

## 特集 自己免疫疾患

## 慢性甲状腺炎の病因論

— 自己免疫の立場から —

野村節夫 広瀬義明 張洛禹 降旗力男  
信州大学医学部第2外科学教室ETIOLOGY OF CHRONIC THYROIDITIS;  
FROM THE VIEW POINT OF AUTO-IMMUNITYSetsuo NOMURA Yoshiaki HIROSE  
Rakuu CHOH Rikio FURIHATADepartment of Surgery, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

## はじめに

慢性甲状腺炎は、1912年橋本<sup>(1)</sup>により Struma lymphomatosa として報告されたもので、組織学的には甲状腺濾胞上皮細胞の腫大と好酸性化および間質におけるリンパ球浸潤、リンパ濾胞の形成、結合織の増殖を特徴としている。

1930年代に至って本症が独立疾患であるか否かの論争が盛んとなり、Ewing<sup>(2)</sup>、Heyd<sup>(3)</sup>らは本症と、Riedelの報告した慢性甲状腺炎の型とみなされる Riedel's struma とは病期の異なる同一疾患であると主張したが、Graham<sup>(4)</sup>、Joll<sup>(5)</sup>らは臨床的および病理組織学的に Riedel's struma とは全く異なる疾患であると主張し、本症に対して Hashimoto の名を冠した。1959年に Woolner<sup>(6)</sup> は本症には典型的な病理組織像を備えたものから非定型的なものまであることを認め、これらを合わせて橋本氏甲状腺炎と呼んでいる。今日、慢性甲状腺炎と云えば一般に橋本型の甲状腺炎をさし、Riedel 型のはきわめて稀であるのでこれに含めない人が多く<sup>(7)(8)</sup>、我々も以下慢性甲状腺炎として述べることにする。

## I 病因論の移り変わり

慢性甲状腺炎の病因として当初は感染説<sup>(9)</sup>、ビタミン欠乏説<sup>(10)</sup>、内分泌失調節<sup>(11)</sup>などが唱えられたが、いまやいずれも顧みられない。また TSH 過剰刺激説<sup>(4)(11)</sup>が最近まで提唱されたが、今日では慢性甲状腺炎では濾胞上皮細胞の変性が一次的に起り、その結果二次的に TSH の過剰分泌が起るものと考えられるようになり<sup>(12)</sup>、これまた直接の病因とはみなされなくな

った。

ところが、1953年頃より、Fromm<sup>(13)</sup>、Cooke<sup>(14)</sup>、Skillern<sup>(15)</sup> が本症患者の血清中に  $\gamma$ -globulin の増加と血清膠質反応の異常を発見したのを契機として、1956年に至り Roitt<sup>(16)</sup> は本症患者血清中にヒト甲状腺の抽出液に対する抗体が出現する事実を発見した。また同じ頃 Witebsky<sup>(17)</sup>、Rose<sup>(18)</sup> は臓器特異性について動物実験を試みるうちに、ウサギを、同種の甲状腺抽出液に Freund の Adjuvant を加えたものを抗原として免疫すると、その甲状腺にヒトの慢性甲状腺炎に似た組織変化が発現し、またその血清中には甲状腺抽出物に対する抗体が出現する事実を発見した。かくしてヒトの慢性甲状腺炎が自己免疫機序によって招来されることが推測されるに至り、今日これらの事実を立証する業績は枚挙にいとまなく、本症は自己免疫疾患の代表的なものとされるに至った。このような観点より、本稿では著者らが慢性甲状腺炎について行なった研究成績を中心として、本症の病因論を考察してみたい。

## II 血中甲状腺自己抗体

## A 免疫グロブリン

慢性甲状腺炎における自己免疫機序の発見の端緒となったものは血清蛋白異常であるが、慢性甲状腺炎においては多くは  $\gamma$ -globulin 分画が高値を示し、したがって A/G 比は低値を示したが、これらの所見は慢性甲状腺炎に特有のものではなく、亜急性甲状腺炎と甲状腺機能亢進症においても認められた<sup>(19)</sup>。そこで、野村<sup>(20)</sup> は免疫グロブリンの分析を試みたところ、表1のごとき成績が認められた。

表 1 各種甲状腺疾患の免疫グロブリン濃度

	Ig G (mg/dl)	Ig A (mg/dl)	Ig M (mg/dl)
対 照	1,485 ± 421	249.0 ±121.6	165.3 ±67.5
慢性 甲状腺炎	2,746 ±1,003	254.6 ±92.0	183.8 ±65.7
亜急性 甲状腺炎	2,905 ± 515	349.8 ±88.7	273.2 ±105.3
甲状腺 機能亢進症	2,482 ± 672	315.7 ±140.6	179.3 ±63.0

すなわち、慢性甲状腺炎ではIg Gの増加が著明で、その過半数が高値を示し、他の症例も大多数が正常高値を示し、Ig G濃度と $\gamma$ -globulin分画の間には明らかな相関が認められた。しかしIg Aは全例が正常範囲にあり、またIg Mもほとんどすべて正常範囲にあることが明らかとなった。すなわち慢性甲状腺炎にみられた血清 $\gamma$ -globulin分画の増加は免疫グロブリンのうちのIg G濃度の増加によるものであることが明らかとなった。一方、亜急性甲状腺炎ではIg Gの増加とともにIg A、Ig Mの増加もみられた。また甲状腺機能亢進症でも約半数においてIg Gは増加を示したが、Ig A、Ig Mには明らかな変動はみられなかった。

以上の成績を要約すると、慢性甲状腺炎と甲状腺機能亢進症では主としてIg Gの増加がみられるの

に対し、亜急性甲状腺炎においてはIg GのみならずIg AならびにIg Mの増加もみられ、前二者とは異なる所見がみられた。最近、甲状腺機能亢進症の病因としてLATSが重視されているが、LATSは甲状腺に対する自己抗体の一種であって、血中のIg G分画にあるとされている。<sup>20,21)</sup>慢性甲状腺炎と甲状腺機能亢進症がともにIg Gの増加を示し、しかも両疾患とも自己免疫疾患説が有力であることは興味ぶかいものがある。

## B 血中甲状腺自己抗体の検出

1956年に至ってWitebskyら<sup>19)</sup> Roseら<sup>20)</sup> Roittら<sup>21)</sup>により慢性甲状腺炎患者の流血中に甲状腺自己抗体が検出され、これが甲状腺内のthyroglobulinと結合して甲状腺に組織学的傷害をもたらし、その結果さらに多量のthyroglobulinが漏出して抗体産生を促進し、かゝる機序の繰り返しにより慢性甲状腺炎が進行するとの見解<sup>22)</sup>がしだいに支配的となった。しかしその後、Trotter<sup>23)</sup>は甲状腺内に存在する抗原が必ずしも単一ではないことを指摘したが、ついでRoittら<sup>24)</sup> Belyavinら<sup>25)</sup>の研究により、今日では数種の抗原が確認されている。

これらの多様な抗原に対応する自己抗体の検出法として、表2のごとくそれぞれいくつかの方法が用いられている<sup>26)</sup>。まず抗thyroglobulin抗体に対しては、寒天ゲル内沈降反応(PT)、ラテックス粒子にあらかじめthyroglobulinを吸着させたTA-test(TA)、感度のきわめて高いタンニン酸処理赤血球凝集法

表 2 甲状腺内の抗原とその抗体の検出法

	抗 原	抗 体 検 出 法	
コロイド 成 分	Thyroglobulin	○沈降反応 ○TA-test ○タンニン酸処理 ○赤血球凝集反応 (註1)	螢 光 抗 体 法
	CA <sub>2</sub>		
上皮細胞 成 分	Microsome 分 画	○補体結合反応(註2) ○組織培養法	法
	核 成 分	○Coombs ○消費試験	

(註1) 固定血球を用いたものが Thyroid test である。

(註2) 感作血球凝集反応を利用したものが Microsome test。

(いずれも富士臓器製薬KK)

表 3 抗thyroglobulin抗体の陽性率ならびに抗体価

	陽 性 率 (%)			T T 抗 体 価					
	P T	T A	T T	(-)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>
対 照	0	0	0	7					
慢 性 甲 状 腺 炎	26.7	50	79.2	5	2	1	1	2	13
亜 急 性 甲 状 腺 炎	0	7.7	28.6	5	1			1	
悪 性 甲 状 腺 腫	0	—	18.2	9	1		1		
単 純 性 甲 状 腺 腫	0	—	18.8	26	4	2			
甲 状 腺 機 能 亢 進 症	0	15	57.1	15	6	5	5	1	3
甲 状 腺 機 能 低 下 症	0	—	22.2	7	1		1		

(TRC)これを簡易化して固定ヒツジ赤血球にthyroglobulinを吸着させ血球凝集反応としたThyroid test (TT)さらに標識抗体を用いて組織学的に証明する蛍光抗体法などがある。また抗microsome抗体に対しては、溶血系を用いた補体結合反応(CF)、固定ヒツジ赤血球に精製microsomeを吸着させ間接血球凝集反応としたMicrosome test (MT)、蛍光抗体法のほかに、in vitroで甲状腺細胞に対する細胞毒性効果を利用して判定する組織培養法などがある。

まず抗thyroglobulin抗体検出の成績をみると表3のごとくで<sup>(19)</sup>PTでは慢性甲状腺炎の26.7%において陽性であって、この成績は諸家の成績<sup>(20,21)</sup>とほぼ同率である。PTは自己抗体の検出に最初に用いられた検査法であるが、感度が低いため他の甲状腺疾患では陽性例はみられず、したがって抗thyroglobulin抗体が慢性甲状腺炎の病因となるの見解が有力となった。しかし他の検査法によってみると、抗thyroglobulin抗体は慢性甲状腺炎以外の疾患に

表 4 抗microsome抗体の陽性率ならびに抗体価

	陽 性 率 (%)		M T 抗 体 価 ( × 25 )							
	C F	M T	(-)	4 <sup>1</sup>	4 <sup>2</sup>	4 <sup>3</sup>	4 <sup>4</sup>	4 <sup>5</sup>	4 <sup>6</sup>	4 <sup>7</sup>
対 照	0	0	7							
慢 性 甲 状 腺 炎	89.2	92.1	3	1		3	5	5	2	19
亜 急 性 甲 状 腺 炎	23.1	0	5							
悪 性 甲 状 腺 腫	—	0	4							
単 純 性 甲 状 腺 腫	—	0	5							
甲 状 腺 機 能 亢 進 症	82.6	75	3			1	2	1		5
甲 状 腺 機 能 低 下 症	—	60	4		1	1		1		3

も陽性となることが明らかとなった。すなわち著者の成績によってみると、TAの成績では慢性甲状腺炎は50%において陽性を示し、PTにくらべて陽性率はほぼ2倍に増加するが、反面亜急性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症にも陽性例がみられる結果となる。さらに感度の高いTTの成績をみると、慢性甲状腺炎では陽性率79.2%と最も高く、甲状腺機能亢進症の陽性率57.1%がこれにつき、その他の疾患でも20%内外に陽性例を認めることが明らかとなった。すなわち、抗thyroglobulin抗体は慢性甲状腺炎で最も陽性率が高いが、慢性甲状腺炎に特有の所見ではないことがわかる。しかしながら、抗体価よりみると、慢性甲状腺炎では $10^4$ 以上のものが過半数を占めるのに対し、他の疾患では $10^4$ 以下のものが大部分で、これらの間には抗体価という点からみれば差異が認められる。

一方、抗microsome抗体陽性率を野村<sup>(9)</sup>の成績についてみると表4のごとく、CFは慢性甲状腺炎で89.2%と最も陽性率が高く、ついで甲状腺機能亢進症における陽性率82.6%で、亜急性甲状腺炎も53.8%と約半数が陽性を示した。これに対しMTの陽性率は慢性甲状腺炎では92.1%、甲状腺機能亢進症では75%とCFに近い成績を示したが、亜急性甲状腺炎には陽性例はみられず、CFとや、異なる成績を示した。また甲状腺機能低下症においては、MT陽性率は60%と高く、前述のTTの陽性率22.2%とは明らかな差異を示した。

ところで、抗体検出法のうちでも蛍光抗体法は前述のごとく各種の抗体に対してuniversalであるが、張<sup>(8)</sup>は蛍光抗体法間接法を用いて流血中の甲状腺自己抗体の検出を試みたところ、表5のごとく慢性甲状腺炎の98.2%において1種以上の自己抗体が陽性であったが、悪性甲状腺腫で26.7%、単純性甲状腺

表 5 各種甲状腺疾患の蛍光抗体法による陽性率

	例数	陽性例	陽性率(%)
対 照	25	0	0
慢性甲状腺炎	57	56	98.2
悪性甲状腺腫	15	4	26.7
単純性甲状腺腫	15	3	20
甲状腺機能亢進症	60	16	26.7

腫で20%、甲状腺機能亢進症で26.7%で、対照とした健康男子血清では全例陰性であった。それら陽性例について、さらに組織抗原の蛍光発生部位より抗体の分析を試みたところ、表6のごとく、慢性甲状腺炎では濾胞内と上皮細胞内の2カ所に同時に蛍光を認めるものが56例中55例と大部分を占め、一方にだけ限られるものは1例のみであった。すなわち慢性甲状腺炎の流血中自己抗体は、蛍光抗体法を用いれば抗thyroglobulin抗体ならびに抗microsome抗体の両者が共存するものが56例中55例、98.2%に達する結果となる。甲状腺機能亢進症においても同様の傾向がみられた。また悪性甲状腺腫、単純性甲状腺腫にも低率ながら自己抗体が証明されるが、これらの場合には濾胞内のみのみみられるものが多く、慢性甲状腺炎ならびに甲状腺機能亢進症とはや、趣を異にしている。

### C 血中甲状腺自己抗体と甲状腺の組織学的変化

慢性甲状腺炎の病因として、血中の自己抗体が重要な役割を果たすとすれば、血中自己抗体と

表 6 各種甲状腺疾患の血清による蛍光発生部位

	濾胞内と 上皮細胞内	濾胞内及び 上皮細胞内 と間質の一部	濾胞内 のみ	上皮細胞 内のみ
慢性 甲状腺炎 56例	35例	20例		1例
悪性 甲状腺腫 4例	1例	1例	2例	
単純性 甲状腺腫 3例	1例		2例	
甲状腺 機能亢進症 16例	12例	4例		

表 7 慢性甲状腺炎の組織学的変化と抗thyroglobulin抗体価

		抗 体 価 ( × 25 )							
		(-)	4 <sup>1</sup>	4 <sup>2</sup>	4 <sup>3</sup>	4 <sup>4</sup>	4 <sup>5</sup>	4 <sup>6</sup>	4 <sup>7</sup>
濾胞上の好酸性化	+	4	1	1	1	3		2	13
	-	5	2	2		1	1		2
間質のリンパ球浸潤	+	2		2		1		1	10
	-	7	2	1	1	3	1	1	4
リンパ濾胞の形成	+		1						1
	-	2		2	1			1	3
間質結合織の増殖	+	2	2	1		3		1	8
	-	5	1			1	1		4
	+								1
	-	1	2		1			1	8
	+	5	1	2		3	1	1	6
	-	3		1		1			

甲状腺の組織学的変化との間にはなんらかの関係が認められることが推測される。しかし、この点に関してHall<sup>29)</sup>は、慢性甲状腺炎において組織学的変化を引き起す因子は血中に証明される体液性の抗体ではなく、むしろリンパ球系細胞により担架されて抗原組織に到達する細胞付着性抗体であると考えており、自己抗体の陽性率や自己抗体の抗体価が必ずしも甲状腺組織に対する障害の強さと一致しないと主

張している。またBlackburn<sup>30)</sup>も同様の見解を述べている。

そこで野村<sup>31)</sup>は慢性甲状腺炎の組織学的変化の程度を、濾胞上皮の好酸性化、間質のリンパ球浸潤、リンパ濾胞の形成、間質結合織の増殖の4項目からそれぞれ数段階に分類して、前述のTTならびにMTの成績と比較検討した。まず抗thyroglobulin抗体価との関係を見ると、表7に示すごとく濾胞上皮の好

表 8 慢性甲状腺炎の組織学的変化と抗microsome抗体価

		抗 体 価 ( × 25 )							
		(-)	4 <sup>1</sup>	4 <sup>2</sup>	4 <sup>3</sup>	4 <sup>4</sup>	4 <sup>5</sup>	4 <sup>6</sup>	4 <sup>7</sup>
濾胞上の好酸性化	+	1			1	3	3	1	16
	-	2	1	1	2	2	2	1	2
間質のリンパ球浸潤	+	2		1		1		1	11
	-	1	1		2	4	5	1	6
リンパ濾胞の形成	+			1	1	1		1	5
	-	1			1	2	4	1	8
間質結合織の増殖	+	2	1		1	2	1		5
	+								1
	+		1		1	1			10
	-	1		1	1	3	4	2	7
	+	2			1	1	1		
	-								

酸性化、間質のリンパ球浸潤、間質結合織の増殖などの組織変化と抗thyroglobulin抗体価とはほぼ平行するごとくである。また抗microsome抗体価との関係を見ると、表8に示すごとく濾胞上皮の好酸性化ならびに間質結合織の増殖の2つの組織変化と抗microsome抗体価とは平行関係にあることがわかった。すなわち、慢性甲状腺炎の組織変化のうちでとくに重要な所見である濾胞上皮細胞の好酸性化すなわち変性と間質のリンパ球浸潤、結合織の増殖などは明らかに血中甲状腺自己抗体と密接な関連を有し、したがって血中の自己抗体は甲状腺の組織傷害に対して病因の一端をになっているものと推測される。

### III 電顕像よりみた自己免疫理論

慢性甲状腺炎の光顕像は冒頭に述べたごとくであるが、電顕像に関する報告は未だすくない。広瀬<sup>(31)</sup>は本症について電顕的な観察を行ない、つぎのごとき結論を得た。

すなわち、慢性甲状腺炎における濾胞上皮細胞の変化の主体は細胞質の変性であって、しかも、その一次的变化はmitochondriaの増加ならびにmito-

chondriaとendoplasmic reticulumとの間の構造崩壊である。これらの所見は細胞成分の放出を推測させ、自己免疫現象の成立を示唆するものである。また、リンパ球、プラズマ球などが濾胞基底膜を破り、濾胞上皮細胞内へ侵入する像がみられ(図1、図2)、濾胞内にはそのほか貪食細胞、白血球などの侵入がみられる。ことにリンパ球は小突起を形成して濾胞上皮の細胞小器官と接しており、また上皮細胞の胞体内には侵入細胞のものと思われる突起のみをみるのが稀でない。Irvine<sup>(26)</sup>も電顕像において侵入細胞、とくにリンパ球やプラズマ球の態度を免疫学的立場から重視している。以上の所見は細胞付着性抗体cell-bound antibodyによる自己免疫の発生機序に対して解明への一助となるものと考えられる。

### IV 血中甲状腺自己抗体の働きと意義

さきに述べたごとく、慢性甲状腺炎患者の血中に抗thyroglobulin抗体が発見された当初は、この抗体が甲状腺内のthyroglobulinと結合して甲状腺に組織学的傷害をもたらし、その結果さらに多量のthyroglobulinが漏出して自己抗体の産生を促進し、

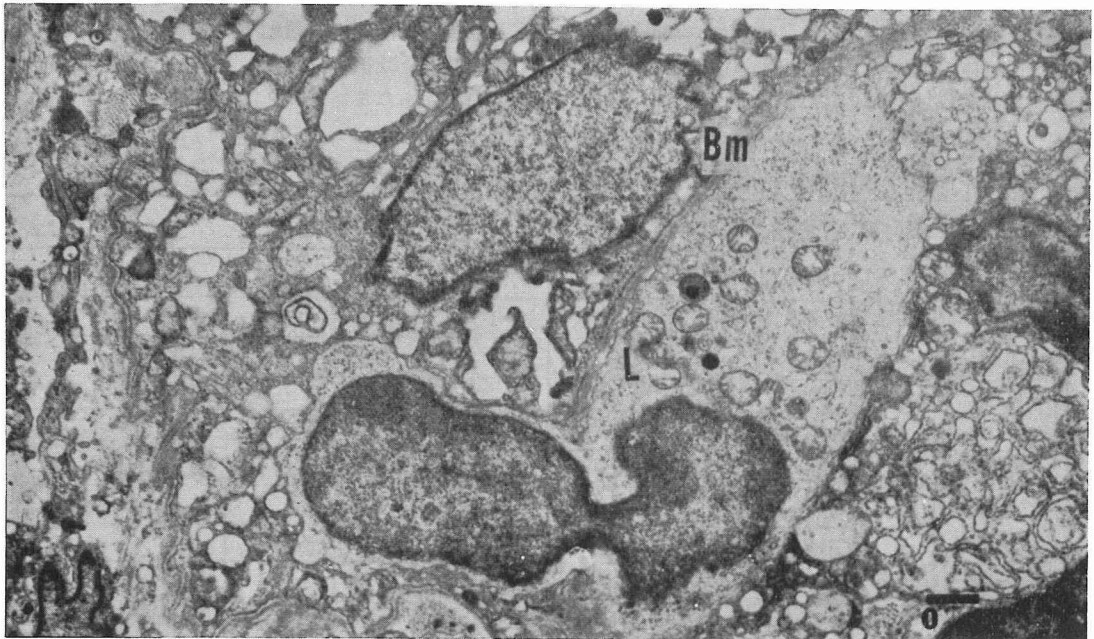


図 1 侵入細胞の基底膜貫通像(1)  
L：リンパ球、Bm：基底膜

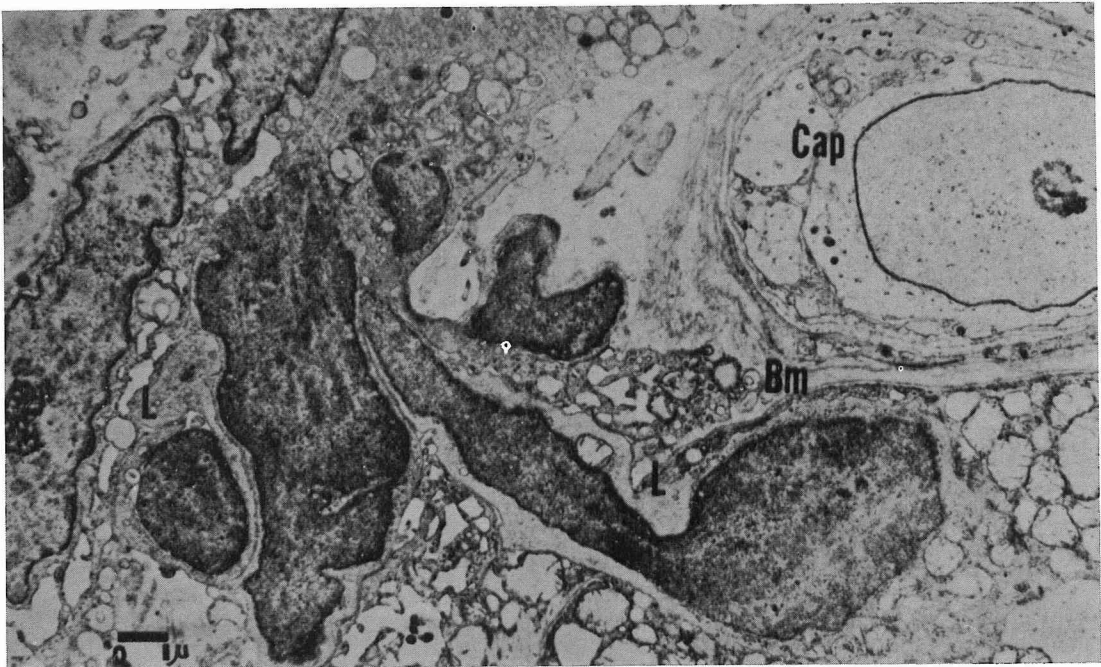


図 2 侵入細胞の基底膜貫通像(2)

このような悪循環によって慢性甲状腺炎が進行すると考えられた。しかし、血中の甲状腺自己抗体は単一ではなく数種のもが存在することが明らかとなり、しかもこれらの抗体は慢性甲状腺炎患者に特異的に検出されるものではなく、他の甲状腺疾患、たとえば甲状腺機能亢進症や甲状腺癌の患者においても検出されることが実証された。したがって、血中の甲状腺自己抗体は慢性甲状腺炎の病因として最初に考えられたとき意義に疑問がもたれるようになった。その後Woolnerら<sup>(6)</sup>の研究によって慢性甲状腺炎に対する病理組織学的解釈が広義にとられるようになってから、慢性甲状腺炎以外の甲状腺疾患の甲状腺においても、慢性甲状腺炎の一型である散在性甲状腺炎focal thyroiditisがしばしば合併することが明らかとなり、このような散在性甲状腺炎をともなった甲状腺疾患ではその患者血清中に甲状腺自己抗体が検出されることが多くの人によって明らかにされた。

一方、甲状腺自己抗体の分析が進歩するにつれて、甲状腺組織に対して傷害作用を有するものは抗thyroglobulin抗体ではなく、むしろ抗microsome抗体であろうと考えられるようになった。<sup>(2)</sup>しかし血中

に証明される体液性抗体にはそれだけでは傷害作用がなく、なんらかの補助的処理を必要とするようで、Pulvertaft<sup>(32)</sup>の実験においても甲状腺組織をあらかじめトリプシンで処理し、濾胞上皮細胞を遊離状にしたときに、はじめて傷害作用の起ることが認められている。

ところがまた、1961年Felix - Davies<sup>(33)</sup>はホルモットを用いた実験的研究によって、甲状腺組織に対して傷害作用を有するものは体液性抗体ではなく、リンパ系細胞に担架された細胞附着性抗体であろうと主張している。今日細胞附着性抗体についてはなお問題があるが、もしこれが事実とすれば広瀬<sup>(31)</sup>、Irvine<sup>(26)</sup>らが電顕像において認めた侵入細胞の所見はこれを支持する一つの根拠になり得るものと考えられる。

それでは、血中に検出された甲状腺自己抗体はいかなる意義を有するかという点に帰着するが、血中甲状腺自己抗体の存在は生体内において甲状腺に対する自己免疫現象が起っているということを実証するものであり、この自己抗体の強さは病勢の進行を示唆する一つの証左になるものと考えられる。

## むすび

慢性甲状腺炎が橋本氏により記載されて以来60年近くになるが、ようやくその病因の解明の端緒が得られたところである。現在自己免疫疾患と考えられるものは数多くあるが、慢性甲状腺炎はその中では最も確実なものの一つであろうと考えられる。

## 文 献

- (1) Hashimoto, H. : Zur Kenntnis der Lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma lymphomatosa), Arch. f. Klin. Chir., 97, 219—248, 1912
- (2) Ewing, J. : Neoplastic Diseases (3rd ed.), pp. 962, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1928
- (3) Heyd, C. G. : Riedel's Struma : Benign granuloma of the thyroid, Surg. Clin. N. Amer., 9, 493—513, 1929
- (4) Graham, A. & McCullagh, E. P. : Atrophy and fibrosis associated with lymphoid tissue in the thyroid. Struma lymphomatosa (Hashimoto), Arch. Surg., 22, 548—567, 1931
- (5) Joll, C. A. : The pathology, diagnosis and treatment of Hashimoto's disease (Struma lymphomatosa), Brit. J. Surg., 27, 351—389, 1939
- (6) Woolner, L. B., McConahey, W. M. & Bears, O. H. : Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) and related thyroidal disorders, J. Clin. Endocr., 19, 53—57, 1959
- (7) Marshall, S. F. & Meissner, W. A. : Struma Lymphomatosa (Hashimoto's Disease); Ann. Surg., 141, 737—746, 1955
- (8) 飯田太 : 甲状腺炎に関する研究 第2編 橋本氏甲状腺腫に就て, 日外会誌, 59, 1749—1759, 1959
- (9) Schilling, J. A. : Struma lymphomatosa, struma fibrosa and thyroiditis, Surg. Gynec. Obst., 81, 533—550, 1945
- (10) McCarrison, R. : Brit. M. J., 1, 5—6, 1929
- (11) Parmley, C. C. : Arch. Surg., 53, 190, 1946
- (12) Statland, H., Wasserman, M. M. & Vickery, A. L. : Struma lymphomatosa (Hashimoto's struma), Arch. Int. Med., 88, 659—678, 1951
- (13) Fromm, G. A. : Rev. Assoc. med. argent., 67, 172, 1953
- (14) Cooke, R. T. & Wilder, E. : Hashimoto's struma lymphomatosa, Lancet, 1, 984—985, 1954
- (15) Skillern, P. G., Crile, G. Jr., McCullagh, E. P., Hazzard, J. B., Lewis, L. A. & Brown, H. : Struma lymphomatosa: Primary thyroid failure with compensatory thyroid enlargement, J. Clin. Endocr., 16, 35—54, 1956
- (16) Roitt, I. M., Doniach, D., Campbell, P. N. & Hudson, R. V. : Auto-antibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goiter), Lancet, 2, 820—821, 1956
- (17) Witebsky, E., Rose, N. R. & Shulman, S. : Studies on organ specificity I. The serological specificity of thyroid extracts, J. Immunol., 75, 269—281, 1955
- (18) Rose, N. R. & Witebsky, E. : Studies on organ specificity V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts, J. Immunol., 76, 417—427, 1956
- (19) 野村節夫 : 慢性甲状腺炎の血清蛋白異常と血中甲状腺自己抗体に関する研究, 信州医誌, 18, 336—364, 1969
- (20) Kriss, J. P., Pleshakov, V. & Chien, J. R. : Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema, J. Clin. Endocr., 24, 1005—1028, 1964
- (21) McKenzie, J. M. : Review : Pathogenesis of Graves' disease: Role of the long-acting thyroid stimulator, J. Clin. Endocr., 25, 424—431, 1965
- (22) Mackey, I. R. & Burnet, F. M. : Autoimmune Disease, Charles C. Thomas publisher, Springfield, 1963



- (23) Trotter, W. R. : Proc. roy. Soc. Med., 50, 961, 1957
- (24) Roitt, I. M. & Doniach, D. : Human auto-immune thyroiditis : serological studies, Lancet, 2, 1027-1033, 1958
- (25) Belyavin, G. & Trotter, W. R. : Investigations of thyroid antigens reacting with Hashimoto sera. Evidence for an antigen other than thyroglobulin, Lancet, 1, 648-652, 1959
- (26) Irvine, W. J. : The thyroid and its diseases, pp. 130, Eds. Mason, A. S., Pitman medical publishing, London, 1963
- (27) Doniach, D. & Roitt, I. M. : Auto-immunity in Hashimoto's disease and its implications, J. Clin. Endocr., 17, 1293-1304, 1957
- (28) 張 洛禹 : 螢光抗体法による慢性甲状腺炎の免疫学的研究, 信州医誌, 18, 1381-1393, 1969
- (29) Hall, R. : Immunological aspects of thyroid function, New Engl. J. Med., 266, 1204-1211, 1962
- (30) Blackburn, G. : Guy's Hosp. Rep. Lond., 110, 379, 1961
- (31) 広瀬義明 : 橋本氏病の電子顕微鏡的研究, 信州医誌, 17, 377-406, 1968
- (32) Pulvertaft, R. V. : Brit. J. exp. Path., 42, 496, 1962
- (33) Felix-Davies, D. : Autoimmunisation in subacute thyroiditis Associated with evidence of infection by mumps virus, Lancet, 1, 880-883, 1958

(1971. 6. 15 受稿)