甲状腺機能低下症が原因と思われる高血圧の発症

—10年以上経過したバセドウ病患者の追跡調査から—

九州大学医学部第二内科

岡村 建, 井上 謙次郎, 白水 明代

中島 敏郎, 吉成 元孝, 尾前 照雄

国立福岡中央病院内科

吉住 孝之

福岡市立こども病院・感染症センター

西谷 博一

Primary Hypothyroidism as a Possible Cause of Hypertension
from Long-Term Follow-up Studies of Patients
with Graves' Disease

**Ken OKAMURA, Kenjiro INOUE, Akiyo SHIROOZU,
Toshiro NAKASHIMA, Mototaka YOSHINARI and Teruo OMAE**

Second Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Takayuki Yoshizumi

National Fukuoka Central Hospital,
Department of Internal Medicine, Fukuoka, Japan

Hirokazu NISHITANI

Center of Infectious Disease,
Fukuoka Shiritsu Kodomo Byoin, Fukuoka, Japan

In order to study the prognosis of Graves' disease, 236 patients, who had been diagnosed as having had Graves' disease more than 10 years before, were examined. Although one patient had died of leukemia and 2 patients had been operated on for breast cancer after ^{131}I therapy, and another 6 patients had died between the ages of 20 and 50, the patients were doing quite well.

Generally, the prognosis of Graves' disease is not considered to be serious if the thyroid function is controlled. Among the 72 patients who had been treated with ^{131}I therapy, 15 patients (21%) showed low serum levels of both T_3 and T_4 and were considered to be suffering from late-onset hypothyroidism. About 67% of the ^{131}I -treated patients were considered to be almost euthyroid, but serum TSH levels were high in half of them,

suggesting latent hypothyroidism.

The incidence of hypertension seemed to be significantly higher in the TSH-elevated euthyroid group compared with the TSH-nonelevated patients. An excessive reaction of the hypothalamus and/or pituitary gland might have an unfavorable effect not only on the apparent hypothyroidism, but also on the latent hypothyroidism after the therapy for Graves' disease.

結 言

慢性疾患の診療上，その長期予後を知ることはきわめて重要である。バセドウ病は、糖尿病を別とすれば最も頻度の高い内分泌疾患であるが，その治療成績は比較的限られた期間での寛解，再発に関するものが多い。しかしながら慢性疾患の治療においては，疾患それ自体の経過のみならず，患者自身の社会生活への関与の能力をも含めた予後を知る事が重要と考えられる。その為には更に長期に亘る経過観察が必要な訳であるが，かかる長期追跡調査は少く，従ってバセドウ病の長期予後に関する知見も乏しい。特に最近注目されている放射性ヨード治療後の晩発性甲状腺機能低下症と，甲状腺機能と密接な関係を有する循環動態特に高血圧症との関連については報告が見られない。

私共は10年以上経過したバセドウ病患者を対象としてアンケート調査及びそれに基く検診を施行し潜在性及び顕性甲状腺機能低下症群には高血圧頻度の有意の上昇を認めたので，バセドウ病の長期予後という臨床的観点からその結果を報告する。

対象および方法

九大第二内科甲状腺外来受診者中，臨床症状，基礎代謝率， ^{131}I 摂取率，血中 PBI 値またはトリオソルブ値などから明らかにバセドウ病に罹患していたと思われる者で，初診時より10年以上（10～22年）経過した880名を対象としてアンケートを発送した。初診から長年月を経過しているため394名（44.8%）は宛先不明で返送され，残る486名中236名（26.8%）より回答を得た。その中で7名の死亡が確認され，生存者229名中105名が検診のため来院し血圧測定を含む一般的診察を受けた。さらに radioimmunoassay による血中 T_3 （科研化学 正常範囲 $98 \sim 118 \text{ ng/dl}$ ）， T_4 （ダイナボット $5.5 \sim 10.7 \mu\text{g/dl}$ ），TSH（第一ラジオアイソトープ $5 \mu\text{u/ml}$ 以下）値が測定された。高血圧判定の基準には WHO 分類を用い，収縮期血圧 160 mmHg 以上，拡張期血圧 95 mmHg 以上の両方，或はいずれか一方でも満足するものを高血圧とした。今回の調査では成因別分類は行わなかった。甲状腺機能低下症の判定は後に述べるように，血中 T_3 ， T_4 ，及び TSH の値によって行った。

結 果

1. 年令分布（図1）

アンケート回答者236名の初診時年令は7才から67才に及び，30～50才にピークがあり，男女比は1：3であった。生存者229名の現在の年令分布は，初診時のものをほぼ10～20年の間隔で高令の方へ平行させたパターンをとり，40～70才にピークを有していた。

2. 受けた治療法（表1）

当時の治療法としては ^{131}I 療法が過半数を占めていたことが特徴である。投与された総 ^{131}I 量

は平均7～9 mCiで、投与後10～24年を経過している。抗甲状腺剤療法を試み再発して ^{131}I 療法を受けた者は ^{131}I 療法群としている。手術+ ^{131}I 療法群はいずれも最初に手術を受け、その後の再発に対して ^{131}I 療法を受けた者である。

3. 死亡者(表2)

236名中7名(3%)の死亡が判明した。症例1は甲状腺機能亢進症状非寛解時に某医より注射を受けその直後に死亡。症例3, 5, 6の死因はいずれも剖検によって確認されたものではない。症例7は ^{131}I 療法後急性骨髄性白血病で死亡した症例である。

Fig. 1. Distribution of age of patients with Graves' disease who answered the questionnaire; At the time of their first visit and at present.

Table 1. Antithyroid therapies performed on the patients with Graves' disease.

THERAPY	ANSWER TO THE QUESTIONNAIRE	PHYSICAL EXAMINATION
ANTITHYROID DRUG ALONE	68 (28.8%)	22 (21.0%)
^{131}I IRRADIATION	136 (57.6%)	72 (68.6%)
SURGERY	17 (7.2%)	6 (5.7%)
SURGERY + ^{131}I IRRADIATION	11 (4.7%)	5 (4.8%)
UNCERTAIN	4 (1.7%)	0 (0 %)
TOTAL	236 (100 %)	105 (100 %)

Table 2. Death cases: 7 out of 236 cases (3.0%).

NAME	SEX	AGE (y.o.) FIRST VISIT	DEATH	THERAPY	CAUSE OF DEATH CLINICAL DIAGNOSIS
1 I.A.	F.	44	46	ANTITHYROID DRUGS	ACCIDENT
2 N.E.	F.	23	30	"	UNCERTAIN
3 I.K.	F.	26	35	"	MYOCARDIAL INFARCTION
4 U.K.	F.	19	20	"	UNCERTAIN
5 H.A.	F.	45	49	"	CEREBRAL HAEMORRHAGE
6 K.A.	F.	26	36	"	CEREBRAL THROMBOSIS
7 S.Y.	F.	40	45	ANTITHYROID DRUGS + ¹³¹ I THERAPY	ACUTE MYELOCYTIC LEUKEMIA

Table 3. Thyroid functions of patients with Graves' disease long after treatment.

	HYPO- THYROID	TSH $\geq$ 10 μ U/ML	EUTHYROID TSH<10 μ U/ML	HYPER- THYROID	TOTAL
ANTITHYROID DRUG, ONLY	0 (0%)	1 (4.5%)	13 (59.1%)	8 (36.4%)	22 (100%)
¹³¹ I	15 (20.8%)	23 (31.9%)	25 (34.7%)	9 (12.5%)	72 (100%)
OPERATION	2	1	3	0	6
OP. & ¹³¹ I	1	2	1	1	5
TOTAL	18 (17.1%)	27 (25.7%)	42 (40.0%)	18 (17.1%)	105 (100%)

4. 現在の甲状腺機能(表3)

血中T₃およびT₄値を測定すると明らかな低値と高値との間にはさまざまな段階があり，機能正常と異常との境界は明瞭でなかった。そこで便宜上，T₃およびT₄共に正常値以下なる者を機能低下群，T₃またはT₄のいずれかが正常値以上なる者を機能亢進群，T₃およびT₄共に正常，またはT₃，T₄のいずれかが正常値以下なるも他方が正常なる者を機能正常群とし，検診に来院した105名を分類した。既に甲状腺ホルモンの代償療法を受けている者は機能低下群とした。また機能正常群はさらに血中TSH値が10 μ U/ml以上と明らかな高値を示す群と，10 μ U/ml未満の群とに分けた。¹³¹I療法を受けた72名中，15名(20.8%)はすでに明らかな機能低下に陥っていた。48名(66.6%)は現在ほぼ機能正常と思われたが約半数の23名は血中TSH値が異常高値を示し，潜在性甲状腺機能低下症に陥っているものと思われた。抗甲状腺剤療法のみの者で明らかな機能低下に陥った者はいなかった。

5. 現在の状況

アンケートに応じた229名中，現在，甲状腺機能検査を目的として定期的に医師を訪れている者はわずか32名(14.0%)で，過半数の133名(58.1%)は全く放置した状態であった。勿論その中には甲状腺のことを気にしつつも機会がなく放置していた者も含まれている。検診に応じ来院し，血中T₃およびT₄値より現在の甲状腺機能が判明しえた者につきその現状をみると(表4)機能亢進または低下でありながら放置している者も多かった。しかし，過半数の者が，かつてのバセドウ病の愁訴もなく健康に日常生活に従事していた。

Table 4. Thyroid function of patients who received physical examination.

THYROID FUNCTION	HYPOTHYROID	EUTHYROID	HYPERTHYROID	TOTAL	NOS. OF ANSWER TO THE QUESTIONNAIRE
1. WITHOUT VISITING HOSPITAL	7 (38.9%)	39 (56.5%)	9 (50.0%)	55 (52.4%)	133 (58.1%)
2. SEEING PHYSICIAN BECAUSE OF DISEASES OTHER THAN THYROID	4 (22.2%)	23 (33.3%)	5 (27.8%)	32 (30.5%)	64 (27.9%)
3. ON PERIODIC EXAMINATION OF THYROID FUNCTION	7 (38.9%)	7 (10.1%)	4 (22.2%)	18 (17.1%)	32 (14.0%)
TOTAL	18 (100%)	69 (100%)	18 (100%)	105 (100%)	229 (100%)

検診に応じ来院した105名中,すでに代償療法を開始している6名を除いた99名のアンケートの際の自覚症状を各機能別に示す(図2)。各機能群毎の自覚症状は一定の傾向に乏しく,明らかな機能低下がありながら全く症状を自覚しない者が12名中2名にみられた。

寄せられた回答の中から頻度の高い合併症を挙げると,生存者229名中,高血圧16名,心臓病12名,肝障害5名,白内障4名,動脈硬化,胃・十二指腸潰瘍,緑内障,腎障害,脳卒中,喘息,神経痛,各3名などであった。また, ^{131}I 療法を受けた2名が乳癌の手術を受けていた。

Fig. 2. Symptoms described in the questionnaire; A comparison according to the thyroid function at present.

6. 現在の甲状腺機能と高血圧(表5)

来院した105名中,すでに代償療法を受けている6名を除いた99名における高血圧の頻度をWHO分類基準に従い各機能別にみた(表5)。すでに高血圧症の診断にて降圧剤服用中の者も高血圧群に含めた。同じ甲状腺機能正常群であっても,すでに血中TSH値が明らかな高値を示す群では,50才台で9名中5名(55.6%),60才台で7名中6名(85.7%)と同年令の血中TSH値正常者あるいは全国平均と比較して高い発症頻度をみた。全国平均値²⁾より,年令および性別構成を考慮して各群における高血圧の期待される発症数を計算すると,機能正常,TSH上昇群27名中では6.9名(25.6%)機能正常,TSH正常群42名中では13.1名(31.2%)が期待されるが,実際にはTSH上昇群においては27名中14名(52%)と全国平均あるいはTSH正常群の42名中10名(24%)と比較して有意に高い高血圧の発症をみた($P<0.05$)。

Table 5. Rate of hypertension in various thyroid functions of patients with Graves' disease long after the treatment.

AGE	HYPOTHYROID	EUTHYROID TSH↑	TSH→	HYPER- THYROID	TOTAL	CONTROL
30-39	0/1	0/4	0/2	0/2	0/9	
40-49	3/6	2/6 (33.3%)	0/8	0/5	5/25 (20%)	(m. 19.2%) (f. 13.6%)
50-59	0/4	5/9 (55.6%)	5/15 (33.3%)	2/8 (25.0%)	12/36 (33%)	(m. 30.3%) (f. 28.3%)
60-69	1/1	6/7 (85.7%)	3/12 (25.0%)	0/3	10/23 (43%)	(m. 42.2%) (f. 41.3%)
70-79	-	1/1	2/5	-	3/6 (50%)	
TOTAL	4/12 (33%)	14/27 (52%)	10/42 (24%)	2/18 (11%)	30/99 (30%)	
	163%	202%	77%	46%		
	(PERCENT OF EXPECTED INCIDENCE)					

Table 6. Change of blood pressure in various thyroid function of patients with Graves' disease long after the treatment.

BLOOD PRESSURE		THYROID FUNCTION AT PRESENT		
AT FIRST VISIT	AT PRESENT	HYPER- THYROID	EUTHYROID	HYPOTHYROID
NORMOTENSION → NORMOTENSION		5	23	17
NORMOTENSION → HYPERTENSION		0	6	10
HYPERTENSION → NORMOTENSION		0	4	1
HYPERTENSION → HYPERTENSION		0	1	2
TOTAL		5	34	30

また顕性甲状腺機能低下症群における高血圧頻度は12名中4名(33%)と、潜在性機能低下症群のそれと比し著しく低く思われるが年齢が後者に比して若年に偏っていることもあるので、各年齢別高血圧発症頻度全国平均値から算出された期待値と比較すると、潜在性及び顕性機能低下症で夫々202%、163%と期待値を大きく上回っており、両者を併せた甲状腺機能低下症と高血圧発症の間には有意の相関が認められた。しかしながら血中TSHの値と高血圧の程度との間には一定の関係を見出すことは出来なかった。

また初診時血圧の明らかな69名を選び初診時と検診時の血圧を組み合わせ検診時の甲状腺機能別にまとめたものを表6に示す。

こゝでは、顕性甲状腺機能低下症並びに T_3 、 T_4 は正常でTSHのみ上昇している所謂潜在性甲状腺機能低下症を一括して甲状腺機能低下症とした。現在高血圧を示すもの19名中3名は初診時より高血圧があり、現在の高血圧はむしろ当然かも知れない。しかし初診時高血圧のなかにはバセドウ病の治療により正常血圧となっているものが5名もあり、しかも4名は甲状腺機能正常である。これに対して高血圧の持続している上記3名の中2名が甲状腺機能低下症であることは、甲状腺機能低下が高血圧発症の誘因となっているか或は血圧の低下を阻止する因子として働いていることを示唆するものと考えられよう。

初診時正常血圧であった61名中今回の検診で高血圧であったものが16名あり、それを現在の甲状腺機能別にみると正常機能者では、29名中6名(20.7%)、機能低下症では27名中10名(37%)で甲状腺機能低下症に高血圧の発症頻度が明らかに高く表5に示された成績ともよく一致している。

考 察

今回の調査結果、バセドウ病患者の長期予後は比較的良好であった。これは同じ免疫機序の関与が強い膠原病などの予後と比較すると対照的である。また特定の重篤な他疾患を合併する傾向もみられず、増悪期をうまくコントロールしさえすれば生命への予後は良好なもののように思われた。

過半数の者は現在通院することもなく放置していたが、 ^{131}I 療法を受けた者の中で20.8%は血中 T_3 、 T_4 共に低値を示し、TSHのみ上昇している代償期のものまで含めると約52%がいわゆる晩発性機能低下に陥っている。 ^{131}I 療法後の晩発性機能低下の発症に関しては、8~10年後には過半数が機能低下に陥るという報告もあり⁶⁾¹⁹⁾ また日本では8~10年後で8~13%と逆に低めに報告され¹⁷⁾²²⁾ その結果は必ずしも一致していない。しかし、欧米⁵⁾⁷⁾¹⁰⁾ や最近の日本での報告¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁸⁾²¹⁾²⁶⁾ および今回の私どもの調査結果より、10年後にはおおむね20~50%が機能低下に陥るものと考えられる。今回の結果では機能低下の発生率と ^{131}I の投与量、投与回数または投与後の期間との因果関係は明らかではなかった。なお、これらの機能低下に陥った者が必ずしも症状を自覚していないことがわかり、自覚症状の有無にかかわらず定期的な経過観察が必要なことが改めて痛感された。

さて、 ^{131}I 療法または手術療法後、血中 T_3 または T_4 値がほぼ正常範囲にある者の中で約半数は血中TSH値が異常高値を示し、潜在性の甲状腺ホルモン合成障害の存在が示唆された。諸家の報告でも同一の傾向がみられ、²³⁾²⁴⁾ 視床下部、下垂体系が甲状腺内のホルモン合成障害傾向を敏感に探知し、TSHを過剰分泌することにより代償的にeumetabolismを保っているものと考えられる。一般にバセドウ病においては、治療によってeumetabolismに到達してもTRH刺激に対するTSHの分泌反応は容易に起るものではない。このフィードバック機構において視床下部・下垂体レベルでのset pointが巧妙にresetされたかのようなその機序は不明である。さて、血中TSH値が高値であっても甲状腺ホルモンレベルが正常でありさえすればその時点での代償療法は不要であるか否かは臨床的に重要な問題である。①末梢において遊離の活性型ホルモンが各臓器を真にeumetabolismに保っているかどうか、②TSHにより過剰刺激された甲状腺での発癌性、③過剰なTRH、あるいはTSHの甲状腺外作用、などの諸点を考慮せねばならない。今回の調査においてTSH異常高値群で高血圧の高い発症頻度がみられたが、以上の観点からも臨床的に無視できない興味ある知見と考えられる。高血圧はその成因から本態性及び二次性高血圧に分類されている。本調査における高血圧には当然種々の原因によるものが含まれている筈である。しかし比較の対照として用いた全国平均もその点同様で原因の如何を問わず高血圧として総括されたものである。TSH高値群における高血圧の原因については今回の調査では明らかに出来なかったが、表6に示したごとく初診時の正常血圧者についてみた高血圧の発症頻度が甲状腺機能低下群により高率である点は注目に値する。

甲状腺機能と循環器系とが密接な関係をもっていることは明らかであるが、高血圧や動脈硬化の進展との因果関係についてはまだ不明な点が少なくない。従来より、自己免疫性甲状腺炎と肥満、糖尿病、高血圧との関連が示唆され、また無症候性自己免疫性甲状腺炎が虚血性疾患の増悪因子である可能性も報告されている。^{2)3)4)8)9)11)18a)} コレステロール高値、⁸⁾⁹⁾ TSH高値、¹¹⁾²⁹⁾ あるいは自己免疫機序¹⁵⁾ などとの関連も示唆されるがその因果関係はまだ明らかとは云えない。自然発症高血圧ラット(SH

R)においても血中 T_4 が低下し、下垂体からのTSH分泌が亢進していることが知られているが¹³⁾、これらの知見を合わせ考えると興味深い。今回の調査においては、血中TSHレベルと血圧上昇の間に量的相関を見出すことは出来なかったが、今後更に調査、検討を要する問題である。もしバセドウ病の加療後のTSH高値群において高血圧発症の頻度が高いか、あるいは無症候性自己免疫性甲状腺炎と同様に虚血性心疾患への悪影響がみられるならば、それはバセドウ病そのものの予後が良好であるだけに無視できない問題である。晩発性機能低下の発症は自己免疫機序の関与の強い症例に多いとも示唆されており、甲状腺の潜在性機能低下と循環器系とが自己免疫機序を介して関与し合っている可能性も考えられる。しかしながら、われわれの得た今回の調査結果はTRH、TSH、プロラクチンなどを含む視床下部、下垂体系の過剰反応を介して関連し合っている可能性を強く示唆するものと思われ、バセドウ病といえども、結局は脳血管障害や虚血性心疾患にて死亡する危険が高いならば、特に中高令者においては甲状腺機能を同じ正常範囲内にあっても高めに維持するのが好ましいのか、低めに維持するのが好ましいのか、循環器系への影響も考慮して再評価する必要がある。¹³¹I療法後の定期的経過観察が大切なことは勿論であるが、中高令者における高血圧頻度の有意の増加を考えれば、抗甲状腺剤療法における効果の可逆性も再評価されるべきものかも知れない。

ま と め

長期追跡調査の結果、バセドウ病の生命に対する予後は比較的良好であった。しかし、アイソトープ療法や手術療法後、甲状腺機能低下傾向が生じると、視床下部、下垂体系の過剰反応が循環器系へ悪影響を与えている可能性が示唆された。バセドウ病の治療および経過観察に際して無視できない問題と考えられる。

本論文の要旨は第20回甲状腺研究同好会(1977年5月、福岡)において発表した。

終わりに高血圧発症頻度の統計処理に御協力頂いた九州労災病院健康診断センター竹下司恭博士に深謝します。

文 献

- 1) Anno, Y., Sasaki, T., Takeshita, T., Nakamura, Y., Torizuka, K., Mori, T., Wakisaka, K., Nagata, I., Kakei, H., Uchiyama, G., Kuniyasu, Y. and Kinoshita, F.: Incidence of hypothyroidism after radioiodine treatment of hyperthyroidism. A report of the radioiodine therapy follow-up study. 日医放 35: 545-555, 1975.
- 2) Bastenie, P.A., Vanhaelst, L. and Neve, P.: Coronary-artery disease in hypothyroidism. Lancet 2: 1221-1222, 1967.
- 3) Bastenie, P.A., Vanhaelst, L., Bonnyns, M., Neve, P. and Staquet, M.: Preclinical hypothyroidism: A risk factor for coronary heart-disease. Lancet 1: 203-204, 1971.
- 4) Bastenie, P.A., Vanhaelst, L., Golstein, J., Smets, P., Keys, A., Karvonen, M.J. and Punsar, S.: Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart-disease. Cross-sectional and prospective studies. Lancet 2: 155-158, 1977.
- 5) Blahd, W.H. and Hays, M.T.: Graves' disease in the male. A review of 241 cases treated with an individually calculated dose of sodium iodide I 131. Arch. Int. Med. 129: 33-40,

1972. 6) Burke, G. and Silverstein, G.E.: Hypothyroidism after treatment with sodium iodide I 131. JAMA 210: 1051-1058, 1969. 7) Dunn, J.T. and Chapman, E.M.: Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy in thyrotoxicosis. New Engl. J. Med., 271: 1037-1042, 1964. 8) Fowler, P.B.S. and Swale, J.: Premyxoedema and coronary-artery disease, Lancet 1: 1077-1079, 1967. 9) Fowler, P.B.S., Swale, J. and Andrews, H.: Hypercholesterolaemia in borderline hypothyroidism. Stage of premyxoedema. Lancet 2: 488-491, 1970. 10) Green, M. and Wilson, G.M.: Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine-131. With special reference to development of hypothyroidism. Br. Med. J. 1: 1005-1010, 1964. 11) Green, W.L., Hazzard, W.R. and Hershman, J.M.: Thyrotropin levels in hyperlipidemic survivors of myocardial infarction. Metabolism 25: 465-470, 1976. 12) 原 正雄, 北畠 隆: 甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 療法の晩期副作用, 臨床放射線 18: 527-541, 1973. 13) Kojima, A., Kubota, T., Sato, A., Yamada, T., Harada, A., Utsumi, M., Sakoda, M., Baba, S., Yamori, Y. and Okamoto, K.: Abnormal thyroid function in spontaneously hypertensive rats. Endocrinology 98: 1109, 1976. 14) 久保敦司, 近藤 誠, 木下文雄, 前川 全, 岡本三郎, 七理 泰, 馬場理一: 甲状腺機能亢進症 ^{131}I 治療後の機能低下症に関する検討. 核医学 14: 59-71, 1977. 15) Mathews, J.D., Hooper, B.M., Whittingham, S., Mackay, I.R. and Stenhouse, N.S.: Association of auto-antibodies with smoking, cardiovascular morbidity, and death in the Busselton population, Lancet 2: 754-758, 1973. 16) 松岡松三, 原 正雄, 宇土沢光徳: 甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 療法の遠隔成績並びに副作用, 臨床放射線 12: 528-535, 1967. 17) 三宅 儀, 鳥塚莞爾: 甲状腺機能亢進症の ^{131}I 療法の治療成績の統計的考察. 核医, 3: 79-80, 1966. 18) 森 徹, 鳥塚莞爾, 竹田洋祐, 池窪勝治, 深瀬政市, 浜田 哲: 甲状腺機能亢進症の ^{131}I 療法の遠隔成績. 日内分泌誌, 47: 791, 1972. 19) Nofal, M.M., Beierwaltes, W.H. and Patno, M.E.: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide I^{131} . A 16-year experience. JAMA 197: 605-610, 1966. 19a) 尾前照雄: 循環器症状を主訴とした老年者における橋本病について. 日本老年医学会誌 15: 485, 1978. 20) 斉藤慎太郎: バセドウ病の放射性ヨード療法, 138-142, 阿部正和, 河合忠一, 尾前照雄, 吉永 馨, 内科 Mook 2, 金原出版, 東京, 1978. 21) 成人病基礎調査会報告 (昭和46年・47年), 厚生省公衆衛生局編, 財団法人結核予防会, 1976, 5. 22) Shizume, K., Irie, M., Ishii, J., Matsuda, K., Nagataki, S., Matsuzaki, F., Sakuma, M., Suematsu, H. and Nakao, K.: Treatment of hyperthyroidism with I^{131} : one to ten years follow up on 285 cases. Endocrinol. Japan. 14: 225-227, 1967. 23) Slingerland, D.W., Hershman, J.M., Dell, E.S. and Burrows, B.A.: Thyrotropin and PBI in radioiodine-treated hyperthyroid patients, J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 912-917, 1972. 24) 鳥塚莞爾, 森 徹, 森田隆司, 小西淳二, 池窪勝治, 遠藤啓吾, 小鳥輝男: 甲状腺疾患の放射線ヨード療法, 内科 34: 614-621, 1974. 25) Uotila, U., Raekallio, J. and Ehrnrooth, W.: Goitre and arteriosclerosis. Lancet 2: 171-173, 1958. 26) 山田隆司: 甲状腺機能亢進症の病因論, 殊に甲状腺機能亢進症の病態生理面からみて. 日内分泌誌 53: 1241-1247, 1977.