

## 자가면역성 갑상선질환에서의 혈청 Thyrotropin-Binding Inhibiting Immunoglobulin치

경북대학교 의과대학 핵의학교실

장대성 · 안병철 · 손상균 · 이재태 · 이규보

= Abstract =

### **Thyrotropin-Binding Inhibiting Immunoglobulin(TBII) in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases**

Dae Sung Jang, M.D., Byeong Cheol Ahn, M.D., Sang Kyun Sohn, M.D.  
Jae Tae Lee, M.D. and Kyu Bo Lee, M.D.

*Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University  
Taegu, Korea*

In order to evaluate the significance of thyrotropin-binding inhibiting immunoglobulin (TBII) in the patients with autoimmune thyroid diseases, the authors investigated 402 cases of Graves' disease and 230 cases of Hashimoto's thyroiditis comparing 30 cases of normal healthy adult at Kyung Pook University Hospital from February 1993 to August 1994. The TBII was tested by radioimmunoassay and assessed on the dynamic change with the disease course, thyroid functional parameters, and other thyroid autoantibodies; antithyroglobulin antibody(ATAb) and antimicrosomal antibody(AMAb) including thyroglobulin.

The serum level of TBII was  $40.82 \pm 21.651$  (mean  $\pm$  SD)% in hyperthyroid Graves' disease and  $8.89 \pm 14.522$ % in Hashimoto's thyroiditis and both were significant different from normal control of which was  $3.21 \pm 2.571$ %. The frequency of abnormally increased TBII level was 92.2% in hyperthyroid Graves' disease, 46.7% in euthyroid Graves' disease or remission state of hyperthyroidism, and 23.9% in Hashimoto's thyroiditis.

The serum levels of increased TBII in Graves' disease were positively correlated with RAIU, serum T3, T4, and FT4, but negatively correlated with serum TSH(each  $p < 0.001$ ). The TBII in Graves' disease had significant positive correlation with serum thyroglobulin and AMAb, but no significant correlation with ATAb. In the Hashimoto's thyroiditis, the serum levels of TBII were positively correlated with RAIU, serum T3, TSH and AMAb, but not significantly correlated with serum T4, FT4, thyroglobulin and ATAb.

Therefore serum level of TBII seemed to be a useful mean of assessing the degree of hyperthyroidism in Graves' disease and correlated well with thyroidal stimulation. The serum level of TBII in Hashimoto's thyroiditis is meaningful for the degree of both functional abnormality reflecting either hyperfunction or hypofunction and the immunologic abnormality.

---

**Key Words** : Graves' disease, Hashimoto's disease, TBII

## 서론

자가면역성 갑상선질환은 그레이브스병, 하시모토갑상선염, 특발성점액수종 등 갑상선 구성 세포내의 고유성분에 대한 자가항체의 생성으로 말미암아 갑상선 기능의 이상 내지 형태학적 변화를 초래한 질환을 총칭한다<sup>1, 2)</sup>. 그 중에서도 그레이브스병이 가장 저명한 병태를 나타내고 또 흔한 질환으로서 갑상선기능항진증의 주된 원인질환으로 인정되고 있으며<sup>3, 4)</sup>, 하시모토갑상선염은 림프구의 침윤으로 인한 갑상선의 미만성 비대 즉 선종을 나타내는 질환으로 초기에는 갑상선기능항진을 나타내기도 하나 대체로 정상기능을 유지하며 시간이 경과할수록 갑상선기능저하증을 나타내는 예가 있어서 갑상선기능저하증의 주된 원인질환으로 인식되고 있다<sup>2)</sup>. 이렇게 갑상선기능이 항진에서부터 저하에 이르기까지 자가면역성 갑상선질환은 다양하게 나타나고 있다.

1956년 Roitt등<sup>5)</sup>이 하시모토갑상선염 환자의 혈청에서 갑상선글로불린에 대한 항체가 증가되어 있음을 증명하였고, Rose등<sup>6)</sup>은 토끼에서 실험적으로 갑상선염을 유발시켜 자가면역성갑상선 질환을 연구하는데 크게 공헌하였다. 1956년 Adams등<sup>7)</sup>은 그레이브스병 환자의 혈액 중에는 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone: TSH) 보다 더욱 장시간 동안 지속적으로 갑상선을 자극하는 물질이 있음을 증명하였다. 그 후 1964년 Kriss등<sup>8)</sup>은 이 자극물질이 IgG 라고 밝혔으며, long-acting thyroid stimulator (LATS)라고 명명하고, 갑상선 조직에 의하여 그 생물학적 활성도가 증화된다고 하였다.

하시모토갑상선염 등 자가면역성 갑상선질환에서는 갑상선세포나 그 구성성분과 관련한 자가항체들이 보고되고 있는데, 열거하면 항갑상선글로불린 항체(antithyroglobulin antibody: ATAb), 항마이크로솜 항체(antimicrosomal antibody: AMAb), CA2 antibody, 막 항체(membrane antibodies), 갑상선호르몬 항체, 성장촉진 항체, 성장억제 항체, 갑상선자극호르몬 수용체 항체(TSH-receptor antibodies)등이 있다<sup>1-3, 9-13)</sup>. 그 중에서 갑상선의 TSH수용체에 대한 자가 항체들(TSH-receptor autoantibodies: TRAb)은 또 thyroid-stimulating immunoglobulin(TSI),

thyroid-stimulating antibody(TSAb), thyrotropin-binding inhibiting immunoglobulin(TBII), thyrotropin-binding inhibiting antibody(TBIAb), LATS, LATS protector 및 thyrotropin displacement activity(TDA)등으로 불리워지면서 그 작용도 또한 다양하게 나타나고 있다<sup>1, 2, 14)</sup>. TSH수용체항체는 그레이브스병 뿐만 아니라 하시모토갑상선염등에서도 많이 나타나는 것으로 보고되고 있다<sup>5)</sup>. 항마이크로솜 항체는 하시모토갑상선염에서 높게 나타나며 그 실체는 thyroid peroxidase에 대한 자가면역 항체로 밝혀졌는데, 그레이브스병등 다른 갑상선 질환에서도 높게 나타나는 경우가 있다<sup>9, 15)</sup>. 항갑상선글로불린 항체도 자가면역성 갑상선질환 환자의 혈청에서 흔히 증가된 소견을 나타내는 것으로 보고되고 있다<sup>9, 15, 16)</sup>.

이러한 자가면역 항체들 중에서 ATAb와 AMAb는 자가면역성 갑상선질환의 진단에 있어서 첫 단계에서부터 진단적 가치가 인정되고 있으나, TRAb는 초진시의 진단소견으로서 보다는 치료경과의 관찰이나 예후의 판정에 있어서 재발의 가능성을 예측하는데 그 의미를 크게 두고 있다<sup>9, 15, 17-25)</sup>. TRAb는 측정하는 방법에 따라서 명칭을 달리하고 있으며 또한 그 기능에 있어서도 상이한 점이 있다. TRAb는 기능적인 측정법을 두가지로 나누어서 그 하나는 TSH가 갑상선세포의 TSH수용체에 결합하는 것을 억제하는 TBII이고, 다른 하나는 배양된 갑상선 조직에서 c-AMP를 생성하는 정도로서 측정할 수 있는 TSI가 있다<sup>12, 26, 27)</sup>. 갑상선기능항진증을 나타내는 그레이브스병에서는 자가면역체들이 한편으로는 TSI가 증가하여 갑상선 세포를 자극하며, 또 한편으로는 TBII가 증가하여 정상적인 갑상선기능 촉진 호르몬인 TSH의 영향을 배제하고 있는 상태에 있다고 생각된다. 하시모토갑상선염은 초기에는 일부의 환자에서 갑상선기능항진증을 나타내기도 하나 대다수의 예가 갑상선기능을 정상으로 유지하면서 림프구의 갑상선침윤에 의한 갑상선 미만성비대를 주소로하며 일부 환자들은 처음부터 갑상선기능저하증을 수반하고, 기능이 항진증으로 시작하거나 기능정상인 상태로 시작한 예들이라도 병의 경과가 지날수록 기능저하증으로 진행되는 경향이 있어서 진행된 경우에는 기능저하증이 주증상이 되기도 한다. 하시모토갑상선염에서 기능의 변화는 이 TRAb의 영향, 즉 TSI로 인한 기능항진 그리고 TBII로 인한 기능저

하로 각각 설명하기도 한다<sup>28)</sup>. 그러나, 하시모토갑상선염에서는 TRAb의 상승보다는 ATAb와 AMAb의 상승이 더욱 저명한 것으로 보고되고 있다<sup>1, 2)</sup>.

이에 저자들은 자가면역성 갑상선질환에서 TRAb의 정량을 가장 잘 반영한다고 인정되는 방사면역측정법으로 혈청TBII치를 검사하여 갑상선 기능상태와의 연관성을 추구하고, 그 경과에 따른 혈청TBII 동태를 규명하고, 아울러 갑상선글로불린, ATAb 및 AMAb와의 상관성을 알아보고자 본 연구를 하였다.

### 대상 및 방법

1993년 2월부터 1994년 8월까지 경북대학교병원 핵의학과에서 진료한 갑상선 환자들 가운데 자가면역성 갑상선질환으로 진단된 환자를 대상으로 핵의학적 갑상선기능 검사를 시행한 직후 갑상선 성분에 대한 자가면역항체검사 시행에 동의한 환자를 대상으로 혈청 갑상선글로불린치, 혈청TBII, 혈청 AMAb 및 혈청 ATAb를 측정하였다.

대상자는 갑상선기능항진증을 수반한 그레이브스병 387명, 갑상선기능이 정상으로 치료된 그레이브스병의 경과 관찰예가 15명, 하시모토갑상선염 230명이었으며, 검사치의 대조군으로서 갑상선기능이 정상인 건강인 30명을 대상으로 하였다. 갑상선기능항진성 그레이브스병 387예는 남자 71예, 여자 316예였으며 연령은 13세에서 78세까지 었다. 정상기능성 그레이브스병 15예는 남자 2예, 여자 13예였으며 연령은 26세에서 48세까지 었다. 하시모토갑상선염 230예는 남자 2예, 여자 228예로서 연령은 12세부터 83세까지 었다. 정상대조군은 남자 1명, 여자 29명이었고 연령은 14세부터 64세까지 었다(Table 1).

그레이브스병의 진단은 갑상선기능항진의 임상소견 즉 체중감소, 다한, 신경과민, 피로감, 권태증, 심계항진 등 전신증상과 안구돌출, 안검부종, 안구운동신경장

에 등의 안병변 소견 그리고 미만성 갑상선종과 더불어 갑상선기능 검사소견에서 혈청 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub>의 상승, TSH치의 저하, 방사성동위원소 옥소(131I-NaI)의 갑상선섭취율(radioactive iodine thyroid uptake: RAIU)의 상승, 그리고 갑상선 스캔상에서 미만성으로 방사성동위원소의 섭취증가 등을 종합하여 진단하였다. 하시모토갑상선염의 진단은 특이한 갑상선종대와 갑상선 자가항체의 상승을 주관점으로하여 TSH치의 상승, 갑상선 스캔상에서 미만성 비대와 동위원소 섭취의 저하, RAIU의 정상 또는 증가 및 혈중 갑상선 호르몬치의 감소 즉, 갑상선 기능검사 소견에서의 갑상선호르몬 합성상태와 방출상태의 해리 소견 등을 종합하였으며, 일부 환자에서는 침생검으로 확진하였다.

검사 방법은 아침에 금식한 상태에서 채혈을 하여 혈청내 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub>, TSH, 갑상선글로불린, ATAb, AMAb 와 TBII를 coated tube방법의 방사면역측정법으로 측정하였다. 각 검체의 방사면역검사용 키트의 제조회사는 T<sub>3</sub>와 T<sub>4</sub>는 Instar사(U.S.A.), FT<sub>4</sub>와 TSH는 DPC사(U.S.A.), 갑상선글로불린은 CIS사(France), 그리고 ATAb, AMAb 및 TBII는 RSR사(England)제품이었다.

TBII의 측정방법은 RSR사(England)의 thyrotropin receptor autoantibodies assay kit로서 0° - 4°C에서 보관하였고, 2° - 8°C의 온도에서 kit를 개봉하여 준비하였고, pipetting과 mixing을 한 직후에는 20° - 25°C에서 incubation시켜서 4°C의 원심분리기에서 분리하여 kit와 결합된 TBII를 계측하는데, 검체의 항원과 키트의 항체를 1차에서 15분간 반응시키고 나서, 방사성동위원소로 표지된 tracer 항원(<sup>125</sup>I-labelled TSH)을 추가한 후에 2차로 2시간 동안 반응시키는 이 단계 반응법을 택하였다. 키트의 <sup>125</sup>I-labelled TSH를 gamma counter(Abott사, U.S.A.)로 계측하여 검체의 TSH수용체 항체가 키트의 TSH

Table 1. Age and Sex Distribution of Subjects

Group	No. of cases	Age(Average)	Sex (M/F)
Hyperthyroid Graves' disease	387	13 - 78(35)	71/316
Euthyroid Graves' disease	15	26 - 48(36)	2/13
Hashimoto's thyroiditis	230	12 - 83(36)	2/228
Normal control	30	14 - 64(33)	1/29

와 결합된 정도를 계산하는데, 결과치는 백분율(%)로 표시되는 TBII를 정량하였다. TBII는 정상인에서도 비특이적인 결합으로 인하여 25% 미만의 값으로 나타날 수가 있다.

RAIU검사는  $^{131}\text{I-NaI}$  50mCi를 물 50cc정도에 타서 마시고 6시간후와 24시간후에 각각 갑상선 부위에서의 갑상선 섭취상태를 계측하여 배후 방사능을 제하고 흡수율을 계산하였다. 이때의 계측기는 Tracer Lab사(U.S.A.)의 갑상선 섭취계를 계측기를 사용하였다.

통계처리는 PC-SAS Version 6.04 통계 프로그램을 이용하였고, 성적의 유의성 검정은 Student's t-test법으로 하였다.

### 성 적

대상 환자와 정상 대조군에서의 갑상선기능검사소견과 자가면역항체의 측정치들은 Table 2와 같았다.

그레이브스병에서는 RAIU 6시간치와 24시간치는  $67.25 \pm 21.006\%$ 와  $70.86 \pm 18.111\%$ 로서 대조군의  $15.64 \pm 4.397\%$ 와  $24.42 \pm 7.109\%$ 에 비하여 유의하게 높았고(각각  $p < 0.001$ ), 혈청 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 및 FT<sub>4</sub>는  $4.06 \pm 2.026\text{ng/ml}$ ,  $16.43 \pm 5.450\text{ug/dl}$  및  $3.79 \pm 1.837\text{ng/dl}$ 로서 대조군의  $1.32 \pm 0.242\text{ng/ml}$ ,  $9.06 \pm 1.576\text{ug/dl}$  및  $1.21 \pm 0.319\text{ug/dl}$ 에 비하여 유의하게 높았다(각각  $p < 0.001$ ). 그레이브스병에서 혈청 TSH치는  $0.21 \pm$

$0.363\text{uIU/ml}$ 로서 정상대조군의  $0.76 \pm 0.733\text{uIU/ml}$ 보다 유의하게 낮았다( $p < 0.01$ ). 그레이브스병에서 혈청 갑상선글로불린은  $118.75 \pm 178.033\text{ng/ml}$ 로 대조군( $7.19 \pm 5.738\text{ng/ml}$ )에서 보다 월등 높았으며, 혈청 ATAb, AMAb 및 TBII치는  $19.42 \pm 29.537\text{U/ml}$ ,  $37.35 \pm 39.553\text{U/ml}$  및  $40.82 \pm 21.651\%$ 로서 대조군의  $0.16 \pm 0.184\text{U/ml}$ ,  $0.11 \pm 0.043\text{U/ml}$  및  $3.21 \pm 2.571\%$ 에 비하여 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ).

하시모토갑상선염에서는 RAIU 6시간치와 24시간치는 각각  $28.87 \pm 23.316\%$ ,  $35.69 \pm 25.128\%$ 로서 대조군과 유의한 차이가 없었고, 혈청 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 및 FT<sub>4</sub>는 각각  $1.44 \pm 0.483\text{ng/ml}$ ,  $7.89 \pm 3.308\text{ug/dl}$  및  $1.18 \pm 0.746\text{ng/dl}$ 로서 대조군과 차이가 없었다. 그러나, 하시모토갑상선염의 혈청 TSH, 갑상선글로불린, ATAb 및 AMAb는 각각  $12.56 \pm 28.258\text{uIU/ml}$ ,  $40.93 \pm 94.888\text{ng/ml}$ ,  $15.24 \pm 26.714\text{U/ml}$ ,  $24.12 \pm 33.929\text{U/ml}$ 로서 대조군에 비하여 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ). 하시모토갑상선염에서 혈청 TBII는  $8.89 \pm 14.522\%$ 로서 그레이브스병에 비하여서는 낮았으나, 정상대조군에 비하여 유의하게 높았다( $p < 0.01$ ).

각 군에서의 혈청 갑상선글로불린치와 자가 항체가 증가한 빈도는 Table 3에서와 같이 갑상선글로불린이 갑상선기능항진성 그레이브스병에서 44.9%(174예), 갑상선기능 정상유지된 그레이브스병에서 20%(3예), 하시모토갑상선염에서 27.8%(64예)에서 증가하였으며, ATAb는 갑상선기능항진성 그레이브스병에서

Table 2. Thyroid Functions and Autoantibodies in Autoimmune Thyroid Disease

Parameters	GD(n=387) (M±SD)	HT(n=23) (M±SD)	Control(n=30) (M±SD)
RAIU 6H (%)	67.25 ± 21.006**	28.87 ± 23.316	15.64 ± 4.397
RAIU 24H (%)	70.86 ± 18.111**	35.69 ± 25.128	24.42 ± 4.109
T3 (ng/ml)	4.06 ± 2.026**	1.44 ± 0.483	1.32 ± 0.242
T4 (μg/dl)	16.43 ± 5.450**	7.89 ± 3.308	9.06 ± 1.576
FT4 (ng/dl)	3.79 ± 1.837**	1.88 ± 0.746	1.21 ± 0.319
TSH (μIU/ml)	0.21 ± 0.363*	12.56 ± 28.258**	0.76 ± 0.733
TG (ng/dl)	118.75 ± 178.033**	40.93 ± 94.888**	7.19 ± 5.738
ATAb (U/ml)	19.42 ± 29.537**	15.24 ± 26.714**	0.16 ± 0.184
AMAb (U/ml)	37.35 ± 39.553**	24.12 ± 33.929**	0.11 ± 0.043
TBII (%)	40.82 ± 21.651**	8.89 ± 14.522*	3.21 ± 2.571

GD : Graves' disease(hyperthyroid)

HT : Hashimoto's thyroiditis

TG : Thyroglobulin

ATAb : Antithyroglobulin antibody

AMAb : Antimicrosomal antibody

M : mean

SD : standard deviation

TBII : Thyrotropin-binding inhibiting immunoglobulin

\*\* : p<0.001 : Significant difference from control

\* : p<0.01 : Significant difference from control

Table 3. Incidence of Abnormally Increased Globulins in Autoimmune Thyroid Diseases

Globulins (supranormal)	Hyperthyroid GD No. of cases(%)	Euthyroid GD No. of cases(%)	Hashimoto's thyroiditis No. of cases(%)
Thyroglobulin ( $\geq 25\text{ng/ml}$ )	174 (44.9)	3 (20.2)	64 (27.8)
ATAb ( $\geq 0.3\text{IU/ml}$ )	338 (87.3)	10 (66.7)	187 (81.3)
AMAb ( $\geq 0.3\text{U/ml}$ )	351 (90.7)	14 (93.3)	165 (71.7)
TBII ( $\geq 10\%$ )	357 (92.2)	7 (46.7)	55 (23.9)
Total	387(100.0)	15(100.0)	230(100.0)

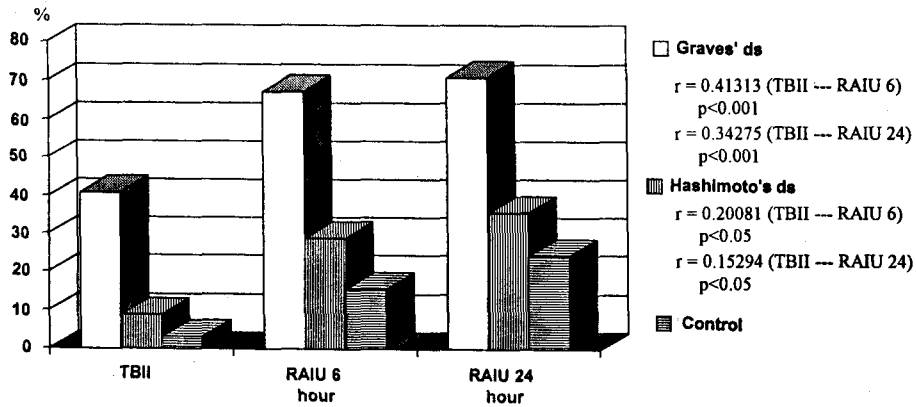


Fig. 1. Comparison between TBII and RAIU in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and normal control.

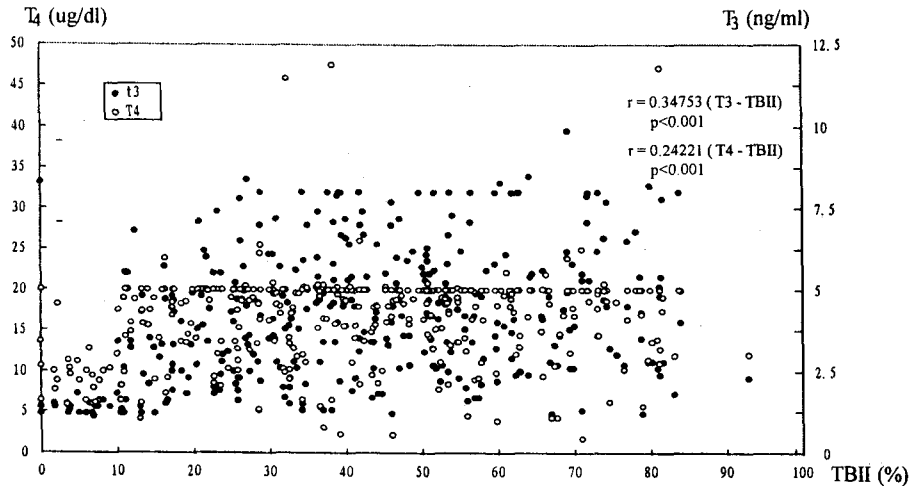


Fig. 2. Comparison among TBII, T3 and T4 in Graves' disease.

87.3% (338예), 갑상선기능 정상유지된 그레이브스병에서 66.7%(10예), 하시모토갑상선염에서 81.3%(187예)에서 증가하였다. AMAb는 갑상선기능 항진성 그레이브스병에서 90.7%(351예), 갑상선기능 정상유지

된 그레이브스병에서 93.3%(14예), 하시모토갑상선염에서 71.7%(165예)에서 증가하였다. 혈청 TBII치는 갑상선기능항진성 그레이브스병 환자의 92.2%(357예)에서 증가하였으나, 갑상선기능이 정상으로 유지된 그

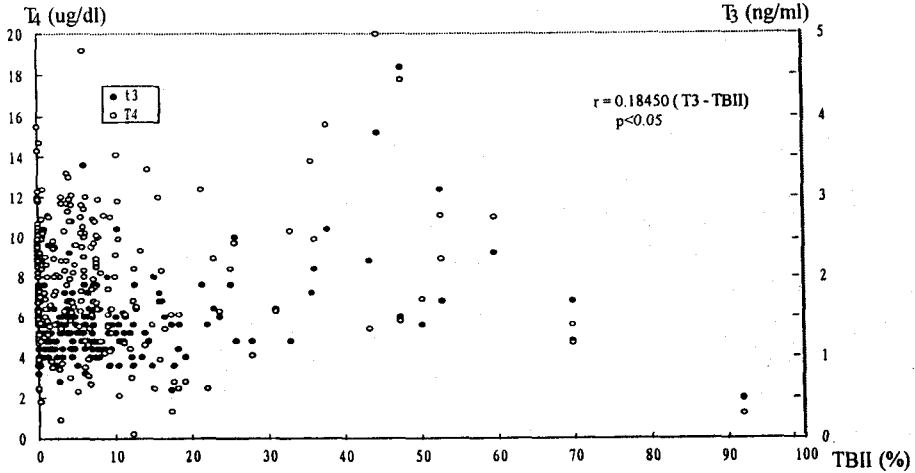


Fig. 3. Comparison among TBII, T3 and T4 in Hashimoto's thyroiditis.

레이브스병에서는 46.7%(7예)로 증가된 예의 빈도가 낮았으며, 하시모토갑상선염에서는 23.9%(55예)에서 증가한 소견을 보였다.

갑상선기능항진성 그레이브스병에서 TBII와 RAIU 6시간치 및 24시간치 간에는 유의한 양의 상관성(상관계수: 0.41313 및 0.34275, 각각  $p < 0.001$ )이 있었고, 하시모토갑상선염에서도 TBII치와 RAIU 6시간치 및 24시간치와 유의한 양의 상관(상관계수: 0.20081 및 0.15294, 각각  $p < 0.05$ )이 있었다(Fig. 1). 갑상선기능항진증에서 TBII치는 혈청  $T_3$ ,  $T_4$  및  $FT_4$ 와는 유의한 양의 상관성(상관계수: 0.34753, 0.24221 및 0.27495, 각각  $p < 0.001$ )이 있었고(Fig. 2), 혈청 TSH와는 유의한 음의 상관성(상관계수: -0.25891,  $p < 0.001$ )이 있었다. 갑상선기능항진증에서 TBII치는 혈청 갑상선글로불린 및 AMAb와는 유의한 양의 상관성(상관계수: 0.32141 및 0.15141,  $p < 0.001$  및 0.01)이 있었으나, 혈청 ATAb와는 유의한 상관성이 없었다.

하시모토갑상선염에서 TBII치는 혈청  $T_3$ , TSH 및 AMAb와 유의한 양의 상관성(상관계수: 0.18450, 0.15906 및 0.25578, 각각  $p < 0.05$ )이 있었고(Fig. 3), 혈청  $T_4$ ,  $FT_4$ , 갑상선글로불린 및 ATAb와는 상관성이 없었다.

## 고 찰

자가면역성 갑상선질환은 자가면역성 갑상선기능항진증이라고도 불리우는 그레이브스병과 만성 자가면역성 갑상선염으로 양 대별할 수 있으며, 그 중에서 갑상선염은 하시모토갑상선염이 가장 많으며, 변형으로서 특발성점액수종, 산후갑상선염, 소아 및 약연층 림프구성 갑상선염, 만성섬유성 갑상선염, 위축성 무증후성 갑상선염 등이 있다<sup>1, 2)</sup>. 이 자가면역성 갑상선질환의 빈도는 지역이나, 인종에 따라서 차이가 많으나, 인구의 약 3-4%에서 발생한다<sup>29)</sup>고 하고, 특히 고령의 여성에서는 16%까지도 보고<sup>1, 29)</sup>되고 있다. 근자에 와서 빈도가 많아지고 있다고 보고되고 있음은 단지 이 질환에 대한 관심의 고조나 진단법의 향상에 기인한 것 이외에도 일반적으로 옥소섭취량이 많아지는 경향 등 환경적인 요인도 관여할 것이라고 생각된다<sup>1, 30)</sup>.

갑상선에 대한 자가항체들은 ATAb, AMAb, TRAb, TSAb, TBII, anti- $T_3$ , anti- $T_4$ , anti-TSH, 갑상선성장자극 면역글로불린 등이 알려져 있다<sup>1-3, 9-11, 13, 31-34)</sup>. 이들 항체들은 단일의 질환에 특유한 작용을 하고 있으나 다른 질환에서도 흔히 비특이적인 증가를 볼 수가 있다<sup>1, 2, 35)</sup>. 가장 빈번히 관찰되는 것이 ATAb와 AMAb인데 이들은 그레이브스병과 하시모토갑상선염에서 공히 상승하는 예가 많다<sup>36)</sup>. TRAb역시 그레이브스병에서 많이 상승하는 자가항

체이나 다른 갑상선염 내지 비중독성 결절이나 갑상선 암에서도 상승한 예가 있다고 알려져 있다<sup>3, 36)</sup>.

TSH수용체항체는 측정하는 방법에 따라서 갑상선 수용체와 표지된 TSH가 결합하는 것을 억제하는 정도를 표시하는 TBII로 칭하는 경우와, 갑상선세포배양액내에서 c-AMP의 증가를 측정하여 갑상선세포에의 자극정도를 나타내는 TSI라고도 명명된다<sup>3, 37)</sup>. TSI의 측정은 갑상선 세포배양액에서 직접 측정하거나 방사성동위원소의 섭취율을 측정하여 구할 수가 있다<sup>3, 9)</sup>.

Valente등<sup>38)</sup>은 TSH에 대한 단클론항체를 만들어 배양한 갑상선세포에 결합시킨 바, 갑상선세포에 자극형 항체는 TSH수용체의 ganglioside부분에 결합하고, TSH작용을 억제하는 차단형 항체는 glycoprotein부분에 결합하는 것을 발견하였다. Piraphatdist등<sup>39)</sup>은 TBII가 TSH수용체와 결합하는 장소는 TSH가 결합하는 위치와 다른 것 같다고 발표를 하고 있다.

TRAb의 생성은 항원 특이성을 가진 억제 T세포의 수적 및 기능적 장애로 인하여 TSH수용체에 대한 자가항체가 생성되어 TSH수용체와 결합하여 갑상선호르몬의 과다하게 생산이 되면서 이로 인하여 T세포의 기능에는 더욱 부전을 초래하는 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>.

그레이브스병에서 TSH수용체항체의 양성을은 병의 경과와 측정하는 방법에 따라서 다르며 치료하지 않은 초진의 그레이브스병에서 50-100%로 보고되고 있으며<sup>3, 4, 36, 40-42)</sup>, TSH수용체항체의 측정에 큰 임상적 의의를 부여하고 있다<sup>43)</sup>. 본 연구에서는 초진시이나 치료 초기의 그레이브스병 환자들에서 92%의 TBII양성을을 나타내었다. Mukuta등<sup>44)</sup>은 그레이브스병에서 TBII치는 갑상선기능항진증의 중증도를 반영하는 지표가 된다고 하였다. 그레이브스병에서 TBII치는 갑상선기능을 나타내는 지표들과 양의 상관관계를 나타내었는데, 이는 다른 보고자들<sup>40-42)</sup>과 비슷한 경향을 나타내었다. 그레이브스병의 경과에 있어서 회복기에 TBII치가 감소하여 정상으로 복귀하면 재발의 가능성이 적고 계속하여 지속적으로 상승해 있으면 재발할 가능성이 많다고 한다<sup>15, 18, 25, 45, 46)</sup>. Zakarija등<sup>47)</sup>은 그레이브스병에서 TSAb의 측정은 그병의 활동도를 반영하는 좋은 지표가 된다고 하였고, 많은 학자들

이 TBII치가 예후에 관한 임상적 지침이 된다고 하고 있으나<sup>4, 22-24, 48)</sup>, Kasuga등<sup>49)</sup>과 Heberling등<sup>50)</sup>은 혈청 TBII치가 갑상선내의 림프구침윤과는 상관성이 없다는 점과 임상적 경험으로 보아서 혈청 TBII치를 갑상선기능항진증의 예후인자로서 크게 의존할 수는 없다고 하였다. Uchimura등<sup>51)</sup>은 혈청TBII치가 갑상선호르몬치와 병행하는 소견이 있으나 기능항진의 재발을 반영하지는 않는다고 하였고, Uno등<sup>52)</sup>도 그레이브스병의 재발 가능성의 결정적 범주를 혈청 TBII치나 TSAb치 및 T<sub>3</sub>억제검사로서는 알수 없다고 하였다. 그레이브스병에서 항DNA항체가 새로이 발견되어 관심을 모으고 있으나<sup>53)</sup> 그 의의는 아직 분명치가 않다.

하시모토갑상선염에서 TBII치는 소수에서만 상승한다고 하는데<sup>1)</sup>, 본 연구에서는 23.9%에서 증가되어 있었다. 하시모토갑상선염에서는 갑상선기능지표와 상관성검토에서 RAIU, T<sub>3</sub>, TSH치와는 양의 상관성을 나타내고 있었다. 하시모토갑상선염환자는 대다수가 갑상선기능이 정상이나, 일부 기능저하증을 수반하며, 드물게는 기능항진증도 있는데, 치료제로서 갑상선호르몬제를 투여할 경우 과량의 투여를 우려하여 예민한 TSH측정을 권하고 있다<sup>33)</sup>.

자가면역성 질환중에서 하시모토갑상선염 만큼이나 장기국한성 질환으로 나타나는 질환이 없다고 한다<sup>11)</sup>. Baker등<sup>54)</sup>은 혈청 자가항체는 음성이나 갑상선내의 자가항체가 고조된 하시모토갑상선염을 보고하면서 갑상선항체로 인한 병인을 증명하였다. 자가면역성 갑상선염의 치료에 steroid는 초기에 차단형 TBII치를 떨어뜨리는데 효과가 있다고 한다<sup>55)</sup>.

그레이브스병에서 수술요법이나<sup>56)</sup>, 방사성동위원소 치료 후 경과 관찰에서 TBII치를 추적관찰한 보고<sup>57)</sup>를 보면 치료후에 3개월경까지는 일시적인 상승을 하였다가 서서히 하강하여 회복기에는 정상으로 복귀된 예에서는 재발이 적고 회복기에도 TBII치가 높은 예에서는 재발한 예가 많았다고 한다. 그레이브스병에서 항갑상선제로 치료한 예에서의 혈청 TBII치의 변동과 치료경과를 연구한 보고들이 있다<sup>24, 58-62)</sup>. 항갑상선제 thionamide는 갑상선억제작용과 더불어 항면역작용에 의하여 갑상선의 기능 회복을 일으킨다<sup>24)</sup>. Duron등<sup>58)</sup>은 그레이브스병에서 carbimazole투여로서 TBII치가 감소하며 이는 예후를 관찰하는데 의미있는

소견이라고 강조하였다. 본 연구에서 갑상선기능이 회복되고도 경과를 관찰 중에 있는 예에서 TBII치가 상승된 예는 46.7%였는데, 이들은 계속해서 추적관찰을 요하는 예들이라고 생각한다. 또한, Mori등<sup>63)</sup>은 그레이브스 안병변을 치료판정하는데 혈청 TBII치의 연속적 관찰이 유용한 소견이 된다고 하였다. TSH수용체 항체는 갑상선을 자극하여 기능항진을 유발하는 원인이기도 하지만 어떤 경우는 TSH를 차단하여 TSH기능을 방해하는 차단형 항체로 작용하여 원발성 기능저하증의 원인이 되기도 하며 갑상선 호르몬의 생성증가 없이 다만 갑상선의 성장만 자극하여 갑상선비대를 유발시키는 작용을 하는 것으로 보고되고있다<sup>64, 65)</sup>.

자가면역성 갑상선질환에서는 전신적인 면역반응의 장애가 없이도 갑상선세포에만 직접적으로 thyroid peroxidase, 갑상선글로블린, TSH수용체, 여포세포형질막 등과 결합하는 항체가 림프구에서 생산되는 것을 발견하고, 장기특이적 세포면역학적 장애 기전으로 설명하였다<sup>66, 67)</sup>. 장기특이적 자가면역체는 B림프구 내지 분화세포인 형질세포에서 생산되나, HLA 관련 유전적소인을 가진 사람에서 갑상선세포나 대식세포의 항원성 변질이 초래되고 억제 T림프구의 수적 내지 기능적 손실과 더불어 자가 반응적인 협력 T림프구의 무절제한 유도로 말미암아 B림프구의 자가반응적 현상으로 형질세포로 분화되면서 자가항체를 생산한다고 설명하고있다<sup>3, 66, 68, 69)</sup>. 그레이브스병의 경우 갑상선내의 림프구나 대식세포에서 TRAb가 주로 생성되고 있는데, 거기에서 같이 생성되는 interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor-alpha(TNF- $\alpha$ ), interleukin-2(IL-2)등의 cytokine들은 갑상선내의 림프구가 자가항체를 생성하는 것을 억제하고 있다고 알려졌다<sup>37)</sup>. 자가면역성갑상선질환의 갑상선조직에 침윤된 림프구에서 자가항체의 생성이 왕성한 것이 증명되었으며 말초혈액의 단핵구에서도 일부의 자가항체가 생성된다고 알려졌다<sup>70)</sup>. 혈청 TBII치는 갑상선에 림프구의 침윤정도와 병행하지는 않는다고 한다<sup>49)</sup>.

그레이브스병은 백인의 경우 HLA-B8과 HLA-D3에서 많고, 일본인에서는 HLA-Bw35와 Dw12에서 많이 발생한다고 보고<sup>4)</sup>되고 있다. 하시모토갑상선염은 HLA-DR5에서 발생빈도가 높다고 한다<sup>2)</sup>. 그레이브스병이나 하시모토갑상선염은 한 가족에서 발생 빈도가 높은 경향이 있고, 이란성 쌍생아에서는 3-9%

의 빈도로 같이 발생할 가능성이 있으며, 특히 일란성 쌍생아인 경우에는 30-60%의 동시 발생율을 나타내는 보고<sup>12)</sup>가 있다. 그레이브스병에서 병리학적 소견은 갑상선 실질의 비대와 증식이 있고, 여포세포가 장방형으로 비대되며, 여포의 내부로 주름이 많아지고, 세포내에는 사립체가 증가하고, Golgi apparatus가 비대하며, 세포질 및 여포내에는 공포가 많아진다. 한편, 특징적으로 림프구와 형질세포의 침윤이 있으며, 때로는 림프양 germinal center가 형성되기도 한다<sup>4)</sup>. 때로는 하시모토갑상선염과그레이브스병의 조직학적 소견이 공존하기도 한다. Heberling등<sup>71)</sup>은 갑상선기능항진증의 병인이 자가면역성 병변인가 비면역성 병변인가를 감별진단하는데 혈청TBII치를 사용할 수 있다고 강조하였으며, Sulman등<sup>72)</sup>도 TBII치를 자가면역성 갑상선질환의 진단지표로 이용할 것을 제시하였다.

TSAb는 갑상선 조직을 자극하는 정도를 관찰하여 그 활성도를 측정하는데, 처음에는 guinea pig나 마우스를 이용하여 생체검사를 하였으나, 뒤에는 갑상선 homogenate나 절편에서 부터의 마우스의 갑상선염에 대한 자극상태를 검사하였는데 <sup>131</sup>I 방출, T<sub>4</sub> 나 T<sub>3</sub>의 방출양을 측정하거나, 돼지의 갑상선절편에서 T<sub>3</sub>의 방출양을 측정하여 adenylate cyclase 활성도나 cAMP생산을 측정하였었다<sup>35, 73)</sup>. 현재에는 사람의 갑상선세포나, functioning rat thyroid(FRTL5) cells를 사용하거나, guinea pig 갑상선 절편에서 세포화학적 측정을 할 수가 있다<sup>3, 74)</sup>.

대다수의 그레이브스병의 환자에서는 가장 예민한 방법이라고 인정되는 세포화학적 측정으로 TSAb를 증명할 수가 있다. 한편, 그레이브스병 환자에서 TSH-binding inhibition assay로 TBII를 측정시 모두에서 양성으로 나타나는 것은 아니나, TSAb와 상관성이 좋은것으로 입증 되었다<sup>37)</sup>. TRAb의 측정은 그레이브스병을 진단하거나 예후를 평가하는데 중요할 뿐만 아니라 신생아의 갑상선기능장애 즉, 신생아 갑상선기능항진증이나, 기능저하증을 예견하는데 매우 중요한 소견이 된다고 한다<sup>9, 75, 76)</sup>.

## 요 약

1993년 2월부터 1994년 8월까지 경북대학교병원 핵의학과에서 진료한 갑상선질환 중 그레이브스병



402예와 하시모토갑상선염 230예를 대상으로 혈청 thyrotropin-binding inhibiting immunoglobulin (TBII)치를 방사면역측정법으로 측정하여 갑상선 기능상태와 그 치료경과에 있어서의 동태를 관찰하고 아울러 혈청 갑상선글로불린치, antithyroglobulin antibody(ATAb) 및 antimicrosomal antibody(AMAb)의 동태를 동시에 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

혈청 TBII치는 갑상선기능항진성 그레이브스병에서 평균  $40.82 \pm 21.651\%$ , 하시모토갑상선염에서 평균  $8.89 \pm 14.522\%$ 로서 정상 대조군의 평균  $3.21 \pm 2.571\%$ 에 비하여 유의한 상승치를 보였다. 그레이브스병 중에서도 갑상선기능항진증이 있는 387예에서는 TBII치가 비정상적으로 증가한 예가 92.2%(357예)였으며, 갑상선기능이 정상으로 회복된 그레이브스병 15예에서는 TBII치가 비정상적으로 증가된 예는 46.7%(7예)에 불과하였다. 하시모토갑상선염 230예에서는 TBII치가 비정상적으로 상승한 예는 23.9%(55예)였다.

그레이브스병에서 TBII치들은 RAIU 6시간치 및 24시간치,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $FT_4$ 들과 유의한 양의 상관성을 나타내었으며, 혈청 갑상선글로불린 및 AMAb와도 양의 상관성을 나타내었다( $p < 0.001$ ). 그러나 혈청 TBII치와 TSH와는 음의 상관성을 나타내었고( $p < 0.001$ ), ATAb와는 상관성이 없었다. 하시모토갑상선염에서는 TBII치는 RAIU 6시간치 및 24시간치,  $T_3$ , TSH, AMAb와는 유의한 양의 상관성이 있었고( $p < 0.05$ ), 혈청  $T_4$ ,  $FT_4$ , 갑상선글로불린 및 ATAb치와는 상관성이 없었다.

결론적으로, 그레이브스병에서는 혈청 TBII치가 갑상선기능항진증의 정도를 반영하는 소견이 되며 회복기의 TBII치는 예후를 반영하는 자료가 될 수 있다.

그리고 하시모토갑상선염에서는 비록 TBII치가 상승된 예는 많지 않지만 갑상선기능이 항진되거나 저하되는 소견의 정도와 관련이 있고 병변의 중증도를 반영한다고 볼 수가 있다.

## REFERENCES

- 1) Volpe R: Autoimmune thyroiditis. In: Burrow, Oppenheimer, Volpe, eds. *Thyroid function & disease*. pp191-207, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1989
- 2) Volpe R: Autoimmune thyroiditis. In: Van Middlesworth, ed. *The thyroid gland: A practical clinical treatise*. pp282-295, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1986
- 3) McKenzie JM, Zakarija M: Antibodies in autoimmune thyroid disease. In: Werner and Ingbar's *The Thyroid: A fundamental and clinical text*. 6th ed, pp506-524, J. B. Lippincott Co, 1991
- 4) Volpe R: Graves' disease. In: Burrow, Oppenheimer, Volpe, eds. *Thyroid function & disease*. pp214-260, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1989
- 5) Roitt IM, Doniach D, Campbell RN, Hudson RV: Autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis(Lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956;2:820-821
- 6) Rose NR, Witebskt E: Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid gland of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extract. *J Immunol* 1956;76:417-429
- 7) Adams DD, Purves HD: Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Otago Med Sch* 1956;34:11-12
- 8) Kriss JP, Pleshokov 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* 1964;24:1005-1028
- 9) Bayer MF: Effective laboratory evaluation of thyroid status. *MCNA* 1991;75:1-26
- 10) Dasai RK, Bredenkamp B, Jialal I, Omar MAK, Rajput MC, Joubert SM: Autoantibodies to thyroxin and triiodothyronine. *Clin Chem* 1988; 34:944-946
- 11) Editorial: Autoimmune thyroid diseases and thyroid antibodies. *Lancet* 1988;1:1261-1262
- 12) McDougall IR: Graves' disease: Current concept. *MCNA* 1991;75:79-95
- 13) Sakata S, Nakamura S, Miura K: Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine. *Ann Intern Med* 1985;103:579-583
- 14) 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* 1978; 46:770-777
- 15) McGregor AM, Smith BR, Hall R, Petersen MM, Miller M, Dewar PJ: Prediction of relapse in hyperthyroid Graves' disease. *Lancet* 1980;(May) 24:1101-1103
- 16) Aizawa T, Ishihara M, Koizumi Y, Hashizume K,

- Takasu N, Yamada T, Kobayashi I, Watanabe T, Shimizu Z: *Serum thyroglobulin concentration as an indicator for assessing thyroid stimulation in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. Am J Med 1990;89:175-180*
- 17) Davies TF, Yeo PPB, Evered DC, Clark F, Smith BR, Hall R: *Value of thyroid-stimulating-antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease. Lancet 1977;(Jun)4:1181-1182*
- 18) Fenzi G, Hashizume K, Roudebush CP, DeGroot LJ: *Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during antithyroid therapy. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:572-576*
- 19) Gardner DF, Utiger RD: *The natural history of hyperthyroidism due to Graves' disease in remission: Sequential studies of pituitary-thyroid regulation and various serum parameters. J Clin Endocrinol Metab 1979;49:417-421*
- 20) Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, Miyamoto T, Arai M, Nagasawa T: *Administration of thyroxine in treated Graves' disease: Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. NEJM 1991;324:947-953*
- 21) Southgate K, Creagh F, Teece M, Kingswood C, Smith BR: *A receptor assay for the measurement of TSH receptor antibodies in unextracted serum. Clin Endocrinol 1984;20:539-543*
- 22) 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 1980;50:144-147*
- 23) Volpe R, Karlsson A, Jansson R, Dahlberg PA: *Evidence that antithyroid drugs induce remissions in Graves' disease by modulating thyroid cellular activity. Clin Endocrinol 1986;25:453-462*
- 24) 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 1984;58:62-69*
- 25) Yamamoto M, Igarashi T, Kimura S, Tsukamoto S, Togawa K, Ogata E: *Thyroid suppression test and outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs and triiodothyronine. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:72-77*
- 26) Kaplan MM: *Clinical and laboratory assessment of thyroid abnormalities. MCNA 1985;69:863-888*
- 27) Oppenheimer JH, Volpe R: *Measurement of thyroid function. In: Burrow, Oppenheimer, Volpe, eds. Thyroid function & disease. pp124-139, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1989*
- 28) Endo K, Kasaki K, Konishi J, Ikkubo 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 thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1978;46:734-739*
- 29) Hawkins BR, Cheah PS, Dawkins RL: *Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in the randomly selected population. Lancet 1980; 2:1057-1059*
- 30) Beierwaltes WH: *Iodine and lymphocytic thyroiditis. Bull All India Inst Med Sci 1969; 3:145-152*
- 31) Ericsson UB, Christensen SB, Thorel JI: *A high prevalence of thyroglobulin antibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid phase immunosorbent radioassay. Clin Immunol Immunopathol 1985; 37:154-159*
- 32) Iida Y, Konishi J, Kasski K, Kuma K, Torizuka K: *Detection TSH-binding inhibitor immunoglobulins by using triton-solubilized receptor from human thyroid membranes. Endocrinol Japan 1982;29:227-233*
- 33) Singer PA: *Thyroiditis. MCNA 1991;75:61-77*
- 34) Smith BR, Hall R: *Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet 1977;(Aug) 24:427-431*
- 35) Strakosch CR, Joyner D, Wall JR: *Thyroid-stimulating antibodies in patients with autoimmune disorders. J Clin Endocrinol Metab 1978;47:361-365*
- 36) McKenzie JM, Zakarija M: *Hyperthyroidism: Autoimmune aspects. In: Van Middlesworth, ed. The thyroid gland: A practical clinical treatise. pp297-303, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc 1986*
- 37) Smith BR, McLachlan SM, Furmaniak J: *Autoantibodies to the thyrotropin receptor. Endocrinol Rev 1988;9:106-121*
- 38) Valente W, Yavin Z, Yavin E, Grollman EF, Schneider M, Rotvella CM, Zonefrati R, Toccafondi R, Kohn LD: *Monoclonal antibodies to the TSH receptor: The identification of blocking and stimulating antibodies. J Endocrinol Invest 1982; 5:293-298*

- 39) Piraphatdist T, Sugawa H, Inoue D, Enomoto T, Mori T, Imura H: *Possible binding site of thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin (TBII) on the thyrotropin(TSH) receptor, which is different from TSH binding site. Biochem Biophys Res Commun* 1990;172:529-536
- 40) Shewring G, Smith BR: *An improved radio-receptor assay for TSH receptor antibodies. Clin Endocrinol* 1982;17:409-417
- 41) Sussi PL, Burro A, Dagradi V, Abrescia F, Patuzzo E, Degara A: *Behavior of TBII(TSH receptor binding immunoglobulins) in multinodular struma. Chir Ital* 1987;39:527-532
- 42) Taylor JJ, Young ET, Holcombe M, Kendall TP: *Evaluation of TBII activity in untreated Graves' disease using solubilised thyroid membranes. Ann Clin Biochem* 1985;22:366-370
- 43) McKenzie JM, Zakarija M: *Clinical review 3. The clinical use of thyrotropin receptor antibody measurements. J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:1093-1111
- 44) Mukuta T, Tamai H, Oshima A, Morita T, Matsubayashi S, Fukata S, Kuma K: *Immunological findings and thyroid function of untreated Graves' disease patients with undetectable TSH-binding inhibitor immunoglobulin. Clin Endocrinol Oxf* 1994;40:215-219
- 45) 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* 1983;19:87-96
- 46) Greer MA, Kammer H, Bouma DJ: *Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. NEJM* 1977;297:173-176
- 47) Zakarija M, McKenzie JM, Banovac K: *Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody in Graves' disease. Ann Int Med* 1980; 93:28-32
- 48) Weetman AP: *Thyroid autoimmune disease. In: Werner and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text. 6th ed, pp1295-1310, J.B.Lippincott Co, 1991*
- 49) Kasuga Y, Sugeno A, Kobayashi S, Masuda H, Fujimori M, Iida F: *TSH-binding inhibitor immunoglobulin(TBII) in thyroidal venous blood and histological grade of intrathyroidal lymphocyte appearance in Graves' disease. Endocrinol Jpn* 1989;36:775-779
- 50) Heberling HJ, Bierwolf B, Lohmann D: *Clinical experience with a radioreceptor assay for TSH-binding inhibiting immunoglobulins(TBII). Exp Clin Endocrinol* 1988;91:355-361
- 51) Uchimura H, Akimoto N, Mitsuhashi T, Kubota K, Kuzuya N, Imai Y, Ikeda H, Matsuzaki F, Kumagai LF: *Changes in thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins(TBII) in sera of patients with Graves' disease at the time of relapse or exacerbation. J Endocrinol Invest* 1986;9:37-42
- 52) Uno C, Nishikawa M: *Clinical studies on abnormal thyroid stimulators in patients with Graves' disease. II. Clinical significance of measuring TSAb and TBII in patients with euthyroid Graves' disease and patients with hyperthyroid Graves' disease during antithyroid drug treatment. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1988; 64:206-215
- 53) Katakura M, Yamada T, Aizawa T, Hiramatsu K, Yukimura Y, Ishihara M, Takasu N, Maruyama K, Kameko M, Kanai M, Kobayashi I: *Presence of antideoxyribonucleic acid antibody in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:405-408
- 54) Baker JR Jr, Saunders NB, Wartofsky L: *Sero-negative Hashimoto's thyroiditis with thyroid autoantibody production localized to the thyroid. Ann Intern Med* 1988;108:26-30
- 55) Mori T, Akamizu T, Kosugi S, Inoue D, Miyamoto M, Sugawa H, Kasagi K, Konishi J, Imura H: *Disappearance of blocking type thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin (TBII) during thyroid and steroid medication in a patient with autoimmune thyroiditis. Endocrinol Jpn* 1987;34:237-244
- 56) Hoshi T, Watanabe I, Endo S: *Serum thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin(TBII) activity before and after subtotal thyroidectomy in Graves' disease. Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1986;86:1538-1545
- 57) Mukhtar ED, Smith BR, Pyle GA, Hall R, Vice P: *Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine, and antithyroid drugs. Lancet* 1975; (Mar)29:713-715
- 58) Duron F, Talbot JN, Feron R, Aubert P, Milhaud G: *Clinical value of thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins (TBII) assay in hyperthyroidism. Biomed Pharmacother* 1987;41:383-388
- 59) Heberling HJ, Bierwolf B, Kuhlmann E, Klugmann T, Dietel P, Fischer S: *Clinical relevance of the determination of TSH-binding*

- inhibitory immunoglobulins(TBII) in patients with immunogenic hyperthyroidism in methimazole therapy. Dtsch Z Verdau Stoffwechselk* 1987;47:331-336
- 60) Iida Y, Konishi J, Kousaka T, Masaki T, Nakajima T, Endo K, Torizuka K: *Clinical usefulness of the assay of TSH-binding inhibitor immunoglobulin(TBII) in patients with Graves' disease: Effect of antithyroid drug treatment on TBII. Nuclear Medicine* 1983;50:144-151
- 61) McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, Rooke p, Smith BR, Hall R: *Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. NEJM* 1980;303:302-307
- 62) Szabo J, Leovey A, Karanyi Z, Varvolgyi C, Forizs E, Herczeg L: *Detectability of thyroid anti-microsomal antibodies, changes in thyroid-stimulating immunoglobulins(TSI) and thyrotropin-binding-inhibiting immunoglobulins(TBII) during methimazole treatment of Graves' disease patients. Acta Med Hung* 1989;46:23-30
- 63) Mori T, Tanaka K, Akamizu T, Yokota T, Ishii H, Nakamura H, Imura H: *Changes in thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin(TBII) concentration before and after various treatments in a patients with infiltrative Graves' ophthalmopathy. Endocrinol Jpn* 1985;32:327-336
- 64) Burrow GN: *Thyroid hormone biosynthesis. In: Burrow, Oppenheimer, Volpe, eds. Thyroid function & disease. pp11-40, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1989*
- 65) Drexhage HS, Bottazzo GF, Doniach D, Bitensky L, Chayen J: *Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. Lancet* 1980;2:287-291
- 66) Baxter JD: *Advances in molecular biology: Potential impact on diagnosis and treatment of disorders of the thyroid. MCNA* 1991;75:41-59
- 67) Burman KD, Baker JR: *Immune mechanisms in Graves' disease. Endocr Rev* 1985;6:183-232
- 68) DeGroot LG, Quintas J: *The cause of autoimmune thyroid disease. Endocr Rev* 1989; 10:537-541
- 69) Strakosch CR, Wenzel BE, Row VV, Volpe R: *Immunology of autoimmune thyroid diseases. NEJM* 1982;307:1499-1507
- 70) Iwatani Y, Iitaka M, Row VV, Volpe R: *Induction of thyroid autoantibody production: Synergistic effect of B cell mitogen combined with T cell mitogen. J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:853-861
- 71) Heberling HJ, Bierwolf B, Lohmann D: *Clinical value of the determination of TSH-binding inhibitory immunoglobulins (TSH) by a radio-receptor assay. Dtsch Z Verdau Stoffwechselk* 1986;46:301-306
- 72) Sulman C, Gosselin P, Cazin JL, Cappoen JP, May JP: *Thyrotropin binding Inhibitory immunoglobulin (TBII) and thyroid diseases using ROC analysis. Pathol Biol Paris* 1990;38:113-118
- 73) Rapoport B, Greenspan FS, Filetti S, et al.: *Clinical experience with a human thyroid cell bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulin. J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:332-333
- 74) Davies TF, Platzer M, Schwartz A, Friedman E: *Functionality of thyroid stimulating antibodies assessed by cryopreserved human thyroid cell bioassay. J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1021-1026
- 75) Ischihara T, Waseda N, Ikekubo K, Kuroda K, Akamizu T, Mori T: *A predicted case with neonatal transient hypothyroidism due to blocking type thyrotropin binding inhibitor immunoglobulins(TBII). Endocrinol Jpn* 1985; 32:189-194
- 76) Takasu N, Naka M, Mori T, Yamada T: *Two types of thyroid function-blocking antibodies in autoimmune atrophic thyroiditis and transient neonatal hypothyroidism due to maternal IgG. Clin Endocrinol* 1984;21:345-355