

갑상선 질환들에서 여포세포의 HLA-DR 발현*

계명대학교 의과대학 병리학교실 및 외과학교실**

장은숙 · 손수상** · 조승제 · 김인호** · 김상표 · 강중신**

= Abstract =

Thyocyte HLA-DR Expression in Variety of Thyroid Diseases

Eun Sook Chang, M.D., Soo Sang Sohn, M.D.,** Seung Che Cho, M.D.,
In Ho Kim, M.D.,** Sang Pyo Kim, M.D., Joong Shin Kang, M.D.**

*Departments of Pathology and Surgery,** Keimyung University School of Medicine,
Taegu, Korea*

Although normal thyroid epithelial cells do not constitutively express HLA-DR antigen, their expression in wide spread within thyroid glands obtained from the human with autoimmune thyroid disease and with many neoplastic thyroids. We have, therefore, studied immunohistochemically with regard to the expression of HLA-DR antigen of thyroidectomy specimens from 50 patients of various thyroid diseases with use of paraffin-embedded tissue. One or two sections from each case were stained with commercially available mouse monoclonal antibody for class II HLA-DR antigen(HLA-DR/Alpha, DAKO) and examined by semiquantitative counting system for thyrocytes, neoplastic thyrocytes and other cells expressing HLA-DR antigen.

All patients with lymphocytic thyroiditis(2/2) and diffuse hyperplasia(Graves' disease)(5/5), most patients with Hashimoto's disease(9/11) expressed HLA-DR antigens in thyrocyte with abundant HLA-DR expressing lymphocytic infiltrates with lymph follicle formation in its vicinity or adjacent to the lesion.

Most patients with papillary carcinoma(9/11) had HLA-DR antigen detected in malignant thyrocytes ; while follicular carcinoma(0/3) and follicular adenoma(0/5) did not have detectable HLA-DR immunoreactivity. Adenomatous goiter(3/7) had HLA-DR antigen detected focally in lesser than half cases. Conversely, in four papillary carcinomas and three adenomatous goiters, HLA-DR expression of thyrocytes was found in the absence of HLA-DR expressing lymphoid infiltrates. In such cases therefore other factors more than thyroid autoimmunity must be causative for HLA-DR immunoreactivity.

The results of this study indicate as follows.

- 1) The expression of HLA-DR on thyrocytes involved in autoimmune reactions appeared to be secondary to cytokine release from associated lymphocytic infiltrates.
- 2) Thyrocytes in thyroid lesions with equal degrees of lymphocytic infiltration without HLA-DR expression exhibited no HLA-DR immunoreactivity.

*본 논문의 요지는 1995년 11월 18일 제12차 두경부종양학회 학술대회에서 구연된 것임.

3) In neoplastic thyrocytes, most papillary carcinoma(9/11) exhibited detectable HLA-DR expression, while follicular carcinoma/adenoma(0/3/0/5) exhibited no detectable HLA-DR immunoreactivity which suggest the existence of divergent mechanisms inducing and modulating HLA-DR expression of different types of neoplastic thyrocytes.

KEY WORDS : Various thyroid diseases · HLA-DR antigens in thyrocyte · Lymphocytic infiltrates.

서 론

HLA-DR 항원은 정상 갑상선의 여포세포(follicular cell, thyrocytes)에 의해서 발현되지 않지만 자가면역갑상선질환을 가진 환자의 갑상선 여포세포에서 발현되며¹⁾ 또 실험적으로 γ -interferon(γ -IFN)²⁾³⁾이나 바이러스⁴⁾ 같은 유발 인자들을 작용시키면 여포세포에 HLA-DR 항원 발현을 유도할 수 있다는 보고들이 있다. γ -IFN이나 virus 같은 유발 인자들이 하시모도 갑상선염⁵⁾이나 미만성 중독성 갑상선 종대(Graves 병)의 면역학적 과정에서 여포세포의 HLA-DR 항원 발현에 매우 중요한 역할을 함이 이미 알려졌다⁶⁾⁷⁾.

한편 다양한 유형의 갑상선 신생물에서도 부적절한 HLA-DR 항원 발현이 나타났으며 이는 자가면역질환에서 여포세포의 HLA-DR 항원 발현과는 다소 다르게 유두상 암에서 막성 여포세포들은 조직내에 존재하는 림프구 침윤의 정도와 상관없이 없는 것으로 관찰되었다⁸⁾.

그리하여 침윤된 림프구의 HLA-DR 항원 발현과 여포세포의 HLA-DR 항원 발현과 어떤 상관 관계가 있는지 또 갑상선 질환에서 여포세포의 HLA-DR 항원 발현과 림프구 침윤과의 관계가 질병의 유형에 따라 어떻게 다른지를 알아보기 위하여 우리는 다양한 종류의 갑상선 질환을 가진 환자에서 갑상선 절제 수술을 받은 50예의 절제된 갑상선 조직의 파라핀 포매 조직을 가지고 조직 병리학적 및 면역조직화학적 검사를 시도하여 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 1989년부터 1992년까지 계명대학교 동산병원에서 갑상선 절제 수술을 받고 병리과에서 진단된

갑상선 조직의 표본을 재검토하고 그 중 파라핀 포매 조직의 상태가 양호한 50예를 선택해서 대상으로 하였다. 대조로는 병소 부위와 인접한 정상 갑상선 조직을 포함한 파라핀 포매 조직을, 또 양성 대조로는 편도선 파라핀 포매 조직을 사용하였다.

2. 방 법

1) 면역조직화학적 염색

대상 50명의 모든 H&E 염색 조직 표본을 재검사하고 그중에서 대표적인 파라핀 포매 블록을 하나 혹은 두개를 선택하여 이들을 4mm 두께로 잘라 유리 slide에 부착시켜 60°C에 1시간 두었다가 절편을 xylene과 alcohol을 사용하여 탈파라핀 및 함수 시키고 0.1M PBS(phosphate buffered saline)에 10분 둔 뒤에 3% H₂O₂를 가한 후 PBS에 씻고 protein blocking agent를 가한 후 실온에서 일차항체 [mouse monoclonal antibody for class II HLA-DR antigen(Dako, Santa Fe, CA : HLA-DR/alpha)]를 1 : 30으로 희석하여 가한 후 1시간 동안 반응 시키고 다시 계속하여 PBS로 씻은 뒤 이차항체를 가하고 다시 PBS 씻고 streptavidin peroxidase reagent를 가한 후 PBS로 씻고 chromogen solution (AEC)을 가하여 발색시킨 후 Mayer hematoxylin으로 대조 염색을 하고 흐르는 물에 잘 씻은 후 glycerol mounting medium으로 봉입하였다. 이렇게 염색된 조직에서 여포세포(thyrocyte)와 다른 세포들에서 HLA-DR 발현을 검색하였다.

2) 평 가

양성발현 대조는 편도선 조직을 염색하여 HLA-DR 항원 발현(DR+) 정도를 기준으로 적색으로 나타나는 정도에 따라서 약한것은 +, 중등도로 염색된 것은 ++, 강하게 염색된 것은 +++로 구분하였다.

결 과

1. 병리 조직학적 소견과 연령 및 성별 분포

대상의 연령은 12세에서 76세로서 평균 41.6세였고 남녀비는 1 : 7.3이었다. 각 질환별로 연령폭은 다양하였고 중앙치와 평균치는 미만성 증식(diffuse hyperplasia)이 29세와 22세로 가장 낮고, 선종성 갑상선 종대(adenomatous goiter)가 38세와 39세, 또 여포상 선종(follicular adenoma)이 34세와 38세, 유두상 암종(papillary carcinoma)이 44세와 41세, 그리고 하시모도 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)이 43세와 45세였다(Table 1).

2. HLA-DR 항원 발현 소견

HLA-DR 항원에 대한 양성 발현은 세포막, 세포질 혹은 둘 모두에 염색되어 나타났으며 그 나타난 양상은 균등성으로 미만성 또는 군집성으로 나타났고 또 이질성으로 국소 혹은 초점성으로 염색강도의 차이가 나게 나타나기도 하였다.

대개는 병소내 침윤된 림프구와 림프양 여포 형성이 있고 이들이 DR(+)인 경우 각 질병별로 여포세포와 중앙 여포세포에서도 DR(+)이 관찰되었다. 즉 갑상선 상피세포가 세포막과 세포질에 모두에 강하게(+++) 미만성으로 DR(+)을 보일 때는 흔히 근접하여 역시 강하게 DR(+)하는 림프구 침윤이 관찰되었다. 이러한 현상은 하시모도 갑상선염에서 가장 저명하였다(Fig. 1).

림프구성 갑상선염(lymphocytic thyroiditis)(2/2), 만성 갑상선염(chronic thyroiditis)(1/1) 그리고 Gra-

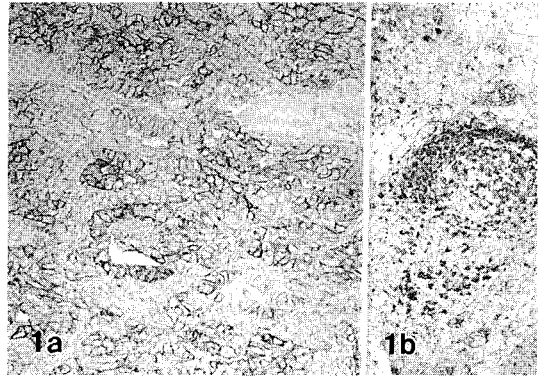


Fig. 1. Immunohistochemical staining for HLA-DR antigen in Hashimoto's thyroiditis shows homogenously strong HLA-DR antigen expression in diffuse pattern of thyrocytes (a) and strong HLA-DR antigen expression in lymphoid follicle and infiltrating lymphocytes.

ves 병(5/5)은 자기 모두(100%)가 DR(+)이었고 침윤된 림프구 및 림프양 여포도 모두가 DR(+)이었다(Fig. 2). 그리고 하시모도 갑상선염(9/11)와 유두상 암종(9/11)은 둘다 각각 81.8%가 DR(+)을 보였는데 유두상 암종세포는 주로 세포막에 염색되고 이에 동반된 침윤된 림프구나 림프양 여포는 약하게 DR(+)을 보였다(Fig. 3). 한편 침윤된 림프구나 림프여포가 DR(-)인데 갑상선 여포세포가 DR(+)인 경우도 있었다. 이외 아급성 육아종성 갑상선염(1/3)은 33.3%가 DR(+)이었고 유두상 암종의 여포암종 변형(1/1)과 Hürthle세포종양(1/1)은 모두 DR(-)이었다(Table 2).

대조적으로 여포성 선종(0/5)과 여포상 갑상선 암종(0/3)에서는 중앙성 여포세포들이 모두 DR(-)이었다

Table 1. Pathologic diagnosis and age

Thyroid diseases(number)	Age range	Median age	Mean age
Hashimoto's thyroiditis(11) [†]	31 - 61	43	45
Papillary carcinoma(11) [†]	18 - 57	44	41
Adenomatous goiter(7)	25 - 71	38	39
Follicular adenoma(5) [†]	27 - 56	34	38
Diffuse hyperplasia(5) [*]	12 - 47	29	22
Follicular carcinoma(3)	17 - 61	53	43
Granulomatous thyroiditis(3) [†]	42 - 76	62	60
Lymphocytic thyroiditis(2)	17 - 57	37	37
Chronic thyroiditis(1)	39	39	39
Follicular variant of pap. ca(1)	24	24	24
Hürthle cell tumor(1)	52	52	52

[†]included a male patient in each group ^{*}Graves' disease

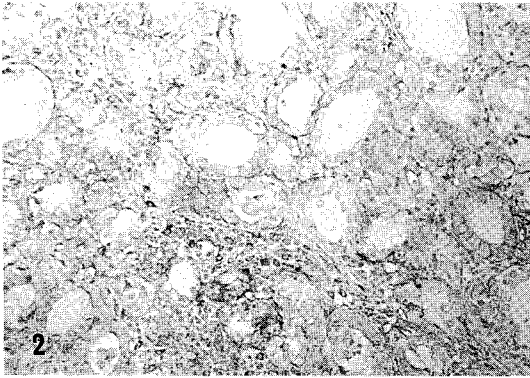


Fig. 2. Diffuse hyperplasia shows somewhat heterogenous, weak to strong HLA-DR antigen expression of thyrocytes and some lymphocytic infiltrates.

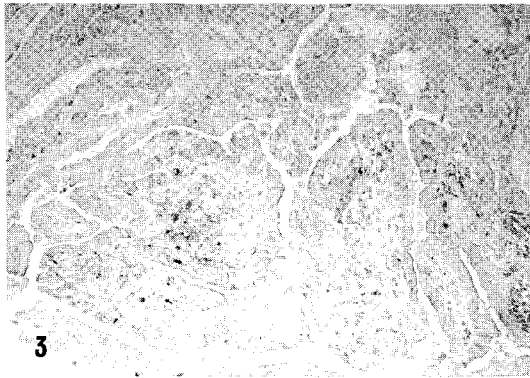


Fig. 3. Papillary carcinoma shows weak HLA-DR antigen expression of thyrocytes and some lymphocytes in the stroma.

Table 2. Analysis of HLA-DR antigen expression of thyrocytes in various thyroid diseases

Thyroid diseases(n=50)	Expression of positive(%)	HLA-DR antigen negative(%)
Lymphocytic thyroiditis(n=2)	2 (100)	0
Chronic thyroiditis(n=1)	1 (100)	0
Diffuse hyperplasia(n=5)	5 (100)	0
Hashimoto's thyroiditis(n=11)	9 (81.8)	2
Granulomatous thyroiditis (n=3)	1 (33.3)	2 (66.6)
Adenomatous goiter(=7)	3 (42.8)	4 (57.1)
Papillary carcinoma(n=11)	9 (81.8)	2 (18.1)
Follicular variant of papillary ca(n=1)	0	1 (100)
Follicular adenoma(n=5)	0	5 (100)
Follicular carcinoma(n=3)	0	1 (100)
Hürthle cell tumor(n=1)	0	1 (100)

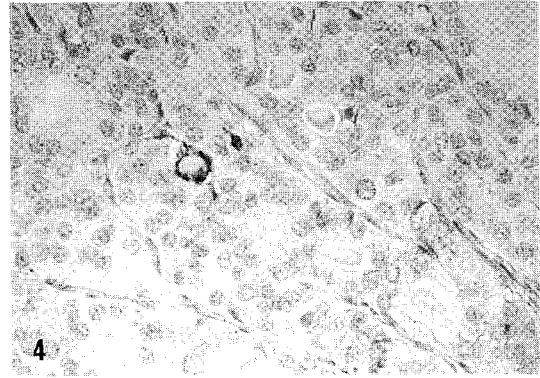


Fig. 4. Follicular adenoma shows no HLA-DR antigen expression of thyrocytes.

(Fig. 4). 여기서 특징적인 것은 침윤된 림프구와 림프양 여포형성도 모두 DR(-)인 점이었다(Table 3).

고 찰

Graves병, 림프구성 갑상선염, 그리고 만성 갑상선염 모두(100%)가 이상(aberrant) HLA-DR 항원의 발현을 보였고 또 대부분(81.8%)의 하시모도 갑상선염과 유두상 암종에서도 DR(+)이었다. 그러나 대조적으로 여포상 선종과 여포상선암종에서는 종양 여포세포에서 DR(-)이었다. 이상의 우리의 결과는 이미 보고된 결과들⁹⁾¹⁰⁾과 대개 일치하였다.

Graves병, 하시모도병 같은 자가면역 질환의 자가 면역 특성은 이미 잘 알려져 있으며 이의 가장 보편성을 가진 확률은 발생기전에서 갑상선 특이 억제 T 세포 기능의 유전적 결함에 기인한다는 설이고, 근래에는 실험적으로 정상 갑상선 여포세포에서 HLA-DR 항원을 α -IFN이나 lectin 등으로 유발할 수 있게 되었다¹¹⁾.

DR(+)을 보인 림프구성 갑상선염과 만성 갑상선염 모두에서 갑상선 내에 침윤된 림프구들이 역시 DR(+)이었다. 이 연구대상 증례들에서 순환 갑상선 자가항체를 검색하지는 않았지만, 보고에 의하면 초점성 림프구성 갑상선염에서 저가(low titer)의 순환 갑상선 자가항체가 동반되고 이는 갑상선 항원에 대한 자가면역반응이 이미 체액성 효과체 기전들에 췌쳐진 것을 의미하며 이들은 흔히 DR(+)인 것으로 알려졌고 이는 하시모도 갑상선염의 일종의 축소 현상으로서 그와 같은 면역조작학적 양상을 보인다고 했다¹²⁾¹³⁾.

풍부한 림프구 침윤은 비종양성 및 종양성 여포세포들

Table 3. Multiple analysis of HLA-DR antigen expressions of lymphocytic infiltrates and lymphoid follicle formation and thyrocytes in various thyroid diseases

Thyroid diseases(n=50)	Expression of HLA-DR Antigen			
	Positive(%)	Lymphocytes	Lymphoid follicles	Thyrocytes
Lymphocytic thyroiditis(n=2)	2/ 2 (100%)	+++	+ - +++	+ - +++
Chronic thyroiditis(n=1)	1/ 1 (100%)	+	+	+
Diffuse hyperplasia(n=5)	5/ 5 (100%)	+	+	+ - +++
Hashimoto's thyroiditis(n=11)	9/11 (81.8%)	+ - +++ (6)	+ - +++ (6)	+ - +++ (6)
		- (3)	- (3)	+ (3)
		- (2)	- (2)	- (2)
		- (1)	- (1)	+ (1)
Granulomatous thyroiditis(n=3)	1/ 3 (33.3%)	- (2)	- (2)	- (2)
		+ (3)	- (3)	- (3)
		- (4)	- (4)	- (4)
		+ (5)	+ (5)	+ - +++ (5)
Papillary carcinoma(n=11)	9/11 (81.8%)	- (4)	- (4)	+ (4)
		- (2)	- (2)	- (2)
		-	-	-
Follicular variant of papillary ca(n=1)	0/ 1 (0%)	-	-	-
Follicular adenoma(n=5)	0/ 5 (0%)	-	-	-
Follicular carcinoma(n=3)	0/ 3 (0%)	- (2)	- (2)	- (2)
		+ (1)	- (1)	- (1)
Hürthle cell tumor(n=1)	0/ 1 (0%)	+ (1)	- (1)	- (1)

+ : weak, ++ : moderate, +++ : strong

의 HLA-DR 항원 발현과 상관 관계가 있는 것 같이 보인다. 유두상 암종 주위에 림프구침윤은 암 자체에서부터 배출된 항원에 의해 유발된 면역 반응이라고 생각되며 이는 자가면역 갑상선염에서의 주된 면역기전인 항체 의존성 여포의 세포 독성 작용과 유사하다¹⁴⁾. 그러나 HLA-DR 항원발현의 원인에는 또 다른 부가적인 원인 요소가 있을 것으로 생각된다. 왜냐하면 본 연구에서 림프구 침윤이 동등한 정도로 존재하는데도 여포세포가 DR(-)인 예들(여포성 종양과 Hürthle cell tumor)도 있기 때문이다. 갑상선내 침윤된 림프구의 표현형(phenotype)이 T 림프구이거나 B 림프구이거나 간에 갑상선 상피세포내 HLA-DR 항원의 발현에 직접 영향을 미치는지는 알려지지 않았다.

갑상선내에 림프구 침윤이 HLA-DR 항원 발현과 관계가 있는 예도 있었으나 전부가 그런 것이 아니고 침윤된 림프구가 DR(-)인데도 갑상선 여포세포에서는 간혹 DR(+)인 예가 하시모토병에서 3예, 유두상 암종에서 4예, 그리고 육아종성 갑상선염 1예에서 있었다. 이런 증례들에서는 여포세포들의 HLA-DR 항원 발현과 침윤된 림프구만이 단순히 관련된 것이 아니고 또 다른 원

인 인자가 관계할 것으로 추정된다. 침윤된 림프구가 HLA-DR 항원 발현에 관련되었다고 하지만 비림프계 기원의 정상 조직이나 많은 세포들에서, 즉 위, 신, 폐, 수유기유방 등에서 합병된 염증성 반응 없이도 DR(+)을 발견했다¹⁵⁾¹⁶⁾. 이런 현상은 적당한 호르몬 분비나 cytokine 같은 어떤 생리학적 환경이 정상 상피세포의 HLA class II 발현에 관여함을 암시한다¹⁷⁾. Lahat 등¹⁸⁾은 3가지 세포내 신호 전달도입 경로(intracellular signal transduction pathway)가 여러 세포들 : 주로 단핵세포/대식세포 그리고 B세포에서 IFN- γ 의 의해 HLA-DR 항원 발현이 되는 것이 발견되었다고 했다. 즉 정상 갑상선세포에는 protein kinase C(PKC) 경로가 IFN- γ 에 의해 활성화되고 HLA-DR 항원 발현을 억제한다. 그러나 종양 세포에서는 비록 IFN- γ 가 PKC 경로를 통해 HLA-DR 항원 발현을 유발하지는 않지만 이 경로가 HLA-DR 항원 발현을 증가시킨다고 하였다. 또 Chiovato 등¹⁹⁾은 갑상선 여포세포의 HLA-DR 항원 혹은 TPO(thyroid peroxidase) 발현은 갑상선자극호르몬, 갑상선자극항체, 그리고 IFN- γ 에 의해 다르게 반응하는 일종의 역동적 현상(dynamic phenomenon)으로서 이 인자들은 각기 다른 여

포세포들이 HLA-DR 항원 혹은 TPO 발현을 결정하는 다른 시기에 상호작용한다고 하였다.

본 연구에서 다양한 갑상선 병소들에서 DR(+)을 나타내는 종양 세포들, 특히 유두상 암종은 정상으로 HLA-DR 항원을 발현하지 않는 갑상선 상피세포에서 유래되었는데도 대부분(81.8%)에서 DR(+)이었고 반면 여포상 갑상선 암종이나 여포상 선종은 모두 DR(-)이었다. 이 점을 이용하면 간혹 유두상 암종의 여포상 변형을 감별하는데 도움이 될 것이다. 그러나 본 연구에서 검색된 한 예의 여포상 변형 유두상 암종은 DR(-)이었다.

Goldsmith 등⁸⁾은 갑상선 종양에서 양성과 특정 악성 사이에 HLA-DR 항원 발현의 불일치에 몇가지 잠재적인 설명이 있을 수 있다고 했다. 즉 활성화된 T 세포들로 구성된 림프구 침윤들의 범위와 거기서 분비되는 lymphokines은 양성과 악성 조직사이에서 다르다고 했다. 악성 갑상선세포는 정상이나 선종에서 보다 더 lymphokine 자극에 대해 민감하고 또 cytokine(s)을 분비하여 이것이 그들 자신의 MHC class II 발현을 조절하거나 IFN- γ 에 의해 변조에 대한 감수성을 증진시킬 수 있다. 그래서 악성 갑상선 종양세포의 HLA class II 항원 발현은 림프구 침윤에 의한 이차적 발생이기 보다 일차적 성과로 여겨진다고 하였다. 이는 갑상선 질환에 따라 HLA-DR 항원에 대한 감수성에 대해서 중요한 세포성이질성(heterogeneity)을 암시한다.

본 연구에서 DR(-)인 림프구 침윤 및 배중심을 함유한 림프 여포들을 동반한 DR(+)인 유두상 암종이 4예가 있었는데 이들은 아마도 악성 갑상선 여포세포(malignant thyrocyte)가 HLA-DR 분자를 조절하고, 스스로 cytokine을 분비하거나, 아니면 HLA-DR 항원이 애당초 갑상선 여포 세포의 변형(transformation) 시기에 발생했을 것으로 추정된다²⁰⁾.

Gomez-Morales 등²¹⁾은 유두상 암종의 드물고 특이한 변형인 미만성 경화성 유두상 암종(diffuse sclerosing papillary carcinoma)에서 국소자가면역반응이 종양 특이성 면역반응(tumor specific immune reaction)을 촉진시킨다고 보고하고 이 가설이 이 특이한 종양의 심한 선내 파급 및 공격적 습성을 잘 설명할 수 있고 또 암의 예후와 림프구 침윤 정도와의 관계가 왜 비례하지 않는지도 설명된다고 했다.

갑상선 여포세포의 HLA-DR 항원은 자가면역 갑상선염의 면역학적 과정에서 중요한 역할을 한다. 그래서

종양성 갑상선 세포에서 HLA-DR 발현의 감소는 해로울 수 있다²²⁾. 왜냐하면 항상 그렇지는 않지만 대체적으로 HLA-DR 항원의 발현이 종양 거부에 유리하다²³⁾고 생각되기 때문이다. HLA-DR 항원 발현률이 높은 유두상 암종이 그 예후가 좋은 것은 이와 유관할 것이다. 또 Schröder 등²⁴⁾은 106예의 원발성 갑상선암을 면역세포 화학적 검사한 결과 대부분의 유두상 암종에서만 Langerhans세포의 조밀한 침윤을 발견하고 이런 현상이 유두상 암종만의 예후가 좋은 원인과 유관하며 이는 Langerhans세포들이 종양에 대한 숙주의 면역 방어기전에 중요한 역할을 하기 때문이라고 하였다.

여포상 암종은 기존의 여포상 선종에서부터 생기며²⁵⁾ 다단계 발암설이 분자 생물학적으로 수립되었고 그 발암 과정 중 codon 61에 N-ras의 점(돌연)변이가 한 역할을 한다²⁶⁾고 본다. 이와는 대조적으로 유두상 암종은 전통적으로 새로이(de novo) 생기며 보고자에 따라 차이가 있으나 여포상 암종에서와 같은 N-ras점(돌연)변이가 없거나 아주 낮은 비율로 나타난다²⁷⁾고 하였다. 이와 같이 여포상 종양과 유두상 암종과는 그 발생 과정에서부터 차이를 보이는 것이 HLA-DR 항원 발현에서 판이한 차이를 보이는 것과 아주 무관한지, 아니면 어떤 연관이 있는지 앞으로 밝혀져야 할 과제로 생각한다.

결 론

다양한 갑상선 질환 50예를 대상으로 HLA-DR 항원에 대한 면역조직화학적 염색을 실시하고 또 문헌 고찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

자가면역 반응에 관여된 갑상선여포세포의 HLA-DR 항원 발현은 1) 림프구 침윤과 관계 있고 이들에게 방출된 cytokine에 이차적인 것으로 여겨진다. 2) 동등한 정도의 림프구 침윤이 존재하나 이들이 DR(-)이면 갑상선 병소의 여포세포도 DR(-)를 나타냈다.

3) 종양성 갑상선 여포세포가 그 종류에 따라서 다른 양상을 보였다. 유두상 암종에서는 9/11(81.8%)가 DR(+)인데 비하여 여포성 선종 및 암종에서는 0/5, 0/3(100%)가 DR(-)를 보여서 여기에는 서로 다른 유발 및 변조 기전이 있다고 추정되며 특히 유두상 암종에서 DR(+)률이 높은 것은 그 예후가 좋은 것과 무관하지 않다고 본다. 4) DR(-)인 림프구 침윤 및 림프여포를 동반한 DR(+) 유두상 암종은 림프구 침윤에 의한 이차

적인 것보다 일차적으로 스스로 cytokine을 분비하거나 아니면 애당초 여포세포의 변형 시기에 DR(+)이 되었다고 추정된다.

References

- 1) Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, Russell RCG, Doniach D, Bottazzo GF : *Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease : Relevance for autoimmunity. Lancet. 1983 ; 2 : 1111-1115*
- 2) Todd I, Pujol-Borrell R, Hammond LJ, Bottazzo GF, Feldmann M : *Interferon-gamma induces HLA-DR expression by thyroid epithelium. Clin Exp Immunol. 1985 ; 61 : 265-273*
- 3) Weetman AP, Volkman DJ, Burman KD, Gerrard TL, Fauci AS : *The in vitro regulation of human thyrocyte HLA-DR antigen expression. J Clin Endocrinol Metab. 1985 ; 61 : 817-824*
- 4) Khoury EL, Pereira L, Greenspan FS : *Induction of HLA-DR expression on thyroid follicular cells by cytomegalovirus infection in vitro. Am J Pathol. 1991 ; 138 : 1209-1223*
- 5) Aozasa K, Ohsawa M, Horiuchi K, Saeki K, Katayama S, Matsuzuka F, Yamamura T : *The occurrence of monocytoid B-lymphocytes in autoimmune disorders. Modern Pathol. 1993 ; 6 : 1-124*
- 6) Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M : *Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet. 1983 ; 12 : 1115-1118*
- 7) Jansson R, Karlsson A, Forsum U : *Intrathyroid HLA-DR expression and T lymphocyte phenotypes in Graves' thyrotoxicosis, Hashimoto's thyroiditis and nodular colloid goiter. Clin Exp Immunol. 1984 ; 58 : 264-272*
- 8) Goldsmith NK, Dickman S, Berma SB, Davies TF, Roman SH : *HLA Class II antigen expression and autoimmune thyroid response in patients with benign and malignant thyroid tumors. Clin Immunol. Immunopathol. 1988 ; 48 : 161-173*
- 9) Lucas-Martin A, Foz-Sala M, Todd I, Bottazzo GF, Pujol-Borrell R : *Occurrence of thyrocyte HLA class II expression in a wide variety of thyroid diseases : Relationships with lymphocytic infiltration and thyroid autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab. 1988 ; 66 : 367-373*
- 10) Lloyd RV, Johnson TL, Blaivas M, Sisson JC, Wilson BS : *Detection of HLA-DR antigens in paraffin embedded thyroid epithelial cells with a monoclonal antibody. Am J Pathol. 1985 ; 120 : 106-111*
- 11) Wick MR, Sawyer MD : *Antigenic alterations in autoimmune thyroid diseases. Arch Pathol Lab Med. 1989 ; 113 : 77-81*
- 12) Mitchell JD, Kirkham N : *Focal lymphocyte thyroiditis in Southampton. J Pathol. 1984 ; 144 : 269-273*
- 13) Williams ED, Doniach I : *The postmortem incidence of focal thyroiditis. J Pathol Bacteriol. 1962 ; 83 : 255-264*
- 14) Kamma H, Fujii K, Ogata T : *Lymphocytic infiltration in juvenile thyroid carcinoma. Cancer. 1988 ; 62 : 1988-1993*
- 15) Claesson K, Forsum U, Tufveson G, Wahlberg J : *Expression of HLA-DR and DQ antigens on cells in normal and transplanted kidneys. Transplant Proc. 1986 ; 18 : 9-12*
- 16) Moore M, Ghosh AK : *Aberrant MHC class II Expression Epithelia. Lancet. 1987 ; 1 : 165*
- 17) Piccinini LA, Wilma A, Mackenzie, Michael Platzer, Terry F, Davies : *Lymphokine regulation of HLA-DR gene expression in human thyroid cell monolayers. J Clin Endocrinol Metab. 1987 ; 64 : 543-548*
- 18) Lahat N, Sobel E, Kraiem Z : *Control of HLA-DR antigen expression by γ -interferon : Separate signal transduction mechanisms in malignant and nonmalignant human thyroid cells. J Cancer Res. 1993 ; 53 : 3943-3947*
- 19) Chiovato L, Lapi P, Mariotti S, Del Prete G, De Carli M, Pinchera A : *Simultaneous expression of thyroid peroxidase and human leukocyte antigen-DR by human thyroid cells : Modulation by thyrotropin, thyroid-stimulating antibody, and interferon- γ . J Clin Endocrinol Metab. 1994 ; 79 : 653-656*
- 20) Lahat N, Sheinfeld M, Sobel E, Kinarty A, Kraiem Z : *Divergent effects of cytokines on human leukocyte antigen DR antigen expression of neoplastic and non-neoplastic human thyroid cells. Cancer. 1992 ; 69 : 1799-1807*
- 21) Gomez-Morales M, Alvaro T, Munoz M, Garcia Del Moral R, Aguilar D, Caballero T, Aneiros J : *Diffuse sclerosing papillary carcinoma of the thyroid*

- gland : Immunohistochemical analysis of the local host immune response. Histopathol. 1991 ; 18 : 427-433*
- 22) Michael R, Knoll, Teuber J, Zmierczak H, Winter J, Klaus H, Usadel : *Immunologic findings in tissue of thyroid carcinoma. Cancer. 1992 ; 16 : 149-153*
- 23) Elliott BE, Carlow DA, Rodricks AM, Wade A : *Perspectives on the role of MHC antigens in normal and malignant cell development. Adv Cancer Res. 1989 ; 53 : 181-241*
- 24) Schröder S, Schwarz W, Rehpenning W, Löning T, Böcker W : *Dendritic Langerhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinomas. Am J Clin Pathol. 1988 ; 89 : 295-300*
- 25) Degroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, Stanbury JB : *The thyroid and its diseases.*
- 26) Oyama T, Suzuki T, Hara F, Iino Y, Ishida T, Sakamoto A, Nakajima T : *N-ras mutation of thyroid tumor with special reference to the follicular type. Pathol Int. 1995 ; 45 : 45-50*
- 27) Wright PA, Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Hughes D, Williams ED, Wynford-Thomas D : *Papillary and follicular thyroid carcinomas show a different pattern of ras oncogene mutation. Br J Cancer. 1989 ; 60 : 576-577*