バセドウ病の治療後における T_3 抑制 試験前後の末梢ホルモン動態について

九州大学心療内科

玉井 一, 末松 弘行, 江崎 正博,
黒川 順夫, 青木 宏之

隈病院

隈 寛二, 松塚 文夫, 宮内 昭

Changes in serum T_3 , T_4 and TSH before and after the T_3 -suppression
test in patients treated for Graves' disease

Hajime TAMAI, Hiroyuki SUEMATSU, Masahiro ESAKI,
Nobuo KURAKAWA, Hiroyuki AOKI*,
Kanji KUMA, Fumio MATSUZAKA, and Akira MIYAUCHI**

Department of psychosomatic Medicine,
Faculty of Medicine Kyushu University
Fukuoka*, Kuma Hospital, Kobe**

It is well-known that thyroidal ^{131}I -uptake is not suppressed by the T_3 -suppression test in Graves' disease. However, it has not been elucidated whether serum TSH is suppressed or not. As the basal level of TSH in Graves' disease is generally very low, a comparison of TSH levels before and after the T_3 -suppression test is difficult. An investigation was made of changes in serum T_3 , T_4 , TSH before and after the T_3 -suppression test in patients treated for Graves' disease (Group I non suppressed patients whose TSH decreased after the suppression test, Group II suppressed patients, Group III non suppressed patients in whom a TSH decrease after the suppression test was not confirmed). After daily administration of 75 γ of T_3 for 8 days, serum TSH was significantly reduced from $16.5 \pm 2.7 \mu\text{U/ml}$ (mean $\pm$ SE) to $0.6 \pm 0.3 \mu\text{U/ml}$ in Group I, whereas thyroidal ^{131}I -uptake was not suppressed ($26.4 \pm 3.7\%$ before; $26.6 \pm 3.4\%$ after). Immediately after the suppression test serum T_4 did not show a significant decrease in non-suppressed patients (Group I, III), but in suppressed patients (Group II) serum T_4 was significantly reduced from $8.6 \pm 0.3 \mu\text{g/dl}$ to $6.7 \pm 0.5 \mu\text{g/dl}$.

The conclusions were as follows:

1. The non-suppressibility of ^{131}I -uptake may be due to thyroidal autonomy or the

existence of thyroid stimulators other than TSH.

2. In general, during recovery from Graves' disease the secretion of pituitary TSH occurs earlier than the suppression of the thyroidal gland.

3. It is suggested, that to evaluate the T₃ suppression test, reduction of serum T₄ is a more useful indicator than changes in 24-hr thyroidal ¹³¹I-uptake.

結 言

下垂体前葉に甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone, TSH）の存在する事がSmithに²⁵よりはじめて報告されたが、測定はもっぱら生物学的検定であるために、その測定感度が低く、血中TSHの僅かな変化を充分にとらえる事はできなかった。ところが1967年Odell¹⁰らによってradioimmunoassayが開発され微量の血中TSHの測定が可能となった。さらにShally⁹、Guillemin⁴らによりTSH放出ホルモン（thyrotropin releasing hormone, TRH）が合成されて以来、TRH試験が下垂体のTSH分泌予備能や、その分泌機序を知る上に有用な方法として、臨床的にも多く用いられてきている^{8, 26, 27}。一方T₃抑制試験がバセドウ病の診断、あるいは治癒判定に有用である事が確められている^{6, 11, 12}。われわれはバセドウ病患者の治療（手術療法、¹³¹I療法、抗甲状腺剤療法）後にTRH試験とT₃抑制試験をおこなったところ、T₃抑制試験前のresting TSHが高値を示しながらtriiodothyronineで¹³¹I摂取率が抑制されない7例を見出したため、この群と他のバセドウ病患者の治療後でT₃抑制試験に抑制された群やresting TSHが正常又は低値で抑制されなかった群との間の末梢甲状腺ホルモンや、¹³¹I摂取率等を比較し、間脳—下垂体—甲状腺系の治癒過程について検討を加えた。

対象及び方法

1. 対 象

対象はバセドウ病の治療後1年～3年（手術療法13例、¹³¹I療法16例、抗甲状腺剤療法21例）の患者50例と、慢性甲状腺炎の6例、計56例である。これらをTable 1に示すように、バセドウ病の治療後の患者でresting TSHが高いにもかかわらずT₃抑制試験で¹³¹I摂取率が抑制されなかった群をI群、resting TSHのいかにかわらずT₃抑制試験で抑制された群をII群、resting TSHは正常あるいは低値であるが抑制されなかった群をIII群、さらにI群とよく似た末梢ホルモン状態を呈した慢性甲状腺炎の症例をIV群と分類した。

Table 1 Subjects No. of patients

Group I	Non-suppressed patients (treated Graves' disease) whose TSH decreased after T ₃ suppression test.	7
II	Suppressed patients with treated Graves' disease.	18
III	Non-suppressed patients (treated Graves' disease) in whom a TSH decrease after the suppression test was not confirmed.	25
IV	Chronic thyroiditis patients who showed TSH increase.	6
Total		56

2. 甲状腺機能検査とTSHについて

甲状腺機能検査としては血中 T_3 , T_4 はRIA kit(Dinabot社)を使用し, duplicate で同時測定した. TSHはNIHより供給された抗血清および標識用TSHを用い, ダイナボット社よりの NaI^{125} でラベルし, human pituitary thyrotropic hormone (68/38) を standard として二抗体法により radioimmunoassay にて duplicate の同時測定をした. なお, 測定不能値は統計処理上では0とした.

3. TRH試験

パセドウ病治療後患者50例中38例に合成TRH(田辺製薬社製) 500 μ gを単回静注し前, 15分, 30分, 60分, 90分に採血し, それぞれのTSHを測定した. そしてTSHの前値が2 μ U/ml以下で頂値が6.2 μ U/ml以上, あるいは前値と頂値の差が5 μ U/ml以上をTRH反応陽性とした²⁵. またTSHの頂値が35 μ U/ml以上を示すものや60分以後にあるものをそれぞれ過剰反応, 遅延反応とした.

4. T_3 抑制試験

約2週間のヨード制限を行い, ^{131}I を15~25 μ Ci投与後, 甲状腺の24時間摂取率を測定し triiodothyronine(T_3) 75rを8日間投与し, 甲状腺残留 ^{131}I を測定した後, 再度 ^{131}I を15~25 μ Ci投与して, その24時間摂取率が前値の1/2以下になったもの, あるいは前値が既に低い場合はその60%以下になったものを T_3 抑制試験陽性とした^{13, 26}.

成 績

1. I群における T_3 抑制試験前後の末梢ホルモンと ^{131}I 摂取率について

Table 2に示したように, 軽度のhypothyroid stateにあるS,N例を除き, 他の6例は T_4 , T_3 共に正常であるがresting TSH levelがやや高値であった. しかしFig. 1にみるごとく T_3 75 γ 8日間投与により, 末梢 T_3 は明らかに上昇し, 血中TSHも $16.47 \pm 2.74 \mu$ U/ml(mean $\pm$ SE)より $0.64 \pm 0.31 \mu$ U/mlに $P < 0.001$ 水準で抑制されているにもかかわらず, ^{131}I 摂取率は T_3 抑制試験の前後で, 全く不変であった.

Table 2 Serum TSH, T_4 , T_3 and ^{131}I -uptake before and after suppression test in non-suppressed patients.

CASE	TSH(μ U/ml)		T_4 (μ g/dl)		T_3 (ng/ml)		^{131}I -UPT(%)	
	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.
S.H. 24y(♀)	12.9	0.5	9.0	7.2	1.20	3.00	26.0	23.6
K.K. 33y(♀)	12.7	0	8.0	6.0	1.02	1.80	12.5	15.1
G.N. 36y(♂)	18.9	2.5	7.1	6.5	0.94	1.20	25.9	24.6
S.N. 42y(♂)	32.6	0	4.0	4.1	0.73	2.25	17.0	17.4
M.T. 51y(♀)	10.0	1.0	7.2	7.0	1.08	2.86	31.8	32.3
Y.Y. 50y(♀)	17.3	0.5	14.9	13.0	1.30	2.20	45.0	43.5
H.G. 29y(♀)	10.9	0	8.1	10.4	1.34	3.50	26.8	29.6
mean $\pm$ SE	16.47 ± 2.74	0.64 ± 0.31 ***	8.33 ± 1.15	7.74 ± 1.04 ^{NS}	1.08 ± 0.08	2.40 ± 0.27 ***	26.43 ± 3.66	26.59 ± 3.37 ^{NS}

*** $p < 0.001$

2. 各群間における T_3 抑制試験前後の血中TSH値の動態について (Fig. 2)

T_3 抑制試験で ^{131}I 摂取率が抑制されるかされないかにかかわらず血中TSHはそれぞれI群では $16.47 \pm 2.74 \mu$ U/ml(mean $\pm$ SE)から $0.64 \pm 0.31 \mu$ U/mlに, II群では $11.23 \pm 4.83 \mu$ U/mlから $0.66 \pm 0.3 \mu$ U/mlに, IV群では $35.47 \pm 9.61 \mu$ U/mlから $1.52 \pm 0.58 \mu$ U/mlに有意に減少している. ただIII群ではresting TSH が低

値であるため T_3 抑制試験で TSH の減少を確認できなかった。また T_3 抑制試験前の resting TSH は、 T_3 抑制試験で ^{131}I 摂取率が抑制されないにもかかわらず resting TSH の高い I 群と抑制された II 群間には有意差を認めなかったが、TSH の減少を確認できなかった III 群の TSH 前値に対しては I 群、II 群ともに有意に高値であった。

Fig. 1 Changes in T_3 , ^{131}I -uptake and TSH after suppression test in non-suppressed patients whose TSH decreased.

3. 各群間における T_3 抑制試験前後の ^{131}I 摂取率について

Fig. 3 に示すように、I 群と III 群は T_3 抑制試験とともに抑制されなかったが、抑制試験後の ^{131}I 摂取率はそれぞれ $26.59 \pm 3.37\%$ (mean $\pm$ SE), $35.54 \pm 2.39\%$ で両者間には $p < 0.05$ 水準で有意差があった。また T_3 で抑制された II 群の抑制試験後の ^{131}I 摂取率 $7.35 \pm 1.16\%$ に対して I 群のそれは $P < 0.001$ 水準で有意に高かった。

4. 各群間における T_3 抑制試験前後の血中 T_4 値について (Fig. 4)

T_3 で抑制されなかった I 群と III 群の血中 T_4 は前値が $8.33 \pm 1.15 \mu\text{g/dl}$ (mean $\pm$ SE) と $9.92 \pm 0.38 \mu\text{g/dl}$ で後値のそれらは $7.74 \pm 1.04 \mu\text{g/dl}$, $9.59 \pm 0.48 \mu\text{g/dl}$ であり、減少傾向は認めたが、有意差はなかった。これらに対し、 T_3 で抑制された II 群と IV 群の血中 T_4 は前値が $8.61 \pm 0.38 \mu\text{g/dl}$, $5.78 \pm 0.19 \mu\text{g/dl}$ で後値は $6.69 \pm 0.52 \mu\text{g/dl}$, $3.48 \pm 0.3 \mu\text{g/dl}$ となりそれぞれ $p < 0.01$, $p < 0.001$, 水準で有意差を認めた。また I 群と II 群の T_4 の前値の間には有意差はなかったが II 群と III 群ではそれらの T_4 の前値の間に有意差があり、同様に T_4 の後値も I 群と II 群間には有意差がなく、II 群と III 群間では有意差を認めた。

Fig. 2 Serum TSH before & after suppression test.

Fig. 3 ^{131}I -uptake before & after suppression test.

Fig. 4 Serum T_4 before & after suppression test in each group.

5. 各群間における T_3 抑制試験前後の血中 T_3 値について (Fig. 5)

I, II, III, IV 群の T_3 の前値はそれぞれ $1.08 \pm 0.08 \text{ ng/ml}$ (mean $\pm$ SE), $1.06 \pm 0.06 \text{ ng/ml}$, $1.25 \pm 0.06 \text{ ng/ml}$, $0.97 \pm 0.04 \text{ ng/ml}$ であり T_3 の後値は $2.40 \pm 0.27 \text{ ng/ml}$, $2.46 \pm 0.17 \text{ ng/ml}$, $2.83 \pm 0.16 \text{ ng/ml}$, $2.72 \pm 0.36 \text{ ng/ml}$ で当然の事ながら前値に比して有意に上昇を示したが, I 群と II 群, I 群と III 群の T_3 の前値間には有意差がなかった. T_3 で抑制された II 群と抑制されなかった III 群間の T_3 の前値では $p < 0.05$ 水準で III 群の方が有意に高かった.

6. I, II, III 群における TRH 試験について

Table 3 はバセドウ病治療後の患者 50 例中 38 例に TRH テストを施行した結果である. I 群では 5 例とも過剰反応を示し, II 群では resting TSH が高値を示した 4 例が過剰反応を呈した. T_3 に抑制されなかった III 群では当然の事ながら hypo, or no response が多数を占めた.

7. 慢性甲状腺炎における T_3 抑制試験前後の末梢ホルモン動態について

Table 4 に示したように一応 euthyroid でありながら resting TSH が高く, 全く Group I によく似た末梢ホルモン動態を示す 6 例であるが T_3 抑制試験で抑制され, T_4 の後値が前値に比して有意に減少した点で I 群とは異っていた.

Fig. 5 Serum T_3 before & after suppression test in each group.

Table 3 No. of positive responders to TRH after treatment.

Group I	5/7	5: hyper-response
II	12/18	4: hyper-response 6: normal response 2: hypo or no response
III	21/25	3: hyper-response 5: normal response 13: hypo or no response

Table 4 Serum TSH, T_4 , T_3 and ^{131}I -uptake before and after suppression test in patients with chronic thyroiditis.

CASE	TSH (μ U/ml)		T_4 (μ g/dl)		T_3 (ng/ml)		^{131}I -UPT (%)	
	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.
S.Y, 52y (♀)	56.4	3.1	5.9	2.9	0.82	1.80	51.8	12.5
K.H, 48y (♀)	31.4	3.5	5.6	3.4	0.94	4.00	52.0	13.8
M.N, 62y (♀)	10.0	0	5.8	4.8	1.20	3.80	60.9	2.5
T.S, 47y (♀)	16.5	2.0	5.8	4.0	1.02	2.10	49.4	10.2
H.S, 63y (♀)	22.0	0.5	6.6	3.2	0.96	1.98	52.3	17.4
Y.K, 42y (♂)	76.5	0	5.0	2.6	0.88	2.64	45.6	13.6
mean $\pm$ SE	35.47 $\pm$ 9.61	1.52 $\pm$ 0.56**	5.78 $\pm$ 0.19	3.48 $\pm$ 0.30***	0.97 $\pm$ 0.04	2.72 $\pm$ 0.36***	52.0 $\pm$ 1.88	11.67 $\pm$ 1.89***

** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

考 按

正常者の甲状腺機能は下垂体よりの甲状腺刺激ホルモン (TSH) を介して調節されており, 甲状腺ホルモンの投与による ^{131}I 摂取率の低下は, 間脳-下垂体-甲状腺系を介して起るものと考えられている^③. その negative feedback の乱れを証するものとして, T_3 抑制試験が従来有用とされている^④. バセドウ病では T_3 抑制試験で ^{131}I 摂取率は抑制されないが, 血中 TSH 値が抑制されるかどうかは, 一般にその基礎値が低いので T_3 抑制試験前後での比較が困難であるため確認されていない. そこで著者らは手術ないしはアイソトープ療法によって治療を受け resting TSH がや、高値を示しながら, いまだ ^{131}I 摂取率は抑制されない症例を中心に, T_3 抑制試験で抑制された症例や, resting TSH が正常又は低値で抑制されなかった症例の T_3 抑制試験前後での末梢ホルモン動態について種々検討を加えた.

まず resting TSH がや、高値を示した I 群において T_3 , 75 γ を 8 日間投与したところ, 末梢の T_3 値は充分に上昇したのにつれて, 血中 TSH 値はほとんど完全に抑制したにもかかわらず, ^{131}I 摂取率は前値 $26.43 \pm 3.66\%$ (mean $\pm$ SE) に比べて後値は $26.59 \pm 3.37\%$ で全く抑制されていなかった^⑤. ここで, I 群の ^{131}I 摂取率前値は T_3 で抑制された II 群の値 ($28.05 \pm 3.7\%$) と差はないが後値は I 群の $26.59 \pm 3.37\%$ に比し, II 群では $7.35 \pm 1.16\%$ と $p < 0.001$ 水準で低値を示していた. この事実より I 群の非抑制性が無機ヨードの contamination によるものではない事が示唆される. さて T_3 抑制試験において甲状腺機能が抑制されないばあいの機序としては T_3 によって下垂体 TSH の分泌が充分に抑制されないのか, あるいは TSH の抑制がおこっても甲状腺が自動性をもつか, または LATS のような TSH 以外の刺激物質で甲状腺が刺激されているばあいが考えられるが, この I 群の TSH は明らかな減少を示しており, 甲状腺機能の抑制には無関係のようである. 著者らの測定した TSH は radioimmunoassay によるものであり biological に充分な作用をもつものであるかどうかは問題があるが, 宮井らの報告^⑥ によると radioimmunoassay による TSH と McKenzie の bioassay で測定した TSH の値はほぼ平行したと述べており, 一応 radioimmunoassay による TSH の減少は, biological にも減少したと考えてもいいようである.

したがってこの I 群においては T_3 により抑制される TSH も充分分泌されているが力関係において LATS, その他の刺激物質がやや有位の状態と考えられる. この点に関して, 栗原^⑦ は治療後機能正常または低下となった症例の血中甲状腺刺激物質の活性は, たとえ LATS 反応を示していても抗 TSH 血清を添加する事により LATS と混在していた TSH の活性が中和された事から TSH も分泌されている事を示している. 福地^⑧

らはTRH 負荷などの成績からLATSの活性が高値を持続していても治療により血中ホルモンレベルが改善すると下垂体TSH分泌が正常化する事を確めている。またAdams^①, Sakagami^②, 仁瓶^③らはLATS陽性のバセドウ病例にT₃を投与してLATS活性に変動がみられなかったと報告しており、満間^④はバセドウ病においてT₃投与後¹³¹I摂取率に変動の見られない事実や、¹³¹I治療後に正常の抑制率を示した例のLATS が全例陰性であった事実よりT₃抑制率にLATSの関与を否定する事が出来ないと述べている。Carneiro^⑤は血清濃縮によりバセドウ病全例にLATSが見出されるかも知れないと報告している。また栗原^⑥はLATS陰性のバセドウ病6例中、血清濃縮により4例は明らかなLATS反応を、2例に弱いLATS 反応を認めた。一方未治療バセドウ病のLATS出現率は報告者によりまちまちであるが、全例には出現しないとの報告も多く、満間は未治療バセドウ病の40.2%にLATSを見出したにすぎずLATS陽性例のT₃抑制率や陰性例のT₃抑制率に差のないことを認めており、この疾患の低T₃抑制率をLATSの関与の結果のみとする事は困難であるとしている^⑦。しかしながらバセドウ病においてはTSH以外の甲状腺刺激物質としては、LATS^②のほかにLATS protector^⑧やTSI^⑨、あるいはHTACS^⑩などの存在が報告されており、これらにより甲状腺調節機構が破綻していると考えられる。また、甲状腺が何らかの機序により自動性をもっているためTSHが抑制されても¹³¹I摂取率の抑制がおこらないという可能性も否定できない。

つぎに各群間の¹³¹I摂取率の後値とTSHの前値に着目してみると、まずI群とIII群間の¹³¹I摂取率の後値は $p < 0.05$ 、I群とII群間では $p < 0.001$ 水準で有意差を認め、TSHの前値は、I群とIII群間とII群とIII群間に有意差をみるが、I群とII群間では有意差がない事実よりresting TSH がや、高値でありながらT₃で¹³¹I摂取率が抑制されないI群は、¹³¹I摂取率が抑制されるいわゆる治癒したと考えられるII群と、末梢ホルモンレベルではeuthyroidの状態であるがresting TSHが低く¹³¹I摂取率が抑制されないIII群との中間位にあり、I群ではTSHは充分分泌されているが甲状腺は未だLATS、その他の甲状腺刺激物質よりの拘束を離れてTSHによる支配をうけているとは考えられず、力関係において現時点ではや、LATS、その他の刺激物質が優り、近い将来にはTSHに支配されるようになるものと推察される。これに関してはAdams^①がバセドウ病患者が治療後正常者と同様T₃で抑制されるのは、LATSが消失し、甲状腺機能が再びTSH によって調節されるためだろうと推論している。

つぎに一応治癒したと思われるII群の血中T₃前値は、euthyroid rangeにあるが未だ治癒していないと思われるIII群に比して有意に低く、治癒過程にあるI群とII群間では有意差がなく、T₃投与後はI、II、III群とも明らかに上昇していた。この時点での血中T₄をみるとT₄の前値ではT₃と同様I群とII群間に有意差はないがII群とIII群間には有意差を認めた。またII群においてのみ前値に比して後値が有意に抑制されていたが未治癒のIII群、治癒過程の一時期にあるI群では減少傾向にあるものの有意差は認められなかった。すなわち¹³¹I摂取率も充分抑制される、つまりnegative feedback が完全に元に復した症例では血中T₄の有意な抑制がみられた。Duick^⑪らはT₃100 γ を5週間15人の正常人に服用させたところT₄は1週間で8.9 μ g/dl から4.7 μ g/dlに減少したが、その後のT₄減少率は低下した事を報告している。この血中T₄の抑制は無機ヨードのcontaminationが¹³¹I摂取率に及ぼすほど強くないので、T₃抑制試験の判定のために¹³¹I摂取率の代りとしてより有用である事が示唆された。またTSHの上昇やT₃抑制性にはT₄ともどもT₃も関係の深い事がわかった。

つぎにTRHに対する反応性をみるとIII群ではその大半が低反応でI群になるとTRH を施行した5例が過剰反応を示し、II群では約半数が正常反応になっている。一般的な傾向としては特に手術例などでは低反応→過剰反応→正常反応へのpatternをとる例が多いようである。したがって治癒過程では下垂体でのTSH分泌能の回復が甲状腺レベルでのT₃による抑制性の回復より先のようなのである。

最後にI群とほとんどよく似た末梢ホルモン動態を示し、たゞT₃による¹³¹I摂取率の抑制性のみが異っている慢性甲状腺炎6例のIV群とI群を比較してみると、TSHは両者ともT₃で明らかに抑制されるが、血中T₄

は I 群では有意な減少はみなかったのに IV 群では $p < 0.001$ 水準で有意に減少していた。つまり IV 群では ^{131}I 摂取の抑制性も T_4 の減少も TSH の抑制によって生じ、甲状腺機能は TSH に dependent であるが I 群では未だその状態に復していない。つまりバセドウ病の治療中における T_3 非抑制性は、慢性甲状腺炎と比較した場合、血中甲状腺ホルモンレベルのみに規定されるものではないことがわかる。しかしバセドウ病の治療経過中には T_3 抑制性は血中甲状腺ホルモンレベルとの関係が深い事が示唆された。

結 語

バセドウ病の治療後の患者に T_3 抑制試験を行い、その前後の末梢ホルモン動態を検討して以下の結論をえた。

1. バセドウ病患者の ^{131}I 摂取率における T_3 非抑制性は TSH 以外の因子による事が示唆された。
2. バセドウ病の治療過程では下垂体の TSH 分泌能の回復が甲状腺の T_3 抑制性の正常化より先である。
3. T_3 抑制試験の際に ^{131}I 摂取率の減少で判定するかわりに無機ヨードの contamination の影響の少ない血中 T_4 の減少で判定できる事が示唆された。
4. resting TSH の上昇や T_3 による抑制性は T_4 とともに T_3 の関係が深い事が示唆された。
5. バセドウ病の治療中における T_3 非抑制性は血中甲状腺ホルモンレベルとの関係が強いがこれのみに規定されるものではない。

本論文の要旨は第49回日本内分泌総会にて発表した。

稿を終るにあたり、TRH を提供された田辺製薬およびラベル用 TSH ならびに TSH 抗体を提供された NIH に謝意を表する。また当教室研究助手、神戸典子、西岡恵理子両嬢の技術的援助に感謝する。
(池見西次郎教授のご校閲に深謝いたします。)

文 献

- 1) Adams, D.D.: Brit. Med. J., 1: 1015-1019, 1965.
- 2) Adams, D.D.: J. Clin. Endocr., 18: 699-712, 1958.
- 3) Averill, R.L.W.: J. Clin. Endocr., 85: 67-144 1969.
- 4) Burgus, R. and Guillemin, R.: Ann. Rev. Biochem. 39: 504-511, 1970.
- 5) Carneiro, L., Dorrington, K.J. and Munro, D.S.: Clin. Sci., 31: 215-221, 1966.
- 6) Cassidy, C.E.: J. Clin. Endocr., 25: 155-156, 1965.
- 7) Duick, D.S., Stein, R.B., Warren, D.W. and Nicoloff, J.T.: J. Clin. Endocr., 41: 229-234, 1975.
- 8) Fleischer, N., Burgus, R., Vale, W., Dunn, T. and Guillemin, R.: J. Clin. Endocr., 31: 109-112, 1970.
- 9) Folkers, K., Enzmann, F., Bølder, J., Bowers, C.Y. and Schally, A.V.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 37: 123-126, 1969.
- 10) 福地 稔, 井上 雅, 橋本琢磨: 最近医学, 26: 1079-1084, 1971.
- 11) Greer, M.A. and Smith, P.E.: J. Clin. Endocr. 14: 1374, 1954.
- 12) Hales, I.B., Myhill, J., Oddie, T.H., and Rundle, F.F.: J. Clin. Endocr. 21: 569-574, 1961.
- 13) Hamolosky, M.W.: Thyroid testing, Lea & Febiger, Philadelphia, P. 76-77, 1971.
- 14) 栗原英夫: 岩手県立病院医学誌, 7: 7-13, 1968.
- 15) Kurihara, H., Noguchi, M., Oozeki, Y. and Sato, S.: Current topics in thyroid Research, C. cassano, Acad. press, N.Y. and London, 613-616, 1965.
- 16) 満間照典: 名医学誌, 93: 99-115, 1970.
- 17) Miyai, K.,

- Fukuchi, M. and Kumahara, Y.: *J. Clin. Endocr.*, 29: 1438–1442, 1969. 18) 仁瓶礼之: 日内分泌会誌. 43: 143–158, 1967. 19) Odell, W.D., Wilber, J.F., and Utiger, R.D.: *Recent prog. Hormone Res.*, 23: 47–85, 1967. 20) Orgiazzi, J., Williams, D.E., Chopra, I.J. and Solomon, D.H.: *Seventh International Thyroid Conference* 361: p.81 1975, Boston. 21) Sakagami, A., Fukuchi, M., Masui, H., Miyai, K., Iwatsubo, H., Kumahara, Y. and Yoshida, T. *Med. J. Osaka Univ.* 14: 235–244, 1964. 22) Shishiba, Y., Shimizu, T., Yoshimura, S. and Shizume, K.: *J. Clin. Endocr.* 36: 517–521, 1973. 23) Shizume, K., Ishii, J., Matsuda, K. and Nagataki, S.: *J. Clin. Endocr.*, 20: 1416–1419, 1960. 24) Smith, B.R. and Mukhtar: *Seventh International Thyroid Conference*, 361: p.81 1975, Boston. 25) Smith, P.E.: *Anat. Rec.*, 11: 57–64, 1921. 26) 玉井 一, 藤野礼子, 鎮目和夫, 隈 寛二, 末松弘行, 長滝重信他: 日内分泌会誌. 51: 985–996, 1975. 27) 玉井 一, 都志見隆, 鎮目和夫, 隈 寛二, 末松弘行, 長滝重信他: 日内分泌会誌. 52: 232–242, 1976. 28) Werner, S.C.: *J. Clin. Invest.*, 35: 57–61, 1956. 29) Werner, S.C. and M. Spooner: *Bull. New York Acad. Med.*, 31: 137–145, 1955.