

バセドウ病の再燃予知に関する臨床研究

片倉正文

信州大学医学部老年医学教室

(指導: 山田 隆司教授)

A Clinical Study on the Prediction of Recurrence of Hyperthyroid Graves' Disease

Masafumi KATAKURA

Department of Geriatrics, Endocrinology and Metabolism,

Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Takashi YAMADA)

The outcome of therapy was analysed in 202 patients with hyperthyroidism due to Graves' disease who were treated with methimazole for at least 2 years / and followed up for a minimum of 6 months after discontinuation of the drug, based on criteria that included restoration of euthyroidism, negative serum thyrotropin receptor antibody (TRab) and triiodothyronine (T3) suppression of thyroïdal radio-active iodine uptake (RAIU) (<12%). The patients were classified into Group A (N=34, 16.8%) with an overt recurrence, Group B (N=16, 7.9%) with a subclinical recurrence, and Group C (N=152, 75.3%) with remission; serum T3, thyroxine (T4) and TRab titer, before treatment and at the time of T3 suppression test, and serum T4 suppression rate at the time of T3 suppression test were compared. The RAIU was significantly higher and the T4 suppression rate was significantly lower, respectively, in Group A than in Group C.

Other measurements were not significantly different among the 3 groups. The theoretical recurrence rate would have improved to 10.6% if the T4 suppression rate of 40% had been incorporated into the criteria for stopping methimazole. A serum T4 suppression rate of over 40% by exogenous T3 should be added as a prerequisite for the discontinuation of antithyroid drugs in hyperthyroidism. *Shinshu Med. J.*, 40: 71-78, 1992

(Received for publication September 30, 1991)

Key words: hyperthyroidism, prediction of recurrence, thyrotropin receptor antibody (TRab), radio-active iodine uptake (RAIU), thyroxine suppression rate (T4 suppression rate)

バセドウ病, 再燃予知, TSH 受容体抗体, 甲状腺ヨード摂取率, T4 抑制率

I はじめに

バセドウ病の診断は、特有の臨床症状や血中甲状腺ホルモンの測定などによって今日必ずしも困難ではない^{1)~3)}。しかしながら、その真の病因はTSH受容体抗体を中心とした一連の最近の研究にも拘わらず明らかになっているとはいえ、したがって病因論をふま

えた本質的な治療法は確立されていない。本症の治療の中心は抗甲状腺剤による内科治療であるが、抗甲状腺剤により甲状腺ホルモン合成をブロックし、血中甲状腺ホルモン値を正常化することはできて本症のもつ自己免疫異常を是正して全症例で寛解をもたらすことは不可能である⁴⁾⁵⁾。事実、過去の文献では抗甲状腺剤中止後12から60%の患者が再燃すると報告されてい

る⁹⁻¹⁰⁾。本研究では、この再燃率をできるだけ低く抑えて、抗甲状腺剤によるバセドウ病の治療成績を改善する方策を探ることを目的とした。具体的には、各種の臨床的パラメーターを測定し、再燃の病態生理を解析し、その結果に基づいてどのような患者では抗甲状腺剤を中止しても再燃しにくいかな、を retrospective に分析した。

II 対象と方法

バセドウ病の診断は既報のごとく、甲状腺腫、頻脈、発汗過多、眼球突出などの臨床症状と、血中サイロキシン (T4)、トリヨードサイロニン (T3) 異常高値、血中甲状腺刺激ホルモン (TSH) 測定感度以下、TSH 受容体抗体 (TRab) 陽性 (15%以上) などの検査所見によった⁹⁾。こうした患者を抗甲状腺剤 (メチマゾール) を用いて20カ月以上にわたり治療した。メチマゾールは病初期には1日量30mgを3回に分服させ、以後は血中甲状腺ホルモン値を測定してこれが正常範囲を維持するように留意しながら漸減し、最終的には5から10mgを維持量とした⁹⁾。そのなかで、①血中甲状腺ホルモン (T3 および T4) 値が正常域 (T3: 84~180ng/dl, T4: 5.1~12.8μg/dl) を維持し、②血中 TRab が陰性 (15%未満) となり、③ T3 抑制試験における放射線ヨード摂取率 (RAIU) が12%未満となった202例を対象とし、メチマゾールを中止して最低6カ月以上にわたり経過を観察した。この202例を抗甲状腺剤中止後の経過により3群に分けた。

A群: 臨床的に甲状腺中毒症状を示し、血中甲状腺ホルモン値も異常高値となって明らかな再燃を示した患者34例。

B群: 臨床的に甲状腺中毒症状は示さず、血中甲状腺ホルモン値も正常域にあるものの TRH 試験で TSH の反応が欠如する subclinical な再燃を示した患者16例。

C群: 臨床的に甲状腺中毒症状がなく、血中甲状腺ホルモンも正常域にあり、TRH 試験で TSH の反応がみられ、寛解を維持している患者152例。

これら3群について初診時、T3 抑制試験時、再燃時、最終検査時における血中 T3、血中 T4、サイログロブリン (Tg) を市販の RIA キット (第一化学、栄研) により、TRab を Smith のキット (Baxter) を用いて測定した。

TRH 試験は、TRH500μg を筋注し、0、30、60、90、120分後に静脈血を採取して血中 TSH を市販の

EIA キット (ペーリンガーマンハイム) で測定した。

T3 抑制試験は、1日量75μg の T3 (トリヨードサイロニン) を3回に分服させ2週間投与後、¹²³I-NaI を25μCi 経口投与し、4時間後の RAIU を測定した⁹⁾¹¹⁾。これと同時に T3 投与前後の血中 T4 を測定し、

$$T4 \text{ 抑制率} = \{ 1 - (T3 \text{ 投与後の血中 } T4 \text{ 値}) / (T3 \text{ 投与前の血中 } T4 \text{ 値}) \} \times 100(\%)$$

とした⁹⁾¹¹⁾。

測定値は平均±標準偏差で表し、有意差検定は Student's t test, Chi-square test および多因子ステップワイズ判別分析を用いて行った¹²⁾。

III 結果

患者の内訳を Table 1 に示す。A群すなわち臨床的に明らかな再燃を示した患者は34例 (16.8%)、B群すなわち臨床的に明らかな甲状腺中毒症状は示さず、血中甲状腺ホルモン値も正常であるものの TRH に対する TSH の反応が欠如する subclinical な再燃を示した患者が16例 (7.9%)、C群すなわち寛解を維持している患者は152例 (75.3%) であった。それぞれの群での男女比、年齢に有意差は認められなかった。治療期間にはA群で33.7±17.2カ月、B群で29.8±17.5カ月、C群で30.8±18.2カ月であり各群間に有意差は認められなかった。

初診未治療時の血中 T3、T4、TRab、Tg には各群間に有意差を認めなかった (Table 2)。T3 抑制試験時の T3 投与直前の血中 T3、T4、TRab、Tg にも各群間に有意差を認めなかった。T3 抑制試験における RAIU ではA群で5.6±2.8%、B群で5.8±3.3%、C群で3.5±2.0%であり、A群とC群の間に有意差を認めた。また、T3 抑制試験時の血中 T4 の抑制はA群で39.0±16.7%、B群で56.7±8.4%、C群で54.1±10.2%であり、A群とB群、A群とC群との間に有意差を認めたが、B群とC群の間に差はなかった。すなわち、臨床的に明らかな再燃群では寛解を維持した群に比べても subclinical な再燃群に比べても、T3 投与による血中 T4 の抑制の弱いことが示された (Table 2)。

各群について、T3 抑制試験時の RAIU の度数分布を Fig. 1 に示した。A群とB群では1から12%にわたるピークの明瞭でない分布を示したが、C群では2から3%にピークを有し、以後漸減する分布を示した。C群すなわち寛解を維持した群の RAIU の平均+1.5

Table 1 Characteristics of patients with Graves' disease; classification with the clinical course after the discontinuation of methimazole treatment

Group	No. of patients(%)	Sex		Age (yr)	Duration of treatment(months)
		Men	Women		
A : Patients with overt recurrence	34(16.8%)	10	24	34±13	33.7±17.2
B : Patients with subclinical recurrence	16(7.9%)	5	11	38±15	29.8±17.5
C : Patients in remission	152(75.3%)	41	111	39±14	30.8±18.2

Values are mean±SD.

Table 2 Comparison of thyroid function before treatment, immediately before the T3 suppression test and at the time of recurrence or final examination

Group	T3 (ng/dl)	T4 (μg/dl)	TRab (%)	Tg (ng/ml)	RAIU (%)	T4 suppression rate (%)
A : Patients with overt recurrence						
1. Before treatment	617±98(34)	25.7±6.7(34)	54.2±16.6(18)	59.6±32.3(2)		
2. At the time of T3 suppression	122±22(34)	8.3±1.4(34)	5.8± 6.7(25)	11.8±12.6(3)	5.6±2.8(34)	39.0±16.7(29)
3. At the time of recurrence	320±58(34)	19.8±7.4(34)	30.9±22.5(34)	38.6±22.7(7)		
B : Patients with subclinical recurrence						
1. Before treatment	595±102(16)	24.2±7.3(16)	59.6±22.4(9)	54.5±28.9(1)		
2. At the time of T3 suppression	125±20(16)	8.9±1.6(16)	6.2± 4.8(12)	12.5±12.0(3)	5.8±3.3(16)	56.7± 8.4(11)
3. At the time of final examination	116±21(16)	8.4±5.6(16)	6.2± 8.0(14)	12.3±10.6(5)		
C : Patients in remission						
1. Before treatment	604±95(152)	22.4±8.1(152)	56.7±23.0(83)	58.3±31.6(15)		
2. At the time of T3 suppression	119±17(152)	8.2±1.5(152)	4.9± 8.3(98)	11.6± 9.7(21)	3.5±2.0(152)	54.1±10.2(84)
3. At the time of final examination	102±26(152)	7.6±2.8(152)	6.5± 7.0(130)	10.5± 8.5(37)		

(n), number of patients. Values are mean±SD. Statistical analysis, RAIU; A2 vs C2 p<0.01, B2 vs C2 p<0.01, T4 suppression rate; A2 vs B2 p<0.01, A2 vs C2 p<0.01

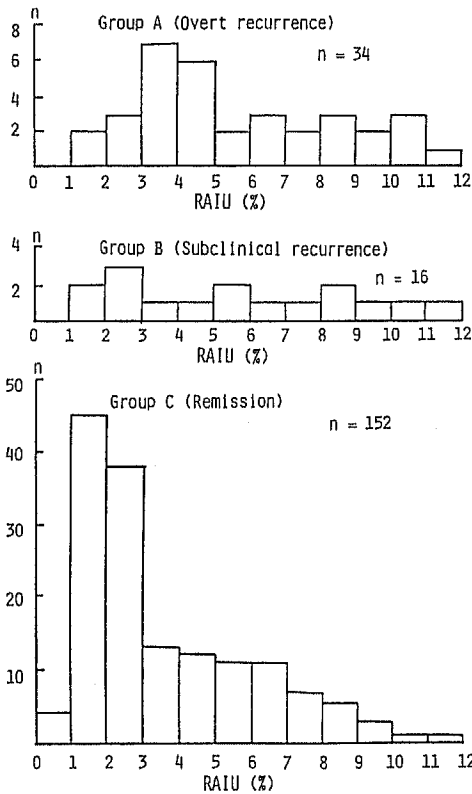


Fig. 1 Distribution of thyroidal radio-active iodine uptake (RAIU) values at triiodothyronine (T3) suppression test in patients with overt recurrence, sub-clinical recurrence and in remission

Table 3 Distribution of patients with overt recurrence and in remission, with RAIU of 6.5% as a cut-off value

Group	RAIU	
	<6.5%	≥6.5%
A : Patients with overt recurrence	22	12
C : Patients in remission	121	31

Statistical analysis: Chi-square test; not significant.

SDが6.5%であることから、これをcut-off値として「寛解」と「臨床的に明らかな再燃」の予知が可能かどうかを分析したのがTable 3である。T3抑制試験でのRAIU6.5%以上または未満と寛解の有無で患者を4群に分けてみるとこの分布はChi-squareテストで有意差がなく、後で述べるように多因子ステップワ

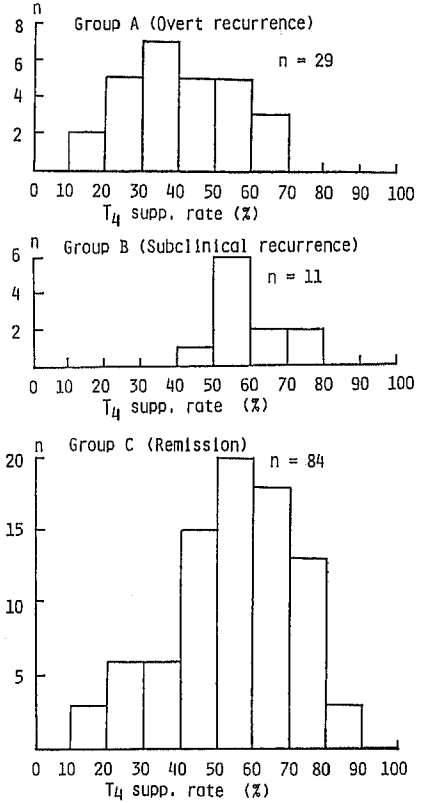


Fig. 2 Distribution of the serum thyroxine (T4) suppression rate at triiodothyronine (T3) suppression test in patients with overt recurrence, sub-clinical recurrence and in remission

Table 4 Distribution of patients with overt recurrence and in remission, with the serum T4 suppression rate of 40% as a cut-off value

Group	T4 suppression rate	
	<40%	≥40%
A : Patients with overt recurrence	17	12
C : Patients in remission	15	69

Statistical analysis: Chi-square test; $p < 0.01$.

イズ判別分析においても有意でなく、RAIU6.5%というcut-off値が臨床的に有用なパラメーターとはいえなかった。

T3投与による血中T4の抑制(T4抑制率)の各群における度数分布をFig. 2に示した。A群では30から40%にピークを有する分布を示していたが、C群では

50から70%にピークを有する分布を示した。寛解を維持した群と臨床的に明らかな再燃を示した群とではT3投与によるT4の抑制率の分布パターンに明らかな差があり、後者では前者に比べて抑制が不十分であった。C群すなわち寛解を維持した群のT4抑制率の平均 $-1.5SD$ が39.0%であるところから、T4抑制率40%を新たなcut-off値として寛解を維持した群と臨床的に明らかな再燃を示した群とを分析したのがTable 4である。T4抑制率40%以上または40%未満と寛解の有無で患者を4群に分けてみるとこの分布はChi-squareテストで有意差があり、かつ後述べるように多因子ステップワイズ判別分析におけるoverall correct rateも67.8%と高値であり、したがってT4抑制率40%というcut-off値が臨床的に有用なパラメ

ーターであることが示された。

対象とした全ての患者についてT3抑制試験時のRAIUとT3投与によるT4抑制率の相関を調べた(Fig. 3)。両者にはまったく相関は認められなかった($r=0.032$)。2つの測定値の間にはA群すなわち臨床的に明らかな再燃を示した群だけについて分析しても、C群すなわち寛解を維持した群だけについて分析しても同様にまったく相関がなかった。

寛解を維持した群と臨床的に明らかな再燃群について、年齢、治療期間、T3抑制試験時の血中T3、T4、TRab、RAIU、T4抑制率の各パラメーターのうち、どのパラメーターが両者の弁別に有意に寄与するかを調べるために多因子ステップワイズ判別分析¹²⁾を行った。各パラメーターのうちT4抑制率のみが有意($P<0.01$)に両者を弁別した。前述のごとくこれが40%以上に抑制されるものは寛解を維持する可能性が67.8%の確率であることが示された(Table 5)。

A群すなわち臨床的に明らかな再燃を示した群について個々の症例で血中T3、T4、TRabの抗甲状腺剤中止時から再燃までの経過を検討した(Fig. 4)。血中T3、T4、TRabのうちでどの測定値が最初に上昇を示すかについては個々の患者でまちまちであり、TRabの上昇が血中T3、T4の上昇に先行した患者は34例中3例(8.8%)、TRabの上昇が血中T3、T4と同時にあった患者は22例(64.7%)、TRabの上昇が血中T3、T4の上昇に遅れた患者は6例(17.6%)、TRabの上昇が認められなかった患者は3例(8.8%)であった。

IV 考 案

バセドウ病を抗甲状腺剤で治療し、患者を甲状腺中毒症の状態から正常の代謝状態に戻すことはほとんど

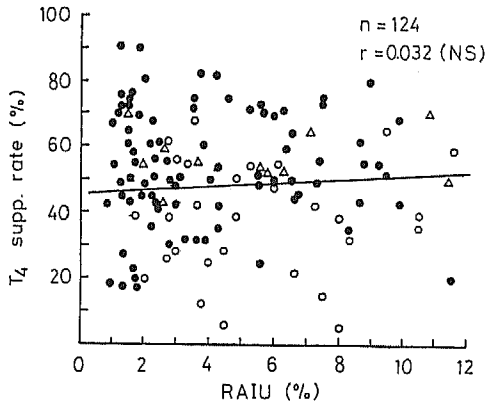


Fig. 3 Correlation between thyroidal radio-active iodine uptake (RAIU) and serum thyroxine (T4) suppression rate

- ; patients with overt recurrence,
- △ ; patients with subclinical recurrence,
- ; patients in remission.

Table 5 Multiple step-wise discriminant analyses: discrimination of group A (overt recurrence) and group C (remission)

	n	P	Overall correct rate (%)
Age	186		
Duration of treatment	186		
Serum			
T3*	186	0.08681	
T4*	186		
TRab*	123		
RAIU < 6.5%	186	0.10690	
T4 suppression rate \geq 40%	113	0.00033	67.83

* ; At the time of T3 suppression

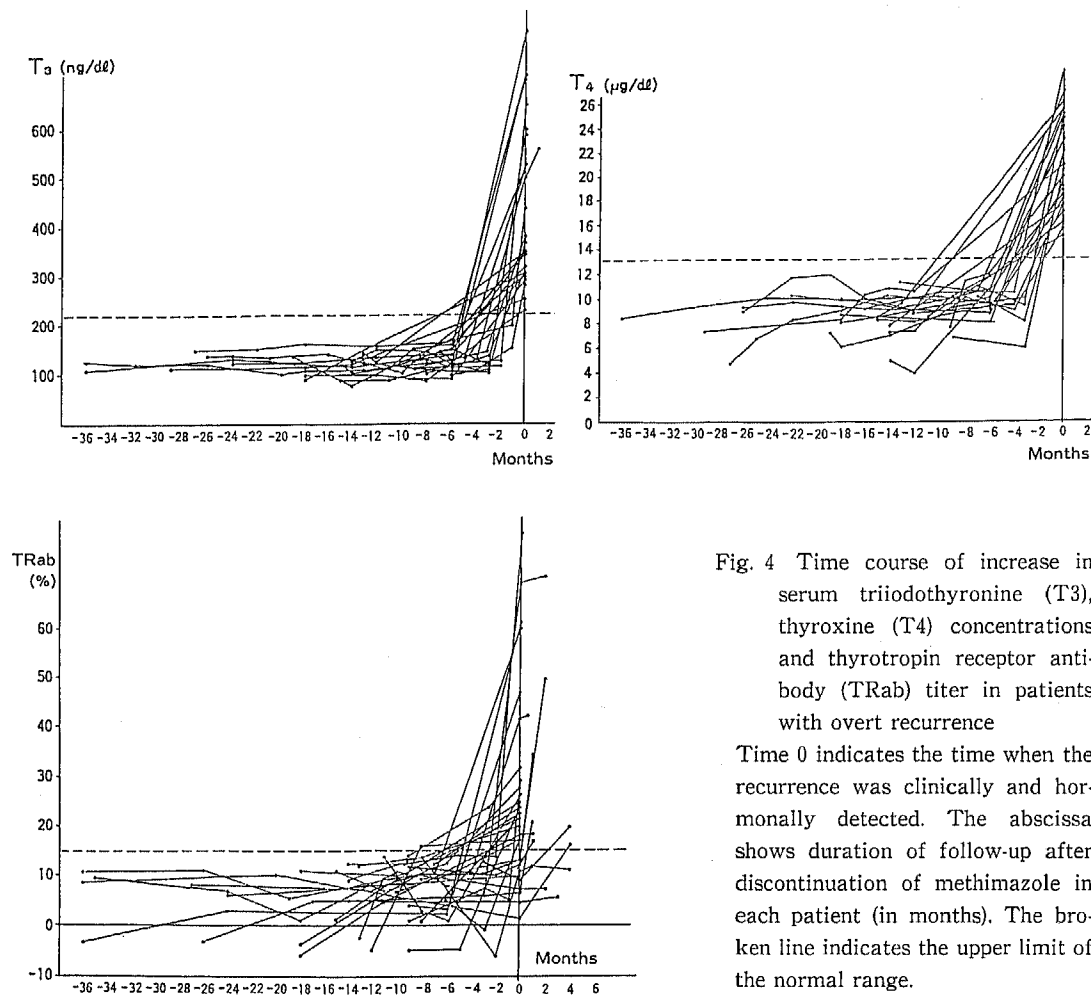


Fig. 4 Time course of increase in serum triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) concentrations and thyrotropin receptor antibody (TRab) titer in patients with overt recurrence

Time 0 indicates the time when the recurrence was clinically and hormonally detected. The abscissa shows duration of follow-up after discontinuation of methimazole in each patient (in months). The broken line indicates the upper limit of the normal range.

の患者で容易である¹⁾⁻⁴⁾。しかし、厳密な意味ではそれだけでは治療の最終目標を達成したとはいえない。すなわち、服薬を中止しても正常代謝状態が維持される一寛解する一ことが最終目標としては設定されるべきである。そうした観点からみると従来の治療成績は必ずしも満足のゆくものとはいえず、抗甲状腺剤中止後、12から60%のバセドウ病患者で再燃するといわれている⁹⁾⁻¹⁰⁾。このように再燃率の高いことについては、抗甲状腺剤中止の指標、基準が未だ確立されていないことも1つの原因であると考えられる。Greerら⁷⁾は、いったん正常代謝状態がもたらされたならばそれ以上抗甲状腺剤を長期に投与しても寛解率は上昇しないと報告している。ちなみに彼らの研究では60%というかなり高い再燃率が報告されている。我々の教室では従来から厳密な抗甲状腺剤中止の基準を設ければ寛解率

が上昇すると考え、報告してきた⁶⁾⁸⁾。事実、今回の解析では①血中甲状腺ホルモン正常、②TRab陰性、③T3抑制試験でのRAIU12%未満という比較的厳密な抗甲状腺剤中止の基準で薬剤を中止したところ、臨床的に明らかな再燃を示した患者は16.8%であった。しかしsubclinicalな再燃を示した患者を加えると再燃率は24.7%にのぼり必ずしも満足すべき結果ではなかった。したがって本研究ではバセドウ病の再燃率を低く抑えるためにはどのような指標を用いれば良いかを多数の患者を用いてさらに詳細に検討した。

T3抑制試験でのRAIUについて、従来の12%よりもさらに厳格なcut-off値として寛解を維持した群の平均+1.5SDである6.5%を採用してみた。しかしながらこの基準も臨床的に明らかな再燃群と、寛解を維持した群とを明確に弁別する指標とはなり得ず、さら

に寛解を維持した群の平均値である3.5%を薬剤中止の基準として採用しても両者は弁別し得ないことが判明した。

一方、T3投与によるT4抑制率について、寛解を維持した群の平均-1.5SDである40%を新たなcut-off値として採用した場合、臨床的に明らかな再燃を示した群と寛解を維持した群をある程度弁別することが可能であることが判明した。すなわち、この基準を用いると68%の患者で再燃、寛解の予知が可能となる。しかし個々の患者での再燃予知はなお困難である。

年齢、治療期間、T3抑制試験時の血中T3値、T4値、TRabをパラメーターとして用いた場合、臨床的に明らかな再燃群と寛解を維持した群とを弁別することは統計学的には不可能であった。

こうしたことから現時点では抗甲状腺剤を中止する指標として、①血中甲状腺ホルモン正常、②TRab陰性、③T3抑制試験でのRAIU12%未満、に加えて④T3投与による血中T4値の抑制40%以上、の4点を採用することが最も妥当と考えられる。今回のデータではこれらをすべて満たした患者については抗甲状腺剤を中止した後の再燃率は10.6%と低く抑えられていた。

T3投与によるRAIUおよび血中T4値の抑制は、下垂体-甲状腺系のnegative feedback機構を利用した検査である。すなわち、T3投与により下垂体からのTSH分泌を抑制すると異常な甲状腺刺激状態がなければ甲状腺でのRAIUおよびT4の産生、分泌を低下させるという原理に基づいており、この抑制が強いほど甲状腺細胞の異常刺激は少ないと考えられる。今回の解析で、T3投与によるRAIUの抑制率とT4抑制率の間まったく相関がなく、後者のほうが寛解予知に有用であることが示唆されたが、この事実に対する病態生理学的説明は必ずしも容易ではない。

最も分かりやすい説明としては、まず、ヨード摂取量の問題がある。本研究のように外来患者で行ったRAIU検査の前処置としてのヨード摂取量の制限はある意味で患者の判断によっており、結果としてかなり厳密なヨード制限となった患者と、緩やかなヨード制限にしかならなかった患者とが混在している可能性がある。こうしたヨード摂取量のばらつきは甲状腺刺激状態とは関係なくRAIU値を上下させるためRAIU値の信頼性を損ねることとなる。一方、ヨード摂取量のばらつきはRIAでのT4測定にはまったく影響しないのでT4測定のほうが甲状腺刺激状態のより信頼

できる指標となることが理論上考えられる。

次に、バセドウ病の患者は約8割に橋本病（慢性甲状腺炎）の要素を合併しており¹³⁾⁻¹⁵⁾、抗マイクログロム抗体も陽性であることが知られている。慢性甲状腺炎では程度は軽いもののヨードの有機化障害があり¹¹⁻¹³⁾、このため甲状腺のRAIUとホルモン合成分泌の間に解離が生じている可能性も考えられる。こうした患者では、ホルモン合成分泌が低めに抑えられても、RAIUが高めになる可能性もある。このこともRAIU値とT4抑制率の解離の1つの原因であると考えられた。

バセドウ病の病因は現在のところ明らかでないが、最近の研究によりその自己免疫疾患としての性格がより明らかになっている¹³⁾⁻¹⁷⁾。特にTRabはバセドウ病の病初期にはほとんどの患者で高く、治療の経過とともに減少してくるといふ知見からもバセドウ病の病因ではないかとも考えられている。今回の解析でも、再燃時には大多数(90%)の症例でTRabは上昇しており、TRabが再燃に強く関与していると考えられる。しかし、個々の患者で血中甲状腺ホルモンとTRabの上昇の時間的経過を調べると、TRabの上昇が血中甲状腺ホルモンの上昇に必ずしも先行しなかった。これは、TRab測定キットの感度および特異性が十分に高くないために僅かな量の抗体は検出されないことに起因する可能性がある。一方、末梢の静脈血を用いてTRabを測定しているため甲状腺内の軽微な変化を感知できないこともTRab値がT3、T4に先んじて上昇しないことの一因と考えられる。

以上をまとめると、今回の研究でバセドウ病患者を抗甲状腺剤で治療した場合、薬物中止の指標としては①血中甲状腺ホルモン正常、②TRab陰性、③T3抑制試験でのRAIU12%未満、④T3投与による血中T4値の抑制40%以上、の全てを満たすことが望ましいと結論された。しかしながら、これらの指標によってもなお抗甲状腺剤中止後臨床的に明らかな再燃を示す患者が10.6%は存在し、寛解率をさらに向上させるにはなお今後の研究が必要と思われた。

本論文の要旨は、第64回日本内分泌学会総会（1991年6月、東京）において発表した。稿を終えるに当たり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師山田隆司教授に深甚なる謝意を表します。同時に本研究に際し、直接御指導、御助力くださいました当教室相沢徹先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Orgiazzi, J. J. and Mornex, R.: Hyperthyroidism. In: Greer, M. A. (ed.), *The thyroid gland*, pp. 405-495, Raven Press, New York, 1990
- 2) Ingbar, S. H.: The thyroid gland. In: Wilson, J. D. and Foster, D. W. (eds.), *Textbook of endocrinology*, 7th ed., pp. 682-815, Saunders Co., Philadelphia, 1985
- 3) Solomon, D. H.: Antithyroid drugs. In: Werner, S. C. and Ingbar, S. H. (eds.), *The thyroid*, 4th ed., pp. 814-821, Harper and Row, Virginia, 1978
- 4) Cooper, D. S.: Antithyroid drugs. *N Engl J Med*, 311: 1353-1362, 1984
- 5) Gossage, A. A. R. and Munro, D. S.: The pathogenesis of Graves' disease. *Clin Endocrinol Metab*, 14: 299-330, 1985
- 6) Murakami, M., Koizumi, Y., Aizawa, T., Yamada, T., Takahashi, Y., Watanabe, T. and Kamoi, K.: Studies of thyroid function and immune parameters in patients with hyperthyroid Graves' disease in remission. *J Clin Endocrinol Metab*, 66: 103-108, 1988
- 7) Greer, M. A., Kammer, H. and Bouma, D. J.: Short term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N Engl J Med*, 297: 173-176, 1977
- 8) Yamada, T., Koizumi, Y., Sato, A., Hashizume, K., Aizawa, T., Takasu, N. and Nagata, H.: Reappraisal of the 3, 5, 3'-triiodothyronine-suppression test in the prediction of long term outcome of antithyroid drug therapy in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 58: 676-680, 1984
- 9) Weetman, A. P., McGregor, A. M. and Hall, R.: Evidence for effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 21: 163-172, 1984
- 10) Schleusener, H., Schwander, J., Fisher, C., Holle, R., Holl, R., Badenhoop, K., Hensen, J., Finke, R., Bogner, U., Mayr, W. R., Scherthaner, G., Schatz, H., Pickardt, C. R. and Kotulla, P.: Prospective multicenter study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Copenh)*, 120: 689-701, 1989
- 11) Katakura, M., Koizumi, Y., Aizawa, T., Takasu, N., Yamada, T., Yukimura, Y. and Nagata, H.: Thyroidal response to an increase or decrease of endogenous TSH in patients with hyperthyroidism and its correlation with TSH binding inhibiting immunoglobulin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 13: 407-415, 1986
- 12) 青木繁伸: 医学統計解析リファレンスマニュアル. pp.262-272, 医学書院, 東京, 1989
- 13) Weetman, A. P. and McGregor, A. M.: Autoimmune thyroid disease: Developments in our understanding. *Endocr Rev*, 5: 309-355, 1984
- 14) Burman, K. D. and Baker, J. R.: Immune mechanisms in Graves' disease. *Endocr Rev*, 6: 183-232, 1985
- 15) Degroot, L. J. and Quintans, J.: The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev*, 10: 537-562, 1989
- 16) Katakura, M., Yamada, T., Aizawa, T., Hiramatsu, K., Yukimura, Y., Ishihara, M., Takasu, N., Murayama, K., Kameko, M., Kanai, M. and Kobayashi, I.: Presence of antideoxyribonucleic acid antibody in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 64: 405-408, 1987
- 17) Smith, B. R., McLachlan, S. M. and Furmaniak, J.: Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev*, 9: 106-121, 1988

(3. 9. 30 受稿)