

甲狀腺機能亢進症의 內科的 治療效果

—放射性同位元素 (^{131}I)治療와 抗甲狀腺劑 治療의 比較檢討—

慶北大學校 醫科大學 核醫學科

李 圭 實

= Abstract =

Medical Therapeutic Effect of Hyperthyroidism

— Comparison of antithyroid therapy and ^{131}I Therapy —

Kyu Bo Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital

In order to compare the therapeutic effect as well as side effects between antithyroid therapy and radioiodine therapy in hyperthyroidism, the author evaluated 111 cases of hyperthyroidism which were composed of 57 patients with antithyroid treatment, 23 patients with combined treatment comprising of antithyroid and radioactive iodine (^{131}I) and 31 patients with treatment of ^{131}I alone.

The ^{131}I treatment was limited to older age, above 20 years of age, and not employed in patients with pregnancy and lactation. The patients treated with antithyroid belonged to relatively younger age, and also milder in symptoms and thyroid function tests.

The remission rate of antithyroid therapy group was 97.8% within 16 months. Among them the early remission rate occurred within 4 months was found to be 21.7%.

The combined therapy group, having prescribed more severe cases, showed the remission rate to be 75% within 16 months.

The remission rate of ^{131}I therapy group revealed 90.9% within 16 months. Among them the early remission rate taking place within 4 months disclosed 16.7%.

The side effects of antithyroid drug, propylthiouracil, were noted as follows: itching (2.7%) skin rashes (1.3%), and adverse enlargement of goiter (10.7%).

The side effects ^{131}I therapy were transient hypothyroidism(3.9%) permanent hypothyroidism (7.8%) and itching (2.0%).

I. 緒 論

甲狀腺機能亢進症의 內科的 治療는 1940年代 初부터 抗甲狀腺劑인 thiocarbamide의 出現으로 寬解率이 좋아져서 一年間 治療後 投藥中斷하면 完全寬解率이 76.6%로 完治된다고 報告되었으나¹⁾, 그 後로 점차 低調한 治療成績이 報告되어서^{2,3,4)}, 1973年 Wartofsky⁵⁾는 thiocarbamide 治療로 完治率은 13.6%에 지나지

않는다고 報告하고 寬解率이 低下되는 것은 食品에 沃素含量이 많아지는 傾向에 있을 것이라 했다.

한편 1940年 初부터 始作된 放射性同位元素沃素(^{131}I) 治療⁶⁾는 寬解率에 있어서는 매우 優秀하나 甲狀腺機能 低下症의 發生이 漸次 많아진다고 報告되면서 甲狀腺機能亢進症의 內科的 治療는 週期的 投與, 投與量의 減量 等 治療方法의 改善⁷⁾이 要望되고 있다.

著者는 1969年 慶北醫大附屬病院에서 診療한 甲狀腺機能亢進症의 臨床的 觀察⁸⁾에서 ^{131}I 治療成績을 報告

한 바 있으나 今般 抗甲狀腺劑 治療例와 ¹³¹I 治療例 사이에 治療의 效果를 比較檢討한 바 이를 報告하고자 한다.

I. 對象 및 方法

1977年 1月부터 1979年 12月 사이에 慶北醫大附屬病院 核醫學科에서 診斷된 甲狀腺機能亢進症 患者中 內科的으로 治療한 例 가운데 1980年 5月에 追跡檢診을 實施한 111例를 對象으로 그 臨床所見 甲狀腺機能檢査 治療後의 寬解率 併合症의 發生에 關하여 檢討하였다. 甲狀腺¹³¹I 攝取率은 ¹³¹I-sodium iodide 50 μCi 를 徑口的으로 投與하고 6時間後, 24時間後에 各各 甲狀腺 前方에서 그 放射能을 測定하여 攝取率을 求하였고 血清 T₃ 및 T₄는 Travenol 製 kit 를 使用하여 放射免疫 測定法으로 檢査하였다. 抗甲狀腺劑는 propylthiouracil 을 服用하였고 投與方法은 처음에 1日 300 mg 을 8時間 間隔으로 分割投與하였으며 症狀好轉 또는 檢査 所見이 良好해 짐에 따라서 1日 150 mg 으로 減量하였고 寬解狀態가 되면 1日 50~100 mg 씩 投與하거나 投藥中止하고 一定期間마다 觀察하였다. 寬解狀態는 甲狀腺機能亢進症의 臨床所見이 없고 檢査所見이 正常化 된 狀態를 말한다. ¹³¹I 治療는 Silver¹¹³의 方法에 準했으며 初回 投與量을 50 gm 以下の 甲狀腺 gm 當 80 μCi 와 50 gm 以上分の 甲狀腺 gm 當 40 μCi 가 攝取 되도록 했으며 再投與할 때 부터는 그 半量으로 하였다. 抗甲狀腺劑와 ¹³¹I 治療의 併合治療는 同時投與는 아니고 適應症이나 症例別 適用問題나 治療效果의 不振때문에 治療方針이 變하여 併合治療된 例가 많은 治療群이다. 抗甲狀腺劑治療는 比較的 低年齡群에 또한 比較的 輕한 例에 投與하였고, ¹³¹I 治療는 20歲 以上の 年齡例에서 比較의 高齡群에 또한 比較의 甚한 例에 適用하였고 妊娠婦나 授乳婦에는 禁忌로 하였다.

I. 觀察 結果

甲狀腺機能亢進症 111例의 性別 및 年齡別 分布는 第 1 表와 같이 男子 18例, 女子 93例로 男女比 1:5.2로 女性에 많았고, 年齡의으로 10代가 6例, 20代가 24例, 30代가 28例, 40代가 28例, 50代가 19例, 60代가 4例, 70代가 2例로서 30代와 40代에서 많았다.

111例의 治療方法에 따른 分布는 第 2 表에서와 같이 抗甲狀腺劑 投與群은 57例(男子 9例, 女子 48例), 抗甲狀腺劑와 ¹³¹I 의 併合治療群은 23例(男子 5例, 女子

Table 1. Age and Sex Distribution of Hyperthyroidism

Age	Sex	Male	Female	Total
10~19		—	6	6
20~29		3	21	24
30~39		5	23	28
40~49		5	23	28
50~59		4	15	19
60~69		1	3	4
70		—	2	2
Total		18	93	111

Table 2. Number of Cases in Treatment Group

Treatment Group	Cases (%)	(Male: Female)	(Age, Yrs)
Antithyroid	57(51.4)	(9:48)	(13-64)
Antithyroid and Radioactive Iodine	23(20.7)	(5:18)	(27-59)
Radioactive Iodine	31(27.9)	(4:27)	(24-76)
Total	111(100.0)	(18:93)	(13-76)

Table 3. Symptoms of Hyperthyroidism

Symptoms	AT(%)	AT+RI(%)	RI(%)
Goiter	56(98.2)	23(100.0)	29(93.5)
Fatigue	55(96.5)	23(100.0)	28(90.3)
Tremor	51(89.5)	21(91.3)	27(87.1)
Palpitation	46(80.7)	20(87.0)	26(83.9)
Nervousness	40(70.2)	15(65.2)	22(71.0)
Weight loss	40(70.2)	18(78.3)	20(64.5)
Heat intolerance	39(68.4)	21(91.3)	23(74.2)
Perspiration	35(61.4)	20(87.0)	23(74.2)
Exophthalmos	29(50.9)	11(47.8)	10(32.3)
Oligomenorrhea	7/48(14.6)	0(-)	3/27(11.1)
Weight gain	4(7.0)	2(8.7)	3(9.7)
Total	57(100.0)	23(100.0)	31(100.0)

AT: Antithyroid therapy group

RI: Radioactive iodine (¹³¹I) therapy group

18例), 그리고 ¹³¹I 治療群은 31例(男子 4例, 女子 27例)였다.

Table 4. Thyroid Function Test of Hyperthyroidism

Test	Treatment Group	AT(M±S.E.)	AT+RI(M±S.E.)	RI(M±S.E.)
RIU 6hr(%)		52.1±11.79	72.4±8.76	64.5±5.35
24hr(%)		56.9±12.26	69.7±7.87	65.2±5.25
T ₃ (ng/ml)		4.6±0.47	7.0±0.31	6.3±0.48
T ₄ (μg/dl)		26.1±3.38	29.3±3.25	32.2±2.89

Table 5. Remission Rate with Treatment

Treatment	Time Interval to Remission	Time Interval				Total
		<4m	4~8m	8~16m	>16m	
AT		10(21.7)	21(45.7)	14(30.4)	1(2.2)	46
AT+RI		—	2(7.1)	19(67.9)	7(25.0)	28
RI		6(27.3)	11(50.0)	3(13.6)	2(9.1)	22
Total		16(16.7)	34(35.4)	36(37.5)	10(10.4)	96

Remark : Number in parenthesis indicates percentage.

各治療群에 따른 臨床症狀는 第3表와 같다. 即 主要症狀인 腺腫, 疲勞感, 震顫, 心悸亢進, 神經症, 體重減少, 高溫不耐症, 多汗症, 眼球突出症, 月經不順(減少症)이 10대 主要症狀에 該當되었고 드물기는 體重增加된 例도 있었다. 各群에서의 主要症狀의 頻度는 多少 差異가 있었으나 症狀의 甚한 程度는 抗甲狀腺劑治療群에 比하여 併合治療群과 ¹³¹I治療群이 比較的 甚한 例였다.

甲狀腺機能檢査 所見은 第4表와 같이 ¹³¹I甲狀腺攝率의 6時間值가 抗甲狀腺劑治療群 52.1±11.79%, 併合治療群 72.4±8.76%, ¹³¹I治療群 64.5±5.35%였으며, 24時間值가 抗甲狀腺劑治療群 56.9±12.26%, 併合治療群 69.7±7.87%, ¹³¹I治療群 65.2±5.25%였다.

血中 T₃濃度는 抗甲狀腺劑治療群 4.6±0.47 ng/ml, 併合治療群 7.0±0.31 ng/ml, ¹³¹I治療群 6.3±0.48 ng/ml 이었고, 血中 T₄濃度는 抗甲狀腺劑治療群 26.1±3.38 μg/dl, 併合治療群 29.3±3.25 μg/dl, ¹³¹I治療群 32.2±2.89 μg/dl 이었다.

治療始作 後 完全寛解까지의 期間을 各治療群에 따라 分類해 보면 第5表에서와 같이 抗甲狀腺劑治療群에서 4個月以內에 10例(21.7%), 4~8個月 사이에 21例(45.7%), 8~16個月 사이에 14例(30.4%), 16個月以上된 例는 1例(2.2%)였으며, 併合治療群에서는 4~8個月 사이에 2例(7.1%), 8~16個月 사이에 19例(67.9%), 16個月以上이 7例(25.0%)였으며, ¹³¹I治療群에서는 4個月以內에 6例(27.3%), 4~8個月 사이에 11例(50.0%), 8~16個月 사이에 3例(13.6%), 16個月以上이 2例(9.1%)였다.

Table 6. Complications of Treatment

Treatment Group	Complication	Cases(%)
Antithyroid Treatment (75cases)	Itching	2(2.7)
	Skin rash	1(1.3)
	Hypothyroidism	1(1.3)
	Leukopenia	—(0.0)
	Adverse goiter enlargement	8(10.7)
RI Treatment (51cases)	Itching	1(2.0)
	Hypothyroidism	6(11.7)
	Transient	2(3.9)
	Permanent	4(7.8)
	Thyroiditis	—(0.0)

.0%), 8~16個月 사이에 3例(13.6%), 16個月以上이 2例(9.1%)였다. 따라서 8個月以內에 寛解된 例는 抗甲狀腺劑治療群에서 31例(67.4%), ¹³¹I治療群에서 17例(77.3%)였으며, 16個月以內에 寛解된 例는 抗甲狀腺劑治療群에서 45例(97.8%), 併合治療群에서 21例(75%), ¹³¹I治療群에서 20例(90.9%)였다.

甲狀腺機能亢進症의 治療劑로 因하여 發生한 副作用에 關한 記錄이 잘 된 例에서 投與藥劑別 頻度를 보면 第6表와 같다. 即 抗甲狀腺劑投與例(75例)에서 搔痒感 2例(2.7%), 皮膚發疹 1例(1.3%), 一時的 甲狀腺機能低下症 1例(1.3%), 腺腫의 增大症 8例(10.7%)였

다. ^{131}I 投與例(51例)에서 搔痒感 1例(2.0%)와 甲狀腺機能低下症 發生이 6例(11.7%)였으며 그 가운데 一時的 甲狀腺機能低下症이 2例(3.9%)로서 6~12個月 後에 各各 正常으로 回復했으며 永久的 甲狀腺機能低下症은 4例(7.8%)였다.

IV. 總括 및 考索

甲狀腺機能亢進症(Graves病)의 治療는 抗甲狀腺劑, ^{131}I 治療 및 手術의 3 基本의 方法이 있는데 이 中에서 治療法의 選擇은 各 方法의 特質을 잘 認識하여 個個 症例에 따른 臨床所見을 考慮하여 決定할 것이다⁹⁾. 抗甲狀腺劑로서는 thioamide 劑인 6-n-propylthiouracil(propylthiouracil), 1-methyl-2-mercaptoimidazole(methimazole, Tapazole), carbimazole(neomercazole)이 臨床의 으로 널리 利用되고 있는데 이 가운데 propylthiouracil이 普遍化되고 있다. 이 藥劑의 作用機轉은 沃素의 有機化作用을 抑制하여 甲狀腺內에서 甲狀腺 hormone 生成을 阻止시킨다고 한다. 特히 propylthiouracil은 末梢血液內에서 thyroxine이 더욱 活性型인 triiodothyronine으로 脫沃素化되는 反應도 抑制시킨다고 알려져 있다¹⁰⁾. 投與量은 多樣한 方法으로 決定하겠으나 著者의 例에서는 大體로 propylthiouracil을 成人에서 1日 300 mg을 3回로 分服시켰으며, 臨床의 好轉經過와 甲狀腺機能檢査 所見에 따라서 減量하였으며 寬解狀態에 따라서 처음 投與量의 3分の 1을 維持量으로 하였으며 完全寬解되면 徐徐히 減量하여 最小量 投與 또는 投與中止하고 經過를 觀察하였다. 補助治療劑로서 心悸亢進이 甚한 例에서는 propranolol을 쓰기도 하였으며 이는 症狀이 好轉되면 中止하였다.

Thioamide 劑로 甲狀腺機能亢進症에 對한 治療後의 寬解率은 McCullagh 등이 76.6%¹⁾, 66.7%²⁾로 報告하였고, Solomon 등³⁾은 1年間 投藥後 中止한 例에서 55%라 하였으며, Wartofsky⁴⁾는 13.6%에 지나지 않는다고 했으나, Totten 등¹¹⁾은 propylthiouracil의 投與를 腺腫이 작은 患者와 化學的輕重度(chemical severity)가 輕한 患者에서 選擇해서 治療하면 40% 以上の 完全寬解를 期待할 수 있다고 했다. 이들의 報告들은 모두 1年 내지 1年 6個月 治療後에 投藥中止된 經過에서 再發되지 않는 完治를 意味한다. 著者가 觀察한 完全寬解狀態는 臨床所見 및 甲狀腺機能檢査所見이 모두 正常으로 된 狀態를 말하며 完全寬解까지의 期間을 觀察하였다. 事實上 많은 學者들은 一定한 期間동

안단 投藥한 後에 再發하는 例 때문에 完治率이 떨어진다고 悲觀할 것이 아니라 間歇的 또는 持續的 維持量을 投與하고 있다⁹⁾. Greer 등¹²⁾은 抗甲狀腺劑의 短期間 投與로서도 持續的 寬解가 招來된다고 하며 甲狀腺機能亢進症의 病理 基底에 있는 週期的 盛衰가 一定期間 抑制되었다가 再發時에는 再現되는 것으로 생각했다. 甲狀腺機能亢進症의 治療를 長期間 할 것인가 1年 내지 1年數個月 治療後 中斷할 것인가를 決定하거나, 어느 時期가 完治되었다고 보는가 하는 點은 어려운 問題이다. Alexander 등¹³⁾은 T_3 甲狀腺抑制能을 檢査하여 永久的 寬解狀態를 決定하기로 했으며, Farid 등¹⁴⁾은 Graves病에서 持續的인 活性型은 T 淋巴球와 相關성이 있어 T 淋巴球 檢索을 試圖했다.

抗甲狀腺劑의 副作用은 propylthiouracil에서 3%, methimazole에서 7%의 頻度로 蕁麻疹, 發疹, 關節痛, 錯感覺症, 頭痛, 惡心, 脫毛, 毛髮脫色, 發熱, 肝炎, 腎臟炎, 顆粒球減少症, 無顆粒球症 등이 報告되고 있으나¹⁰⁾, 가장 重篤한 副作用인 無顆粒球症은 매우 드물고(0.44%, 0.12%), 投藥後 數個月 以內에 나타나기 때문에 投藥初期에는 週期的 白血球檢査를 勸奨하나 實際로 無顆粒球症은 갑자기 나타나서 危篤한 合併症인 敗血症을 同伴하므로 週期的 白血球檢査는 無顆粒球症의 發生을 豫知하는데는 別 도움이 되지 않고 있다. 著者의 例에서는 輕한 副作用인 發疹 및 搔痒症이 4%에서 發生했을 뿐이고 無顆粒球症은 없었으나 腺腫의 增大 또는 惡化된 例가 10.7%였는데 이들은 大多數가 甲狀腺 hormone 劑(thyroxine)投與를 併用함으로써 抑制되어 縮小 내지 消失되었다.

Totten¹¹⁾은 propylthiouracil 投與로 因하여 allergy 性 皮膚反應이 37例中 7例에서 發生했다고 하며 投與後 첫 6週 以內에 發生했으며 投與量과도 相關성이 있었던 바, Totten의 投與量은 著者의 投與量보다 많은 量을 投與했었다.

^{131}I 治療는 比較的 高齡群 禁忌症이 없는 例, 또 比較的 甚한 例, 特히 腺腫이 甚한 例에서 많이 適用되었으며 2個月마다 甲狀腺機能檢査를 施行하며 效果에 對해서 評價한 後 必要한 例에는 ^{131}I 治療를 追加하였다. ^{131}I 治療群에서 4個月 以內에 寬解率은 27.3%, 4~8個月 사이에 50%가 寬解되었으며 16個月 以後까지 寬解되지 않은 例는 9.1%였다. 抗甲狀腺劑와 ^{131}I 治療의 併合治療例는 治療方法의 適用時期에 個別的인 與件에 따라서 治療法을 變更한 例가 많았으며 臨床所見이나 機能檢査所見이 甚한 例가 많았으며 따라서 이 併合治療群의 寬解率은 時期的으로 늦어져서 8~16個

月 사이에 67.9%였다. ^{131}I 治療는 效果的인 治療法이긴 하나 이로써 發生할 수 있는 副作用은 甲狀腺機能低下症^{15~17)}, 甲狀腺炎, 白血病發生, 副甲狀腺機能低下症 등이 있으나⁷⁾, 白血病的 發生에 關해서는 長期的인 廣範한 研究結果 發生頻도가 높지 않다고 判明되었다¹⁸⁾. 副作用 가운데서 治療後 長期觀察 結果 甲狀腺機能低下症發生이 26~70%의 頻도로 報告된 가장 많은 것이다^{15~17)}. 이는 投與量을 減量함으로써 줄일 수 있다고 하며¹⁹⁾, 또 分割投與으로써 改善되고 있다⁷⁾. 그러나 어떤 學者는 ^{131}I 治療로써 內科的 除去術을 施行한 後에 甲狀腺 hormone 補充投與하는 方法을 選擇하기도 한다⁹⁾. 著者는 1969年 報告⁸⁾에서 ^{131}I 治療後 甲狀腺機能低下症의 發生이 3%에 不過하였으나 이번 成績에서는 一時的 機能低下症이 3.9%, 永久的 機能低下症이 7.8%로서 다소 높았으나 外國의 長期觀察例의 頻도보다는 低率이었다. 그러나 많은 報告例에서^{9, 16, 19)} ^{131}I 治療後 2年 以內에 甲狀腺機能低下症 發生率이 急上昇하였고 그 以後에는 緩慢한 發生率의 增加를 보여주고 있었다.

V. 要 約

1977年 1월부터 1979年 12月 사이에 診斷된 甲狀腺機能亢進症 가운데 1980年 5月에 追跡檢診한 111例를 對象으로 抗甲狀腺劑治療와 ^{131}I 治療의 成績을 比較檢討하였다.

1) 男女比는 1:5.2로서 女性에 많았고, 30代와 40代에 많았다.

2) 抗甲狀腺劑治療群 57例, 併合治療群 23例, ^{131}I 治療群 31例였다.

3) 主要臨床所見은 各 治療群에 따라 多少의 差異가 있으나, 腺腫, 疲勞感, 震顫, 心悸亢進, 神經症, 體重減少, 高溫不耐症, 多汗症, 眼球突出症, 月經不順(減少症) 등이다.

4) 甲狀腺機能檢査所見은 ^{131}I 甲狀腺攝取率이 6時間值가 抗甲狀腺劑治療群 $52.1 \pm 11.79\%$, 併合治療群 $72.4 \pm 8.76\%$, ^{131}I 治療群 $64.5 \pm 5.35\%$ 였고 24時間值가 抗甲狀腺劑治療群 $56.9 \pm 12.26\%$, 併合治療群 $69.7 \pm 7.87\%$, ^{131}I 治療群 $65.2 \pm 5.25\%$ 였으며, 血中 T_3 濃度는 抗甲狀腺劑治療群 $4.6 \pm 0.47 \text{ ng/ml}$, 併合治療群 $7.0 \pm 0.31 \text{ ng/ml}$, ^{131}I 治療群 $6.3 \pm 0.48 \text{ ng/ml}$ 이었고, 血中 T_4 濃度는 抗甲狀腺劑治療群 $26.1 \pm 3.38 \text{ } \mu\text{g/dl}$, 併合治療群 $29.3 \pm 3.25 \text{ } \mu\text{g/dl}$, ^{131}I 治療群 $32.2 \pm 2.89 \text{ } \mu\text{g/dl}$ 이었다.

5) 治療始作後 16個月 以內에 完全寛解되는 率은 抗甲狀腺劑治療群에서 97.8%, 併合治療群에서 75%, ^{131}I 治療群에서 90.9%였다.

6) 抗甲狀腺劑投與로 因한 副作用은 腺腫의 增大, 搔痒症, 皮膚發疹, 一時的 甲狀腺機能低下症이 있었고 ^{131}I 投與로 因한 副作用 내지 合併症은 甲狀腺機能低下症(11.7%)과 搔痒症이 있었는데 機能低下症 가운데 一時的 甲狀腺機能低下症이 3.9%, 永久的 甲狀腺機能低下症이 7.8%였다.

(本 論文을 校閱해주신 黃基錫先生님께 感謝드립니다)

REFERENCES

- 1) McCullagh, E.P., Humphrey, D.C., McGarvey, C.J., and Sundgren, V.: *Results of propylthiouracil therapy for hyperthyroidism. JAMA, 147:106, 1951.*
- 2) McCullagh, E.P. and Cassidy, C.E.: *Propylthiouracil: 4~6 year follow-up of selected patients with Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. 13:1507, 1953.*
- 3) Solomon, D.H., Beck, J.C., Vander Iaan, W.P., and Astwood, E.B.: *Prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drugs. JAMA, 152:201, 1953.*
- 4) Reveno, W.S. and Rosenbaum, H.: *Observations on the use of antithyroid drugs. Ann. of Int. Med., 60:982, 1964.*
- 5) Wartofsky, L.: *Low remission after therapy for Graves' disease: possible relation of dietary iodine with antithyroid therapy results. JAMA, 266:1083, 1973.*
- 6) Herts, S. and Roberts A.: *Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' disease. J. Clin. Invest. 21:624, 1942*
- 7)李文鎬, 崔成在: 甲狀腺機能亢進症 治療後의 合併症. 大韓內科學會雜誌, 17:102, 1974.
- 8)李圭寶, 姜班, 宋錫鎬, 朴熙明, 黃基錫: 甲狀腺機能亢進症의 臨床的 觀察. 大韓核醫學會雜誌, 3:147, 1969.
- 9) DeGroot, L.J. and Stanbury, J.B.: *The thyroid and its diseases. 4th Ed., John Wiley and Sons, Inc., N. Y., London, Sydney and Toronto,*

- 1975.
- 10) Goodman and Gilman's.: *The pharmacologic basis of therapeutics. 6th Ed., MacMillan Publishing Co., N.Y., Toronto and London, 1980.*
 - 11) Totten, M.A. and Wool, M.S.: *Medical treatment of hyperthyroidism M.C.N.A., 63:321, 1979.*
 - 12) Greer, M.A., Kammer, H., and Bouma, D.J.: *Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. NEJM., 297: 173, 1977.*
 - 13) Alexander, W.D., Harden, R. McG., Shimmions, J., McIarty, D., and McGill, P.: *Treatment of thyrotoxicosis based on thyroidal suppressibility. Lancet, 2:681, 1967.*
 - 14) Farid, N.R., Munro, R., Ross, V. V., and Volpe, R.: *The use of E-rosette as a test for remission in Graves' disease treated with anti-thyroid drugs. Clin. Endocrinol., 3:55, 1974.*
 - 15) Hagen, G.A., Quellele, R.P., and Chapman, E.M.: *Comparison of high and low dosage levels of ¹³¹I in the treatment of thyrotoxicosis. N EJM, 277:559, 1967.*
 - 16) Nofal, M.M., Beierwaltes, W.H., and Patno, M.E.: *Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide ¹³¹I: 16 year experience. JAMA, 197: 605, 1966.*
 - 17) Dun, J. T. and Chapman, E.M.: *Rising incidence of hypothyroidism after radioactive iodine therapy in thyrotoxicosis. NEJM, 271: 1037, 1964.*
 - 18) Saenger, E.L., Thoma, G.E., and Tompkins, E.A.: *Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. JAMA, 205:855, 1968.*
 - 19) Cevallos, J.L., Hagen, G.A., Maloof, F., and Chapman, E.M.: *Low dosage ¹³¹I therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiters). NEJM, 290:141, 1974.*
-