総 説

バセドウ病の抗甲状腺剤治療と TSH receptor 抗体

信州大学医学部 老年科

山 田 隆 司

TSH Receptor Antibody in Hyperthyroid Patients due to Graves' Disease Treated with Antithyroid Drugs

Takashi YAMADA

Department of Gerontology, Endocrinology and Metabolism School of Medicine,
Shinshu University, Matsumoto, Japan

As an immunologic process, TSH receptor antibody (TRab) may be synthesized by the lymphocytes within the thyroid gland. Two techniques were devised to express this TRap activity: a) thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) expressed as thyroid c AMP synthesis and b) TSH binding inhibiting immunoglobulin (TBII) expressed as TSH displacement. In general, serum TSI and TBII activity correlated well with each other in hyperthyroid patients. Measurement of TSI and TBII is useful to assess improvement of immunologic abnormality induced by antithyroid drugs. The data so far gathered indicated that TRab disappears from the blood in about 70-80% of hyperthyroid patients in response to antithyroid drugs. However, this does not indicate that intrathyroidal TRab synthesis has ceased, since thyroglobulin is still secreted supernormally and T_3 fails to suppress the thyroid in some patients. On the other hand, normalization of thyroglobulin and absence of TRab in the blood indicated complete normalization in the patients as evidenced by positive T_3 suppressibility. By using a number of new drugs, further efforts must be made to completely normalize immunologic abnormality in 100% of patients. Recurrence of hyperthyroidism of Graves' disease is generally associated with re-appearance of TRab in the blood in most of the recurrent patients after discontinuation of antithyroid drugs.

Key words : TRab, TSI, TBII, T_3 suppressibility

1. ま え が き

あらゆる病気がそうであるように、バセドウ病についても、その原因に基き、根本的治療を行うのが最も望ましい訳である。この意味から下垂体原因説¹⁾の否定に始まり、偶然のことからバセドウ病患者血中に甲状腺刺激物質の存在が明らかになり²⁾³⁾、今日の輝かしい研究の尖端が開かれた。

更にこの刺激物質は或る物質の抗体であると考えられるに至った⁴⁾⁵⁾。このようにしてバセドウ病が自己免疫疾患としての幕開けを迎え、治療にあたる我々は、このことに根ざした診断や治療を行うことが必要になった。

こゝでは一部病態的な面と従来からの治療法⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾とを併せ考えながら、主として治療法と TSH receptor 抗体との関連について述べていきたいと思う。

2. 治療面からみた刺激物質の産生部位

バセドウ病患者から得られた末梢血リンパ球によって TSH receptor の抗体としての long acting thyroid stimulatot (LATS) が産生されることが先ず報告された¹²⁾。ほぼ同様なことがその後引きつづいた研究によってもなされた¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。そして治療的に大切なことであるが、そうした刺激物質は甲状腺内にあるリンパ球によって産生されるのではないかと考えられるようになった。例えば、甲状腺に特異的に作用する¹³¹I をバセドウ病患者に与えると血中の刺激物質が上昇を示すのである¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。甲状腺静脈内の刺激物質の濃度が末梢血のそれより高く、甲状腺外科的排除後に一過性に刺激物質が上昇した後減少する等の事実²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾はさらに一層甲状腺内リンパ球によって刺激物質の造られることを暗示した。勿論あらゆる生物学的反応は理論通りに進行しないもので、例外も当然存在するであろうし、事実そうしたことを述べた論文も存在する²⁴⁾²⁵⁾。従って現時点では刺激物質は甲状腺内のリンパ球によって造られるものと考え、治療上の対策を練らねばならない。

3. どのような方法で刺激物質を感知するか

バセドウ病の診断をする上で、治療法の有効性をたしかめる上で、或は又抗甲状腺剤を中止する上で、私達の知りたいことは、血中に存在する甲状腺刺激物質をどのように感知し、比較して行くかと云うことである。この意味で従来臨床で用いられて来た方法は、①バセドウ病患者の IgG が TSH とリセプターとの結合をどの程度阻害する (TBII) かを計る、②バセドウ病患者の IgG が甲状腺の CAMP をどの位増加させるか (TSI) を計るの2つの方法である。この両方法を常に全部のバセドウ病患者に使用することは困難なため、何れの方法が良いかが多くの人々によって検討されて来た。

初期の New Castle group による検討によると、TBII と TSI とは良く相関し、平行するとされたが²³⁾²⁶⁾²⁷⁾、その後の研究によると TBII assay と TSI assay とは必ずしも平行しないとされた²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾³³⁾。その後手技上の改善が行われたものの、依然 TBII と TSI が或る程度相関するとするものの³⁴⁾³⁵⁾、或は良く相関するとするもの²³⁾³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾がある。理論的には刺激物質は TSH レセプターの抗体であるから、刺激物質は TSH レセプターに結合した後その作用を発揮する筈であるし、TSH とはそのレセプターに対し競うはずであるから、当然、TSII と TSI とはよく相関すべき筈である⁴⁰⁾。しかしやっかいなことに、甲状腺刺激作用が全くないにも拘らず、TSH 結合部位に対し TSH と拮抗し、TBII 作用を発揮する物質が或る種の患者血中に存在することである⁴¹⁾。したがって商業ベースで TSI 測定が容易に行われ得ない現在、或る種の患者では TBII 値をそのまま信じてはいけなことを意識しながら、TBII 値を手がかりとして臨床検討を行う他はない。

4. TBII や TSI と臨床症状

刺激物質研究の初期には感度の悪い Bioassay を用い LATSH を測定したため、バセドウ病患者

の甲状腺機能と LATS との間に相関がないとされていた⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。したがって LATS をバセドウ病起因物質と考えるには、何か釈然としないものが残された訳である。

その後 TBII や TSI が刺激物測定に使用されるに至ると、事情は大きく変わって、甲状腺初期ヨードやテクネチウム摂取で判断される甲状腺機能が良く TSI 値と平行し²³⁾⁴⁵⁾、同時に TBII で判断される刺激物質の強さと、甲状腺初期ヨード摂取率とが平行することも明らかになった⁴⁵⁾⁴⁶⁾。しかし最近の綜説では依然 TBII を使用することに慎重論が述べられている⁴⁰⁾。

TBII や TSI で測られる刺激物質は多分甲状腺内で造られ、その一部が血中に漏出して来るであろうから、いかに血中 TBII や TSI を正確に測定したとしても、甲状腺内の TBII や TSI 濃度を正確に推測することは出来ない。又假に甲状腺内の刺激物質を正確に推察出来ても、患者夫々の甲状腺細胞は、その共存する橋本病のため違った障害をうけているであろうし、このために刺激物質に対する反応が違わずである。又患者の食事のちがいから甲状腺内のヨード含有量が夫々ちがいが、刺激物質に対する甲状腺の反応は各々により違うかも知れない⁴⁷⁾。こうしたことを考えると、血中刺激物質の測定はバセドウ病の重症度の判定に用いるべきではなくて、むしろバセドウ病が存在するか否かの質的判定及び各人各人に於ける刺激物質産生状況を判定する量的評価に使用すべきものと思われる。たゞ強いて刺激物質と甲状腺機能とをみると、大きな甲状腺腫を有するバセドウ病患者では血中 TBII や TSI が高いと云えるであろう。

5. 抗甲状腺剤治療と TBII 及び TSI

抗甲状腺剤メチマゾール (MMI) をバセドウ病患者に投与すると、甲状腺ホルモン産生が抑制され、血中甲状腺ホルモンが正常化される反面、刺激物質 (TSI) の産生も抑制される可能性について、Pinchera 等⁴⁸⁾が始めて報告した。同時に十分な証明はされなかったが、MMI による免疫抑制作用が推論されるに至った。

1) 抗甲状腺剤治療と TBII :

1979年 Fenzi¹⁹⁾は限られた症例²⁾についてではあるが、バセドウ病患者に抗甲状腺剤を投与すると、TBII活性が次第に減少することを報告し、同年 Kuzuya 等³⁰⁾も限られた症例についてではあるが、抗甲状腺剤投与によって、バセドウ病患者血中の TBII が次第に減少することを報告した。翌年から翌々年にかけて、Mc Gregor 等⁴⁹⁾、Teng 等⁵⁰⁾によって、バセドウ病患者に抗甲状腺剤を投与すると、TBII の減少することが報告された。その後に行われた報告においても³⁷⁾⁵¹⁾ほぼ一致して、バセドウ病患者を抗甲状腺剤で治療した場合、TBII の減少することを認めている。我々の教室で行われた治療成績をみると、ほぼこうした発表と一致し、抗甲状腺剤による TBII の減少を認めている⁵²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾。現在使用されている TBII キットを用いると、バセドウ病患者の90%に TBII が陽性となり、逆に他の原因による機能亢進状態（下垂体 TSH 産生腫瘍、亜急性甲状腺炎、プランマー病、多量の甲状腺剤服用）下では陰性であることから、診断上 TBII は有益であるのみでなく、バセドウ病の抗甲状腺剤による治療効果を、血中甲状腺ホルモン、TSH と違った面から追求し得る訳である。

2) 抗甲状腺剤治療と TSI :

TBII は 100%信用出来ない原因については既に述べたが、この意味から特異性、測定感度に於て優れている TSI を測ろうとするこゝろみがある。しかし、手技上のやゝこしきから、研究上の場合をのぞき、臨床的には TSI 測定は用いられていない。

発表された成績からすると²³⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾、抗甲状腺治療中に TSI 活性が低下することは間違いないと思われる。従って測定手技上の問題をのぞけば、TSI 測定はバセドウ病の診断の上で、或は抗甲状腺剤治療効果判定の上で、大変有益なパラメーターと云うことが出来る。

6. 抗甲状腺剤治療中に TBII が減少しない場合の工夫

抗甲状腺剤治療中に TBII が減少又は消失するバセドウ病患者（全症例の80%）では免疫異常の改善しつつあることを示し、逆に TBII の全く減少しない症例（全症例の20%）では、免疫異常の存続することを示している。こうした免疫異常の存続する症例では、抗甲状腺剤中止後再発がみられる訳であるから、我々は何等かの方法を通じ TBII の減少を計らねばならない。

図1. AはMMI増量によるTRab減少をBは無効例を示す。

1) 免疫抑制剤たるステロイド剤の併用：

若し抗甲状腺剤が免疫抑制力を通じて、TBII、TSIを減少させるものとすれば²¹⁾⁴⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾，そして抗甲状腺剤の持つ副作用の点から大量の抗甲状腺剤を使用出来ないとすれば²⁶³⁾，抗甲状腺剤と或る種の免疫抑制剤とを併用し、TBIIをより強く低下させることが出来ないだろうかという考えが起るであろう。

しかし、腎移植に用いられる副腎ステロイドには、あまり期待がもてないようで、¹³¹I投与後に生ずるTBIIの上昇をベターメサゾンに抑制することが出来ない⁶⁴⁾。したがってステロイドに代る免疫抑制剤の使用について今後真剣に探し求められるべきである。

2) 抗甲状腺剤の増量でTBIIを減少させ得るか：

患者をバセドウ病から解放しなければならない内科医としては、TBIIが減少しない場合、先づ次の治療法として¹³¹I療法や外科手術を考えるであろう。しかし良く考えると、従来の抗甲状腺剤療法、即ち病初に抗甲状腺剤6錠を用い、以後血中 T_4 、 T_3 を見ながら抗甲状腺剤を減量する方法⁶⁵⁾を何とか工夫し⁶⁶⁾、血中抗甲状腺剤濃度⁶⁷⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾⁷⁰⁾⁷¹⁾⁷²⁾を上昇させ、甲状腺内リンパ球に至る抗甲状腺剤量を増加させることは出来ないであろうか。事実この推論に合うような報告が最近なされた⁷³⁾。即ち従来の血中 T_4 、 T_3 をみながら抗甲状腺剤を減量する方法と違い、十分量の抗甲状腺剤をつづける一方、同時に生じるhypothyroidを T_4 を加えることで防ごうとする方法である。この発表より数年前から、私は多数の症例について、ほぼ似たこゝろみを続けて来たが、図1に示した如く、良好と思われる成績は実施した症例の半数にしか認められなかった。したがって前述した発表⁷³⁾は過大評価によるもので、注意が必要である。

我々はその他、各種フリーラディカル抑制剤を用いて来たが、未だ確信を持って、有効であると述べ得る薬剤に出合っていない。

7. 血中TBII消失は甲状腺内TBII消失を意味するか

バセドウ病を抗甲状腺剤投与で寛解させるには、血中からTBIIやTSIを消失させる必要がある。しかし、血中からTBIIやTSIが消失したとしても依然甲状腺内にTBIIやTSIが残存する場合、バセドウ病からの寛解は得られない筈である。この問題を追求するため、治療中のバセドウ病患者にカテコールアミンを投与し、その前後における血中TBIIを測定したものが図2である。即ちこゝろみた数例に、カテコールアミン後TBIIの上昇がみられ、甲状腺内に刺激物質の存在を物語っている。常時このようなテストを行い得ない点から、我々は微量の刺激物質に反応し、血中に放出されるサイログロブリンを指標とし更に追求を行った⁵⁶⁾。表1は113名の抗甲状腺剤で治療したバセドウ病患者に T_3 抑制試験を行った我々の成績を示したものである。予想される如く、TRab（ここではTBIIを示す）陽性の場合、 T_3 抑制は陰性である。しかしTRabが（－）であっても、その大略10%に於て T_3 抑制試験が陰性である。こうした症例を検討すると、 T_3 抑制の可能な群では T_3 抑制の不可能な群に比べ有意にサイログロブリンの低いことが知られる。サイログロブリンは僅かの刺激に反応し甲状腺より血中に分泌される訳であるから⁷⁴⁾⁷⁵⁾⁷⁶⁾⁷⁷⁾⁷⁸⁾⁷⁹⁾、血中にサイログロブリン抗体が存在しない場合、TBII（－）とサイログロブリン値の正常化とを目安として、抗甲状腺剤を中止するか否かの T_3 抑制試験を行うことが望ましい。この2条件がみたされた殆んどの症例で T_3 抑制試験が陽性となる⁵⁶⁾。

図2. カテコールアミンによる血中 TRAb の上昇を示す。

表1.

GRAVES' DISEASE AND THYROGLOBULIN / AIZAWA ET AL

Group	Number of Patients	Age (years)	TRAb (%) (normal <15)	TSH (mU/L) (normal 0.2–3.0)	Tg (ng/mL) (normal <30)	T ₄ (nmol/L) (normal 64.4–141.6)	T ₃ (nmol/L) (normal 1.38–3.07)	RIU (%) (normal 9.5–25.0)	Duration of Treatment (months)
1A: Treated Graves' patients: TRAb (–), TSH (+), T ₃ suppression (+)									
a	80	38 $\pm$ 14	40.3 $\pm$ 24.6	UD	300 $\pm$ 247	297.5 $\pm$ 77.3	8.02 $\pm$ 4.28	ND	30 $\pm$ 13
b	80		4.9 $\pm$ 3.6	2.02 $\pm$ 1.48	33 $\pm$ 31*	103.0 $\pm$ 18.0	1.74 $\pm$ 0.28	4.3 $\pm$ 2.5	
1B: Treated Graves' patients: TRAb (–), TSH (+), T ₃ suppression (–)									
a	9	43 $\pm$ 11	40.7 $\pm$ 16.1	UD	287 $\pm$ 177	333.6 $\pm$ 168.7	8.63 $\pm$ 3.81	ND	25 $\pm$ 7
b	9		3.4 $\pm$ 6.5	1.07 $\pm$ 1.04	116 $\pm$ 40	99.2 $\pm$ 24.5	1.97 $\pm$ 0.31	16.2 $\pm$ 7.9	
2: Treated Graves' patients: TRAb (+), TSH (+), T ₃ suppression (–)									
a	18	41 $\pm$ 16	62.5 $\pm$ 20.5	UD	505 $\pm$ 294	295.0 $\pm$ 79.9	7.97 $\pm$ 3.79	ND	27 $\pm$ 14
b	18		36.3 $\pm$ 16.2	1.15 $\pm$ 1.81	249 $\pm$ 194	109.5 $\pm$ 15.5	2.07 $\pm$ 0.34	22.1 $\pm$ 10.4	
3: Treated Graves' patients: TRAb (+), TSH (–), T ₃ suppression (–)									
a	6	38 $\pm$ 12	68.6 $\pm$ 16.6	UD	677 $\pm$ 461	343.9 $\pm$ 90.2	8.55 $\pm$ 2.10	ND	14 $\pm$ 3
b	6		49.8 $\pm$ 22.0	UD	399 $\pm$ 205	119.8 $\pm$ 9.0	2.07 $\pm$ 0.32	31.5 $\pm$ 10.9	

a = before treatment; b = at the time of T₃ suppression test; ND = not determined; RIU = radioiodine uptake at the time of T₃ suppression test; UD = undetectable.
* Significantly different from the respective value in patients in Group 1B-b ($p < 0.05$ by Kruskal-Wallis test).

8. バセドウ病の再発と TBII

抗甲状腺剤治療で TBII が (－) となり、サイログロブリンが正常値となり、 T_3 抑制試験が正常となったバセドウ病患者で抗甲状腺剤を中止すると、その大略20%に再発がみられる。こうした症例についての詳細な報告は少ないが、我々の調べた限り⁵⁶⁾、再発には2通りの形式が見られる。その一つは僅かに T_4 が上昇するが T_3 は正常上界にとどまり、TBII は殆んど上昇を示さない (図3)。しかし、TSH が消失している点から、再発であり、甲状腺内で TBII 産生の始まったことを示している。もう一方のタイプは T_4 、 T_3 共に急速に上昇し、TSH は消失する。TBII は之に先んじて、同時に或は少し遅れて上昇する (図4)。したがって再発にあたっては TBII が重要な役割を演じているものと思われる。

9. お わ り に

バセドウ病の発生、薬剤治療による寛解、薬剤中止後の再発等、総て TBII 又は TSI の上昇、消失、再上昇と関連して生じる現象と思われる。患者の治療にあたる我々としては、こうした免疫異常による TBII や TSI 産生をどのように強力に、早く抑制し、総てのバセドウ病患者を ^{131}I 治療や外科的治療によらず寛解させることが出来るよう、一層の努力が必要である。

図3. Subclinical な再発と TRab.

図4. Overt な再発と TRab.

文 献

- 1) Werner SC, M Spooner and H Hamilton: Further evidence that hyperthyroidism is not hyperpituitarism: effects of triiodothyronine and sodium iodide. J Clin Endocr Metab 15: 715, 1955.
- 2) Adams DD and HD Purves: Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. Proc Univ Otago Med Sch 34: 11, 1956.
- 3) Adams DD: The presence of an abnormal thyroid stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. J Clin Endocr Metab 18: 699, 1958.
- 4) Gelotte B, P Flodin and J Killander: Fractionation of human proteins by gel filtration and zone electrophoresis or ion exchange chromatography. Arch Biochem (suppl) 1: 319, 1962.
- 5) Kriss JP, V Pleshakov and JR Chien: Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. J Clin Endocr Metab 24: 1005, 1964.
- 6) Astwood EB: Treatment of hyperthyroidism with antithyroid compounds. Advan Int Med 3: 237, 1940.
- 7) Astwood EB: Thiouracil derivatives of greater activity for the treatment of hyperthyroidism. J Clin Endocr Metab 5: 424, 1945.
- 8) Beahrs OH, RF Ryan and RA White: Complications of thyroid surgery. J Clin Endocr Metab 16: 1456, 1956.

- 9) Thorén A and HJ Wijnbladh: Operative treatment of thyrotoxicosis. *Acta Endocrinol* 22: 224, 1956.
- 10) Dobyns BM, AL Vickery, F Maloof and EM Chapman: Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. *J Clin Endocr Metab* 13: 548, 1953.
- 11) Allem HC, Jr.: Subtotal ablation of the thyroid gland with a single dose of radioactive iodine-131 for the treatment of thyrotoxicosis. *South Med J* 49: 1428, 1956.
- 12) McKenzie JM and J Gordon: The origin of the long-acting thyroid stimulator. In *Current Topics in Thyroid Res.*, edited by Cassano and Andreoli, Academic Press, N Y, 1965, pp 445.
- 13) Miyai K, M Fukuchi, Y Kumahara and H Abe: LATS production by lymphocyte cultured in patients with Graves' disease. *J Clin Endocr Metab* 27: 855, 1967.
- 14) Wall JR and BF Forbes: Demonstration of the production of the long acting thyroid stimulator (LATS) by peripheral lymphocytes cultured in vitro. *Clin Exp Immunol* 4: 555, 1973.
- 15) Sugeno A, K Trokoudes, VV Row and R Volpe: The production of thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) by lymphocytes from patients with Graves' disease cultured with human thyroid subcellular fractions. *J Endocrinol Invest* 1: 245, 1978.
- 16) McLachlan SM, BR Smith, VB Petersen, TF Davies and R Hall: A system for studying thyroid-stimulating antibody production in vitro. *J Clin Lab Immunol* 1: 45, 1978.
- 17) Pinchera A, MG Pinchera and JB Stanbury: Thyrotropin and long-acting thyroid stimulator assays in thyroid disease. *J Clin Endocr Metab* 25: 189, 1965.
- 18) Kriss JP, V Pleshakov, A Rosenblum and M Holderness: Relationship of long-acting thyroid stimulator globulin (LATS) to the ophthalmopathy of Graves' disease: role of radioiodine treatment. *Clin Res* 14: 178, 1966.
- 19) Fenzi G, K Hashizume, CP Roudebush and LJ DeGroot: Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during antithyroid therapy. *J Clin Endocr Metab* 48: 572, 1979.
- 20) Teng CS, RTT Yeung, RKK Khoo and TT Alagaratnam: A prospective study of the changes in thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy or radioiodine. *J Clin Endocr Metab* 50: 1005, 1980.
- 21) Kendall-Taylor P, AJ Knox, NR Steel and S Atkinson: Evidence that thyroid-stimulating antibody is produced in the thyroid gland. *Lancet* 1: 654, 1984.
- 22) Arqueros MC, H Niepomnische and J Moreno: Thyroid glands in patients with Graves' disease are sources of thyrotropin-binding inhibiting (TBI) activity. *Acta Endocrinol* : 351, 1986.
- 23) Mukhtar ED, BR Smith, GA Pyle, R Hall and P Vice: Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine, and antithyroid drugs. *Lancet* 1: 713, 1975.
- 24) Burke G: Dissociation between thyroid injury and formation of long-acting thyroid

- stimulator in thyrotoxicosis. *Ann Int Med* 67: 349, 1967.
- 25) De Bruin TWA, NA Patwardhan, RS Brown and LE Braverman: Graves' disease: changes in TSH receptor and antimicrobial antibodies after thyroidectomy. *Clin Exp Immunol* 72: 481, 1988.
 - 26) Hall R, BR Smith and ED Mukhtar : Thyroid stimulators in health and disease. *Clin Endocr* 4: 213, 1975.
 - 27) Smith BR: Immunology of the thyrotropin receptor. *Immunol Commun* 5: 345, 1976.
 - 28) Sugeno A, A Kidd, VV Row and R Volpé: Correlation between thyrotropin-displacing activity and human thyroid-stimulating activity by immunoglobulins from patients with Graves' disease and other thyroid disorders. *J Clin Endocr Metab* 48: 398, 1979.
 - 29) Zakarija M, A Sato and JM McKenzie: Thyroid stimulating versus inhibition of thyrotropin (TSH)-binding comparison of assays for thyroid stimulating activity (TSA) of Graves' disease. 53rd Meeting of the American Thyroid Association, Cleveland OH, 1977, Abstract 6.
 - 30) Kuzuya N, SC Chiu, H Ikeda, H Uchimura, K Ito and S Nagataki: Correlation between thyroid stimulators and 3,5,3'-triiodothyronine suppressibility in patients during treatment for hyperthyroidism with thionamide drugs: comparison of assays by thyroid-stimulating and thyrotropin-displacing activities. *J Clin Endocr Metab* 48: 706, 1979.
 - 31) Macchia E, GF Fenzi, F Monzani, F Lippi, P Vitti, L Grasso, L Bartalena, L Bashieri and A Pinchera: Comparison between thyroid stimulating and TSH binding inhibiting immunoglobulins of Graves' disease. *Clin Endocr* 15: 175, 1981.
 - 32) Hardisty CA, P Kendall-Taylor, S Atkinson, H Humphries and DS Munro: The assay of Graves' immunoglobulins: a comparison of different methods. *Clin Endocr* 18: 637, 1983.
 - 33) Lu C, K Kasagi, A Hidaka, H Hatabu, Y Iida and J Konishi: Simultaneous measurement of TSH-binding inhibitor immunoglobulin and thyroid stimulating autoantibody activities using cultured FRTL-5 cells in patients with untreated Graves' disease. *Acta Endocr* 123: 282, 1990.
 - 34) Tamaki H, N Amino, M Aozasa, M Mori, O Tanizawa and K Miyai: Serial changes in thyroid-stimulating antibody and thyrotropin binding inhibiting immunoglobulin at the time of postpartum occurrence of thyrotoxicosis in Graves' disease. *J Clin Endocr Metab* 65: 324, 1987.
 - 35) Morita S, M Izumi and S Nagataki: Interactions between TSH binding inhibiting- and adenylate cyclase stimulating-antibodies in Graves' disease. *Acta Endocrinol* 112: 517, 1986.
 - 36) Borges M, JC Ingbar, K Endo, S Amir, H Uchimura, S Nagataki and SH Ingbar: A new method for assessing the thyrotropin binding inhibiting activity in the immunoglobulins and whole serum of patients with Graves' disease. *J Clin Endocr*

- Metab 54: 552, 1982.
- 37) Bliddal H, K Bech, PH Petersen, K Siersbaek-Nielsen and T Friis: Evidence of a correlation between thyrotrophin receptor binding inhibiting and thyroid adenylate cyclase activation by immunoglobulins in Graves' disease before and during long-term antithyroid treatment. *Acta Endocr* 101: 35, 1982.
 - 38) Biró J: Thyroid-stimulating antibodies in Graves' disease and the effect of thyrotropin-binding globulins on their determination. *J Endocrinol* 92: 175, 1982.
 - 39) Hensen J, P Kotulla, R Finke, U Bogner, K Badenhoop, H Meinhold and H Schleusener: Methodological aspects and clinical results of an assay for thyroid-stimulating antibodies: correlation with thyrotropin binding-inhibiting antibodies. *J Clin Endocr Metab* 58: 980, 1984.
 - 40) McKenzie JM and M Zakarija: Clinical review 3. The clinical use of thyrotropin receptor antibody measurement. *J Clin Endocr Metab* 69: 1093, 1989.
 - 41) Takasu N, T Mori, Y Koizumi, S Takeuchi and T Yamada: Transient neonatal hypothyroidism due to maternal immunoglobulins that inhibit thyrotropin-binding and post-receptor processes. *J Clin Endocr Metab* 59: 142, 1984.
 - 42) Hennemann G, A Dolman, R Docter, A De Reus and J Van Zijl: Dissociation of serum LATS activity and hyperfunction and autonomy of the thyroid gland in Graves' disease. *J Clin Endocr Metab* 40: 935, 1975.
 - 43) Davis JC, LJ Hipkin, VK Summers and TMD Gimlette: Relation between thyroid function and serum levels of long-acting thyroid stimulators. *Acta Endocr* 79: 45, 1975.
 - 44) Bonnyns M, N Demeester-Mirkine, R Calay and PA Bastenie: Evaluation of the relationship between long-acting thyroid stimulator, clinical and biological thyrotoxicosis and exophthalmos. *Acta Endocrinol* 58: 581, 1968.
 - 45) Baldet L, AM Madec, C Papachristou, A Stefanutti, J Orgiazzi and C Jaffiol: Thyroid stimulating antibody: an index of thyroid stimulation in Graves' disease. *Acta Endocr* 116: 7, 1987.
 - 46) Clague R, ED Mukhtar, GA Pyle, J Nutt, F Clark, M Scott, D Evered, BR Smith and R Hall: Thyroid-stimulating immunoglobulins and the control of thyroid function. *J Clin Endocr Metab* 43: 550, 1976.
 - 47) Bray GA: Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest* 47: 1640, 1968.
 - 48) Pinchera A, P Liberti, E Martino, GF Fenzi, L Grasso, L Rovis and L Baschieri: Effects of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. *J Clin Endocr Metab* 29: 231, 1969.
 - 49) McGregor AM, MM Petersen, SM McLachlam, P Rooke, BR Smith and R Hall: Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Engl J Med* 303: 302, 1980.

- 50) Teng CS and RTT Yeung: Changes in thyroid stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drug and its relationship to relapse: a prospective study. *J Clin Endocr Metab* 50: 144, 1980.
- 51) Bliddal H, C Kirkegaard, K Siersbaek-Nielsen and T Friis: Prognostic value of thyrotropin binding inhibiting immunoglobulin (TBII) in long term antithyroid treatment, ¹³¹I therapy given in combination with carbimazole and in euthyroid ophthalmopathy. *Acta Endocrinol* 98: 364, 1981.
- 52) Yamada T, Y Koizumi, A Sato, K Hashizume, T Aizawa, N Takasu and H Nagata: Reappraisal of the 3,5,3'-T₃-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, 1984.
- 53) Katakura M, Y Koizumi, T Aizawa, N Takasu, T Yamada, Y Yukimura and H Nagata: Thyroidal response to an increase or decrease of endogenous TSH in patients with hyperthyroidism and its correlation with TSH binding inhibiting immunoglobulin. *Clin Exp Pharm Physiol* 13: 407, 1986.
- 54) Murakami M, Y Koizumi, T Aizawa, T Yamada, Y Takahashi, T Watanabe and K Kamoi: Studies of thyroid function and immune parameters in patients with hyperthyroid Graves' disease in remission. *J Clin Endocr Metab* 66: 103, 1988.
- 55) Murakami M, Y Koizumi, T Aizawa, T Yamada, M Ishihara, Y Hasegawa, H Ogata, K Kamoi and K Kaneko: Improvement of immunologic abnormalities associated with hyperthyroid Graves' disease during methimazole treatment. *Horm Metab Res* 20: 235, 1988.
- 56) Aizawa T, M Ishihara, Y Koizumi, K Hashizume, N Takasu, T Yamada, I Kobayashi, T Watanabe and Z Simizu: Serum thyroglobulin concentration as an indicator for assessing thyroid stimulation in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. *Am J Med* 89: 175, 1990.
- 57) Wenzel KW and JR Lente: Similar effects of thionamide drugs and perchlorate on thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease: evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. *J Clin Endocr Metab* 58: 62, 1984.
- 58) Rapoport B, FS Greenspan, S Filetti and M Pepitone: Clinical experience with a human thyroid cell bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulin. *J Clin Endocr Metab* 58: 332, 1984.
- 59) Kasagi K, Y Iida, J Konishi, T Misaki, K Arai, K Endo, K Torizuka and K Kuma: Paired determination of thyroid-stimulating and TSH-binding inhibitory activities in patients with Graves' disease during antithyroid drug treatment. *Acta Endocrinol* 111: 474, 1986.
- 60) Wall JR, GL Manwar, DM Greenwood and BA Walters: The in vitro suppression of lectin induced 3-H thymidine incorporation into DNA of peripheral blood lymphocytes after the addition of propylthiouracil. *J Clin Endocr Metab* 43: 1406, 1976.

- 61) Hallengren B, A Forsgren and A Melander: Effects of antithyroid drugs on lymphocyte function in vitro. *J Clin Endocr Metab* 51: 298, 1980.
- 62) Weiss I and TF Davies: Inhibition of immunoglobulin-secreting cells by antithyroid drugs. *J Clin Endocr Metab* 53: 1223, 1981.
- 63) Cooper DS, D Goldminz, AA Levin, PW Ladenson, GH Daniels, ME Molitch and EC Ridgway: A granulocytosis associated with antithyroid drugs. *Ann Inr Med* 98: 26, 1983.
- 64) Gamstedt A, B Wadman and A Karlsson: Methimazole, but not betamethasone, prevents ¹³¹I treatment-induced rises in thyrotropin receptor autoantibodies in hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocr Metab* 62: 773, 1986.
- 65) Yamada T, N Takasu, A Sato, T Aizawa and Y Koizumi: Pituitary-thyroid feedback regulation in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 83, 1982.
- 66) Romaldini JH, N Bromberg, RS Werner, LM Tanaka, HF Rodrigues, MC Werner, CS Farah and LCF Reis: Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocr Metab* 57: 563, 1983.
- 67) Skellern GG, BI Knight, CKL Low, WD Alexander, DG McLarty and WJ Kalk: The pharmacokinetics of methimazole after oral administration of carbimazole and methimazole in hyperthyroid patients. *Brit J Pharmacol* 9: 137, 1980.
- 68) Dahlberg PA, FA Karlsson, B Lindström, L Wide: Studies of thyroid hormone and methimazole levels in patients with Graves' disease on a standardized antithyroid drug regimen. *Clin Endocrinol* 14: 555, 1981.
- 69) Hallengren B, OR Nilsson, BE Karlberg, A Melander, I Tegler and E Wählin-Boll: Influence of hyperthyroidism on the kinetics of methimazole, propranolol, metoprolol and atenolol. *Europ J Clin Pharmacol* 21: 379, 1982.
- 70) Melander A, E Wahlin and K Danielson: Bioavailability of propylthiouracil: interindividual variation and influence of food intake. *Acta Med Scand* 201: 41, 1977.
- 71) Kampmann JP and JM Hansen: Clinical pharmacokinetics of antithyroid drugs. *Clin Pharmacokinet* 6: 401, 1981.
- 72) Cooper DS, VC Saxe, M Meskell, F Maloof and EC Ridgway: Acute effects of propylthiouracil on thyroid iodide organization and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. *J Clin Endocr Metab* 54: 101, 1982.
- 73) Hashizume K, K Ichikawa, A Sakurai, S Suzuki, T Takeda, M Kobayashi, T Miyamoto, M Arai and T Nagasawa: Administration of thyroxine in treated Graves' disease-effects on the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 324: 947, 1991.
- 74) Van Herle AJ, H Klandorf and RP Uller: A radioimmunoassay for serum rat

- thyroglobulin. Physiologic and pharmacologic studies. J Clin Invest 56: 1073, 1975.
- 75) Black EG, MC Sheppard and R Hoffenberg: Control of thyroglobulin secretion from the rat thyroid gland. J Endocr 101: 107, 1984.
- 76) Fukue Y, H Uchimura, T Mitsuhashi, S Okano, Y Kanaji and F Takaku: Thyroglobulin release-stimulating activity in immunoglobulin G from patients with Graves' disease studied by human thyroid cells in vitro. J Clin Endocr Metab 64: 261, 1987.
- 77) Pezzino V, P Cozzani, S Filetti, A Galbiati, E Lisi, S Squatrito and R Vigeneri: A radioimmunoassay for human thyroglobulin: methodology and clinical applications. Europ J Clin Invest 7: 503, 1977.
- 78) Unger J and J Van Sande: Modulation of thyroglobulin release by dog thyroid slices. Mol Cell Endocrinol 52: 115, 1987.
- 79) Uller RP, AJ Van Herle and IJ Chopra: Thyroidal response to graded doses of bovine thyrotropin. J Clin Endocr Metab 45: 312, 1977.