

甲狀腺疾患의 Thyroglobulin 에 關한 研究(豫報)*

서울大學校 醫科大學 內科學教室

金 錫 根 · 林 壽 德 · 李 文 鎬

= Abstract =

The Study on the Thyroglobulin in Thyroid Diseases

Suk Keun Kim, M.D., Soo Duk Lim, M.D., and Munho Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University
Seoul, Korea*

In recent years with development of immuno-electrophoresis, more accurate analysis of the serum protein became possible. However, there is few reports in the literature which investigated the changes of the immunoglobulin compared with electrophoretically fractionated serum thyroglobulin in the patients with various thyroid diseases. The purpose of this report is to investigate the changes of thyroglobulin in various thyroid diseases by the method of immuno-electrophoresis and to compare the results with serum protein fractionated by the method of agar-gel micro-electrophoresis.

Materials and Methods:

Sera from 9 patients with diffuse toxic goiter, 2 nodular nontoxic goiter, 2 thyroiditis, 3 hypothyroidism, 1 thyroid cancer, 7 cystic degeneration of the thyroid gland, and 10 normal subject were taken. All cases were confirmed by various laboratory thyroid function tests and thyroid needle biopsy.

Immuno-electrophoretic analysis of the serum were performed by Scheidegger's modified micro-immuno-electrophoretic method. The antiserum was obtained from the Travenol Laboratories International, Hyland Products Division and was rabbit anti-human thyroglobulin.

Microscope slide agar-gel electrophoresis for serum protein fractionation was performed at 4°C using veronal buffer, pH 8.6 and ionic strength 0.05, with 54 volts and 2.8 mA for 60 minutes.

The fractionated slide was stained with 0.1% thiazine red.

The results were as follows:

- 1) Increase of immune-globulin macroglobulin (IgM), alphaglobulin, and immune-globulin A (IgA) by 95.8%, 100%, 29.2% respectively was found in the serum from various thyroid diseases.
- 2) Thyroglobulin fraction was found to be increased in 50%, no change in 41.7%, and no line in 8.3% with all of the various goiter patients. On the other hand, 10 normal control group showed only 2 cases of increase, 5 cases of no change and 3 cases of no line.

緒 論

血清蛋白과 甲狀腺疾患과는 甲狀腺에서 分泌되는 甲狀腺 hormone 이 血清蛋白과 結合되어 循環血液中에 存在되는 것에 關聯성이 있는 것으로 그 樣相이 甲狀腺

hormone 의 分泌와 代謝에 影響을 주고 있으며 臨床의 으로도 甲狀腺疾患에서 甲狀腺 hormone 結合蛋白의 異常은 흔히 볼 수 있는 것으로서 이와같은 異常은 甲狀腺疾患의 病因 또는 病態에 關與되고 있는 것이 아닌가 생각되고 있다.

* 本 研究는 1969 年度 서울大學校 醫科大學 附屬病院 臨床研究費 및 原子力廳 研究補助金으로 이루어진것임.

本 論文의 要旨는 第21次 大韓內科學會(11. 1. 1969) 및 第8次 大韓核醫學會(12. 13. 1969)席上에서 發表하였음.

各種甲狀腺疾患에서 惹起되는 血清蛋白의 變動에 關해서는 Shirer¹⁾ 등에 依해서 처음 發表되었고 最近에는 電氣泳動分劃法을 利用한 血清蛋白分劃像에 關한 研究業績⁸⁻¹⁰⁾들이 報告되고 있으며 特히 最近에 問題視되고 있는 自家免疫性疾患(autoimmune disease)의 病態研究에

서 自家免疫體의 生産과 immune-globulin 과의 關係等을 究明하는 業績들이 報告되고 있다. 그러나 immune mechanism 과 密接한 關係가 있다고 생각되는 immune globulin 의 病變을 從來의 諸方法보다 더욱 正確한 方法인 immune electrophoresis 로 觀察한 報告는 稀少하다. 이에 著者들은 各種診斷方法으로 診斷이 確定된 各種 甲狀腺疾患에 있어서의 immune thyroglobulin 의 變動을 觀察할 目的으로 immune electrophoresis 를 施行하여 血清蛋白의 動態를 分析觀察하고 specific antihuman thyroglobulin rabbit serum 으로 이들 疾患에 對한 thyroglobulin 의 變化像을 觀察한 바 있으므로 그 結果를 報告하는 바이다.

實驗材料 및 實驗方法

實驗材料 :

1969年 4月부터 1969年 11月까지 8個月間에 걸쳐 서울大學校 醫科大學 附屬病院 放射性同位元素診療室에서 取扱된 甲狀腺疾患患者 434名中 諸理學的 所見이나 甲狀腺機能檢査 및 針生檢法에 依하여 確診되었던 甲狀腺機能亢進症 9例(男:2例, 女:7例), 結節性甲狀腺腫 2例(女:2例), 慢性甲狀腺炎 2例(女:2例), 甲狀腺機能低下症 3例(男:1例, 女:2例), 甲狀腺囊胞性腫 7例(男:2例, 女:5例), 그리고 甲狀腺癌 1例(男), 計 24例와 對照群으로 健康人 10例(男:5例, 女:5例)를 對象으로 하였다.

檢査方法으로는 이들 被檢對象者의 前搏靜脈에서 2.0 ml 採血한 다음 室溫에 2時間 放置하였다가 4°C 冷藏庫에서 12時間 經過한 다음 1,500 r.p.m.으로 15分間 2回 反復 遠沈시켜 血清을 分離하였으며 分離된 血清은 使用前까지 -20°C 前後에서 冷凍貯藏하였다

實驗方法 :

A) Scheidegger²⁴⁾의 micro-immuno-electrophoresis 를 適用하여 被檢血清을 分析하였다. Buffer는 pH 8.6 「이온」濃度 0.05의 veronal buffer 를 使用하였다. 即 顯微鏡 slide 크기의 硝子板에 미리 준비된 2% buffered agar 2.0 ml 를 부운다음 水平位에서 凝固시키고 特殊裝置의 cutter 를 가지고 兩側에 被檢血清을 넣을 수 있는 well 을 만들고 한쪽에는 被檢血清 0.005 ml 그리고 반대쪽에는 對照로서 pooled normal human serum 을 0.005 ml 를 넣은 후 各 slide 當 2.8 mA, 54 volt 로 4°C 에서 60分間 電氣泳動을 施行하였다.

이와같이 하여 電氣泳動이 끝난후에 slide 中央部에 이

는 抗血清을 위한 trough 에 antihuman whole serum rabbit serum(Lim's lab 의 P₃*)을 넣고서 16時間 moist chamber 內에서 抗原抗體反應을 일으켰다. 抗原抗體反應을 일으킨 후 過剩蛋白을 4°C 에서 buffer 용액으로 4日間 洗滌시킨 다음 0.1% thiazine red 染色液으로 沈澱線을 염색한 후 判讀하였다. 出現한 各沈澱線의 判讀을 同一한 條件으로 施行한 他側의 正常對照血清의 沈澱線과 比較하여 그 強度를 卍, 卄, + (沈澱線이 보임), ± (若干 보임), - (없음)로 表示하였다.

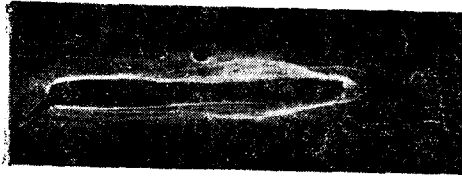
B) 被檢血清에서 特別히 thyroglobulin 의 變化를 관찰하기 위하여 specific antihuman thyroglobulin rabbit serum(Travenal Laboratories International, Hyland Products Division 製) (Lot No. 8120 D003AI)을 使用하여 上記한 方法으로 immuno-electrophoresis 를 하여 分析하였으며 勿論 이때에 使用된 specific antihuman thyroglobulin rabbit serum 이 完全히 單一한 沈澱線만을 보인것은 아니지만 thyroglobulin 檢출에 지장을 받는 정도는 아니었다.

實驗成績

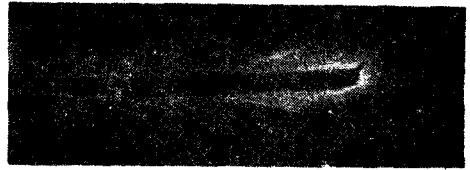
A) P₃ (antihuman whole serum rabbit serum-Lim's lab. 製)을 使用한 甲狀腺疾患患者의 血清의 immuno-electrophoresis 의 結果는 Tab. 1, Fig. 1에서 보는바와 같다. 即 各種甲狀腺疾患의 共通된 血液成分의 變化로 19 S globulin 인 immune globulin macroglobulin(IgM)의 增加는 24例中 23例(95.8%)에서, alpha 의 增加는 24例의 全例(100%)에서 增加를 볼 수 있었으며 7 S globulin 인 immune globulin A(IgA)는 24例中 7例(19.2%)에 있어서만 增加를 볼 수 있었으며 疾患別로는 diffuse toxic goiter 9例中 5例와 nodular non-toxic goiter 1例 그리고 thyroid cystic degeneration 1例에서 만 볼 수 있었다. 한편 immune globulin gamma(IgG)의 變化는 볼 수 없었다.

B) Specific anti-thyroglobulin rabbit serum 을 사용하여 immune electrophoresis 로 分析된 甲狀腺疾患血清에서의 thyroglobulin 의 檢出結果는 Tab. 2 및 Fig. 1에서 보는바와 같다. 即 thyroglobulin 의 正常血清濃度는 2μg/100ml 로서 正常人에서는 大端히 檢出이 힘들 정도의 微量이 含有되고 있으며 thyroglobulin 檢出은 對照群 10例中 2例(20%)에서 鮮명한 沈澱線을 보이고 5例(50%)는 正常으로 thyroglobulin 을 證明할 수 있었으며 3例(30%)에서는 檢出이 되지 않았다. 한편 各種 甲狀腺疾患別로 thyroglobulin 의 變化像을 보면 增加(卍 또는 卄)가 24例中 12例(50%)였고 不變(+)이 24例中 10例(41.7%), 無檢出(-)이 24例中 2例(8.3%)였

* P₃: Antihuman whole serum rabbit serum:
Lim's Laboratory 製



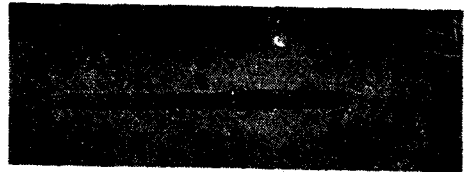
Diffuse Toxic Goiter -Upper
Normal Serum -Lower
Antiserum: P₃ antihuman whole serum rabbit serum



Diffuse Toxic Goiter (Anti-thyroglobulin) -Upper
Normal Serum -Lower



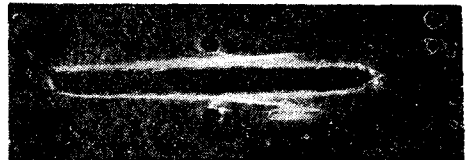
Nodular Non-toxic Goiter -Lower
Normal Serum -Upper



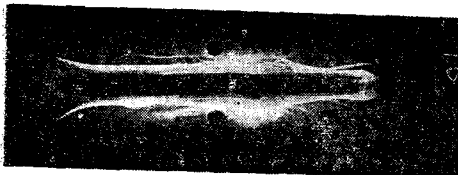
Nodular Non-toxic Goiter (Anti-thyroglobulin)
-Upper
Normal Serum -Lower



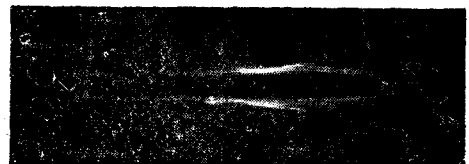
Thyroiditis -Upper
Normal Serum -Lower



Thyroiditis (Anti-thyroglobulin) -Lower
Normal Serum (pooled) -Upper



Hypothyroidism -Upper
Normal Serum -Lower



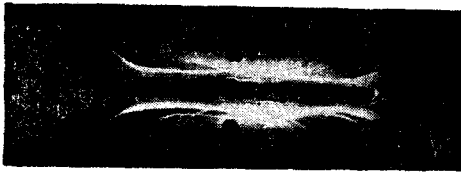
Hypothyroidism (Anti-thyroglobulin) -Upper
Normal Serum -Lower

Fig. 1. Immuno-electrophoretic pattern in various thyroid diseases.

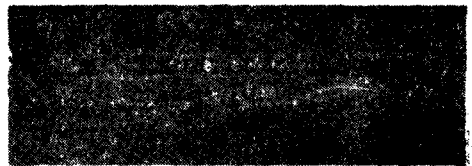
Table 1. Immuno-electrophoretic pattern in various thyroid diseases
(Antihuman whole serum rabbit serum)

Classification	No. of cases	Immune proteins		
		IgM	Alpha*	IgA
Diffuse Toxic Goiter	9	9	9	5
Nodular Non Toxic Goiter	2	2	2	1
Chronic Thyroiditis	2	1	2	
Hypothyroidism	3	3	3	
Cystic Deg. (thyroid)	7	7	7	1
Thyroid Cancer	1	1	1	
Total	24	23	24	7
%		95.8	100	29.2

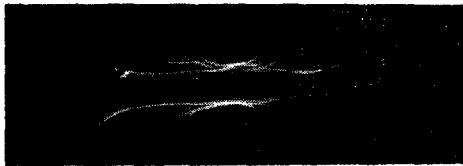
* Alpha 란 alphaglobulin area 에 migrate 한 globulin 으로 成分이 確認되지 不함



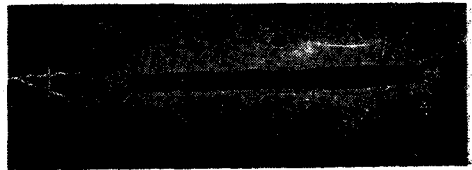
Thyroid Cancer -Lower
Normal Serum -Upper



Thyroid Cancer (Anti-thyroglobulin) -Lower
Normal Serum -Upper



Cystic Degeneration of the Thyroid -Lower
Normal Serum -Upper



Cystic Degeneration of the Thyroid (Anti-thyroglobulin) -Upper
Normal Serum -Lower



Cystic Fluid of the Thyroid (Anti-thyroglobulin) -Upper
Normal Serum -Lower

Fig. 2. Immuno-electrophoretic pattern in various thyroid diseases.

Table 2. The changes of thyroglobulin in various thyroid diseases
(Antiserum: specific thyroglobulin)

Classification	No. of cases	Results		
		No line (-)	No change(+)	Increased (+) (##) (###)
Diffuse Toxic Goiter	9		4	5
Nodular Non Toxic Goiter	2	1		1
Chronic Thyroiditis	2	1		1
Hypothyroidism	3		2	1
Cystic Deg. (thyroid)	7		3	4
Thyroid Cancer	1		1	
Total	24	2	10	12
%		8.3	41.7	50
Normal	10	3	5	2

No. line: Thyroglobulin 沈澱線이 보이지 않는것.
(無檢出)

No. change: Normal pool serum에서 보아
(不變) thyroglobulin 沈澱線과 동일한것.

Increased: Normal pool serum에서 보아 thyroglobulin
(增加) 沈澱線보다 thick 하고 긴 沈澱線을 볼 수 있는것.

으며 특히 diffuse toxic goiter에서는 9例中 5例(55.6%)에서 增加(卅 또는 ##)였고 不變(+)이 4例(44.4%)였으며 cystic degeneration 7例에 있어서도 4例(57.1%)에서 增加되었고 3例(42.9%)에서 不變이었으며 甲狀腺機能低下症 3例에서도 增加가 1例, 不變이 2例였다. 여기에서 無檢出(-)이라 함은 thyroglobulin 沈澱線이 보이지 않는 것을 말하고 不變(+)이란 normal pool serum에서 보아 thyroglobulin 沈澱線과 동일한 것을 말하며 增加(卅 또는 ##)란 normal pool serum에서 보아 thyroglobulin 沈澱線보다 진하고 긴 沈澱線을 볼 수 있는 것을 말한다.

考 按

Grabar 와 Williams¹⁵⁾ 등은 특異의인 免疫反應을 利用한 agar diffusion method를 電氣泳動法과 併用함으로써 電氣泳動法이나 salt precipitation 등 從來의 物理學的 및 化學的性狀을 利用한 單一方法에 依하여 血清蛋白을 分劃하는 것보다 더 正確하게 血清蛋白을 分析할 수 있는 immuno-electrophoresis를 創案하였는데 이 方法에 依하여 血清蛋白을 分析하면 使用한 specific antiserum에 따라 正常人血清에서 20~30種類의 血清成分沈澱線을 觀察할 수 있게 되었다.

immuno-electrophoresis는 使用한 裝置라든지 buffer의 種類, 泳動時間, 溫度, 電壓 및 染色液 등의 諸條件에 따라 差異가 남은 周知의 事實이며 따라서 一定한 條件下에서의 正常分劃像을 對照像으로 比較觀察함이 必要하다.

Clausen,¹⁷⁾ Hollander¹⁸⁾ 등은 immuno-electrophoresis에 依해서 3種의 thyroxine binding globulin(TBG)의 存在를 報告한바 있고 Lightfoot¹⁹⁾는 albumin, α_2 -globulin, 他種의 α -globulin과 thyroxine-binding prealbumin(TBPA)의 4種類의 thyroxine-binding protein(TBP)이 있다고 發表한바 있으며 宮井²⁰⁾ 등은 正常人血清을 pH 7.4의 phosphate buffer에서 泳動시킨 다음 여기에 specific antiserum으로 反應시켜 여러가지로 檢討한 結果 TBPA, albumin, TBG, α_1 -lipoprotein, $\beta(\alpha_2)$ -lipoprotein 등 5種의 TBP를 發表하고 있으며 그 意義나 臨床的 價値에 關해서는 今後의 檢討가 必要하다고 말하였다. 各種甲狀腺疾患에 血清蛋白質의 質의乃至 量的變化가 있음은 여러學者¹⁻⁶⁾들에 依하여 報告된 바 있다. 即 Lewis,²⁾ Buchanan,²⁶⁾ Skillern²⁹⁾ 등은 甲狀腺疾患에서 血清 albumin의 減少가 있고 甲狀腺機能亢進症에서 α -globulin의 顯著한 增加가 있는 反面 機能低下症에서는 α -globulin의 減少와 β -globulin의 增加를 報告한바 있고 玄¹⁰⁾은 甲狀腺機能亢進症에 있어서는 上記한 結果와 一致되나 機能低下症에 있어서는 α -globulin의 減少를 볼 수 없었고 오히려 α_1 및 α_2 -globulin이 모두 增加돼 있음을 報告한바 있다. 또 Bickel³²⁾는 甲狀腺機能亢進時에는 γ -globulin의 增加를 Mc Alpine³³⁾은 甲狀腺機能低下時에는 lipoprotein과 β -globulin의 增加를 報告한바도 있다. 이와같은 血清蛋白의 異常을 招來하는 原因으로 Beaver, Pemberton 등은 甲狀腺疾患에 合併되는 肝實質의 機能障礙와 組織學的病變에 起因한다고 說明하였고 Drill 등은 vitamin B 缺乏이 重要原因이라고 말하

었다. 특히 顯著한 病變의 하나인 γ -globulin의 變化는 本疾患의 發生機轉이 immune mechanism과 密接한 關係가 있음을 暗示해 주고 있다. 著者들은 immune globulin의 存在를 發見하는데 좋은 方法으로 알려진 immuno electrophoresis를 利用하여 各種蛋白의 病變을 考察해 보았으며 특히 各種甲狀腺疾患에 있어서의 thyroglobulin의 變化를 觀察하기 前에 그들의 血清成分의 變化를 觀察하고 그 變化와 各疾患의 原因과의 關聯性을 觀察해 보았다. 첫째 甲狀腺疾患에서의 共通된 血清成分의 變化는 實驗成績 Tab. 1에서 볼 수 있는 것과 같이 immune globulin macro-globulin(IgM)의 增加(95.8%)와 immune globulin A(IgA)의 若干 增加(29.2%)와 alpha globulin의 顯著한 增加를 볼 수 있었는데 특히 疾患別로는 diffuse toxic goiter 9例에서 IgM와 alpha는 全例 增加되어 있고 IgA는 5例만 增加되어 있으나 hypothyroidism 3例에서는 IgM와 alpha는 全例 增加되고 있으나 IgA는 1例도 보이지 않은 點 差異를 볼 수 있으나 有意한 差異點인지 與否는 實驗例數가 적은 故로 앞으로 追試할 必要가 있다.

Shulman³⁰⁾ 등은 γ -globulin의 增加例에서 血清學的으로 抗體가 證明된 症例는 27%에 不過하고 46%에서는 α_2 -globulin의 增加를, 27%에선 γ_1 -globulin의 增加를 볼 수 있다고 하였고 Lamberg 및 Gräsveck³¹⁾ 등에 依하면 autoimmune thyroiditis와 primary hypothyroidism에서는 albumin의 減少를 볼 수 있다고 하였고 이와같은 減少現象은 潛在的인 hypothyroidism에 起因한 肝의 albumin合成能方의 低下가 原因이라고 報告한바 있다.

其外에 疾患別로도 例數가 적어서 結論을 내리기는 困難하나 甲狀腺炎의 一種인 Hashimoto's disease에 있어서의 immune globulin study로 γ globulin의 增加를 指摘한 것과 一致되는 結果로 생각할 수 있다. 또한 興味있는 事實은 甲狀腺疾患血清中에서 alpha area에 泳動되는 增加된 狀態를 全例(24例)에서 볼 수 있었다는 것이다. 이 血清成分이 thyroglobulin과 어떠한 關係에 있는지 免疫學的인 identification 實驗은 하지 못하였으므로 論하기 困難하고 Lightfoot¹⁹⁾ 등이 報告한 pre-albumin(TBPA)과의 關係도 究明하지 못하였으나 앞으로 實驗을 繼續해야 할 問題라고 믿는다.

Thyroglobulin의 沈澱線所見에 있어서도 Tab. 2에서 보는바와 같이 增加(50%)나 不變(41.7%)이 많고 無檢出(8.3%)은 아주 적었으며 특히 diffuse toxic goiter 9例에서 5例는 增加되고 4例는 不變으로 無檢출은 없었다. 한편 hypothyroidism 3例에서도 1例의 增加와 2例의 不變이 있었고 特異的인 差異點은 볼 수 없으나 autoantibody가 甲狀腺疾患에서 問題되고 있는만큼 이들

antibody와 immune globulin間的 關係를 研究 檢討할것은 勿論 各種甲狀腺疾患時에 招來될 可能性이 있는 immune globulin의 量的變化를 그 經過에 따라 追求하여 觀察하는 한편 immune globulin의 變化觀察은 疾患의 治療 및 豫後를 決定하는데도 重要하다고 생각되며 앞으로 觀察例數를 많이하여 檢討할 問題라고 믿는다.

結 論

各種甲狀腺疾患 24例의 血清을 immuno-electrophoresis로 分析한後 specific antihuman thyroglobulin rabbit serum으로 反應시켜 이들 患者들에 對한 thyroglobulin의 變化像을 觀察한바 그 成績은 다음과 같다.

1) 各種甲狀腺疾患의 共通된 血清成分의 變化는 19 S globulin인 IgM의 增加(24例中 23例로 95.8%)와 alpha globulin의 增加(24例中 24例로 100%) 그리고 7 S globulin인 IgA는 若干 增加(24例中 7例로 29.2%)를 볼 수 있었다.

2) Immuno-electrophoresis로 分析된 甲狀腺疾患血清에서의 thyroglobulin의 檢出結果는 增加가 24例中 12例(50%)였고 不變이 24例中 10例(41.7%), 無檢出이 24例中 2例(8.3%)였다.

REFERENCES

- 1) Shirer, J.W.: *Study of serum protein in hyperthyroidism. Tr. Am. A. Study Goiter, p. 89, 1932.*
- 2) Lewis, L.A., and McCullagh, E.P.: *Electrophoretic analysis of plasma proteins in hyperthyroidism and hypothyroidism. Am. J.M. Sc. 208:727, 1944.*
- 3) Weissman, N., and Perlmutter, M.: *An electrophoretic study of serum proteins by means of the Biuret reaction. J. Biol. Chem. 177:751, 1949.*
- 4) Roitt, I.M., and Doniach, D.: *Human Auto-immune thyroiditis: Serological Studies. Lancet 2:1027, 1958.*
- 5) John, L. Jahy: *Antibodies and immunoglobulines: II Normal development and changes in disease. J.A.M.A. 194:3, Oct. 18, 141, 1965.*
- 6) West, C.D., et al.: *Immunoglobulin levels from New Born period to adult hood and in immunoglobulin deficiency states. J. Clin. Invest. 41: 2052, 1962.*

- 7) Henry, N. Claman, and Deborah Merrill: *Quantitative determination of 6S γ -globulins, β_2 A-globulins and γ -macroglobulins in human serum.* *J. Immunology* 91:597, 1963, 1963.
- 8) 沈鳳燮: 血清蛋白質의 濾紙電氣泳動法에 관한 研究 航空醫學 3:5, 1955.
- 9) 金丁龍: 血清蛋白質分劃像에 관한 研究. 大韓內科學會雜誌 9:1, 1966.
- 10) 玄瑛: 甲狀腺疾患에서의 血清蛋白質 및 血清脂質의 變動과 肝機能檢査值. 大韓內科學會雜誌 9:1, 1966.
- 11) 蔡範錫·林鴻直: 血清總蛋白質質量 및 血清蛋白質分劃像에 對하여. 綜合醫學 5:8, 1961.
- 12) 林壽德: 韓國人の Immune globulin gamma(IgG), immune globulin, macro globulin(IgM) 및 immune globulin A(IgA)值의 定量에 관한 研究. 대한의학 협회지 10:2, 1967.
- 13) Kenowitz, R.I.: *Immunoglobulin in normal human tracheobronchial Washing.* *J. Lab. & Clin. Med.* 53:54, 1964.
- 14) Ricketto, W.E., and Sterling, K.: *Electrophoretic studies of the serum protein in virus hepatitis.* *J. Clin. Invest.* 28:1477, 1949.
- 15) Grabar, P., and Williams, C.A.: *Méthode Permettant l'étude Conjugée des propriétés Electrophorétiques et Immunochimiques sanguin.* *Biochim. Biophys. Acta.* 10:1931, 1953.
- 16) David, S. Rowe, and John, L. Fahey: *A new class of human immunoglobulin: I. A unique myeloma protein.* *J. Exp. Med.* 121:171, 1965.
- 17) Clausen, J. & T. Murkner: *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* 104:40, 1960.
- 18) Hollander, C.S., B.H. Latimer, T.E. Pront, D.H. Lockwood, & S.P. Asper: *Metabolism* 12:45, 1963.
- 19) Lightfoot, R.W., Jr. & C.L. Christian: *J. Clin. Endocri.* 26:305, 1966.
- 20) 宮井潔: 第14回 日本內分泌學會總會 4:57, 1968.
- 21) Lever, W.F.: *Electrophoretic analysis of plasma proteins in various diseases.* *Bull. New England M. Center* 13:160, 1951.
- 22) Berry, E.R. & Chanutin, A.: *Detailed electrophoretic analysis of sera of healthy young man.* *J. Clin. Invest.* 34:1513, 1955.
- 23) Heremans, J.F.: *Immunochemical studies on protein pathology. The Immuno-globulin concept.* *Clin. Chemi. Acta* 4:639, 1959.
- 24) Scheidegger, J.J.: *Micro-immuno-electrophoresis.* *Int. Arch. Allergy* 7:103, 1955.
- 25) Stemmermann, G.N.: *Serum protein changes in subacute thyroiditis.* *J.A.M.A.* 162:31, 1956.
- 26) Buchanan, W.W., Koutras, D.A., Alexander, W. D. and Crooks, J.: *Serum proteins in thyroid diseases.* *British Med. J. Vol.* 1:979, 1962.
- 27) Grabar, P. and Burtin, P.: *Immuno-electrophoretic analysis, Elsevier, Amsterdam.* 1964.
- 28) Flynn, F.V.: *Electrophoretic patterns of the serum proteins in health and disease.* *Proc. Roy. Soc. Med.* 47:827, 1954.
- 29) Skillern, P.G., Nelson, H.E. and Crile, G.: *Some new observations on subacute thyroiditis.* *J. Clin. Endocrinol.* 16:1422, 1956.
- 30) Shulman, S., Rose, N.R., and Witebsky, E.: *The antibody molecule in chronic nonspecific thyroiditis: Electrophoretic patterns of serum.* *J. Lab. Clin. Med.* 55, 733, 1960.
- 31) Lamberg, B.A., and Gräsveck, R.: *The serum protein pattern in disorders of thyroid function.* *Acta Endocrinol.* 19:91, 1955.
- 32) Bickel, G.: *Journée de Thérapeutique Clinique. Genf* 1945.
- 33) Mc Alpine, S.T.G.: *Lancet* 58:269, 1955.