

小児甲状腺機能亢進症の予後-2-甲状腺機能亢進症治療経過中における人甲状腺刺激因子の動態

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/2297/8800

小児甲状腺機能亢進症の予後

〔II〕 甲状腺機能亢進症治療経過中における人甲状腺刺激因子の動態

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)

1956年にAdamsらが偶然バセドウ病患者血中にTSHとは異なった甲状腺刺激物質が存在することを発見¹⁾、これとは別に研究していたMackenzieによっても確認された²⁾。この物質は long acting thyroid stimulator (LATS) とよばれ、このLATS活性が抗 γ -Gグロブリン血清³⁾および甲状腺のマイクロゾーム分画により中和抑制されることが明らかにされ⁴⁾、さらにバセドウ病患者の末梢血中のリンパ球を培養すると培養液中にLATSが出現してくることが明らかにされた⁵⁾。そこでLATSは甲状腺に特異的なある抗原に対する抗体であり、これが甲状腺を刺激しているのであろうと考えられた。そしてこれからバセドウ病の病因に対する刺激因子説が始まる。ところがその後の研究、検索が進むにつれ、バセドウ病のかなりの症例でLATSが認められず⁶⁾、LATS力価と機能亢進の程度のあいだには一定の相関関係がなく⁷⁾、機能正常なバセドウ病にもLATS陽性例が存在すること^{8,9)}など、このLATS原因説に疑問を投げかけるあるいはLATS以外の甲状腺刺激物質の存在する可能性を示唆した。

近年Adamsら^{10,11)}によりLATSとは異なり、LATS活性が甲状腺抽出物によって中和されるのを妨げる物質(LATS-protector (LATS-P))がバセドウ病患者血中に存在するという報告がなされ、紫芝ら¹²⁾はこのLATS-Pはin vitroでコロイド小滴形成を指標として検査することにより、ヒト甲状腺は刺激するがマウス甲状腺に対する刺激作用を認めなかった。他方女屋ら¹³⁾もバセドウ病患者血清を用い、同じくコロイド小滴形成刺激を指標に同様の報告を行った。LATSは多くの哺乳類に対して共通な結合部分をもった刺激物質で、LATS-Pはヒトに特異な結合

部分をもった刺激物質と考えられるようになり、ヒト甲状腺を特異的に刺激する物質でありLATS活性はないから、女屋らはhuman thyroid stimulator (HTS)と呼んだ。続いてSmithらにより本症患者IgGと人甲状腺に対する標識TSH-bindingとを拮抗させるTSI (Thyroid stimulating immunoglobulins)¹⁴⁾、さらにOrgiazziらによりバセドウ患者IgGによって刺激された培養甲状腺内C-AMPの増加量を指標とするHTACS (Human thyroid adenylyl-cyclase stimulator)¹⁵⁾と甲状腺刺激抗体に対する種々のassay法が紹介された。しかもこれらの人甲状腺刺激因子はLATSと違い、バセドウ病にかなり特異的にしかもほとんどの症例に認められるという。Mukhtarら¹⁶⁾、紫芝ら¹⁷⁾、Schleusener¹⁸⁾らは、receptor assayにより臨床的な病像との関連について検討し、治療初期に認められた刺激抗体が寛解により消失することを報告している。しかし、これらreceptor assayによって認められた刺激抗体が実際に甲状腺を刺激しているか、さらに種々のassayでとらえられた甲状腺刺激因子が同一物なのかについてはなお定かでない。しかもLATSがたどった運命のように刺激因子陽性でも寛解する例があるし、逆に陰性でも再発する例があること、また抗甲状腺剤治療にしても外科的療法にしても、あまりに早期にこれらの刺激因子が消失してしまう^{16,17)}ことの説明が容易でない。最近、OzawaらはLATS-P力価とreceptor assayによるTSH-displacing activity (TDA)とよく相関しなかったとい¹⁹⁾、Sugenoyaら²⁰⁾、Kuzuyaら²¹⁾はTDAとHTACS活性の間に有意な相関関係が認められなかったという。これら刺激

Prognosis of Patients with Juvenile Thyrotoxicosis in Antithyroid Treatment [II] Human Thyroid Stimulating Activity and Clinical State in Antithyroid Treatment of Graves' Disease. Ikuro Takata, Department of Pediatrics (Director: Prof. N. Taniguchi), School of Medicine, Kanazawa University.

因子の測定上の問題なのか、あるいは刺激因子による病因説そのものに問題があるのかさらに研究が必要とされる。バセドウ病が刺激因子により自己甲状腺を刺激して起っているとすれば、刺激因子活性と甲状腺機能亢進の程度あるいは病態と一致すれば好都合である。この点を明らかにするためバセドウ血清とヒト甲状腺培養液中に放出される甲状腺ホルモンを直接測定する方法を用い、抗甲状腺剤治療経過中の甲状腺刺激活性の動態について検討を重ねてきたので報告する。

対象と方法

I. 対象と臨床経過

対象は2才から15才までの小児バセドウ病37例(女子32, 男子5)である。全例何らかの機能亢進症状を訴え、血中 T_4 , T_3 値の異常高値及びTRHテストもみな無反応であった。治療前の患児16人に T_3 抑制試験を施行した。また治療は全例抗甲状腺剤により、月1回の血中 T_4 , T_3 値及びTSH値を参考に抗甲状腺剤を漸減し(PFUでは50 mg/日, MMIでは5 mg/日まで)、機能正常な状態が1年間持続したものを原則として治療中止した。治療中止した時点でTRHテストを行い、抗甲状腺抗体は6ヵ月毎に調べた。経過観察期間は6ヵ月から6年半で平均3年である。人甲状腺刺激因子は治療前バセドウ病患児28例、治療経過中に18例、治療中止1ヵ月後の22例に測定した。対照として橋本病7例、正常小児19例につき合わせて検討した。

II. 人甲状腺刺激因子 Human thyroid stimulator (HTS).

Human thyroid stimulating activity (HTSA) はブタ甲状腺 slice を用いた Laurberg らの方法を修飾したもので、外科的切除術で得られた adenoma の肉眼的に正常な甲状腺を直ちに -80°C 凍結し、測定準備後 0°C Krebs-Ringer bicarbonate (KRB) buffer 中で、約50 mg (45 - 55)の重量均一にした1 mm厚の組織切片を作成する。これらの切片を 0°C buffer 中で15分間振盪し、 37°C で30分間 preincubation した。くり返し生食にて洗浄した後、甲状腺切片をとり出し、被検血清1 ml + KRB buffer 4 ml 中で、 37°C 9時間培養した。培養を通じて酸素及び空気の bubbling を行った。培養液中に放出される T_3 を経時的に T_3 free 血清で希釈し、RIA (リアマット T_3 , 第一ラジオアイソトープ)にて測定した。対照として assay 毎に正常小児血清、ウシ TSH (Armour 社製) 40, 100, 1000 $\mu\text{U}/\text{ml}$ とヒト TSH 40 $\mu\text{U}/\text{ml}$ を用い同様に培養した。HTSA は正常対照にての T_3 分

泌に対する百分率で表わし、また T_3 release assay の適宜を検定するため、一部甲状腺 Adenyl-cyclase 系刺激活性を指標とする測定法を併用し検討した。また被検血清中に含まれる TSH の影響をみるため、全検体の TSH も測定した。血中 T_4 , T_3 , TSH 値, TRH 負荷試験, 抗甲状腺抗体価の測定及び T_3 抑制試験は第I編に記述したのと同様に測定あるいは施行した(図1)。

成 績

1. HTSA 測定上の問題とその成績

1. T_3 放出量測定法と腺内 C - AMP 増加量測定法の比較 (図2)。

ウシ TSH による培養4時間の T_3 放出量と15分培養による C - AMP 増加量を検討した。いずれもウシ TSH 添加濃度に応じて同じように増加し、ウシ TSH 10 mU/ml で、buffer のみの培養に比し約3倍の上昇をみ、その感度には差を感じさせない。ウシ TSH 10 mU/ml 以上に濃度を上げて C - AMP 上昇量は横ばいであった。

2. 培養時間による T_3 放出量の推移 (図3)。

図3は5例の未治療バセドウ病、正常対称3例とヒト TSH 40 $\mu\text{U}/\text{ml}$, ウシ TSH: 0.1 mU/ml , 1 mU/ml , 10 mU/ml 刺激培養による経時的な T_3 放出量を示めたものである。0, 2, 4, 6 及び8時間に培養液中の T_3 量を測定し、培養前の T_3 量を差し引いたものが、 T_3 放出量となる。 T_3 放出は正常血清、ヒト TSH 40 $\mu\text{U}/\text{ml}$ でも経時的に漸増してくるが、バセドウ病ではその増加はより急峻である。2時間で 140 ± 105 , 4時間で 210 ± 60 , 6時間で 294 ± 60 そして8時間で $433 \pm 55 \text{ ng}/\text{dl}$ である。ウシ TSH にても濃度の増強に従い T_3 放出量は増加するが、この成績から興味あるのは、bioassay による LATS の場合と違い、バセドウ血清と TSH 刺激と T_3 放出の時間的推移に大きな差異を感じさせなかったことである。以上の検討より培養時間を6時間とした。

3. 甲状腺刺激活性 (HTSA) の各 assay 間における再現性

甲状腺切除術にて、提供される甲状腺は多くは1g程度であり、各 assay 毎に、正常対称と各濃度の TSH が必要であり、1回に測定できる検体には限りがある。ところが培養に使用する甲状腺が異ると同一検体にて、 T_3 放出量は大きく違ってくる。図4は未治療バセドウ病8例と正常対称6例について異なる甲状腺 A, B にて assay した場合の成績である。それぞれ T_3 放出量をコントロール(100%)に対する百分率で

表わすと、相関係数0.821, $P < 0.01$ であり良好な相関を示す。以上より甲状腺刺激活性 (HTSA) をコントロールに対する百分率にて表示した。

II. 甲状腺刺激活性 (HTSA) の臨床的検討.

1. 治療経過中のバセドウ病と橋本病の HTSA.

治療前バセドウ病 28 例, 加療中 18 例, 治療中止 1 例

月後 22 例と橋本病 7 例について HTSA を測定した結果が図 5 である。正常小児 19 例を含め、合わせて 94 検体につき検討した。正常小児 19 例の HTSA (%) は 70 ~ 140 % で, mean \pm S.D. は 100 ± 20 であった。そこで 141 % 以上を HTS 陽性と判定すると、未治療バセドウ病 28 例の HTS: mean \pm S. D. は 257

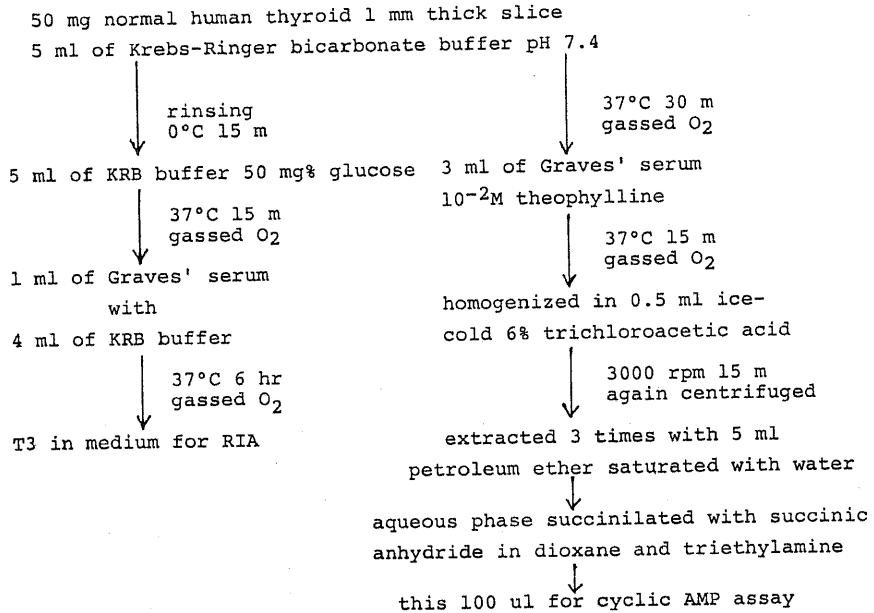


図 1: Human Thyroid Stimulating Activity (HTSA) の測定法

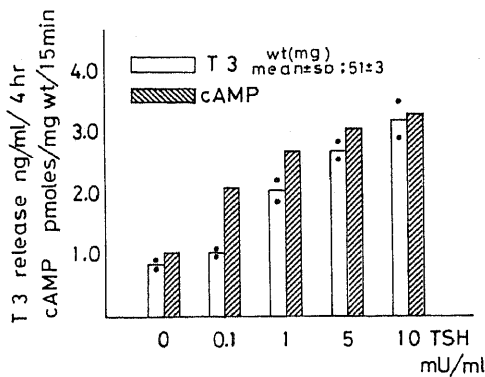


図 2: 4 時間培養による T₃ 放出量 (n = 2) と 15 分間培養による腺内 CAMP の増加の比較。刺激はウシ TSH, 0.1, 1, 5 および 10 mU/ml 用い, 甲状腺重量は 48 - 53 (51 \pm 3) mg である。

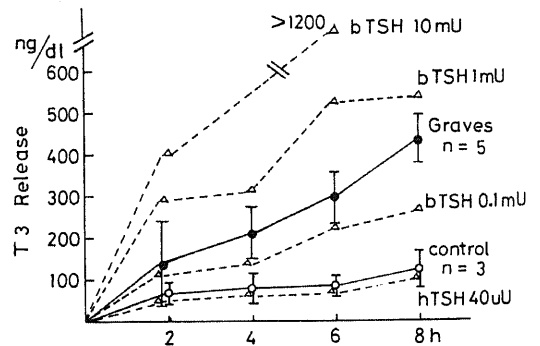


図 3: バセドウ血清, ヒト TSH 40 μ U/ml, ウシ TSH 0.1, 1 および 10 mU/ml と正常小児血清による培養で, 放出される T₃ 量を経時的に測定した。図の放出量はいずれも測定値から培養前基礎値を差し引いたもので, その平均値 \pm S. D. を表わす, 培養甲状腺重量は, 47 - 54 (51 \pm 3) mg である。

±128%で、25例(89.3%)にHTS陽性であった。同様に抗甲状腺剤加療中18例では、119±57%で7例(38.9%)がHTS陽性となり、同じく治療打ち切り後22例では、130±61%で、9例(40.9%)がHTS陽性であった。治療前のHTSAは正常対照あるいは加療中、治療中止後のバセドウ病のそれに比べいずれに対しても有意に高い活性を示した(いずれに対しても $P < 0.001$)。繰り返して検討しても、慢性甲状腺炎の1例に高い刺激活性を認めた。

2. HTSAと予後及び他の検査成績との関連について(表1)。

治療中止後の22例のHTSAとその後1年間の経過観察による予後との関係を検討した。22例の予後は11例が寛解を維持しており、11例はいずれも6カ月以内にrelapseした。再発群(No. 1-11)のHTSAは162±64%で、11例のうち8例がHTS陽性であった。一方寛解群(No. 12-22)のHTSAは99±39%で10例がHTS陰性であった。また寛解に至った多くの甲状腺腫は縮小傾向にあった。表1に示したように、治療中止1カ月の時点で於ける血中 T_4 、 T_3 値、TRH負荷試験における反応、眼突の有無については両群で差異を認めることができなかった。

治療前のHTSAと血中 T_3 値、 T_3 抑制試験前後の

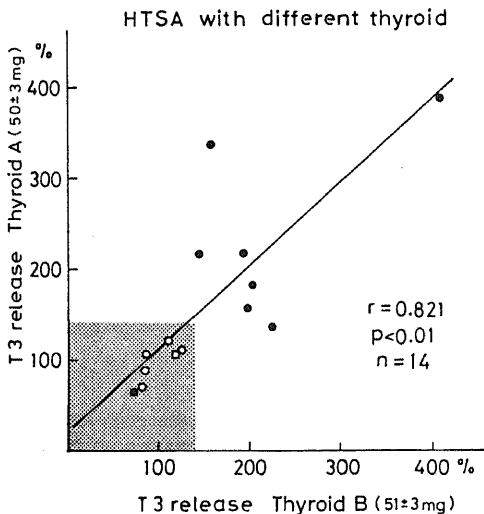


図4: 異なる甲状腺の培養によるHTSAの再現性を検討したもので、HTSAはcontrol(100%)に対する百分率で表わし、solid circleは未治療バセドウ病(n=8)、open circleはcontrol(n=6)の活性値を示す。

甲状腺摂取率(%)及び抗甲状腺抗体価(MCHA)の関係を見たのが表2である。図6のように治療前のHTSAと24時間甲状腺 ^{131}I 摂取率とは、かなり正相関するようであるが推計学的には相関係数0.433、 $0.1 < P < 0.2$ であった。他方HTSAとMCHAとの間には図7のように有意な関係がみられなかった。

考 察

バセドウ病の病因論に関しては、数多くの学説がとらえられてきたが、依然として本症の諸現象をそれぞれ単独にては説明することができない。しかしながら、1956年、AdamsとPurvesによるLATSの発見以来、甲状腺刺激抗体についての幾多の検索がなされ、成因に関してはさておき、本症患者血中に自己の甲状腺を刺激する異常抗体が存在していることはほぼ確実と思われる。この刺激抗体検索の1つとして、1度に多くのassayが可能なることから、本症IgGがTSH receptorに結合することを利用したthyroid stimu-

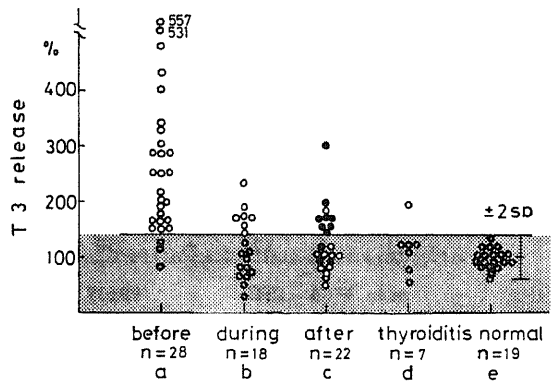


図5: Human thyroid stimulating activity (HTSA, %)の成績で、e: control(n=19)のHTSAは70-140%でmean±S.D.は100±20%であった。

a: 未治療バセドウ病(n=28)のHTSAは257±128(mean±S.D.)。

b: 治療中バセドウ病(n=18), 119±57。

c: 治療中止1カ月後のバセドウ病(n=22), 130±61。open circleは以後寛解を維持しており、solid circleは再発例を示す。

d: 慢性甲状腺炎、1例のみ高い刺激活性を示す。

Student's t test; a対b($P < 0.001$), a対c($P < 0.001$), 1対e($P < 0.001$)。

表 1. Clinical and laboratory data in 22 patients with Graves' disease after discontinuation of antithyroid drug treatment.

Case No.	Sex	Age	Exophth.	HTSA(%)	TRH test		T4-I (4-7 ug/dl)	T3 (100-200 ug/dl)	Goiter size
					before (6-27 uU/ml) _a	after			
1	f.	10	+	300	4.4	7.0	2.8	140	reduced
2	f.	15	+	231	5.0	11	3.6	167	unchanged
3	f.	12	+	182	11	70	3.6	170	reduced
4	f.	10	+	179	25	115	3.4	142	reduced
5	f.	10	+	158	1.3		7.6	204	reduced
6*	f.	12	+	157	7.2	32	4.4	200	unchanged
7.	f.	10	+	153	6.7		4.3	158	reduced
8	f.	7	-	144	1.3	2.5	6.5	154	unchanged
9	f.	15	-	114	2.7	11	4.0	192	unchanged
10	f.	2	+	83			5.2	210	unchanged
11**	f.	13	+	76	3.9	3.2	4.8	138	reduced
mean ± SD		11±4		162±64	6.8±7.0	31±41	4.6±1.4	170±27	
12	f.	9	-	198	5.4	8.1	3.6	145	unchanged
13	f.	12	-	119	2.0	5.6	3.6	161	reduced
14	f.	15	+	106	3.3	8.1	6.6	126	reduced
15	f.	9	+	102	6.0	15	6.5	143	reduced
16**	f.	13	+	101	5.3	17	5.3	130	reduced
17	m.	14	-	100	6.1	19	5.1	174	reduced
18	f.	13	-	95	1.3	18	6.8	125	reduced
19	m.	13	+	84	27	79	4.5	150	reduced
20*	f.	12	+	70	5.9	57	5.3	70	reduced
21	f.	15	+	58	2.6	3.2	5.5	137	reduced
22	f.	12	+	50	12	38	5.1	174	unchanged
mean ± SD		13±2		99±39	7.0±7.2	24±24	5.3±1.1	140±29	

*, **, indicate same patients at different stages

_a, brackets represent normal range

+, present; -, absent

Goiter size compared with what it was.

表 2. Comparison between HTS activities in patients with untreated Graves' disease and serum T3, T3 suppression test and microsomal antibodies.

	HTS (%)	T3 ng/dl	HTS (%)	¹³¹ I uptake at 24 h(%) before following T3		HTS (%)	Microsomal antibodies(log)
Mean	257	551	329	67	53	246	3.58
± SD	128	197	157	22	20	129	1.65
	n = 28		n = 10			n = 25	
	r = 0.035		r = 0.433		r = 0.416	r = 0.099	

lating immunoglobulin に関するものが特に多く登場しており、報告者により TSH - binding inhibitor immunoglobulins (TBII)²²⁾, thyrotropin displacing activity (TDA)^{19,20,24,25)} といろいろの名前が冠せられている。

これら甲状腺刺激因子と臨床経過との関連を調べた詳細な報告は意外と少なく、Hall らの New Castle group^{16,22,26)} と O'Donnell ら²⁴⁾ 及び Schlessener ら¹⁸⁾ の TSH 結合阻止抗体(TDA)に関するものとどまる。中で Schlessener らは経時的に繰り返し TDA を測定し、その予後との関連を検討し、TDA 陽性 15 例中 13 例が再発し、TDA 陰性 34 例中 24 例が寛解したと報告している。そしてこの阻止抗体がバセドウ病の病因に対し重要な役割をもつことを示唆しながらも、TDA はあるが甲状腺刺激活性を有さない症例があることを認めている。先に Hall ら²²⁾ 及び Mukhtar ら¹⁶⁾ はこの TDA と adenylyl-cyclase 刺激活性と、また Endo ら²³⁾ は TDA と LATS - P 活性とがそれぞれ良好に相関する報告をしている。一般的にある種の刺激物質が、標的細胞の生物学的活性を引き起こすには、まずそれらが細胞膜のリセプターに結合しなければならないことが明らかにされにあり、理論的には TDA と HTSA とは同一物質による甲状腺刺激因子活性を観察していると考えられる。しかしながら、最近の報告では両者は何ら相関せず、少なくとも阻止活性はあるが、刺激活性は認めない例のあることは確かなようであることは先にも述べた。

直接的な甲状腺刺激活性を検する方法は、1) 女屋らによる培養甲状腺のコロイド小滴形成を組織学的に

検討する、2) adenylyl-cyclase 系の刺激状態、即ち腺内 C - AMP の増加度を測定する方法、3) 培養甲状腺からの甲状腺ホルモンを測定する 3 つの方法が現在まで紹介されている。この中で全血清を用いて刺激放出される甲状腺ホルモンを測定する方法がより適当と考え、豚甲状腺にて assay を確立した Laurberg らの方法に従い、ヒト甲状腺を用いて検討した。未治療バセドウ病では、89% に刺激活性を認め、これまでの方法に比し良好な感度といえよう。また治療中止後の検討では HTS 陽性者 9 例中 8 例が再発し、陰性者 13 例中 10 例が寛解を維持し得たことは、この刺激因子がバセドウ病の少なくとも機能亢進発現に対する重要な要素であることを示唆している。しかしながら、3 例の未治療バセドウ病が HTS 陰性であり、3 例の HTS 陰性者がいずれも 6 カ月以内に再発した。治療中における HTSA は血清中の PTU の影響も考慮されようが、上記の 6 例にはあてはまらず、現在測定技術あるいは測定感度の問題であろうと推測している。事実著者の assay では、刺激因子が陽性となるのに 100 μ U / ml 以上のウシあるいはヒト TSH が必要であった。他方繰り返し検討したにもかかわらず、橋本病の 1 例に高い刺激活性が認められたことは注目される。彼女は機能亢進症状の既往を有していたが、数年来機能は治療なしに正常である。Fenzi²⁷⁾, O'Donnell ら²⁴⁾ Strakosch ら²⁸⁾ Clague ら²⁹⁾ も橋本病及び euthyroid ophthalmopathy に TDA 陽性者を報告しているが、HTS 陽性の報告はみられない。Endo ら²³⁾ も TDA 陽性の橋本病 1 例につき詳細な検討を加えているが、この例も A - C Stimulation は陰性であったと

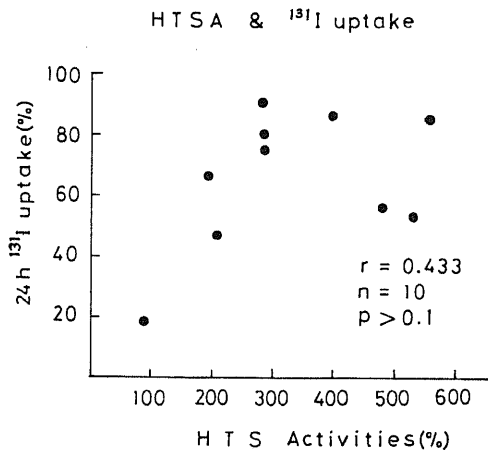


図 6 : HTSA & ¹³¹I uptake.

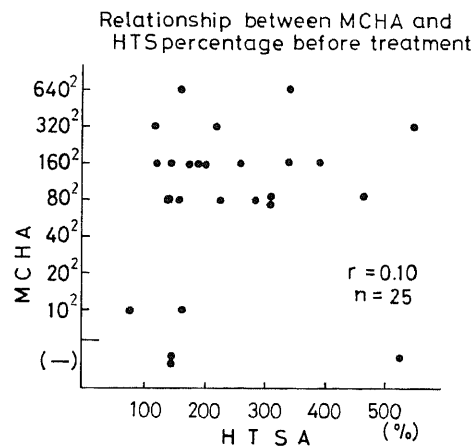


図 7 : Relationship between MCHA and HTS percentage before treatment.

いう。HTS陽性が確かとすれば、おそらくこの刺激に応ずるだけの甲状腺機能を有していないのではなからうか。さらに経過を追ってみる必要があると思う。

今回の成績では、他の臨床症状や検査成績と予後との間に関連性を認めなかった。甲状腺腫の小さいものは早期に寛解するといわれる³⁰⁾が、初期の甲状腺腫と予後とははっきりした関係はなく、寛解に至ったものは甲状腺腫の縮少するものが多かった。しかし多くの場合結果であり、予後に対する指標とはなりえなかった。しばしば抗甲状腺剤打ち切りの指標にTRHテストが行われるが、今回の成績ではその意義は薄く、すでにHooperら³¹⁾やIrvineら^{32,33)}も同様の報告をしている。

甲状腺刺激因子は甲状腺に特異的なある種の抗原に対して、リンパ球より作られる自己抗体と考えられており、HTSAと抗甲状腺抗体との関係に興味もたらされる。Földesらの³⁴⁾橋本病のマイクロソーム抗体が、LATSの Maus甲状腺刺激作用を *in vitro* で阻害するという報告、またサイログロブリンがTSHの甲状腺に対する結合を阻害するという報告³⁵⁾などは、生体内でもこれらの物質同志がお互いそれぞれの作用を干渉し合うことが想像されたが、今回の成績ではHTSAと抗甲状腺抗体価との間には一定した関係は認めなかった。

結 論

ほとんどの未治療バセドウ病血中には、甲状腺刺激因子が存在し、抗甲状腺剤治療によりその活性は消失してゆき、活性の消失時期とバセドウ病の寛解時期とはよく一致すると思われる。以上からバセドウ病の少なくとも機能亢進発現に関しては、甲状腺刺激活性因子が重要な役割を演じていると考えられ、さらに培養に用いる甲状腺の入手の限界から、臨床的応用には限りはあるが、予後に対する良好な指標としての役割を果たすと思われる。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜りました谷口昂教授に深謝いたします。終始御指導・御助言をいただいた佐藤保助教授に感謝の意を表します。また、組織学診断につき御教授いただいた中央検査部松原重継教授、そして甲状腺を好意的に御提供くださいました国立金沢病院外科医長高松修博士に心から感謝いたします。さらに御協力いただいた小児科の諸兄に厚く御礼申し上げます。

文 献

1) Adams, D. D.: The presence of an abnormal thyroid stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. *J. Clin. Endocrinol.*

18, 699-712 (1958).

2) McKenzie, J. M.: The bioassay of thyrotropin in serum. *Endocrinology*, 63, 372-382 (1958).

3) Miyai, K. & Werner, S. C.: Concentration of long-acting thyroid stimulator (LATS) by subfractionation of γ -G globulin from graves' disease serum. *J. Clin. Endocrinol.* 26, 504-512 (1966).

4) Beall, G. N. & Solomon, D. H.: Inhibition of long acting thyroid stimulator by thyroid particulate fractions. *J. Clin. Invest.* 45, 552-561 (1966).

5) Miyai, K., Fukuchi, M., Kumahara, Y. & Abe, H.: LATS production by lymphocyte culture in patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 27, 855-866 (1967).

6) Chopra, I. J., Solomon, D. H. & Limberg, N. P.: Specific and nonspecific responses in the bioassay of long-acting thyroid stimulator (LATS). *J. Clin. Endocrinol.* 31, 382-390 (1970).

7) Silverstein, G. E. & Burke, G.: Thyroid suppressibility and long-acting thyroid stimulator in thyrotoxicosis. *Arch. Int. Med.* 126, 615-620 (1970).

8) Wall, J. R., Good, B. F. & Hetzel, B. S.: Long-acting thyroid stimulator in euthyroid relatives of thyrotoxic patients. *Lancet* ii, 1024-1025 (1967).

9) Wyse, E. P., McConahey, W. M., Woolner, L. B., Scholz, D. A. & Kearns, T. P.: Ophthalmopathy without hyperthyroidism in patients with histologic Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol.* 28, 1623-1629 (1968).

10) Adams, D. D. & Kennedy, T. H.: Occurrence in thyrotoxicosis of a gamma globulin which products LATS from neutralization by an extract of thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol.* 27, 173-177 (1967).

11) Adams, D. D. & Kennedy, T. H.: Evidence to suggest that LATS-protector stimulates the human thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol.* 33, 47-51 (1971).

12) Shishiba, Y., Shimizu, T., Yoshimura, S. & Shizume, K.: Direct evidence for human thyroidal stimulation by LATS-protector. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 36, 517-521 (1973).

13) 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).
- 14) **Smith, B. R. & Hall, R.** : Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* *ii*, 427-430 (1974).
- 15) **Orziuzzi, J., Williams, D. E., Chopra, I. J. & Solomon, D. H.** : Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **42**, 341-354 (1976).
- 16) **Mukhtar, E. D., Smith, B. R., Pyle, G. A., Hall, R. & Vice, P.** : Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effect of surgery, radioiodine, and antithyroid drugs. *Lancet* *ii*, 713-715 (1975).
- 17) **Shishiba, Y., Miyachi, Y., Takaishi, M. & Ozawa, Y.** : LATS-protector activity in thyrotoxicosis measured by thyroidal intra-cellular colloid droplet formation. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **46**, 841-848 (1978).
- 18) **Schleusener, H., Finke, R., Kotulla, P., Wenzel, K. W., Meinhold, H. & Roedler, H. D.** : Determination of thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) during the course of Graves' disease. A reliable indicator for remission and persistence of this disease? *J. Endocrinol. Invest.* **2**, 155-161 (1979).
- 19) **Ozawa, Y., Maciel, R.M.B., Chopra, I. J., Solomon, D. H. & Beall, G. N.** : Relationships among immunoglobulin markers in Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **48**, 381-387 (1979).
- 20) **Sugenoya, A., Kidd, A., Row, V. V. & Volpe, R.** : Correlation between thyrotropin-displacing activity and human thyroid-stimulating activity by immunoglobulins from patients with Graves' disease and other thyroid disorders. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **48**, 398-402 (1972).
- 21) **Kuzuya, N., Cheng Chin, S., Ikeda, H., Uchimura, H., Ito, K. & Nagataki, S.** : 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. Endocrinol Metab.* **48**, 708-711 (1979).
- 22) **Hall, R., Smith, B. R. & Mukhtar, E. D.** : Thyroid stimulators in health and disease. *Clinical Endocrinology.* **4**, 213-230 (1975).
- 23) **Endo, K., Kasagi, K., Konishi, J., Ikekubo, K., Okuno, T., Takeda, Y., Mori, T. & Torizuka, K.** : Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **46**, 734-739 (1978).
- 24) **O'Donnell, J., Trokoudes, K., Silverberg, J., Row, V. & Volpe, R.** : Thyrotropin displacement activity of serum immunoglobulins from patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **46**, 770-777 (1978).
- 25) **Volpe, R.** : The role of autoimmunity in hypoendocrine and hyperendocrine function with special emphasis on autoimmune thyroid disease. *Ann. Intern. Med.* **87**, 86-99 (1977).
- 26) **Davies, T. F., Yeo, P. P. B., Evered, D. C., Clark, F., Smith, B. R. & Hall, R.** : Value of thyroid-stimulating-antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease. *Lancet* *i*, 1181-1182 (1977).
- 27) **Fenzi, G., Hashizume, K., Roudebush, C. P. & DeGroot, L. J.** : Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during antithyroid therapy. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **48**, 572-576 (1979).
- 28) **Strakosch, C. R., Joyner, D. & Wall, J. R.** : Thyroid-stimulating antibodies in patients with autoimmune disorders. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **47**, 361-365 (1978).
- 29) **Clague, R., Mukhtar, E. D., Pyle, G. A., Nutt, J., Clark, F., Scott, M., Evered, D. Smith, B. R. & Hall, R.** : Thyroid-stimulating immunoglobulins and the control of thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **43**, 550-556 (1976).
- 30) **Greer, M. A., Kammer, H. & Bouma, D. J.** : Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N Engl J Med.* **297**, 173-176 (1977).
- 31) **Hooper, M. J., Ratcliffe, J. G., Ratcliffe, W. A., Spencer, C. A., McLarty, D. G. & Alexander, W. D.** : Thyroid function in patients in clinical

remission after medical treatment of thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **40**, 807-811 (1975).

32) **Irvine, W. J., Gray, R. S., Toft, A. D., Seth, J. & Cameron, E. H. D.** : Failure of the TRH test to predict the clinical course of patients in remission after antithyroid drug therapy for Graves' disease. *Acta Endocrinol*, **90**, 18-22 (1979).

33) **Irvine, W. J., Gray, R. S., Toft, A. D., Seth, J., Lidgaid, G. P. & Cameron, E. H. D.** : Spectrum of thyroid function in patients remaining in remi-

ssion after antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. *Lancet* *ii*, 179-181 (1977).

34) **Foldes, J., Tako, J., Banos, Cs., Gesztesi, E. & Juhasz, J.** : Reduced sensitivity of the thyroid to thyrotrophic hormone and LATS following treatment with antimicrosomal antibodies. *Acta Endocrinol*, **74**, 675-684 (1973).

35) **Hashizume, K., Fenzi, G. & Degroot, L. T.** : Thyroglobulin inhibition of thyrotropin binding to thyroid plasma membrane. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **46**, 679-685 (1978).

Prognosis of Patients with Juvenile Thyrotoxicosis in Antithyroid Treatment [II] Human Thyroid Stimulating Activity and Clinical State in Antithyroid Treatment of Graves' Disease. Ikuro Takata, Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan, J. Juzen Med. Soc., 88, 770—779 (1979).

Abstract Human thyroid stimulating activity in 37 patients with juvenile hyperthyroidism was studied during the course of antithyroid drug treatment. Observation periods varied from 6 months to 6 years (the average 3 years). The existence of human thyroid stimulator (HTS) in their sera was determined by T3 release from resected thyroid adenomas. A measurement of T3 above the control value of 140% was judged to be positive. Before treatment, 25 of the 28 patients with Graves' disease had HTS in their sera, one of the 7 patients with Hashimoto's thyroiditis had HTS, and none of the 19 normal children had HTS in their sera. During the therapy, 7 of the 18 Graves' patients had HTS. After cessation of the therapy, 9 of the 22 patients remained HTS-positive, and 8 of the 9 patients with positive HTS relapsed within 6 months, whereas in the 13 HTS-negative patients, 3 escaped and 10 remained in remission. These results indicate that almost all patients with Graves' disease have HTS when they are in a state of hyperthyroidism, and that HTS tends to disappear with the clinical remission, but its persistence seems to predict a relapse in the future, and suggest that HTS may play a causative role in the development of Graves' disease.