

# Graves 病에 있어 Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS)에 관한 研究

서울大學校 醫科大學 內科學教室

金 東 燮 · 高 昌 舜 · 李 文 鎬

==Abstract==

## Comparative Study on the Long-Acting Thyroid Stimulator in Graves' Disease

Dong-Sup Kim M.D., Chang soon Koh M.D. and Munho Lee. M.D.

*Dept. of Internal Medicine, Collage of Medicine, Seoul National University*

In order to study the role of LATS in the pathogenesis of the Graves' disease, the serum activity of the LATS was determined by the bioassay of the modified McKenzie method. The subjects examined in the study consisted of 76 individuals including 12 cases of normal control, 54 cases with typical Graves' disease and 10 cases of chronic thyroiditis. The data observed in the patients with the Graves' disease were analyzed in comparison with the clinical features, laboratory findings, and responsiveness to the treatment.

The results obtained are as follows:

1. None of the subjects which did not have the Graves' disease showed a positive LATS activity, except one case with the chronic thyroiditis.
2. Twenty-two out of the 54 cases with the Graves' disease showed positive results for LATS (40.7%). The positivity was significantly higher in the patients who had been treated with anti-thyroid regimen but still showed hyperthyroidism than in the patients who had not been treated.
3. The activity of LATS was gradually decreased or even became absent as the hyperthyroidism was corrected after the treatment.
4. No significant difference was noticed in age & sex between the positive and negative groups of LATS.
5. There was no evidence of significant correlation between the LATS activity and clinical features.

### I. 緒 論

Graves 病의 原因에 對하여서는 여러가지 假定이 提示되고 있으나, 이렇다 할 決定論은 아직 없는 것 같다. 1956년에 Adams와 Purves<sup>1)</sup>가 Graves 病을 가진 患者의 血清에서 非正常的인 甲狀腺 刺戟 物質이 存在한다는 것을 報告한 以來, 現在는 이 物質을 Long-

Acting Thyroid Stimulator (LATS)라고 命名<sup>2)</sup>하고, 이의 意義에 對하여 많은 研究가 進行되어 왔다.

Adams<sup>3)</sup>는 Graves 病의 原因을 LATS라고 結論지었다. 그러나 Graves 病 以外의 甲狀腺 疾患에서도 LATS가 發顯된다는 많은 報告<sup>18, 22)</sup>가 있어 Adams의 主張이 쉽게 받아들여지지 않았다.

한편 McKenzie等<sup>15)</sup>은 Graves 病의 治療經過中 症狀이 사라지면 많은 患者에서 血清의 LATS 活性도 사라

지는 것을觀察하고, LATS는 Graves病의原因이 아니라, Graves病의活動性的程度와密接한關係가 있는物質이라고推測하였다.

其後 LATS는 甲狀腺에 對한 自己免疫抗體라는推測<sup>8,23)</sup>을 하게 되었고, 사실 LATS는 IgG로서 一般의인抗體로서의性質을 確認하게 되었으며<sup>33)</sup>, 이와같이 LATS가 抗體임은 틀림없는事實로 믿어지게 되었다.

이에 著者는 Graves病을 中心으로 하여 LATS의 活性化를 測定하여 Graves病과의 有關性和 治療經過에 따라 어떻게 變化하는가를 觀察하고, LATS陽性患者群과 陰性患者群 사이에 理學的 所見, 臨床症勢 및 各甲狀腺機能檢査上 有意한 差異가 있는가를 比較 觀察하여 소기의 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 對象 및 方法

### 1. 觀察對象

1972年 10月 부터 1973年 9月 사이에 서울大學校 醫科大學 附屬病院 同位元素 診療室에 紹介되어 온 患者로서 臨床의으로 典型的인 Graves病으로 간주되는 54名과, 만성갑상선염을 가진 10名과, 本 同位元素 診療室에 勤務하는 健康한 正常人 12名을 對象으로 하였다.

Graves病을 가진 54名 中 34名은 治療를 받지 않은 患者였고, 12名은 治療를 받은 後 如前히 甲狀腺機能亢進을 가진 患者였으며, 8名은 治療後 機能亢進이 없어진 患者였다. Graves病 以外의 甲狀腺 疾患을 가진 10名은 慢性 甲狀腺炎이었다.

Graves病의 診斷은 광범한 甲狀腺 肥大를 同伴한 機能亢進症을 가진 患者를 主로 하고 眼球症狀이나 皮膚症狀는 考慮하지 않았다. 其他 詳細한 理學的 所見과 臨床症勢를 觀察하는 한편, 甲狀腺 疾患 診斷시에 施行되는 甲狀腺의  $^{99m}\text{Tc}$  攝取率,  $^{131}\text{I}$ -24 時間攝取率과  $^{125}\text{I}$ - $\text{T}_3$  resin 攝取率, 血清  $\text{T}_4$ 值와  $\text{T}_7$ 值(free  $\text{T}_4$  index) 및 基礎代謝率을 檢査하였던 患者群을 대상으로 하였다.

### 2. 檢査方法

理學的 所見: Graves病에서 特異的인 所見인 60 mmHg 以上の 넓은 脈壓域, 每分當 100回 以上の 頻脈症, 손떨림, Hartel's exophthalmometer 에 依하여 測定된 15 mm 以上の 眼球突出症, 따뜻한 皮膚 等を 觀察하고 具等<sup>52)</sup>이 採擇한 各 理學的 所見에 對하여 1點씩 더하는 評點制를 引用하였다.

臨床症勢: 對象者가 呼訴하는 臨床症勢인 食慾增進, 空腹感, 排便不順, 呼吸困難, 頸部不便, 心悸亢進, 神經過敏, 發汗, 熱不耐性, 月經不順, 體重減少 等 12項目을 擇하고 위와 같은 評點制를 引用했다.

甲狀腺 機能檢査:

(1) 甲狀腺  $^{99m}\text{Tc}$  攝取率: 1 m Ci의  $^{99m}\text{Tc}$  靜注한 30分 後 甲狀腺으로 부터 30 cm의 距離에서 I.A.E.A. type의 collimator를 使用하여 甲狀腺의  $^{99m}\text{Tc}$  攝取率 測定을 하였다.

이때 投與된  $^{99m}\text{Tc}$ 의 全放射能의 測定은 亦是 I.A.E.A. type의 neck phantom을 使用하여 같은 距離에서 測定하였으며, body back ground의 測定은 甲狀腺 前面에 鉛板(20×20×1.5 cm) filter를 두고 計測하였다.

(2) 甲狀腺  $^{131}\text{I}$ -24時間 攝取率: 50  $\mu\text{Ci}$ 의  $^{131}\text{I}$ 을 經口 投與한 24時間 後에 甲狀腺으로 부터 30 cm의 距離에서 I.A.E.A. type의 collimator를 使用하여 甲狀腺의  $^{131}\text{I}$ 의 攝取率을 測定하였다.

全放射能의 測定은  $^{99m}\text{Tc}$ 과 같은 方法이었다.

(3)  $^{125}\text{I}$   $\text{T}_3$  resin 攝取率: 被檢者의 肘靜脈에서 採取한 約 5 ml의 血清을 2,000 rpm로 5分間 遠心 分離하여 얻어진 血清 約 1 ml를 double sample을 만들어 poly-propylene 試驗管에 넣고 여기에 kit內에 있는 triomet syringe의  $^{125}\text{I}$ 을 添加한 뒤 곧 樹脂 sponge를 넣고 sponge內의 空氣를 排除한 후 25°C에서 한 時間 동안—그 동안의 全體의 放射能을 測定한다—놓아 둔다. 다음 aspirator로 內容物을 없애고 蒸溜水 4~5 ml를 添加하여 plunger로 4~5回 sponge를 누른 후 다시 aspirator로 除去하였다. 이 같은 洗滌操作을 세번 되풀이 한 後 樹脂 sponge의 放射能을 다시 計測하여 全體 放射能值와의 百分率을  $^{125}\text{I}$   $\text{T}_3$  resin 攝取率로 하였다.

(4) 血清  $\text{T}_4$ 值: 採取된 約 5 ml의 血液을 2,000 rpm로 5分 동안 遠心 分離하여 얻어진 血清 約 1 ml를 double sample로 하여 ethanol 2 ml가 들어 있는 試驗管에 넣고 다시 5分間 遠心 分離하여 그 上層液 0.5 ml를 poly-propylene 試驗管에 넣고 45°C가 넘지 않는 溫水槽에서 窒素 gas를 通過시켜 乾燥시켰다. 여기에  $^{125}\text{I}$  TBG 1 ml를 섞어 室溫에 10分, 冷藏庫에 5分 동안 넣어 두었다가 樹脂 sponge를 넣어 plunger로 sponge를 눌러 空氣를 뽑은 다음 4°C의 冷藏庫에 30分 동안 두었다가 그 放射能을 計測하고 30分間 放置한 후 aspirator로 內容物을 뽑은 다음 蒸溜水 4~5 ml를 넣어 plunger로 4~5회를 sponge를 누른 후 除去

하였다. 이런 洗滌操作을 세번 되풀이 한 다음 sponge의 放射能을 計測하여 全體放射能值과의 百分率을 樹脂綿의 攝取率로 하고 이 값을 ethanol의 純度에 따라 달라지는 抽出系數로서 補正하여 미리 作成된 標準曲線에서 血清 T<sub>4</sub>值을 求하였다.

(5) T<sub>7</sub> (free T<sub>4</sub> index): 얻어진 血清 T<sub>4</sub>值과 <sup>125</sup>I T<sub>3</sub> resin 攝取率의 相乘積을 T<sub>7</sub>으로 하였다.

(6) 基礎代謝率: 아침에 空腹狀態인 患者를 조용한 測定室에서 적어도 30分 以上 充分히 休息시킨 후 安靜된 狀態에서 Metabolator를 使用하여 測定하였다.

LATS의 生物學的 檢査: 檢査方法은 McKenzie<sup>20)</sup>의 方法을 改良하여 實施하였다. 即

(1) 20~25gm의 생쥐를 14日 동안 低沃素食을 시

(2) 15日째, <sup>131</sup>I 10 μCi를 腹腔內 注射하고, 이어서 L-thyroxine 10 μg을 腹腔內 注射한다. 以後에는 低沃素食을 시키는 代身 0.12% desiccated thyroid를 포함한 食事を 시킨다.

(3) 17日째, L-thyroxine 10 μg을 腹腔內 注射한다.

(4) 19日째, 생쥐의 眼球 뒷 쪽을 穿刺하여 0.1 cc의 對照血液을 얻고, 이어서 0.5 cc의 患者의 血清을 꼬리에 靜注한다(한 患者에 對하여 各各 4마리의 생쥐를 使用함). 患者의 血清을 注射한 2 및 9時間 後에 各各 0.1 cc의 血液을 採取하여, scintillation counter로 計測하고, 9時間值가 2時間值 보다도 월등히 높은 것을 확인 한 다음, 對照血液과 9時間 後의 血液과 計測 數와의 比例關係를 反應係數라고 하고 다음 式에 依하여 計算한다.

$$\text{反應係數} = \frac{CPm_9 - CPm_b}{CPm_0 - CPm_b} \times 100$$

CPm<sub>b</sub>: back ground

CPm<sub>0</sub>: 對照血液 count

CPm<sub>9</sub>: 9時間 後 血液 count

LATS 陽性的 判定은 다음의 基準에 따랐다.

輕陽性: ① 1마리에서 單 200% 以上의 反應係數

② 2마리 以上에서 150~200%의 反應係數

中陽性: 2마리 以上에서 200~300%의 反應係數

強陽性: 2마리 以上에서 300% 以上의 反應係數

### Ⅲ. 成 績

Graves病을 中心으로 하여 各種 甲狀腺機能檢査, 各理學的 所見 및 LATS의 生物學的 測定을 實施하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

#### 1. 年齡 및 性別分布

Graves病에서 LATS의 陽性인 患者와 陰性인 患者 사이의 年齡 및 性別分布는 Tabel 1 및 Fig. 1에서 보는 바와 같았다.

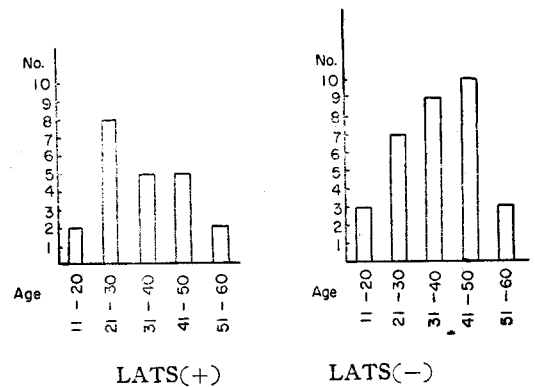


Fig. 1. Age and sex distribution in Graves' disease between LATS(+) and LATS(-) cases.

Table 1. Age and sex distribution in Graves' disease between LATS (+) and LATS (-) cases.

| Age (year) | LATS(+)  |           |            | LATS(-)  |           |            |
|------------|----------|-----------|------------|----------|-----------|------------|
|            | Male     | Female    | Total      | Male     | Female    | Total      |
| 11~20      |          | 2         | 2          |          | 3         | 3          |
| 21~30      | 2        | 6         | 8          | 2        | 5         | 7          |
| 31~40      | 1        | 4         | 5          | 4        | 5         | 9          |
| 41~50      |          | 5         | 5          |          | 10        | 10         |
| 51~60      |          | 2         | 2          | 1        | 2         | 3          |
| 61~        |          |           |            |          |           |            |
| Total (%)  | 3 (13.6) | 19 (86.4) | 22 (100.0) | 7 (21.9) | 25 (78.1) | 32 (100.0) |

Table 2-1. Laboratory findings and LATS activity in Graves' disease  
(pretreatment group)

| Case | Age | Sex | Diagnosis | <sup>99m</sup> Tc uptake (%) | <sup>131</sup> I uptake (%) | <sup>125</sup> I-T <sub>3</sub> resin uptake (%) | Serum T <sub>4</sub> (μg/dl) | T <sub>7</sub> (free T <sub>4</sub> index) | BMR (%) | LATS activity |
|------|-----|-----|-----------|------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------|--|---------|---------------|
| 1    | 39  | M   | G+        | 53.3                         | 75.0                        | 53.1   | 25.0                         | 13.2                                       | +30     | —             |
| 2    | 34  | F   | G+        |                              | 80.0                        | 45.0   | 17.8                         | 2.9  | +5      | —             |
| 3    | 47  | F   | G+        |                              | 76.3                        | 76.6   | 25.0                         | 19.1                                       | +65     | —             |
| 4    | 36  | F   | G+        |                              | 72.4                        | 38.2   | 23.0                         | 8.7  | +9      | —             |
| 5    | 20  | F   | G+        | 12.3                         | 62.9                        | 45.8   | 16.9                         | 7.7  | +1      | —             |
| 6    | 25  | M   | G+        |                              | 16.4                        | 68.7   |                              |  |         | —             |
| 7    | 28  | F   | G+        |                              | 74.2                        | 51.7   | 25                           | 12.7                                       | +15     | —             |
| 8    | 36  | F   | G+        |                              | 81.4                        | 59.7   | 25                           | 14.9                                       | +16     | —             |
| 9    | 42  | F   | G+        | 23                           | 71.6                        | 48.8   | 10.0                         | 4.9  | +13     | —             |
| 10   | 14  | F   | G+        | 51.4                         | 62.5                        | 57.8   | 25.0                         | 15.2                                       | +45     | —             |
| 11   | 43  | F   | G+        |                              | 59.2                        | 67.4   | 18.0                         | 12.1                                       | +57     | —             |
| 12   | 33  | M   | G+        | 17.5                         | 58.3                        | 40.6   | 25.0                         | 10.1                                       | +2      | —             |
| 13   | 57  | F   | G+        |                              | 79.5                        | 38.5   | 25.0                         | 9.6  | +35     | —             |
| 14   | 55  | M   | G+        |                              | 75.5                        | 49.2   | 23.5                         | 11.6                                       | +35     | —             |
| 15   | 41  | F   | G+        |                              | 57.0                        | 30.0   | 14.5                         | 4.4  | +7      | —             |
| 16   | 28  | F   | G+        |                              | 57.5                        | 39.6   | 13.0                         | 5.1  | +27     | —             |
| 17   | 33  | F   | G+        |                              | 75.0                        | 58.5   | 25.0                         | 14.6                                       | +29     | —             |
| 18   | 52  | F   | G+        |                              | 67.5                        | 52.5   | 25.0                         | 13.1                                       | +34     | —             |
| 19   | 21  | F   | G+        | 28.1                         | 70.7                        | 56.0   | 25.0                         | 14.0                                       | +37     | —             |
| 20   | 47  | F   | G+        | 49.5                         | 65.8                        | 60.1   | 25.0                         | 15.0                                       | +33     | —             |
| 21   | 15  | F   | G+        |                              | 82.0                        | 46.1   | 25.0                         | 11.5                                       | +30     | —             |
| 22   | 60  | F   | G+        |                              | 66.8                        | 64.7   | 14.0                         | 9.0  | +20     | +             |
| 23   | 49  | F   | G+        | 27.9                         | 43.3                        | 57.9   | 20.5                         | 14.8                                       | +39     | +             |
| 24   | 47  | F   | G+        | 40.9                         | 66.7                        | 60.9   | 25.0                         | 15.2                                       | +53     | +             |
| 25   | 36  | F   | G+        |                              | 79.3                        | 50.0   | 25.0                         | 12.5                                       | +44     | +             |
| 26   | 28  | M   | G+        |                              | 81.5                        | 59.9   | 25.0                         | 14.9                                       | +23     | ++            |
| 27   | 39  | F   | G+        |                              | 83.5                        | 54.3   | 5.0                          | 13.5                                       | +56     | ++            |
| 28*  | 27  | F   | G+        | 6.9                          | 1.8                         | 33.2   | 9.8                          | 3.2  | +10     | ++            |
| 29   | 15  | F   | G+        | 55.0                         | 70.0                        | 60.5   | 25.0                         | 14.8                                       | +19     | ++            |
| 30   | 50  | F   | G+        |                              | 80.9                        | 44.7   | 25.0                         | 11.9                                       | +44     | +++           |
| 31   | 50  | F   | G+        | 37.0                         | 75.5                        | 61.5   | 25.0                         | 13.4                                       | +44     | +++           |
| 32   | 49  | F   | G+        | 45.4                         | 65.9                        | 68.8   | 25.0                         | 11.6                                       | +23     | +++           |
| 34   | 23  | F   | G+        |                              | 67.8                        | 56.6   | 15.7                         | 8.8  | +39     | +++           |

Note: ① G+; active Graves' disease, ② G-; inactive Graves' disease, ③ —; negative,

④ +; slight positive,

⑤ ++; moderate positive,

⑥ +++; strong positive,

⑦ in follow-up cases, each sample consider one case number.

\* Clinically hyperthyroidism

即 20~40歲의 患者가 많았으며, LATS陽性이 81.8 % (22名 中 18名) 이었고, 陰性이 81.4% (32名 中 26名) 으로서 一般的인 Graves病 患者의 年齡分布와 같 은 경향이었다.

性別 差는 LATS陽性 群에서 女性이 86.4% (22名

中 19名) 및 男性이 13.6% (22名 中 3名) 이었고, 陰性 群에서 女性이 78.1% (32名 中 25例) 및 男性이 21.9% (32名 中 7名) 으로서 양자 모두 一般的인 Graves病 患者의 性別分布와 같은 傾向이었다.

Table 2-2. Laboratory findings and LATS activity in Graves' disease  
(still active group after treatment)

| Case | Age | Sex | Diagnosis | treatment        | Duration from treatment | <sup>99m</sup> Tc uptake (%) | <sup>131</sup> I uptake (%) | <sup>125</sup> I-T <sub>3</sub> Resin uptake (%) | Serum T <sub>4</sub> (μg/dl) | T <sub>7</sub> (free T <sub>4</sub> index) | BMR (%) | LATS activity |
|------|-----|-----|-----------|------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------|--|---------|---------------|
| 35   | 28  | M   | G+        | <sup>131</sup> I | 4 m                     |                              |                             | 34.6   | 7.2                          |  |         | —             |
| 36   | 25  | F   | G+        | MZ               | 12 m                    |                              |                             | 26.5   | 7.2                          | 1.9  |         | —             |
| 37   | 49  | F   | G+        | <sup>131</sup> I | 4 m                     |                              |                             |  |                              |  |         | —             |
| 38   | 31  | F   | G+        | <sup>131</sup> I | 3 m                     |                              |                             |  |                              |  |         | —             |
| 39   | 40  | M   | G+        | <sup>131</sup> I | 5 m                     |                              | 61.4                        | 30.8   | 12.2                         | 3.8  | +13     | —             |
| 40   | 50  | F   | G+        | <sup>131</sup> I | 10 m                    | 57.0                         | 69.2                        |  |                              |  | +16     | ++            |
| 41   | 39  | F   | G+        | <sup>131</sup> I | 7 m                     | 30.1                         | 74.9                        | 23.2   | 7.5                          | 1.7  | -12     | ++            |
| 42   | 36  | M   | G+        | <sup>131</sup> I | 6 m                     |                              |                             | 35.2   | 7.8                          | 2.6  |         | +++           |
| 43   | 34  | F   | G+        | <sup>131</sup> I | 10 m                    |                              | 83.5                        | 31.0   | 18.5                         | 5.5  | -7      | +++           |
| 44   | 26  | F   | G+        | <sup>131</sup> I | 5 m                     |                              | 80.9                        | 43   | 8.8                          | 3.8  | +4      | +             |
| 45   | 15  | F   | G+        | MZ               | 3 m                     |                              |                             |  |                              |  |         | ++            |
| 46   | 25  | M   | G+        | <sup>131</sup> I | 7 m                     | 19.1                         | 47.2                        | 48.2   | 25.0                         | 12.0                                       | +10     | +             |

MZ: methimazole.

Table 2-3. Laboratory findings and LATS activity in Graves' disease  
(inactive group after treatment)

| Case | Age | Sex | Diagnosis | treatment        | Duration from treatment | <sup>99m</sup> Tc uptake (%) | <sup>131</sup> I uptake (%) | <sup>125</sup> I-T <sub>3</sub> Resin uptake (%) | Serum T <sub>4</sub> (μg/dl) | T <sub>7</sub> (free T <sub>4</sub> index) | BMR (%) | LATS activity |
|------|-----|-----|-----------|------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------|--|---------|---------------|
| 47   | 26  | F   | G-        | <sup>131</sup> I | 9 m                     |                              | 15.9                        | 39.6   | 12.7                         | 5.0  | +4      | —             |
| 48   | 45  | F   | G-        | <sup>131</sup> I | 12 yr                   |                              | 7.9                         | 20.3   | 0.4                          | 0.8  |         | —             |
| 49   | 50  | F   | G-        | <sup>131</sup> I | 4 m                     |                              |                             | 21.6   | 1.8                          | 0.4  | -2      | —             |
| 50   | 54  | F   | G-        | <sup>131</sup> I | 11 yr                   |                              | 24                          | 18.1   | 2.0                          | 0.4  |         | —             |
| 51   | 36  | M   | G-        | <sup>131</sup> I | 15 yr                   |                              |                             |  |                              |  |         | —             |
| 52   | 26  | F   | G-        | <sup>131</sup> I | 7 m                     |                              |                             | 21.0   | 1.6                          | 0.3  |         | —             |
| 53   | 24  | F   | G-        | MZ               | 3 yr                    | 1.62                         | 44.5                        | 29.0   | 4.8                          | 1.3  | -14     | ++            |
| 54   | 28  | F   | G-        | MZ               | 3 yr                    | 6.2                          |                             | 27.0   | 6.2                          | 1.6  |         | +++           |

MZ: methimazole.

Table 3. Positive rate of LATS bioassay in thyroid diseases

| Condition of Subjects | No. of Cases | Positive |          |        |       | %    |
|-----------------------|--------------|----------|----------|--------|-------|------|
|                       |              | Slight   | Moderate | Strong | Total |      |
| Normal control        | 12           | 0        | 0        | 0      | 0     | 0    |
| Graves' disease       | 54           | 7        | 7        | 8      | 22    | 40.7 |
| pretreatment          | 34           | 4        | 4        | 5      | 13    | 38.2 |
| posttreatment         |              |          |          |        |       |      |
| still active          | 12           | 2        | 3        | 2      | 7     | 58.3 |
| inactive              | 8            | 1        | 1        | 0      | 2     | 25.0 |
| Chronic thyroiditis   | 10           | 0        | 1        | 0      | 1     | 10.0 |

2. LATS의 陽性率

正常 對照群과 Graves 病 및 其外的 甲狀腺疾患을 가

진 患者를 對象으로 LATS의 生物學的 檢査를 實施한 結果는 Table 3.에서 보는 바와 같았다. 즉 正常 對照群 12名에서 양성을 보인 症例는 없었으며, Graves 病 患者

Table 4. Follow-up study in 6 cases with of LATS positive patients of Graves' disease

| Case | Age and sex | Diagnosis | treatment        | Duration from treatment | <sup>99m</sup> Tc-uptake (%) | <sup>131</sup> I-uptake (%) | <sup>125</sup> I-T <sub>3</sub> Resin uptake (%) | Serum T <sub>4</sub> (μg/dl) | T <sub>7</sub> (free T <sub>4</sub> index) | BMR (%) | Exophthalmometry | LATS activity |
|------|-------------|-----------|------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------|--|---------|------------------|---------------|
| 1    | 28 M        | G+        | 0                | 0                       | 30.1                         | 81.5                        | 59.9   | 14.9                         | 25   | +23     | 15               | +             |
|      |             | G-        | <sup>131</sup> I | 4 m                     |                              | 34.6                        | 7.2  | 13.5                         | 16   |         | -                |               |
| 2    | 39 F        | G+        | 0                | 0                       | 30.1                         | 83.5                        | 54.3   | 25.0                         | 13.5                                       | +56     | 12               | +             |
|      |             | G+        | <sup>131</sup> I | 7 m                     |                              | 74.9                        | 23.1   | 7.5                          | 1.7  |         | -18              | 16            |
| 3    | 50 F        | G+        | 0                | 0                       | 30.1                         | 80.9                        | 47.7   | 25.0                         | 11.9                                       | +44     | 13               | +             |
|      |             | G-        | <sup>131</sup> I | 4 m                     |                              | 21.6                        | 1.8  | 0.4                          | 13   |         | -                |               |
| 4    | 36 M        | G+        | <sup>131</sup> I | 6 m                     | 1.5 yr                       | 80.9                        | 35.2   | 7.8                          | 2.6  | +4      | 14               | +             |
|      |             | G-        | <sup>131</sup> I | 1.5 yr                  |                              |                             | 21.0   | 1.6                          | 0.3  |         |                  | 14            |
| 5    | 26 F        | G+        | <sup>131</sup> I | 5 m                     | 36                           | 70.0                        | 60.5   | 25.0                         | 14.8                                       | +19     | 11               | +             |
|      |             | G-        | <sup>131</sup> I | 7 m                     |                              |                             | 47.6   | 11                           | +  |         |                  |               |
| 6    | 15 F        | G+        | 0                | 0                       | 36                           | 70.0                        | 60.5   | 25.0                         | 14.8                                       | +19     | 11               | +             |
|      |             | G+        | MZ               | 3 m                     |                              |                             | 47.6   | 11                           | +  |         |                  |               |

MZ: methimazole.

群에서는 40.7%(54名 中 22名)의 陽性率을 보였다. 이中 治療를 받지 않았던 34名의 Graves病 患者群에서는 13名이 陽性으로서 38.2%의 陽性率을 보였고, 治療後 如前히 機能亢進이 있었던 12名中 7名이 陽性이어서 58.3%의 陽性率을 보였고, 治療後 機能亢進症이 없어진 8名中 2名이 陽性이어서 25%의 陽性率을 보였다. 따라서 治療를 받았으나 如前히 機能亢進을 보인 患者群은 治療를 받지 않은 患者群 보다 높은 陽性率을 보였고, 治療後 機能亢進을 보이지 않은 患者群은 機能亢進이 있었던 患者群에 比하여 有意하게 낮은 陽性率을 보였다.

慢性 甲状腺炎患者群에서는 10%(10名 中 1名)에서 LATS 陽性率을 보였으며, 그 例는 中程度의 活性度를 보였다.

LATS 陽性이었던 患者에서 臨床經過와 LATS의 活性度를 이어 觀察할 수 있었던 6例에 對한 繼續檢査結果는 Table 4에서 보는 바와 같다. 治療後 機能狀態가 正常으로 돌아온 4名의 患者群에서는 모두 陽性이 陰性으로 되었고, 如前히 機能亢進狀態에 있는 2例는 모두 계속 陽性을 나타냈다. 即 LATS 陽性이었던 患者라도 甲状腺機能이 正常化됨에 따라서 活性度는 消失됨을 觀察하였다.

3. 理學的 所見과 LATS 活性度

理學的 所見과 LATS의 活性度와의 關係는 Table 5와 Fig. 2.에서 보는 바와 같다.

60 mmHg 以上の 넓은 脈壓域 : LATS 陽性인 患者

Table 5. Frequency of signs in Graves' disease between LATS(+) and LATS(-) cases

| Sign                           | LATS(%)        |                 |
|--------------------------------|----------------|-----------------|
|                                | positive       | negative        |
| Wide pulse pressure (≥60 mmHg) | (5/7)<br>71.4  | (9/14)<br>65.0  |
| Tachycardia (≥100/min)         | (4/7)<br>55.6  | (8/14)<br>55.6  |
| Warm skin                      | (2/7)<br>27.9  | (9/14)<br>27.9  |
| Tremor                         | (4/7)<br>55.6  | (9/14)<br>65.0  |
| Exophthalmus (≥15 mm)          | (5/11)<br>45.6 | (12/10)<br>47.6 |

( ) : Number of cases

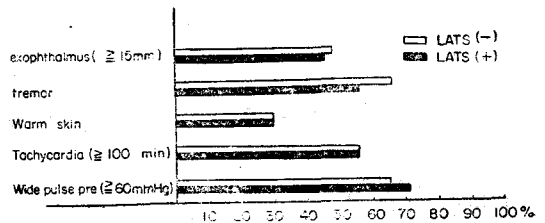


Fig. 2. Frequency of signs in Graves' disease between LATS(+) and LATS(-) cases.

에서 71.4%(7名 中 5名), 陰性인 患者에서 65.0%(14名 中 9名)으로 有意한 差異가 없었다.

每分當 100回 以上の 頻脈 : LATS 陽性인 患者에서 55.6%(7名 中 4名), 陽性인 患者에서 55.6%(14名 中

8名)으로 有意한 差異가 없었다.

따뜻한 皮膚: LATS 陽性인 患者에서 27.9%(7名 中 2名), 陰性인 患者에서 27.9%(14名 中 4名)으로 역시 有意한 差異가 없었다.

손떨림: LATS 陽性인 患者에서 55.6%(7名 中 4名), 陰性인 患者에서 65.0%(14名 中 9名)으로 有意한 差

異가 없었다.

15 mm 以上の 眼球突出: LATS 陽性인 患者에서 45.6%(11名 中 5名), 陰性인 患者에서 47.6%(21名 中 10名)으로 有意한 差異가 없었다.

LATS의 陽性和 陰性 사이의 理學的 所見에 관한 評點을 보면 Table 6.과 Fig. 3.에서 보는 바와 같이

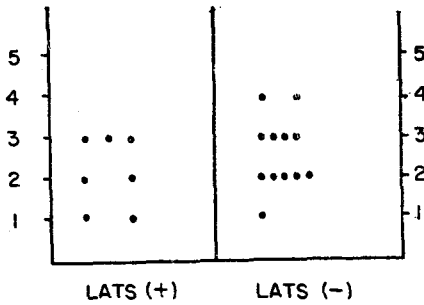


Fig. 3. Distribution of score with signs in Graves' disease between LATS(+) and LATS(-) patients.

Table 6. Distribution of score with signs in Graves' disease between LATS(+) and LATS(-) patients.

| Score | LATS(%)  |          |
|-------|----------|----------|
|       | positive | negative |
| 1     | 2(28.9)  | 1 (8.4)  |
| 2     | 2(28.9)  | 5(41.6)  |
| 3     | 3(42.2)  | 4(33.3)  |
| 4     |          | 2(16.7)  |
| 5     |          |          |

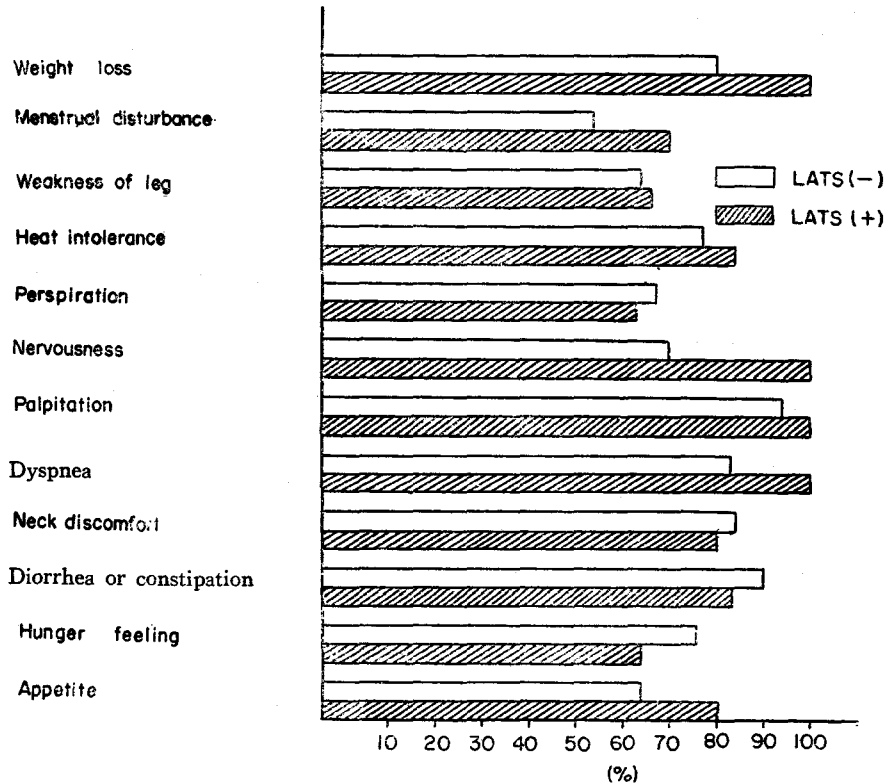


Fig. 4. Comparison of symptoms in Graves' disease between LATS(+) and LATS(-) patients.

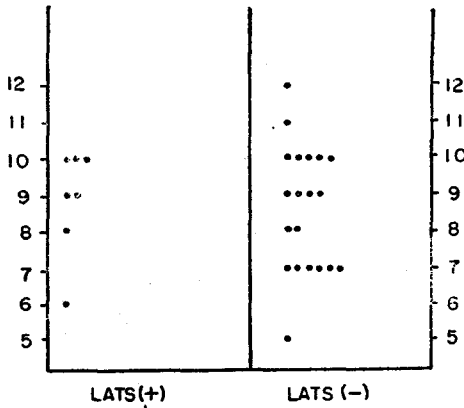


Fig. 5. Distribution of score with symptoms in Graves' disease between LATS(+) and LATS(-) patients.

Table 7. Comparison of symptoms in Graves' diseases between LATS(+) and LATS(-) patients.

| Symptoms                 | LATS (%) |          |
|--------------------------|----------|----------|
|                          | positive | negative |
| Appetite                 | 80       | 62       |
| Hunger feeling           | 60       | 72       |
| Diarrhea or constipation | 80       | 84       |
| Neck discomfort          | 80       | 84       |
| Dyspnea                  | 100      | 83       |
| Palpitation              | 100      | 92       |
| Nervousness              | 100      | 71       |
| Perspiration             | 60       | 63       |
| Heat intolerance         | 80       | 75       |
| Weakness of leg          | 60       | 58       |
| Menstrual disturbance    | 67       | 53       |
| Weight loss              | 100      | 70       |

LATS 양성에서 1점 28.9%(7名中 2名), 2점 28.9%(7名中 2名), 3점 42.2%(7名中 3名)으로 平均 2.1±0.43이었다.

LATS 음성에서 1점 8.4%(12名中 1名), 2점 41.6%(12名中 5名), 3점 33.3%(12名中 4名), 4점(12名中 2名)으로 平均 2.6±0.45이었다. 따라서 LATS의 양성과 음성 환자군 사이의 評點制에서도 有意한 差異는 發見할 수 없었다.

4. 臨床症勢와 LATS의 活性度

LATS 양성과 음성인 환자군 사이에 主要 臨床症勢

Table 8. Distribution of score with symptoms in Graves' disease between LATS (+) and LATS(-) patients.

| Score | LATS(No) |          |
|-------|----------|----------|
|       | positive | negative |
| 1     |          | 1        |
| 2     |          |          |
| 3     |          |          |
| 4     |          |          |
| 5     |          |          |
| 6     | 1        |          |
| 7     |          | 6        |
| 8     | 1        | 2        |
| 9     | 2        | 4        |
| 10    | 3        | 5        |
| 11    |          | 1        |
| 12    |          | 1        |

에 對한 成績을 比較 檢討하였던 바 Table 7, 8. 및 Fig. 4, 5에서 보는 바와 같았다. 12가지 症狀中 有意한 差異를 보이는 症狀는 한가지도 없었고, 評點에 依한 比較에서도 LATS 양성인 환자군과 음성인 환자군 사이에 비슷한 分布를 보이고, 平均點이 양성群에서 8.9±1.3이고, 음성群에서 8.6±1.6으로 역시 有意한 差異가 없었다.

5. 甲狀腺 機能檢査와 LATS의 活性度

LATS의 양성群과 음성群을 分類하여 관찰한 甲狀腺 機能과 LATS의 活性度 사이의 關係는 Table 9. 과 Fig. 6에서 보는 바와 같이 全體의으로는 양성群에서 더 높은 傾向을 볼 수 없었으나, 強한 LATS의 活性度에서 더 높은 傾向도 있었다.

<sup>99m</sup>Tc 갑상선 섭취율은 強陽性(46.7±8.7%), 中等度 陽性(43.1±9.0%), 輕度陽性(42.8±9.3%), 陰性(32.0±9.0%)로서 LATS 活性도와 비례하여 높은 傾向을 보였다.

<sup>131</sup>I 甲狀腺 섭취율에서 양성군과 음성군(69.5±15.5%) 사이에는 비슷한 섭취율을 보이나, 양성군에서는 LATS 活性도와 比例하여 높은 섭취율을 보였다.

<sup>125</sup>I-T<sub>3</sub> resin 섭취율에서는 強양성군(59.1±13.4%)에서 가장 높은 섭취율을 보였으나, LATS의 活性도가 弱化됨에 따라서 차츰 낮아지는 傾向을 볼 수 없었다.

血清 T<sub>4</sub>值에서도 強양성군(28.3±8.4 μg/dl)에서 가장 높았으나, LATS 活性도가 감소함에 따라서 감소



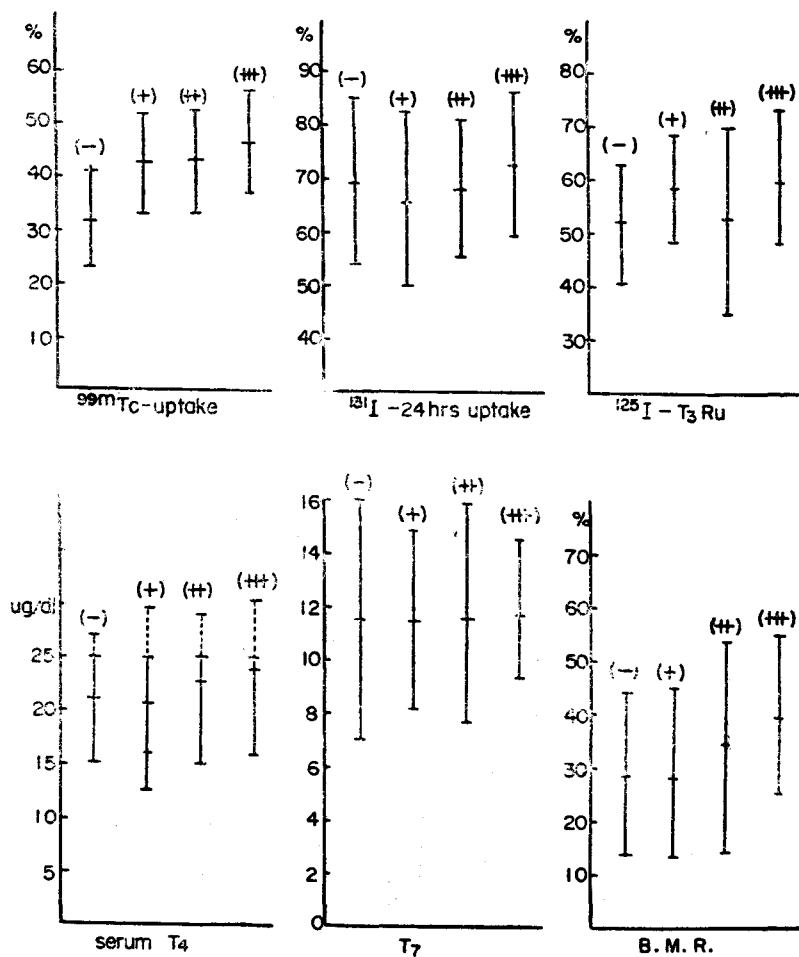


Fig. 6. Comparison of laboratory findings in active Graves' disease between LATS(+) and LATS(-) patients.

Table 9. Comparison of laboratory findings in Graves' disease between LATS(+) and LATS(-) patients

| Lab. findings                                    | LATS        |             |             |             |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
|  | -           | +           | ++          | +++         |
| $^{99m}\text{Tc}$ uptake(%)                      | 32.0 ± 9.0  | 42.8 ± 9.3  | 43.1 ± 9.0  | 46.7 ± 8.7  |
| $^{131}\text{I}$ -24hr uptake(%)                 | 69.5 ± 15.5 | 65.3 ± 16.7 | 67.8 ± 14.3 | 72.4 ± 13.7 |
| $^{125}\text{I}$ -T <sub>3</sub> Resin uptake(%) | 52.0 ± 11.0 | 58.3 ± 10.7 | 52.7 ± 18.3 | 59.1 ± 13.4 |
| Serum-T <sub>4</sub> (ug/dl)                     | 22.1 ± 7.5  | 21.4 ± 9.1  | 22.7 ± 7.8  | 23.8 ± 8.4  |
| T <sub>7</sub> (free T <sub>4</sub> index)       | 11.6 ± 4.5  | 11.5 ± 3.3  | 11.6 ± 4.2  | 11.7 ± 2.8  |
| BMR(%)   | 28.7 ± 16.3 | 28.3 ± 17.1 | 34.7 ± 19.3 | 39.5 ± 15.7 |

**Table 10. Response to treatment in Graves disease between 11 LATS(+) and 22 LATS(-) cases**

| Frequency of treatment<br>LATS activity | early myxedema (cases) | usual response (cases) | two times (cases) | three times (cases) |
|---|------------------------|------------------------|-------------------|---------------------|
| LATS(+)                                 | 3                      | 5                      | 2                 | 1                   |
| LATS(-)                                 | 4                      | 13                     | 4                 | 1                   |

하는 경향은 없었다.

$T_7$ (유리 thyroxine 率)에서도 강양성군( $11.7 \pm 2.8\%$ )과 음성군( $11.6 \pm 4.5\%$ )에서 有意한 差異가 없었다.

基礎代謝率에서는 강양성군( $39.5 \pm 15.7\%$ )과 음성군 사이에 약간의 差異가 있었으며 中等度 양성군( $28.7 \pm 16.7\%$ )과 輕度 양성군( $34.7 \pm 18.3\%$ )에서는 강양성군( $28.3 \pm 17.1\%$ )에 比較하여 약간 減少하는 경향이였다.

6. Table 10.에서 보는 바와 같이 치료반응 정도와 LATS 활성도를 비교 관찰했던 바 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

#### IV. 考 按

Adams와 Purves가 TSH의 生物學的 검사를 하는 중에 Graves病 환자에서는 TSH보다 훨씬 後에 反應하는 事實을 관찰했으며, 이는 現在 long-acting thyroid stimulator(LATS)라고 명명되고 있다. LATS는 沃素分泌를 促進시키는等 甲狀腺을 자극하는 作用은 TSH와 類似한 점이 많다. 즉 甲狀腺 沃素代謝 및 甲狀腺 沃素分泌 및 甲狀腺 沃素에 依한 中間代謝 과정도 亢進되며, 따라서 LATS는 甲狀腺 刺戟 沃素이 分明한 것이다.

한편 TSH와 LATS는 甲狀腺에 對한 類似한 作用을 가지나, 作用時間이 서로 다르며, 完全히 서로 다른 物質이라는 것이 生物學的<sup>4,7)</sup> 및 化學的<sup>16,23)</sup> 特性에서 分明해졌다. 많은 報告에서 LATS는 IgG<sup>19)</sup>에 속하며 物理化學的인 方法으로 TSH와 LATS는 分離가 可能하였다. 한편 LATS는 IgG에 대한 抗體로만 中和시킬 수 있고 TSH의 抗體와는 反應하지 않았다<sup>31,35,39)</sup>. 따라서 LATS와 TSH는 서로 起源을 달리하고, LATS는 腦下垂體에서는 發見을 할 수 없고, 절제 후에도 LATS는 如前히 血清에 存在한다<sup>40-42)</sup>. 最近<sup>40,43)</sup>에 末梢임과구배양액에서 LATS가 發見되면서 부터, LATS 규명의 方向은 甲狀腺에 對한 抗體에 關한 研究였다. LATS와 TSH와 가장 重要한 生物學的인 差異는 LATS는 血中 甲狀腺 沃素濃度의 調節을 받지 않으며,

따라서 過多하게 甲狀腺機能을 亢進시킬 수 있다. 또한 甲狀腺 沃素 섭취율은 Graves病에서 甲狀腺 沃素에 依하여 억제되지 않는다<sup>46)</sup>.

많은 研究者들은 LATS는 Graves病에서 特別히 높은 양성율을 보이고, 正常人이나 다른 甲狀腺疾患에서는 나타나지 않거나, 아주 낮은 程度로 發見된다고 했으며, 한편 안구돌출증이나 피부증과의 LATS의 유관성도 많이 보고했다. 그러나 안구출출물이나 皮膚에서 LATS와 관련성을 가질 만한 증거를 찾지를 못하여 안구출출물이나, 피부증과 어떻게 관련을 가지고 있는가는 全然 밝히지 못하고 있다. 動物의 腦下垂體 出출물인 眼球突出物質(exophthalmus producing substance)<sup>34)</sup>과 LATS의 관계는 더욱 不明이다.

上記한 많은 努力으로 LATS에 關하여 많은 情報을 가지고 있으나, LATS의 發顯과 消失을 決定하는 要因 및 LATS가 어떤 機轉에 依하여 Graves病을 일으키게 하는가는 계속 연구해야 할 과제이다.

年齡 및 性別分佈(Table 1, Fig. 1): LATS 양성군과 음성군 사이에서 年齡分佈 差異를 發見할 수 없었다. 따라서 LATS 活性도는 Graves病에 있어서 年齡이 增加함에 따라서, 增加하거나 減少하지 않았다. LATS의 陽性群의 年齡分佈가 大體로 20~40代(81.8%) 사이에서 大部分을 차지하는 事實은 一般的인 Graves病的 年齡分佈<sup>48,49)</sup>와 一致하고 LATS의 活性도는 Graves病的 活性 年齡群과 一致하는 事實을 알 수 있다. 따라서 LATS는 Graves病을 앓고 난 結果나 Graves病的 先行된 要因으로 생각하는 것보다는 Graves病的 活性狀態를 反映한다고 推定된다.

한편 性別分佈에서도 LATS 陽性群과 陰性群 사이에 아무런 差異를 發見할 수 없었고 男女의 比가 1:4~5인 事實은 一般的인 Graves病的 性別比<sup>48,49)</sup>와 一致하고 있어 LATS의 活性도는 男女 사이에 有意한 差異가 없었다.

LATS의 限性率: LATS는 一般的으로 Graves病의 原因 또는 獨特한 物質<sup>7)</sup>이라고 생각되어 왔다. 著者의 結果에서, 正常群이나 Graves病 以外의 甲狀腺疾患에서 보다 有意하게 높은 陽性率을 관찰하였다. 따라서 LATS는 Graves病과 가장 密接한 關係를 갖고 있음을 알 수 있으며, 이는 다른 報告<sup>1,2,11,24)</sup>와 一致하는 結果이다. 한편 Graves病 以外의 甲狀腺 疾患에서의 LATS의 出現을 觀察<sup>12,20,37,44)</sup>한 많은 報告가 있으며 著者의 結果에서도 甲狀腺炎 患者에서 역시 觀察되고 있어 LATS는 Graves病에서만 出現하는 Graves病的 特有한 物質이라고 할 수 없겠다. 이와 같은 事實에서

Solomon 등<sup>12)</sup>은 甲狀腺 疾患을 가진 모든 患者는 甲狀腺에 對한 많은 種類의 抗體가 여러 程度의 量으로 混合되어 있어 Graves 病에 있어서는 LATS가 다른 抗體에 比하여 特히 高濃度로 含有하고 있어, Graves 病과 特히 密接한 關係를 가짐과 同時에, Graves 病 以外의 다른 甲狀腺 疾患에서도 LATS가 出現할 수 있다고 說明하고 있다. 臨床에서 甲狀腺炎과 Graves 病이 共存하는 것을 가끔 관찰할 수 있으며, Graves 病의 經過中에 甲狀腺炎의 樣相을 볼 수도 있다. 또 Kirss 등<sup>47)</sup> 다른 많은 報告<sup>8,12,18,19)</sup>에서 治療를 받지 않은 患者가 治療後 LATS가 새로이 發顯한다가, 더 높은 活性度를 報告하고 이와 같은 事實은 治療後 파괴된 甲狀腺 組織이 抗原으로 作用하여 이에 對한 抗體라고 생각되는 LATS의 生成이 促進된다고 說明하였다. McKenzie<sup>38)</sup>는 LATS를 實驗적으로 生成시키기 爲하여 甲狀腺 組織을 家兎에 注射하여, LATS와 類似하게 反應하는 物質을 얻었다고 하였으며 Beall<sup>40)</sup>은 LATS에 對한 抗原은 甲狀腺 microsome 이라고 하였고, Ovalle<sup>41)</sup>와 다른 報告<sup>42)</sup>에서는 細胞膜이 抗原이라고 主張하였다. 著者의 結果에서 治療後 如前히 機能亢進을 보인 患者群(58.3%)은 治療를 받지 않은 患者群(38.2%)보다 有意하게 높은 陽性率을 보인 것은 上記한 事實과 一致한다고 볼 수 있겠다.

한편 本 成績에서 Graves 病이 正常化 함에 따라서 LATS의 陽性率은 25%로서 甲狀腺 機能亢進群에 比하여 有意하게 낮은 것을 觀察하였고(Table 3), LATS 陽性인 患者 6명에 對하여 繼續 觀察하였던 바 機能이 正常으로 돌아 온 4명은 모두 陰性이었고, 追後 檢査에서도 陽性이었던 2명은 如前히 機能 亢進을 보인 患者였다(Table 4). 따라서 LATS는 甲狀腺 機能 亢進症이 消失됨에 따라 LATS의 活性도가 減少하는 傾向을 보였다. McKenzie 등<sup>15)</sup>은 Graves 病의 症狀이 사라지면 많은 患者의 血清에서 LATS의 活性도가 減少 또는 사라졌다는 事實을 믿고 LATS는 Graves 病의 原因이 아니라, Graves 病의 活動도와 密接하게 有關하리라고 推測하고, 家族的으로 Graves 病을 나타낼 때 構成員中 活動性 Graves 病을 가진 構成員만이 LATS 陽性을 보인 例를 들었다.

理學的 所見과 LATS의 活性度 : Table 5과 Fig. 2에서 보는 바와 같이 著者가 觀察한 理學的 所見과 LATS의 活性도와는 有意한 相關關係가 없었다. 그런데 Graves 病에서 LATS를 認識하지 못하는 理由는, 從來부터 막연히 現在의 檢査方法의 銳敏도가 좋지 않다고 생각되어 왔으나, Adams<sup>31)</sup>는 많은 患者에게서 어떠한

方法으로도 LATS를 認識하지 못하는 事實을 觀察하고, "LATS 保護物質"이 있으리라는 假定을 하였다. 그리고 Chopra<sup>50)</sup>는 10배로 濃縮된 血清을 使用해서도 LATS를 感識하지 못한 結果는 Adams의 假定을 뒷받침 해 주는 것이라고 하였다. 한편 다른 著者<sup>12-14)</sup>들은 LATS의 活性도와 眼球突出과 密接한 關係가 있다고 報告하고 있으나, 著者들의 結果에서는 LATS의 活性도와는 無關하였다. 이는 McKenzie 등<sup>15-17)</sup>과 一致하는 所見이다. 그러나 眼球突出症과의 關係는 充分히 比較하지는 못했으므로 繼續인 觀察이 必要할 것 같다.

皮膚症과 LATS와의 有關性에 關하여 많은 報告가<sup>8,12,18,22)</sup> 있으나, 著者는 本 研究의 對象에서 뿐만 아니라, Graves 病을 가진 患者에 對하여 繼續 觀察하여 왔으나, 皮膚症에 해당하는 所見은 거의 찾아 볼 수 없었던 事實은 韓國人과 外國人 사이에는 LATS에 대한 相異한 면역학적인 症候의 發顯이 있으리라고 推測된다.

甲狀腺 機能檢査와 LATS의 活性度(Table 9, Fig. 6): 個別的으로 볼 때는 양성군과 음성군 사이에 有意한 差異를 發見할 수는 없었으나, 全體的으로 볼 때 음성군에서 약간 낮은 傾向을 보였고, 양성군에서도 活性도가 強함에 따라서 全體的으로 甲狀腺 機能의 上昇을 보였다. 特히 <sup>99m</sup>Tc 섭취율과 基礎代謝率에서는 이와 같은 傾向이 뚜렷하였다. 많은 報告<sup>13,15)</sup>에서 지적한 바와 같이 LATS는 甲狀腺 機能의 活動도와 關係가 있다고 하였다. 따라서 LATS의 높은 活性도는 甲狀腺 機能 亢進을 促進시키는 하나의 證據일 수도 있다.

以上을 綜合하면 LATS는 Graves 病의 活動도와 有關한 것 같으며, 그러나 LATS의 正體는 아직도 규명 단계에 있으므로 임상경과에 따른 LATS의 變化 및 LATS의 면역학적 測面에서 계속적인 연구 관찰이 필요하리라고 믿는다.

## V. 結 論

Graves 病의 病態生理에 있어서 LATS의 역할을 파악하기 爲하여 1972年 10월부터 1973年 9월까지 서울 大學校 醫科大學 附屬病院을 찾아온 典型的인 Graves 病 患者 54例, 慢性 甲狀腺炎患者 10例, 正常對照群 12例의 總 76例를 對象으로 McKenzie 法을 改良하여 LATS의 生物學的 檢査를 實施하고 그 成績을 graves 病의 臨床像, 各檢査成績 및 治療經過등과 比較觀察하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1. 正常 對照群에 있어서 LATS 陽性 出現率은 없

었으며, graves病 患者群에서는 54例中 22例 (40.7%) 및 慢性 甲狀腺炎 患者群에서는 10例中 1例 (10%) LATS 陽性이었다.

2. Graves病 患者群中 治療前 LATS 陽性率은 34例中 13例 (38.2%)이었으며, 治療後 여전히 甲狀腺機能亢進症을 보였던 患者群에서는 12例中 7例 (58.3%)로 LATS 陽性率이 後者에서 有意하게 높았다.

3. 治療後 甲狀腺機能亢進 症狀이 消失됨에 따라 LATS 陽性率도 8例中 2例 (25%)로 有意하게 낮아졌다.

4. LATS 陽性群은 陰性群에 比하여 甲狀腺 機能檢査值가 全體의으로는 유의한 差異가 없었으나,  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  甲狀腺攝取率은 強陽性群에서 中等度陽性이나 輕度陽性群에 比하여 높은 값을 보여주었다.

5. LATS 陽性患者群과 陰性患者群 사이에 年齡 및 性別 分布의 有意한 差는 없었다.

6. LATS 陽性患者群과 陰性患者群 사이의 理學的 所見, 臨床症狀와는 有意한 關係를 發見할 수 없었다.

7. 放射性 沃素 또는 抗甲狀腺劑에 의한 治療效果의 優劣에 따르는 LATS 陽性率에도 有意한 差는 없었다.

(本 研究을 始終 指導 校閱하여주신 李文鎬, 高昌舜 恩師님께 深甚한 感謝를 드리며, 研究進行을 도와주신 高行日, 金光源先生 및 同位元素室 徐壹澤, 曹富官, 高京姬技士께 感謝드립니다.)

## REFERENCES

- 1) Adams, D.D.: *The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. J. Clin. Endocrinol & Metab.* 18:699, 1958.
- 2) Mckenzie, J.M.: *Delayed thyroid response to serum from thyrotoxic patients. Endocrinology* 62:865, 1958.
- 3) Munto, D.S.: *Observation on the discharge of radioiodine from the thyroid glands of mice injected with human sera, J. Endocrinol. (British)* 19:64, 1959.
- 4) Mckenzie, J.M.: *The thyroid activator of hyperthyroidism. Tr. A. Am. Physicians* 72:122, 1959.
- 5) Adams, D.D.: *A comparison of the rates at which thyrotropin and the human abnormal thyroid stimulator disappear from the circulating blood of the rat. Endocrinology* 66:658, 1960.
- 6) *Terminology informally agreed upon at the Fourth International Goitre Conference. London, July 1960.*
- 7) Adams, D.D.: *Pathogenesis of the hyperthyroidism of Graves' disease. Brit. M.J.* 1:1015, 1965.
- 8) Kriss, J.P., Pleshakov, V. and Chien, J.R.: *Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. J. Clin. Endocrinol.* 24:1005, 1964.
- 9) Beall, G.N. and Solomon, D.H.: *Inhibition of long-acting thyroid stimulator by thyroid particulate fractions. J. Clin. Invest.* 45:552, 1966.
- 10) Mckenzie, J.M. and Gordon, J.: *The origin of the long-acting thyroid stimulator. In Current topics in thyroid research, p. 445. Edited by Cassaro, C. and Andreali, M. New York, 1965. Academic press, Inc.*
- 11) Dorrington, K.J., Carneiro, L. and Munro, D.S.: *chemical studies on the long-acting thyroid stimulator In Current topics in thyroid research, p. 455. Edited by Cassaro, C. and Andrechi, M. New York, Academic press, Inc. 1965.*
- 12) Leonard M. Lipman, M.D. and David H. Solomon, M.D. et al.: *Relationship of the long-acting thyroid stimulator to the clinical features and course of Graves' disease. Am. J. of Med.* 43: 486, 1967.
- 13) Purves, H.D. and D.D. Adams: *In pitt-Rivers. R. (ed.), Advances in Thyroid Research, Pergamon Press. New York, p. 184, 1961,*
- 14) Werner, S.C.: *In Werner, S.C.(ed), Thyrotropin, Charles C Thomas, Springfield, Ill., p. 302. 1963,*
- 15) Mckenzie, J.M.: *J. Clin. Endocr.* 21:635, 1961.
- 16) Major, P.W. and D.S. Munro: *Clin. Sci.* 23: 463, 1962.
- 17) E. Petor Pequegnat, M.D. and William M. Mc Conahey, M.D., et al: *Large doses of radioiodine in Graves' disease: Effect on ophthalmopathy and long-acting thyroid stimulator, Mayo Clin Proc.* 42:802, Dec. 1967.

- 18) Pincheat, A., Pinchera, Mogo and Stanbury, J.B.: *Thyrotropin and long-acting thyroid stimulator assays in thyroid disease. J. Clin. Endocrinol.* 25:189, 1965.
- 19) Kriss, J.P., Pleshakov, V. Rosenblum, A.L., Holderness, M., Sharp, G. and Utiger, R.: *Studies on the pathogenesis of the ophthalmopathy of Graves' disease. J. Clin. Endocr.* 27:582, 1967.
- 20) McKenzie J.M.: *The Bioassay of Thyrotropin in serum. Endocrinol.* 63:372, 1958.
- 21) Adams, D.D. and Purves, H.D.: *Abnormal responses in the assay of thyrotropin. Proc. Univ. Otago M. School.* 34:11, 1956.
- 22) Pimstone, B.L., Hoffenberg, R. and Black, E.: *Parallel assay of thyrotropin, long-acting thyroid stimulator, and exophthalmus-producing substance in endocrine exophthalmus and pretibial myxedema. J. Clin. Endocr.,* 24:976, 1964.
- 23) Meek, J.C., gones, A.E., Lewis, U.J. and Vanderlaan, W.P.: *Characterization of the long-acting thyroid stimulator of Graves' disease. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 52:342, 1964.
- 24) Dorrington, K.J. and Munro, D.S.: *The long-acting thyroid stimulator. Clin. Phar.*
- 25) McKenzie, J.M.: *Humoral factors in the pathogenesis of Graves' disease. Physiol. Rev.* 48: 252, 1968.
- 26) Werner, S.C. and Nawman, J.: *The Thyroid. Ann. Rev. Physiol.* 30:213, 1968.
- 27) Utiger, R.D., R.D. and Wilber, J.: *Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. Rec. Progr. Hormone Res.* 23:47, 1967.
- 28) Werner, S.C. (Editorial): *The pituitary-thyroid relationship in Graves' disease. J. Clin. Endocr.* 14:1260, 1954.
- 29) Sunshine, P., Kusumoto, H. and Kriss, J.P.: *Survival time of circulating long-acting thyroid stimulator in neonatal thyrotoxicosis. Pediatrics* 36:869, 1965.
- 30) Arnaund, C.D., Kneubuhler, H.A., Seiling, V.L., Wightman, B.T. and Engbrin, N.H.: *Responses of the normal human to infusions of plasma from patients with Graves' disease. J. Clin. Invest.* 44:1287, 1965.
- 31) Adams, D.D. and Kennedy, T.H.: *Occurrence in thyrotoxicosis of gamma globulin which protects LATS from neutralization by an extract of 78 thyroid gland. J. Clin. Endocr.* 27:173, 1967.
- 32) Samuelson, S. and Werner, I.: *Long-acting thyroid stimulator (LATS) and iodoaminoacids in localized pretibial myxedema. Acta Endocr. (Kobenhavn)* 59:409, 1968.
- 33) Meek, J.C., Jones, A.E., Lewis, U.J. and Vandrelaan, W.P.: *Characterization of the long-acting throid stimulator in Graves' disease. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 52:342, 1964.
- 34) Kriss, J.P.: *Inactivation of long-acting thyroid stimulator(LATS) by anti-kappa and anti-lambda antisera. J. Clin. Endocr.* 28:1440, 1968.
- 35) Ochi, Y. and Degroot, L.J.: *Studies on immunological properties of LATS. Endocrinology* 83: 845, 1968.
- 36) Burke, G.: *Failure of immunologic reaction of long-acting thyroid stimulator(LATS) to thyroid components and the demonstration of a plasma inhibitor of LATS. J. Lab. Clin. Med.* 69:713, 1967.
- 37) Miyai, K., et al.: *Further studies on the immunological nature of long-acting thyroid stimulator(LATS), in Excerpta Medica International Congress Series 157, Amsterdam, Excerpta Medical Foundation, p. 91, 1968.*
- 38) McKenzie J.M.: *Experimental production of a thyroid stimulating antithyroid antibody. J. Clin. Endocr.* 28:596, 1968.
- 39) Liddle, G.W., Heyssel, R.M. and McKenzie, J.M.: *Graves' disease without hyperthyroidism. Amer. J. Med.* 39:845, 1965.
- 40) Beall, G.N. and Solomon, D.H.: *Inhibition of long-acting thyroid stimulator by thyroid particulate fractions. J. Clin. Invest.* 45:552, 1966.
- 41) Ovalle, F., Lobenz, I.L. and Utiger, R.D.: *Neutralization by the long-acting thyroid stimulator (LATS) by thyroid subcellular fraction. J. Lab. Clin. Med.,* 70:640, 1967.

- 42) Beall, G., Doniach, D., Roitt, I. and El Kabir, D.: *Inhibition of LATS by soluble fraction. Clin. Res. 17:141, 1969.*
- 43) Werner, S.C. and Platman, S.R.: *Remission of hyperthyroidism (Graves' disease) and altered pattern of serum-thyroxine binding induced by prednisone. Lancet 2:751, 1965.*
- 44) Catz, B. and Perzik, S.L.: *Subtotal versus total surgical ablation of the thyroid: malignant exophthalmus and its relation to remnant thyroid, in current topics in thyroid research, ed. by Cassano, C. and Andreoli, M. New York, Academic Press, pp. 1183, 1965.*
- 45) Hamilton, R.D., Mayberry, W.E., McConahey, W.M. and Hanson, K.C.: *Ophthalmopathy of Graves' disease: a comparison between patients treated surgically and treated with radioiodine. Mayo Clin. Proc. 48:812, 1967.*
- 46) Zakrewska-Henisz, A., Szpilmanowa, H. and Kopec, M.: *Familial incidence of long-acting thyroid stimulator. Path. Europ. 2:81, 1967.*
- 47) Kriss, J.P., Plshakov, V., Rosenblum, A. and Holderness, M.: *Relation of circulating long-acting thyroid stimulator globulin (LATS) to the ophthalmopathy of Graves' disease. Role of radioiodine treatment. (Abstract). Clin. Res., 14:178, 1966.*
- 48) Werner, S.C.: *The Thyroid: A fundamental and clinical text. 1955.*
- 49)李文鎬, 金穆鉉, 李凡弘, 鄭敬泰, 張高昌, 金明奎, 李章圭: 放射同位元素沃素(<sup>131</sup>I)에 의한 甲狀腺 疾患의 臨床的 研究(第4報). 大韓核醫學會雜誌, 第1卷, 第1號, 1967.
- 50) Chopra, I.J., Solomon, D.H., Johnson, D.E. and Chopra, U.: *Lack of correlation of thyroid suppressibility and serum LATS level in Graves' disease, in the program of the 1969 meeting of the Amer. Thyroid Ass., Chicago, Ill., p. 30.*
- 52) 具寅書, 高昌舜, 李文鎬: 甲狀腺 機能亢進症의 臨床的 診斷에 關한 研究. 大韓核醫學會雜誌, 第7卷, 第1號, 1973.