

Graves병에서 Thionamide 치료시 관해 여부에 연관한 TSH 수용체 항체의 변동에 관한 연구*

경상대학교 의과대학 내과학교실

이 종 석 · 서 봉 관 · 정 순 일

= Abstract =

Decrease of Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulin (TBII) in Sera of Graves' Disease Patients Related with Remission Induced by Thionamide Regimens

C.S. Lee, M.D., B.K. Seo, M.D. and S.I. Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeong Sang National University

Serum TBII measured by radioreceptor assay using ¹²⁵I-bovine TSH and porcine thyroid well membrane was checked before, 6 months and 12 months after initiation of thionamide regimens in 63 Graves' disease patients and was related with their remission state.

1) A significant difference ($p < 0.01$) in pre-treatment TBII was noted between the remitted [N=45, TBII $40.9 \pm 18.2\%$ (mean \pm S.D)] and the unremitted (N=18, TBII $64.1 \pm 15.3\%$) groups.

2) After 6 months of therapy, TBII were significantly decreased in both groups (to $20.2 \pm 10.3\%$ and to $45.2 \pm 16.3\%$, $p < 0.05$ for each group)

3) At 12th month, TBII activities were not significantly decreased compared to the 6th month levels in both groups.

4) 3 of the 58 patients who were initially TBII positive (over 15%) converted negative. All the 3 belonged to the remitted group.

5) No significant differences were seen in initial and posttreatment TBII levels between propylthiouracil treated (N=36) and methimazole treated (N=27) cases.

with above mentioned results, we observed that the TBII decreased significantly with 6 months of thionamide therapy and concluded that the pretreatment measurement of serum TBII may be clinically useful in predicting the response to thionamide regimen in the treatment of Graves' disease.

서 론

갑상선세포내 갑상선자극호르몬수용체에 대한 자가항체 (TSH 수용체항체)는 Graves 병을 위시한 자가면역성 갑상선질환의 병인으로 인정되고 있으며^{1,2)} Graves병 환자의 대부분에 혈청내에서 검출되고³⁾ 관해상태에 이르면 그 활성도가 감소하는 것으로 알려지고 있다⁴⁻⁶⁾.

TSH 수용체항체는 현재 사용되고 있는 측정방법에 따

라 배양된 갑상선세포에 환자의 혈청 또는 IgG를 가하여 배양액내의 cyclic AMP 생성량을 측정할 경우 이를 thyroid stimulating antibody (TSAb)^{7,8)}, 갑상선세포에 대하여 ¹²⁵I-bovine TSH와 환자의 혈청 또는 IgG를 경쟁결합시켜 ¹²⁵I-bovine TSH가 유리되는 양을 측정할 때 이를 thyrotropin binding inhibiting immunoglobulin (TBII)^{9,10,11)}라 칭하고 있다. 즉 이들은 TSH 수용체항체를 측정함에 있어 갑상선세포자극능과 TSH와의 경쟁적 결합능을 각각 측정한 것으로 이들이 동일한 항체인가에 대하여는 아직 확정된바 없으나 TSH 수용체항체는 이질적인 항체들의 복합체로 추정되고 있으며^{6,12)} 자가

*이 논문은 1986년도 문교부 학술연구 조성비로 연구되었음.

Table 1. Clinical and Laboratory Findings of Patients before Thionamide Therapy

Groups	Total	PTU group	MTZ group
No. of subjects	63	36	27
Age	33 ± 9	32 ± 11	34 ± 9
Sex (M/F)	4/59	2/34	2/25
Exophthalmos (yes/no)	24/39	14/22	10/17
T3 (mg/dl)	317 ± 99	332 ± 109	304 ± 98
T4 (ug/dl)	21.3 ± 7.7	22.4 ± 6.1	18.2 ± 4.8
TBII (%) before Tx	48.9 ± 10.4	53.4 ± 7.7	48.3 ± 12.2

Values given are mean ± S.D. All mean values are not significantly different between two groups.

면역성 갑상선질환 중 Graves병에서는 갑상선세포를 자극하고 일차성점액수종의 경우 소위 차단항체(blocking antibody)로 작용하는 것¹³⁾은 TSH 수용체항체의 복합적인 측면을 보여주는 것이라고 할 수 있다.

Thionamide요법은 현재 Graves병 치료에 있어 주종으로 사용되고 있으나 그 치료효과 또는 관해율(25~60%^{14,15)}의 문제와 Graves병 자체의 만성적 경과, 혼란 재발의 문제로 치료에 대한 반응을 예측하거나 치료종료시점을 결정하는 데 어려움이 많다^{16,17)}. 저자들은 69명의 Graves병 환자에게 thionamide계 약물 즉 propylthiouracil (PTU) 또는 methimazole (MTZ)를 투여하고 radioreceptor assay에 의한 TBII 활성도와 관해상태를 위시한 임상적 지표를 12개월 이상 추적관찰하여 다음과 같은 성적을 얻어 이에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1985년 1월부터 11월까지 경상대학교병원과 지방공사 진주의료원을 방문하였던 Graves병 환자를 대상으로 하였으며 치료의 전력이 있는 환자는 제외하였다. Graves병의 진단을 특징적인 임상증상, 방사면역측정법에 의한 혈청 총 thyroxine(T₄), 총 triiodothyronine (T₃) 및 방사성동위원소 갑상선주사소견에 의하였다. 69예의 대상중 치료도중에 소양감의 발현등의 이유로 약제를 변경한 6예를 제외한 63예에서 36예는 PTU 300~400 ml/일, 27예는 MTZ 30~40 mg/일로 치료를 시작한 후 같은 약제로 계속 치료하면서 증상의 변화에 따라 투여량을 조절하였다. PTU 투여예와 MTZ 투여예간에는 치료전 제반임상적 및 검사소견에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

치료시작후 12개월 이내에 PTU 100 mg 이하 또는

Table 2. Number of Patients Remitted on Maintenance Dose of Thionamides

	At 6th month	At 12th month
PTU group (n=36)	23 (63.9%)	26 (72.2%)
MTZ group (n=27)	16 (59.3%)	19 (70.4%)
Total (n=63)	39 (61.9%)	45 (71.1%)

MTZ 10 mg 이하의 유지용량으로 임상적인 관해상태를 유지할 수 있었던 예들을 관해군(remitted group), 12개월 이후에도 유지용량 이상의 용량이 필요하거나 증상의 악화 또는 재발이 있었던 예들을 비관해군(unremitted group)으로 분류하였다.

치료시작전 및 시작후 6개월과 12개월에 제반 임상적 및 검사지표를 추적하였는데 T₃, T₄는 Abbott사의 방사면역측정 kit, TSH는 Daiichi사의 방사면역측정 kit를 사용하여 측정하였고, TBII는 TSH-radioreceptor assay kit(RSR사)를 사용하여 환자의 혈청이 ¹²⁵I-bovine TSH와 돼지 갑상선세포막 TSH 수용체와의 특이적 결합을 억제하는 유리 ¹²⁵I-bovine TSH의 백분율을 측정하였으며 15% 이상을 양성으로 판정하였다.

통계검정은 Student-t 검정과 X² 검사를 사용하였고 통계학적 유의성은 P<0.05를 기준으로 하였다.

결 과

1. Thionamide 치료에 따른 관해율

대상 63예에서 치료시작후 6개월에서의 관해율은 61.9%, 12개월에서는 71.1%였으며 사용약제에 따른 관해율의 차이는 없었다(Table 2).

Table 3. Changes in TBII Activity (%) with Thionamide Therapy

Groups	Before therapy	At 6th month	At 12th month
Patients remitted in 12 Mo.	40.9 ± 18.2	20.2 ± 10.3	18.2 ± 9.3
Patients unremitted in 12 Mo.	64.1 ± 15.3	45.2 ± 16.3	38.6 ± 17.1

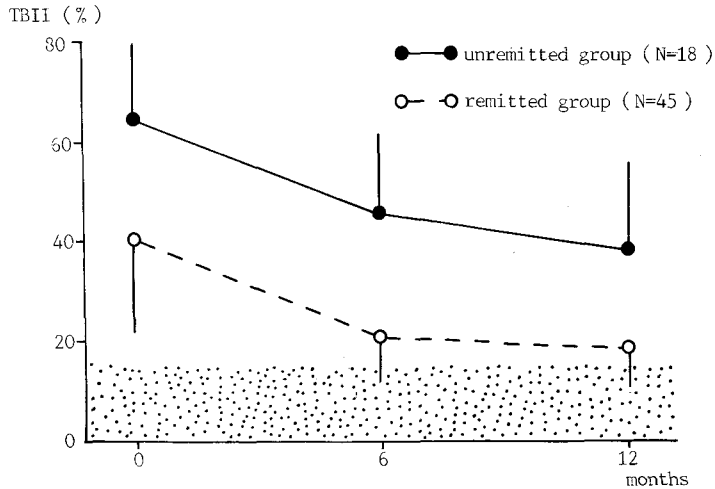


Fig. 1. Changes in TBII activity during thionamide therapy.
* P < 0.05, ** P < 0.01 between two groups by Student t-test.
Dotted area represents normal range.

2. 관해군과 비관해군 간의 TBII 활성도의 차이

관해군(45예)의 치료전 TBII는 40.9±18.2%(평균±표준편차)로 비관해군(18예)의 64.1±15.3%에 비해 유의하게 낮았다(P<0.01). 치료시작후 6개월에 양군 모두 유의하게 감소하였으며(P<0.05) 12개월후에도 계속 감소하는 양상을 보였으나 6개월후의 활성도에 비하여는 유의하지 않았다(Table 3, Fig. 1).

치료시작전 TBII 양성(15% 이상)이었던 58예중 3예(5.2%)에서 음성으로 전환하였는데 모두 관해군에 속한 예였고 치료후 6개월 후에 1예, 12개월 후에 2예였다.

3. Thionamide의 종류에 따른 TBII 활성도의 변화

치료후 TBII의 감소양상은 PTU 투여군과 MTZ 투여군에서 비슷한 양상을 보였다. 6~12개월간의 변화에서 PTU 투여군의 감소가 조금 현저한 듯하였으나 통계

학적 유의성은 없었다(Fig. 2).

고 안

Graves 병의 치료에 있어 thionamide 요법이 아직 주종이라 할 수 있는데 그 작용기전은 갑상선호르몬합성과정에서 thyroperoxidase를 억제하여 옥소의 유기화 또는 coupling을 억제하는 것으로 알려졌으나 근간 thionamide가 갑상선에서의 자가면역반응을 억제한다고 하는 증거들이 제시되고 있어 주목받고 있다¹⁷⁻²⁰. 그러나 thionamide의 항갑상선작용이 면역억제기전에 의한 것인지는 아직 의문이 많다^{21,22}. Thionamide의 치료에 반응하는 환자에서는 투여후 수일내지 1~2주부터 증상의 현저한 호전을 보이지만 총괄적인 관해율은 보고자에 따라 25~60%로 매우 다양하므로 치료전에 thionamide에 대한 반응을 예측하거나 관해상태에 도달한 후 치료종료의 시점을 결정하는 것은 임

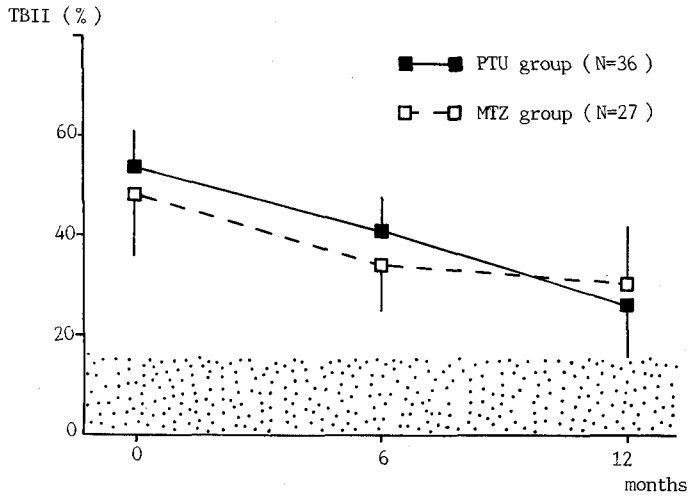


Fig. 2. Changes in % of TBII before and during antithyroid therapy in PTU and MTZ groups. Dotted area represents normal range.

상적으로 중요하다고 생각된다. 종래에는 갑상선종대의 크기, 안구돌출여부, thyrocardiac disease의 병발여부 및 TRH시험 등이 이의 지표로 되어 왔으나 새로운 정량적 지표로서 TSH 수용체항체를 측정하여 예후 또는 재발가능성을 예측하려 시도되고 있다^{5,24}. 본 연구에서 thionamide 치료전의 TBII는 관해군에서 비관해군에 비해 유의하게 낮았는데($P < 0.01$), 이는 임등¹⁸의 보고와 유사하였으며 치료전의 TBII 측정은 치료후의 예후를 예측하는데 도움이 될 것으로 생각되었다. 문등⁵은 TBII 양성인 Graves병 환자에서 thionamide 치료후 9개월까지 TBII가 유의하게 감소한다고 보고하였으며 본 연구에서는 관해군과 비관해군 모두에서 치료후 6개월의 TBII는 치료전에 비해 유의하게 감소하였으나 12개월후의 TBII는 6개월후에 비해 유의한 변화가 없었다. 이와 같은 결과들은 thionamide 치료후 초기 수개월동안 TBII가 감소하고 있음을 보이는데 TBII의 감소와 임상적관해간의 시차적 또는 인과적 관계를 밝히는 데는 치료개시후 더 짧은 시간간격으로 각종 임상적지표와 TBII의 변화를 연관시켜 조사하는 것이 필요할 것으로 생각되었다.

본 연구에서 관해군과 비관해군간에 치료전의 TBII에는 유의한 차이가 있었으나 6개월 간격의 추적검사에서 TBII의 감소하는 양상은 양군간에 차이가 없었다. 이 양상이 thionamide가 관해의 정도에 관계없이 TSH 수용

체항체의 생성을 억제하는 것인지, TBII의 감소가 Graves병의 자연적 경과로 나타나는 것인지 또는 Wenzel등²³이 시사하는 바와 같이 치료에 의한 경과호전에 따른 effect인지를 구별하기 위하여는 향후 증상이 경미하지만 전형적인 Graves병 환자들에서 thionamide 이외의 약물들로 치료한 예들과 thionamide로 치료한 예들에서 단기간 만이라도 짧은 시간간격으로 TSH 수용체항체를 측정하여 비교검토함으로써 일부 해답을 얻을 수 있을 것으로 사료되었다.

연구기간 중 치료전 TBII 양성(TBII 활성도 15% 이상)이었던 58예중 3예(5.2%)가 음성으로 전환하였는데 모두 치료전 갑상선종대가 경미하였고 1예에서만 경미한 안구돌출이 있었다. 이는 문등⁵의 34.1%에 비해 매우 낮았으나 Graves병의 만성적 양성을 고려할 때 TBII의 음성전환율은 더욱 장기간 추적검사를 보아야 할 것으로 생각되었다.

결 론

저자들은 63예의 Graves병 환자에게 thionamide를 투여하면서 치료전, 치료후 6개월 및 12개월에 radioreceptor assay에 의한 TSH 수용체항체(TBII)와 임상적인 관해여부를 연관시켜 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 치료전 TBII활성도는 관해군(45예)에서 $40.9 \pm 18.2\%$ 로 비관해군(18예)의 $64.3 \pm 15.3\%$ 에 비해 유의하게 ($P < 0.01$) 낮았다.

2) 치료시작후 6개월에서의 TBII 활성도는 치료전에 비해 양군 모두 유의하게 ($P < 0.05$) 감소하였다.

3) 치료시작후 12개월에서의 TBII활성도는 6개월후에서의 활성도에 비해 양군 모두 감소하는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

4) 치료전 TBII양성 58예중 3예(5.2%)에서 TBII가 음성으로 전환하였으며 3예 모두 관해군에 속하는 예였다.

5) 투여한 thionamide의 종류에 따른 TBII활성도의 변화에는 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로서 Graves병 환자 혈청내의 TBII는 thionamide 치료 후 6개월에 유의하게 감소함을 관찰하였으며 치료전 TBII의 측정은 치료에 대한 반응을 예측하는데 유용할 것으로 생각되었다. 치료과정 중의 TBII 활성도의 감소의 의미는 더욱 자세한 추사로 평가해야할 것으로 생각되었다.

REFERENCES

- 1) Burman KD, Baker JR Jr: *Immune mechanisms in Graves' disease. Endocr Rev* 6:183, 1985
- 2) 조보연 : 갑상선질환의 자가면역성 병인론. 대한의학 협회지 28:713, 1985
- 3) Raines KB, Baker JR, Jr, Lukes YG, Wartofski L, Burman KD: *Antithyrotropin antibodies in the sera of Graves' disease patients. J Clin Endocrinol Metab* 61:217, 1985
- 4) Zakarija M, Mckenzie JM, Banovac K: *Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody. Ann Intern Med* 83:28, 1980
- 5) 문대혁, 서교일, 조보연, 고창순, 민현기, 이문호 : Graves병 환자에서 항갑상선제 투여에 의한 TSH 수용체 항체의 변동에 관한 연구. 대한내과학회지 제30권 제5호 300, 1986
- 6) 고창순 : 자가면역성 갑상선질환에서 TSH 수용체 항체의 역할에 관한 연구. 대한핵의학회지 제20권 제2호 85, 1986
- 7) Endo K, Kasagi K, Konishi J, Ikebuko K, Okuno T, Takeda Y, Mori T, Torizuka K: *Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulin in patient's with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab* 46:734, 1987
- 8) 조보연, 고창순, 이문호 : 자가면역성 갑상선질환에서 갑상선자극호르몬 결합억제 면역글로불린 측정의 임상적 의의. 대한내과학회지 제28권 제3호 299, 1985
- 9) Kasagi K, Konishi K, Arai K, Misaki T, Iida Y, Endo K, Torizuka K: *A sensitive and practical assay for thyroid-stimulating antibodies using crude immunoglobulin fractions precipitated with polyethylene glycol. J Clin Endocrinol Metab* 62:855, 1986
- 10) 조보연, 송영기, 이홍규, 고창순, 민현기, 이문호 : Graves 병에서 백색갑상선세포(FRTL-T)를 이용한 갑상선 자극항체의 측정. 대한내과학회지 제34권 제2호 183, 1988
- 11) Kasagi K, Konishi J, Iida Y, Tokuda Y, Arai K, Endo K, Torizuka K: *A sensitive and Practical assay for thyroid-stimulating antibodies using FRTL-5 thyroid cells. Acta Endocrinol* 115:30, 1987
- 12) Carayon P, Adler G, Roulier R, Lissitzky A: *Heterogeneity of the Graves' immunoglobulins directed toward the thyrotropin receptor-adenylate cyclase system. J Clin Endocrinol Metab* 56:1202, 1983
- 13) Konishi J, Iida Y, Kasagi K, Misaki T, Nakashima T, Endo K, Mori T, Shinpo S, Nohara Y, Matsuura N, Torizuka K: *Primary myxedema with thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulins. Ann Intern Med* 103:26, 1985
- 14) Shizume K: *Long term antithyroid therapy for Graves' disease. Endocrinol Jpn* 25:377, 1978
- 15) Wartofski L: *Low remission after therapy for Graves' disease. JAMA* 226:1083, 1973
- 16) Weetman AP, McGregor AM, Hall R: *Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves' disease. Clin Endocrinol* 21:163, 1984
- 17) 임성희, 조보연, 이홍규, 고창순, 민현기, 이문호 : Graves 병에서 항갑상선제 장기치료후 예후인자로서의 TSH 수용체항체와 TRH 자극시험. 대한내과학회 잡지 제33권 제1호 44, 1987
- 18) Pinchera A, Liberti P, Martino E, Fenzi GE, Grasso L, Rovis I, Baschieri L: *Effects of antithyroid therapy on LATS and the anti-thyroglobulin antibodies. J Clin Endocrinol Metab* 29:231, 1969
- 19) MacGregor AM, Peterson MM, McLachlan SM, Rooke P, Smith BR, Hall R: *Carbimazole and auto-immune response in Graves' disease. N Engl J Med* 303:302, 1980
- 20) Totterman TH, Karlsson FA, Bengtsson M, Mendel-Hartvig I: *Induction of circulating suppressor-like T cells by methimazole therapy for Graves'*

- disease. N Engl J Med 316:15, 1984*
- 21) 김명덕, 임성희, 이동수, 조보연, 이홍규, 고창순, 서은희, 김철우, 김용일 : 마우스의 실험적 갑상선염에 대한 *methimazole*의 면역억제효과에 관한 연구. 대한내과학회지 제32권 제1호 20, 1987
- 22) Jansson R, Dahlberg PA, Johnsson H, Lindstorm B: *Intrathyroidal concentration of methimazole in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 57:129, 1983*
- 23) 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, 1984*
- 24) 윤세진, 성인환, 노홍규, 이복희 : 항갑상선제로 치료한 Graves씨 병의 예후에 관한 고찰. 대한내과학회지 제28권 460, 1985
-