バセドウ病患者の甲状腺体積： 抗甲状腺剤治療中の変化および予後との関係

大阪医科大学第一内科

(主任：大澤伸昭教授)

坂 根 貞 樹

The Prognostic Application of Thyroid Volume Determination in Patients with Graves' Disease

Sadaki SAKANE

The First Department of Internal Medicine,

Osaka Medical College, Takatsuki, Japan

(Director: Professor Nakaaki Ohsawa, M.D.)

Swelling of the thyroid gland is a common symptom in patients with Graves' disease. However, until recently there were no adequate means of measuring the thyroid volume. In this study, thyroid volume (in Graves' disease patients on antithyroid drug (ATD) therapy) was measured serially by a new ultrasound technique involving the use of a specifically programmed computer. The relationships between thyroid volume and prognosis, and between thyroid volume and serum thyroglobulin (Tg) concentration were examined.

Sixty untreated patients with Graves' disease and 62 healthy subjects were included in the study. Twenty of the 60 patients with Graves' disease who had no anti-Tg antibodies underwent serial measurement of thyroid volume and serum Tg concentration during long term (18~42 months) ATD therapy.

Thyroid volume in normal subjects ranged from 5.6ml to 20.2ml, with a mean of 12.0 ± 4.0 ml. In patients with untreated Graves' disease, the volume ranged from 13.3 to 190.7ml with a mean of 40.2 ± 27.8 ml ($n=60$). Thyroid volume was significantly correlated with both serum Tg concentration ($n=20$, $r=0.678$, $p<0.01$) and serum TSH receptor antibody activity ($n=18$, $r=0.590$, $p<0.01$). During ATD therapy, the thyroid volume decreased gradually in most patients. Eleven of 20 treated patients experienced remission after therapy was discontinued, and in these patients, thyroid volume was significantly smaller ($p<0.01$) than before treatment. Four patients developed hypothyroidism due to over dosage of ATD at which time thyroid volume increased in all four. In the course of therapy, even during episodes of hypothyroidism changes in serum Tg concentrations paralleled changes in thyroid volume. After 12 months of therapy, thyroid volume expressed as a percentage of the pretreatment value was significantly smaller in patients in remission

($77.6 \pm 8.9\%$) than in those who did not show remission ($92.4 \pm 11.6\%$).

These data suggest that serial ultrasonographic measurement of thyroid volume is useful in predicting the course of hyperthyroidism in ATD-treated patients with Graves' disease.

緒 言

甲状腺疾患の多くは甲状腺の腫大を伴っている。このうちバセドウ病では、その臨床像として古くは Merseburg の三徴としても述べられているように、頻脈、眼球突出とともに甲状腺腫が重要視されている。この疾患の病因については、1956年 Adams らによる LATS の発見¹⁾以来甲状腺を刺激する immunoglobulin が重要な因子と考えられている¹⁶⁾。また最近では甲状腺の増大を促進する因子として thyroid growth immunoglobulin の存在を示唆する報告もなされており⁵⁾⁷⁾³⁶⁾、バセドウ病に伴う甲状腺の腫大が、病因論的にも改めて注目されている。

甲状腺の腫大度を表現する方法として、わが国では視診と触診所見による七條分類²⁸⁾や、甲状腺の横径を用いることが多い。しかしこれらの方法では客観的なデータとして満足しうる測定精度を得ることは困難であった。また甲状腺シンチグラムを用いた方法³⁾では検査法が煩雑で繰り返し測定しにくいこと、甲状腺の厚さが測定値に反映されないことなどの問題点があった。これらの欠点を補う方法として、最近超音波による甲状腺体積の測定法が開発された⁹⁾¹⁰⁾²¹⁾²³⁾³³⁾³⁹⁾。著者らの施設においても数年前から独自の方法を開発してきた²⁾¹⁸⁾²⁶⁾³²⁾。

バセドウ病患者を抗甲状腺剤で治療する場合、治療前の甲状腺が小さい例や治療中甲状腺腫が縮小する例が一般に寛解しやすいことが知られている⁶⁾。著者は本研究において、バセドウ病患者を対象とし、未治療時から内服治療中、さらに内服中止後寛解あるいは再発にいたるまでの長期間にわたり正確な甲状腺体積を経時的に測定した。その目的は内服治療中の甲状腺体積の変動がどのような意義をもつかを明らかにするとともに、抗甲状腺剤治療効果および予後との関連について検討することにある。また血中サイログロブリン (Tg) 濃度¹⁵⁾²⁵⁾も同時に測定し、甲状腺体積との関係についても分析した。

対 象

大阪医科大学病院第一内科を受診した未治療バセドウ病患者60名について甲状腺体積と血中 Tg の濃度の測定を行なった。血中抗 Tg 自己抗体が陰性であったのは、60例中20例（男性7名、女性13名、平均年齢34.3歳）であった。これら20例を抗甲状腺剤治療中、長期間観察する対象例とした。また健常者62名（男性30名、女性32名、平均年齢37.6歳）についても検討した。

方 法

1. 甲状腺体積の測定

甲状腺体積は著者らの教室にて開発した電算機化超音波法¹⁸⁾²⁰⁾³²⁾により測定した。Water bag を用いて、被検者の体横断面に平行に設置したプローブを毎秒1cm の速度で自動に走査させ、128枚の連続する甲状腺横断層像を得た。この断層像をコンピューターに入力し、軸変換処理を行って64枚の前額断層像および64枚の矢状断層像を構成した。Fig. 1に示すように前額断層像の中から左

右両葉の最大前額断面積を求め、右葉を AR，左葉を AL とした。甲状腺の峡部が腫大している例では、その前額断面積を2分割して左右両葉に含めて計測した。同様に矢状断層像から、最大の厚さ TR（右葉），TL（左葉）を求め、以下の式より甲状腺体積を算出した。甲状腺体積＝ $\kappa \times (AR \times TR + AL \times TL)$ 定数 κ を求めるため、甲状腺全摘術をうけたバセドウ病患者19例について、手術時に求めた甲状腺体積の実測値と、術前に測定した甲状腺体積のデータから回帰式を求め、 $\kappa = 0.766$ が得られた。なお両者間の相関係数は $r = 0.954$ と良好であった。測定精度に関しては、同一検者が同一患者を反復測定したときの測定間誤差の変動係数 (CV) は平均8.6%であった。また異なる検者が測定したとき CV は8.8%であり、満足しうる再現性を示した。

2. 抗甲状腺剤治療

治療には methimazole（商品名メルカゾール）を用いて1日量30mg を分割投与した。血中甲状腺ホルモン濃度が正常域にまで低下した後、1日投与量を5～10mg ずつ減量し、最終的に1日5mg あるいは隔日5mg の投与量に維持した。維持量のメルカゾール投与中に血中 TSH 濃度が正常範囲となり、血中 TSH レセプター抗体価が陰性化した時期に、メルカゾール投与を中止した。治療開始後24か月以内に治療を中止し、その後6か月以上甲状腺機能亢進症の再発をきたさない患者を寛解例と判定した。また抗甲状腺剤過剰投与によって機能低下症になった例では、その時点で投薬を減量ないし中止し、経過を観察した。24か月以内に投与を中止した例は20例中14例で、機能低下症例を4例、投与中止後再発した例を3例を含んでいる。寛解を得られた症例は11例であり、寛解例におけるメルカゾールの投与期間は6か月から24か月、平均15.7か月であった。非寛解例を含めた各症例の経過追跡期間は18か月から42か月であり、平均24か月であった。

3. 血中 Tg 濃度および TSH レセプター抗体価の測定

血中 Tg 濃度測定には栄研イムノケミカル社の RIA キット¹⁷⁾を用いた。このキットの第一法である抗 Tg 自己抗体 RIA 測定値が15%以下の例についてのみ、血中 Tg 濃度測定が可能と判定した。血中 Tg 濃度が160ng/ml 以上を示した症例では、被検血清に Tg を含まない血清（栄研

Fig. 1. Pictures of ultrasonography of the thyroid gland: maximal coronal area and maximal thickness was measured from the picture.

から供与)を加えて希釈し、再測定して濃度を求めた。血中 TSH レセプター抗体活性 (TRAb) は Rees Smith のラジオレセプターアッセイキット²⁷⁾で測定した。

各群のデータは mean±SD にて表現した。有意差検定は Student's t-test によった。

結 果

1. 健常者および未治療バセドウ病患者の甲状腺体積

健常者62名における甲状腺体積は5.6ml から20.2ml に分布し、平均 12.0 ± 4.0 ml であった。Fig.2-A に示すように、未治療バセドウ病患者60例の甲状腺体積は13.3ml から190.7ml に分布し、平均 40.2 ± 27.8 ml であった。健常者のデータの mean±2SD を正常範囲と定めると、60例中57例 (95%) において甲状腺体積が正常範囲以上に腫大していた。

Table 1に対象とした抗 Tg 自己抗体陰性患者20名について、未治療時甲状腺機能検査成績を甲状腺体積の大きいものから順に列記した。これらの症例の血中 Tg 濃度は、Fig.2-B に示すように、44ng/ml から620ng/ml に分布し平均 210 ± 152 ng/ml であった。また血中 TRAb は測定した18例において12.7%～72.5%に分布し平均 41.2 ± 20.0 %と高値を示した。

Fig.3 に示すように、治療前の血中 Tg 濃度と甲状腺体積の間には $r=0.678$ ($P<0.01$) の有意な相関関係が認められた。TRAb と甲状腺体積との間にも $r=0.590$ ($P<0.01$) の有意な相関関係があった。これに対して TRAb と血中 Tg 濃度との相関係数は $r=0.422$ であり、成績は示さなかったが、統計上有意ではなかった。

Fig. 2. Thyroid volume and serum thyroglobulin (Tg) concentrations in normal subjects and patients with untreated Graves' disease. The shaded area represents normal ranges.

Table 1. Initial data of thyroid function in patients with Graves' disease with no anti-thyroglobulin antibodies.

CASE	AGE & SEX	SERUM LEVELS						Thyroid volume (ml)
		T ₄ (μg/dl)	T ₃ (ng/dl)	T ₃ /T ₄ ratio (ng/μg)	TGHA/MCHA (titer)	anti-Tg Ab (%)	Tg (ng/ml)	TRAb (%)
1.	30 F	37.8	725	19.2	neg/320 ²	8.4	290	61.0
2.	45 M	32.0	639	20.0	neg/5120 ²	8.4	530	59.8
3.	20 F	30.4	695	22.9	neg/40 ²	13.0	275	70.6
4.	25 F	21.5	800	37.2	neg/2560 ²	9.8	620	43.4
5.	45 F	16.3	334	20.5	neg/20 ²	8.3	231	45.6
6.	18 M	30.9	535	17.3	neg/80 ²	11.0	197	55.0
7.	39 M	24.8	466	14.7	neg/20 ²	9.8	126	31.3
8.	43 F	25.4	474	18.7	neg/10 ²	9.5	340	72.5
9.	39 F	15.3	241	15.7	neg/40 ²	9.0	111	—
10.	45 M	16.3	354	21.7	neg/80 ²	10.0	160	—
11.	27 F	16.1	251	15.6	neg/neg	9.2	168	24.3
12.	25 M	14.3	232	16.2	neg/20 ²	11.8	62	14.3
13.	44 F	19.2	454	23.6	neg/20 ²	8.4	89	23.1
14.	19 M	13.7	244	17.8	neg/80 ²	13.0	108	66.5
15.	63 F	15.6	313	20.1	neg/neg	9.1	340	20.3
16.	38 M	19.7	548	27.8	neg/neg	8.1	102	41.2
17.	35 F	17.7	384	21.7	neg/320 ²	7.5	108	12.7
18.	44 F	17.4	355	20.4	neg/20 ²	9.8	124	20.4
19.	20 F	18.7	360	19.3	neg/neg	9.2	180	52.4
20.	22 F	19.2	351	18.3	neg/neg	8.6	44	31.0

Fig. 3. Correlations between thyroid volume and serum Tg concentrations [A] and serum TSH receptor antibodies (TRAb) activities [B] in patients with untreated Graves' disease.

2. 症例呈示

Fig.4に、対象20例のなかから2例を選び甲状腺体積の治療中の変動を示した。Fig.4-A に示した CASE17は35歳女性で、主訴は動悸。初診時血中 T₄濃度は17.7 μg/dl, Tg 濃度は108ng/ml, TRAb は12.7%であり、甲状腺体積は21.7ml であった。内服治療2か月後、血中 T₄は8.7 μg/dl と低下し、メルカゾールの投与量を漸減した。18か月後内服を中止しそれ以後12か月間、現在まで甲状腺機能亢進症の再燃は来たしていない。甲状腺体積および血中 Tg 濃度は内服6か月後それぞれ20.5ml, 42ng/ml と減少し、内服中止時には12.4ml, 39ng/ml と正常範囲の値となり、その後明かな上昇は示さなかった。

Fig.4-B は CASE16で38歳男性。体重減少を主訴とし、血中 T₄濃度19.7 μg/dl, Tg 濃度102ng/ml, TRAb41.2%, 甲状腺体積は21.8ml であった。メルカゾール内服後、血中甲状腺ホ

ルモン濃度は正常範囲からさらに低値となり、血中 TSH 濃度が $50 \mu\text{U/ml}$ へと上昇した。甲状腺体積はこのとき 34.6ml へと増加し、血中 Tg 濃度も 174ng/ml と上昇した。その後内服量を減量し甲状腺機能を正常にコントロールしたところ、甲状腺体積と血中 Tg 濃度はともに減少した。22か月間の内服後服薬を中止し、その後寛解状態が続いている。

3. 治療中の甲状腺体積および血中 Tg 濃度の変化

対象20例における甲状腺体積の変化を Fig.5に示した。抗甲状腺剤治療によって甲状腺体積が徐々に減少した例が多かった。抗甲状腺剤を中止した13例のうち、6例では中止時に甲状腺体積が正常範囲にまで減少した。一方、内服中甲状腺が増大する例がみられ、CASE 6, 8, 12, 16 のように一過性に機能低下状態となり血中 TSH が上昇したときに体積の増大が観察された（図では ----- で表示）。また CASE13では抗甲状腺剤投与中止後、機能亢進症の再発した経過においても甲状腺体積が増加した（図では ----- で表示）。治療前に甲状腺腫大が特に著しい CASE 1, 2, 3 では明かな体積の減少が認められなかった。

Fig.6では治療中、一過性に甲状腺機能が低下し、血中 TSH が $20 \mu\text{U/ml}$ 以上に上昇した患者4例について、機能亢進、機能正常、機能低下の各時期における甲状腺体積（A）、血中 Tg 濃度（B）および血中 TRAb 値（C）を比較した。機能低下時には甲状腺体積、血中 Tg 濃度は全例増加した。

Fig. 4. Clinical course of examples of two patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. Case 18 is shown in figure [A] and Case 17 in figure [B].

Fig.7に治療経過中の甲状腺体積の変動と血中 Tg 濃度の変動との関係を図示した。すなわち横軸に血中 Tg 濃度の増加量ないし減少量を前値に対する百分率(%)で表現し、縦軸には甲状腺体積の増加ないし減少(%)をとってプロットした。総計62回の分析データのうち、両指数とも陽性の動きをとる例が11回、ともに陰性の動きをとる37回となり、両者を合わせると全体の77%を占めた。

Fig. 5. Changes of thyroid volume in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. [●] represents the data during therapy with antithyroid drugs. [○] represents the data while the patient was in remission after withdrawal of the drug. Lines [-----] represents the data when transient hypothyroidism occurred due to overdosage of the drug. Lines [—] represents the data when hyperthyroidism recurred after cessation of the drug.

Fig. 6. Changes in thyroid volume, serum Tg concentrations, and serum TRAb activities in 4 patients who had transient hypothyroidism due to overdosage of antithyroid drugs.

4. 寛解例における甲状腺体積と血中 Tg 濃度

対象患者20例中11例では、24か月以内に抗甲状腺剤の投与を中止し、その後甲状腺機能亢進症が再発せず、寛解が得られた。

Fig. 7. Changes in thyroid volume in relation to simultaneous changes in serum Tg concentrations during therapy. The data were expressed as a percent increment from the pre-value.

Fig. 8. Changes in thyroid volume and serum Tg concentrations from the untreated state to the remission state.

Fig.8-A に示すように、これらの例では甲状腺体積は1例を除き全例にて減少した。しかし治療中止時に甲状腺体積が正常範囲（20.0ml 以下）にまで減少した例は5例にとどまり、寛解患者の11例中6例において甲状腺体積は高値域のままであった。血中 Tg 濃度も $134.3 \pm 51.5 \text{ ng/dl}$ から $43.7 \pm 25.3 \text{ ng/ml}$ へと全例で明らかな減少を認めた（Fig.8-B）。

5. 寛解例と非寛解例の比較

寛解患者と、24か月以上抗甲状腺剤投与を中止できず治療を続行している非寛解患者について比較した。治療前の甲状腺体積についての検討では、60.0ml 以上の例には寛解を得られたものではなかった。これに対して、25.0ml 以下の例でも寛解を得られないものを8例中3例認めた。未治療時の体積を平均値で比較すると寛解群 $29.7 \pm 12.5 \text{ ml}$ 、非寛解群 $51.6 \pm 29.3 \text{ ml}$ であり、寛解群にて低値の傾向にあったが、その差は統計学的に有意ではなかった。

次に治療中の甲状腺体積の減少率を分析した。Fig.9に未治療時の甲状腺体積を 100（%）として治療後の体積を％で表示し、体積の変動を示した。非寛解群では甲状腺体積の減少率は少なく、

Fig. 9. Comparison of changes in thyroid volume between patients with remission [A] and non-remission [B]. The data were expressed as percentages of the pretreatment value. [●] represents the data during therapy with antithyroid drugs. [○] represents the data while the patient was in remission after withdrawal of the drug.

むしろ増大する傾向を示す例も見られた。一過性機能低下症のため体積の増大を来した例を除外して、両群の%減少率を平均値で分析すると、内服6か月後では寛解群が $87.9 \pm 9.2\%$ 、非寛解群が $91.6 \pm 6.5\%$ であった。12か月後ではそれぞれ $77.6 \pm 8.9\%$ 、 $92.4 \pm 11.6\%$ であり、両群間に有意差（ $P < 0.02$ ）が認められた。

考 案

今回甲状腺体積の測定に用いた方法は、精度と再現性において満足しうる測定法であることが確認された。本法は患者に負担をかけることが少ないため、経過を追って繰り返し測定できる利点も有している。

バセドウ病患者のなかで、甲状腺腫大の明らかなでない患者が存在することが報告されている¹²⁾。Hegedusらは超音波測定にて、未治療患者の23%が正常範囲の甲状腺体積であると報告した¹¹⁾。著者のデータでは、60例中3例（5%）が正常範囲内の値であった。

甲状腺腫が抗甲状腺剤治療中にどの程度縮小するかについて、客観的なデータを示した報告は殆どない。著者の患者では甲状腺体積は緩徐に減少する例が多かった。特に寛解を得た患者ではその傾向は明かであったが、寛解状態を維持している患者でも甲状腺体積が正常域まで下らない例も認められた。

甲状腺の大きさを規定する因子として、病理組織学的には甲状腺濾胞上皮の増殖の程度、濾胞内のコロイド量、間質結合組織の増殖及びリンパ球の浸潤などがあげられる¹⁹⁾。抗甲状腺剤によって甲状腺腫が縮小する機序としては、第一に増殖した濾胞上皮が偏平化するためとも報告されている³⁸⁾。しかしそれ以外にもリンパ球浸潤の減少やコロイド量自体の減少も関与しているものと考えられる。甲状腺体積減少の原因の一つとして、甲状腺刺激抗体が治療によって減少したことが考えられる。今回寛解が得られた症例は、TRAbが陰性化するまで治療を行ない11例中10例で甲状腺体積の減少が確認された。それ以外にも thyroid growth immunoglobulin⁴⁾の消長も直接甲状腺体積に影響している可能性があるため、この抗体価の変動との関係をさらに詳細に検討することが重要であろう。

本研究では甲状腺体積と血中 Tg 濃度との関連性についても注目した。両者が相関することは既に nontoxic goiter の患者について報告されている²²⁾²⁴⁾。またバセドウ病患者では、治療前の甲状腺腫大度と血中 Tg 濃度との間に有意の相関関係があると報告されている¹⁵⁾。ただ抗甲状腺剤内服治療中における両者の変動の関連性については報告が少ない。今回の検討から、甲状腺体積と血中 Tg 濃度は未治療時に有意の相関関係にあり、治療経過中も平行して変動することが観察された。血中 Tg 濃度も甲状腺体積と同様に甲状腺刺激物質に影響を受けると考えられている¹³⁾¹⁴⁾³⁴⁾。しかしながら今回得られた治療前の TRAb 値と甲状腺体積および血中 Tg 濃度の3つの測定値間の関係の中で、有意の相関関係が認められたのは TRAb と甲状腺体積との間においてであり、TRAb と血中 Tg 濃度との関係は統計上有意ではなかった。その理由はおそらく TRAb の影響は、甲状腺体積に対しては直接的であるが、血中 Tg 濃度にはむしろ間接的であり、腫大した甲状腺自体の異常が関与している可能性もあろう。

治療中に一時血中 TSH が高値となった例では甲状腺体積と血中 Tg 濃度がともに上昇したが、これは TSH が甲状腺細胞の増殖に働き⁶⁾、その結果として血中 Tg 濃度を増加させたものと考えられる³⁵⁾³⁷⁾。このことから、抗甲状腺剤治療中の患者で、突然甲状腺腫大が増強したり、あるいは血中 Tg 濃度が上昇した時は、薬剤過剰投与の可能性があり注意が必要である。

バセドウ病寛解、再発という面から考察すると、一般に甲状腺腫の小さい例では寛解しやすく、甲状腺が大きい例は難治性である⁸⁾²⁹⁾。またバセドウ病のサブタイプと考えられている T_3 優位型バセドウ病 (T_3 -predominant Graves' disease) すなわち抗甲状腺剤治療中、血中 T_4 濃度が正常であるが血中 T_3/T_4 ratio が異常高値を示す患者では、甲状腺が大きい例が多く、また投薬中止後再発しやすい³⁰⁾³¹⁾。これらの事実は、甲状腺の大きさが患者の予後に深く関与していることを示している。治療前の甲状腺体積のみで分析すると、腫大が軽度な例でも寛解を得られない例があったため、予後を推測するための指標とするのは不適当と思われる。次に内服治療開始後の体積の変化に注目すると、治療後1年目の減少率において寛解群と非寛解群との間に有意な差が認められた。このことから、治療前と治療開始後1年目の甲状腺体積を超音波を用いて測定することによって、治療中止時期を判定するために有用な指標が得られるものと考えた。ただし、薬剤過剰投与によって血中 TSH 値を上昇せしめ、甲状腺腫が増大することは避けるべきであろう。機能低下をきたした4例を除いた16例について分析すると、未治療時の体積が60ml 未満で、同時に1年目の体積(%)が85%未満に減少している例8例はすべて寛解した。一方、未治療時60ml 以上もしくは1年目85%以上の8例のうち7例は寛解しなかった。すなわち上記基準にもとづけば、16例中15例(93.8%)にて甲状腺体積のみで予後の判別が可能であったことになる。今後症例数を増やすことにより、適切な判定基準を定めることが可能となろう。

本研究ではコンピュータを用いた著者ら独自の測定装置によった。甲状腺体積の測定が実施臨床において広く一般化されるためには、さらに簡便で、特殊な装置を必要としない体積測定法の開発が期待される。

結 語

バセドウ病患者に対し、電算機化超音波法を用いて抗甲状腺剤治療中の甲状腺体積を経時的に測定し、その変動を追跡した。

- 1) 未治療時、甲状腺体積は血中サイログロブリン濃度および TSH レセプター抗体価と有意の相関関係にあった。
- 2) 抗甲状腺剤治療中、甲状腺体積は徐々に減少する例が多かった。
- 3) 治療経過中、一過性機能低下症をきたし血中 TSH が上昇した時、甲状腺体積は増加を示し、血中サイログロブリン濃度も上昇した。
- 4) 治療経過を通して、甲状腺体積と血中サイログロブリン濃度の変動は平行した。
- 5) 寛解が得られた患者では甲状腺体積の減少率が大きく、治療開始後12か月目の%減少率において非寛解患者と比べ有意差を認めた。

以上の成績から、甲状腺体積の測定がバセドウ病患者の予後の推測に有用な情報を与えることが示唆された。

稿を終えるにあたり、御校閲いただいた大澤仲昭教授、故茂在敏司教授ならびに直接の御指導をいただいた当教室内分泌代謝研究室長の高松順太博士に深く謝意を表す。甲状腺体積測定法の開発に御援助いただいた本学放射線科赤木弘昭教授、隈病院院長隈 寛二博士、当教室武田京子博士に深く感謝する。当教室の諸先生のご協力にも謝意を表す。

本論文の要旨は第59回日本内分泌学会学術総会（仙台市）、第8回国際内分泌学会議（京都市）、第31回日本内分泌学会甲状腺分科会（長崎市）において発表した。

文 献

- 1) Adams, D.D. and Purves, H.D.: Abnormal response in the assay of thyrotropin. Proc. Univ. Otago. Med. School Otago, New Zealand, 34: 11-12, 1956.
- 2) 赤木弘昭, 白川恵俊, 石田博文, 九谷 亘, 福田徹夫, 舟木 亮, 西川正孝, 五老健彦, 土子正良: 電算機超音波診断装置について。日本医放会誌, 40: 598-600, 1980.
- 3) Allen, H.C. and Goodwin, W.E.: The scintillation counter as an instrument for *in vivo* determination of thyroid weight. Radiology, 58: 68-79, 1952.
- 4) Bliddal, H., Hegedus, L., Hansen, K., Bech, K., Van Der Gaag, R. and Drexhage, H.A.: The relationship between serum T₃ index, thyroid volume, and thyroid stimulating, TSH receptor binding and thyroid growth stimulating antibodies in untreated Graves' disease. Clin. Endocrinol., 27: 75-84, 1987.
- 5) Chiovato, L., Hammond, L.J., Hanafusa, T., Pujol-Borrell, R., Doniach, D. and Bottazzo, G.F.: Detection of thyroid growth immunoglobulins (TGI) by [³H]-thymidine in corporation in cultured rat thyroid follicles. Clin. Endocrinol., 19: 581-590, 1983.
- 6) DeGroot, L.J., Larsen, P.R., Refetoff, S. and Stanbury, J.B. eds.: Graves' disease: diagnosis and treatment. In "The Thyroid and Its Diseases" p.20-24, p.428, 5th Ed. Wiley Medical, New York, 1984.
- 7) Drexhage, H.A., Bottazzo, G.F., Doniach, D., Bitensky, L. and Chayen, J.: Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid disease. Lancet, 2: 287-292, 1980.
- 8) 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.
- 9) 遠藤勝美, 貴田岡正史, 町田光司, 武部和夫: 超音波断層法による甲状腺体積測定を試み。日超医論文集, 40: 613-614, 1982.
- 10) Hegedus, L., Perrild, H., Poulsen, L.R., Andersen, J.R., Holm, B.H., Schnohr, P., Jensen, G. and Hansen, J.M.: The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56: 260-263, 1983.
- 11) Hegedus, L., Hansen, J.M. and Karstrup, S.: High incidence of normal thyroid gland volume in patients with Graves' disease. Clin. Endocrinol., 19: 603-607, 1983.
- 12) Ingbar, H.: The thyroid gland. In "Textbook of Endocrinology" p.754, 7th edition, ed. by Wilson, J.D. and Foster, D.W.; W.B. Saunders, Philadelphia, 1985.
- 13) 石井 淳: バセドウ病とサイログロブリン。ホルモンと臨床, 31: 737-743, 1983.
- 14) Izumi, M. and Larsen, R.: Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis. Metabolism, 27: 449-460, 1978.
- 15) 和泉元衛, 長瀧重信: 血中サイログロブリンと甲状腺疾患。臨床病理, 30: 126-137, 1982.
- 16) McKenzie, J.M. and Zakarija, M.: LATS in Graves' disease. Recent Prog. Horm. Res., 33: 29-57, 1977.
- 17) 三木京子, 高松順太, 伊左治治子, 北沢明人, 名方 潔, 古川恵三, 茂在敏司: 榮研サイログロブリン RIA kit による血清サイログロブリン濃度測定とその臨床応用。医学と薬学, 10: 1329-1334, 1983.
- 18) 三木京子: 電算機化超音波法による甲状腺体積測定法の開発とその臨床応用。日内分泌会誌, 62: 97-107, 1986.

- 19) 三木京子, 高松順太, 坂根貞樹, 馬嶋素子, 北岡治子, 北沢明人, 片山正一, 森田新二, 小林 彰, 松塚文夫, 隅 寛二: T_3 優位型バセドウ病の形態学的特徴について。日内分泌会誌, 63: 184-192, 1987.
- 20) Miki, K., Takamatsu, J., Sakane, S., Majima, M., Kitaoka, H., Akagi, H., Kobayashi, A., Matsuzuka, F., Kuma, K. and Mozai, T.: Determination of thyroid gland volume by a newly developed ultrasonic technique. In "Recent Progress in Thyroidology" p.459-463, ed. by Vihayanrat, A., Nitiyanant, W., Eastman, C. and Nagataki, S.: Crystal House Press, Bangkok, 1987.
- 21) Olbricht, T., Schmitka, T., Mellinghoff, U., Benker, G. und Remwein, D.: Sonographische Bestimmung von Schilddrusenvolumina bei Schilddrusengesunden. Desch. Med. Wschr., 108: 1355-1358, 1983.
- 22) Pezzino, V., Vigneri, R., Squatrito, S., Filetti, S., Camus, M. and Polosa, P.: Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46: 653-667, 1978.
- 23) Rasmussen, S.N. and Hjorth, L.: Determination of thyroid volume by ultrasonic scanning. J. Clin. Ultrasound, 2: 143-147, 1974.
- 24) Rasmussen, U.F., Hegedus, L., Hansen, J.M. and Perrild, H.: Relationship between thyroid volume and serum thyroglobulin during long-term suppression with triiodothyronine in patients with diffuse non-toxic goitre. Acta Endocrinol., 105: 184-189, 1984.
- 25) Refetoff, S. and Lever, E.G.: The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. J.A.M.A., 250: 2352-2357, 1983.
- 26) 関本 寔: 電算機化超音波法の研究: 甲状腺を対象として。日本医放会誌, 42: 513-528, 1982.
- 27) Shewring, G. and Rees Smith, B.: An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. Clin. Endocrinol., 17: 407-417, 1982.
- 28) 七條小次郎: 地方甲状腺。日内分泌会誌, 29: 155-188, 1953.
- 29) Shizume, K., Irie, M., Nagataki, S., Matsuzaki, F., Shishiba, Y., Suematsu, H. and Tsushima, T.: Long-term result of antithyroid drug therapy for Graves' disease: follow up after more than 5 years. Endocrinol. Japon., 17(5): 327-332, 1970.
- 30) Takamatsu, J., Sugawara, M., Kuma, K., Kobayashi, A., Matsuzuka, F., Mozai, T. and Hershman, J.M.: Ratio of serum triiodothyronine to thyroxine and the prognosis of triiodothyronine-predominant Graves' disease. Ann. Intern. Med., 100: 372-375, 1984.
- 31) Takamatsu, J., Kuma, K. and Mozai, T.: Serum triiodothyronine to thyroxine ratio: a newly recognized predictor of the outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 62: 980-983, 1986.
- 32) Takeda, K., Takamatsu, J., Sakane, S., Ikegami, Y., Majima, M., Kitaoka, H., Akagi, H., Kobayashi, A., Matsuzuka, F., Kuma, K.: Determination of thyroid gland volume by a newly developed ultrasound technique. Bull. Osaka Med. Colle., 34: 1-10, 1988.
- 33) Tannahill, A.J., Hooper, M.J., England, M., Ferriss, J.B. and Wilson, G.M.: Measurement of thyroid size by ultrasound, palpation and scintigram. Clin. Endocrinol., 8: 483-486, 1978.
- 34) Uller, R.P. and Van Herle, A.J.: Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46: 747-755, 1978.
- 35) Unger, J., Van Heuverswyn, B.,

- Decaster, C., Cantraine, F., Mockel, J. and Van Herle, A.: Thyroglobulin and thyroid hormone release after intravenous administration of bovine thyrotropin in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 590—594, 1980.
- 36) Valente, W.A., Vitte, P., Rotella, C.M., Vanghan, M.M., Aloj, S.M., Grollman, E.F., Ambesi-Impiombato, F.S. and Kohn, L.D.: Antibodies that promote thyroid growth: a distinct population of thyroid-stimulating autoantibodies. *N. Engl. J. Med.*, 309: 1028—1034, 1983.
- 37) Van Herle, A.J., Vassart, G. and Dumont, J.E.: Control of thyroglobulin synthesis and secretion: second of two parts. *N. Engl. J. Med.*, 301: 307—314, 1979.
- 38) 山崎元宥：甲状腺機能亢進症の臨床病理学的研究，特に 1-Methy-2-mercaptoimidazole の甲状腺腫組織像に及ぼす影響について。東北医学，60: 323—351, 1959.
- 39) Yokoyama, N., Nagayama, Y., Kakezono, F., Kiriya, T., Morita, S., Ohtakara, S., Okamoto, S., Morimoto, I., Izumi, M., Ishikawa, N., Ito, K. and Nagataki, S.: Determination of the volume of the thyroid gland by a high resolutional ultrasonic scanner. *J. Nucl. Med.*, 27: 1475—1479, 1986.
- (受付日：'89. 6. 19)