

# 항갑상선제로 치료받은 Graves병 환자에서 수술시 갑상선 정맥혈과 말초정맥혈간에 TSH 수용체항체의 활성도에는 차이가 없다

서울대학교 의과대학 내과학교실

고 창 순·송 영 기·조 보 연  
궁 성 수·이 명 혜·이 명 철

의 과 학 교 실

오 승 근

— Abstract —

## There is no Gradient of TSH Receptor Antibody Activity Between Thyroidal and Peripheral Venous Blood in Patients with Graves' Disease, Undergoing Subtotal Thyroidectomy, Prepared with Antithyroid Drugs.

Chang-Soon Koh, M.D., Young Kee Shong, M.D., Bo Youn Cho, M.D.  
Sung Soo Koong, M.D., Myung Hae Lee, M.D., Myung Chul Lee, M.D.  
and Seung Keun Oh, M.D.\*

*Department of Internal Medicine and General Surgery\*, College of Medicine,  
Seoul National University, Seoul, Korea*

Thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin (TBII) and thyroid stimulating antibody (TSAb) activities were measured in the thyroidal and peripheral venous blood samples at the time of subtotal thyroidectomy from twenty one patients with Graves' disease prepared for surgery with antithyroid drugs.

There was no difference in TBII and TSAb activities between thyroidal and peripheral blood samples. These findings were regarded that while intrathyroidal lymphocytes are major site of thyrotropin receptor antibody (TRAb) production, similar levels are found in thyroidal and peripheral veins and that this in vivo study cannot exactly ascertain the TRAb producing site.

### 서 론

Graves병에 나타나는 갑상선기능항진증은 갑상선세포막의 TSH 수용체에 결합하여 갑상선을 자극하는 TSH 수용체항체(thyrotropin receptor antibody: TRAb)에 의한 것으로 생각되어지고 있다<sup>1)</sup>. 그러나 TRAb의 주된 생성장소가 어디인지는 아직 정확히 밝혀지지 않고 있다. TRAb에 대한 항원일 것으로 생각되는

TSH 수용체가 다량 분포하는 갑상선 자체내에 침윤되어 있는 임파구는 항원에 감작되어 TRAb를 생산할 것이라는 추론은 당연하며 몇가지 증거가 이를 뒷받침한다. 갑상선내 침윤된 임파구는 말초임파구와는 달리 자극없이 자발적으로 TRAb를 생성하는 사실<sup>2)</sup> 실험적 증거로 생각되며 갑상선을 절제하면 TRAb의 활성도가 급격히 감소되어 사라지는 것으로 보고되었고<sup>3,4)</sup> Graves병 환자의 수술시 갑상선정맥혈에서의 TRAb 활성이 말초정맥혈이나 경동맥혈에서보다 높은 것으로 보

고되어<sup>5,6,7</sup> TRAb가 주로 갑상선내 임파구에서 생성되어, 말초혈액으로 넘쳐나올 것으로 여겨지는 생체내 증거로 알려져있다.

그러나 경부임파절, 골수 등의 임파구와 말초임파구도 자극을 받으면 갑상선자가항체를 생성하고, 골수의 임파구에서 가장 많은 양의 항체가 생성되는 현상은<sup>8,9</sup> 갑상선내에서 항원에 감작된 임파구가 재순환하며 갑상선 이외의 조직에서도 TRAb를 생성할 가능성이 큼을 시사하였고, 갑상선이 완전히 제거된 환자에서도 계속적으로 높은 활성도를 가지는 TRAb가 검출되는 경우가 있고<sup>10</sup> 갑상선을 절제한 후 TRAb가 조기에 소실되는 환자와 소실되지 않는 환자가 있으며<sup>11,12</sup> 갑상선내 임파구 침윤이 현저한 환자에서는 수술후 TRAb가 소실되거나 갑상선내 임파구 침윤이 적거나 없는 환자에서는 수술후 TRAb의 활성이 지속되는 사실은<sup>12</sup> 갑상선 이외의 조직에서도 TRAb가 생성되며 환자에 따라 TRAb의 주된 생성장소가 갑상선내 임파구인 환자와 갑상선외인 환자로 나눌 수 있음을 나타낸다. 이후 항갑상선제로 치료받은 환자에서 갑상선절제 후에도 TRAb의 큰 변화가 없으며<sup>13</sup> 수술시 갑상선정맥혈과 말초정맥혈 사이에 TRAb의 활성도 및 T임파구 아형의 차이가 없다는<sup>14</sup> 보고도 있어 종래에 TRAb의 생성장소를 추정하는 생체내 증거로 제시되었던 방법에 의문이 제기되고 있다.

따라서 저자들은 TRAb의 생성장소를 규명하기 위한 연구의 일단으로, 항갑상선제 치료후 갑상선아전절제술을 받는 Graves 병 환자를 대상으로 수술시 갑상선정맥혈과 말초정맥혈을 동시에 채취하여 TRAb의 지표인 TSH 결합억제면역글로블린(thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin: TBII)과 갑상선자극항체(thyroid stimulating antibody: TSAb)를 각기 측정하여 비교하여 보았고, 이러한 방법의 유용성에 관하여 고찰해 보았다.

### 대상 및 방법

서울대학교병원 갑상선클리닉에서 Graves병으로 진단받고 갑상선아전절제술을 받는 환자 21명(남자 4명, 여자 17명, 연령 13~53세)을 대상으로 하였다. 이들은 수술전 2~68개월간 항갑상선제로 치료받았으며 수술시 갑상선기능은 정상이었다. 수술의 적응증은 항갑상선제

의 복용상태 및 효과가 나쁘거나(n=2), 약물치료중단 후 재발(n=15), 큰 갑상선종(n=3), 결절의 동반(n=1)이었다. 항갑상선제는 수술전일까지 투여하였고, 무기옥소는 사용하지 않았다. 이들 환자에서 수술시 수술시야에 갑상선이 노출되자마자 하갑상선정맥과 상완정맥에서 조심스럽게 혈액을 채취하여 즉시 혈청을 분리하여 실험시까지 -20°C에 보관하였다.

TBII의 측정은 R. S. R. 사(Cardiff, UK)의 상품화된 kit를 이용하여 이미 기술된 방법으로 측정하였다<sup>15</sup>. TBII의 활성도는 <sup>125</sup>I-bTSH의 수용체특이결합을 검체가 억제하는 정도를 백분율로 나타내었다. TSAb의 측정에는 미국 국립보건원의 Dr Kohn으로부터 기증받은 FRTL5 세포를 이용하였고 이미 기술된 바와 같이<sup>16</sup> 환자의 IgG에 의한 cAMP 생성정도를 표준정상대조 IgG에 의한 cAMP 생성에 대하여 백분율로 나타내었다. 모든 결과는 중복검사하여 그 평균치로 나타내었고 측정간 오차를 없애기 위해 한꺼번에 측정하였다. 측정내 변이계수는 TBII의 경우 1.7~24.5%, TSAb는 4.4~10.9%였다.

갑상선정맥혈과 말초정맥혈 시료로 측정한 TBII와 TSAb 활성을 각기 비교하여 측정내 변이계수의 2배보다 큰 차이가 있는 경우 의미있게 차이 나는 것으로 판정하였고, 전체의 환자를 대상으로는 Wilcoxon signed rank sum test로 비교하였다.

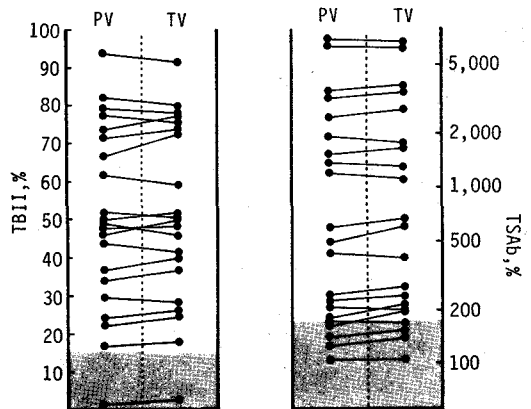


Fig. 1. TBII and TSAb activities in thyroidal vein (TV) and peripheral vein (PV) blood samples in 21 patients with Graves' disease who underwent subtotal thyroidectomy. No significant difference was noted in any of the patient studied.

## 결 과

Fig. 1에 나타난 것처럼 전체 21명의 대상환자 모두에서 갑상선정맥혈과 말초정맥혈간에 TBII와 TSAb의 활성도에는 전혀 차이가 없었다.

## 고 안

TRAb의 생성이 갑상선내에 침윤된 임파구의에도 여러 임파조직에서 생성되는 것은 틀림이 없으나 그 주된 생성장소가 갑상선내인지 비갑상선조직인지가 아직도 밝혀지지 않았으며 수술시 갑상선정맥혈에서 말초정맥혈보다 TRAb의 활성도가 높다는 점<sup>5,6,7,17)</sup> TRAb가 주로 갑상선내 임파구에서 생성될 것이라는 생체내 증거로 생각되어 왔다. 본 연구의 결과는 기왕의 보고와는 상반된다. 대상 환자의 81%에서 TSAb가 95%에서 TBII가 검출된 것은 본 연구에 사용된 측정방법이 충분히 민감한 것을 의미하는 것으로서, 저자들의 방법이 민감하지 못하여 차이를 발견하지 못했다고는 할 수 없다. 기왕의 보고중 주목할 것은 수술시 조작을 가한 후 갑상선정맥혈에서 TRAb의 활성도가 증가되었다는 것으로<sup>6)</sup> 갑상선내 임파구에서 TRAb가 생산되는 것이 분명한 이상, 수술조작으로 갑상선정맥에 TRAb의 활성이 증가되는 현상은 갑상선에서 TRAb가 생성된다는 사실을 확인할 수 있을뿐이지, 갑상선내 임파구가 주된 생성장소라고 하기는 곤란하다. 갑상선내 임파구는 주로 실질내에 침윤되어 있어 생성된 항체는 정맥보다는 임파관으로 운반될 가능성이 크다. 또한 IgG의 혈청 반감기가 3주 내외인 것을 고려하면, TRAb의 생성장소가 어디이든 간에, TRAb의 분포가 이미 평형상태에 도달되어 있고, Graves병 환자의 갑상선처럼 혈관이 풍부하고 관류량이 큰 장기에서, 항갑상선제를 충분히 사용한 환자의 경우 갑상선정맥혈에서 말초정맥혈보다 활성도가 높을 정도로 TRAb의 생성이 많으리라고는 생각하기 어렵다. 따라서 이처럼 수술시 갑상선정맥혈과 말초정맥혈사이의 TRAb의 활성도 검사를 보아 TRAb의 생성장소를 논하는 것은 그 방법상 오류의 소지가 크며 결과해석에 주의할 것으로 생각된다. 마찬가지로의 근거에서 본 실험의 결과가 TRAb가 갑상선의 조직에서 생성되는 결과로도 해석하기 곤란하다.

이상을 요약하면, 갑상선내 임파구가 중요한 TRAb

의 생산부위중의 하나이나 항갑상선제로 치료받은 Graves병 환자에서 수술시 갑상선정맥혈과 말초정맥혈사이에서 TRAb의 활성도에는 차이가 없고, 이러한 방법은 TRAb의 생성장소를 규명하는데 큰 도움을 되지 않을 것으로 생각되었다.

## 결 론

21명의 Graves병 환자에서 충분히 항갑상선제를 사용한 후 갑상선아전적출술시 갑상선정맥혈과 말초정맥혈에서 TRAb의 활성도를 비교하여 본 결과 양자간에 전혀 차이를 발견할 수 없었다. 따라서 갑상선 자체가 TRAb의 생성장소의 하나임은 분명하나, 이로써 주된 생성장소가 어디인지는 알 수 없었다.

## REFERENCES

- 1) 조보연 : 자가면역성 갑상선질환. 대한내분비학회지 2:101, 1987
- 2) McLachlan SM, Pegg CAS, Atherton MC, Middleton SL, Clark F, Rees Smith B: TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. Clin Endocrinol 24:223, 1986
- 3) Teng CS, Yeung TT, Khoo RKK, Alagaratnam TT: A prospective study of the changes in thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy or radioactive iodine. J Clin Endocrinol Metab 50:1005, 1980
- 4) Bech K, Feldt-Rasmussen U, Bliddal H, Date J, Blichert-Toft M: The acute changes in thyroid stimulating immunoglobulins, thyroglobulin and thyroglobulin antibodies following subtotal thyroidectomy. Clin Endocrinol 16:235, 1982
- 5) Kendall-Taylor P, Knox AJ, Steel NR, Atkinson S: Evidence that thyroid-stimulating antibody is produced in the thyroid gland. Lancet 1:654, 1984
- 6) Carmen-Arqueros MD, Niepomnische H, Moreno J: Thyroid glands in patients with Graves' disease are sources of thyrotropin-binding inhibitory (TBI) activity. Acta Endocrinol 112:351, 1986
- 7) Schatz H, Ludwig I, Wiss F, Goretzki PE: Pathophysiological and clinical implications of thyroid growth-stimulating immunoglobulins: Evidence for their intrathyroidal production. Acta Endocrinol

- Suppl 281:334, 1987
- 8) Weetman AP, McGregor AM, Rennie DP, Hall R: Sites of autoantibody production in rats with thyroiditis. *Immunology* 46:465, 1982
  - 9) Weetman AP, McGregor AM, Wheeler MH, Hall R: Extrathyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 56:330, 1984
  - 10) Paschke R, Heinze HG, Teuber J, Schmeidl R, Usadel KH: Extrathyroidal synthesis and biologic action of thyroid receptor antibody (TRAb) in Graves' disease. *Acta Endocrinol Suppl* 281:352, 1987
  - 11) Steel NR, Taylor JJ, Young ET, Farndon JR, Holcombe M, Kendall-Taylor P: The effect of subtotal thyroidectomy with propranolol preparation on antibody activity in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 26:97, 1987
  - 12) 오승근, 김진복, 김상은, 조보연, 고창순, 김철우: Graves병 환자에서 갑상선정맥혈과 말초혈액내의 TSH 수용체항체 활성의 차이 및 갑상선절제 후 TSH 수용체항체 활성의 변동에 관한 연구. 대한의학협회지 30:990, 1987
  - 13) DeBruin TWA, Patwardhan NA, Brown RS, Bra-verman LE: Graves' disease: Changes in TSH receptor and antimicrosomal antibodies after thyroidectomy. *Clin Exp Immunol* 72:481, 1988
  - 14) Wilson R, McKillip JH, Pearson C, Burnett AK, Gunn I, McNicol AM, Thompson JA: Absence of gradient of thyrotropin receptor antibody and T cell subset distribution between thyroid and peripheral venous blood in patients with Graves' disease prepared for surgery with carbimazole and potassium iodide. *Clin Exp Immunol* 73:265, 1988
  - 15) 조보연, 고창순, 이문호: 자가면역성 갑상선질환에서 갑상선자극호르몬 결합역제 면역글로블린 측정의 임상적 의의. 대한내과학회잡지 28:299, 1985
  - 16) 조보연, 송영기, 이홍규, 고창순, 민현기, 이문호: Graves병에서 배양된 백서 갑상선세포(FRTL-5)를 이용한 갑상선 자극항체의 측정—기본적 검토 및 임상적 의의. 대한내과학회잡지 34:183, 1988
  - 17) 김정아, 장주희, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 김선우, 최영길: 갑상선질환에서 갑상선자극호르몬 결합역제 면역글로블린 측정의 의의 및 그 생성장소에 관한 연구. 대한내분비학회지 1:33, 1986