

甲狀腺疾患에서의 自家抗體의 臨床的 意義

서울高麗病院 內科

崔成奎 · 韓相浩 · 金榮柱 · 宋浚豪

李晚浩 · 鄭乙順 · 李祥鍾

= Abstract =

Clinical Significance of Autoantibodies in Some Thyroid Disorders

Sung Kyu Choi, M.D., Sang Ho Han, M.D., Young Ju Kim, M.D., Jun Ho Song, M.D.

Man Ho Lee, M.D., Eul Sun Chung, M.D. and Sang Jong Lee, M.D.

Dept. of Internal Medicine, Korea General Hospital, Seoul, Korea

Clinical measurement of thyroid autoantibodies in sera of some thyroid disorders have been widely applied since about twenty years ago.

We investigated the incidence and titers of both antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies in forty eight cases with controls and one hundred and thirty three patients with some form of thyroid disorders.

The results were as follows;

1) In controls, antimicrosomal antibodies were positive in 2% but antithyroglobulin antibodies were all negative.

2) In a series of one hundred and thirty three patients with thyroid disease, antimicrosomal antibodies were positive in 44% but antithyroglobulin antibodies were positive in only 15%.

3) The rate disclosing the positive results of antimicrosomal antibodies were 71% in Hashmoto's disease, 60% in Graves' disease, and 38% in primary hypothyroidism, respectively. On the other hand, the positive results of antithyroglobulin antibodies showed 21% in Graves' disease, 19% in primary hypothyroidism, and 18% in Hashmoto's disease, respectively. Though there were relatively high rate of both antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies in patients with nodular goiter, they were only seven cases in our series.

4) The rate with the extremely high titers of antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies (>1:160²) was 83% and 67% in Hashmoto's disease, 50% and 67% in primary hypothyroidism, and 41% and 18% in Graves' disease. Accordingly, the thyroid autoantibodies were commonly found higher positive rate in patients with Hashmoto's disease, primary hypothyroidism, and Graves' disease. Among these disorders, the extremely high positive rate of the thyroid autoantibodies was found in patients with Hashmoto's disease.

緒 論

甲狀腺自家免疫抗體는 주로 Thyroglobulin 이나 Mi-

* 本 論 文 의 要 旨 은 1983年 10月 第35次 大韓內科學會 席上에서 發表한 바 있음.

croosome 抗原에 反應하며 臟器特異性을 갖고 있다고 한다. 自家免疫抗體의 發見으로 因하여 甲狀腺疾患의 發生機轉에서 免疫性이 重要한 役割을 한다는 것이 明白하여지고 있다. 勿論 甲狀腺濾胞의 Colloid 에 包含한 Thyroglobulin(CA₁), 그외의 成分(CA₂), 甲狀腺濾胞上皮의 Microsome 分割核系球體基質등을 抗原으

로 하는 많은 항체들이 있다. 그중 Thyroglobulin을抗原으로 하는 沈降反應, tannic acid 處理血球에 의한 感作血球凝集反應, Microsome을 抗原으로 하는 補體結合反應등 여러가지가 紹介되고 있다. 또한 抗甲狀腺自家免疫抗體는 甲狀腺炎 특히 慢性型的 하나인 Hashimoto 氏病에 診斷의 意義가 크다고 한다. 甲狀腺의 抗原成分에 대한 여러가지의 抗體檢討가 되고 있으나 그중에서 臨床的으로 抗 Thyroglobulin 과 抗 Microsome 抗體에 대한 應用報告들이 적지 않다. 著者들도 여기에 대한 關心을 갖고 最近 本病院에 來院한 몇가지 종류의 甲狀腺疾患者들을 對象으로 하여 上記의 두가지 抗體價를 測定檢討한 바 있어 여기에 報告하려는 것이다.

觀察對象 및 方法

1981年 7월부터 1983年 3월까지 約 1年 8個月에 걸쳐 本病院에 入院하거나 또는 外來로 通院한 患者中 對照群 48名과 甲狀腺疾患者 133名을 對象으로 하였으며 兩群에서의 男女比는 對照群에서 男 18名, 女 30名 甲狀腺疾患群에서는 男 21名, 女 112名 그리고 年齡은 兩群에서 名 21~67세 및 16~18세사이에 있었다. 甲狀腺疾患與否와 그 機能狀態를 알아보기 위하여 I^{131} 攝取率 및 甲狀腺走査試驗, 血清 T_3 RIA, T_4 RIA 또는 Free T_4 및 血清 TSH와 경우에 따라서는 甲狀腺生險을 施行하였으며 이들에 대하여 모두 富士臟器製藥會社製品인 Thyroid 및 Microsome test kit를 利用하여 抗 Thyroglobulin 抗體(以下 抗 TGAb로 略함) 및 抗 Microsome 抗體(以下 抗 McAb로 略함)를 測定하

고 兩者 共히 1:20²以上の 抗體價를 나타냈을 때 陽性反應으로 간주하였다. 甲狀腺疾患患者들은 Graves 氏病이 53名, 非中毒性瀰漫性甲狀腺腫이 38名, Hashimoto 氏病이 17名, 原發性甲狀腺機能低下症이 16名, 非中毒性結節性甲狀腺腫이 4名, 中毒性結節性甲狀腺腫이 3名, 그리고 甲狀腺 Adenoma가 2名으로 구성되었다.

觀察成績

1. 甲狀腺疾患에서의 自家免疫抗體의 陽性率

各種甲狀腺疾患別로 自家免疫抗體에 대한 陽性率을 보면 Hashimoto 氏病의 全例에서 抗 McAb는 71%, 抗 TGAb는 18%, Grave 氏病에서 抗 McAb는 60%, 抗 TGAb는 21%, 原發性甲狀腺機能低下症에서는 抗 McAb는 38%, 抗 TGAb는 19%로 나타났고 다음으로 結節性甲狀腺腫 및 非中毒性瀰漫性甲狀腺腫의 順序로 나타나 있다. 그러나 對照群에서는 抗 McAb가 1例(2%)에서 陽性反應을 나타냈고 抗 TGAb는 全例에서 陰性反應을 나타냈다(表 1).

2. 甲狀腺疾患에서의 抗 McAb 및 抗 TGAb 價程 度의 比較

抗 McAb價에 있어서 Graves 氏病은 1:20²이 3名(9%), 1:40²~80²이 16名(50%), 그리고 1:160²~640²이 13名(41%)이며 Hashimoto 氏病은 1:40²~80²이 2名(17%)이고 나머지 10名(83%)은 1:160²~640²으로 高率로 나타난 것이 斷然 많고 原發性 甲狀腺機能低下症은 1:20²이 1名(17%), 1:40²~80²이 2名(33%) 그

表 1. 甲狀腺疾患에서의 自家抗體의 陽性率

疾 患 別	患者數(名)	抗 McAb	抗 TGAb
		名(%)	名(%)
對 照 群	48	1(2)	0(0)
Grave 氏 病	53	32(60)	11(21)
Hashimoto 氏 病	17	12(71)	3(18)
原發性 甲狀腺機能低下症	16	6(38)	3(19)
非中毒性 瀰漫性 甲狀腺腫	38	4(11)	1(3)
結節性 甲狀腺腫: 中 毒 性	3	2(67)	0(0)
非 中 毒 性	4	2(50)	2(50)
甲狀腺 Adenoma	2	0(0)	0(0)
甲狀腺疾患 合計	133	58(44)	20(15)

抗甲狀腺自家抗體는 Roitt 등¹¹⁾이 慢性甲狀腺炎患者의 血清에서 抗 TGAb 의 存在를 認定하였고 Rose 및 Witebsky¹³⁾는 實驗的으로 自家免疫性甲狀腺炎을 發生시키는에 成功한 바 있다. 그뿐만 아니라 그후 Trotter 등¹⁴⁾은 Hashimoto 氏病 때의 血清에서 抗 McAb 를, 그리고 Balfour 등¹⁵⁾은 抗 Colloid 抗體를 發見하였고 最近에는 細胞膜 Lipoprotein 에 대한 抗體와 antinuclear antibody 들도 이들 患者의 血中에 存在함을 알게 되었다⁵⁻⁶⁾.

Roitt 등¹¹⁾과 Doniach 등²²⁾은 甲狀腺疾患者들에서 慢性甲狀腺炎이나 原發性 甲狀腺機能低下症 또는 甲狀腺機能亢進症을 가진 患者에서 自家免疫抗體는 그 疾病의 發生과 關聯이 있음을 報告한 바 있다.

그후 最近까지 甲狀腺自家免疫抗體는 B 淋巴球에 의해 形成되며 T 淋巴球가 細胞媒介免疫에 함께 關與한다는 것이 거의 確實視되고 있다^{5,8,12)}. 즉 B 淋巴球에 의해 形成된 甲狀腺自家免疫抗體가 T 淋巴球와 相互作用할 때 細胞毒性反應이 일어나므로 自家免疫性甲狀腺疾患는 細胞媒介免疫과 體液免疫이 共히 重要한 役割을 한다는 것을 알 수 있다고 한다^{5,16,17)}. Mori 및 Kriss⁸⁾은 甲狀腺疾患과 正常對照群과의 比較에서 正常對照群 111例中 10%가 甲狀腺自家免疫抗體의 陽性反應을 나타냈고 Doniach 등¹⁷⁾은 6%, Amino 등¹⁵⁾은 10%, Dingle 등¹⁸⁾은 드물게 甲狀腺疾患이 없는 어린이에서도 抗 TGAb 의 發見을 보았고 Petit 등¹⁹⁾도 正常어린이의 1.1%에서 陽性反應을 報告하고 있으며 最近의 文獻들을 綜合해 보면¹⁸⁻²¹⁾ 年齡增加에 따라 陽性率이 增加되는 傾向이고 成人男子에서 約 4%內外 그리고 成人女子에서는 그의 約 4倍程度까지도 높은 陽性率을 報告하고 있다. 우리나라에서도 李等⁷⁾은 15例의 正常成人中 1例가 陽性反應을 表示하였으나 鄭等⁶⁾의 49例의 正常對照群에서의 陽性率은 零이었으며 著者들의 경우 48例의 對照群에서의 陽性率은 抗 McAb 에서 1例(2%)였고 抗 TGAb 의 경우는 零이었다. 特別히 甲狀腺疾患以外的 一般的인 疾患들로 드물게 그 抗體들이 陽性反應을 表示하는 것들 중에는 自家免疫性全身疾患 즉 全身性紅斑性狼瘡, 惡性貧血, 重症筋無力症, Sjögren 氏症候群, 류마티스성關節炎등을 들 수가 있다^{10-12,19,20)}.

Doniach 등¹⁷⁾과 Forbes 등²²⁾에 의하면 甲狀腺疾患에서 甲狀腺自家免疫抗體의 陽性率은 Hashimoto 氏病에 各各 98% 및 96%, 原發性 甲狀腺機能低下症에서 各各 83% 및 67%, 甲狀腺機能亢進症에는 各各 67%, 非中毒性 結節性 甲狀腺腫에서는 各各 33% 및 16%, 甲狀腺

癌에서 29% 및 20%, 亞急性甲狀腺炎에서 15%로 Hashimoto 氏病에서 斷然높고 그다음이 原發性 甲狀腺機能低下症으로 되어 있는데, Anderson 등²³⁾은 Hashimoto 氏病에 82%의 陽性價와 Graves 氏病에는 甲狀腺의 크기가 클 수록 陽性率이 높다고 하였으며 Amino 등¹⁵⁾은 Tanned red cell hemagglutination 手技를 利用한 方法으로 抗 TGAb와 抗 McAb 를 Hashimoto 氏病에 59% 및 95%, Grave 氏病에 29% 및 86%, 分娩後甲狀腺炎에서 各各 50% 및 100%의 陽性率을 報告하고 있다. 著者들이 觀察한 바에 의하면 Hashimoto 氏病에서 抗 McAb 가 71%, 抗 TGAb 가 18%였고 Graves 氏病에서 各各 60% 및 21%, 原發性 甲狀腺機能低下症에서 各各 38%와 19%였다. 自家免疫價의 陽性基準을 1:20² 以上으로 하였기 때문에 他報告者들의 成績과 絕對的인 比較가 어렵고 多少 낮은 陽性率을 나타내고 있다고 하겠다. 少數例이나 結節性甲狀腺腫에서는 7例中 4例에서 抗 McAb 가 陽性으로 나타났고 抗 TGAb 는 2例에서 陽性이었으며 甲狀腺 Adenoma 의 경우 2例에서 모두 陰性이었으나 制限된 例數로 結論 짓기에는 어렵다 하겠다.

한편 著者들의 經驗例들中 抗 McAb 의 1:160² 以上의 高力價를 나타낸 것을 觀察하여 보면 亦是 Hashimoto 氏病에 가장 頻도가 높고 陽性 抗 McAb 를 나타낸 例數中 83%나 占有하였으며 그다음이 原發性 甲狀腺機能低下症의 50%, Graves 氏病이 41%의 順으로 되어 있다. 한편 抗 TGAb 의 1:160² 以上의 高力價의 出現頻도에 있어서는 Hashimoto 氏病 및 原發性 甲狀腺機能低下症에 各各 67%, 그리고 Graves 氏病의 18%의 順으로 高力價를 보여 주었다.

結 論

著者들은 1981年 7月부터 約 1年 8個月에 걸쳐 本院內科에 入院하거나 外來로 通院한 患者들中 對照群 48名과 甲狀腺疾患者 133名을 對象으로 甲狀腺自家免疫抗體價를 測定하고 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 對照群에서 抗 McAb 는 1例(2%)에서 陽性反應을 나타냈고 抗 TGAb 는 全例에서 陰性反應을 나타냈다.

2) 甲狀腺疾患全例에서 抗 McAb 및 抗 TGAb 의 陽性率은 各各 44% 및 15%였다.

3) 甲狀腺疾患別 抗 McAb 와 抗 TGAb 의 陽性率은 Hashimoto 氏病에서 各各 71% 및 18%, Graves 氏病에서 各各 60% 및 21%, 原發性 甲狀腺機能低下症에서

各各 38% 및 19%이며 少數經驗例인 結節性 甲狀腺腫에서 比較的 높은 陽性率을 나타냈으나 非中毒性瀰漫性甲狀腺腫에서는 低率을 나타냈고 甲狀腺 Adenoma에서는 모두 陰性이었다.

4) 1 : 160² 이상의 高力價를 나타낸 抗 McAb 와 抗 TGAb 에 대한 甲狀腺疾患別分布에서도 Hashimoto 氏病은 83% 및 67%의 高率을 나타냈고 原發性 甲狀腺機能低下症에서 50% 및 67%, 그리고 Graves 氏病에서 各各 41% 및 18%을 나타내고 있다. 以上の 結果로 볼 때 特히 Hashimoto 氏病, 原發性 甲狀腺機能低下症과 Graves 氏病때의 甲狀腺自家免疫抗體의 陽性反應은 臨床的 診斷에 도움이 될 수 있다고 보며 特히 Hashimoto 氏病때의 抗 McAb 및 抗 TGAb 의 高力價의 出現은 크게 意義가 있다고 본다.

REFERENCES

- 1) Roitt, I.M., Doniach, D., Campell, P.N. and Hudson, R.J.: *Autoantibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goiter)*, *Lancet*, 2:820, 1956.
- 2) Doniach, D. and Roitt, I.M.: *Autoantibodies in Hashimoto's disease and its implication*, *J. Clin. Endocrinol.*, 77:1293, 1957.
- 3) Irvine, W.J.: *An investigation of pathogenesis of Hashimoto's disease by the thyroid tissue culture*, *J. Endocrinol.*, 20:80, 1960.
- 4) Pulvertraft, R.J.V., Doniach, D. and Roitt, I.M.: *The cytotoxic factor in Hashimoto's disease and its incidence in other thyroid disease*, *Brit. J. Exp. Path.*, 42:496, 1961.
- 5) Schwartz, T.B. and Ryan, W.G.: *The year Book of Endocrinology, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1961.*
- 6) 鄭 英, 安哲民, 李惠利, 洪川洙, 許甲範, 李相龍, 柳京子: 甲狀腺疾患에서 甲狀腺自家抗體測定の 診斷的 價値. 大韓內科學會雜誌, 24:1070, 1981.
- 7) 李權鉞, 金炳國, 崔康元, 李弘擥, 高昌舜, 李文鎬, 朴聖會, 池提根, 李尙國: 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. 大韓核醫學會雜誌, 13:61, 1979.
- 8) Mori T. and Kriss, J.P.: *Measurement by competitive binding radioimmunoassay of serum antimicrosomal and antithyroglobulin in Graves' disease and thyroid disorder*, *J. Clin. Endocrinol.*, 33:688, 1971.
- 9) Doniach, D., Roitt, I.M. and Taylor, K.B.: *Autoimmune phenomena in pernicious anemia. Serological overlap with thyrotoxicosis, and systemic lupus erythematosus*, *Brit. Med. J.* 1:1374, 1963.
- 10) Mulhern, I.M., Masi, A.T. and Shulman, L.E.: *Hashimoto's disease, A search for associated disorders in 170 clinically detected cases*, *Lancet*, 2:508, 1966.
- 11) Buchan, W.W., Crooks, J. Alexander, D.D., Kontras, D.A., Wayne, E.J. and Gang, K.C.: *Association of Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis*, *Lancet*, 1:245, 1961.
- 12) Volpe, R. Farid, N.R., Christian Von W. and Raw, V.V.: *The pathogenesis of Grave's disease and Hashimoto's thyroiditis*, *Clin. Endocrinol.* 3:239, 1974.
- 13) Rose, N.R. and Witebsky, E.: *Studies in organ specificity, V. changes in the thyroid glands of rabbit following active immunization with thyroid extracts*, *J. Immunol.* 76:417, 1956.
- 14) Trotter, W.R., Balyavin, G. and Waddams, A.: *Precipitating and complement fixing antibodies in Hashimoto's disease*, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 50:961, 1957.
- 15) 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.
- 16) DeGroot, L.J. and Stanbury, J.B.: *The thyroid and its disease, 4th Ed.*, John Wiley and Sons, Inc., 1976.
- 17) Doniach, D., Hudson, R.V. and Roitt, I.M.: *Human autoimmune thyroiditis*, *Brit. Med. J.*, 2:5170, 1960.
- 18) 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 Northwest Eng-*

- land, Clin. Exp. Immunol, 1:277, 1966.*
- 19) Petit, M.D., Landing, B.H. and Guest, G.G.: *Antithyroid antibodies in juvenile diabetes, J. Clin. Endocrinol, 21:209, 1961.*
- 20) Hill, O.W.: *Thyroglobulin antibodies in 1297 patients without thyroid disease, Brit. Med. J., 1973, 1961.*
- 21) Blizgard, R.M., Hamwi, G.J., Skillman, T.G. and Wheeler, W.E.: *Thyroglobulin antibodies in multiple thyroid disease, N. Engl. J. Med., 260:112, 1959.*
- 22) Forbes, I.J., Roitt, I.M., Doniach, D. and Solomon, I.D.: *The thyroid cytotoxic antibody, J. Clin. Invest., 41:996, 1962.*
- 23) Anderson, J.W., McConabey, W.M., Segevia, D.A., Emslander, R.F. and Wakins, D.G.: *Diagnostic value of thyroid antibodies. J. Clin. Endocrinol., 27:937, 1967.*
- 24) 閔炳爽: 韓國人斗 甲狀腺疾患(宿題報告). 大韓內科學會雜誌, 21:551, 1973.
- 25) Schade, R., Owen, S.G., Smart, G.A. and Hall, R.: *The relation of thyroid autoimmunity to round cell infiltration of the thyroid gland. J. Clin. Pathol., 13:499, 1960.*
- 26) S. Thomas Bigos, David Hindson and Jerri McCallum: *Serum thyroid-stimulating hormone and antimicrosomal antibodies as a screen for autoimmune thyroid disease, J. Lab. Clin. Med., 93:1035, 1979.*