

## 그레이브스병 환자에서 유전자재조합 사람 TSH 수용체를 이용한 2세대 TSH 결합억제 면역글로불린 측정법의 임상적 유용

메리놀병원 내분비내과, 소아과<sup>1</sup>, 부산대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>

허정은 · 석지혜 · 김미경 · 최임정<sup>1</sup> · 손석만<sup>2</sup> · 김인주<sup>2</sup> · 김용기<sup>2</sup>

### Clinical Usefulness of the Second Generation TSH-Binding Inhibitory Immunoglobulin Assay Using Recombinant Human TSH Receptor in Patients with Graves' Disease

Jung Eun Huh, Ji Hye Suk, Mi Kyung Kim, Im Jeong Choi<sup>1</sup>,  
Seok Man Son<sup>2</sup>, In Joo Kim<sup>2</sup>, Yong Ki Kim<sup>2</sup>

*Department of Internal Medicine, Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Maryknoll Hospital; and  
Department of Internal Medicine<sup>2</sup>, College of Medicine, Pusan National University*

#### ABSTRACT

**Background and Aim:** Detection of TSH receptor antibody in patients with Graves' disease (GD) has been widely used in clinical practice. This has been performed mostly by commercial radio-receptor assays that measure TSH-binding inhibitory immunoglobulin (TBII) with using porcine TSH receptor as the ligand. To increase the sensitivity of the assay, many research groups have tried to replace the porcine source of TSH receptor with recombinant human TSH receptor. In this study we evaluated the clinical usefulness of the second generation TBII assay, which uses recombinant human TSH receptor, for making the diagnosis of GD, as compared to the conventional TBII assay.

**Materials and Methods:** We obtained sera from 76 patients with newly diagnosed or relapsing GD without or with less than 4 weeks of antithyroid drugs, and 54 patients with Hashimoto's thyroiditis who had not received thyroid hormone treatment or quit thyroid hormone more than 3 months before. TBII was measured by using both the conventional porcine TBII assay (pTBII) and the human recombinant TBII assay (hTBII). TBII was also measured in the sera from 66 healthy controls.

**Results:** The cut-off values of the pTBII and hTBII assay were defined as two geometric standard deviations from the geometric mean of the values in healthy controls, and these values were 10.8 IU/L and 1.0 IU/L, respectively. The sensitivity was 62% (47/76) for pTBII, as compared to 100% (76/76) for the hTBII, for diagnosing GD. Of the 54 patients with Hashimoto's thyroiditis, 3 (5.6%) and 7 (13.0%) patients had positive pTBII and positive hTBII, respectively.

**Conclusions:** These data showed that the hTBII assay was a comparable method in terms of the sensitivity for the diagnosis of GD, as compared to the pTBII assay. It can be suggested that this new hTBII assay, rather than the pTBII assay, should be more widely used as the first line diagnostic test for GD. (J Korean Endocr Soc 23:179~185, 2008)

**Key Words:** Graves' disease, sensitivity, TSH-binding inhibitory immunoglobulin

## 서 론

그레이브스병은 TSH 수용체(TSH receptor, TSHR)에 갑상선자극 자가항체가 갑상선을 자극하여 갑상선기능항진증과 갑상선종을 일으키는 자가면역 질환이다[1~3]. 이러한 TSHR 항체(TSH receptor antibody, TRAb)는 정상적으로 수용체에 결합하는 TSH와 유사하며 갑상선을 자극하여 갑상선호르몬을 과도하게 분비하게 한다. TRAb를 측정하는 첫 번째 방식은 TSH 결합억제면역글로불린(TSH-binding inhibitory immunoglobulin, TBII) 측정법으로 방사성 동위원소로 표지된 TSH가 갑상선 세포막에 존재하는 TSHR에 결합하는 것을 얼마나 억제할 수 있는지를 측정하는 일종의 방사수용체법이고, 둘째는 환자의 혈청 면역글로불린이 갑상선 세포를 자극하여 cAMP를 생산하는 정도를 직접 측정하는 생물학적 방법이다[1]. 생물학적 방법의 경우 환자의 면역글로불린 G가 배양된 갑상선세포를 자극하는지 억제하는지의 여부를 평가할 수 있다는 장점이 있지만 전통적인 방법은 물론 최근 개량된 검사법 또한 방법이 복잡하고 비용이 많이 들어 일상 검사로 활용하기에는 현실적으로 어려움이 있다. 따라서 TRAb 측정법 중 방사수용체 방법을 통한 TBII 측정이 많은 검사기관에서 행해지고 있다.

TBII는 전통적으로 돼지 갑상선 세포막을 수용화한 TSHR을 이용하여 측정하였으나 돼지 TSHR과 사람 TSHR의 항원 결정기의 차이 때문에, 돼지 TSHR을 이용한 측정법의 경우에 그레이브스병의 진단에 있어서 민감도는 70~90%로 알려져 있고, 따라서 그레이브스병 환자의 일부에서는 음성을 보이게 된다[4,5]. 사람 TSH 수용체를 사용한 TBII 측정법은 1999년 Costagliola 등이 백혈병세포주 K562를 사용하여 유전자재조합 사람 TSHR를 생산하고, 단클론 항체를 이용하여 사람 TSHR가 코팅된 튜브가 개발되면서 상품화된 장구(kit)로 임상에서 사용하기 시작하였다[6]. 이를 기존의 돼지 TSHR를 이용한 1세대 TBII 측정법(pTBII)에 대하여 2세대 TBII 측정법(hTBII)이라고 칭하며 hTBII 측정법이 기존의 pTBII 측정법에 비해 민감도가 우수함이 보고되었다[7]. 하지만, 아직 국내에서 두 검사법을 비교한 연구는 보고된 바가 없으며, hTBII 측정법에 대한 국내 인식이 낮아 그 사용이 제한적인 것으로 생각된다.

저자들은 이 연구를 통하여 치료받지 않은 그레이브스병 환자의 진단에 pTBII 측정법과 hTBII 측정법을 비교하여 그 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

그레이브스병은 전형적인 임상증상을 보이면서 혈청 총

T<sub>3</sub> 혹은 유리 T<sub>4</sub>가 상승되고 혈청 TSH가 측정 하한치 미만으로 감소되어 있으며 <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate 갑상선 스캔에서 갑상선 섭취율이 증가한 경우를 진단기준으로 하였다. 메리놀병원에서 그레이브스병을 처음 진단받았거나 재발이 확인되어 항갑상선제 치료를 시작한지 4주 이내인 환자를 대상으로 정하였다.

하시모토 갑상선염은 미만성 갑상선종이 있으면서 혈청 갑상선 자가항체(갑상선과산화효소 항체 또는 갑상선글로불린 항체)가 양성이고 정상 갑상선기능이거나 갑상선기능저하증인 경우 또는 갑상선종독증이 있으면서 갑상선스캔에서 동위원소 섭취가 아주적 갑상선이 안 보이는 경우를 진단 기준으로 하였다. 메리놀병원에서 하시모토 갑상선염으로 처음 진단받았거나 갑상선 호르몬 투여를 적어도 3개월 이상 중지한 환자를 대상으로 선정하였다.

정상 대조군은 갑상선질환의 가족력 및 병력이 없고 갑상선기능은 정상이며 갑상선종이 없으며 갑상선과산화효소 항체가 음성인 경우를 대상으로 하였다.

### 2. 임상상 및 갑상선 기능검사

그레이브스병 환자군에서는 환자의 미만성 갑상선종 여부를 한명의 의사가 진찰하여 확인하였다. 갑상선 크기를 만져지지 않음(absent), 작음(small, 20~30 g), 중등도(medium, 30~50 g), 큼(large, 50 g 이상)으로 구분하였으며 분석의 편의를 위하여 만져지지 않음과 작음을 한 군으로, 중등도와 큼을 또 다른 한 군으로 구분하여 분류하였다. 또 그레이브스병 환자군에서 안구병증 여부를 확인하였으며 외관적으로 명백한 안구돌출이 있거나 안검 퇴축 또는 안검처지기 징후가 있는 경우 또는 안구 전산화단층촬영에서 외안근 침범으로 복시를 비롯한 안구운동장애가 있는 경우를 안구병증 있음으로 구분하였다.

그레이브스병 환자군, 하시모토 갑상선염군, 정상 대조군 각각에서 총 T<sub>3</sub>, 유리 T<sub>4</sub>, TSH, 갑상선과산화효소 항체, 갑상선글로불린 항체를 측정하였다. 총 T<sub>3</sub>, 유리 T<sub>4</sub>, TSH는 자동 효소면역분석기(Architect-i 2000, Abbott, Ireland, UK)를 이용하여 화학발광 미세입자 형광면역분석법(Chemiluminescent Microparticle Immunoassay)으로 측정하였다. 메리놀병원에 서의 총 T<sub>3</sub>의 정상치는 45~137 ng/dL이며 유리 T<sub>4</sub>의 정상치는 0.71~1.85 ng/dL이고, TSH의 정상치는 0.38~4.70 mU/L 이었다. 갑상선과산화효소 항체, 갑상선글로불린 항체는 TPO Ab RRA 상품화 장구(Zentech, Belgium), Tg Ab RIA 상품화 장구(Zentech, Belgium)를 이용하여 측정하였다. 갑상선과산화효소 항체의 정상치는 30 IU/mL 미만이고, 갑상선글로불린 항체의 정상치는 70 IU/mL 미만이었다. 미만성 갑상선종이 있고 총 T<sub>3</sub> 혹은 유리 T<sub>4</sub>가 증가되어 있고 TSH가 측정 하한치 미만으로 감소한 환자의 경우 그레이브스병과 하시모토 갑상선염을 감별하기 위해 <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate 갑상선

스캔을 시행하였다.

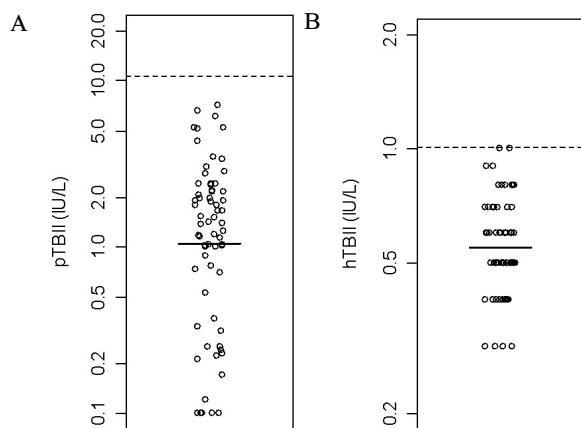
### 3. pTBII 및 hTBII 측정법

환자군과 대조군의 혈청을 분리하여 상용화된 장구로 각각 pTBII와 hTBII를 측정하였다. pTBII는 TSH-R Ab RRA 상용화 장구(Zentech, Belgium)를 이용하여 측정하였으며, hTBII는 TRAK human RIA 상용화 장구(BRAHMS AG, Berlin, Germany)를 사용하였다.

hTBII 측정 키트에는 사람 TSHR이 미리 코팅된 튜브가 들어있는데 이 튜브에 환자의 혈청과 125-Iodine이 결합된 bovine TSH를 첨가하여 반응시킨 후 결합하지 않은 방사성 물질을 수세한 후 시험관 안에 결합되어 남아 있는 방사능을 감마카메라로 계측하여 측정하였다(Fig. 2).

### 4. 통계분석

모든 측정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 환자의 자료 입력과 정리는 Microsoft사의 Office Access (version 2003)을 이용하였으며 통계적 검증과 그림 작성은 R version 2.6.1 (R Development Core Team, Vienna, Austria, URL <http://www.R-project.org>)을 이용하였다[8]. pTBII와 hTBII의 양성 기준치는 정상 대조군에서 측정한 각각의 수치를 로그 치환한 값을 이용하여 계산한 기하평균에 동일한 방법으로 계산한 기하표준편차의 두 배수를 더한 수치로 정의하였다. pTBII 양성도 및 hTBII 수치에 따른 그레이브스병 환자군의 임상상 비교는 변수에 따라 Fisher's exact 검정법 또는 Wilcoxon rank sum 검정법을 이용하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.



**Fig. 1.** Cut-off value for pTBII (A) and hTBII (B) calculated from normal healthy controls. Cut-off value was defined as a geometric mean plus twice of a geometric standard deviation in healthy control. The cut-off values of pTBII and hTBII were 10.8 IU/L and 1.0 IU/L, respectively. Straight lines showed geometric mean of pTBII and hTBII, respectively. Dotted lines showed cut-off value of pTBII and hTBII, respectively.

## 결 과

### 1. 그레이브스병 환자군, 하시모토 갑상선염 환자군, 정상 대조군의 임상양상

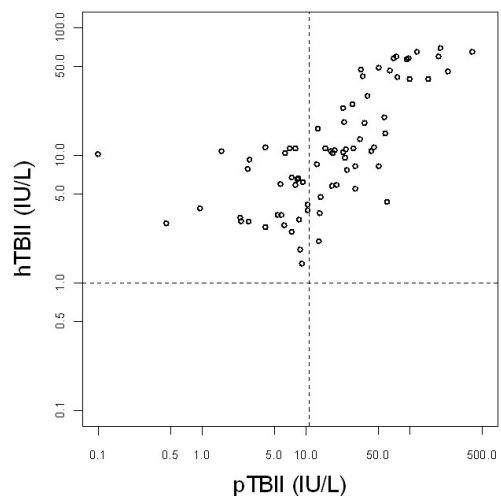
그레이브스병 환자군 76명(남성 28명, 여성 48명)의 평균 연령은 45세(13~76세)이며, 평균 총  $T_3$ 는 377 ng/dL (121~800 ng/dL), 평균 유리  $T_4$ 는 3.0 ng/dL (1.13~6.0 ng/dL)이었다. 증등도 이상의 미만성 갑상선종이 40명 (53%)에서 측정되었으며, 갑상선 안구병증은 6명(8%)에서 관찰되었다.

하시모토 갑상선염 환자군 54명(남성 3명, 여성 51명)의 평균 연령은 43세(11~77세)이며, 평균 총  $T_3$ 는 121 ng/dL (66~262 ng/dL), 평균 유리  $T_4$ 는 1.17 ng/dL (측정한도 미만 -6.00 ng/dL)이었다. 환자 중 7명은 진단 당시 현성 또는 무증상 갑상선기능항진증 상태였으며, 26명은 정상 갑상선 기능 상태였고, 21명은 현성 또는 무증상 갑상선기능저하증 상태였다.

정상 대조군 66명(남성 13명, 여성 53명)의 평균 연령은 46세(12~78세)이었으며, 모든 환자에서 갑상선은 촉진되지 않았으며 평균 유리  $T_4$ 는 1.05 ng/dL (0.82~1.47 ng/dL)이었고, TSH의 기하평균은 1.18 mU/L (0.41~3.83 mU/L)였다.

### 2. 정상 대조군을 이용한 pTBII와 hTBII의 양성 기준의 결정(Fig. 1)

정상 대조군 66명의 혈청을 이용하여 pTBII와 hTBII의 양성 기준을 로그 치환하여 계산한 기하평균에 기하표준편차의 두 배수를 더한 수치로 각각 10.8 IU/L 초과와 1.0 IU/L 초과로 정하였다. pTBII와 hTBII 분포를 히스토그램으로 그려보면(자료는 제시하지 않음) 그 분포가 정규분포를 이루지 않고 치우쳐 있음을 알 수 있었다. 따라서 이를 보정하기 위하여 각각의 수치를 log 치환하여 그 수치를 이용하



**Fig. 2.** Comparison between pTBII and hTBII in patients with untreated Graves' disease.

여 평균과 표준편차를 구하였으며 그렇게 구한 기하평균과 기하표준편차의 두 배를 더한 수치를 다시 10배수로 환산한 수를 각각의 측정 한계치로 정하였다.

### 3. 그레이브스병 환자군에서 pTBII와 hTBII의 민감도 비교

치료받지 않은 그레이브스병 환자 76명에서 두 검사법을 비교해 보면 모두 양성인 환자는 47명, hTBII만 양성인 사람은 29명이었고 pTBII만 양성이거나 두 검사법 모두 음성인 사람은 한 명도 없었다. 그레이브스병의 진단에 있어 민감도는 pTBII 법과 hTBII 법이 각각 62% (47/76)와 100% (76/76)이었다(Fig. 2).

### 4. 그레이브스병 환자군에서 pTBII 양성도 및 hTBII 농도에 따른 임상양상의 차이(Table 1)

치료받지 않은 그레이브스병 환자 76명에서 pTBII 양성도에 따라 두 군 간에 임상양상의 차이를 살펴 보았다.

pTBII가 양성인 군에서 통계적으로 유의하게 진단 당시의 연령이 보다 낮았으며 총 T<sub>3</sub> 농도가 높음을 알 수 있었다.

또한, 치료받지 않은 그레이브스병 환자 76명에서 hTBII 농도를 중앙값인 10 IU/L 기준으로 구분하여 두 군 간에 임상양상의 차이를 살펴 보았다. hTBII가 10 IU/L보다 높은 환자군에서 통계적으로 유의하게 진단 당시의 총 T<sub>3</sub>수치와 유리 T<sub>4</sub> 수치가 높았다.

### 5. 하시모토 갑상선염 환자에서 갑상선기능에 따른 pTBII와 hTBII 양성률 비교

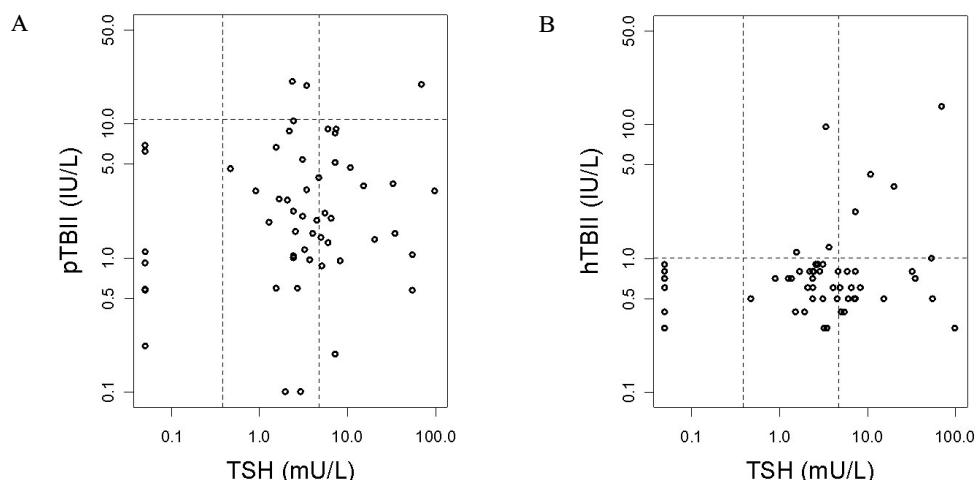
하시모토 갑상선염 환자 54명 중 pTBII가 양성으로 나온 환자는 3명으로 5.6%의 양성률을 보였으며 hTBII가 양성으로 나온 환자는 7명으로 13.0%의 양성률을 보였다.

갑상선중독증인 7명의 경우는 pTBII 및 hTBII가 모두 음성이었다. 정상 갑상선기능인 26명 중 pTBII는 2명에서 (7.7%) 양성을 보였고 hTBII는 3명에서(11.5%) 양성을 보였다. 갑상선기능저하증인 21명 중 pTBII는 1명에서(4.8%)

**Table 1.** Comparison of patients with Graves' disease according to positivity of pTBII or hTBII titer

	pTBII (IU/L)		P Value *	hTBII (IU/L)		P Value *
	Positive	Negative		> 1.0	≤ 1.0	
Number of Patients	47	29		40	36	
Age at diagnosis (years)	42.1 ± 15.4	50.7 ± 15.5	0.01	42.8 ± 14.6	48.2 ± 16.9	0.07
Gender (M:F)	18:29	10:19	0.81	16:24	12:24	0.64
Size of goiter						
Absent or small (%)	18 (38)	18 (62)	0.06	15 (38)	21 (58)	0.11
Medium or large (%)	29 (62)	11 (38)		25 (62)	15 (42)	
Ophthalmopathy (%)	4 (9)	2 (7)	1	1 (3)	5 (14)	0.09
Total T <sub>3</sub> (ng/dL)	414 ± 205	314 ± 138	0.049	421 ± 190	323 ± 173	0.01
Free T <sub>4</sub> (ng/dL)	3.17 ± 1.19	2.75 ± 0.96	0.14	3.31 ± 1.18	2.67 ± 0.95	0.02

\* Fisher's exact test was used for gender, size of goiter, and ophthalmopathy. Wilcoxon's rank sum test was used for age at diagnosis, total T<sub>3</sub>, and free T<sub>4</sub>.



**Fig. 3.** Distribution of (A) pTBII or (B) hTBII titer in patients with Hashimoto's thyroiditis without medication according to serum TSH level. Of 54 patients with Hashimoto's thyroiditis, 3 patients had positive TBII titers using pTBII and 7 patients had positive TBII titers using hTBII.

양성을 보였고 hTBII는 4명에서(19%) 양성을 보였다. 이를 TSH 수치에 따라 그래프로 나타내었다(Fig. 3).

## 고 찰

치료 전의 그레이브스병을 사람 TSHR를 이용한 hTBII 측정법으로 진단할 경우에 민감도는 95~100%로 보고되었다[7,9~11]. 이 연구에서 치료받지 않은 그레이브스병 환자의 진단에 있어 hTBII법의 민감도는 100%로 기존의 보고들과 일치하며 그레이브스병의 진단에 더 유용할 것으로 생각된다. 하지만 pTBII법에 의한 양성률은 62%로 hTBII법의 결과뿐만 아니라 기존의 보고들(70~90%)에 비해 낮게 나타났다. 이러한 결과를 보인 이유가 본 연구 대상의 특성에 의한 것인지 또는 사용된 장구의 성능에 의한 것인지는 구분하기 어렵다.

갑상선기능항진증은 병력, 신체검진, 갑상선 호르몬과 갑상선 자극호르몬 측정 및 갑상선 스캔 등으로 진단할 수 있으며, TRAb를 측정하면 그레이브스병과 다른 갑상선중독증, 인위성 갑상선 중독증, 아급성 갑상선염, 산후갑상선염, 독성 결절 등을 보다 용이하게 감별할 수 있다. 그러므로 갑상선 스캔을 시행하기 어려운 일차 진료 현장에서 TRAb 측정의 유용성이 더욱 크다고 여겨진다. 그러나 기존에 주로 사용되고 있는 pTBII법의 민감도는 70~90% 정도이고, 이번 연구에서는 62%에 불과하여 오히려 그레이브스병과 다른 갑상선기능항진증을 감별 진단하는데 혼동을 줄 수도 있다. 반면에 치료받지 않은 그레이브스병 환자의 진단에 있어 hTBII의 민감도는 100%였으므로 갑상선기능항진증 환자에서 hTBII가 음성이라면 그레이브스병이 아닌 다른 질환을 먼저감별 진단해야 한다. 그러나 hTBII가 양성이라고 모든 환자가 그레이브스병은 아니라는 점을 유의해야 한다. 즉, 하시모토 갑상선염 환자에서 갑상선 기능이 정상이거나 갑상선기능저하증이 있는 경우에 약 10%에서 hTBII가 양성임을 고려하여야 한다.

TRAb는 그레이브스병의 임상상에도 영향을 미친다. 이번 연구에서 pTBII가 양성이거나 hTBII가 10 IU/L 보다 높은 그레이브스병 환자는 그렇지 않는 경우보다 나이가 적거나, 총 T<sub>3</sub> 또는 유리 T<sub>4</sub> 농도가 높았다. 그레이브스병 환자의 예후 인자로서 연령과 진단초의 총 T<sub>3</sub> 농도, 갑상선종의 크기, TBII 역가가 일부에서 제시되고 있는데[12,13], 이번 연구의 결과도 pTBII 또는 hTBII가 그레이브스병 환자의 예후 인자가 될 수 있음을 시사하는 것으로 생각된다. 이는 현재 모집된 환자군의 예후를 추적 관찰하는 추가 연구를 통하여 확인할 수 있을 것이다. 갑상선 안구병증(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)에 있어서 TRAb 측정의 유용성은 불명확하다[14]. 본 연구에서 pTBII나 hTBII에 따른 TAO의 차이가 없었다.

하시모토 갑상선염 환자의 약 10% 정도에서 TRAb가 양성을 보인다는 것이 알려져 있다[15~18]. 이를 설명하기 위한 가설 중 하나는 하시모토 갑상선염 환자의 혈청에 생물학적으로 갑상선기능을 억제하는 차단항체가 존재하며 이것이 TBII법으로 측정 시 검출된다는 것이다[15~17]. 다른 설명은 하시모토 갑상선염 환자에서 기능저하가 동반되면 혈청 TSH 농도가 증가하는데 이 TSH 자체가 TBII 검사법에서 양성을 보이게 하는 원인이 될 수 있다는 것이다. 이 연구에서도 pTBII법의 경우 5.6%의 양성률을 보였고 hTBII법의 경우 13%를 보였다. 본 연구의 대상 환자들을 TSH에 따라 갑상선중독증, 정상 갑상선기능, 갑상선기능저하증으로 나누어 보았을 때 갑상선중독증을 동반한 하시모토 갑상선염의 경우에는 비록 그 숫자가 7명으로 소수이기는 하지만 양성을 보이는 경우가 없었고, TBII 양성군에서 보면 TBII 수치가 TSH 수치와 약한 상관관계를 보인다는 점에서 후자의 가능성을 시사할 수 있다. 이러한 점은 임상에서도 응용될 수 있는데, 명백한 갑상선중독증을 보이는 경우에는 TBII 양성인 경우에는 하시모토 갑상선염에서 동반된 일과성 갑상선 중독증 보다는 그레이브스병을 보다 더 시사한다 하겠다. 하지만, 이에 대한 명확한 결론은 추가적인 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 제한점을 살펴보면 본원을 내원했던 환자들만을 대상으로 하여 연구가 시행되었고 여성에서 압도적으로 흔한 질환임에 불구하고 남성의 비율이 37%였다는 점 등으로 대상 환자들이 모든 그레이브스병 환자를 대표하지는 못한다는 문제점이 있다. 그렇지만 pTBII의 양성률이 62%로 기존의 보고에 비해 낮으나 hTBII 검사법의 민감도가 100%라는 것은 이러한 제한점을 넘어서 충분히 의미가 있는 결과로 생각된다. 미국 National Academy of Clinical Biochemistry에서 제시한 지침에 따르면, 갑상선 자가항체의 정상범위를 정하기 위해서는 갑상선의 병력이 없으며 자가면역성 갑상선 질환에 걸릴 소인이 적은 다음의 기준을 만족하는 120명의 정상인을 이용하도록 규정하고 있다[19]. 정상인의 기준은 남성이고, 나이가 30세 미만이며, 혈청 TSH 가 0.5-2.0 mIU/L이며, 갑상선 종괴 없고, 갑상선 질환의 가족력이 없었으며, 비갑상선 자가면역질환(당뇨병이나 루푸스)이 없는 것이다. 본 연구에서는 이러한 기준을 최대한 만족시키려고 하였으나 연구 대상의 모집에 한계가 있어 성별, 나이, TSH 범위가 정상인의 기준에 맞지 않았다.

결론적으로, 본 연구의 결과는 그레이브스병 환자의 진단에서 유전자재조합 사람 TSH 수용체를 이용한 2세대 TBII 측정법이 전통적 방법에 비해 민감도 면에서 비교할 만한 좋은 검사법임을 알 수 있었다. 향후 임상에서 2세대 TBII 측정법이 널리 이용되어야 할 것이며 장차 항갑상선제 치료 후의 재발과 관해에 관한 예후의 예측에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**배경 및 목적:** 그레이브스병 환자에서 TSH 수용체 항체 측정은 전통적으로 돼지의 갑상선 세포막을 수용화한 TSH 수용체를 사용한 1세대 TSH 결합억제 면역글로불린(TBII) 측정법을 사용하였는데 최근 예민도를 높이기 위해 돼지 갑상선 수용체를 유전자재조합 사람 TSH 수용체로 대체한 2세대 TBII 측정법의 유용성이 보고되었다. 이에 본 연구는 그레이브스병 환자의 진단에 두 측정법을 비교하여 유전자재조합 사람 TSH 수용체를 이용한 2세대 TBII 측정법의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

**재료 및 방법:** 그레이브스병을 처음 진단받거나 재발이 확인되고, 항갑상선제 치료 시작 4주 이내인 환자 76명과 하시모토 갑상선염으로 진단받고 갑상선 호르몬제를 복용하지 않거나 적어도 3개월 이상 복용을 중지한 환자 54명을 대상으로 하였다. 대조군으로 갑상선질환의 가족력 및 병력이 없는 건강한 성인 66명을 대상으로 하였다. 환자들과 대조군의 혈청을 분리하여 전통적인 TBII 측정법(pTBII)과 유전자재조합 사람 TBII법(hTBII) 두 가지를 사용하여 TBII를 측정하였다.

**결과:** 대조군 66명의 혈청을 이용하여 pTBII와 hTBII의 양성 기준을 기하평균에 기하표준편차의 두 배수를 더한 수치로 각각 10.8 IU/L 초과와 1.0 IU/L 초과로 정하였다. 그레이브스병의 진단에 있어 민감도는 pTBII 법과 hTBII 법이 각각 62% (47/76)와 100% (76/76)이었다. 하시모토 갑상선염 환자 54명 중 TBII 양성으로 나온 환자는 pTBII의 경우 3명(5.6%), hTBII는 7명(13%)이었다.

**결론:** 본 연구의 결과는 그레이브스병 환자의 진단에서 유전자재조합 사람 TSH 수용체를 이용한 2세대 TBII 측정법이 전통적 방법에 비해 민감도 면에서 비교할 만한 좋은 검사법임을 알 수 있었다.

## 감사의 글

자료 처리와 통계 분석에 도움을 주신 울산대학교 의과대학 서울아산병원 김태용 교수님께 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Rees SB, McLachlan SM, Furmaniak J: Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 9:106-121, 1988
2. Zakarija M, McKenzie JM: The spectrum and significance of autoantibodies reacting with the thyrotropin receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:343-363, 1987
3. Weetman AP, McGregor AM: Autoimmune thyroid

disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 15:788-830, 1994

4. Shewring G, Smith BR: An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 17:409-417, 1982
5. Ilicki A, Gamstedt A, Karlsson FA: Hyperthyroid Graves' disease without detectable thyrotropin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1090-1094, 1992
6. Costagliola S, Swillens S, Niccoli P, Dumont JE, Vassart G, Ludgate M: Binding assay for thyrotropin receptor autoantibodies using the recombinant receptor protein. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1540-1544, 1992
7. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhoop K, Struck J, Freitag D, Poertl S, Weglöhner W, Hollidt JM, Quadbeck B, Dumont JE, Schumm-Draeger PM, Bergmann A, Mann K, Vassart G, Usadel KH: Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 84:90-97, 1999
8. R Development Core Team: R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. R Foundation for Statistical Computing. Accessed December 5, 2007. Available from: <http://www.R-project.org>.
9. Paunkovic J, Paunkovic N: Does autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. *Horm Metab Res* 38:53-56, 2006
10. Villalta D, Orunesu E, Tozzoli R, Montagna P, Pesce G, Bizzaro N, Bagnasco M: Analytical and diagnostic accuracy of "second generation" assays for thyrotrophin receptor antibodies with radioactive and chemiluminescent tracers. *J Clin Pathol* 57:378-382, 2004
11. Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:381-390, 2001
12. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA: Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1038-1042, 2000
13. Kim TY, Park YJ, Park DJ, Chung HK, Kim WB, Kohn LD, Cho BY: Epitope heterogeneity of thyroid

- stimulating antibodies predicts long-term outcome in Graves' patients treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 88:117-124, 2003
14. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF: Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:267-271, 2000
15. Chiovato L, Vitti P, Bendinelli G, Santini F, Fiore E, Capaccioli A, Tonacchera M, Mammoli C, Ludgate M, Pinchera A: Detection of antibodies blocking thyrotropin effect using Chinese hamster ovary cells transfected with the cloned human TSH receptor. *J Endocrinol Invest* 17:809-816, 1994
16. Cho BY, Kim WB, Chung JH, Yi KH, Shong YK, Lee HK, Koh CS: High prevalence and little change in TSH receptor blocking antibody titres with thyroxine and antithyroid drug therapy in patients with non-goitrous autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:465-471, 1995
17. Kraiem Z, Lahat N, Glaser B, Baron E, Sadeh O, Sheinfeld M: Thyrotrophin receptor blocking antibodies: incidence, characterization and in-vitro synthesis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 27:409-421, 1987
18. Takasu N, Yamada T, Katakura M, Yamauchi K, Shimizu Y, Ishizuki Y: Evidence for thyrotropin (TSH)-blocking activity in goitrous Hashimoto's thyroiditis with assays measuring inhibition of TSH receptor binding and TSH-stimulated thyroid adenosine 3',5'-monophosphate responses/cell growth by immunoglobulins. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 239-245, 1987
19. Demers LM, Spencer CA: Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:138-140, 2003