

그레이브스병 환자에서 약물치료 반응 예측 지표로서의 ADCC

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 연세대학교 원주외과대학 내과학교실¹

김윤정 · 신영구¹ · 이성규 · 홍은경 · 채봉남 · 노해림 · 정윤석 · 이관우 · 김현만

Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity as a Prognostic Indicator in the Medical Treatment of Graves' Disease

Yoon-Jung Kim, M.D., Young-Goo Shin, M.D.¹, Seong-Kyu Lee, M.D.,
Eun-Gyoung Hong, M.D., Bong-Nam Chae, M.D., Hye-Lim Noh,
Yoon-Sok Chung, M.D., Kwan-Woo Lee, M.D. and Hyeon-Man Kim, M.D.

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

¹*Department of Internal Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea*

ABSTRACT

Background: The several forms of treatment of Graves' disease-thyroidectomy, antithyroid drugs and radioiodide therapy-are in wide use now. But which therapy is best is a matter of debate. Some authors reported that in patients who underwent thyroidectomy, higher titers of serum antimicrosomal antibody were associated with 1) higher formation rates of germinal centers, 2) more lymphocyte infiltration in the thyroid tissue, 3) higher incidence of hypothyroidism, and 4) lower incidence of recurrence. We were interested in the relationship of thyroid autoantibody titers, ADCC(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) activity and the clinical response to antithyroid medication.

Methods: We measured ADCC activities from patients in Graves' disease(n=48), Hashimoto' thyroiditis(n=17) and normal control(n=9). The patients of Graves' disease were followed up for more than 1 year, and they were grouped into A(n=17, well responded group to antithyroid medication) and B(n=31, poorly responded group). We examined ADCC activities of patients' sera by chromium release assay.

Results:

1) Mean age of patients with Graves' disease was 34.42 ± 10.4 years and 15 patients were male(31%).

접수일자: 1998년 8월 12일

통과일자: 1998년 8월 19일

책임저자: 김현만, 아주의대 내분비대사내과

*본 논문의 요지는 1997년 대한내과학회 추계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

2) Results of thyroid function tests of the Graves' patients were T₃ 585.9±255.3 ng/dL, T₄ 21.3±12.2 µg/dL, TSH 0.11±0.06 µIU/mL. Concentrations of antimicrosomal antibody, antithyroglobulin antibody and thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin were 1279.1±1486.7 IU/mL, 488.1±751.1 IU/mL, and 38.5±33.4 U/L respectively.

3) There was no significant difference between levels of thyroid hormones or concentrations of thyroid autoantibodies and ADCC activities in graves' patients.

4) The ADCC activity of the Graves' patient group(24.49%) was significantly higher than that of the normal control group(3.76%), and significantly lower than that of the Hashimoto's thyroiditis group(36.34%).

5) There was no significant difference in ADCC activity between group A(18.24±13.44%) and B(27.91±20.02%).

Conclusion: From this results, we suggested that ADCC activity seems to be no value as a prognostic factor in predicting the response to antithyroid drugs in Graves' disease patients. But, further studies, larger number of patients and long-term follow up, are needed (J Kor Soc Endocrinol 13:554-562, 1998).

Key Words: ADCC(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), Graves' disease, Antithyroid drug therapy

서 론

그레이브스(Graves')병은 미반성 갑상선종과 갑상선 기능항진증을 동반하는 자가면역성 기전으로 주로 설명되고 있다. 갑상선 세포막의 갑상선 자극호르몬 수용체에 대한 자가항체가 갑상선 자극호르몬과 같은 양상으로 수용체 결합 후 갑상선을 자극하여 갑상선 세포의 증식과 갑상선 호르몬의 과잉생산을 일으켜 발생된다. 따라서 그 치료는 면역계의 이상을 근본적으로 회복시킬 수 있는 방법이어야 할 것이다. 그러나 아직까지 자가항원의 인지에 대한 자가항체의 생성기전도 확실치 않고, 이 병의 발병기전과 관련된 면역학적 이상을 정상화시킬 수 있는 치료방법도 개발되지 않은 실정이다. 그래서 현재 갑상선 절제술, 항갑상선제 및 방사성 옥소치료 등이 치료방법으로 다양하게 사용되고 있다. 이러한 치료방법들은 서로 상이한 장단점을 가지고 있어서 환자의 개인적인 사정과 치료자의 선호도 뿐만 아니라 각국의 문화, 전통 및 의료제도 등의 여건에 따라 선택되어 시행되고 있다. 예를 들면 합병

증이 없는 중등도의 임상상을 보이는 환자에 대한 치료로서 미국[1]에서는 69%의 환자에서 방사성 옥소치료를 사용하는 데 비하여 한국(81%)[2]을 비롯한 일본(88%)[3]과 유럽(77%)[4]에서는 항갑상선제가 주로 선택되어지는 것으로 보고된 바 있다. 항갑상선제는 비교적 손쉽고 부담없이 복용할 수 있으나 장기복용의 불편함과 투약중지 후 재발률이 높은 단점이 있다. 따라서 항갑상선제 치료 후 재발 여부를 예측하기 위해 많은 지표들이 이용되고 있으나 민감도와 특이도가 높은 예측인자는 아직 찾지 못하고 있는 실정이다.

갑상선 수용체 항체는 TSH 수용체를 자극함으로써 그레이브스병을 유발하는 것으로 설명되고 있으며, 따라서 그 역가는 질병이 계속 진행중일 때 높고 임상적 호전 및 관해에 따라 감소하는 것으로 보고되고 있다 [5]. 그러나 환자에서 발견되는 항미소체 항체(antimicrosomal antibody, antithyropoxidase antibody)와 항티로글로블린 항체(antithyroglobulin antibody)는 이 질병에서 어떤 역할과 임상적 유용성이 있는지에 대한 연구[6,7]가 극히 드문 편이다.

저자는 환자에서 면역 반응에 의한 조직파괴와 관련

될 것으로 알려져 있는 항체의존 세포매개 세포독성 (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)이 항갑상선제 치료에 대한 반응의 예측 지표로 이용될 수 있는지의 여부와, 이것과 항갑상선 자가항체와의 관계에 대하여 알아보고자 하였다. 이를 위하여 1995년 5월부터 1996년 7월까지 아주대학교 병원에서 그레이브스병으로 진단된 환자에서 항갑상선제를 사용하기 전에 ADCC를 비롯한 항갑상선 항체를 측정하였으며 이들을 1년이상 추적관찰한 결과와 비교하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1995년 5월부터 1996년 7월까지 아주대학교 병원 내분비대사내과에서 그레이브스병으로 진단 받고 항갑상선제 치료를 시행받은 환자들 중 1년이상 추적관찰이 가능했던 48예를 대상으로 연구하였다. 대조군으로는 갑상선 질환이 없는 건강한 성인 9예와 하시모토(Hashimoto) 갑상선염 환자 17예를 조사하였다.

1) 갑상선 질환의 진단

갑상선 질환은 임상 증상, 이학적 소견, 혈청 갑상선 호르몬(T_3 , T_4) 및 TSH 측정, 갑상선 방사성 요소 섭취율과 갑상선 주사 자료를 종합하여 진단하였다.

2) 그레이브스병 환자의 분류

그레이브스병 환자는 항갑상선제를 1년이상 사용하여 약제에 대한 치료 반응이 좋은 군(A군, 17예)과 치료반응이 좋지 않은 군(B군, 31예)으로 분류하였다. 약물치료에 대한 반응은 항갑상선제 치료후 약물을 중단한 상태에서 6개월간 추적관찰하여 재발 여부로 판정하였으며, 판정이 확실하지 않은 경우는 본 연구에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 갑상선 호르몬 및 자가항체

갑상선 호르몬은 화학발광면역 검사법(ACS:180, Chiron, USA)으로, 갑상선 자가항체는 방사면역 검사

법(BRAHMS, Germany)으로 측정하였다.

2) ADCC 측정

① 말초 혈액 단핵구 분리

건강한 성인의 정맥혈 10 cc를 헤파린으로 처리된 시험관에서 $100 \times g$ 로 10분간 원심한 후 백혈구층을 분리하여 동량의 PBS(phosphate buffered solution)로 희석하였다. 이를 9% Ficoll-Paque(Pharmacia Biotech)를 이용하여 실온($25^\circ C$)에서 $400 \times g$ 로 30분간 원심분리한 후 pasteur pipette으로 단핵구층을 분리하였다. 이를 PBS로 3~4회 세척하고 10% FBS (fetal bovine serum)가 섞인 RPMI 1640으로 림프구수가 3×10^6 cell/mL가 되도록 하였다.

② FRTL-5 세포 배양

FRTL-5 세포(ATCC CRL-8305)를 6가지 호르몬 (TSH $10 \mu g/mL$, transferrin $5 \mu g/mL$, somatostatin $10 ng/mL$, glycyl-L-histidine-L-lysine acetate $2 ng/mL$, insulin $10 \mu g/mL$, hydrocortisone $0.36 ng/mL$)을 포함한 Coon's modified Ham's F-12 배지로 5% CO_2 배양기에서 $37^\circ C$ 로 5~7일간 배양하였다. 배양된 세포를 0.05% trypsin-EDTA(ethylene diamine tetra-acetic acid) 용액으로 분리하였으며 PBS로 2회 세척하였다. 세척된 세포들은 10% FBS가 섞인 RPMI 1640으로 희석한 후 pipette을 이용하여 단일 세포로 분리하였으며 이를 96-well plate에 1×10^4 cell/well이 되도록 분주하여 48시간동안 배양하였다.

③ ADCC 활성도 측정

ADCC 활성도는 ^{51}Cr 방출 측정법[8~11]을 이용하여 측정하였다. 간략히 기술하면, FRTL-5 세포가 배양된 96-well plate에 well당 $3.4 \times 10^6 \mu Ci Na_2^{51}CrO_4$ 를 첨가하여 $37^\circ C$ 에서 5시간 동안 배양하였다. 이를 RPMI 1640으로 2번 세척하고 well당 환자의 혈청 또는 RPMI 1640 $100 \mu l$ 씩 첨가하여 $37^\circ C$ 에서 1시간 동안 배양하였다. 그 후 RPMI 1640으로 세척하고 말초혈액 림프구를 FRTL-5 세포와 30:1의 비율로 첨가한 후 $37^\circ C$ 에서 12시간 동안 배양하였다. ^{51}Cr 이 표지된 FRTL-5 세포로부터 배양액으로 방출된 ^{51}Cr 을 감

Table 1. Clinical Characteristics of the Subjects

	Normal (n=9)	Graves' disease (n=48)	Hashimoto's thyroiditis (n=17)
T3 (ng/dL)	130.0±35.7	585.9±255.3	175.4±81.6
TSH (μIU/mL)	1.48±0.8	0.11±0.06	22.5±22.9
MCAb (IU/mL)	<50	1279.1±1486.7	1467.4±1654.2
TGAb (IU/mL)	<50	488.1±751.1	773.9±1236.7
TSH receptor Ab (U/L)	ND	38.5±33.4	ND

Values are mean±SD.

ND: not-done, MCAb: antimicrosomal antibody, TGAb:antithyroglobulin antibody

Table 2. Clinical Characteristics between the two Groups of Graves' disease

	Group A (n=17)	Group B (n=31)
Age	35.7±11.2	33.7±10.1
T ₃ (ng/dL)	470.1±226.1	648.3±252.1*
T ₄ (μg/dL)	19.3±6.1	22.3±14.5
T ₃ /T ₄	25.4±4.5	34.6±26.1
TSH (μIU/mL)	0.11±0.0	0.11±0.0
MCAb(IU/mL)	907.8±1599.3	1489.6±1402.9
TGAb(IU/mL)	358.9±686.5	561.4±787.1
TSH receptor Ab (U/L)	24.6±32.4	47.0±31.5*

Values are mean±SD. MCAb:antimicrosomal antibody, TGAb:antithyroglobulin antibody

Group A: patients who responded well to medical therapy

Group B: patients who responded poorly to medical therapy

* p<0.05 compared with group A value.

마 계측기로 측정하였으며, ADCC 활성도는 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{ADCC 활성도(\%)} = \frac{(\text{피검물의 방출량} - \text{자연 방출량})}{(\text{전 방출량} - \text{자연 방출량})}$$

(전 방출량은 ⁵¹Cr-FRTL-5 세포에 0.1% Triton X-100 용액을 첨가하여 용해시킨 후 방출된 ⁵¹Cr량이며, 자연방출량은 RPMI 배양액만을 첨가하였을 때 자연적으로 용해된 상태에서 방출된 ⁵¹Cr량임)

3. 통계 처리

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, 자료는 SPSS package를 이용하여 student t-test와 one way ANOVA로 분석하였다. 변수간의 상관관계는 pearson 상관계수로 표시하였으며, 통계학적 유의성은 p 값이 0.05미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 대상자의 임상 특성

그레이브스병 환자 48예의 연령은 34.4±10.4세 였고 남자가 15예(31%)이었다. 이들의 갑상선 호르몬 혈청치는 T₃ 585.9±255.3 ng/dL, T₄ 21.3±12.2 μg/dL, TSH 0.11±0.06 μIU/mL이었다. 항갑상선글로불린 항체는 그레이브스 병 환자 48예 중 35명(73%)에서 양성이었으며, 항미소체 항체는 32명(67%)에서 검출되었고, 평균 역가는 항미소체 항체 1279.1±1486.7 IU/mL, 항티로글로불린 항체 488.1±751.1 IU/mL, 그리고 갑상선자극호르몬 수용체 항체 38.5±33.4 U/L였다 (Table 1).

2. 질병군에 따른 ADCC 활성도

그레이브스병 환자군의 ADCC 활성도는 24.49%로 정상 대조군(3.76%)보다 유의하게 높았고 하시모토 갑상선염 환자군(36.34%)보다 유의하게 낮았다(Fig. 1).

3. ADCC 활성도와 갑상선 호르몬 혈청치 및 항갑상선항체의 역가와와의 관계

그레이브스병 진단시의 T₃, T₄ 및 TSH 혈청치와

Fig. 1. The ADCC in three groups.
(* $p < 0.05$ among three groups).

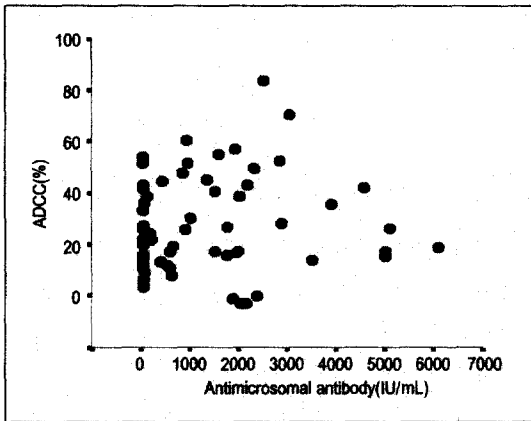


Fig. 2. The correlation between ADCC & microsomal antibody in subjects with Graves' disease
($r = -0.024$, $p > 0.05$).

ADCC 활성도간에는 유의한 상관성이 없었으며, 항갑상선 자가항체인 항미소체 항체 또는 항티로글로블린 항체의 역가와 ADCC 활성도간에도 유의한 상관성이 없었다(Fig. 2, 3).

4. A군과 B군의 항갑상선 항체 및 ADCC 활성도

그레이브스병 환자 중에서 A군과 B군간에는 항갑상선 자가항체 역가의 유의한 차이를 보이지 않았으며, ADCC 활성도 역시 A군($18.24 \pm 13.44\%$)과 B군

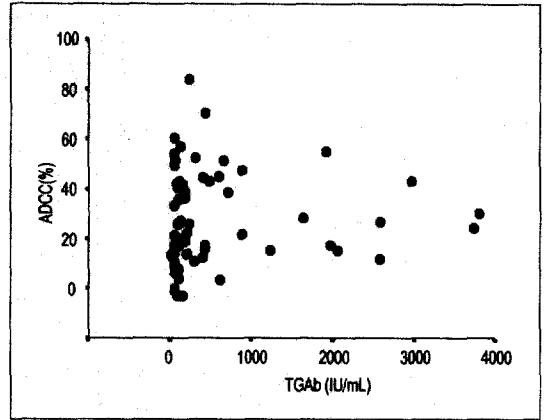


Fig. 3. The correlation between ADCC & thyroglobulin antibody in subjects with Graves' disease
($r = 0.03$, $p > 0.05$).

Fig. 4. The ADCC between good responder(A) and poor responder(B) groups in Graves' disease.

($27.91 \pm 20.02\%$)간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 4).

고 찰

그레이브스병의 치료로 이용되고 있는 갑상선 절제술, 방사성 옥소치료, 항갑상선제 등은 병인론적 측면에서 근본적인 치료방법이라고 할 수 없으며 갑상선 조직을 제거하거나 상승되어 있는 갑상선 기능을 억제함으로써 간접적으로 대사적 안정성을 유지시키는 것이라고 할 수 있다. 이러한 치료방법들은 서로 상이한 장

단점을 가지고 있어서 환자의 개인적인 사정과 치료자의 선호도 뿐만 아니라 지역적인 여건에 따라 선택되어 시행되고 있다. 미국에서는 의료보험 제도상의 문제로 대부분의 환자들이 방사성 옥소치료를 받고 있는 데 반해서 한국을 비롯한 그밖의 지역에서는 항갑상선제가 널리 사용되고 있다[1~4]. 항갑상선제는 비교적 손쉽고 부담없이 복용할 수 있으나 장기복용의 불편함과 투약중지 후 재발률이 높은 단점이 있다. 따라서 항갑상선제 치료 후 재발 여부를 예측할 수 있는 지표가 개발된다면 매우 유용하게 사용될 것이다. 지금까지 논의된 바 있는 예측 지표로서는 TRH 자극 시험 및 T_3 억제 시험에 대한 반응[12~14], 갑상선자극호르몬 수용체 항체의 역가[13,15,16], 갑상선 종의 크기[16], 갑상선 기능항진의 정도, 특히 혈청내 T_3/T_4 의 비[17], 항갑상선 자가항체의 존재 유무 및 역가[18] 등이 있으나 아직 명확하게 밝혀진 것은 없는 실정이다.

자가 면역성 질환인 그레이브스병 환자들의 갑상선은 심한 림프구 침윤과 조직파괴를 보인다[19]. 이러한 현상은 이들에게서 발견되는 항갑상선 자가항체와 관련될 것으로 추측되고 있으나 아직 이에 대한 연구는 매우 드문 편이다. 본 연구에서도 그레이브스 병 환자들에서 항미소체 항체와 항티로글로블린 항체가 존재함을 확인할 수 있었으나, 이들이 질병의 발생기전이나 임상적 경과에 어떠한 영향을 주는지는 밝혀지지 않았다. Hargreaves 등[20]과 Oslen 등[21]은 그레이브스병에서 갑상선 조직내 림프구가 침윤된 경우에 향후 갑상선기능저하증으로 진행될 수 있는 가능성이 있고 침윤이 없는 경우보다 재발률이 낮다는 결과를 발표한 바 있다. 절제된 갑상선 조직에서 형질세포의 침윤정도, 배중심(germinal center) 형성률과의 관계에 있어 양 등[22]은 항티로글로블린 항체의 역가와 밀접한 관련이 있다고 보고하였고, 구 등[23]은 항미소체 항체의 역가와 연관이 있다고 하여 보고마다 상이한 결과를 보이고 있다. 또한 구 등[23]은 갑상선 절제술로 치료한 환자에서 혈청 항미소체 항체의 역가가 높을수록 갑상선 기능저하증의 발생빈도도 높고 치료후 재발률이 낮다고 보고하여 이러한 항체들이 예측 지표로 이용될 수 있음을 시사하였으나 조 등[16]은 항갑상선 자가항체의 존재 유무와 역가가 예후와 관련이

없는 것으로 보고한 바 있다. 본 연구에서는 약물 치료에 반응이 좋았던 군과 그렇지 않았던 군간에 항미소체 항체 및 항티로글로블린 항체의 역가가 유의한 차이가 없어 예측지표로서는 부적합한 것으로 나타났다. 그러나 혈청 T_3 와 갑상선 자극호르몬 수용체 항체의 역가는 예후와 연관이 있었다.

일반적으로 자가면역 반응으로 조직이 손상되는 기전은 ADCC, 항원-항체 복합체, 감각된 T림프구 및 이들간의 복합적 작용으로 설명되고 있다[24]. 세포표면의 구조에 대한 자가항체의 작용으로 보체 혹은 ADCC가 활성화의 초래할 수 있는데 이를 매개로 세포나 조직이 파괴될 수 있다. 또한 체내에서 자가항원-자가항체 면역복합체가 형성되면 보체의 활성화와 과립세포나 단핵세포에 의한 조직손상 및 세포괴사가 유발될 수 있다. 감각된 T림프구에 의한 조직손상은 다른 파괴성 염증성 세포를 병변으로 유인하거나 파괴성 lymphokine을 방출함으로써 유발되는 것으로 생각되고 있다. 그러나 그레이브스병에서 이중 어떤 면역기전이 중요한 역할을 하는지는 밝혀지지 않았다. Metcalfe 등[11]은 자가면역성 갑상선 질환과 ADCC가 연관이 있고, 일차성 갑상선기능저하증이나 하시모토 갑상선염에 비해 그레이브스 병에서 ADCC가 유의하게 낮았음을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 그레이브스병 환자군의 ADCC가 하시모토 갑상선염 환자군보다는 낮았으나 정상 대조군에 비해서는 유의하게 높음을 보여 ADCC가 자가면역성 갑상선 질환과 관련된 것을 추측할 수 있었다.

이 등[8]은 산후갑상선염 환자에서 ADCC활성도가 항미소체 항체의 역가와 유의한 상관관계가 있음을 보고하였고 Rodien 등[25]도 항미소체 항체가 ADCC를 매개한다고 주장하였다. 반면, Briones-Urbina 등[26], Bogner 등[27,28]과 Metcalfe 등[11]은 ADCC는 항미소체 항체와 관련되지 않고 다른 종류의 항체와 관련된 것으로 보고하였다. 본 연구에서 ADCC 활성도는 항미소체 항체 또는 항티로글로블린 항체의 역가와 유의한 상관성을 보이지 않았다.

ADCC 활성도는 갑상선 조직의 파괴와 관련된 것으로 추정되고 있기 때문에 저자 등은 그 활성도에 따라 그레이브스병의 임상 경과를 예측할 수 있을 것

로 추정하였다. 그러나 본 연구에서는 항갑상선제에 대한 치료반응 결과가 상이한 두 군간에 ADCC 활성도가 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과는 ADCC 활성도가 그레이브스병의 임상경과와 무관할 것임을 암시하는 것으로 해석될 수 있겠다. 그러나 그레이브스병 환자 및 하시모토 갑상선염 환자에서 ADCC 활성도가 건강한 성인보다 유의하게 높았고 특히 갑상선 조직의 파괴가 지속적으로 진행되는 하시모토 갑상선염 환자에서 ADCC 활성도가 현저하게 높았기 때문에 더 많은 수의 환자를 장기간 추적관찰한다면 유의있는 결과를 기대할 수도 있으리라 생각된다. 또한 그레이브스병 환자에서도 항미소체 항체, 항티로글로블린 항체가 검출되고, 갑상선 조직에 잠작된 T림프구가 나타나며, 그레이브스병이 아무런 치료없이 만성갑상선염으로 이행하여 갑상선기능저하가 나타날 수 있기 때문에 이들 환자에서 항갑상선 자가항체가 예측 지표로 이용될 수 있는 가능성을 완전히 배제할 수는 없을 것으로 생각한다.

요 약

연구배경: 그레이브스병의 치료는 갑상선절제술, 항갑상선제, 방사성 옥소치료 등이 사용되고 있으나 이중 어떤 치료법을 선택하느냐는 아직 뚜렷한 선택기준이 없는 실정이다. 갑상선 절제술로 치료한 환자에서 혈청 항미소체 항체의 역가가 높을수록 갑상선 조직내의 림프구 침윤 정도와 배중심의 형성빈도가 높으며 갑상선 기능저하증의 발생빈도도 높고 치료후 재발률이 낮은 것으로 보고되고 있다. 이에 항체의 역가와 더불어 항체의존 세포매개 세포독성(ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)활성도를 측정하고 이것이 약물치료에 대한 반응을 예측할 수 있는지를 알아보고자 하였다.

방법: 1995년 5월부터 1996년 7월까지 아주대학교 의과대학 부속병원에서 그레이브스병으로 진단되어 항갑상선제를 복용하여 치료받은 환자중 1년이상 추적관찰이 가능했던 48예중 약물 치료에 대한 반응이 좋은 군 17예(A군), 반응이 좋지 않았던 군 31예(B군) 및 대조군으로 건강한 성인 9예, 하시모토 갑상선염

환자 17예에서 진단당시의 혈청을 이용하여 Chromium 방출 측정법으로 ADCC 활성도를 구하였다.

결과: 1) 그레이브스병 환자의 평균 연령은 34.4 ± 10.4 세였고 남자가 15명(31%)이었다. 2) 그레이브스병 환자의 평균 갑상선 호르몬 수치는 T_3 585.9 ± 255.3 ng/dL, T_4 21.3 ± 12.2 μ g/dL, TSH 0.11 ± 0.06 uIU/mL였으며 항체의 평균역가는 항미소체 항체 1279.1 ± 1486.7 IU/mL, 항티로글로블린항체 488.1 ± 751.1 IU/mL, 그리고 갑상선자극호르몬 수용체항체가 38.5 ± 33.4 U/L였다. 3) 그레이브스병 진단시의 갑상선 호르몬 수치 및 갑상선 자가항체 역가와 ADCC 활성도와는 상관도가 없었다. 4) ADCC 활성도는 그레이브스병 환자군이 24.49%로 정상인군의 3.76%보다 유의하게 높았고 하시모토 갑상선염 환자군의 36.34%에 비해서는 유의하게 낮았다. 5) ADCC활성도는 항갑상선제에 치료반응이 좋은 A군에서 $18.24 \pm 13.44\%$, 치료반응이 좋지않은 B군에서 $27.91 \pm 20.02\%$ 로 두 군간에도 유의한 차이는 없었다.

결론: 그레이브스병의 약물치료 반응에 대한 예후를 예측할 수 있는 인자로서 ADCC활성도는 의의가 없었으며 향후 보다 장기간의 추적관찰 기간과 많은 수를 대상으로 한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 보인다.

감사의 글

본 연구의 수행에 있어서 기술적인 도움을 주신 임현체씨와 광영주씨에게 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L: Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1518-1524, 1990
2. 조보연, 고창순: 한국에서 그레이브스병의 진단과 치료 현황. *대한내분비학회지* 7:216-227, 1992
3. Nagayama Y, Izumi M, Nagataki S: The management of hyperthyroidism due to Graves'

- disease in Japan in 1988. *Endocrinol Japon* 36:299-314, 1989
4. Glinoeer D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P: *The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. Acta Endocrinol* 185(Suppl):9-37, 1987
 5. Mukheter ED, Smith BR, Pyle GA, Hall R, Vice P: *Relationship of thyroid stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine and antithyroid drugs. Lancet* 1:715-720, 1975
 6. 이종석: 그레이브스병, 하시모토병 및 산후갑상선염 환자의 혈청에서 anti-microsomal antibody 및 anti-thyroglobulin antibody 측정의 임상적 의의. *대한내분비학회지* 5:124-130, 1990
 7. Dessaint JP, Water P, Wemenau A, Capron A, Linquette M: *Antibody inducing lymphocyte cytotoxicity and lymphocyte-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid diseases. Pathologie Biologie* 4:211-215, 1981
 8. 이현철, 이관우, 김경래, 이은직, 안광진, 정재희, 정윤석, 김미림, 김현만, 임승길 허갑범: 한국인 산후 갑상선염 환자의 ADCC. *대한내분비학회지* 8: 296-301, 1993
 9. Iwatani Y, Amino N, Mori H, Asari S, Matsuzuka F, Kuma K, Miyai K: *A microcytotoxicity assay for thyroid-specific cytotoxic antibody, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and direct lymphocyte cytotoxicity using human thyroid cells. J Immunol Method* 48:241-250, 1982
 10. Kim HM, Huh KB, Lee HC, Lim SK, Park K, Youn JK, Sang YL: *Immunological study on autoimmune postpartum thyroiditis. Yonsei Med J* 27:276-282, 1986
 11. Metcalfe RA, Oh YS, Stroud C, Arnold K, Weetman AP: *Analysis of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. Autoimmunity* 25:65-72, 1997
 12. Ikenoue H, Okamura K, Sato K, Kuroda T, Yoshinari M, Tokyuama T, Nakagawa M, Fushijima M: *Prediction of relapse in drug-treated Graves' disease using thyroid stimulating indices. Acta Endocrinol* 125:643-650, 1991
 13. Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle G, Badenhoop K, Hensen J, Finke R, Bogner U, Mayr WR, Scherthaner G, Schatz H, Pickardt CR, Kotulla P: *Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. Acta Endocrinol* 120:689-701, 1989
 14. Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, Alexander WD, Bewsher PD: *Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: Long-term follow-up of 434 patients. Scottish Automated Follow-up Register Group. Clin Endocrinol* 31:209-218, 1989
 15. 송영기, 박도준, 박중열, 이병두, 조보연, 이홍규, 고창순, 민헌기: *Graves병 환자에서 항갑상선제 치료중 갑상선 자극항체와 TSH 결합 억제 면역글로블린의 변동양상의 비교와 예후 판정의 의의. 대한내분비학회지* 3:37-44, 1988
 16. Cho BY, Shong MH, Yi KH, Lee HK, Koh CS, Min HK: *Evaluation of serum basal thyrotrophin levels and thyrotrophin receptor antibody activities as prognostic markers for discontinuation of antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. Clin Endocrinol* 36:585-590, 1992
 17. Takamatsu J, Kuma K, Mozai T: *Serum triiodothyronine to thyroxine ratio: a newly recognized predictor of the outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab* 62: 980-988, 1986
 18. Takaichi Y, Tamai H, Honda K, Nagai K, Kuma K, Nakagawa T: *The significance of antithyroglobulin and antithyroidal microsomal antibo-*

- dies in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with antithyroid drug. J Clin Endocrinol Metab* 68:1097-1100, 1989
19. Matsuta M: *Immunohistochemical and electron microscopic studies on Hashimoto's thyroiditis. Acta Pathol Jpn* 32:41-56, 1982
 20. Hargreaves AW, Garner A: *The significance of lymphocytic infiltration of the thyroid gland in thyrotoxicosis. Br J Surg* 55:543-545, 1968
 21. Olsen WR, Nishiyama RH, Graver LW: *Thyroidectomy for hyperthyroidism. Arch Surg* 101: 175-182, 1970
 22. 양우익, 박찬일, 이유복: Graves씨병에서 갑상선 자가항체의 역할과 갑상선의 병리조직학적 소견과의 상관성에 관한 연구. *대한의학협회지* 29:309-314, 1986
 23. 구철희, 김현만, 임승길, 허갑범, 박정수, 박찬일: Graves병의 외과적 치료후 갑상선 기능에 관한 연구. *대한의학협회지* 29:1097-1104, 1986
 24. 김현만, 허갑범: 자가면역성 갑상선 질환. *연세의 대논문집* 19:95-107, 1986
 25. Rodien P, Madec AM, Ruf J: *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. Relationship to antithyroperoxidase antibodies. J Clin Endocrinol Metabol* 81: 2595-2600, 1996
 26. Briones-Urbina R, Parkes AB, Bogner U, Mariotti S, Walfish PG: *Increase in antimicrosomal antibody-related IgG1 and IgG4 and titers of antithyroid peroxidase antibodies, but not antibody dependent cell-mediated cytotoxicity in psot-partum thyroiditis with transient hyperthyroidism. J Endocrinol Invest* 13:879-886, 1990
 27. Bogner U, Kotulla P, Peters H, Schleusener H: *Thyroid peroxidase/microsomal antibodies are not identical with thyroid cytotoxic antibodies in autoimmune thyroiditis. Acta Endocrinologica* 123:431-437, 1990
 28. Bogner U, Hegedus L, Hansen JM, Finke R, Schleusener H: *Thyroid cytotoxic antibodies in atrophic and goitrous autoimmune thyroiditis. Eur J Endocrinol* 132:69-74, 1995