

小児甲状腺機能亢進症の予後-1-甲状腺機能亢進症の組織像と予後

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8799

小児甲状腺機能亢進症の予後

〔I〕 甲状腺機能亢進症の組織像と予後

金沢大学医学部小児科学教室 (主任: 谷口 昂教授)

高 田 伊 久 郎

(昭和54年10月29日受付)

なお、本論文の要旨の一部は、第50回日本内分泌学会総会にて発表した。

甲状腺機能亢進症の組織像に慢性甲状腺炎の像を伴うことはよく知られている。また持続的な機能亢進症状があり、組織像で上皮の増殖亢進像と慢性甲状腺炎の像とが共存するような状態のあることが Doniach らにより報告されてきた¹⁻⁴⁾。DeGroot らは便宜的にこのような組織学的に両者の区別がし難い症例を Hashitoxicosis と名付けた⁵⁾。しかしながらこれらの報告はいずれも治療後あるいは長期間経過してのものであり、治療前のしかも小児の甲状腺機能亢進症の組織像についての詳細はほとんど知られていない。他方抗甲状腺剤による本症の寛解率はほぼ40~60%といわれる^{6,7)}。小児においてもほぼ同様の成績が報告されている^{8,9)}。しかし数カ月で寛解するものから10年以上の長年月にわたり継続治療を必要とするものまで、その経過は様々である。先に、臨床的には全くバセドウ病と思われたがその組織像が慢性甲状腺炎に類似した症例を経験し、小児の“Hashitoxicosisの4例”として報告した¹⁰⁾が、これらの症例がいずれも抗甲状腺剤治療にて短期間に寛解した。そこで甲状腺機能亢進症の組織像の実態を把握し、慢性甲状腺炎との関連性について検討する目的で、小児の甲状腺機能亢進症30例に治療前あるいは治療開始後まもなく甲状腺針生検を行った。得られた組織所見から慢性甲状腺炎の病変を伴う程度によって分類し、慢性甲状腺炎様像を伴う症例が高頻度に存在することを明らかにするとともに、さらに1-6年間の経過観察による予後との関連性についても対比し検討した。

対象と方法

対象は4-17歳(平均11歳)の男子4、女子26の30人で、全例持続する明らかな甲状腺機能亢進症状を有した。また全員七条法¹¹⁾にて2.5-4度の甲状腺線腫が認められ、生検はFranklin-Silvermann針により原則として甲状腺両葉より採取した。針生検は20例が治療前に施行し、中毒症状の強かった2例(治療後10、11カ月目に施行)を除き、残りの症例も治療開始後1カ月以内の可能な限り早期に行った。得られた組織所見から主として伴う細胞浸潤の程度によって以下の3群に分類した。

I群; 実質のhyperplasticな病変が主体で、ほとんど細胞浸潤の伴わないもの。

II群; hyperplasticな病変に1/3程度の範囲で散在性甲状腺炎を伴うもの。

III群; hyperplasticな変化と細胞浸潤、上皮の変性、濾胞の萎縮などの甲状腺炎の病変とがほぼ半々に共存する、あるいは甲状腺炎の像が優性なもの。

これらの3群について、初診時における臨床症状、 T_4 、 T_3 値、24時間I-131摂取率、 T_3 抑制試験、抗甲状腺抗体(サイロイド、マイクロゾーム・テスト)、人甲状腺刺激因子およびこれらの治療経過を比較検討した。なお初診時に一過性の機能亢進症状があり、 T_4 、 T_3 も高値を示したが、I-131摂取率が低く、生検像がいずれも慢性甲状腺炎であった症例¹⁴⁾は除いた。

Prognosis of Patients with Juvenile Thyrotoxicosis in Antithyroid Treatment [I] Early Histological Changes in the Thyroid Gland of Graves' Patients and their Clinical Course Treated with Antithyroid Drugs Ikuro Takata, Department of Pediatrics, (Director: Prof. N. Taniguchi), School of Medicine, Kanazawa University.

T₄ は T₄I (カラム T₄ 法), T₃ は T₃RIA kit II (Dinabott), TSH は TSH kit「第1」(第1ラジオアイソトープ)による radioimmunoassay にて測定した. 抗甲状腺抗体はサイロイド, マイクロゾーム・テスト(富士臓器)を使用した. T₃抑制試験は, ヨード制限食後, 体重に関係なく, チロナミン 75 μg/日, 7日間投与し, 抑制前摂取率の 50%以上に抑制されたものを陽性とした. TRH 負荷試験は, TRH 10 μg/kg 静注後, TSH 最高値が 10 μU/ml 以上に上昇するものを正常反応とした¹⁵⁾. 人甲状腺刺激因子は, Laurberg らの方法¹⁶⁾を modify した T₃ release assay, 及び女屋らによる cyclic AMP assay¹⁷⁾により検討した(第〔II〕編で詳述).

治療はメルカゾールによる2例を除き, PTU: 100 - 300 mg/日で開始し, 血中 T₄I, T₃ 値を参考に症状に応じて, 1日 50 mg まで漸減していき, 機能正常な状態が1年間続き, TRH 負荷試験にて正常以上に反応するものを原則として治療中止した. メルカゾールの場合は PTU の 1/10 量を投与した. 一応治療中止後少なくとも1年以上機能正常な状態が維持できているものを寛解の目安にしている.

成 績

組織所見による各群の頻度は, I 群 9 (30%), II 群 11 (37%), III 群 10 (33%)と慢性甲状腺炎の組織像を伴うものが高率に認められた(表1). 特にIII群は, 細胞浸潤が著明で芽中心を形成し, 上皮の変性や濾胞の萎縮を伴い, むしろ全体からみて慢性甲状腺炎の組織像に近いものが多く, いわゆる Hashitoxicosis に相当すると考えられる(写真1-6, 100

倍). 治療10及び11カ月経過して生検した2症例はいずれもI群であった. 各群の臨床症状では, 年齢差なく, 甲状腺腫の大きさには著明な差は認められなかったが, その硬度については全体に軟らかく触知するものがI群に3例あった. 眼突の頻度は, それぞれ 6, 8, 5例認め, 大きな差異は感じられず, 予後との間にも直接の関連を認めなかった. 心悸亢進, 振顫, 発汗および体重減少などは各群で平均的にみられた(表2). 初診時における血中 T₄I, T₃ 値は, 全例異常高値を呈し, 各群の平均値にも有意な差はなかった(図1). T₃抑制試験では, II群とIII群にそれぞれ1例ずつ抑制される症例がみられた(図2). 図3のように, サイロイド及びマイクロゾーム・テストでは, I群に両法共陰性のものが4例あり, 全般的にIからIII群と甲状腺炎の程度が強くなるにつれて, 高い抗体価を示すものが多い. 特にマイクロゾーム・テストでは各群の差は著明であり(I対III群; P < 0.001, II対III群; P < 0.005), 陰性のものはI群の4例に対し, II群では1例のみ, III群では1例も認めなかった.

初期の人甲状腺刺激因子は, I群 7/9, II群 8/8, II群も 7/7例に陽性とみられ, 刺激活性の強度にも差が感じられない(図4).

全体の経過観察期間は, 1.5 - 6.5年であり, その治療経過では, 治療開始後 T₄及び T₃が正常化するまでの月数には大きな差異はなく, I群 3.3, II群 4.1, III群 3.6カ月であった. 他方コントロールに要する抗甲状腺剤の投与量には, I, II群とIII群との間に大きな差があり, 2年間の各個人に対する PTU 投与量は I 群; 112 gm (n = 5), II 群; 124 gm (n = 10), III 群; 70 gm (n = 8)であり, III群では I, II

表 1. Histological classification of 30 patients

Group	Histological change	M.	F.	(%)
I	hyperplastic thyroid (no cell infiltration)	0	9	9 (30)
II	hyperplastic thyroid with focal thyroiditis	3	8	11 (37)
III	hyperplastic epithelium thyroiditis (Hashitoxicosis)	1	9	10 (33)

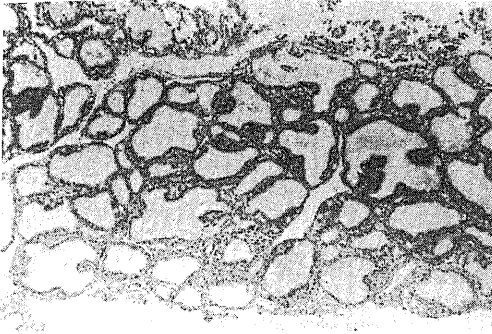


写真1：濾胞上皮の腫大増高と濾胞内への乳頭増殖からなる実質像で、上皮に接し、よく小空胞をみ、典型的なバセドウ病の組織像で、ごく一部に線維化がみられる（I群）。

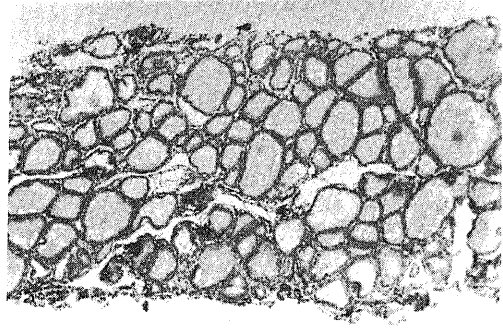


写真2：1と同様で大部分は hyperplastic な所見である。ごく一部にリンパ球、形質細胞の浸潤と同部の濾胞の萎縮を伴う（I群）。

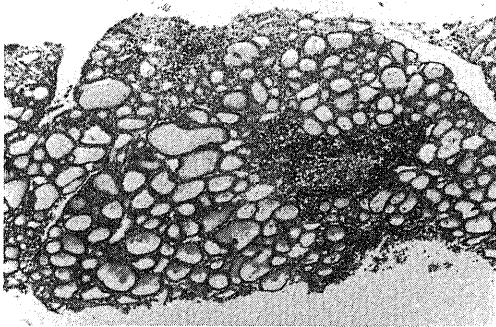


写真3：約1/3の範囲で小円形細胞の浸潤をみ、芽中心形成を伴う。他の上皮は増高しており hyperplastic な所見である（II群）。

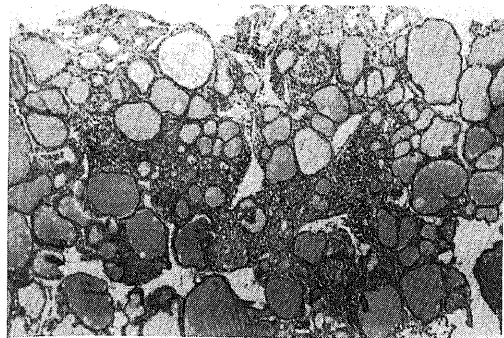


写真4：約1/3の範囲に小円形細胞の浸潤をみ、同部の濾胞は萎縮している。他の上皮はいずれも hyperplastic である（II群）。



写真5：小円形細胞の濾胞間浸潤、一部線維化をみ、全体の1/2以上を占め、同部の濾胞は萎縮傾向にある。他はコロイドを充満した大型濾胞で、上皮はところどころ乳頭状増殖を示す（III群）。

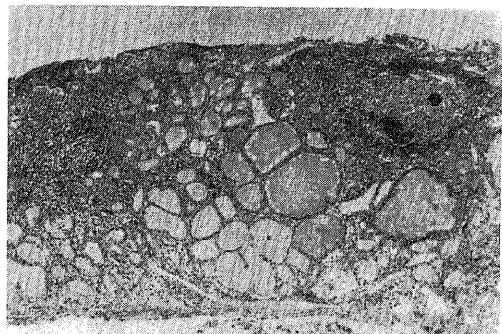


写真6：約1/2の範囲で、小円形細胞の浸潤をみ、芽中心形成を伴う。濾胞は大小不同で、上皮はところどころ乳頭形成をみる（III群）。

群に比し、抗甲状腺剤投与量は約半分で充分であるといえる (I 対 III 群; $P < 0.02$, II 群対 III 群; $P < 0.01$). また全体の累積寛解率は、治療 1 年で 3 / 30 (10%), 2 年で 8 / 24 (33%), 3 年で 12 / 21

(57%), 4 年で 14 / 21 (67%) となり、従来の報告にほぼ一致する. I 群の累積寛解率は、1 年で 0 / 9, 2 年で 1 / 5, 3 年, 4 年でも 1 / 5 と向上しない. II 群ではそれぞれ 1 / 11, 1 / 10, 4 / 9, 6 /

表 2. Clinical Study.

Group	I n=9	II n=11	III n=10
mean age	11.3 (4-17)	11.9 (9-11)	12 (7-15)
2.5	3	3	2
goiter 3	5	7	7
(by Shichijō) ³⁾ 4	1	1	0
soft	3	1	0
consistency partially	6	8	8
firm	0	2	2
firm	0	2	2
exophthalmos	6/9	8/11	5/10
follow up years	2.9 (1.2-5)	3.8 (1.5-5.5)	3.3 (1.4-6.5)
personal PTU dosage during first 2 years (gm)	112±33 (n=5)	124±44 (n=10)	70±32 (n=8)
	P 0.02		P 0.01

図 1.

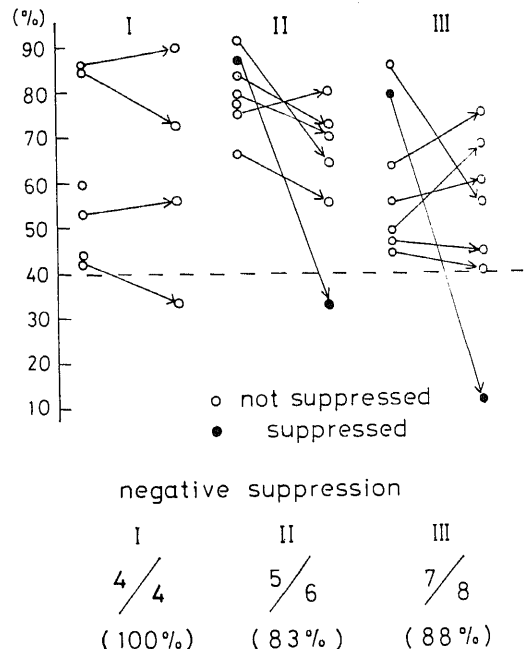
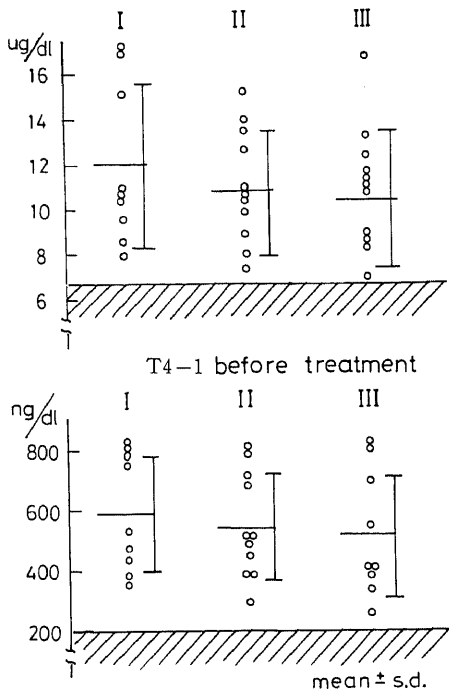


図 2. 24hr. ¹³¹I uptake, T3 suppression.

9と徐々に寛解し、全体の寛解率に一致した。一方Ⅲ群では、1年目2/10、2年目6/9であるが、3年目、4年目で7/7（100%）と全例寛解に至っており、伴う甲状腺炎が強いほど寛解しやすいことが示唆される(図5)。現在のところ寛解後機能低下に陥っている例はない。他方今回対象としなかった一過性の機

能亢進を示した4症例は、2例が機能正常であり、2例は機能低下状態に陥り、T₁代償中である^{14,18)}。

考 察

バセドウ病の組織像に細胞浸潤を伴うことはよく知られている。成人に於いて矢川らはバセドウ病の227/301（75%）例にリンパ球浸潤を認め、そのうち84例（28%）に芽中心形成を伴ったといひ、¹⁹⁾ Hargreaves²⁰⁾ らも36/60（60%）にリンパ球浸潤そして19例（30%）に芽中心形成を認めたと

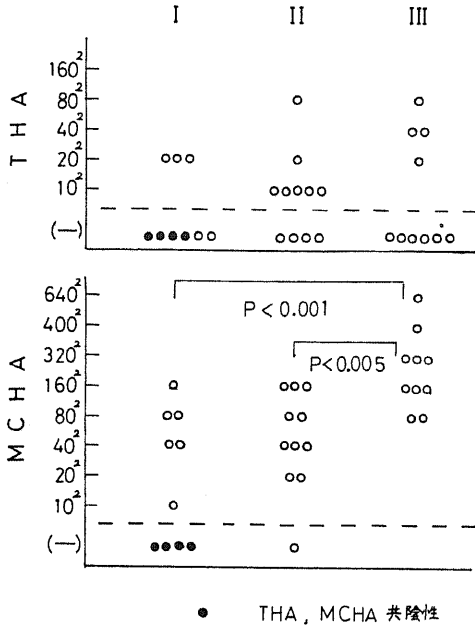


図3. Thyroid(THA), Microsome(MCHA).

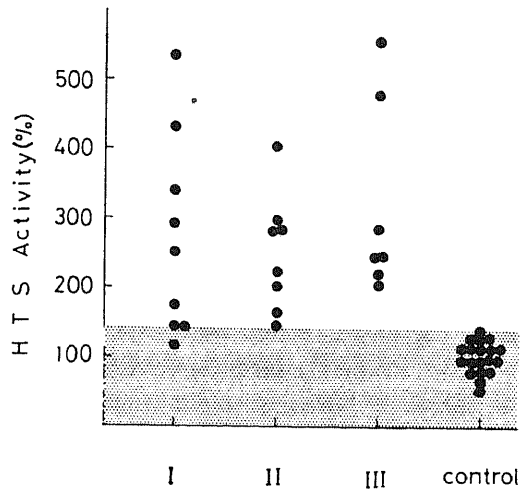


図4. Histopathology & HTSA.

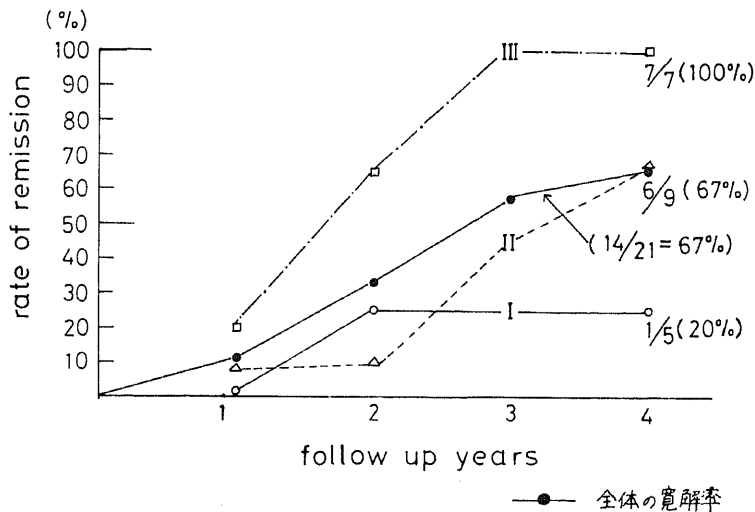


図5. Cumulative Percentage of Remission.

いい、高率の細胞浸潤の合併について報告している。小児甲状腺機能亢進症については、Vaidyaら¹¹⁾は外科的治療のうち16/27(59%)と高率の細胞浸潤を認め、うち4人は慢性甲状腺炎の像が支配的であったとしている。またMcClintockら²¹⁾は10/45(22%)、Saxenaら¹⁰⁾も15/52(29%)にそれぞれ種々の程度の細胞浸潤を認めたと報告しているが、これらの詳細については記載されていない。以上の報告はいずれも治療後あるいは長期経過後の組織所見についてであり、今回著者が示した小児の治療前または病初期の組織像と大きく異っている。しかるに予期に反して高率に細胞浸潤がみられ、特に著者の示したⅢ群は、1/2あるいはそれ以上に慢性甲状腺炎の像を伴っていて、バセドウ病と慢性甲状腺炎との異同がはっきりしないものも多い。これらHashitoxicosisともいえる症例が多数存在することは注目に値すると思われる。他誌にも報告してきたとおりである。^{22,23)}

眼突などの臨床症状には各群で差を認めなかったが、検査成績で抗甲状腺抗体に明らかな差を認めた。そして抗甲状腺剤によって治療していくと、甲状腺炎を伴っている症例、特にⅢ群が容易に、より早期に寛解してくる。バセドウ病が同一症状を呈しながら、抗甲状腺剤などの治療による経過には大きな個人差がある。Saxenaら¹⁰⁾、Greenら²⁴⁾およびWhitesellら²⁵⁾も外科的治療後に機能低下をきたすものは、リンパ球浸潤を伴うものが多かったといい、中でGreenらは、機能低下をきたす症例に高抗体価の抗サイログロブリン抗体価を検出している。また放射線療法後にも、機能低下をきたすものは抗甲状腺抗体価が陽性のものが多いといわれ²⁶⁾、Irvineら²⁷⁾やBuchananら²⁸⁾も同様の報告をしており、今回の著者の治療前の成績と矛盾しない。臨床的にバセドウ病として一括される症例がその組織にこのような種々の形態を有しており、しかもこの組織像の相違によって、バセドウ病の予後が大きく左右されていることは、裏をかえせば組織学的病態を無視して治療および全体の寛解率や予後を論じることには根本的に無理があると思われる。バセドウ病の個々の予後を知ることは、患者家族との信頼関係の上からも非常に重要であり、抗甲状腺剤療法が第一義である小児科分野においてはなおさらであることはいうまでもない。針生検がすべての症例において可能なのではないが、発病初期においても予後を推定し得るなら非常に有意義と思われる。

バセドウ病と慢性甲状腺炎が同一家系によく混在してみられることはよく知られ、外来診療にてもしばしば遭遇する。両者は免疫学的にも非常によく似てい

る。Hallは甲状腺に認められる共通の遺伝的な欠陥が、ときにはバセドウ病、ときには慢性甲状腺炎をきたすと推論した²⁹⁾。また両者が甲状腺における同じ一つの自己免疫疾患であろうという考え方があり、DeGrootら^{30,31)}及び網野ら³²⁾は以下のような考えをバランス理論と名付け提唱している。自己免疫現象を起こしやすい遺伝的素因に何らかの外環境因子、例えばウイルス感染等が引き金となって甲状腺に一つの自己免疫現象が生じる。各種の免疫反応のうち、LATS、HTS及びLATS-P等の甲状腺刺激因子が優位の場合、臨床的にはバセドウ病たる表現型をとる。逆に、cytotoxic factor、リンパ球依存性細胞毒性等の組織障害因子が優位の場合、橋本病からさらに進んで粘液水腫なる臨床像まで進展してゆく。臨床的にも、バセドウ病が自然に機能正常あるいは機能低下になることは知られているし、今回の成績におけるHashitoxicosisの多数例やeuthyroid exophthalmosのような中間型の存在もこの仮説により理解しやすい。

近年バセドウ病の主病因として注目される甲状腺刺激因子に対する報告があいついでいる。著者の T_3 放出法による人甲状腺刺激因子についての成績で、Ⅲ群の7例全例が刺激活性陽性であった。Ⅲ群は持続する機能亢進症状があり、I-131甲状腺摂取率も高く、いわゆる甲状腺ホルモン漏出による一過性甲状腺中毒症とは異なる。しかも甲状腺刺激因子が存在するとすれば、バセドウ病の範囲に入れて問題はないと思われる。確かに組織像から予後に対する大きな情報が提供されたが、HashitoxicosisのⅢ群を除けば、I、Ⅱ群で判然とした質的差異に乏しく、特にⅡ群についての予後は予測し難い。さらに適確な、できれば病因そのものと目される甲状腺刺激因子等でバセドウ病の臨床像を把握できれば理想と思われる。

結 論

発病初期の甲状腺機能亢進症30例について針生検を施行したが、慢性甲状腺炎様の組織像を有する率が1/3と非常に高いことが注目された。また抗甲状腺剤治療による長期経過観察で、伴う甲状腺炎の要素が強くなるに従って抗甲状腺抗体価が上昇する傾向がみられ、より少量の抗甲状腺剤でより早期に寛解に至ると推定される。またⅢ群(Hashitoxicosis)にも、甲状腺刺激因子が存在すると推測され、組織像における相異を除けば、同じバセドウ病の範囲に入り、質的差異を感じさせない。これらの成績はバセドウ病と慢性甲状腺炎の共通性を強く示唆すると考えられた。

文 献

- 1) Doniach, D. & Hudson, R. V. : Thyrotoxicosis merging into Hashimoto's disease. Proc. Soc. Med., 52, 178 - 179 (1959).
- 2) Doniach, D., Hudson, R. V. & Roitt, I. M. : Human autoimmune thyroiditis; clinical studies. Brit. Med. J. 1, 365 - 373 (1960).
- 3) Buchanan, W. W., Alexander, W. D., Crooks, J., Koutras, D. A., Wayne, E. J., Anderson, J. R. & Goudie, R. B. : Association of thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. Brit. Med. J. 1, 843 - 847 (1961).
- 4) Fatourechi, V., McConahey, W. M. & Woolner, L. B. : Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. Acta Endocrinologica 69, 41 - 46 (1971).
- 5) Degroot, L. J. : Current concepts in management of thyroid disease. Med. Clin. North America, 54, 117 - 130 (1970)
- 6) 尾形悦郎・五十嵐徹也・木村哲・戸川潔：日本における甲状腺機能亢進症の薬物療法と寛解。ホと臨床, 22, 222 - 230 (1974).
- 7) Ito, K. Nishikawa, Y., Harada, T., Suzuki, T., Momotani, N., Murachi, N. & Tsuchiya, T. : A comparative evaluation of the treatment of hyperthyroidism. Endocrinol. Japon. 21, 131 - 139 (1974).
- 8) Hung, W., Wilkins, L. & Blizzard, R. : Medical therapy of thyrotoxicosis in children. Pediatrics. 30, 17 - 26 (1962).
- 9) Root, A. W., Bongiovanni, A. M., Harvie, F. H. & Eberlein, W. R. : Treatment of juvenile thyrotoxicosis. J. Pediat. 63, 402 - 407 (1963)
- 10) Saxena, K. M. Crawford, J. D. & Talbot, N. B. : Childhood thyrotoxicosis. A long-term perspective. Brit. Med. J. 2, 1153 - 1158 (1964).
- 11) Vaidya, V. A., Bongiovanni, A. M., Parks, J. S., Tenore, A. & Kirkland, R. T. : Twenty-two years' experience in the medical management of juvenile thyrotoxicosis. 54, 565 - 570 (1974).
- 12) 中島博徳・佐藤保・井上勝・佐野三枝子・竹谷徳雄・高田伊久郎・鈴木祐吉・川島ひろ子・奥田則彦・松原藤継：小児の Hashitoxicosis の 4 例。ホと臨床, 23, 43 - 46 (1975).
- 13) 七条小次郎：甲状腺の臨床的研究。日内泌誌, 46, 1229 - 1246 (1958).
- 14) Sato, T., Takata, I., Taketani, T. Saida, K. & Nakajima, H. : Concurrence of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Arch. Dis. Childh. 52, 951 - 955 (1977).
- 15) Sato, T., Inoue, M., Masuyama, T., Suzuki, Y., Izumisawa, A., Taketani, T., Takata, I., Ishiguro, K. & Nakajima, H. : Simultaneous evaluation of the pituitary reserve of GH, TSH, ACTH and LH in children. J. Clin. Endocrinol Metab. 39, 595 - 599 (1974).
- 16) Laurberg, P. & Weeke, J. : T3 release from thyroid slices as an assay for thyroid stimulators. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 35, 723 - 727 (1975).
- 17) Onaya, T., Kotani, M. Yamada, T. & Ochi, Y. : New in vitro tests to detect the thyroid stimulator in sera from hyperthyroid patients by measuring colloid droplet formation and cyclic AMP in human thyroid slices. J. Clin. Endocrinol Metab. 36, 859 - 866 (1973).
- 18) 中島博徳・佐藤保・井上勝・佐野三枝子・川島ひろ子・高田伊久郎 奥田則彦：機能亢進症を伴う小児慢性甲状腺炎。『橋本病』調査研究班 48 年度研究業績集。99 - 101 頁, 1973.
- 19) 矢川寛一：バセドウ病のすべて（鎮目編）No5, 54 - 63 頁, 東京, 南江堂, 1974.
- 20) Hargreaves, A. W. & Garner, A. : The significance of lymphocytic infiltration of the thyroid gland in thyrotoxicosis. Brit. J. Surg. 55, 543 - 545 (1968).
- 21) McClintock, J. C., Frawley, T. F. & Holden, J. H. P. : Hyperthyroidism in children: observations in 50 treated cases, including an evaluation of endocrine factors. J. Clin. Endocrinol Metab. 16, 62 - 85 (1956).
- 22) 高田伊久郎・竹谷徳雄・佐藤保・中島博徳：小児の甲状腺機能亢進症の組織像と臨床像・検査成績の関連について。ホと臨床, 25, 21 - 25 (1977).
- 23) 高田伊久郎・才田耕基・鈴木祐吉・佐藤保：小児甲状腺機能亢進症の寛解率を左右する組織学的因子。ホと臨床, 27(6 - 10) (1979)
- 24) Green, M. & Wilson, G. M. : Thyrotoxicosis treated by surgery or Iodine-131 with special reference to development of hypothyroidism. Brit. Med. J. 1, 1005 - 1010 (1964).

- 25) **Whitesell, F. B. & Blach, B. M.** : A statistical study of the clinical significance of lymphocytic and fibrotic replacements in the hyperplastic thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol.* **9**, 1202-1215 (1949).
- 26) **Monroe, D. L. Nofal, M. & Beierwaltes, W. H.** : Thyroid autoantibodies and hypothyroidism following I-131 therapy for thyrotoxicosis. *Clin. Res.* **12**, 354 (1964).
- 27) **Irvine, W. J., Macgregor, A. G. & Stuart, A. E.** : The prognostic significance of thyroid antibodies in the management of thyrotoxicosis. *Lancet* *ii*, 843-847 (1962).
- 28) **Buchanan, W. W., Koutras, D. A., Crooks, J. Alexander, W. W., Brass, W., Anderson, J. R., Goudie, R. B. & Gray, K. G.** : The clinical significance of the complement-fixation test in thyrotoxicosis. *J. Endocrinol.* **24**, 115-125 (1962).
- 29) **Hall, R.** : Immunological aspects of thyroid function. *New Engl. J. Med.* **266**, 1204-1211 (1962).
- 30) **DeGroot, L. J.** : Current concepts in management of thyroid disease. *Med. Clin. North Amer.* **54**, 117-130 (1970).
- 31) **Stunberry, J. B. & DeGroot, L. T.** : The thyroid and its disease. McGraw-Hill Book Co. Fourth ed. p587-636 (1975).
- 32) 網野信行・熊原雄一: 自己免疫現象からみた橋本病とバセドウ病. *ホと臨床*, **11**, 171-179 (1975).

Prognosis of Patients with Juvenile Thyrotoxicosis in Antithyroid Treatment
[I] **Early Histological Changes in the Thyroid Gland of Graves' Patients and their Clinical Course Treated with Antithyroid Drugs** Ikuro Takata, Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. J. Juzen Med. Soc., 88, 761—769 (1979).

Abstract Early histological changes in the thyroid gland were examined in 30 patients with juvenile thyrotoxicosis, by means of needle biopsy. Based on the degree of lymphocytic infiltration and degenerative changes in follicular epithelium, the results were classified into three groups. I : hyperplastic changes without cellular infiltration (9 patients, 30%); II : hyperplastic changes with areas of focal thyroiditis about 30% of specimen (11 patients, 37%); III : those with half or more areas of thyroiditis (10 patients, 33%), which might be called "Hashitoxicosis". It was surprising that severe lymphocytic thyroiditis was frequently present in the early stage of hyperplastic thyroid glands. Neither clinical signs nor routine laboratory tests could differentiate these groups except serum antithyroid antibodies, which tended to increase in accordance with severity of thyroiditis. The cumulative rates of remission with antithyroid drug therapy for 4 years were 20% (1 of 5 patients) in group I, 67% (6 of 9 patients) in group II, and 100% (7 of 7 patients) in group III. These results suggest that Graves' disease and chronic lymphocytic thyroiditis are closely related in the early stage of thyrotoxicosis, and that the clinical course may be considerably altered by the degree of associated thyroiditis.