예중 3예에서는 재발시 까지 TBII 역가의 변동이 없다가 재발 당시 상승하는 점으로

보아 TSH수용체 항체가 Graves병의 기능상태를 조절하는 주요 인자임을 시사하는 소견으로 생각되었다.

TSH수용체 항체, 특히 TBII는 Graves병이외에도 Hashimoto갑상선염 환자의 8~25%, 일차성 점액수종 환자의 15~52%, 일부 정상인 및 갑상선암 환자들에서도 나타난다고 보고되고[18,25~26,29,34,36,45,47,53] 있다. 저자의 성적에서도 Hashimoto갑상선염 환자의 14.7%, 일차성 점액수종 환자의 44%, 무통성 갑상선염 환자의 20%에서 TBII가 양성 이었다. TBII가 양성인 Hashimoto 갑상선염 환자중 1예를 제외하고는 모두 TBII 역가가 낮았으며 특히 무통성 갑상선염 환자중 TBII 양성인 2예는 6개월 이내에 그 역가가 자연적으로 소실되었다. 본 연구에서는 TBII측정에 혈청을 이용하였기 때문에 혈청내에 존재하는 다른 면역 글로브린, thyroglobulin등의 단백들이 ^{125}I-bTSH의 TSH수용체 결합을 비특이적으로 억제하여 TBII가 양성으로 측정되었을 가능성을 배제할 수는 없다. 그러나 본 연구에서 Hashimoto갑상선염 1예와 일차성 점액수종 9예에서는 혈청 TBII 역가가 매우 높았으며 2년 까지 관찰한 바 역가의 변동이 없고 특히 일차성 점액수종 환자중 7예에서는 IgG농도 0.1~2.4 mg/ml에서 50%의 TBII 활성을 보여 차단형 TSH수용체 항체로 생각되었다. 특히 일차성 점액수종 환자에서 차단형 TBII의 빈도는 36~44%로 추정되어 이는 현재까지 가장 많은 예를 보고한 Konishi등[46]의 25%보다 높았다. 혈청내에 차단형 TBII를 갖고 있던 일차성 점액수종환자에서 출생한 신생아가 혈액내 높은 역가의 TBII를 보이면서 일과성 갑상선기능저하증을 보이다가 TBII가 자연적으로 소실되면서 갑상선 기능이 정상화된 점으로 보아 Matsuura등[86], Konishi등[45,46]의 주장과 같이 이 차단형 TBII가 갑상선기능저하증의 유발인자로 작용하였을 가능성이 높다고 생각된다. 즉 이 차단형 TBII는 TSH수용체와 결합하되 자극항체와는 달리 갑상선 기능을 자극하지는 못하고 오히려 TSH의 결합을 억제하므로서 갑상선의 기능저하 및 위축을 초래한다고 추정된다[86~89]. 따라서 일부 일차성 점액수종 환자에서는 이러한 차단형 TBII가 갑상선기능 저하증을 유발하는 원인일 것으론 생각된다.

이상의 본 연구 성적으로 보아 TSH수용체 항체는 Graves병에서는 갑상선 기능을 자극하여 갑상선기능항진증을 초래하는 일종의 자극항체로 작용하고, 일차성 점액수종에서는 TSH의 작용을 차단하여 갑상선기능저하증을 유발하는 차단항체로 작용하는 적어도 2가지 이상의 서로 다른 성질을 갖은 다클론 항체라고 생각된다. 따라서 자가면역성 갑상선 질환에서는 이러한 자극형 및 차단형 TSH수용체 항체들의 양적 균형에 의해 갑상선 기능상태가 좌우되며 Graves병에서는 치료중 이러한 양적 균형의 변화가 예후를 결정하는 중요 인자가 될 가능성이 있다고 생각된다.

결 론

Graves병을 비롯한 자가면역성 갑상선 질환에서 TSH수용체 항체의 빈도, Graves병에서 TBII와 임상상과의 관계 및 치료 후 TBII 역가의 변동과 예후 인자로서의 의의를 알아보고 또한 일차성 점액수종 환자에서의 차단형 TBII의 역활을 살펴보고자 정상인 및 갑상선질환 환자 460명을 대상으로 방사수용체법으로 TBII를 측정하였다.

1) 치료전 Graves병 환자 196명과 치료중 기능항진상태인 31명에서의 TBII 양성율은 각각 92.4%, 87.1%이었으며 치료중 정상기능상태인 70명과 치료종료후 1년이상 관해 상태인 55명에서는 각각 54.3%, 21.8%의 TBII 양성율을 보였다.

2) 치료전 Graves병 환자에서 TBII 활성은 갑상선종의 크기와 안구돌출증의 빈도사이에는 양의 상관관계가 있었으며, 혈청 총 T_4, T_3 및 유리 T_4 지수등과는 유의한 상관관계를 보였으나 상관계수가 적었다(r^2 0.1 이하).

3) 항갑상선제 치료후 TBII 활성은 치료시작 3개월 부터 감소하기 시작하여 점차 감소하였으며 12개월후 35.8%에서 완전 소실되었다. TBII의 감소율 및 소실율은 치료용량에 따른 차이는 없었다. ^{131}I치료후 TBII 활성은 3~6개월 까지는 증가하였으며 이후 점차 감소하는 경향을 보였으나 개인차가 컸다. 한편 갑상선적출술후 TBII 역가는 3개월 이후 감소하기 시작하여 12개월 이내에 완전히 소실되는 환자군과 수술후 유의한 변동이 없는 환자군의 2가지 서로 다른 변동양상을 보였으며 양군간에 임상상에 차이는 없었으나 감소군보다 비감소군에서 수술전 TBII 역가가 유의하게 높았다(39.2±15.2% vs 74.6±18.6%, $P<0.01$).

4) 항갑상선제 치료후 59명중 33명(55.9%)에서 1년 이내에 재발하였다. 재발군의 치료종료시 TBII 역가는

29.7±21.4%로서 관해군의 14.7±11.1%보다 유의하게 ($P<0.05$) 높았으며, 치료종료시 TBII 양성율도 관해군의 23.1%에 비하여 재발군에서는 63.6%로서 유의하게 ($P<0.05$) 높았다. 치료종료시 TBII 양성인 경우 재발예측율은 77.8%로서 TRH 무반응인 경우의 재발예측율 78.6%와 차이가 없었다.

5) Hashimoto 갑상선염과 무통성 갑상선염에서의 TBII 양성율은 각각 14.7%, 20%이었으며 아급성 갑상선염에서는 TBII 양성인 예가 없었다. 일차성 점액수종 환자 25명중 11명에서 TBII가 검출되어 44%의 양성율을 보였고 이중 9명과 Hashimoto 갑상선염 1예에서는 70%이상의 높은 역가를 나타냈으며 7명에서는 IgG 0.1~2.4 mg/ml의 농도에서 50%의 TBII 활성을 보여 차단형 항체로 생각되었다. 1예에서 출생된 신생아에서 차단형 TBII에 의한 일과성 갑상선기능저하증이 관찰되었다.

이상의 결과로 보아 TSH 수용체 항체는 Graves병에서는 자극항체로 작용하여 갑상선기능항진증을 유발하고 일차성 점액수종에서는 갑상선기능저하증을 초래하는 차단항체로 작용하는 적어도 2가지이상의 서로 다른 성질을 갖는 다클론성 항체로 생각되며 Graves병에서는 치료후의 예후 예측 인자로서, 일차성 점액수종에서는 신생아의 일과성 갑상선기능저하증을 예측할 수 있는 지표로서 유용하다고 생각된다.

(본 연구에 참여하여 노력한 서울대학교 의과대학 내과학교실의 조보연 부교수와 내분비 분과의 의국원 및 서울대학교병원 핵의학과의 서일택 군, 민경선 양과 직원 일동에게 심심한 감사를 드립니다).

REFERENCES

1) Doniach D: *Humoral and genetic aspects of thyroid autoimmunity. Clin Endocrinol Metab 4:267, 1975*
2) Volpe R: *Autoimmunity in the Endocrine System. Springer-Verlag, Heidelberg, New York. Monograph in Endocrinology No 20, 1981*
3) Bastenie PA, Ermans Am: *Thyroiditis and thyroid function: Clinical, morphological and physiopathological studies. International Series of Monographs on Pure and Applied Biology, Mordern Trends in Physiological Sciences, Vol 36. Pergamon Press, Oxford, 1972*
4) Solomon DH, Chopra IJ: *Graves' disease. Mayo Clin Proc 47:803, 1972*
5) Volpe R: *Autoimmune thyroid disease: Autoimmunity and Endocrine Disease (Volpe R ed.). Marcel Dekker, INC, New York and Basel, P 109, 1985*
6) Mori T, Kriss JP: *Measurements by competitive binding radioassays of serum antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 33: 668, 1971*
7) Doniach D, Bottazzo GF, Russell RCG: *Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). Clin Endocrinol Metab 8:63, 1979*
8) Wernor SC, Ingbar SH: *The Thyroid, a Funtamental and Clinical Textbook, 4th ed. Harper Row, New York, 1978*
9) Wernor SC, Fierer JA: *Cell-mediated immunity in Graves' disease ? New Engl J Med 287:1251, 1972*
10) Kalderon AE, Bogaars HA: *Immune complex deposits in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Am J Med 63:729, 1977*
11) Ahn I-M, Cho BY, Koh C-S, Lee M, Park SH, Kim YI: *Immunofluorescent findings in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Seoul J Med 26:149, 1985*
12) Roitt IM, Doniach D, Campbell RN, Hudson RV: *Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid Goiter). Lancet 2:820, 1956*
13) Rose NR, Witebsky E: *Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol 76:417, 1956*
14) Weetman AP, McGregor AM: *Autoimmune thyroid disease: Developments in our understanding. Endocr Rev 5:309, 1984*
15) Mckenzie JM: *Thyroid-stimulating antibody (TSAb) in Graves' disease. Thyroid Today 3(5):1, 1980*
16) Strakosch DR, Wenzel BE, Row VV, Volpe R: *Immunology of autoimmune thyroid disease. N Engl J Med 307:1499, 1982*
17) Volpe R: *Autoimmune thyroid disease. Hosp Prac 19:141, 1984*
18) Smith BR: *Thyrotropin receptor antibodies. In: Lefkowitz RJ ed. Receptors and Recognition. Series B Vol 13, P 217, London, Chapman and Hall, 1981*
19) Burman KD, Baker JR: *Immune mechanisms in Graves' disease. Endocr Rev 6:183, 1985*
20) Adams DD, Purves DD: *Abnormal responses in the*

assay of thyrotropin. Univ Otago Med School Proc 34:11, 1956

21) Kriss JP, Pleshakov V, Chien JR: *Isolation and identification of the long acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. J Clin Endocrinol Metab 24:1005, 1964*

22) Adams DD, Kennedy TH: *Evidence to suggest that LATS protector stimulates the human thyroid gland. J Clin Endocrinol Metab 33:47, 1971*

23) Mckenzie JM, Zakarija M: *LATS in Graves' disease. Recent Progr Horm Res 33:29, 1977*

24) Adams DD: *Thyroid-stimulating autoantibodies. Vitamins and Hormones 38:119, 1980*

25) Smith BR, Hall R: *Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet 2:427, 1974*

26) Shewring G, Smith BR: *An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. Clin Endocrinol 17:409, 1982*

27) Borges M, Ingbar JC, Endo K, Amir S, Uchimura H, Nagataki S, Ingbar SH: *A new method for assessing the thyrotropin binding inhibitory activity in the immunoglobulins and whole serum of patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 54:552, 1982*

28) Ginsberg J, Shewring G, Smith BR: *TSH receptor binding and thyroid stimulation by sera from patients with Graves' disease. Clin Endocrinol 1983*

29) 조보연, 고창순, 이문호 : 자가 면역성 갑상선 질환에서 갑상선자극홀몬 결합억제 면역글로블린 측정의 임상적 의의. 대한내과학회잡지 *28:299, 1985*

30) Kasagi K, Konishi J, Iida Y, Ikekubo K, Mori T, Kuma K, Torizuka K: *A new in vitro assay for human thyroid stimulator using cultured thyroid cells: Effect of sodium chloride on adenosine 3', 5'-monophosphate increase. J Clin Endocrinol Metab 54:108, 1982*

31) Rapoport B, Filetti S, Takai N, Seto P, Halverson G: *Studies on the cyclic AMP response to thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) and thyrotropin (TSH) in human thyroid cell monolayers. Metabolism 31:1159, 1982*

32) Vitti P, Rotella CM, Valente WA, Cohn J, Aloj SM, Ambesi-Impiombato FS, Frollman EF, Pinchera A, Toccafondi R, Kohn LD: *Characterization of the optimal stimulatory effects of Graves' monoclonal and serum IgGs on cyclic AMP production in FRTL-5 thyroid cells: A potential clinical assay. J Clin Endocrinol Metab 57:782, 1983*

33) Kendall-Taylor P: *LATS and human speicific thyroid stimulator: their relation to Graves' disease. Clin Endocrinol Metab 4:319, 1975*

34) Endo K, Kasagi K, Konishi J, Ikekubo K, Okuno T, Takeda Y, Mori T, Torizuka K: *Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroditis. J Clin Endocrinol Metab 46:734, 1978*

35) Mukhtar ED, Smith BR, Pyle GA Hall R, Vice R: *Relationship of thyroid stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery. radioiodine and antithyroid drugs. Lancet 1:713, 1975*

36) Iida Y, Konishi J, Kousaka T, Misake T, Nakajima T, Endo K, Torizuka K: *Clinical usefullness of the assay of TSH-binding inhibitor immunoglobulins (TBII) in patients with Graves' disease: Effect of antithyroid drug treatments on TBII. Nuclear Medicine 20:1425, 1983*

37) Teng CS, Yeung RTT: *Changes in thyroid stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drugs and its relationship to relapse: A prospective study. J Clin Endocrinol Metab 50:144, 1980*

38) Fenzi G, Hashizume K, Roudebush CP, Degroot LJ: *Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during antithyroid therapy. J Clin Endocrinol Metab 48:572, 1979*

39) Bech K, Feldt-Rasmussen U, Bilddal H, Date J, Blichert-Toft M: *The acute changes in thyroid stimulating immunoglobulins, thyroglobulin and thyroglobulin and thyroglobulin antibodies following subtotal thyroidectomy. Clin Endocrinol 16:235, 1982*

40) 문대혁, 서교일, 조보연, 고창순, 민헌기, 이문호 : *Graves*병 환자에서 항갑상선제 투여에 의한 *TSH* 수용체 항체의 변동에 관한 연구 —치료용량 및 기간에 따른 차이 및 임상상과의 관계— 대한내과학회잡지 *30:300, 1986*

41) 김상은, 조보연, 이홍규, 고창순, 민헌기, 이문호, 오승은, 김철우 : *Graves*병에서 갑상선 절제술후 *TSH* 수용체 항체 역가의 서로다른 *2*가지 변동 양상. 제*38*차 대한내과학회 학술대회 초록집 *p234, 1986*

42) Zakarija M, Mckenzie JM, Banovac K: *Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody in Graves' disease. Ann Intern Med 93:28, 1980*

43) Davies TF, Yeo PPB, Evered DC, Clark F, Smith BR, Hall R: *Value of thyroid-stimulating antibody determination in predicting short-term thyrotoxic*

relapse in Graves' disease. Lancet 1:1181, 1977

44) 임성희, 박경수, 문대혁, 조보연, 이홍규, 고창순, 민헌기, 이문호 : *Graves*병 환자에서 항갑상선제 장기치료후 예후 인자로서의 *TSH* 수용체 항체와 *TSH* 자극검사. 대한내과학회 제*38*차 학술대회 초록집 *p234, 1986*

45) Konishi J, Iida Y, Endo K, Misake T, Nohara Y, Matsura N, Mori T, Torizuka K: *Inhibition of thyrotropin-induced adenosine 3'5'-monophosphate increase by immunoglobulins from patients with primary myxedema. J Clin Endocrinol Metab 57: 544, 1983*

46) Konishi J, Iida Y, Kasagi K, Misake T, Nakashima T, Endo K, Mori T, Shinpo S, Nohara Y, Matsuura N, Torizuka K: *Primary myxedema with thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulins-clinical and laboratory findings in 15 patients. Ann Intern Med 103:26, 1985*

47) 조보연, 고은미, 정문현, 고창순, 민헌기, 이문호 : 일차성 점액수종환자에서 차단형 *TSH* 수용체 항체의 의의 및 *steroid* 치료효과. 제*37*차 대한내과학회 학술대회 초록집 *p207, 1985*

48) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall Jr.: *Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 193:265, 1951*

49) McGregor Am, Peterson MM, Capiferri R, Evered DC, Smith BR, Hall R: *Effects of radioiodine on thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins in Graves' disease. Clin Endocrinol 11:437, 1979*

50) Kuzuya N, Chir SC, Ikeda H, Uchimura H, Ito K, Nagataki S: *Correlation between thyroid stimulator and 3.5, 3'-triiodothyronine suppressibility in patients during treatments for hyperthyroidism with thioamid drugs: Comparison of assays by thyroid stimulating and thyrotropin displacing activities. J Clin Endocrinol Metab 48:706, 1979*

51) Schleusener H, Kotulla P, Finke R, Sorje H, Meinhold H, Adlkofer F, Wenzel KW: *Relationship between thyroid status and Graves' disease specific immunoglobulins. J Clin Endocrinol Metab 47:379, 1978*

52) Gossage AAR, Crawley JCW, Copping S, Hinge D, Himsworth RL: *Thyroid function and immunological activity during and after medical treatment of Graves' disease. Clin Endocrinol 19:87, 1983*

53) O'Donnell J, Trokoudes K, Silverberg J Row V, Volpe' R: *Thyrotropin displacement activity of serum immunoglobulins from patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 46:770, 1978*

54) Teng CS, Yeung RTT, Khoo RKK, Alagaratnam: *A prospective study of the changes in thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy or radioactive iodine. J Clin Endocrinol Metab 50:1005, 1980*

55) Beal GN, Chopra IJ, Solomon DH, Kruger SR: *Serum protein inhibition of thyrotropin binding to human thyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 47: 967, 1978*

56) Southgate K, Creagh F, Teece M, Kingwood C, Smith BR: *A receptor assay for the measurement of TSH receptor antibodies in unextracted serum. Clin Endocrinol 20:539, 1984*

57) 박귀동, 김성봉, 김종태, 유형준, 이종석 : *Graves* 및 *Hashimoto* 병에서의 갑상선 수용체 항체에 관한 연구. 대한내과학회잡지 *28:716, 1985*

58) 신우원, 배상균, 김인주, 정주섭, 윤명순, 나산균, 김용기, 김동수 : 자가면역성 갑상선질환에서 *TBII* 활성도에 관한 연구. 대한내과학회잡지 *30:624, 1986*

59) 윤세진, 성인환, 노홍규, 이복희 : 항갑상선제로 치료한 *Graves* 병의 예후에 관한 고찰. 대한내과학회잡지 *31:171, 1986*

60) Adams DD, Kennedy TH, Stewart RDH: *Correlation between long acting thyroid stimulator protector level and ^{131}I uptake in thyrotoxicosis. Br Med J 2: 199, 1979*

61) Claque R, Mukhtar ED, Pyle GA, Nutt J, Clark F, Scott M, Evered D, Smith BR, Hall R: *Thyroid-stimulating immunoglobulin and the control of thyroid function. J Clin Endocrinol Metab 43:550, 1976*

62) Macchia E, Fenzi GF, Monzni F, Lippi F, Vitti P, Grasso L, Bartalena L Pinchera A: *Comparison between thyroid stimulating and TSH-binding inhibiting immunoglobulins of Graves' disease. Clin Endocrinol 15:175, 1981*

63) Hall R, Smith BR, Mukhtar ED: *Thyroid stimulators in health and disease. Clin Endocrinol 4:213-230, 1975*

64) Bliddal H, Kirkegaard C, Siersbaek-Nielsen K, Friis T: *Prognostic value of thyrotropin binding inhibiting immunoglobulin (TBII) in longterm antithyroid drug therapy, ^{131}I therapy given with carbimazole, and in euthyroid ophthalmopathy. Acta Endocrinol 98:364, 1981*

65) Karlsson FA, Dahlberg PA: *Thyroid stimulating antibodies in patients with Graves' disease undergoing antithyroid drugs treatment: Indication of activity of disease. Clin Endocrinol 14:577, 1981*

66) Rapoport B, Greenspan FS, Filetti S, Pepitone M: *Clinical experience with a human bioassay for thy-*

roid stimulating immunoglobulin. J Clin Endocrinol Metab 58:332, 1984

67) Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Tanaka LM, Rodrigues HF, Werner MC, Farah CS, Reis LCF: *Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 57:563, 1983*

68) Simpson JG, Gray ES, Michie W, Swanson Beck J: *The influence of preoperative drug treatment on the extent of hyperplasia of the thymus in primary thyrotoxicosis. Clin Exp Immunol 22:249, 1977*

69) McGregor Am, Petersen MM, McLachlan SM, Rooke P, Smith BR, Hall R: *Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. N Engl J Med 303:302, 1980*

70) Rennie DP, McGregor AM, Deast K, Weetman AP, Foord SM, Dieguez C, Williams ED, Hall R: *The influence of methimazole on thyroglobulin-induced thyroiditis in the rat. Endocrinology 112.326-330, 1983*

71) Davies TF, Weiss I, Gerber MA: *Influence of methimazole on murine thyroiditis. J Clin Invest 73: 397, 1984*

72) 김명덕, 조보연, 고창순, 민헌기, 이문호, 김영일 : 마우스의 실험적 갑상선염에 대한 *methimazole*의 효과에 관한 연구. 계제예정

73) Wenzel KW, Lente JR: *Similar effects of thionamide drugs and perchlorate on thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease: evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. J Clin Endocrinol Metab 58:62-69, 1984*

74) Jansson R, Dahlberg PA, Johnsson H, Lindstrom B: *Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 57:129-132, 1983*

75) Davies TF, Yeo PPB, Evered DC, Clark F, Smith BR, Hall R: *Value of thyroid-stimulating-antibody determination in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease. Lancet 1:1181, 1977*

76) Koh C-S, Lee DS, Cho BY, Lee M: *Prediction of the results of antithyroid drug therapy for Graves' disease guided by T_3-suppression test and TRH stimulation test. Korean J Intern Med 29:452, 1985*

77) McGregor AM, McLachlan SM, Smith BR, Hall R: *Effect of irradiation on thyroid-autoantibody production. Lancet 2:442, 1979*

78) Siegel FP, Siegel M: *Enhancement by irradiated T cells of human plasma cell production: Dissection of helper and suppressor function in vivo. J Immunol 118:642, 1977*

79) Jeevanram RK, Shah DH, Ajay Kumar BJ, Sharma SM, Ganatra RD: *Synthesis of thyroglobulin in thyroid carcinoma patients after radioiodine treatment. Cancer 52:2240, 1983*

80) Bech K, Bliddal H, Seirshback-Nielsen K, Friis T: *Production of nonstimulatory immunoglobulins that inhibit TSH binding in Graves' disease after radioiodine administration. Clin Endocrinol 17:395, 1982*

81) Hardisty CA, Talbot CH, Munro DS: *The effect of partial thyroidectomy for Graves' disease on serum long acting stimulator-protector (SATS-P). Clin Endocrinol 14:181, 1981*

82) 김상은, 박석건, 이병두, 조보연, 고창순, 민헌기, 이문호, 오승근, 김진복 : *Graves* 병에서 갑상선 적출술 후 *TSH* 수용체 항체의 동태 및 갑상선정맥혈과 말초정맥혈 사이의 역가 차이. 제*37*차 대한내과학회 학술대회 초록집 *p211, 1985*

83) Weetman AP, McGregor Am, Rennie DP, Hall R: *Sites of autoantibody production in rats with thyroiditis. Immunology 46:465, 1982*

84) Weetman AP, McGregor AM, Wheeler MH, Hall R: *Extrathyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves disease. Clin Exp Immunol 56:330, 1984*

85) McLachlan SM, Pegg CAS, Atherton MC, Middleton SL, Clark F, Young E, Smith BR: *In vitro studies of human thyroid autoantibody synthesis. Mount Sinal J Med 53:38, 1986*

86) Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Konishi J, Kasagi K, Endo K, Kojima H, Wataya K: *Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. N Engl J Med 303:783, 1980*

87) Takasu N, Mori T, Koizumi Y, Takeuchi S and Yamada T: *Transient neonatal hypothyroidism due to maternal immunoglobulins that inhibit thyrotropin-binding and post-receptor processes. J Clin Endocrinol Metab 59:142, 1984*

88) Iseki M, Shimizu M, Oikawa T, Hojo H, Arikawa K, Ichikawa Y, Momotani N, Ito K: *Sequential serum measurement of thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin G in transient familial neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 57:384, 1983*

89) Takasu N, Naka M, Mori T, Yamada T: *Two types of thyroid function blocking antibodies in autoimmune atropic thyroiditis and transient neonatal hypothyroidism due to maternal IgG. Clin Endocrinol 21:345, 1984*