

猫の甲状腺機能亢進症の診断と治療：

猫の甲状腺機能亢進症は心臓も腎臓も同時に管理しよう

竹内和義（たけうち動物病院，神奈川県）

はじめに

猫の甲状腺機能亢進症は従来「都会の病気」と言われていた．確かに十数年前までは著者の住むような地方都市においては比較的珍しい病気であったが，甲状腺ホルモン検査が（動物専門の臨床検査サービス機関の出現により）手軽にしかも正確に実施可能になることで，診断率は大都市以外の地域においても年々増加傾向にある．米国および日本での疫学調査によると，7歳以上の猫の10%前後が甲状腺機能亢進症であるという結果（図-1）が示すように，現在では猫の内分泌疾患の中で最も高率に認められる日常临床上重要な疾患となった．この背景には，猫の飼育形態が室内飼育主体に変化し，それに伴う長寿化や環境因子（甲状腺腫を誘発する化学物質＝ゴイトロゲン），小動物臨床内科の進歩（特に臨床検査環境の整備）など様々な要因が関与していると考えられる．

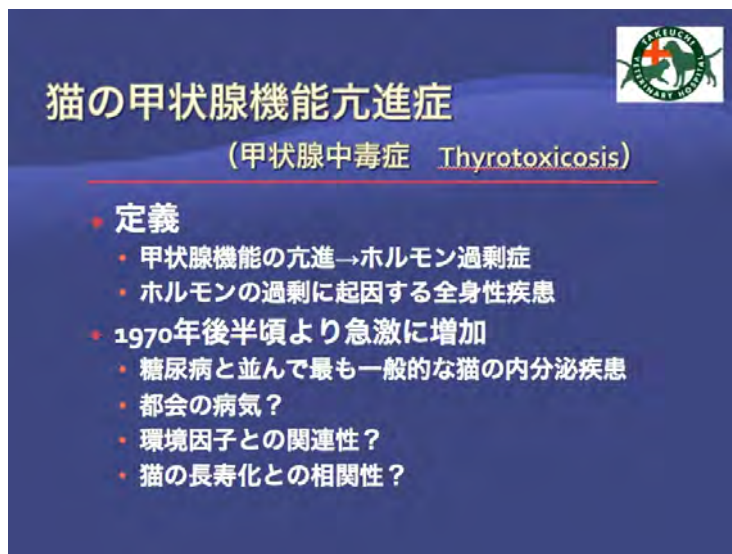


（図-1）

病因論

甲状腺機能亢進症は，甲状腺ホルモン（T4およびT3）の過剰生産・分泌によって起こる全身性疾患（甲状腺中毒症）である．甲状腺の病理学的変化の多くは良性の腺腫性過形成で，悪性腫瘍（腺癌など）は2%未満とされている．⁽¹⁾ 甲状腺が腺腫性過形成に発展する真の原因は現在のところ明確な答えは出ていないが，免疫学的，感染性，代謝性，環境または遺伝性因子などが相互に作用していると考えられている．病因究明を目的としてこれまでに様々な大規模疫学調査が行われ，市販の缶フード中のヨードやイソフラボン，プルトップ缶の内面に塗布されている物質，猫砂など様々な原因物質がゴイトロゲンの犯人として示唆され，最近では，住宅用難燃

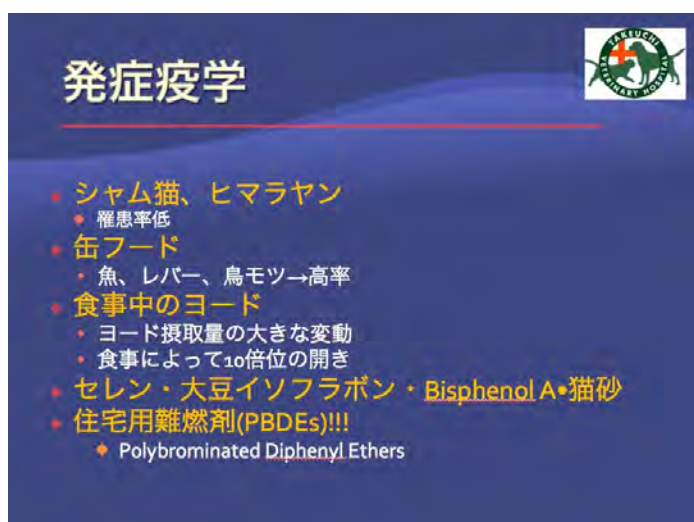
剤（カーペットやカーテン用）のPBDEs(Polybrominated Diphenyl Ethers)が、かなり有望な発症因子の一つとして注目されている。（2）、(図-2)



(図-2)

臨床的特徴

甲状腺機能亢進症は高齢猫が発症する最も一般的な内分泌疾患で、甲状腺機能亢進症とはじめて診断される猫の平均年齢は13歳である。稀に若齢で認められることがあるが、8歳未満で発症する確率は全体の5%以下である。品種、性別による発症頻度の差はほとんど無いが、雑種短毛種・雑種長毛種（米国）は比較的发症率が高い。特例としてシャム猫およびヒマラヤンは発症率が低いとされている。（3）(図-3 参照)



(図-3)

臨床症状

甲状腺機能亢進症の典型的な臨床症状は、甲状腺ホルモンの過剰（＝甲状腺中毒症）に起因する。多くの場合これらは各組織の代謝亢進の結果として認められる。日常臨床において最も注目すべき臨床症状は「高齢猫における食欲の低下を伴わない体

重減少」である。付随的な臨床症状としては、多食、多尿、多飲および嘔吐、下痢などの消化器症状および被毛の変化（もつれた被毛、過剰なグルーミング行動）などである。攻撃的な性格になる猫も時々見受けられ、このような行動異常は甲状腺機能亢進症の治療が成功すると改善する。中には、体重減少に加えて、無気力、虚弱、食欲不振が主な臨床症状の場合もある。甲状腺機能亢進症は複合的全身性疾患であり、臨床症状が多様で猫の他の疾患に類似することが多いため、高齢猫で内科的な問題がある場合は必ず甲状腺機能亢進症の有無を確認する必要がある。（図-4）

良く認められる臨床症状 % 1993年202頭：UCD

臨床症状	%
体重減少	87
甲状腺腫触診	83
心雑音	54
多食	49
嘔吐	44
頻脈	42
PU/PD	36
活動亢進	31
下痢	15
筋虚弱	12
呼吸困難	10

（図-4）

身体検査

甲状腺の腫大はおよそ90%で触診可能（欧米では）とされているが、著者の経験ではせいぜい10～20%であり、日本の猫の甲状腺機能亢進症は欧米のそれとやや異なった側面があると考えられる。甲状腺は気管への付着が緩やかなため、腺腫性過形成や腫瘍化により重量が増加すると、頸部下方に移動することがあり、胸部の入り口付近で触知されることや、前縦隔にまで移動することもある。日本ではシンチグラフィが利用出来ないため、胸腔内の異所性甲状腺を確認する事は不可能である。

一般的な併発疾患

甲状腺中毒性心筋障害

心筋障害が甲状腺中毒症性に続発してしばしば認められる。この場合の循環器系異常所見、頻拍や強い心拍動、心拍の欠損、ギャロップリズム、心雑音などが認められる。心電図上の異常所見は、頻脈、R波増高（Ⅱ誘導）、QRS群の拡張、上室性または心室性不整脈などがある。胸部レントゲンの異常所見では心陰影の拡大が一般的で、稀に肺水腫や胸水貯留が認められる場合がある。

甲状腺中毒症に起因する心筋症の超音波上の異常は、左室肥大、心室中隔の肥厚、左房および左室の拡張、FSの亢進などがある。一方、甲状腺中毒症による拡張型心筋症の特徴は、心筋収縮能の低下および心室の著明な拡張である。甲状腺中毒症による肥大型心筋症は甲状腺亢進症を適切に治療すると改善する事が多いが、拡張型心筋

症は治療反応が悪い。(4,5,6,7)

腎不全

甲状腺機能亢進症と腎不全は高齢猫に良く認められる疾患でしばしば併発する。あるひとつの研究では、22頭の甲状腺機能亢進症と診断された猫のうち9頭で診断時に腎不全の併発が確認された。(8)触診やレントゲン検査で腎臓の形態的萎縮が確認され、さらに血清BUNおよびクレアチニン値の上昇と低比重尿(1.008から1.020の間)が認められた場合は、腎不全を併発している可能性が高いため、診断時に実施する尿検査の診断的意義は高い。甲状腺機能亢進症の猫では、球体濾過率(GFR)や腎血流量が増加傾向にあるため、潜在する腎不全を隠蔽している可能性がある。このような状況で治療を開始すると、腎血流量およびGFRが急速に低下(正常化)し、通常約30%の猫で尿毒症が表面化する。(9)治療開始前に甲状腺機能亢進症が腎臓に対してどの程度の悪影響を与えているかを評価する簡単な指標が無いため、甲状腺機能亢進症の猫の治療開始に際しては、甲状腺が正常化する影響が腎臓にどのくらい影響を与えるかを確認するまでは、外科療法などの永久的治療法は行わずに、可逆的な治療法(経口抗甲状腺製剤)を選択する必要がある。

全身性高血圧症

甲状腺機能亢進症の猫は全身性高血圧症を続発することがある。甲状腺ホルモンの過剰によって β -アドレナリン活性が増強し、心拍数や心筋収縮性が増加するためである。また同時にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化も重要な因子となる。甲状腺機能亢進症による高血圧症は、適切な血圧測定を実施しない限り確定出来ない。網膜出血、網膜剥離が甲状腺機能亢進症の猫の全身性高血圧症に続発して起こるため、突発性の瞳孔散大、盲目や神経症状などに注意する必要がある。

(10,11)

消化管障害

甲状腺機能亢進症の猫は主訴として消化器系症状が良く認められる。特徴的な臨床症状に乏しいため、嘔吐や下痢等の消化器障害が主訴で動物病院に来院し、諸検査の結果甲状腺機能亢進症と診断されるケースが比較的多い。甲状腺中毒症では、食欲の亢進があるにもかかわらず全身性の代謝亢進によって体重減少が認められることが多い。また多食(早食い)に続発する嘔吐も良く認められる。また炎症性腸疾患(IBD)が消化管障害と併発することがあるため、甲状腺の治療を行っても消化器障害が改善しない場合はIBDの併発を考慮する必要がある。消化管の腫瘍(特にリンパ腫)も同様に多食と体重減少を伴うことが多いので注意が必要である。消化器型リンパ腫は消化管壁の肥厚や腸間膜リンパ節の腫大などが重要な診断の手がかりとなるため、腹部の触診、レントゲン検査および超音波検査は重要な検査手段となる。

診断

甲状腺機能亢進症の診断は典型的な臨床症状の確認(図-4)とTT4の上昇が基準になる。近年日本でも猫のTT4、fT4の測定が比較的ルーチンで行われるようになり、軽度または不顕性(オカルト)の甲状腺機能亢進症の早期診断が可能になった。オカルト甲状腺機能亢進症は軽度の臨床症状とTT4が基準範囲(0.9-3.8 $\mu\text{g/dL}$:アイデックスCLEIA法)の上限域(2.5から3.8 $\mu\text{g/dL}$)を示す。軽度の甲状腺機能亢進症はTT4が基準範囲を内外にランダムに変動しやすく、さらに甲状腺以外の疾患もTT4を基準

範囲まで低下させる（甲状腺正常疾患群）ため、確定診断を行うためにはTT4と同時にfT4（fT4DEまたはfT4CLEIA）の測定を行う必要がある。

血清総T4 (TT4)

TT4は甲状腺機能亢進症の診断において比較的信頼性の高い検査で、TT4が高値（一般的に $5\mu\text{g/dl}$ 以上）を示す場合は、TT4検査単独でほぼ甲状腺機能亢進症と診断可能である。また、特別な併発疾患が認められない場合は、TT4が基準範囲内であれば、甲状腺機能亢進症をほぼ除外できる。ただし甲状腺ホルモンは様々な非甲状腺疾患の影響を受けて血清中濃度が低下する傾向にあるため、軽度またはオカルト甲状腺機能亢進症および重度の非甲状腺疾患（腫瘍、全身感染症、臓器不全など）では、甲状腺機能亢進症であってもTT4が基準範囲内もしくは基準範囲以下を示す場合がある。

甲状腺機能亢進症を示唆する臨床症状がある場合でTT4が基準範囲の上限レベルにある場合は確定診断に苦慮することが多い。このような場合は1回だけの検査結果で基準範囲内を示しても甲状腺機能亢進症を除外せず、臨床経過を注視しながら繰り返し検査を実施する事が推奨されている。（12, 13）

血清遊離T4 (fT4)

TT4単独では確定診断が出来ない場合は、非甲状腺疾患の影響を除外するために、TT4と同時に血清遊離T4（fT4）を1-2週間後に同時に測定することが推奨されている。もしそれでも診断が確定出来ない場合は、4-8週間毎に同様の検査を繰り返し行う必要がある。猫の甲状腺刺激ホルモン(TSH)は人や犬のように診断やモニターの有用な指標にはならない。（14）

平衡透析法による遊離T4（fT4ED）はTT4による甲状腺機能評価の信頼性を補完する検査として非常に有用な検査法である。fT4EDはTT4より非甲状腺疾患による影響を受けにくい。また、しばしばTT4が基準範囲内上限を示すオカルト甲状腺機能亢進症の猫においてもfT4EDは高値を示すことが多い。

fT4EDの測定手技は非常に煩雑で時間がかかり（ほぼ1昼夜）、日本国内ではこの検査が行えないため（米国へ送付）、検査結果が得られるまでに1-2週間かかる。平行透析法以外のfT4は小動物領域ではこれまで信頼性が認められていなかったが、2010年8月よりアイデックス・ラボラトリーズが犬猫専用のfT4-CLEIA法(化学発光酵素免疫測定法)を導入することで、平衡透析法とほぼ同等の評価が可能となり、しかも検査結果は1-2日で得られるようになった。

fT4は稀に非甲状腺疾患の影響を受けて基準範囲を超えて上昇することがある。このため、fT4を測定する場合は、必ず同時にT4値を測定する必要がある。fT4の上昇と、正常値上限のTT4が認められれば甲状腺機能亢進症の診断が支持される。しかし、fT4が上昇していてもTT4が正常値下限にある場合は、診断として甲状腺機能亢進症ではなく正常甲状腺疾患群が支持される。（表-1, 表-2 A,B）

甲状腺機能検査の陽性率（基準値を上回る確率）（表-1）

	甲状腺機能亢進症	非甲状腺疾患
T4 単独	90%	10%
fT4ED 単独	94% (88-94%)	6% (6-12%)
T4 + fT4ED	98%	2%

T3	70%	
----	-----	--

* fT4ED＝平衡透析法によるフリーT4

アイデックスラボラトリーズによる 新しいfT4(CLEIA法)とfT4(ED法)との比較(表-2A)

	New fT4-CLEIA	fT4-ED
主な検査対象	獣医用に開発：獣医専用検査	人用に開発：獣医用に改良して利用
検査手法	化学発光酵素免疫測定法	ラジオイムノアッセイ
測定原理	光学的	放射能
自動化	可能	不可能
正確性	良好な再現性	再現性に乏しい*
インキュベーション時間	30分	18時間
検査結果報告までの時間	通常血液化学パネルと同時	7-14日(米国で検査のため)

*ここで言う「再現性に乏しい」とは、検査手技が煩雑で、何処でも簡単に同じ精度の検査結果が得られない、という意味で、ED法は厳密に行った場合には非常に信頼性が高い検査法で、犬猫のfT4検査法のゴールドスタンダードになっている。

(表-2B)

犬	New Free T4 (CLEIA)	Free T4 (ED)
基準範囲	0.3-3.0 ng/dL 7.7-38.6 pmol/L	0.7-3.7 ng/dL 9.0-47.4 pmol/L
健康犬の特異性	96%	88%
甲状腺機能低下症の症状がある犬における正確度	89%	91% *
猫	New Free T4 (CLEIA)	Free T4 (ED)
基準範囲	0.7-2.6 ng/dL 9.0-33.5 pmol/L	1.2-4.3 ng/dL 15.4-55.3 pmol/L
健康猫の特異性	89%	100%
甲状腺機能亢進症の症状がある猫における正確度	89%	89%

* 正確度において、本研究に用いられた犬のfT4低値症例は、fT4EDで低値を示した母集団を用いたためfT4EDの方が有利になるバイアスがかけられている。

From; IDEXX Reference Laboratories Introduces New Free T₄ Test with Proven Accuracy, Better Precision and Faster Results, Nov, 2010

T3抑制試験

血清総T3は単独で測定する意義はあまり高くないが、T3抑制試験はfT4検査が実用化される以前はTT4単独では診断出来ない症例でしばしば実施されていた。著者はT4およびfT4の2つの検査で十分と考えているが、どうしてもこの両者の検査で診断出来ない症例がこの検査の適用となる。

治療

猫の甲状腺機能亢進症の治療法は大別して、経口抗甲状腺薬による内科的維持療法、甲状腺摘出手術、放射性ヨード療法に分かれる。この3つの治療法は適切に適応症を判断すれば全て効果的な治療法として認められている。外科療法と放射性ヨード療法は永久的治療（根治）を目的として実施されるが、経口抗甲状腺薬は甲状腺機能亢進症をコントロールする（甲状腺ホルモンの合成阻害）するが、効果を維持するためには毎日投薬する必要がある。また、日本では猫の放射性ヨード療法を実施出来る施設はまだ1つも認可されていない。治療法の最終選択は、次のような様々な因子によって決定する。それらは、年齢、一般健康状態、腎機能、併発疾患の重症度（甲状腺中毒症性心筋炎、高血圧症など）、甲状腺腫瘍の種類（腺腫性過形成、腺癌）、片側性と両側性、甲状腺腫の大きさ、臨床医の外科的スキルレベル、飼い主が投薬可能か？および飼い主の治療への熱意などである。

新しい治療概念（ヨード制限食：Hill's y/d)

2012年3月より、日本において猫の甲状腺機能亢進症の治療に前記3つの治療法に加えて第4の選択肢として、ヨード制限食（Hill's y/d）が新しく加わった。甲状腺ホ

ルモン合成に最も重要な元素であるヨードを最適に制限することで、甲状腺ホルモンの過剰生産をコントロールすることがこの療法食の主要な概念で、米国内でも2011年9月に発売が開始された。通常新製品は米国内で販売開始されてから数年後に日本で発売されることが多いことを考えると、y/dの日本発売開始は異例の早さと言える。日本における実証例の報告がまだ少ないため、今後の動向を注視する必要がある。チオ尿素化合物による内科療法への副作用が強い症例で、かつ外科療法が適用出来ない症例に対する新しい選択肢として期待できる。

抗甲状腺薬

現在日本で利用可能な経口抗甲状腺薬はチアマゾール（メルカゾール錠5mg:中外：人体薬）である。欧米ではメチマゾール：Methimazole (Felimazole® 2.5, 5.0 mg tab: Decla : 米国) および、カルビマゾール：Carbimazole (Vidalta® 10mg, 15mg tab : MSD : 欧州) など猫専用薬が既に認可されている。チアマゾールとメチマゾールはほぼ同一と考えて良い。カルビマゾールはメチマゾールのプロドラッグで、服用後体内で急速にメチマゾールに変化する。これら2製剤は猫に対して比較的安全性が高く、しかも効果的である。一方、プロピルチオウラシル（プロパジール錠50mg : 中外）は同様のチオ尿素化合物であるが、猫に対する毒性が非常に強く一般に推奨されていない。

チオ尿素化合物は、サイログロブリンのチロシルグループとヨードの結合をブロックすることで甲状腺ホルモンの合成を阻害し、さらにヨードチロシルグループがT3およびT4に結合することを阻害する。抗甲状腺薬は貯蔵された甲状腺ホルモンの循環血液中への放出を阻害する作用は無く、また抗腫瘍作用もない。

経口抗甲状腺薬の使用目的は次の3つに大別される

- ① 血清T4値を正常化させて甲状腺機能亢進症を改善することによる腎機能への影響を評価するための試験的治療薬
- ② 甲状腺摘出手術実施前に摘出によって起こりうる医療的な問題を改善または除外するための初期療法
- ③ 甲状腺機能亢進症の長期内服療法

猫に利用可能な抗甲状腺薬で、現在日本で入手可能なチオ尿素化合物はチアマゾール（メルカゾール錠：中外）のみである。チアマゾールはメチマゾールとほぼ同じ薬剤と考えてよい。メチマゾール（以後チアマゾールと同義とする）を低用量で開始すると副反応の発現を最小限に押さえる事が出来る。用量は効果が出るまで徐々に増量して行くことが好ましい。メチマゾールの推奨初期用量は、2.5mg SID 2週間である。治療開始後2週間の時点で、副作用が認められず、身体検査でも問題が無く、腎機能パラメータ、CBCおよび血小板が基準範囲内で、TT4が $2\mu\text{g/dl}$ 以上なら、用量を2.5mg BIDに増量し2週間後に同じパラメータを再評価する。用量はTT4が $1-2\mu\text{g/dl}$ の間になるか、副反応が現れるまで2週間毎に増量し続けることが一般的である。著者はTT4より腎パラメータおよび食欲や臨床症状を重視し、TT4の目標値は $2-4\mu\text{g/dl}$ の間に設定している。

猫への経口投与が難しい場合、代替療法として耳介へメチマゾールを外用する方法がある。米国では、獣医用特別調剤薬局がプルロニックレシチンオルガノゲル（PLO）に混合したメチマゾールの外用（調剤）製剤が入手可能である。猫の耳介へ

の外用による吸収率は低く変動も大きいですが、経皮用メチマゾールは効果的であることが幾つかの研究で報告されている。(15)

メチマゾールの副作用は通常治療開始後4から8週間以内に起こる。メチマゾール療法を受ける猫は、定期健診およびCBC、血小板数、腎機能の評価などを最初の3ヶ月間は2週間毎に実施する必要がある。最初の3ヶ月間の治療が終了した後はCBC、血小板数、血液化学検査パネルを3から6カ月毎に実施する。前述の低用量から開始するプロトコールを利用すると、無気力、嘔吐、食欲不振などを現す猫は10%以下に抑えられる。

T4値のモニタリングのタイミングについて

抗甲状腺薬投与による猫の甲状腺機能亢進症のモニタリングは、通常TT4で行う。従来モニタリングの採血タイミングはメチマゾール投与後4-6時間（血清濃度のピーク時）に行うことが推奨されていたが(12)、最近の研究では、TT4は血清中のメチマゾール濃度に関係なく1日を通して変動が少ないことが確認され、TT4モニタリングのための採血タイミングは何時でも良くなった。(16, 17)

外科療法

外科療法を行う場合は、手術実施の1-2ヶ月前から抗甲状腺薬を投与して、甲状腺機能亢進症による全身性代謝障害を改善させ、手術に対するリスクを事前に低減しておく必要が有る。さらに腎血流量が正常化する事で腎不全が顕在化するかどうかを判断し、もし投薬中に腎機能の悪化が認められた場合には、外科療法のような非可逆的療法は断念する必要がある。

甲状腺を摘出する場合、外上皮小体とその栄養血管は出来る限り損傷しないように注意する必要がある。最悪の状況として、全ての上皮小体を摘出してしまった場合は、胸骨舌骨筋を切開して、2つの外上皮小体を細かく刻んで詰め込んでおく。移植された上皮小体に再血管新生が起これば、上皮小体機能低下症は通常術後1ヶ月で改善する。

両側の甲状腺を摘出すると一過性甲状腺機能低下症になる可能性が高い。レボチロキシン投与（T4製剤）の必要性は、TT4を基準とせずに臨床症状で判断することが推奨されている。術後のTT4はしばしば0.5ug/dl以下に低下するが、ほとんどの猫は臨床症状が明確に現れる前に甲状腺機能は回復する。明らかな臨床症状（すなわち：沈鬱、食欲不振）が現れ、同時にT4値が低下する猫では甲状腺ホルモンの補充療法を始める。甲状腺ホルモン補充療法は徐々に漸減し、1から3ヶ月後には継続治療が必要か判断するために一度中止してみる。

参考文献

1. *Bruyette DS. Examining the pathogenesis of feline hyperthyroidism, Veterinary Medicine, November 2004; 99(11):951-954*
2. *Mensching DA, Slater M, Scott JW, Ferguson DC, Beasley VR ; The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)?, Journal of toxicology and environmental health. Part A. 2012;75(4);201-12. 2012-02-22*
3. *Kass PH et al : Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism : J Vet Intern Med. 1999 Jul-Aug;13(4):323-9*
4. *Bond BR, Fox PR, Peterson ME & Skavaril RV (1988) Echocardiographic*

- findings in 103 cats with hyperthyroidism. Journal of the American Veterinary Medical Association 192, 1546-1549.*
5. Peterson ME, Keene B, Ferguson DC & Pipers FS (1982) *Electrocardiographic findings in 45 cats with hyperthyroidism (1982) Journal of the American Veterinary Medical Association 180, 934-937.*
 6. Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, Fox PR, Ferguson DC, Johnson GF & Becker DV (1983) *Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. Journal of the American Veterinary Medical Association 183, 103-110.*
 7. Thoday KL & Mooney CT (1992) *Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. Veterinary Record 131, 257-264.*
 8. Adams WH, Daniel GB, Legendre AM, Gompf RE, Grove CA. *Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using¹³¹I. Vet Radiol & Ultrasound 1997; 38: 231-238.*
 9. Milner RJ, Channell CD, Levy JK, Schaer M. *Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both:167 cases (1996-2003). J Am Vet Med Assoc 2006; 228: 559-563.*
 10. Acierno MJ, Labato MA :*Hypertension in dogs and cats, Compendium on continuing education for the practicing veterinarian, May 2004, pp336-346*
 11. Mooney CT: *Complication and consequences of Feline Hyperthyroidism, WSAVA proceeding, 2003*
 12. Feldman EC, Nelson RW : *Canine and feline endocrinology and reproduction 3rd ED , Elsevier Science, 2004*
 13. Peterson ME, Melian C, Nichols R : *Measurment of serum concentration of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyroxine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. J Am Vet Med Assoc 218:529-536,2001*
 14. Wakeling J, Elliott J, Syme H : *Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats, J Vet Int Med, ACVIM, 2011 Sept-Oct;25(5);1057-65.*
 15. T L Williams, K J Peak, D Brodbelt, J Elliott, H M Syme . *Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. urnal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine. 2010 Jul-Aug;24(4);863-9. 2010-07-23*
 16. Lecuyer M, Prini S, Dunn ME,Douset MY : *Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism, Can Vet J. Feburuar 2006;47(2):131-5*
 17. Longhofer SL, Jimenez TM, Gupta JS : *Serum concentration of cats after single oral dose of controlled-release carbimazole or sugar-coated methimazole(Tapazole), Copyright 2010 MediMedia Animal Health.*
 18. BE Rutland, RF Nachreiner, JM Kruger : *Optimal testing for thyroid hormone concentration after treatment with methimazole in healthy and hyperthyroid cats, J Vet Intern Med 2009;23:1025-1030*