

Graves 疾患에서 抑制 T 淋巴球의 動態에 關한 研究

Studies on Suppressor T Lymphocytes in Graves' Disease

인제대학교 의과대학 부속 서울백병원 임상병리과,
서울대학교 의과대학 내과학* 및 임상병리과 학교실**
백 인 기 · 고 창 순* · 김 상 인**

서 론

Graves 질환은 자가항원에 대한 면역조절의 결함 때문에 발생하는 진행적인 장기 특이성 자가면역질환 (organ-specific autoimmune disease)으로 이해되며 (Volpé 등, 1974) 최근 수년동안 이분야와 관련하여 세포성 면역에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 체액성 면역이 중요한 관련이 있으나 이는 면역반응의 한 표현으로 생각되며 실제 B 림프구에 의한 면역글로부린의 생성은 보조 T 림프구(helper T lymphocyte)와의 협조하에 이루어지지만 억제 T 림프구(suppressor T lymphocyte)의 작용이 크게 관여하는 것으로 알려져 있다 (Benacerraf & Unanue, 1979; Roitt, 1980). 즉 보조 T 림프구와 억제 T 림프구의 비율의 불균형은 Graves 질환의 중요한 원인이라고 생각되어지며 그중 억제 T 림프구의 변화에 대한 연구가 많이 진행되었으나 그 결과는 저자에 따라 서로 상이하다(Grinblat 등, 1979; 박 등, 1981; Mori 등, 1982; Bagnasco 등, 1983).

따라서 Graves 질환에서 억제 T 림프구의 기능 및 수의 변화를 알아보는 것이 그 면역기전을 이해함에 있어서 매우 중요하다고 할 수 있다.

억제 T 림프구 기능의 이상 유무를 추구하기 위해서 Feighery 등 (1978)은 억제 T 림프구의 기능을 지연 배양법(delayed culture)을 이용하여 추적하였다. 즉 말초혈액 단핵세포를 24시간 전치치(pre-incubation)한 후에 배양함으로써 억제 T 림프구의 기능이 실질적으로 제거되어 전치치하지 않은 단핵세포에 비해 저농도(suboptimal dose)의 Con. A에 대해 상당히 증가된 ³H-thymidine 섭취율을 나타내었다. 이 방법은 Dutton (1972)이 억제세포는 단기 생존세포이며 24시간 전치

치후 그 기능을 상실한다는 관찰에 기원을 두고 있으며 Bresnihan & Jasin (1977)은 이 방법을 이용하여 전신성 홍반성 난창(SLE) 환자에서 억제세포의 기능 감소를 증명하였고 Aoki 등 (1979)은 이 방법을 이용하여 억제세포 제거지수(suppressor cell removal index: SCRI)를 산출하였으며 Graves 질환 환자의 기능항진군(untreated hyperthyroid group) 및 치료중 기능 정상군(euthyroid on treatment group)에서 억제 T 림프구의 기능이 감소된 것을 관찰하였다.

Balázs 등 (1979)과 Bengt & Arne (1982)도 Graves 질환 환자에서 같은 결과를 보고하였으나 Miller 등 (1979)은 이에 부정적인 결과를 보고하였다.

억제 T 림프구의 수의 이상 여부를 알아보기 위해서 과거에는 말초혈액에서 Fc 수용체를 이용한 Tc 세포의 이상여부에 관한 실험(박 등, 1981; Mori 등, 1982)을 많이 하였으나 Tc 세포에는 자연살해세포(natural killer cell), 살해세포(killer cell) 및 거식세포가 포함되며 또한 혈청내 면역복합체에 의해 Fc 수용체의 변형이 오히려 Fc 수용체에 의한 T 림프구 subset의 감별은 정확치 않다고 사료된다(Rich & Pierce, 1973; Moretta 등, 1978; Reinherz 등, 1979 & 1980). 그러므로 최근에는 단일클론 항체(monoclonal antibody)를 이용하여 Graves 질환에서 억제 T 림프구 수의 변화가 활발히 연구되고 있으며 이러한 연구는 Sridama 등 (1982), Iwatani 등 (1982) 및 김 및 이(1982)에 의해 시도되었으며 Graves 질환에서 억제 T 림프구 수의 감소 유무는 저자에 따라서 서로 상이한 보고를 하고 있다.

즉 Graves 질환에서 억제 T 림프구의 기능 또는 수의 변화에 관한 외국의 문헌은 다수 있으나 서로 상충된 보고를 하고 있으며 기능과 수의 변화를 동일개체에서 동시에 관찰한 문헌은 없고 또한 대부분 소수의 환자를 대상으로 한 연구이기에 그 신빙도가 비교적 낮다고 사료된다.

따라서 저자는 한국인 Graves 질환 환자에서 억제 T

† 접수일자 : 1984년 7월 5일

* 이 논문은 1984년도 인제 연구장학재단 학술연구비 보조에 의하여 이루어졌음.

림프구의 기능 및 수의 이상 유무를 동시에 관찰하여 이 질환의 병인 및 발병기전을 추구하고 또 억제세포 제거지수와 자가항체인 antimicrosomal antibody 및 anti-thyroglobulin antibody와의 상관관계를 관찰하고자 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1983년 9월 1일부터 12월 말일까지 4개월동안 서울대학교 병원 갑상선 clinic에 내원한 Graves질환 환자 47명과 대조군 33명을 대상으로 하였으며 Graves 질환 환자군은 갑상선 clinic에서 설정하는 진단기준(이, 1979; 고, 1974; Mckenzie 등, 1975)에 의하여 확진된 환자였으며 환자군 47명은 연령범위가 14~59세(평균 36.3세)이며 남녀의 비율은 여자가 38명 남자가 9명 이었으며 이를 다음 세군으로 나누어 관찰하였다.

- 1) 기능항진군(untreated hyperthyroid group) : 21명
- 2) 치료중 기능정상군(euthyroid on treatment group) : 17명
- 3) 관해군(euthyroid in remission group) : 9명

치료제는 항갑상선 길항제인 methimazole과 propylthiouracil 제제를 사용한 환자만을 선정하였고 관해군 9명은 약을 끊고 6개월이상 관찰후 재발이 없는 군으로 설정하였다.

대조군 33명은 서울대학교 병원 및 백병원의 의사 및 검사실 병리사를 대상으로 하였고 대조군은 연령범위가 22~48세(평균 28.8세)이며 남녀의 비율은 여자가 25명, 남자가 8명 이었다.

2. 방 법

a) 채혈

환자 및 정상대조군으로부터 각각 정맥혈 25ml를 채혈하여 10ml는 억제세포 제거지수 검사에 사용하였고 7ml는 E-rosette검사 및 T림프구 subset검사에 사용하였다. 또 3ml는 백혈구수 검사 및 백혈구 감별계산 검사에 사용하였으며 나머지 5ml의 혈액은 혈청을 분리하여 antimicrosomal antibody 및 antithyroglobulin antibody 검사를 실시하였다.

b) 억제세포 제거지수(suppressor cell removal index: SCRI)

림프구의 분리는 Ficoll-Hypaque비중용액(비중 1.077)을 이용한 원심방법으로 실시하였고 단핵세포층(mononuclear cell layer)을 분리하여 RPMI 1640 25ml와 잘 혼합한 후 3회 세척하였다. 세척후 10% fetal calf serum이 함유된 RPMI 1640으로 세포수가 $1 \times 10^6/ml$

이 되도록 조정하였다.

억제세포 제거지수는 Aoki 등 (1979)의 방법에 따라 측정하였으며 모든 실험은 3중으로 실시한 후 평균치를 취하였다. 96 well U형 microculture plate (Flow Lab.)의 각 well에 림프구 부유액 ($1 \times 10^6/ml$) 200 μ l 씩을 넣고 여기에 Con.A 자극시험에는 Con. A(11 μ g/ml) 20 μ l 씩을 3 well에 중복하여 넣어 Con. A의 최종농도가 1 μ g/ml이 되도록 하였고 Con. A를 첨가하지 않은 자가대조(autocontrol)에는 Con. A대신 RPMI 1640을 20 μ l 씩 넣었다.

CO₂배양기에서 충분히 습윤된 상태에서 5% CO₂분압하에서 90시간 배양하였다(0 hour pre-culture).

한편으로는 적당량의 림프구 부유액을 plastic culture tube에 넣어 37°C에서 24시간 전처리(pre-incubation)한 후 다음날 microculture plate의 각 well에 200 μ l 씩을 넣어 위와 동일한 방법으로 Con. A 자극시험 및 자가대조를 90시간 배양하였다(24 hour preculture).

배양종료 21시간 전에 ³H-thymidine (Amersham; specific activity 5.0 Ci/mmol)을 well당 1 μ Ci씩 넣어 21시간 더 배양한 후 multiple cell harvester를 이용하여 glass fiber filter에 harvest하고 50~60°C dry oven에서 1~2시간 건조시킨후 counting vial에 filter를 떼어 넣고 liquid scintillation fluid를 넣어 β counter (Packard CO.)로 cpm을 측정하여 3중검사의 평균치를 취하였다.

억제세포 제거지수(SCRI)는 다음 공식에 의해 계산하였다.

$$SCRI = \frac{CPM \text{ 24 hr. Preculture with Con. A} - CPM \text{ 0 hr. Preculture with Con. A}}{CPM \text{ 24 hr. Preculture without Con. A} - CPM \text{ 0 hr. Preculture without Con. A}}$$

c) 단일클론 항체(monoclonal antibody)를 이용한 T림프구 subset(간접면역 형광법)

1. 단일클론 항체(Ortho Diagnostic Co. U.S.A)
: OKT3(Pan T)

OKT4(Helper/inducer T)

OKT8(Suppressor/cytotoxic T)

2. Anti-mouse immunoglobulin, fluorescein labelled (Dako Co, U.S.A) : diluted(5 : 1) with suspension medium

3. Suspension medium : RPMI 1640 with 5% heat inactivated fetal calf serum (0~4°C 유지)

4. Mounting medium: 30% glycerol-phosphate buffered saline, PH 7.2~7.4.

Ficoll-Hypaque비중용액을 이용한 원심방법으로 림

프구를 포함한 단핵세포층을 분리한후 3회 세척하여 suspension medium에 세포수가 5×10^6 /ml이 되도록 조정하였다.

12×75mm 시험관 4개에 세포부유액 200 μ l씩을 각각 넣고 이중 3개의 시험관에는 각각 OKT3, OKT4, OKT8 단일클론 항체 5 μ l씩을 따로 넣고 1개의 시험관에는 단일클론 항체를 첨가하지 않고 FITC-anti-mouse-immunoglobulin에 대한 대조로 사용하였다.

Wash medium 2ml를 가하고 2회 세척한후 FITC-anti-mouse Ig 100 μ l씩을 4개의 시험관에 각각 가한 후 2회 세척하였다. 세포침사물 1~2방울의 mounting medium에 재부유시킨후 유리슬라이드에 한방울을 놓고 커버글라스를 덮어 BG12+KV 418 exciter filter와 OG 515 barrier filter를 사용한 형광현미경 (fluorescence microscope, American Optical사, model H 20 TGVF 4)으로 400배 시야에서 형광을 발하는 림프구의 백분율을 산정하였다. Bright field에서 형태학적으로 림프구를 구별하여 100~200개의 림프구를 검경하고 각 단일클론 항체에 양성으로 반응한 세포의 백분율을 산정하고 여기에서 음성대조의 양성세포 백분율을 뺀것을 각 단일클론항체에 양성으로 반응하는 세포의 백분율로 하였다.

d) E-rosette

Ficoll-Hypaque비중용액을 이용한 원심방법으로 단핵세포층을 분리한 후 Hank's balanced salt solution(이하 HBSS로 약함)에 3회 세척한 후 세포수를 $4,000 \pm 300$ /mm³로 조정하였다. 림프구 부유액 0.2ml와 1%면양 적혈구용액 0.2ml를 시험관에 넣고 잘 혼합한 후 4°C 냉장고에 16~18시간 보관하였다가 Neubauer chamber에 넣어 rosette양성 림프구의 백분율을 산정하였다.

e) Antimicrosomal antibody와 antithyroglobulin antibody.

Tanned red cell hemagglutination test kit (Fujirebio

Co. Japan)를 사용하여 혈청에서 역가를 측정하였다.

성 적

1. 억제세포 제거지수

Graves질환 환자를 세군으로 나누어 지수를 낸 결과 기능항진군에서 1.84 ± 1.04 , 치료중 기능정상군에서 2.08 ± 1.12 , 관해군에서 1.71 ± 0.57 로서 대조군의 3.09 ± 1.26 에 비해 세 군 모두 감소를 보였다($p < 0.01$) (Figure 1, Table 3).

2. 억제 T림프구 백분율

억제 T림프구 백분율은 기능항진군에서 25.81 ± 4.64 , 치료중 기능정상군에서 24.67 ± 3.44 로서 대조군의 29.12 ± 4.57 에 비해 두 군이 모두 감소(untreated hyperthyroid group: $p < 0.02$, euthyroid on treatment group: $p < 0.01$)를 보였으나 관해군에서는 감소를 관찰할 수 없었으며 각 군간의 유의한 차이는 없었다 (Fig. 2, Table 2).

3. 보조 T림프구 백분율과 보조 T림프구 대 억제 T림프구 비율

환자군에서 보조 T림프구 백분율은 대조군에 비해 유의한 차이가 없었으나 보조 T림프구 대 억제 T림프구 비율은 기능항진군 및 치료중 기능정상군에서 대조군에 비해 증가를 보였다(untreated hyperthyroid group: $p < 0.05$, euthyroid on treatment group: $p < 0.01$) (Table 3).

4. 말초혈액 림프구수(absolute lymphocyte count of peripheral blood)와 T림프구 백분율

말초혈액 림프구 절대수는 대조군에 비해 유의한 차이가 없었다. T림프구 백분율도 E-rosette forming cells(이하 ERFC로 약함)과 OKT3 양성세포로 계산한 결과 두 방법 모두 대조군에 비해 유의한 차이가 없었다. 그리고 OKT3 양성세포와 ERFC와의 관계는 OKT3 양성세포를 계산한 수가 ERFC의 수보다 대조군 및 환

Table 1. Age and sex distribution of study subjects with number of total lymphocyte and T-cell percentage

Condition	No. of subject	Mean age(range)	Sex ratio F : M	PBL	ERFC
Normal control	33	28.8 + 6.5(22~48)	25 : 8	2,002+523	70.33+7.54
Untreated hyperthyroid group	21	34.9±11.5(14~54)	19 : 2	1,977±445	67.85±6.37
Euthyroid on treatment group	17	34.8±10.5(19~54)	12 : 5	2,099±542	68.44±6.68
Euthyroid in remission group	9	42.8±11.1(25~59)	7 : 2	2,651±751	71.50±2.88

Note: Data are Mean±S.D.

PBL : peripheral blood lymphocytes

ERFC : E-rosette forming cells

Table 2. T lymphocyte subpopulation of study subjects

Condition	OKT 3 (pan T)		OKT 4 (helper T)		OKT 8(suppressor T)	
	%	P	%	P	%	P
Normal control	74.65±7.30	—	46.18±5.16	—	29.12±4.57	—
Untreated hyperthyroid group	70.29±8.58	NS	46.38±6.06	NS	25.81±4.64	p<0.02
Euthyroid on treatment group	72.40±8.42	NS	47.00±5.62	NS	24.67±3.44	p<0.01
Euthyroid in remission group	74.25±11.17	NS	49.63±9.10	NS	25.63±8.94	NS

Table 3. Helper to suppressor T cell ratio and suppressor cell removal index of study subjects

Condition	OKT 4/OKT 8 ratio		SCRI	
	Ratio	P	Index	P
Normal control	1.62±0.32	—	3.09±1.26(n=21)	—
Untreated hyperthyroid group	1.85±0.42	p<0.05	1.84±1.04	p<0.01
Euthyroid on treatment group	1.91±0.37	p<0.01	2.08±1.12	p<0.01
Euthyroid in remission group	2.24±1.29	NS	1.71±0.57	p<0.01

NS : not significant

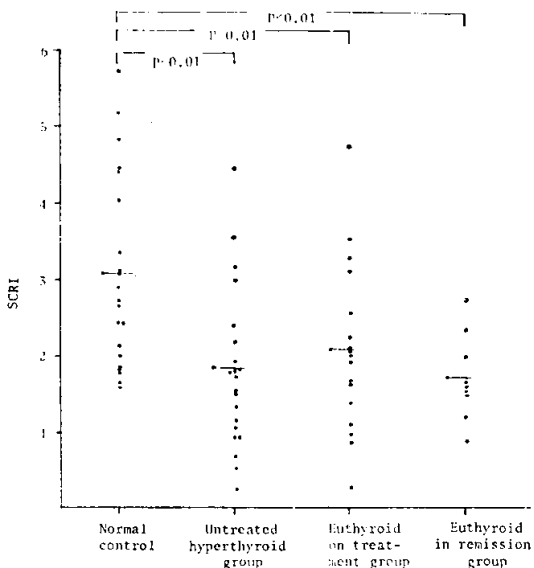


Fig. 1. Suppressor cell removal index (SCRI).

자군에서 2.44~4.32% 높게 측정되었다. 그러나 E_{RFC}과 OKT3 양성세포와는 상관관계가 없었다(n=65, r=0.18) (Fig. 3).

5. SCRI와 antimicrobial antibody(AMA) 역가와 의 관계

47명의 환자중 AMA양성은 43명(91.5%)이며 SCRI

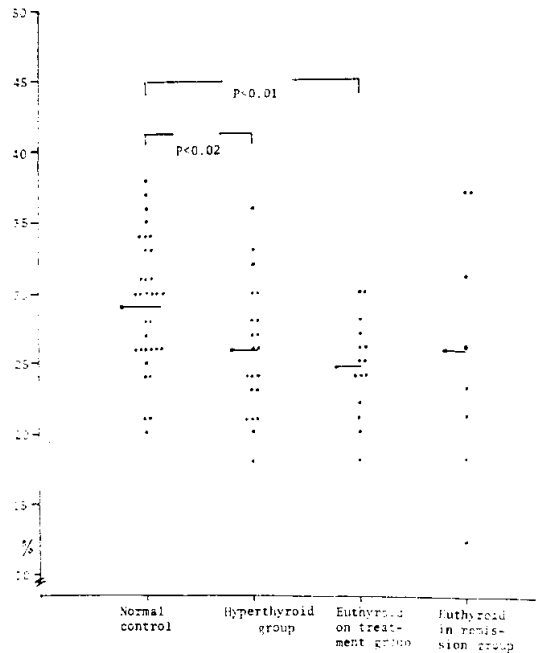


Fig. 2. Percentage of OKT 8⁺ cells of study subjects.

와 AMA역가 사이에 상관관계는 없었다(r=-0.16) (Fig. 4).

6. SCRI와 antithyroglobulin antibody(ATA) 역가와 의 관계

47명의 환자중 ATA양성은 15명(31.9%)이며 SCRI와 ATA역가 사이에 상관관계는 없었다(r=-0.24)

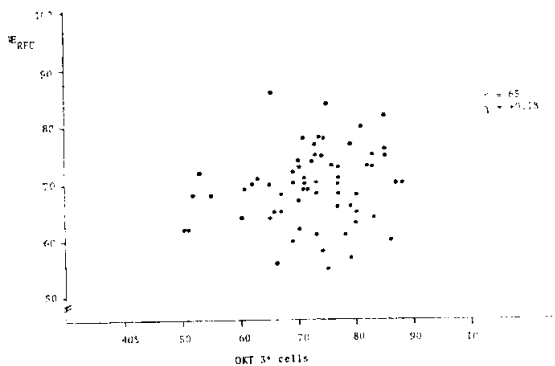


Fig. 3. Correlation between OKT 3⁺ cells and E-rosette forming cells.

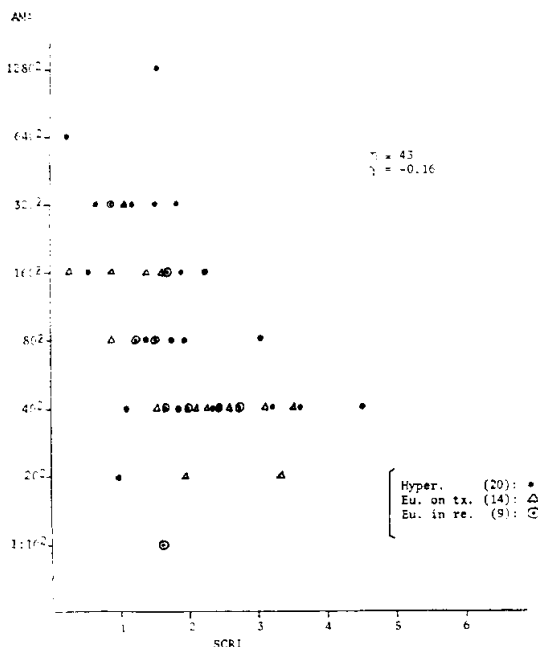


Fig. 4. Correlation between antimicrosomal antibody (AMA) titer and suppressor cell removal index (SCRI).

(Fig. 5).

7. SCRI와 OKT8 양성세포 백분율과의 관계

Graves환자군의 SCRI와 OKT8 양성세포 백분율 사이에 상관관계는 없었다(n=44, r=-0.21).

그러나 환자군을 SCRI 3.09(대조군의 평균치) 및 OKT8 양성세포 29.12%(대조군의 평균치)를 경계로 4군으로 나누면 68.2%가 [1]군(기능과 수가 대조군의 평균치보다 낮은 군)에 속했으며 97.8%가 [1]+[2]+[3]군(기능 또는 수가 대조군의 평균치보다 낮은 군)

에 속했다.

또한 SCRI가 낮은군([1]+[2]군)의 수(39명)가 OKT 8 양성세포수가 낮은군([1]+[3]군)의 수(34명)보다 많았다(Fig. 6).

8. Graves환자 혈청 T₃ RIA농도와 SCRI와의 관계
Graves환자의 T₃ RIA 혈청농도와 SCRI 사이에는

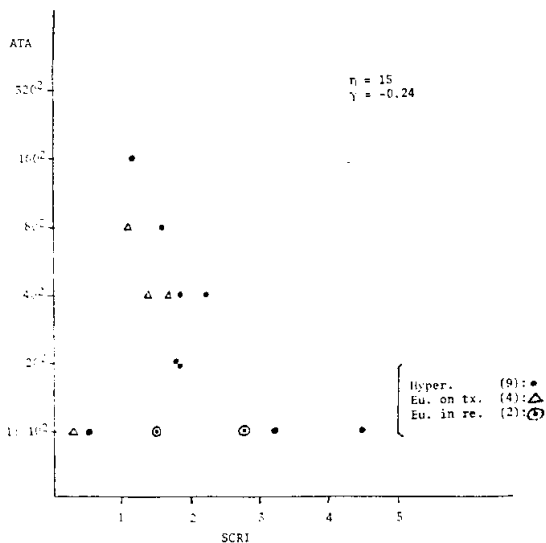


Fig. 5. Correlation between antithyroglobulin antibody (ATA) titer and suppressor cell removal index (SCRI).

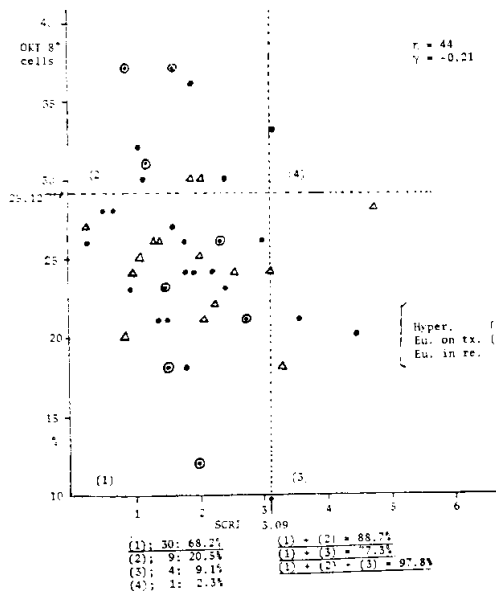


Fig. 6. Correlation between suppressor cell removal index (SCRI) and OKT 8⁺ cells.

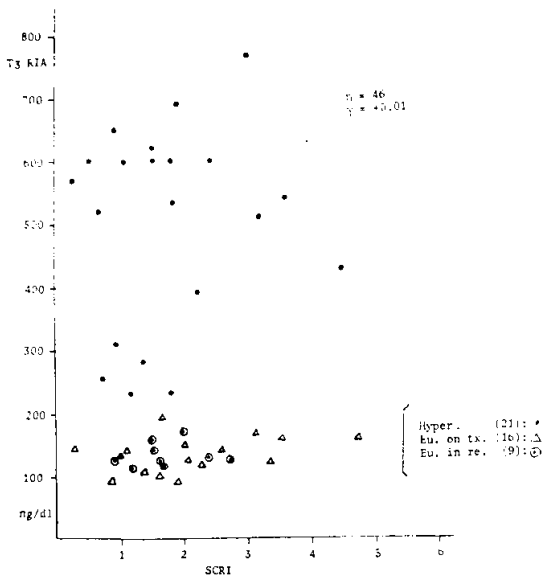


Fig. 7. Correlation between suppressor cell removal index (SCRI) and serum T_3 level of Graves' disease.

상관관계가 없었다($n=46$, $r=+0.01$) (Fig. 7).

고 안

자가면역성 질환의 발생기전은 self-tolerance의 상실(Strakosch등, 1982)로 설명되어지며 그 기전을 설명하는 때는 두가지 학설이 있다. 첫째는 clonal deletion설로서 자가반응성 (autoreactive) T림프구가 태아기 때 제거되거나 영구적으로 봉쇄(block)되며 "forbidden" clone이 돌연변이에 의해 발생하는 것이다.

둘째는 면역학적 관용이 자가반응성 림프구의 억제로 일어나며 이것이 상실될 때 자가면역성 질환이 발생한다는 학설로서 이때 특이성 억제 T림프구의 결핍이 중요한 역할을 한다. 그 결과 보조 T림프구와 억제 T림프구 사이의 비율의 불균형이 오며 상대적으로 증가된 보조 T림프구는 B림프구로 하여금 형질세포로 분화케 하여 자가항체를 생산케 되는 것이다.

일반적으로 두번째 학설이 더 지지를 받고 있으며 억제 T림프구의 장애를 증명하기 위해서 그간 많은 연구가 진행되어 왔다.

여러가지 동물실험 결과 억제세포는 면역학적 관용과 자가면역 질환의 발생에 중요한 역할을 하며(Shou 등, 1976), Gerber등 (1974)과 Krakauer등(1976)은 New Zealand black mice에서 억제세포의 기능 상실이

자가면역을 일으킨다고 생각하였으며 억제세포중 억제 T림프구 역할의 중요성이 특히 강조되었다(Dutton, 1972).

Graves 질환의 발생도 억제 T림프구의 장애가 면역학적 관용을 상실케하여 발생한다고 그간 믿어왔으며(Strakosch등, 1982; Iwatani등, 1982; 허등, 1983) Graves 질환에서 억제 T림프구의 수 및 기능에 대한 많은 연구가 진행되어왔으나 그 결과는 서로 상이한 소견들을 보여주었다.

억제 T림프구의 수에 대한 연구로서 Fc수용체를 이용한 연구가(Grinblat등, 1979; Bagnasco등, 1983) 다수 있으며 Mori등 (1980)과 Bagnasco등(1983)이 Graves 질환에서 T_G림프구 수의 감소를 발표하였고 박등(1981)은 T_G림프구 수의 유의한 감소를 발견할 수 없었다.

그러나 최근에는 주로 단일클론 항체를 이용한 T림프구 subset에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 단일클론 항체를 이용하여 Sridama등 (1982)은 Graves 질환 환자의 말초혈액에서 억제 T림프구(OKT8 양성 세포) 수의 유의한 감소를 관찰하였고 김 및 이(1982)도 같은 결과를 보고하였으며 저자의 실험결과도 이들과 일치한다.

반면에 Iwatani등(1982)은 Leu series의 단일클론 항체를 사용하여 Fluorescence-activated cell sorter(FACS)를 이용하여 분석한 결과 억제 T림프구의 형광강도의 peak position의 감소를 관찰하였으나 억제 T림프구 수의 유의한 감소는 관찰할 수 없었다. 따라서 그는 FACS에 의한 결과가 형광현미경 관찰에 의한 결과보다 다소 높으며 그 원인은 사람의 눈이 감지하지 못하는 약한 형광을 기계는 감지할 수 있기 때문이라 생각하였고 Graves 질환에서 형광현미경 검사상 억제 T림프구수의 감소는 억제 T림프구의 보다 약한 형광으로 인해 아마도 육안관독시 현미경 관찰에서 음성으로 판정되었으리라고 생각하였다. 따라서 그는 Graves 질환에서 억제 T림프구의 결핍은 질적인 결핍이며 양적인 결핍은 없다고 생각하였다.

또한 Strakosch등(1982)은 감상선 특이성 억제 T림프구 수는 말초혈액의 전체 억제 T림프구 수중 소수에 불과하고 따라서 말초혈액에서 억제 T림프구 수의 유의한 감소는 예상할 수 없다고 생각하였다.

한편 Wall등 (1983)도 Graves 질환 및 Hashimoto 질환 환자의 말초혈액 단핵세포 및 감상선 생검으로 얻은 조직에서 분리한 감상선내 단핵세포에서 OKT8 양성세포수의 유의한 감소를 발견할 수 없었으나 Jansson등 (1983)은 Hashimoto질환 환자에서 fine needle

aspiration biopsy검체를 이용하여 말초혈액에 비하여 갑상선내 단핵세포에서 OKT8 양성세포의 유의한 감소를 관찰하였다.

따라서 앞으로 Graves 질환에서 억제 T림프구의 수에 대한 연구는 조직생검 또는 fine needle aspiration biopsy로 얻은 검체에서 갑상선내 단핵세포를 분리하여 FACS를 이용한 검색을 하면 보다 더 정확한 결과를 얻을 수 있으리라 사료된다.

억제세포의 기능에 대한 연구로는 Dutton (1972)의 원리를 이용하여 Feighery 등 (1978)은 지연배양법(delayed culture)을 사용하여 억제세포의 기능을 측정하였다. Aoki 등 (1979)은 이 원리를 이용하여 Graves 질환에서 억제세포의 기능감소를 증명하였으며 Balázs 등 (1979)도 suppression index를 내어서 Aoki 등과 같은 결과를 얻었으며 suppression index치와 antithyroglobulin 항체 역가와는 역상관계에 있음을 발견하였다.

Bengt 및 Arne (1982)도 PWM첨가 배양시 Graves 질환의 기능항진군 및 치료중 기능정상군에서 억제세포 기능감소를 관찰하였으며 저자의 실험결과도 Aoki 등 (1979), Balázs 등 (1979), Bengt 및 Arne(1982)의 결과와 일치한다.

그러나 Volpé(1982)는 위보고자들의 결과는 갑상선 홀몬과다증의 결과이며 갑상선 홀몬이 억제세포의 기능을 감소시킨다고 하였다. 또한 Balázs 등 (1980)도 PHA자극 림프구 배양시 tri-iodothyronine을 첨가시키면 ³H-thymidine용합이 증가하는 것을 관찰하고 tri-iodothyronine (T₃)이 억제세포의 기능을 감소시킨다고 생각하였다.

그러나 Bengt 및 Aren (1982)은 PWM자극 림프구 배양시 농도의 T₃(1000 nmol/l)를 첨가하면 억제세포기능에 가벼운 억제효과를 나타내는 것을 관찰하였으나 다른 mitogen 자극에서는 같은 결과를 관찰할 수 없었으며 혈중 T₃농도와 SCRI 치와의 상관관계를 관찰할 수 없었다. 따라서 그들은 T₃의 억제세포 기능에 대한 역할을 부정하였고 저자의 실험에서도 혈중 T₃ RIA농도와 SCRI치와는 상관관계가 없었다.

한편 Okita 등 (1980 & 1981)은 억제 T림프구의 기능에 대한 새로운 연구방법으로 modified migration inhibition법을 사용하여 Graves 질환에서 억제 T림프구의 기능감소를 증명하였으며 그는 환자의 감작된 T림프구가 crude 갑상선 항원 및 solubilized TSH 수용체 항원에 대해 migration inhibition factor(MIF)를 내어서 정상 T림프구에 비해 이동지수(migration index)가 유의하게 억제되는 것을 관찰하였고 이동세

또는 주로 T림프구이고 갑상선 세포막 항원(thyroid cell membrane antigen)이 보다 효과적인 항원이라 하였다. 또한 그는 Graves질환 환자의 T림프구에 정상 T림프구를 첨가(비율 9:1)하였을 때 갑상선 항원에 감작된 T림프구의 MIF생산이 소실되는 것을 관찰하였다. 그러나 Graves질환 환자의 T림프구에 Graves질환 환자의 T림프구를 동물(1:1)로 섞었을때 MIF생산은 그대로 유지되어서 MIF의 소실이 림프구 혼합반응(mixed lymphocyte reaction)이 아님을 입증하였다.

또한 정상 T림프구를 mitomycin C로 처리하여 Graves 환자의 T림프구에 첨가하였을때 정상 T림프구의 Graves질환 환자의 T림프구에 대한 영향이 소실됨을 관찰하였으나 mitomycin이 Graves 질환 환자의 감작된 T림프구의 이동억제 활동에는 영향을 미치지 못함을 관찰하였다.

또한 Volpé (1982)는 정상 T림프구에 1,000 rad의 방사선 조사를 가하면 억제 T림프구의 기능은 상실되어 지나 보조 T림프구의 기능 및 림프구의 생존력에는 영향을 미치지 않으며 방사선 조사를 받은 정상 T림프구를 Graves 환자의 T림프구에 첨가시 환자의 T림프구는 갑상선 항원에 대해 전과 같이 MIF를 생산함을 발견하였다.

또한 Topliss 등 (1983)은 Graves 환자의 T림프구를 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM) 환자의 T림프구에 첨가시 IDDM 환자 T림프구의 췌장 islet 세포 항원에 대한 이동억제가 완화되는 것을 관찰하였다. 따라서 그는 Graves 질환에서 억제 T림프구의 장애는 전발적인 억제 T림프구의 장애라기 보다는 항원특이성 장애라고 생각하였다.

따라서 Okita 등 (1981), Topliss 등 (1983) 및 Volpé (1982)는 이 결과들이 Graves 질환 환자에서 억제 T림프구의 기능에 장애가 있으며 이것은 아마도 항원 특이성 장애라는 가설을 증명하는 것으로 생각하였다. 따라서 앞으로 Graves 질환에서 억제 T림프구의 기능장애에 관한 연구는 저자들이 사용한 억제세포 제거지수에 추가해서 갑상선 여포세포막 항원에 대한 migration inhibition을 관찰하면 보다 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료되며 억제 T림프구의 장애는 항원 특이성 장애라는 것을 규명하는 것이 중요한 것으로 사료된다.

또한 유전인자(genetic factor)가 Graves 질환의 병인에 관여되어 있으리라 생각되며 현재 유전인자와 억제 T림프구의 기능 사이의 관계가 활발히 연구되고 있으며 백인에서는 HLA B8항원과 Graves 질환의 발생

사이에 관련성이 이미 오래전에 시사되었고(Irvine 등, 1977; Balázs 등, 1979). Balázs 등 (1979)은 B8양성인 환자에서 음성인 환자에 비해 억제 T림프구의 기능이 유의하게 감소되었음을 관찰하였으며 Irvine 등 (1977)은 B8항원의 출현과 TSH 수용체 자극 항체와의 관계를 시사하였다. 한국인에서도 Bw35(김 및 김, 1978) 및 DRw8항원(허 등, 1983)과 Graves 질환과의 관련성이 시사되었다. 그러나 서양인에서 B8항원 양성은 Dw3나 DR3 항원에 대한 이차적인 표현(Allannic 등, 1980; Karine, 1983)으로 생각되어지며 항감상선 길항제 치료 후 관해율은 Dw3항원 양성 환자에서 낮은 것으로 생각되며 thyroid stimulating immunoglobulin (TSI)과 DR3의 존재가 재발과 관계가 있는 것으로 추정되고 있다(Karine, 1983).

그러나 백인에서 Graves질환 환자의 상당수가 DR3항원 음성이며 DR3항원 양성인 사람의 대부분이 Graves 질환을 일으키지 않는 것으로 생각되어서 Graves 질환의 감수성에 관계된 유전인자는 HLA DR3 자체가 아니고 DR3에 매우 인접되어 있으며 DR3와 연관 불균형(linkage disequilibrium) 상태에 있으리라고 추측하는 저자들도 있다(Strakosch 등, 1982).

이상을 종합해 볼 때 Graves질환에서 세포면역 조절 기능의 변화가 일차적인지 또는 이차적인지 아적인 확실치 않으나 아마도 근본적인 장애는 항원 특이성 억제 T림프구의 기능 및 수의 장애이며 이것은 유전적으로 결정되어지고 이 장애가 보조 T림프구로 하여금 형질세포를 유도하여 TSH 수용체 또는 TSH 수용체에 밀접히 관련된 감상선 세포 표면 항원 결정인자에 대한 자가항체를 생산하며 이것이 이차적으로 감상선 홀몬의 생산을 자극하고 증가된 감상선 홀몬이 다시 억제 T림프구의 기능에 장애를 일으키는 악순환을 일으킨다고 생각된다(Strakosch 등, 1982; 허 등, 1983).

본 연구에서는 Graves 질환환자를 병기에 따라서 기능항진군, 치료중 기능정상군 및 관해군의 세 군으로 나누었으며 억제 T림프구의 기능 및 수의 변화를 동시에 관찰함으로써 이 질환의 병인을 추구하고자 연구를 시도하였다.

억제 T림프구 수의 감소는 관해군에서 정상화되었으나 기능을 나타내는 억제세포 제거지수는 세 군 모두 대조군에 비해 감소되어 억제 T림프구의 기능의 감소가 Graves 질환의 병인과 밀접한 관련이 있는 것으로 사료되며 따라서 앞으로 Graves 질환의 병인에 대한 연구는 억제 T림프구의 기능에 대한 연구에 추가해서 유전자좌(genetic loci)와의 관계 추구가 이루어져야 하리라고 믿어진다.

요 약

Graves질환 환자 47명과 정상 대조군 33명을 대상으로 말초혈액 억제 T림프구의 기능 및 수의 변화를 동시에 관찰하였으며 또한 기능과 자가항체 역가의 관계를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Graves질환 환자에서 억제 T림프구의 기능을 표시하는 억제 세포제거 지수(SCRI)는 기능항진군, 치료중 기능정상군 및 관해군의 환자에서 모두 대조군에 비해 감소를 보였고 ($p < 0.01$), 치료에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

2. Graves질환 환자의 말초혈액 억제 T림프구 수를 OKT series의 단일클론 항체를 사용하여 측정한 결과 기능항진군과 치료중 기능정상군 환자에서는 대조군에 비해 감소를 보였으나(기능항진군 : $p < 0.02$, 치료중 기능 정상군 : $p < 0.01$), 관해군의 환자에서는 감소를 보이지 않았다.

3. Graves질환 환자에서 SCRI와 antimicrosomal antibody역가사이에는 상관관계가 없었다($r = -0.16$).

4. Graves질환 환자에서 SCRI와 antithyroglobulin antibody역가 사이에도 상관관계가 없었다($r = -0.24$).

5. Graves질환 환자에서 SCRI와 OKT8 양성세포수 사이에 상관 관계는 없었다($n = 44$, $r = -0.21$). 그러나 환자군을 SCRI 3.09(대조군의 평균치) 및 OKT8 양성세포 29.12%(대조군의 평균치)를 경계로 4군으로 나누면 68.2%의 환자가 기능과 수가 감소된 군에 속했으며 97.8%의 환자가 기능 또는 수가 감소된 군에 속했다. 그리고 억제 T림프구의 기능이 감소된 환자수가 억제 T림프구의 수적 감소가 있는 환자수보다 많았다.

6. Graves질환 환자에서 SCRI와 혈중 T_3 농도 사이에는 상관관계가 없었다($n = 46$, $r = +0.01$).

이상의 결과를 종합하면 Graves 질환 환자에서는 말초혈액의 억제 T림프구의 기능과 수가 정상인에 비해 모두 유의하게 감소되며 수의 감소는 질병의 경과와 밀접한 관련이 있는 것으로 사료되나 기능의 감소는 질병의 경과와 관련이 없으며 기능의 감소가 이 질환의 근본적인 병인이라고 사료되어진다.

—ABSTRACT—

**Studies on Suppressor T Lymphocytes
in Graves' Disease**

**In Ki Paik, Chang Soon Koh*
and Sang In Kim****

*Department of Clinical Pathology, Seoul Paik
Hospital, Inje Medical College,
Department of Internal Medicine* and Clinical
Pathology**, College of Medicine, Seoul
National University Hospital*

For the evaluation of suppressor T lymphocytes in peripheral blood in patients with Graves' disease, the authors performed numerical count of T lymphocytes and its subsets by monoclonal antibody (Pan T: OKT 3⁺ cells, Helper T: OKT 4⁺ cells, Suppressor T: OKT 8⁺ cells) and function test using suppressor cell removal index (SCRI), in 33 cases of normal control and in 47 cases of Graves' disease patients.

In addition, antimicrosomal antibody (AMA) and antithyroglobulin antibody (ATA) tests were also performed by tanned red cell hemagglutination test kits in serum to evaluate correlation with SCRI.

The results were as follows:

1. Suppressor cell removal index (SCRI) in untreated hyperthyroid group (1.84 ± 1.04), euthyroid on treatment group (2.08 ± 1.12) and euthyroid in remission group (1.71 ± 0.57) were significantly lower than normal control group (3.09 ± 1.26) ($p < 0.01$). The impairment of suppressor cell functions in Graves' disease patients were still observed when patient became euthyroid by treatment with antithyroid drugs.

2. Suppressor T lymphocyte counts in percentage in untreated hyperthyroid group (25.81 ± 4.64) and euthyroid on treatment group (24.67 ± 3.44) were significantly lower than normal control group (29.12 ± 4.57) (hyperthyroid group: $p < 0.02$, euthyroid on treatment group: $p < 0.01$), however, no significant differences were observed in euthyroid patient group in remission state.

3. No correlation was observed between SCRI and AMA titer ($r = -0.16$).

4. No correlation was observed between SCRI and ATA titer ($r = -0.24$).

5. No correlation was observed between SCRI and T₃ RIA concentration in serum of Graves' disease patients.

6. No correlation was observed between SCRI and OKT 8⁺ cell percentage ($r = 0.21$), but if distribution of patients were divided into 4 groups by SCRI 3.09 (mean in normal control group) and OKT 8⁺ cells 29.12% (mean in normal control group), 68.2% of patients were distributed on lower SCRI and lower OKT 8⁺ cells group and 97.8% of patients were distributed on lower SCRI or lower OKT 8⁺ cells group. Number of lower SCRI group (88.7%) was more than number of lower OKT 8⁺ cells group (77.3%).

Above data suggested that in Graves' disease, function and numerical count of suppressor T lymphocytes were significantly reduced than normal control, especially in function.

The treated patients did not show improved suppressor cell function compared with untreated patients. Lowered suppressor cell function in Graves' disease might be a constitutional character based on an inherited abnormality specific for the disease population.

REFERENCES

- Adri, A., Noorloss, B.N., Pegels, H.G., Oers, R.H. J.V., Silberbusch, J., Vroom, T.M.F., Goudsmit, R., Zeijlemaker, W.P., Borne, A.E.G.K., Meliff, C.J.M.: *Proliferation of Tr cells with killer-cell activity in two patients with neutropenia and recurrent infections. N. Engl. J.M.*, 302:933-937, 1980.
- Allannic, H., Fauchet, R., Lorcy, Y., Gueguen, M., Guerrier, A.L., Genet, B.: *A prospective study of the relationship between relapse of hyperthyroid Graves' disease after antithyroid drugs and HLA haplotype. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57:719-722, 1983.
- Allannic, H., Fauchet, R., Lorcy, Y., Heim, J., Gueguen, M., Leguerrier, A.M., Genet, B.: *HLA and Graves' disease: an association with HLA-DRw3. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:863-867, 1980.

- Amino, N., Mori, H., Iwatani, Y., Asari, S., Izumiguchi, Y., Miyai, K.: *Peripheral K lym. in autoimmune thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54:587-591, 1982.
- Amino, N., Hagen, S.R., Yamada, N., Refetoff, S.: *Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell hemagglutination technique. Clin. Endocrinol.*, 5:115-125, 1976.
- Aoki, N., Krishna, M., Pinnamaneni, Degroot, L.J.: *Studies on suppressor cell function in thyroid diseases. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48:803-810, 1979.
- Bagnasco, M., Canonica, G.W., Ferrini, S., Biassoni, P., Melioli, G., Ferrini, O., Giordano, G.: *T lym. subpopulations in Graves disease: relationship with clinical conditions. Acta Endocrinol.*, 102:213-219, 1983.
- Balazs, C. S., Leovey, A., Bordan, L.: *Decrease of Con-A activated and short lived suppressor T cell function in thyrotoxicosis. Biomedicine*, 30:143-147, 1979.
- Balazs, C.S., Leovey, A., Szabo, M., Bako, G.: *Stimulating effect of tri-iodothyronine on C.M.I. Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 17:19-21, 1980.
- Balazs, C.S., Stenszky, V., Kozma, L., Szerze, P., Leovey, A.: *Connection between HLA-B Antigen and Suppressor T-cell activity in Graves' disease. Transplantation Proceedings*, XI:1, 314, 1979.
- Bauer, R., Wall, J., Schleusener, H.: *Isolation and characterization of mononuclear cells from various tissue specimens. Acta Endocrinol.*, 102:130-131, supplementum 253, 1983.
- Beall, C.N.: *Production of human antithyroglobulin in vitro. IV. Specific stimulation by antigen. J. Clin. Endocrinol. Meta.*, 54:1-5, 1982.
- Benacerraf, B. and Unanue, E.R.: *Textbook of immunology, Williams and Wilkins company*, 1979.
- Bengt H., and Arne F.: *Suppressor T-lym. function in Graves' disease. Acta Endocrinol.*, 101:354-358, 1982.
- Brall, G.N. and Kruger, S.R.: *Antithyroglobulin production by peripheral blood leukocytes in vitro. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48:712-714, 1979.
- Bresnihan, B., Jasin, H.E.: *Suppressor function of peripheral blood mononuclear cells in normal individuals and in patients with SLE. J. Clin. Invest.*, 59:106-116, 1977.
- Canonica, G.W., Bagnasco, M., Moretta, L., Rossanacocco, Ferrinini, O., Giordano, G.: *Human T-lym. subpopulations in Hashimoto's disease. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52:553-556, 1981.
- Chartier, B., Bandy, P., Wall, J.R.: *Fc receptor-bearing blood mononuclear cells in thyroid disorders. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54:1,014, 1980.
- Dutton, R.W.: *Inhibitory and stimulatory effects of con. A on the response of mouse spleen cell suspensions to antigen. J. Experi. Med.*, 136:1, 445-460, 1972.
- Esquivel, P., Mena, M., Folch, H.: *Short communication, suppression of autoimmune thyroiditis by PHA. Cell. Immunol.* 67:410-413, 1982.
- Feighery, C., Whelan, C.A., Weir, D.G., Grealley, J.F.: *In vitro studies of suppressor cell function in human peripheral blood mononuclear cells. Clin. Exp. Immunol.*, 32:459-465, 1978.
- Galocsy, C.D., Jenkins, P.J., Mielivergani, G., Eddleston, A.L.W.F., Williams, R.: *Increased sensitivity to Con. A and a suppressor cell defect in C.A.H. Clin. Exp. Immunol.*, 43:486-490, 1981.
- Gerber, N.L., Hardin, J.A., Chused, T.M., Steinberg, A.D.: *Loss with age in NZB/W mice of thymic suppressor cells in the G.V.H.R. J. Immunol.*, 113:1, 618-1, 625, 1974.
- Grinblat, J., Shohat, B., Lewitus, Z., Joshua, H.: *Quantitative and functional assessment of peripheral T-lym. in thyroid diseases. Acta Endocrinol.*, 90:52-61, 1979.
- Heininger, D., Touton, M., Charkravarty, A.K., Clark, W.R.: *Activation of cytotoxic function in T-lym. J. Immunol.*, 117:2, 175-2, 180, 1976.
- 려갑범 · 이현철 · 이해리 · 홍철수 · 이상용 · 최훈재 · 박기일 · 김춘규: 한국인 자가 면역성 갑상선 질환에 있어서의 HLA 항원분포에 관한 연구. 대한내과학회잡지, 26:1, 315-1, 323, 1983.
- Irvine, W.J., Gray, R.S., Morris, P.J., Ting, A.: *Correlation of HLA and thyroid antibodies with clinical course of thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. Lancet*, 2:898-900, 1977.
- Iwatani, Y., Amino, N., Mori, H., Asari, S., Izumiguchi, Y., Kumahara, Y., Miyai, K.: *T-lym. subsets in autoimmune thyroid diseases and subacute*

- thyroiditis detected with monoclonal antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56:251-254, 1982.
- Jansson, R., Dahlberg, P.A., Johansson, H., Lindstrom, B.: *Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57:129-132, 1983.
- Jansson, R., Totterman, T.J., Sallstrom, J., Dahlberg, P.A.: *Thyroid infiltrating T-lym. subsets in Hashimoto's thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56:1, 164-1, 168, 1983.
- Jansson, R., Totterman, Th., Sällström, J., Dahlberg, P.A.: *Thyroid infiltrating and blood T-lym. in Hashimoto's disease. 64th Annual Meeting of the Endocrine Society, Sanfrancisco, C.A.: Abstract, No. 554, 1982.*
- Karine, B.: *Immunological aspects of Graves' disease. Acta. Endocrinol.*, 103:11-38, supplementum 254, 1983.
- Kidd, A., Okita, N., Row, V.V., Volpé, R.: *Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases. Metabolism*, 29:80-99, 1980.
- 김상준 · 김진복 : 한국인 Grave씨병 환자의 HLA항원과 B림파구 항원에 관한연구. 학술원논문집(자연과학편), 제4권 : 255-270, 1978.
- 김윤정 · 이삼열 : 자가 면역성 질환에서의 말초혈액 T림파구의 Subpopulation에 관한연구. 연세의대논문집, 15:439-450, 1982.
- 고창순 : 방사성 육소를 이용한 갑상선 검사. 대한의학협회지, 17:917-926, 1974.
- Krakauer, R.S., Waldmann, T.A., Strober, W.: *Loss of suppressor T-cells in adult NZB/NJW mice. J. Exp. Med.*, 144:662-673, 1976.
- Kung, P.C., Goldstein, G., Reinherz, E.L., Schlossman, S.F.: *Monoclonal antibodies defining distinctive human T-cell surface antigens. Science*, 206:347-349, 1979.
- 이문호 : 갑상선 및 내분비학의 핵의학적 진료, 대한의학협회지, 22:51-57, 1979.
- 임승길 · 이현철 · 허갑범 · 이상용 : Graves질환의 말초혈액 T림파구의 subset 및 기능에 관한연구. 대학내과학회잡지(추계 학술대회 초록집), 26:1, 118-1, 119, 1983.
- MacLean, D.B., Miller, K.B., Brown, R., Reichlin, S.: *Normal immunoregulation of in vitro Ab. secretion in autoimmune thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53:801-805, 1981.
- Mäser, E., Touber, J., Helmke, K., Federlin, K.: *Influence of thyrostatic drugs on the immune response in Graves' disease. Acta. Endocrinol.*, 96:11, supplement 240, 1982.
- McDevitt, H.O.: *Regulation of the immune response by the major histocompatibility system. N. Engl. J.M.*, 303:1, 514-1, 517, 1980.
- McGregor, A.M., Petersen, M.M., McLachlan, S.M., Rooke, P., Smith, B.R., Hall, R.: *Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. N. Engl. J.M.*, 303:302-307, 1980.
- Mckenzie, J.M., Zakarija, M., Bonnyns, M.: *Graves' disease. Med. Clin. Nor. Am.*, 59:1177-1192, 1975.
- Miller, K., MacLean, D., Brown, R.: *Suppressor cell function in autoimmune thyroid disease. 61st Annual meeting, Endocrine society, Anaheim, California.: Abstract, No. 494, 1979.*
- Monaco, F. Santolamazza, C., Ros, I.D., Andreoli, A.: *Effects of propylthiouracil and methylmercaptimidazole on thyroglobulin synthesis. Acta Endocrinol.* 93:32-36, 1980.
- Moretta, L., Mingari, M.C., Romanzi, C.A.: *Loss of Fc receptors for IgG from human T lymph. exposed to IgG immune complexes. Nature*, 272:618-620, 1978.
- Moretta, L., Webb, S.R., Grossi, C.E., Lydyard, P.M., Cooper, M.D.: *Functional analysis of two human T-cell subpopulations. J. Experi. Med.*, 146:184-200, 1977.
- Mori, H., Amino, N., Iwatani, Y., Asari, S., Izumiguch, Y., Kumahara, Y., Miyai, K.: *Decrease of immunoglobulin G-Fc receptor bearing T-lym. in Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55:399-402, 1982.
- Mori, H., Amino, N., Iwatani, Y., Kabutomori, O., Asari, S., Miyai, K., Kumahara, Y.: *Increase of peripheral B lymph. in Graves' Disease, Clin. Exp. Immunol.*, 42:33-40, 1980.
- Okita, N., Kidda, A., Row, V.V., Volpé, R.: *Sensitization of T-lym. in Graves' and Hashimoto's diseases. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:316-320, 1980.
- Okita, N., Row, V.V., Volpé, R.: *Suppressor T-lym. deficiency in Graves' disease and Hashimoto's thyr-*

- oiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52:528-533, 1981.
- 박용진 · 김진우 · 김광원 · 김선우 · 최영길 : Graves질환 환자의 T 세포 및 T 세포 subset에 관한연구. 대한 내과학회잡지, 24:781-786, 1981.
- Pichler, W.J., Gendelman, F.W., Nelson, D.L.: *Cytotoxic capabilities of human Tr, Tu, B and L cells. Cell. Immunol.*, 42:410-417, 1979.
- Reinherz, E.L., Kung, P.C., Goldstein, G., Schlossman, S.F.: *Further characterization of human inducer T-cell subset defined by monoclonal antibody. J. Immunol.*, 123:2, 894-2, 896, 1979.
- Reinherz, E.L., Schlossman, S.F.: *Regulation of the immune response-inducer and suppressor T-lym. subsets in human beings. N. Engl. J.M.*, 303:370-373, 1980.
- Rich, R.R., Pierce, C.W.: *Generation of a population of thymus-derived suppressor lymphocytes. J. Experi. Med.*, 37:137-659, 1973.
- Robbins, S.L., Cotran, R.: *Pathologic basis of disease, 2nd ed., W.B. Saunders company*, 1979.
- Robinson, R.G., Guttler, R.B., Rea, T.H., Nicoloff, J.T.: *Delayed hypersensitivity in Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38:322-324, 1974.
- Roitt, I.: *Essential immunology, 4th ed., Blackwell scientific publications*, 1980.
- Shewring, G.S., Lazarus, J.H.: *The accumulation of ³⁵S methimazole by human and rat lymphocytes. Acta. Endocrinol.*, 102:68-70, 1983.
- Shou, L., Schwartz, S.A., Good, R.A.: *Suppressor cell activity after Con. A treatment of lym. from normal donors. J. Experi. Med.*, 143:1100-1110, 1976.
- Sinclair, N.R.S., Lees, R.K., Wheeler, M.E., Vichos, E.E., Fung, F.Y.: *Cell-mediated feedback of an in vitro cell mediated immune response. Cellular immunology*, 27:153-162, 1976.
- Sridama, V., Pacini, F., Degroot, L.J.: *Decreased suppressor T-lym. in autoimmune thyroid diseases detected by monoclonal antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54:316-319, 1982.
- Sridama, V., Pacini, F., DeGroot, L.J.: *Decreased suppressor T-cells and increased null cells, monocytes subset in Graves disease and Hashimoto's thyroiditis. 57th meeting of the American Thyroid Association, Minneapolis, M.N.: Abstract, No. T-8, 1981.*
- Strakosch, C.R., Wall, J.R.: *Pathogenesis of autoimmune thyroid disease, some facts and some speculation. CMA Journal*, 126:10-11, 1982.
- Strakosch, C.R., Wenzel, B.E., Row, V.V., Volpé, R.: *Immunology of autoimmune thyroid diseases. N. Engl. J. Med.*, 307:24, 1499-1507, 1982.
- Strelkauskas, A.J., Callery, R.T., McDowell, J., Borel, Y., Schlossman, S.F.: *Direct evidence for loss of human suppressor cells during active autoimmune disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75: 5150-5154, 1978.
- Sugenoya, A., Silverberg, J., Trokoudes, K., Row, V.V., Volpe, R.: *Macrophage-lym. interaction in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Acta Endocrinol.*, 91:99-108, 1979.
- Thielemans, C., Vanhaelst, L., Dewaele, M., Jonckheer, M., Vancamp, B.: *Autoimmune thyroiditis: a condition related to a decrease in T-suppressor cells. Clin. Endocrinol.*, 15:259-263, 1981.
- Topliss, D., How, J. Lewis, M., Row, V., Volpe, R.: *Evidence for C.M.I and specific suppressor T-lym. dysfunction in Graves' disease and D.M.. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57:700-705, 1983.
- Totterman, T.H., Gordin, A., Hayry, P., Andersson, L.C., Makinen, T.: *Accumulation of thyroid antigen-reactive T-lym. in the gland of patients with subacute thyroiditis. Clin. Exp. Immunol.*, 32:153-158, 1978,
- UytdeHaag, F., Heynen, C.J., Ballieux, R.E.: *Induction of antigen specific human suppressor T-lym. in vitro. Nature*, 271:556-557, 1978.
- Valente, W.A., Vitti, P., Yarin, Z., Yavin, E., Rotella, C.M., Grollman, E.F., Toccafondi, R.S., Kohn, L.D.: *Monoclonal antibodies to the thyrotropin receptor: Stimulating and blocking antibodies derived from the lym. of patients with Graves' disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79:6680-6684, 1982.
- Victorino, R.M.M., Hodgson, H.S.F.: *Relationship between T-cell subpopulations and the mitogen responsiveness and suppressor cell function of P.M.C. in normal individual. Clin. Exp. Immunol.*, 42: 571-578, 1980.
- Volpé, R.: *Autoimmunity in the endocrine system.*

- Monogra. Endocrinol.*, 20:51-111, 1982.
- Volpe', R., Farid, N.R., Westarp. C.V., Row. V.V.: *The pathogenesis of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Clin. Endocrinol.*, 3:239-261, 1974.
- Wall, J.R., Baur, R., Schleusener, H., Bandy, Dafo. P.: *Peripheral blood and intrathyroidal mononuclear cell populations in patients with autoimmune thyroid disorders enumerated using monoclonal antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56:164-169, 1983.
- Wall, J.R., Twohig, P., Chartier, B.: *Effect of experimental hyper- and hypothyroidism on numbers of blood mononuclear cells and immune function in rats and guinea-pigs. J. Endocrinol.*, 91:61-67, 1981.
- Weetman, A.P., McGregor, A.M., Lazarus, J.H., Hall, R.: *Thyroid antibodies are produced by thyroid-derived lymphocytes. Clin. Exp. Immunol.*, 48:196-200, 1982.
- Weiss, I., Davies, T.F.: *A specific plaque-forming cell assay for human thyroglobulin antibody-secreting Immunocytes. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54:282-285, 1982.
- Weksler, M.E., Hätteroth, T.H.: *Impaired lymphocyte function in aged Humans. J. Clin. Invest.*, 53:99-104, 1974.