

各種 甲狀腺疾患에서의 抗 Thyroglobulin 抗體 및 抗 Microsome 抗體의 出現頻度에 關한 研究* (第一報)

서울醫大 內科學教室

李 權 鈿 · 金 柄 國 · 崔 康 元
李 弘 揆 · 高 昌 舜 · 李 文 鎬

서울醫大 病理科

朴聖會 · 池堤根 · 李尙國

= Abstract =

Antithyroglobulin Antibodies and Antimicrosomal Antibodies in Various Thyroid Diseases

Gwon Jun Lee, M.D., Key Suk Hong M.D., Kang Won Choi, M.D.,
Hong Kyu Lee, M.D., Chang Soon Koh, M.D. and Munho Lee, M.D.

Dept. of Int. Med. Seoul National University Hospital

Sung-Hoe Park, M.D., Je Geun Chi, M.D. and Sang Kook Lee, M.D.

Dept. of Pathology, Seoul National University Hospital

The authors investigated the incidence of antithyroglobulin antibodies and antibodies and antimicrosomal antibodies measured by tanned red cell hemagglutination method in subjects suffering from various thyroid disorders.

1) In 15 normal patients, neither suffering from any thyroid diseases nor from any other autoimmune disorders, the antithyroglobulin antibodies were all negative, but the antimicrosomal antibody was positive only in one patient(6.7%).

2) The antithyroglobulin antibodies were positive in 31.5%(34 patients) of 108 patients with various thyroid diseases, and the antimicrosomal antibodies were positive in 37.0%(40 patients).

3) of the 25 patients with Graves' diseases, 7 patients(28.0%) showed positive for the antithyroglobulin antibodies, and 9(36.0%) for the antimicrosomal antibodies. There was no definite differences in clinical and thyroid functions between the groups with positive and negative results.

4) Both antibodies were positive in 16(88.9%) and 17(94.4%) patients respectively among 18 patients with Hashimoto's thyroiditis, all of them were diagnosed histologically.

5) Three out of 35 patients with thyroid adenoma showed positive antibodies, and 3 of 16 patients with thyroid carcinoma revealed positive antibodies.

6) TRCH antibodies demonstrated negative results in 2 patients with subacute thyroiditis, but positive in one patient with idiopathic primary myxedema.

7) The number of patients with high titers($>1:80^2$) was 16 for antithyroglobulin antib-

* 本 研究論文은 1978년도 서울大學校 醫科大學 研究費의 補助로 이루어진 것임.

ody, and 52.5% (10 patients) of which was Hashimoto's thyroiditis. Thirteen (65.0) of 20 patients with high titers ($>1:80^2$) for antimicrosomal antibody was Hashimoto's thyroiditis.

TRCH test is a simple, sensitive method, and has high reliability and reproducibility. The incidences and titers of antithyroglobulin antibody and antimicrosomal antibody are especially high in Hashimoto's thyroiditis.

I. 緒 論

臨床醫學에 免疫學的 檢查法이 導入됨에 따라 많은 疾病의 病理生態의 究明, 診斷 및 治療에 貢獻하게 되었으며 甲狀腺疾患이 이에 屬하는 疾患의 하나라고 할 수 있다¹⁾.

1956년에 Witebsky와 Rose²⁾는 트끼에 甲狀腺組織을 注射하여 甲狀腺病變을 만드는 데 成功하였으며, 같은 해에 Roitt等³⁾은 Hashimoto病 患者의 血清中에 사람의 甲狀腺抽出液과 沈降反應을 보이는 抗體가 存在한다는 것을 最初로 報告하면서 抗 thyroglobulin 抗體의 存在를 主張하였다. 1957년에 Trotter等⁴⁾이 역시 Hashimoto病 患者의 血清에서 抗 microsome 抗體를 發見하였고, 그 以後 Balfour等⁵⁾에 의하여 第 2 colloid 抗體도 發見되어, 現在는 이외에도 細胞膜의 lipoprotein에 대한 抗體와 濾胞上皮細胞의 細胞質에 대한 抗體 및 抗核抗體(antinuclear antibody) 등이 있는 것으로 알려지고 있다⁶⁾.

이상의 여러가지 甲狀腺自家抗體中에도 抗 thyroglobulin 抗體와 抗 microsome 抗體는 탄닌酸으로 處理한 感作血球凝集反應(Tanned red cell hemagglutination test, 이하 TRCH로 略함)으로 比較的 簡單히 測定할 수 있어 臨床에서 많이 利用되고 있다⁷⁾. TRCH法은 Boyden⁸⁾ 및 Stavinsky⁹⁾가 開發한 原法을 Witebsky와 Rose²⁾가 抗 thyroglobulin 抗體測定에 利用하였고 이를 Fulthorpe等¹⁰⁾이 改善한 것을 現在에도 使用하고 있다. 抗 microsome 抗體는 Roitt와 Doniach¹¹⁾가 測定하던 方法을 Bird와 Stephensen¹²⁾ 및

Perrin과 Babel¹³⁾이 그 優秀性을 立證한 이후부터 널리 使用되고 있다.

著者들은 各種 甲狀腺疾患에서 甲狀腺自家抗體 특히 抗 thyroglobulin 抗體 및 抗 microsome 抗體의 出現 頻度를 調査하여 이들 抗體가 갖는 診斷的 意義를 구명하고자 몇가지 檢查를 하여 다음과 같은 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

II. 對象 및 方法

1) 對 象

1978年 4月부터 1979年 4月 사이에 서울大學校病院 內科에 來院하였던 各種 甲狀腺疾患 患者 108名과, 正常 對照群으로는 甲狀腺疾患은 물론 기타 自家免疫疾患도 없다고 생각되는 患者 15名을 對象으로 하였다. 性別로는 男子가 17名이고 女子가 106名이었으며, 이들의 平均 年齡은 44.6歲로 14세에서 71세에 分布하였다(Table 1).

甲狀腺疾患의 種類(Table 2)는 Graves病 患者가 25名이었고 이들은 臨床症勢와 各種 檢査로 診斷이 確實하다고 생각되는 症例들이며, 이中에서 家族歷이 있는 7名은 별도로 Familial goiter로 分類하였다. Hashimoto病 患者는 18名이었는데 이들은 모두 針生檢所 見上 確診된 예들이었다. 甲狀腺의 針生檢은 李¹⁴⁾가 發表한 方法으로 施行하였으며 朴等¹⁵⁾의 報告에 의하면 이때의 信賴度는 73%이지만 確診率은 95%를 上廻한다고 한다. 良性甲狀腺腫은 35名이었고, 甲狀腺癌腫은 16名이었으며, 亞急性甲狀腺炎과 甲狀腺機能低下症은 各各 2名 및 5名이었다.

Table 1. Sex and Age Distributions

| | Sex | | | Age (year) | |
|------------------|------|--------|-------|------------|-------|
| | Male | Female | Total | Mean | Range |
| Normal persons | 6 | 9 | 15 | 39.0 | 18~56 |
| Thyroid diseases | 11 | 97 | 108 | 45.2 | 14~71 |
| Total | 17 | 106 | 123 | 44.6 | 14~71 |

Table 2. Diagnosis and Number of Patients

| Diagnosis | No. of Patients | No. of tissue-proven cases |
|-------------------------|-----------------|----------------------------|
| Graves' disease | 25 | 0 |
| Hashimoto's thyroiditis | 18 | 18 |
| Familial goiter | 7 | 0 |
| Thyroid adenoma | 35 | 35 |
| Thyroid carcinoma | | |
| Papillary | 14 | 14 |
| Follicular | 1 | 1 |
| Squamous | 1 | 1 |
| Subacute thyroiditis | 2 | 2 |
| Hypothyroidism | | |
| Primary | 1 | 0 |
| Post-iodine treatment | 4 | 0 |
| Total | 108 | 71 |

2) 方 法

甲狀腺抗體의 測定은 Fulthorpe 等¹⁰⁾ 및 Roitt 와 Doniach¹¹⁾가 使用한 TRCH 法을 變更한 Thyroid Test 및 Microsome Test(富士臟器)를 利用하여 測定하였다.

1. 原理: Thyroid Test는 新鮮한 사람의 甲狀腺組織에서 抽出精製한 thyroglobulin을 羊赤血球에 吸着시켜, 이 感作血球와 抗 Thyroglobulin 抗體와의 血球凝集反應을 보는 것이고, Microsome Test는 사람의 Graves 病 甲狀腺組織을 超高速遠心沈澱시켜 分離精製한 microsome을 抗原으로 하여 固定 羊赤血球에 感作시켜 抗 microsome 抗體와의 血球凝集 與否를 관찰하는 것이다. 이 두 가지 檢査는 感作赤血球의 差異 이외에는 기타의 試藥 및 檢査方法이 同一하다.

2. 試 藥

① Absorbing diluent: 0.15 M 磷酸緩衝食鹽液(pH 7.2)에 健康한 토끼血清과, 羊과 소의 赤血球膜 溶解成分이 包含된 液體로서 被檢血清中에 있는 非特異凝

集素를 吸收하며, 또한 血清의 稀釋에 使用한다.

② 感作血球: Thyroglobulin 혹은 microsome 으로 感作시킨 羊赤血球를 lyophilize 시킨 것으로 溶解溶液 2.5 ml를 加하면 2.5% 懸濁液이 된다.

③ 未感作血球: lyophilize 시킨 未感作血球로 溶解溶液 1 ml를 添加하면 2.5% 懸濁液이 된다.

④ 對照用 陽性血清: lyophilize 시킨 陽性 對照用血清으로 1 ml로 復元하면 1:640²의 力價를 갖게 된다.

3. 實驗方法

① 血清의 分離: 血液에서 分離한 被檢血清中에 赤血球나 기타의 有形成分이 들어 있으면 遠心沈澱하여 除去하였다.

② 血清의 不活性化: 56°C의 水槽에서 30分間 加溫시켜 不活性化하였다.





③ 本試驗: Takatsy-type의 microtiter 容器를 利用하여 microhemagglutination 法으로 測定하였다. absorbing diluent로 1:25 稀釋血清을 만들어, microtiter 容器의 8個의 cup에 各各 0.075 ml의 血清을 넣어 1:10²에서 1:1,280²까지 順次的인 稀釋이 되도록 하였다. 이것을 30分間 放置하여 檢査血清中の 非特異抗體가 吸收되도록 하였다. 그후 1:3으로 稀釋한 感作血球를 0.025 ml씩 各 cup에 添加한 다음 tray mixer로 內容物이 充分히 混合되도록 한 후 室溫(15~25°C)에 靜置하여 18時間후에 判讀하였다.

④ 對照試驗: 每檢시때마다 稀釋血清(1:10²) 및 未感作血球의 陰性여부를 확인하고 absorbing diluent에 感作血球 및 未感作血球를 添加하여 兩者 모두 陰性으로 나타난 것도 確認하였다. 對照用 陽性血清은 每檢査時에 檢査血清과 同一한 方法으로 施行하여 陽性反應을 對照하였다.

4. 判 讀

tray 밑에 白紙를 깔고 間接透過光線을 利用하여 判

Table 3. Reading the Test Results

| Degree of hemagglutination | Drawing | Reading | Interpreation |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------|
| Smooth mat of cells covering most area of cup |  | ++ | Reactive |
| Smooth mat of cells covering less area of cup |  | + | Reactive |
| Button of cells with central hole and granular edge |  | ± | Equivocal |
| Definite compact button in center of cup |  | - | Nonreactive |

1. 正 常 人

正常人 15名中에서 Tg Ab는 모두 陰性이었고, Mc Ab는 1名(56세 여자)에서 1:10²의 陽性 所見을 보였 다.

2. 甲狀腺疾患患者

各種 甲狀腺疾患患者 108名에서의 Tg Ab는 34名에 서 陽性 所見을 보여 31.5%의 陽性率을 보인 反面, Mc Ab는 40名에서 陽性이었고 그 陽性率은 37.0%로 써 Tg Ab보다 약간 높은 結果를 보여주고 있다.

Graves病患者 25名에서는 Tg Ab는 7名(28.0%)이 陽性이었으나 Mc Ab는 9名(36.0%)에서 陽性 所見을 보여 주었다. 各各의 抗體가 陽性인 群과 陰性인 群사 이에 甲狀腺機能檢査所見을 比較한 성적을 보면 Table 5와 같다. 즉 T₃ resin 攝取率, T₃ radioimmunoassay

및 T₄值에 있어서 두群사이에 統計學的으로 有意한 差 異를 볼 수 없었다. exophthalmometry에 의한 眼球 突出 程度와 甲狀腺腫의 크기에 있어서도 두 群사이에 는 有意한 差異를 볼 수 없었다. Hashimoto病 患者 18名 中에서 Tg Ab는 16名(88.9%)이 陽性이었고, Mc Ab는 17名(94.4%)이 陽性이었다. 1名의 여자(25 세)에서는 두 가지 抗體가 모두 陰性이었고 針生檢의 再檢診결과에서도 역시 Hashimoto病에 符合하는 所 見을 보였고, 1개월 후 다시 測定한 抗體도 역시 陰性 이었으며 現在 追跡檢査中에 있다. 다른 1名은 Mc Ab 는 陽性(1:80²)이었으나 Tg Ab는 陰性的 所見을 보 였다. 組織所見상의 淋巴球浸潤 程度와 抗體의 力價사 이에 特異할만한 相關關係를 볼 수 없었다.

Familial goiter 患者는 7名이었는데 Tg Ab는 4名 (57.1%), Mc Ab는 6名(85.7%)에서 陽性 結果를 보 여 주었으며 이들은 針生檢은 施行하지 않았기 때문에

Table 6. Frequency in High Titers (>1:80²) of TRCH Tests

| Diagnosis | Number | Anti-TG Ab | | Anti-Mc Ab | |
|-------------------------|--------|------------|------|------------|------|
| | | No. | % | No. | % |
| Graves' disease | 25 | 2 | 8.0 | 2 | 8.0 |
| Hashimoto's thyroiditis | 18 | 10 | 55.6 | 13 | 72.2 |
| Familial goiter | 7 | 3 | 42.9 | 4 | 57.1 |
| Thyroid adenoma | 35 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thyroid carcinoma | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Subacute thyroiditis | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypothyroidism | 5 | 1 | 20.0 | 1 | 20.0 |
| Total | 108 | 16 | 14.8 | 20 | 18.5 |

Table 7. Distribution of High TRCH Titers (>1:80²) among Various Thyroid Diseases

| Diagnosis | Anti-TG Ab | | Anti-Mc Ab | |
|-------------------------|------------|-------|------------|-------|
| | No. | % | No. | % |
| Graves' disease | 2 | 12.5 | 2 | 10.0 |
| Hashimoto's thyroiditis | 10 | 62.5 | 13 | 65.0 |
| Familial goiter | 3 | 18.8 | 4 | 20.0 |
| Thyroid adenoma | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thyroid carcinoma | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Subacute thyroiditis | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypothyroidism | 1 | 6.2 | 1 | 5.0 |
| Total | 16 | 100.0 | 20 | 100.0 |

Hashimoto 病과 Graves 病과의 鑑別이 어려웠다.

針生檢 혹은 手術所見上 良性甲狀腺腫으로 判明된 35名에서는 Tg Ab가 2名(5.7%) 및 Mc Ab가 3名(8.6%)에서 陽性이었고 陽性所見을 보인 3名中 2名은 濾胞狀腺腫의 組織所見만을 나타내었으나, 나머지 1名(29세 여자)의 針生檢所見은 瀰漫性增殖(diffuse hyperplasia)의 所見이 강한 腺腫으로 以前에 他疾患의 形態를 갖고 있었을 可能性을 排除할 수는 없었다(이 경우의 抗體 力價는 Tg Ab가 1:10², Mc Ab가 1:40²).

甲狀腺癌腫 16名에서는 Tg Ab 및 Mc Ab가 各各 3名(18.8%)에서 陽性 結果를 보였고, 그中에서 2名(51세 남자 및 28세 여자)은 乳頭狀腺癌腫이었고, 나머지 1名(62세 여자)은 扁平上皮癌腫이었는데, 이들 3名에서 모두 淋巴球의 浸潤이 比較的 強하게 나타났다.

2名의 亞急性甲狀腺炎患者는 두가지 抗體가 모두 陰性이었던데 反하여, 1名의 原發性粘液水腫患者에서는 두가지 抗體가 모두 1:1280²의 高力價를 보였고 放射性沃素(¹³¹I)로 治療한 후 甲狀腺機能低下를 초래한 4名에서는 1名(25.0%)이 陽性이었다.

1:80²以上の 高力價를 보인 例는 Tg Ab의 境遇 16名으로 全體實驗群의 14.8%에 該當하였고, Mc Ab의 境遇 20名으로 18.5%이었다(Table 6). 高力價를 보인 例中 約 65%가량이 Hashimoto 病患者者이었으며(Table 7), Graves 病患者者는 約 10%程度에 該當하였다. 反面에 Familial goiter 患者의 경우에는 高力價를 보인 患者의 約 20%를 占하고 있었고, 原發性粘液水腫患者 1名도 高力價를 보였다(Fig. 2).

3. 甲狀腺抗體의 相關關係

各種 甲狀腺疾患患者 108名 中에서 Tg Ab는 34名(31.5%)에서 陽性이었던데 반하여, Mc Ab는 40名(37.0%)에서 陽性이었다. 이는 Mc Ab가 Tg Ab보다 全般的으로 그 陽性率이 높음을 보여주고 있고, 各各의 疾患群別로도 Mc Ab의 陽性率이 높음을 알 수 있다. Fig. 3에서 보는 바와 같이 Tg Ab와 Mc Ab의 相關係數는 0.76으로 比較的 높고, 그 傾斜는 1.10으로 Mc Ab의 陽性頻도가 약간 많음을 알 수 있었다.

IV. 考 按

1956年에 Witebsky와 Rose²²와 Roitt 등이 甲狀腺抗體의 存在 可能性을 示唆한 以後에 많은 사람들에 의하여 그 存在가 立證되었다^{16~18}). Doniach와 Roitt¹⁹ 및 Roitt等²⁰은 甲狀腺抗體 自體가 甲狀腺에 破壞的인 效果를 나타낸다고 하였으나, Pulvertaft等²¹은 抗體 그 自體보다는 組織培養했을 때의 어떤 cytotoxic factor에 의하여 病變을 일으킨다고 했고, Kite等²²은 瀰漫性增殖을 보이는 境遇에 그 病變을 일으키는 程度가 強하다고 報告하였다.

甲狀腺抗體의 檢查法으로는 여러方法이 있는데, 螢光免疫法²³은 매우 銳敏하여 僞陽性이 많으며, 沈降反應²⁴이나 補體結合反應²⁵은 銳敏도가 너무 낮은 反面, TRCH는 陽性率이 매우 높고 簡便하며 信賴도와 再現性이 좋은 長點을 가지고 있다^{25,26}). 最近에는 放射免疫測定法이 開發되었으나 施行에 어려움이 있고 僞陽性이 많은 것이 短點으로 되어 있다^{27~29}).

TRCH法에서의 陽性終價倍數의 基準은 Hill³⁰)은 1:25 以上을 陽性으로 잡고, White等³¹)은 1:50 以上

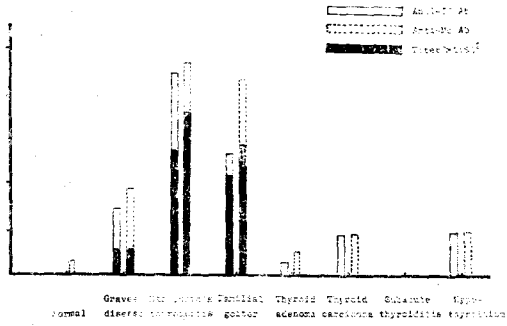


Fig. 2. Percentages of positive TRCH tests

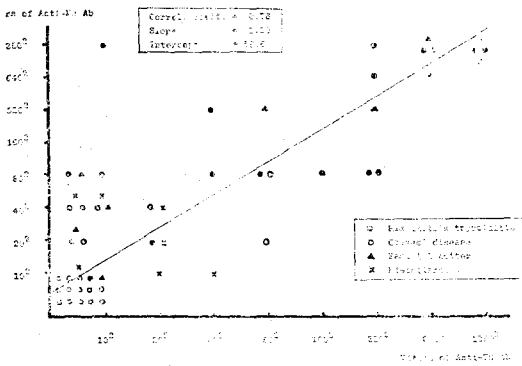


Fig. 3. Relations between titers of anti-TG Ab and anti-Mc Ab

을 陽性으로 看做하였으나, Bird와 Stephensen¹²⁾ 및 Perrin과 Babel¹³⁾은 1:100以上の 力價를 陽性으로 看做하는 것이 더욱 合理的인 것으로 報告하여, 著者들도 1:100以上을 陽性으로 看做하였다.

正常人에서의 陽性率은 1~10%에 分布하고 있다. Hill⁵⁰⁾은 3.3%라고 報告하였고, Blizzard等³²⁾은 3.6%, Dingle等³³⁾은 5~10%에서 陽性이었다고 發表하였다. 著者들의 境遇에는 正常人 15名中 Mc Ab 단이 1名(6.7%)에서 陽性이었으나 例數가 너무 적어 速斷하기는 어렵다. 年齡에 다른 差異를 보면 Petit等³⁴⁾은 小兒에서는 1.1%라고 하였고, Simkins³⁵⁾나 Hill³⁰⁾은 40세 이하에서는 1.4~5%인데 반하여, 40세 이상에서는 5.2~7.9%로 分明히 增加하는 傾向이 있음을 報告하였고, 男子와 女子의 比도 1:4내지 1:6으로 女子에서 그 頻도가 높았다.^{30~35)} Amino等³⁶⁾은 妊娠婦에서 妊娠의 期間이 길수록 甲狀腺抗體의 頻도가 減少하다가 出産後 急激히 增加한 후 다시 原狀으로 돌아옴을 觀察하였고, Assen等³⁷⁾은 正常人的 半程度에서 少量씩이나마 甲狀腺抗體를 檢出할 수 있었다고 한다.

Graves病에서의 TRCH 陽性率은 30~65%로 報告者에 따라 差異가 많은데 이는 症例의 選擇基準에서 큰 差異가 가장 큰 原因일 것으로 생각된다.^{16~19, 32, 33)} 著者들의 境遇에는 Tg Ab는 28.0%에서 陽性所見을 보며 약간 낮은 數値를 나타내었으나 Mc Ab는 36.0%로 다른 報告者들과 비슷한 結果를 보였다. Alexander等³⁹⁾은 Graves病患者의 組織에서 淋巴球의 浸潤을 觀察하였고, Hargreaves와 Garner⁴⁰⁾은 淋巴球의 浸潤도가 심할수록 TRCH 陽性率이 높고, 이런 境遇에 手術하면, 粘液水腫이 나타날 確率이 높다고 하였다. Anderson等³⁸⁾은 甲狀腺腫이 클수록, 또 血清의 蛋白結合沃素值가 높을수록 甲狀腺抗體의 陽性率도 약간의 增加趨勢에 있는 듯하다고 하였으나, 著者들의 例에서는 各種 甲狀腺機能檢査 및 甲狀腺腫의 크기와는 無關한 印象을 받았다. 眼球突出의 程度와 抗體의 陽性率과 無關한 點은 Anderson의 例나 著者들의 例에서도 같은 結果이었다. 또한 여러 治療法과 抗體 陽性率 間에는 뚜렷한 相關關係를 볼 수 없었다는 것이 대부분의 報告結果이지만^{41~43)}, 이 點에 관하여는 앞으로 追跡檢査가 必要하리라 생각된다.

Hashimoto病에서의 甲狀腺抗體의 陽性率에도 報告者에 따라 약간의 差異가 있다. 즉 Anderson等³⁸⁾은 107名中 88名(82%)에서 陽性이었다고 報告하였고, 阿部⁴⁴⁾는 52名中 40名(76%), 原⁴⁵⁾은 26名中 21名(81%)으로 報告하고, 있으며 우리나라에서는 1973년에 関⁴⁶⁾

이 Tg Ab는 18名中 7名(39%)에서 Mc Ab는 22名中 14名(64%)에서 陽性所見을 얻었다고 하였으나 後者의 境遇는 약 1/3의 例만이 組織所見으로 診斷된 例들이었으며, 陽性的 基準을 Tg Ab는 1:40², Mc Ab는 1:80²以上の 力價로 判讀하여 陽性率이 적었을 것으로 생각된다. 著者들의 例에서는 Tg Ab는 89%, Mc Ab는 94%에서 陽性이었으며, 1:80²以上인 境遇는 Tg Ab는 56%, Mc Ab는 72%에서 陽性이어서 다른 報告者들보다는 약간 높은 陽性率을 보였다. 한편 Loeb等⁴⁷⁾은 어린아이들의 Hashimoto病에서는 그 力價가 낮아 陽性率이 적다고 하였고, Bastenie等⁴⁸⁾은 1:250以上の 力價를 나타내는 境遇 그 80%以上에서 甲狀腺에 淋巴球의 浸潤이 있었다고 하며, 이와같은 所見은 臨床적으로 甲狀腺疾患의 徵候가 없는 境遇에도 TRCH 檢査에서 陽性으로 나타나면 慢性 甲狀腺炎의 可能性이 높음을 示唆한다.

甲狀腺抗體의 頻도와 組織所見間의 關聯如否는 아직 確實하지 않다. Tg Ab는 淋巴球의 浸潤程度와 無關한 듯하다. Schade等⁴⁹⁾ 및 Pulvertaft等⁵¹⁾에 의하면 Mc Ab는 淋巴球浸潤程度와 比例하고 纖維化程度와는 反比例하는 傾向이 있다고 하였으나, 著者들의 例에서는 分明한 相關關係는 볼 수 없었다.

Adikofer等⁵⁰⁾에 의하면 甲狀腺抗體는 異種抗體로 構成되어 있어 polyclonal 하다고 하였으며, Dussault와 Guay⁵¹⁾는 Tg Ab는 두가지 種類 즉 Tg Ab₁과 Tg Ab₂로 構成되어 있으며 이 두가지 抗體의 特徵은 Graves病이나 Hashimoto病에서 똑같다고 하였으며 따라서 두 疾患은 같은 病因의 可能性을 示唆한다고 하였다.

Hall等⁵²⁾의 報告에 의하면 自家免疫甲狀腺疾患患者의 兄弟 39名中 22名에서 甲狀腺抗體가 發見되어 이는 優性遺傳을 暗示한다고 하였다. 著者의 例에서 familial goiter患者 7名中 Tg Ab는 4名(57%)에서, Mc Ab는 6名(85%)에서 陽性으로 나온 것은 이와 잘 符合되는 所見으로 看做된다. 그러나 이들은 針生檢으로 確診된 例가 아니기 때문에 그 中에는 Hashimoto病 등의 可能性을 排除할 수는 없을 것이다.

良性甲狀腺腫 중에서 甲狀腺抗體가 陽性이었던 3名과, 惡性甲狀腺腫 중에서 陽性이었던 3名에서는 陰性群에 비해 淋巴球의 浸潤程度가 매우 強하여 淋巴球와 抗體와의 사이에 關聯性이 있음을 보여 주었다. Douglass와 Jacobson⁵³⁾은 原發性粘液水腫患者의 剖檢所見에서 淋巴球의 浸潤이 있는 境遇가 많았으며 이때 甲狀腺抗體의 頻도가 높고 그 力價도 높을 수 있다고

發表하였다. 著者들의 1例은 1:1280²의 高力價를 나타내. 一致되는 所見을 보였다. 그러나 Valiotton等⁵⁴⁾은 原發性粘液水腫에서는 抗體의 出現頻도가 52%이지만 二次性粘液水腫에서는 5%미만인 것으로 이 둘을 鑑別할 수 있다고 하였으나, 著者들의 例에서는 4例中 1例(20%)에서 陽性이었다. 한편 亞急性 甲狀腺炎에서는 약 10%내외의 陽性率을 보인다고 하는데²⁵⁾, 著者의 2例에서는 모두 陰性이었다. 또한 甲狀腺 以外の 自家免疫疾患에서도 甲狀腺抗體의 出現이 있을 수 있으나 本 研究에는 包含되지 않았다.

Amino等⁵⁵⁾에 의하면 Tg Ab와 Mc Ab 사이에 比例關係가 있으나 Mc Ab의 頻도가 Tg Ab보다 약간 높았다고 한다. 著者들의 境遇에서도 Tg Ab와 Mc Ab 間의 相關係數는 0.76으로 比較的 높고 그 傾斜는 1.10으로 Mc Ab의 陽性頻도가 약간 높음을 알 수 있었다. 또한 高力價를 보인 例中 65%가량이 Hashimoto 病患者이었으며, familial goiter 患者가 20%, Graves 病患者가 10%이었다. 따라서 두가지 抗體의 檢査를 併用하면 甲狀腺疾患에서의 陽性率은 높아져 그 臨床的 意義를 높일 수 있겠다.

V. 結 論

著者들은 各種 甲狀腺疾患에서 甲狀腺自家抗體의 出現頻도를 調査하여 이들 抗體가 갖는 診斷的 價値를 관찰하고자, 1978年 4월부터 1979年 4月 사이에 서울 大學校病院 內科에 來院하였던 各種 甲狀腺疾患患者 108名과 正常人 15名을 對象으로 하여, 感作血球凝集 反應을 利用하여 抗 thyroglobulin 抗體와 抗 microsome 抗體를 測定하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1) 正常人 15名에서의 抗 thyroglobulin 抗體는 모두 陰性이었는데, 抗 microsome 抗體는 1名(6.7%)에서 陽性이었다. 各種 甲狀腺疾患患者 108名에서의 結果는 各各 34名(31.5%) 및 40名(37.0%)이 陽性이었다.

2) Graves 病患者 25名에서는 抗 thyroglobulin 抗體는 7名(28.0%)이 陽性이었으나 抗 microsome 抗體는 9名(36.0%)에서 陽性이었고, 陰性인 群과 陽性群 사이에 臨床所見 및 檢査所見가 特別한 差異를 볼 수 없었다.

3) Hashimoto 病患者는 18名으로 이들은 모두 針生 檢所見으로 確診된 例들로서, 두가지 抗體가 各各 16名(88.9%)과 17名(94.4%)에서 陽性이었다.

4) Familial goiter 患者는 7名이었는데 各各 4名(57%) 및 6(85%)名에서 陽性이었다.

5) 良性甲狀腺腫 35名에서는 各各 2名(5.7%) 및 3名(8.6%)이 陽性的 所見을 보였으며, 甲狀腺癌腫 16名에서는 各各 3名(18.8%)이 陽性이었다.

6) 2名의 亞急性甲狀腺炎患者는 두가지가 모두 陰性이었던데 반하여, 原發性粘液水腫患者 1名은 數次檢査에서 陽性이었다.

7) 1:80²以上の 高力價를 보인 例는 抗 thyroglobulin 抗體의 境遇는 16名(14.8%)이었으며, 其中 10名(62.5%)이 Hashimoto 病이었으며, 抗 microsome 抗體의 境遇는 20名中 13名(65.0%)이 Hashimoto 病이었다.

8) Tg Ab와 Mc Ab의 相關係數는 0.76으로 相關關係가 比較的 높으며 Mc Ab의 陽性頻도가 약간 높았다.

以上の 結果를 綜合하면 感作血球凝集反應은 簡便하고 銳敏하며 信賴度 및 再現性이 높은 檢査로 생각되며 이 方法으로 測定한 抗 thyroglobulin 抗體 및 抗 microsome 抗體는 Hashimoto 病에서 그 檢出頻도가 높고 또한 그 力價도 높아 Hashimoto 病의 診斷에 有用하다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Brown, J., Solomon, D.H., Beall, G.N., Terasaki, P.I., Chopra, I.J., Van Herle, A.J. and Wu, S.Y.: *Autoimmune thyroid diseases-Graves and Hashimoto's. Ann. Intern. Med.*, 88:379, 1978.
- 2) Witebsky, E. and Rose, N.R.: *Studies on organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit. J. Immunol.*, 76:408, 1956.
- 3) Roitt, I.M., Doniach, D., Campbell, P.N. and Hudson, R.V.: *Autoantibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goiter). Lancet*, 2:820, 1956.
- 4) Trotter, W.R., Belyavin, G. and Waddams, A.: *Precipitating and complement-fixing antibodies in Hashimoto's disease. Proc. Roy. Soc. Med.*, 50:961, 1957.
- 5) Balfour, B.M., Doniach, D., Roitt, I.M. and Couchman, K.G.: *Fluorescent antibody studies in human thyroiditis; Autoantibodies to an antigen of the thyroid distinct from thyroglobulin.*

- Br. J. Exp. Pathol.*, 42:307, 1961.
- 6) 李文鎬：甲狀腺學。初版 成文社, 1977.
- 7) Degroot, L.J. and Stanbury, J.B.: *The thyroid and its diseases. 4th ed., John Wiley and Sons, New York, 1975.*
- 8) Boyden, S.V.: *The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera. J. Exp. Med.*, 93:107, 1951.
- 9) Stavinsky, A.B.: *Micromethods for the study of proteins and antibodies. J. Immunol.*, 72:360, 1954.
- 10) Fulthorpe, A.J., Roitt, I.M., Doniach, D. and Couchman, K.: *A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin autoantibodies and its clinical applications. J. Clin. Pathol.*, 14:654, 1961.
- 11) Roitt, I.M. and Doniach, D.: *Human autoimmune thyroiditis; Serological studies. Lancet*, 2:1027, 1958.
- 12) Bird, T. and Stephenson, J.: *Evaluation of a tanned red cell technique for thyroid microsomal antibodies. J. Clin. Pathol.*, 26:623, 1973.
- 13) Perrin, J. and Bubel, A.: *Assessment of a hemagglutination test for thyroid microsomal antibody. Med. Lab. Technol.*, 31:205, 1974.
- 14) 李文鎬：甲狀腺生檢法。大韓內科學會雜誌, 20:731, 1977.
- 15) 朴聖會, 金勇一, 高昌舜, 李文鎬：甲狀腺針生檢斗病理學的 評價。大韓內科學會雜誌, 22:414, 1979.
- 16) Witebsky, E., Rose, N.R., Paine, J.R. and Egan, R.W.: *Thyroid-specific autoantibodies. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 69:669, 1957.
- 17) Witebsky, E., Rose, N.R. and Shulman, S.: *The autoantibody nature of the thyroiditis antibody and the role of thyroglobulin in the reaction. Lancet*, 1:808, 1958.
- 18) Cline, M.J., Selenkow, H.A. and Brooke, M.S.: *Autoimmunity in thyroid disease. N. Engl. J. Med.*, 260:117, 1959.
- 19) Doniach, D. and Roitt, I.M.: *Auto-immunity in Hashimoto's disease and its implications. J. Clin. Endocrinol.*, 17:1293, 1957.
- 20) Roitt, I.M., Campbell, P.N. and Doniach, D.: *The nature of the thyroid auto-antibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis (Lymphadenoid goitre). Biochem. J.*, 69:248, 1958.
- 21) Pulvertaft, R.J.V., Doniach, D. and Roitt, I.M.: *The cytotoxic factor in Hashimoto's disease and its incidence in the thyroid diseases. Br. J. Exp. Pathol.*, 42:496, 1961.
- 22) Kite, J.H., Rose, N.R., Kano, K. and Witebsky, E.: *Cytotoxicity of human thyroid autoantibodies. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 124:626, 1965.
- 23) Coons, A.H. and Kaplan, M.H.: *Localization of antigen in tissue cells. J. Exp. Med.*, 91:1, 1950.
- 24) Goudie, R.B., Anderson, J.R., Gray, K.C., Clark, D.H., Murray, I.P.C. and McNicol, G.P.: *Precipitin tests in thyroid disease. Lancet*, 2:976, 1957.
- 25) Werner, S.C. and Ingbar, S.H.: *The thyroid. A fundamental and clinical text. 4th Ed., Harper and Row Publishers Inc., Baltimore, Maryland, 1978.*
- 26) Hall, R.: *Immunologic aspects of thyroid function. N. Engl. J. Med.*, 266:1204, 1962.
- 27) Mori, T. and Kriss, J.: *Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and antithyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. J. Clin. Endocrinol.*, 33:688, 1971.
- 28) Peake, R.L., Willis, D.B., Asimakis, G.K. Jr. and Deiss, W.P. Jr.: *Radioimmunologic assay for antithyroglobulin antibodies. J. Lab. Clin. Med.*, 84:907, 1974.
- 29) Pinchera, A., Mariotti, S., Vitti, P., Tosi, M., Grasso, L., Pacini, F., Buti, R. and Baschieri, L.: *Interference of serum thyroglobulin in the radioassay of serum antithyroglobulin antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45:1077, 1977.
- 30) Hill, O.W.: *Thyroglobulin antibodies in 1,297 patients without thyroid disease. Br. Med. J.*, 1793, 1961.
- 31) White, R.G., Bass, B.G. and Williams E.: *Lym-*

- phadenoid goitre and the syndrome of systemic lupus erythematosus. Lancet, 1:368, 1961.*
- 32) Blizzard, R.M., Hamwi, G.J., Skillman, T.G. and Wheeler, W.E: *Thyroglobulin antibodies in multiple thyroid diseases. N. Engl. J. Med., 260:112, 1959.*
- 33) Dingle, P.R., Ferguson, A., Horn, D.B., Tubmen, J. and Hall, R: *The incidence of thyroglobulin antibodies and thyroid enlargement in a general practice in Northeast England. Clin. Exp. Immunol., 1:277, 1966.*
- 34) Petit, M.D., Landing, B.H. and Guest, G.M.: *Antithyroid antibodies in juvenile diabetics. J. Clin. Endocrinol., 21:209, 1961.*
- 35) Simkins, S: *Antithyroglobulin antibodies in diabetes mellitus. Diabetes, 19:136, 1968.*
- 36) Amino, N., Kuro, R., Tanizawa, O., Tanaka, F., Hayashi, C., Kotani, K., Kawashima, M., Miyai, K. and Kumahara, Y.: *Changes of serum anti-thyroid antibodies during and after pregnancy in autoimmune thyroid diseases. Clin. Exp. Immunol., 31:30, 1978.*
- 37) Assen, E.S.K., Trotter, W.R. and Belyavin, G.: *Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in the serum of normal adults. Immunol., 9:21, 1965.*
- 38) Anderson, J.W., McConahey, W.M., Segovia, D.A., Emslander, R.F. and Wakim, K.G.: *Diagnostic value of thyroid antibodies. J. Clin. Endocrinol., 27:937, 1967.*
- 39) Alexander, W.D., Crooks, J., Koutras, D.A., Wyne, E.J., Anderson, T.R. and Goudie, R.B.: *Association of thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. Br. Med. J., 1:843, 1961.*
- 40) Hargreaves, A.W. and Garner, A.: *The significance of lymphocytic infiltration of the thyroid gland in thyrotoxicosis. Br. J. Surg., 55:543, 1968.*
- 41) DeGroot, L.J., Hoyer, K., Refetoff, S., Van Herle, A.J., Asteris, G.T. and Rochman, H.: *Serum antigens and antibodies in the diagnosis of thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45:1220, 1977.*
- 42) Pinchera, A., Liberti, P., Martino, E., Fenzi, G.F., Grasso, L., Rovis, L. and Baschieri, L.: *Effects of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. J. Clin. Endocrinol., 29:231, 1969.*
- 43) Einhorn, J., Fagraeus, A. and Jansen, J.: *Thyroid antibodies after ¹³¹I treatment for hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol., 25:1218, 1965.*
- 44) 阿部薫: 甲状腺疾患에 있어서 血中 甲状腺自己抗體의 臨床的 意義. 日本內科學會雜誌, 52:89, 1963.
- 45) 原正雄: 甲状腺疾患에 있어서 血中 甲状腺自己抗體에 關한 臨床的 研究. 日本內分泌學會雜誌, 42:918, 1966.
- 46) 関丙爽: 韓國人의 甲状腺疾患(宿題報告). 大韓內科學會雜誌, 16:551, 1973.
- 47) Loeb, P.B., Drash, A.L. and Kenny, F.M.: *Prevalence of low titer and "negative" antithyroglobulin antibodies in biopsy proved juvenile Hashimoto's thyroiditis. J. Pediatr., 82:17, 1973.*
- 48) Bastenie, P.A., Neve, P., Bonnyns, M., Vanhaelest, L. and Chailly, M.: *Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis. Lancet, 1:915, 1967.*
- 49) Schade, R., Owen, S.G., Smart, G.A. and Hall, R.: *The relation of thyroid auto-immunity to round cell infiltrations of the thyroid gland. J. Clin. Pathol., 13:499, 1960.*
- 50) Adlkofer, F., Schleusener, H., Uher, L. and Ananos, A.: *Heterogeneity of long-acting activity(LATS), thyroglobulin antibody and thyroid microsomal antibodies. Acta. Endocrinol., 73:483, 1973.*
- 51) Dussault, J.H. and Guay, D.: *Qualitative aspects of thyroglobulin antibodies in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. CMA Journal, 111:319, 1974.*
- 52) Hall, R., Owen, S.G. and Smart, G.A.: *Evidence for genetic predisposition to formation of thyroid autoantibodies. Lancet, 2:187, 1962.*
- 53) Douglass, R.C. and Jacobson, S.D.: *Pathological changes in adult myxedema: Studies of 10 necropsies. J. Clin. Endocrinol., 17:1354,*

1957.

54) Vallotton, M.B., Pretell, J.Y. and Forbes, A. P.: *Distinction between idiopathic primary myxedema and secondary pituitary hypothyroidism by the presence of circulating thyroid antibodies.* *J. Clin. Endocrinol.*, 27:1, 1967.

55) Amino, N, Hagen, S.R., Yamada, N. and Refetoff, S.: *Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell hemagglutination technique: Its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid disease.* *Clin. Endocrinol.*, 5:115, 1976.