顕性糖尿病を伴った甲状腺中毒症と HLA 抗原

金沢医科大学内分泌内科

細 島 弘 行, 宮 内 英 二, 岡 田 博 司,

小豆沢 定 秀, 森 本 真 平

HLA - Antigens in Thyrotoxic Patients with Overt Diabetes Mellitus

**Hiroyuki HOSojIMA, Eiji MIYAUCHI, Hiroshi OKADA,
Sadahide AZUKIZAWA and Shinpei MORIMOTO**

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine,
Kanazawa Medical University

The incidence of thyrotoxicosis accompanied by overt diabetes has been reported to be 2 to 3%. Several workers have suggested the possible role of immunological and inherited factors in the occurrence of thyrotoxic patients with overt diabetes. We investigated, therefore, the clinical characteristics, backgrounds, and HLA antigens in thyrotoxic patients with overt diabetes.

In nine thyrotoxic patients with overt diabetes (group DM) (3 men and 6 females, average age of 45.8 ± 2.9 yr), mean levels of free-triiodothyronine (FT_3) and free thyroxine (FT_4) were 8.2 ± 0.8 pg/ml and 4.9 ± 0.4 ng/dl, respectively. Although these levels were extremely high, they were significantly lower than those levels in forty thyrotoxic patients without overt diabetes (group ND) (8 men and 32 females, average age 35.1 ± 4.5 yr). Mean levels of both thyrotrophin receptor-antibody (TR-Ab) and thyroid stimulating antibody (TS-Ab) in group DM were relatively lower than those in group ND. Mean titers of both antithyroid antibody (TGHA) and antimicrosomal antibody (MCHA) in group DM were also relatively lower than those in group ND, respectively. Regarding the clinical features in thyrotoxic patients with overt diabetes, mean duration of diabetes mellitus was 4.1 ± 2.5 years with mean levels of fasting plasma glucose (FPG), HbA_{1c} , and serum fructosamine 208.1 ± 34.0 mg/dl, $10.6 \pm 0.6\%$, and 3.9 ± 0.9 mmol/L, respectively. Seven patients in group DM frequently had ketosis or ketoacidosis in their histories, and they had been treated with insulin injection. However, the diabetic complications in group DM were moderate or severe. The occurrence of the thyrotoxicosis preceding overt diabetes mellitus was observed in two of 9 patients with 3 others who had been treated as diabetes mellitus until the thyrotoxicosis was discovered. The nearly simultaneous occurrence of thyrotoxicosis and diabetes mellitus was found in four.

In the analysis of HLA-antigens, the frequency of A24(9), BW54, BW55(W22), BW61 and CW1 among patients in group-DM was significantly greater than those in group ND ($p < 0.01$ or $p < 0.05$). The frequency of DR4 antigen in patients in group-DM (88.9%) was significantly greater than that in group-ND ($p < 0.01$).

These results suggest that some genetic factors may play a role in the occurrence of overt diabetes in thyrotoxic patients.

結 言

甲状腺中毒症や橋本病などの甲状腺疾患が臓器特異性の強い自己免疫疾患であることより、早くから免疫学的検討が進み、遺伝的背景についても追求されてきた^{1)~3)}。また、I型糖尿病 (IDDM) も同様に自己免疫異常として発症してくることが知られている⁴⁾⁵⁾。甲状腺中毒症に顕性糖尿病が合併する頻度は2~3%と報告されている⁶⁾⁷⁾が、両疾患合併についての自己免疫学的機序に関しては必ずしも明らかではない。ヒトの主要組織適合抗原である HLA が種々の疾患に対する感受性や、種々の抗原に対する免疫応答を支配する遺伝子と密接に連鎖しているという考えが広く支持され、甲状腺疾患⁸⁾や糖尿病⁹⁾における HLA 抗原の感受性が検討されている。われわれは、顕性糖尿病を合併した甲状腺中毒症症例について、臨床的特徴と HLA 抗原について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

対象は未治療の甲状腺中毒症患者49例で、顕性糖尿病を伴う症例は9例 (DM 群) (男3例, 女6例, 平均年齢 45.8 ± 2.9 才, 平均値 $\pm$ 標準誤差), 糖尿病を伴わない40例 (ND群) (男8例, 女32例, 平均年齢 35.1 ± 4.5 才) であった。

甲状腺機能として、対象例の甲状腺ホルモン値, Triiodothyronine (T_3) (Spac T_3 , 第一ラジオアイソトープ社, 大阪), T_3 uptake (T_3U) (Triosorb S, Dainabot 社, 東京), Thyroxine (T_4) (Spac T_4 , 第一ラジオアイソトープ社, 大阪), Free triiodothyronine (FT_3), Free-thyroxine (FT_4) (Amerlex FT_3 , Amerlex FT_4 , アマーシャム社, Upsala, Sweden), Thyroid stimulating hormone (TSH) (デルフィア TSH, Pharmacia, USA), Thyroxine binding globulin (TBG) (TBG Eiken, 栄研社, 東京) を測定した。甲状腺自己抗体として抗サイロイド抗体 (Thyroid test, 富士臓器社, 東京), 抗マイクロゾーム抗体 (Microsome test, 富士臓器社, 東京) を測定した。甲状腺刺激抗体検査として, TSH-Receptor Antibody (TR-Ab) はブタ甲状腺膜を用いた radioreceptor assay (TSH Receptor Antibody kit, Japan Baxter Travenol 社, 東京) にて行い, Thyroid Stimulating Antibody (TS-Ab) は, ブタ甲状腺浮遊細胞から分泌される c-AMP 量を測定する Kasagi ら¹⁰⁾の方法に準じて測定した。

糖尿病の診断は WHO 診断基準¹¹⁾に準じ, HbA_{1c} (HPLC 法, 京都第一化学, 京都), 血清フルクトサミン (RIA 法, 日本ロシュ社, 東京) Islet Cell Antibody (ICA) (免疫蛍光抗体間接法), Islet Cell Surface Antibody (ICSA) (免疫蛍光抗体間接法) 尿中ケトン体 (ウロラプステックス, マイケル三共, 東京) を測定した。顕性糖尿病患者には, 糖尿病性合併症を検討し, 網膜症では単純性網膜症以上を, 腎症では一日蛋白尿量 250mg/日以上を, 神経症では, 下肢外頰部振動各10秒以内をそれぞれ陽性とした。さらに, HLA 抗原検索は, これら対象例のほか, 甲状腺疾患,

糖尿病を有さない50例をコントロールとして Locus A, B, C, DR 抗原を調べた。HLA 抗原は Terasaki-NIH Standard 法¹²⁾にて測定した。

統計学的解析は Student-t test, χ^2 検定にて行った。

成 績

顕性糖尿病を伴った甲状腺中毒症 (DM) 群の平均年齢は 45.8 ± 2.9 歳と糖尿病を伴わない甲状腺中毒症 (ND) 群の平均年齢 35.1 ± 4.5 歳に比し有意の高年齢であった。(P<0.05)。DM 群の甲状腺ホルモン値は ND 群に比し総じて低く、平均 T_3 2.7 ± 0.2 ng/ml (P<0.05)、平均 T_4 値 16.2 ± 0.5 μ g/dl (P<0.02)、平均 FT_3 値 8.2 ± 0.8 pg/ml (P<0.001)、平均 FT_4 値 4.9 ± 0.4 ng/dl (P<0.05) と DM 群は ND 群に比し明らかな低値であった。しかし、平均 T_3 U 値、平均 TS H 値、平均 TBG 値、平均 BMR 値においては両群に差はみられなかった。甲状腺刺激抗体価において、DM 群の平均 TR-Ab 値は $41.7 \pm 3.7\%$ 、平均 TS-Ab 値は $305.0 \pm 39.6\%$ と ND 群に比し低値であったが、両群に有意差はみられなかった。甲状腺自己抗体価においては、DM 群の平均 TGHA 値は 22.2 ± 14.7 倍、平均 MCHA 値は $10,144.4 \pm 3,951.8$ 倍と ND 群に比し低値であったが、両群に有意差はみられなかった (Table 1)。

Table. 1 Mean levels of thyroid hormones, TR-Ab and TS-Ab, TGHA and MCHA in thyrotoxic patients with overt diabetes and without diabetes.

	Thyrotoxicosis with DM	Thyrotoxicosis without DM	P
Case	9	40	
Age (yr.)	45.8 ± 2.9	35.1 ± 4.5	P < 0.05
T_3 (ng/ml)	2.7 ± 0.2	4.5 ± 0.8	P < 0.05
T_3 U (%)	44.9 ± 1.9	46.3 ± 2.7	n.s.
T_4 (μ g/dl)	16.2 ± 0.5	22.4 ± 2.4	P < 0.02
FT_3 (pg/ml)	8.2 ± 0.8	15.8 ± 1.8	P < 0.001
FT_4 (ng/dl)	4.9 ± 0.4	6.7 ± 0.8	P < 0.05
TSH (μ U/ml)	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1	n.s.
TBG (μ g/ml)	15.0 ± 1.0	17.2 ± 1.7	n.s.
TR-Ab (%)	41.7 ± 3.7	60.5 ± 9.3	n.s.
TS-Ab (%)	305.0 ± 39.6	561.4 ± 202.8	n.s.
BMR (%)	32.8 ± 3.6	44.2 ± 8.6	n.s.
TGHA	22.2 ± 14.7	555.0 ± 479.3	n.s.
MCHA	$10,144.4 \pm 3,951.8$	$13,883.0 \pm 7,709.2$	n.s.

顕性糖尿病をともなった甲状腺中毒症例と糖尿病のみられない甲状腺中毒症患者の臨床的特徴について検討した。DM 群9例の平均糖尿病罹病期間は 4.1 ± 2.5 年であった。DM 群の平均空腹時血糖 (FPG) 値は 208.1 ± 34.0 mg/dl、平均 HbA_{1c} 値は $10.6 \pm 0.6\%$ 、血清フルクトサミン値は 3.9 ± 0.9 mM/L と ND 群に比し、すべて有意の高値 (P<0.01, P<0.001) で、DM 群はコントロール不良例が多くをしめた。これらの症例のうち糖尿病家族歴を有する例は2例、家族歴で甲状腺疾患を有する例は3例であった。DM 群の治療はインスリン投与が多く、インスリン投与7例、

経口血糖降下剤投与が2例であった。インスリン治療7例の平均一日尿 C-ペプチド排泄量は $19.3 \pm 4.5 \mu\text{g}/\text{日}$ で、尿中 C-ペプチド排泄量の低下をみる症例が多かった。さらに、インスリン注射の7例は全例、既往においてケトージスまたはケトアシドーシスを経験していた。DM 群の糖尿病性合併症は、網膜症が2例に、腎症が1例に、神経症は6例に認めた (Table 2)。膵島抗体検査では、ICSA 陽性を1例に認めたが、ICA 陽性例はみられなかった。

Table. 2 Diabetic clinical features in thyrotoxic patients with overt diabetes.

	Thyrotoxicosis with DM	Thyrotoxicosis without DM
Duration (yr.)	4.1 ± 2.5	—
FPG (mg/dl)	208.1 ± 34.0	102.4 ± 3.4
HbA _{1c} (%)	10.6 ± 0.6	5.2 ± 0.2
Fructosamine (mM/L)	3.9 ± 0.9	2.3 ± 0.1
Positive Ketosis or Ketoacidosis	7/9	—
Positive Family History of DM	2/9	—
Treatment	Insulin 7 SU 2	—
Positive Retinopathy	2/9	—
Positive Nephropathy	1/9	—
Positive Neuropathy	6/9	—

• SU : Sulfonyl Urea

Table. 3 HLA A, B, C, and DR antigens in thyrotoxic patients with overt diabetes and without diabetes, and control subjects.

Haplotype	Thyrotoxicosis with DM	Thyrotoxicosis without DM	Control	P
n	9	40	50	
A2	5 (55.5)	22 (55.0)	22 (44.0)	p<0.05
A9	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	
A11	2 (22.2)	14 (35.0)	8 (16.0)	
A24 (9)	5 (55.5)	17 (42.5)	12 (24.0)	
A26 (10)	1 (11.1)	5 (12.5)	8 (16.0)	
A31 (W19)	2 (22.2)	5 (12.5)	6 (12.0)	
AW33 (W19)	1 (11.1)	2 (5.0)	6 (12.0)	
B7	0 (0.0)	3 (7.5)	16 (32.0)	p<0.01
B13	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (4.0)	
B15	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (2.0)	
B35	1 (11.1)	7 (17.5)	5 (10.0)	p<0.01
B39 (16)	0 (0.0)	4 (10.0)	2 (4.0)	
B40	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
B44 (12)	2 (22.2)	3 (7.5)	5 (10.0)	
BW46	0 (0.0)	7 (17.5)	4 (8.0)	
BW48	1 (11.1)	1 (2.5)	8 (16.0)	
B51 (5)	0 (0.0)	11 (27.5)	4 (8.0)	p<0.05
BW52 (5)	0 (0.0)	6 (15.0)	5 (10.0)	
BW54	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	p<0.01
BW54 (W22)	1 (11.1)	6 (15.0)	6 (12.0)	
Haplotype	Thyrotoxicosis with DM	Thyrotoxicosis without DM	Control	P
n	9	40	50	
BW55	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	p<0.01
BW55 (W22)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
BW59	1 (11.1)	2 (5.0)	2 (4.0)	
BW60 (40)	1 (11.1)	5 (12.5)	3 (6.0)	
BW61	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	p<0.01
BW61 (40)	2 (22.2)	7 (17.5)	5 (10.0)	
BW62 (15)	1 (11.1)	3 (7.5)	2 (4.0)	
BW62 (65)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	
CW1	5 (55.5)	7 (17.5)	13 (26.0)	p<0.05
CW3	5 (55.5)	15 (37.5)	22 (44.0)	
CW4	0 (0.0)	7 (17.5)	5 (10.0)	
CW7	0 (0.0)	3 (7.5)	6 (12.0)	
DR1	0 (0.0)	3 (7.5)	6 (12.0)	p<0.01
DR2	0 (0.0)	14 (35.0)	18 (36.0)	
DR4	8 (88.9)	13 (32.5)	21 (42.0)	
DRW6	2 (22.2)	3 (7.5)	5 (10.0)	
DRW8	0 (0.0)	16 (40.0)	10 (20.0)	
DRW9	2 (22.2)	8 (20.0)	12 (24.0)	
DRW11 (5)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (4.0)	
DRW12 (5)	1 (11.1)	8 (20.0)	5 (10.0)	

顕性糖尿病と甲状腺中毒症のいずれの疾患が先行したかについて検討した結果、明らかに甲状腺中毒症が先行した後糖尿病が発症したと考えられる例は2例で、1例は10年、他の例は12年であった。また、甲状腺中毒症が発見される以前に糖尿病として治療を受けていた症例は3例で、糖尿病罹病歴は1例が17年、他の2例が約5年であった。他の4例は甲状腺中毒症と顕性糖尿病の発症時期が半年以内で、いずれの疾患が先行したか決定しがたい例であった。HLA 抗原分析では、DM 群において Locus A で A24 (9) が55.5%にみられ、コントロールに比し有意差がみられた ($P<0.05$)。Locus B では、B 40, BW 54, BW 55 (W 22), BW 61が DM 群で、ND 群、コントロール群に比し有意の高値であった (各々 $P<0.01$)。しかし、B 51 (5) は ND 群が DM 群に対し有意の高値であり ($P<0.05$)、B7 では DM 群がコントロール群に比し有意の低下を示した ($P<0.01$)。Locus C では、DM 群で CW 1が55.5%に出現し ND 群に比し有意差を認めた ($P<0.05$)。HLA-DR 抗原では、DR 4抗原出現率が DM 群で88.9%と高く、ND 群、コントロール群に比し有意差を認めた ($P<0.01$)。一方、DRW 8は ND 群で高く、DM 群に対して有意差がみられた ($P<0.01$) (Table 3)。さらに、DM 群、ND 群で差のみられた DR 4, DRW 8抗原において、Yates' の修正を行うと、DR 4では $P=0.006$ 、DRW 8では $P=0.055$ となり、DR 4で明らかな有意差がみられ、顕性糖尿病を伴う甲状腺中毒症患者では、DR 4の出現率が明らかに高値であった。

考 按

バセドウ病や橋本氏病が自己免疫異常により発症し、その背景に遺伝的要因が存在することはかねてから指摘されてきた^{1)~3)}。しかし、これらの甲状腺疾患の発症が遺伝によってのみ規定されているのではなくて、遺伝要因が重要であると同時に、環境要因、あるいは、その他の諸種の因子によって、影響されると考えられる。玉井ら¹³⁾¹⁴⁾は、バセドウ病、橋本氏病の発症要因に関する免疫学的、遺伝学的検討から、バセドウ病、橋本氏病の発症には複数の遺伝子あるいは環境要因が関連していること、ある HLA 抗原と連鎖不平衡にある遺伝子が関与している可能性を示唆している。日本人バセドウ病患者の HLA 抗原についての報告では、BW 35, BW 46が一般健常人に比して有意に増加している¹⁵⁾¹⁶⁾という報告が多く、また、MHC Class II抗原では DR 5が増加している¹³⁾とするものと、そうでないとする報告もみられる¹⁷⁾。

甲状腺機能亢進症患者に糖代謝異常が高率にみられることは古くから指摘されていた。Kreinesら¹⁸⁾は甲状腺機能亢進症患者に経口糖負荷試験を行ったところ、57%に糖尿病型耐糖能異常がみられたと報告している。さらに、これらの症例を長期に追跡調査したところ、大部分の症例は甲状腺機能の正常化に伴い糖代謝異常は改善したが、7例 (14%) は依然として糖尿病型であったと述べている¹⁹⁾。このように、バセドウ病と糖尿病との合併症では、糖尿病の発症素因を有する例に甲状腺ホルモン過剰状態が続く結果、糖尿病が発症する可能性が考えられる。しかし、これまでの報告では、バセドウ病患者が顕性糖尿病を合併する頻度は2~3%と低く⁶⁾⁷⁾、従って、糖尿病の発症には甲状腺ホルモン過剰の影響のほか、催糖尿病作用をきたすホルモン以外の因子の関与が示唆される⁷⁾。近年、HLA DR 3, DR 4を有する自己免疫性甲状腺疾患とI型糖尿病との合併が目されるようになった²⁰⁾。IDDM 患者における HLA 抗原についての報告では、一卵性双生児における IDDM の一致率が30~50%であること²¹⁾、IDDM の同胞と同じ HLA haplotype をもつ家族は IDDM の危険率が高いことより、IDDM が何らかの遺伝因子に基づいて発症することが推定され

ている。日本人 IDDM では、HLA DR 4 と DRW 9 が高率にみられ、欧米人では DR 3 および DR 4 が多く、ことに DR 3/4 の出現が高率であることが示されている²²⁾。

この観点より、顕性糖尿病を伴ったバセドウ病患者における HLA 抗原と患者の臨床的背景について検討を試みた結果、HLA-DR 抗原で DR 4 が88.9%と著明な高出現率で特異的なものと考えられた。しかし、DRW 9 では顕性糖尿病群と非糖尿病群で差はみられなかった。

臨床的背景では、顕性糖尿病を伴う甲状腺中毒症患者の糖尿病家族歴、甲状腺疾患の家族歴の頻度は各々22%、33%と少なく、糖尿病性合併症も軽度であるが、既往にケトージスまたはケトアシドーシスを経験したものが多く、インスリン治療例が多数であった。このインスリン治療例の尿中 CPR 排泄量は低値であった。インスリン治療例7例中5例の尿中 CPR 排泄量は20 μ g/日以下であり、ケトージス、ケトアシドーシスをきたしやすいことより、これらの症例は IDDM タイプと考えられる。また顕性糖尿病を伴った甲状腺中毒症群の甲状腺ホルモン値は低く、糖尿病に伴った低 T₃症候群を示した例が多かったためと考えられる。甲状腺中毒症発症が先行した後、顕性糖尿病を伴った例は2例で、それぞれ10年以上の年月があり、長期間の甲状腺中毒症により顕性糖尿病が発症してきた、いわゆる metathyroid diabetes²³⁾の可能性が考えられるが、他の3例は糖尿病が先行しており、4例は両群疾患の発症がほぼ同一時期と考えられた。これらの症例は抗甲状腺剤治療により甲状腺機能が正常化し、また、インスリンや経口血糖降下剤投与による治療にもかかわらず、平均 HbA_{1c} 値は10.6%と高く、コントロール不良例が多数であった。糖尿病発症が先行または同時と考えられる症例は甲状腺ホルモン過剰により糖代謝異常が発現するタイプと異なり顕性糖尿病が何らかの自己免疫異常に伴い発症してきた可能性が考えられる。近年、IDDM 患者の膵ラ氏島 β 細胞²⁴⁾や、橋本氏病、バセドウ病患者の甲状腺上皮細胞²⁵⁾、シェーグレン症候群患者の唾液腺上皮細胞²⁶⁾に、健常人ではみられない HLA-DR 抗原が発現していることが報告されている。これらの HLA-DR 抗原は“aberrant HLA-DR antigen”と呼ばれ、自己免疫機序の作動に何らかの役割を果たすことが推測されている。このように、バセドウ病や IDDM をきたす自己免疫機序については十分明らかでないが、これら両疾患の自己免疫機序における関連性、また両疾患の発現をきたす共通の遺伝子異常など今後検討されるべき問題であろう。

文 献

- 1) Farid, N.R., Munro, R., Row, V.V. and Volpé, R.: The use of the E-Rosette as a test for remission in Graves' disease treated with antithyroid drugs. Clin Endocrinol 3: 55-61, 1974.
- 2) Bonnyns, M., Vanhaelst, L., Goldstein, J., Cauchie, C., Ermans, A.M. and Bastenie, P.A.: Long-acting thyroid stimulator and thyroid function in relatives of patients with Graves' disease. Clin Endocrinol 2: 277-287, 1973.
- 3) Volpé, R., Farid, N.R., Westarp, C.V. and Row, V.V.: The pathogenesis of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol 3: 239-261, 1974.
- 4) Bottazzo, G.F., Florin-Christensen, A. and Doniach, D.: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet 2: 1279-1283, 1974.
- 5) Irvine, W.J., McCallum, C.J., Gray, R.S., Campbell, C.J., Duncan, L.J.P., Farquhar, J.W., Vaughan, H. and Morris, P.J.: Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease,

- and HLA type. *Diabetes* 26: 138-147, 1977. 6) 鎮目和夫: 糖尿病と甲状腺ホルモン. 糖尿病のすべて, 葛谷信貞編, 南江堂, 1970, 228-230. 7) 稲田満夫, 西川光重, 井村裕夫, 蔵田駿一郎, 大石まり子: 糖尿病とバセドウ病の合併について. *糖尿病* 22(4): 535-542, 1979. 8) 河原啓治, 三谷裕昭, 軒原正仁, 手束卯一郎, 森 博愛: 日本人の HLA 抗原 - HLA と疾患の相関, バセドウ病, 橋本病, *日本臨床* 36(9): 119-122, 1978. 9) 中沢道夫, 平田幸正: 日本人の HLA 抗原 - HLA と疾患の相関, 糖尿病, *日本臨床* 36(9): 123-126, 1978. 10) Kasagi, K., Konishi, J., Iida, Y., Ikekubo, K., Mori, T. and Torizuka, K.: A new in vitro assay for human thyroid stimulator using cultured thyroid cells: Effect of sodium chloride on adenosine 3'5'-monophosphate increase. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 108-114, 1982. 11) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report, Technical Report Series 646, WHO, Geneva, 1980. 12) Terasaki, P.I. and McClelland, J.D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204: 998-1000, 1964. 13) Uno, H., Sasazuki, T., Tamai, H. and Matsumoto, H.: Two major genes, linked to HLA and Gm, control susceptibility to Graves' disease. *Nature* 292: 768-770, 1981. 14) Tamai, H., Uno, H., Hirota, Y., Matsubayashi, S., Kuma, K., Matsumoto, H., Kumagai, L.F., Sasazuki, T. and Nagataki, S.: Immunogenetics of Hashimoto's and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 62-71, 1985. 15) Grumet, F.C., Payne, R.O., Konishi, J., Mori, T. and Kriss, J.P.: HLA-antigens in Japanese patients with Graves' disease. *Tissue Antigens* 6: 347-352, 1975. 16) Kawa, A., Nakamura, S., Nakazawa, M., Sakaguchi, S., Kawabata, T., Maeda, Y. and Kanehisa, T.: HLA-BW35 and B5 in Japanese patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 86: 754-757, 1977. 17) 玉井 一, 森田哲也, 上畠茂幸, 隈 寛二, 長瀧重信: 自己免疫性甲状腺疾患の遺伝. ホルモンと臨床, 内分泌学60年間のあゆみ - 270-275, 1988. 18) Kreines, K., Jett, M. and Knowles, H.C.: Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus. *Diabetes* 14: 740-744, 1965. 19) Maxon, H.R., Kreines, K.W., Goldsmith, R.E. and Knowles, Jr. H.C.: Long term observations of glucose tolerance in thyrotoxic patients. *Arch Intern Med* 135: 1477-1480, 1975. 20) Farid, N.R., Sampson, L., Noel, P., Barnard, J.M., Davis, A.T. and Hillman, D.A.: HLA-D-related (DRW) antigens in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 28: 552-557, 1979. 21) 門脇 孝, 春日雅人: 双生児の糖尿病. 糖尿病学1985 (小坂樹徳, 赤沼安夫編), 診断と治療社, 東京, 1985, p59-75. 22) Svejgaard, A., Platz, P. and Ryder, L.P.: Insulin dependent diabetes mellitus. In *Histocompatibility Testing 1980*. edit by Terasaki, P.I., UCLA Press, Los Angeles, 1980, p638. 23) Houssay, B.A.: Thyroid and metathyroid diabetes. *Endocrinology* 35: 158-172, 1944. 24) Bottazzo, G.F., Dean, B.M., McNally, J.M., Mackay, E.H., Swift, P.G.F. and Gamble, D.R.: In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis. *N Engl J Med* 313: 353-360, 1985. 25) Hanafusa, T., Pujol-Borrell, R., Chiovato, L., Russell, R.C.G., Doniach, D. and

- Bottazzo, G.F.: Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 2: 1111-1115, 1983. 26) Lindahl, G., Hedfors, E., Klareskog, L. and Forsum, U.: Epithelial HLA-DR expression and T lymphocytes subsets in salivary glands in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 61: 475-482, 1985. (受付日: '90. 8. 7)
(採択日: '91. 5. 23)