

2) TSH 不適切分泌症候群の2例

長岡赤十字病院内科 鴨井 久司
京都大学医学部第二内科 中村 浩淑・島津 章

Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH:
Follow up of Two Reported Cases

Kyuzi KAMOI

*Department of Internal Medicine,
Nagaoka Red Cross Hospital*

Hirotohi NAKAMURA and Akira SHIMAZU

*Department of Second Internal
Medicine, Kyoto University*

We report the results of follow up for 7 to 8 years in two cases reported with syndrome of inappropriate secretion of TSH (SITSH). One case was due to TSH producing pituitary tumor and another one generalized resistance to thyroid hormone. In the former patient, at follow-up for 6 years after improvement by transsphenoidal adenomectomy and then with methimazol treatment, he had recurrent thyrotoxicosis due to excessive secretion of serum TSH and α TSH with regrowth of pituitary tumor shown by MRI. Subcutaneous injection with 100 μ g of octreotide decreased the levels of TSH and α TSH and produced strong nausea and vomiting. The subcutaneous injection with continuous and intermittent time (12.5 μ g/2 hours) by infusion pump, however, improved the serum levels and regrowth of the tumor, and then thyrotoxicosis without the side effects. At 10 months after the therapy, recurrent thyrotoxicosis occurred and was improved by additional administration of methimazol. The latter patient has normal growth for 7 years. Characteristics of thyroid receptor in the fibroblast were similar to normal by immunostaining or Western blot method, and length of the erb A β receptor gene was normal. The observation indicates that we need to follow up patient with SITSH for a long period.

Key words: Syndrome of inappropriate secretion of TSH, TSH-producing pituitary tumor, Syndrome of thyroid hormone resistance
TSH 不適切分泌症候群, TSH 産生下垂体腫瘍, 甲状腺ホルモン不応症

Reprint request to: Kyuzi KAMOI,
Department of Internal Medicine,
Nagaoka Red Cross Hospital,
Nagaoka Niigata, 940, JAPAN.

別刷請求先: 〒940 新潟県長岡市日赤町2-6-1
長岡赤十字病院内科

鴨井久司

はじめに

甲状腺機能異常の疾患を診る際に見落してならないのは TSH が不適切に分泌されている病態である。この概念 (Syndrome of in-appropriate secretion of TSH) を最初に提唱したのは 1975 年, Gershengorn らであり¹⁾ (表 1), その後本邦でもこの病態による症例報告が年々増加している。

今回、既に報告した下垂体産生腫瘍²⁾⁻⁵⁾と甲状腺ホルモン不応症⁶⁾による2例の自験例の経験を提示し、その診断と治療について最近の知見を述べたい。

表 1

T S H 不適切分泌症候群
(Syndrome of inappropriate secretion
of TSH)

-
- I . T S H 産生腫瘍
- 1) 下垂体性
- ① 生物学的活性 T S H の過剰産生
- ② 生物学的不活性 T S H の過剰産生
- 2) 異所性
- II . 非腫瘍性 T S H 過剰分泌
- 1) 甲状腺ホルモン不応症
- ① 全身性 (a , b)
- ② 下垂体選択性
- ③ 末梢選択性
- 2) T S H 分泌促進物質の過剰
- ① T R H の過剰分泌
- ② その他
- 3) 乳児期の一過性高 T S H 血症
-

症 例

[症例 1]²⁾⁻⁵⁾ 46歳, 女性, 会社員

主訴: 四肢振戦, 耳閉塞感, 発汗, 息切れ, 頭部のモヤモヤ感, 易疲労感。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和43年第2子分娩後より乳汁漏出。昭和53

年より上記症状が出現し, 近医で自律神経失調症として加療を受けるが, 症状は改善せず, 昭和56年当院で甲状腺機能亢進症が疑われた。

理学的所見: 身長 153 cm, 体重 51.5 kg, 脈拍 80/分, 整。血圧 100/50 mmHg, 四肢振戦と発汗が顕著。甲状腺腫は七条分類のⅢ, 眼球突出, Stellwag, Graefe, Maebius の徴候はなし。

検査所見: 血中総 T₃ 量は正常であったが, T₄ は 18 μg/dl (5.5~14.5), PBI は 11.7 μg/dl (4~8), T₇ は 6.3 (1.25~5.0) と軽度上昇し, 血中 TSH は 15.5 μU/ml (10.0 以下) と高値で TRH 試験には無反応であった。¹³¹I 摂取率は 34.6% (24時間) で正常。サイロイドテスト, マイクロゾームテストおよび TBII は陰性であった。

経過: 甲状腺機能亢進症として, 抗甲状腺剤を約2カ月間投与したが, 自他覚的所見は改善せず, 甲状腺生検を施行。その所見は focal thyroiditis であったためプレドニゾン 20 mg/日を投与したところ, 約1カ月後には甲状腺ホルモンは正常化し, 甲状腺腫も七条分類Ⅱに縮小した。しかし, プレドニゾンの副作用のため減量したところ, 再燃し, 抗甲状腺剤を併用した。その後, 抗甲状腺剤のみでも自他覚的所見は改善したが, TSH は 27 μU/ml と上昇し, TRH にも無反応で, 血中プロラクチン (PRL) も 48.2 ng/ml と高値を示した。従って, TSH と PRL の産生下垂体腫瘍を疑い, 昭和57年7月新大脳外科にて神経放射線学的検査をした。単純トルコ鞍 x-p で, double floor, 断層撮影で Hardy Ⅲ型, CT でも下垂体部の腫瘍陰影を認めた。この時の血中 TSH と共に α TSH が高く, 逆に β TSH は測定感度以下であった。また, TSH と PRL は bromocriptine および L-Dopa で抑制され, nomifensine には無反応であった。さらに各種負荷に対する血中 TRH の分泌反応は血中 TSH の変動と共に変動したが, デキサメサゾン投与では TSH が抑制されるのに対して TRH は逆に増加反応を示し, 著しい解離を認めた。GH, LH, FSH および cortisol には分泌異常は認められなかった。蝶形骨洞下垂体手術により摘出した下垂体腫瘍は混合性の腺腫で, peroxidase 蛍光抗体法では組織中の大部分が TSH 産生細胞で占められ, 一部にわずかの GH 産生細胞を認め, PRL 産生細胞は認められなかった。術後翌日より血中 TSH および PRL は低下し, 甲状腺ホルモンも正常化した。しかし, 術後6カ月後から TSH は低値にもかかわらず, 甲状腺ホルモンは上昇し, 10カ月後には中毒症状を呈した。眼球突出,

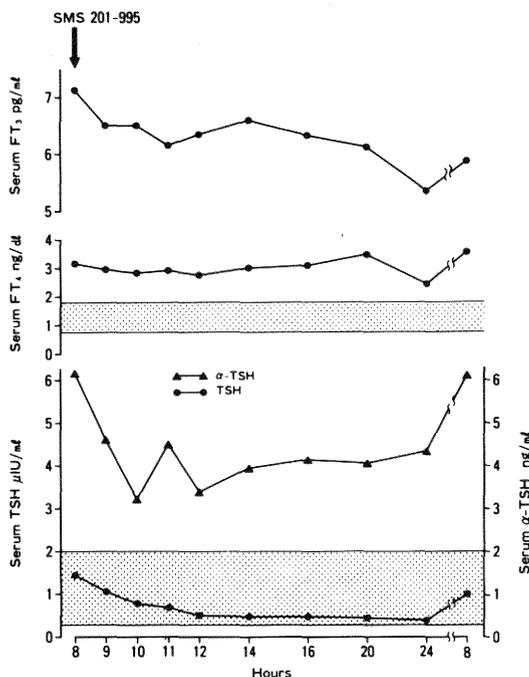


図 1

甲状腺腫は認めず、サイロイドテスト、TBII は陰性であったが、マイクロゾームテストは400倍と若干の陽性を示した。抗甲状腺剤で甲状腺機能は回復したが、TSHは低値でかつTRHにも無反応であった。CTでも腫瘍の再発所見は得られなかった。その後の経過は安定していたが、平成2年ころより増悪し、MRIで腫瘍の増大を認めた。腫瘍の再摘出および放射線療法は困難と判断し、平成2年8月にSMS201-995(octreotide: サンドスタチン)を100 μ gを1回筋注したところ α TSHとTSHの抑制を認めた(図1)。しかし、嘔気、嘔吐、胃部不快感、下痢などが出現したため、少量皮下間歇投与(12.5 μ g/2時間)を行なったところこれらの副作用もなく、 α TSHとTSHの抑制、甲状腺ホルモンの正常化(図2)および腫瘍の縮小化が得られた(図3-a, b)⁷⁾。その後、平成3年4月からTSHが抑制されているにもかかわらず甲状腺ホルモンは上昇し、中毒症状を呈してきた(図2)。サンドスタチンの長期使用でエスケープ現象が知られているが、本例では血中TSHの増加は認められず、グレイブス病の再発と考えメルカゾールを併用して経過観察中である。

[症例2]⁶⁾ 5歳、女兒

主訴：前頸部の腫脹と疼痛

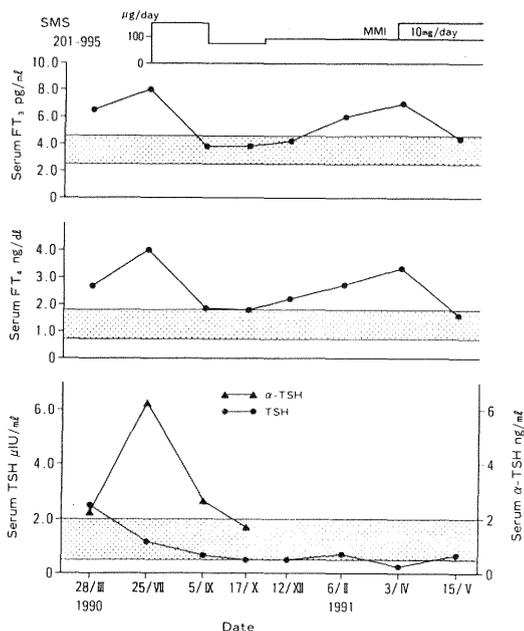


図 2

家族歴：父母、同胞ともに甲状腺ホルモンおよびTSHは正常範囲で、その他には特記すべきことなし。

既往歴：昭和59年12月、幼稚園の検診で血尿を指摘された他は特記すべきことなし。

現病歴：昭和59年11月20日より前頸部の腫脹及び疼痛が出現し、疼痛は4日間持続し消失したが腫脹は軽快しないため、12月19日当科を受診した。なお、12月12日より2日間の発熱が見られたが前頸部の疼痛の再発はみられなかった。甲状腺ホルモン(Free T₃ 30 pg/ml以上、Free T₄ 2.3 ng/ml)とTSH(17.6 μ U/ml)が高値であったため精査目的で昭和60年1月5日入院した。

身体所見：身長113.2 cm、体重21.5 kgと身体発育は正常であった。前頸部に4 \times 3 cm、瀰漫性の甲状腺腫を触知し(七条II度)、心拍数は120回/分と頻脈を示し、皮膚はやや乾燥していたが、眼球突出、手指振戦はなく、アキレス腱反射は正常で、IQも113と正常、聴力、歯芽の発育および骨年齢は6歳で異常を認めなかった。

入院時検査所見：一般検血、血清、生化学的には異常がなく、免疫グロブリン、補体系も異常はなかった。検尿で30 \sim 50/視野(400倍)の顕微鏡的血尿を認めた。

内分泌学的検査：¹³¹I摂取率は若干高値で、TBG、rT₃(18 ng/dl)は正常、しかし、T₃、Free T₃、Free T₄

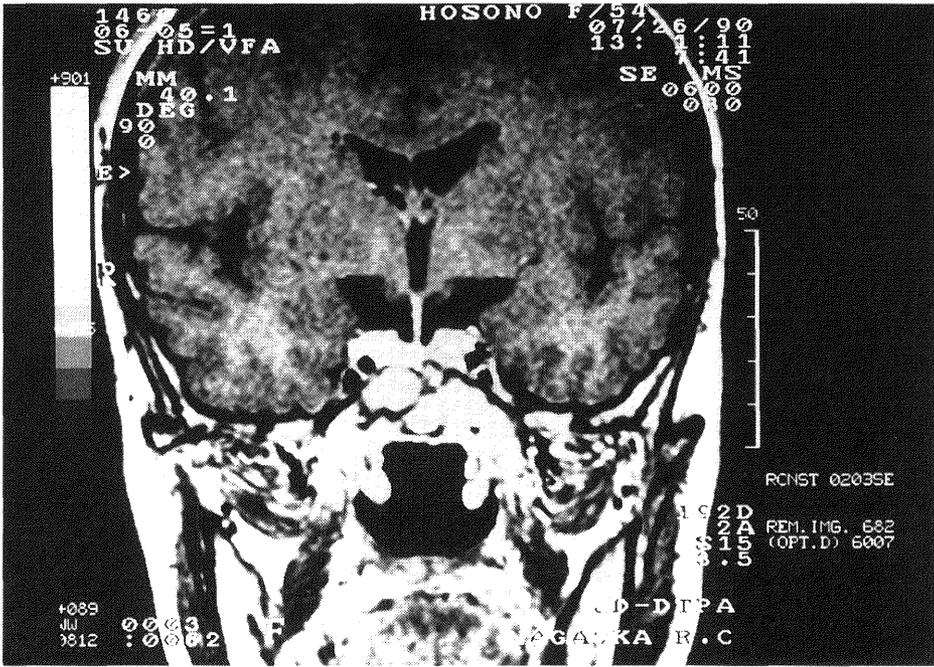


図 3-a

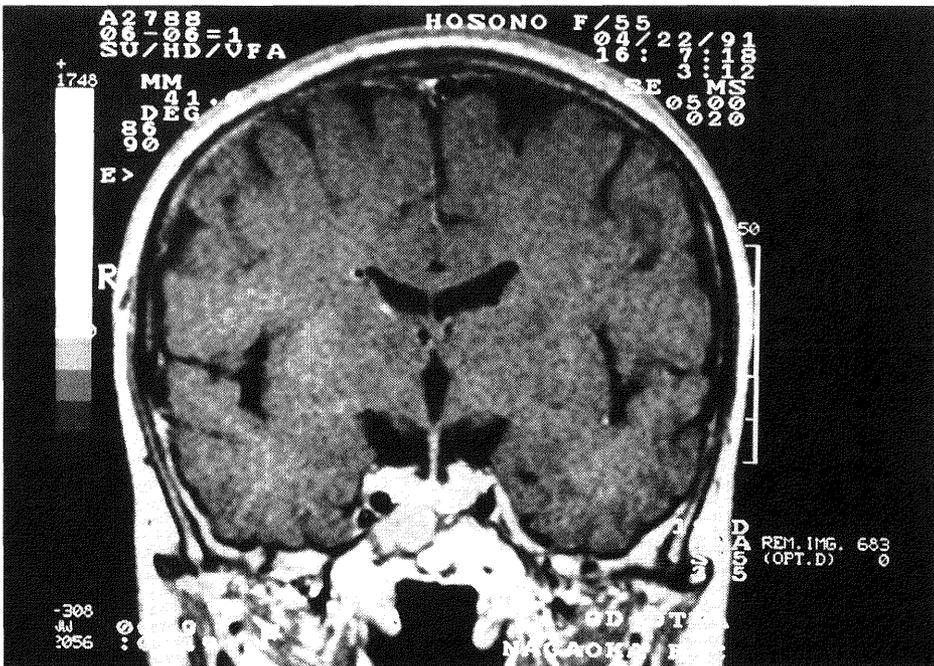


図 3-b

はいずれも高値を示し、TSH も甲状腺ホルモンレベルに比し高値を示した。しかし、基礎代謝率は三回の検査で、 -5.6% 、 -7.7% 、 -10% と負の値であったが正常で、尿中ハイドロキシプロリンは正常であった。抗 T_3 抗体、TBII、抗サイログロブリン抗体はいずれも陰性であったが、マイクロゾームテストは強陽性を示した。下垂体 CT では腫瘍所見は得られなかった。TRH 150 μg 負荷後 TSH は過反応を示し、甲状腺ホルモンも増加反応を示し、プロラクチンは基礎値および反応も正常を示した。L-DOPA 25 mg の経口負荷後、前値の TSH は $5.6 \mu\text{U/ml}$ より8時間後には $2.5 \mu\text{U/ml}$ と低下し、それに伴い甲状腺ホルモンも抑制され、デキサメサゾン 2 mg 投与により前値の TSH が $6.5 \mu\text{U/ml}$ より $2.5 \mu\text{U/ml}$ と抑制された。従って、これらに対する反応は正常であった。血漿 TRH は 80 pg/ml と高値⁵⁾を示した。

臨床経過：図 4 に臨床経過を示した。T₃ 投与により Free T₄ および TSH は低下を示し 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ で TSH は測定感度以下に抑制され TRH にも無反応で、

心拍数と尿中ハイドロキシプロリンの増加がみられたが、基礎代謝率は正常で多汗および四肢振戦はみられなかった。しかし、その後著しい発汗と心拍数の増加が出現し T₃ 投与3カ月後に中止した。中止1.5カ月後の TSH、Free T₄ と T₃ は正常レベルであり、3カ月後では TSH $12.6 \mu\text{U/ml}$ 、Free T₃ 20.6 pg/ml と増加を認めたが Free T₄ は 1.8 ng/dl と正常であった。更に1カ年後も発育は正常であり、TSH $11.6 \mu\text{U/ml}$ 、Free T₃ 9.3 pg/ml と若干高値であったが、Free T₄ は 1.9 ng/dl と正常であった。また血尿は T₃ 投与1カ月後より消失し、1カ年後も再発は認められなかった。患者皮膚線維芽細胞を T₃ レセプター (NT₃R) の c-erbA α_1 及び β を認識する抗体で染色した結果では健常人細胞と差異は認められず、Western blot 分析でも 54K、47K の2本のバンドからなり正常細胞のものとは量的差異もなく、更に T₃ 結合領域の DNA 遺伝子の完全欠失も認められなかった(表 2)⁸⁾。今後、DNA 遺伝子の点変異の有無を検討する予定である。現在5年経過し10歳になり、家族の話では普通の発育をしている。しかし、

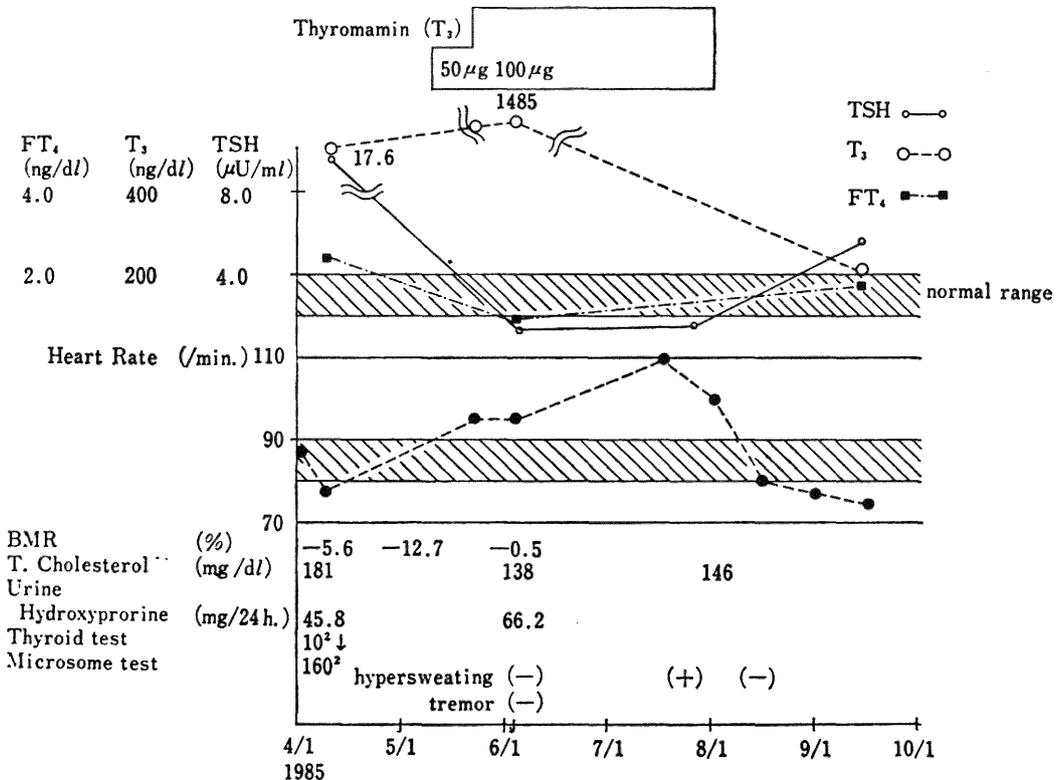


図 4 Clinical course of this case

表 2

皮膚線維芽細胞の T₃レセプターの検討

- ① T₃レセプターの T₃に対する結合能は正常 (Scatchard plot分析)
- ② T₃レセプターの c-erb A α 1及び β は正常と同じく核内に限局し, 染色性にも差異はない(蛍光抗体間接法)
- ③ c-erb A α 1は54K,47Kの2本のバンドからなり異常なし(Western blot分析)
- ④ T₃結合領域のDNA遺伝子の完全欠失も認められない(PCR法)

診察は受けておらず詳細は不明である。

考 察

この病態を理解するには TSH 及び NT₃R 生化学的特徴とその分泌調節機構を知ることが不可欠である。TSH は分子量約 28,000 の糖蛋白であり, α サブユニット(α TSH, 分子量 14,700)と β サブユニット(β TSH, 分子量 13,300) からなり, α TSH は FSH, LH, HCG の α 鎖と同じ組成で, β TSH が TSH の生物学的活性を決定している。この TSH と甲状腺ホルモンは典型的な negative feedback の回路を形成し, TRH はこの回路の反応の設定値を変える他に緊急時の分泌促進に作用している¹⁾。最近の知見によれば NT₃R は細胞核内に存在し分子量が約 5 万の非ヒストン蛋白からなる二量体で, T₃ と結合することにより標的遺伝子を活性化する。NT₃R の遺伝子は癌遺伝子の c-erbA そのものと同じであり, c-erbA による蛋白が 2 量体を形成している。c-erbA 蛋白はアミノ基末端のシステインに富む領域には標的遺伝子と直接結合する「DNA 結合領域」を, カルボキシル基末端側に「T₃ 結合領域」を有している。その c-erbA 蛋白には現在 4 個のサブタイプ(α_1 , α_2 , β_1 , β_2) が明らかになっている⁹⁾。これらのサブタイプは臓器特異性があり, β_2 は下垂体に特異的である。それから忘れてならないのは現在の TSH が免疫学的反応に基づいて測定されていることである。従って, もし抗 TSH 自己抗体が存在すると当然 TSH は高くなり, 正しい値は得られない¹⁾。

これらの関係を念頭において, 本症例を検討してみると第 1 症例の特徴は明らかに甲状腺中毒症状を呈し血中

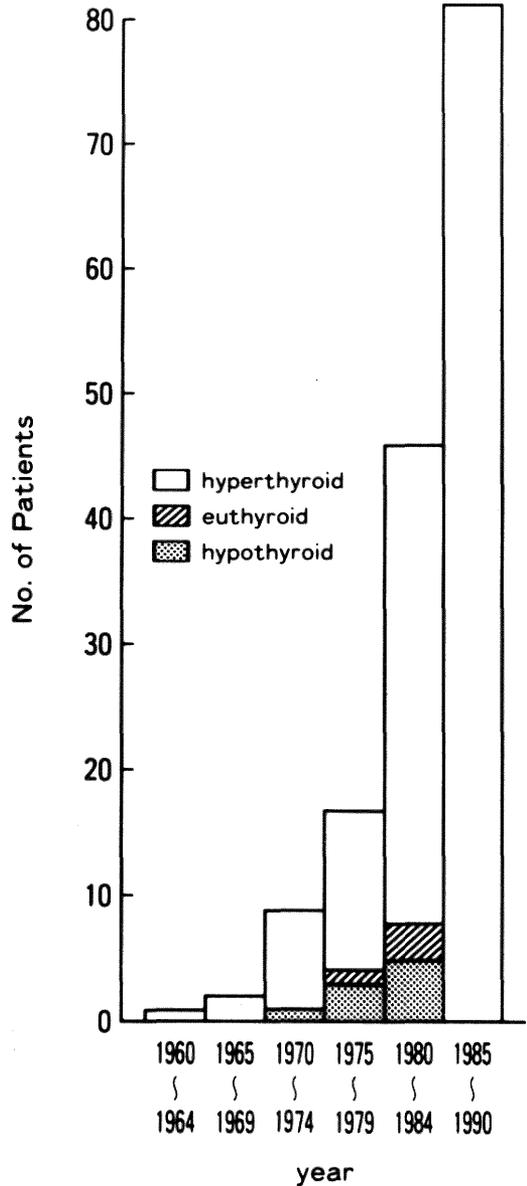


図 5

甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず TSH が高値であり, 抗 TSH 自己抗体は存在しないこととそのサブユニットである α TSH が高いことである。このような所見が得られたら TSH 不適切分泌症候群のなかの TSH 産生腫瘍を疑う必要がある(表 1)^{1)-5), 10)}。これは TSH 産生腫瘍では α TSH が非腫瘍細胞に比べて多く産生されているためである^{5) 23) 32) 45) 46)}。甲状腺機

能亢進を伴う TSH 産生腫瘍は著者が 1986 年まで検索できた症例数は 72 例で⁵⁾、その後 1991 年までの 5 年間にそれまでの発見数を上回る 78 例の追加が見つかり計 150 例 (図 5)¹⁰⁾⁻⁴⁷⁾ である。それらの報告中で α TSH/TSH molar 比が 1.0 以下のものは 6 例¹²⁾¹³⁾³⁶⁾⁴⁷⁾ のみである。事実この症例でも α TSH/TSH molar 比は高く他の検査所見からも下垂体腫瘍の存在が示唆され、腫瘍内に TSH 産生細胞の存在を認め、摘出後は自覚的所見が回復している⁴⁾。大部分は下垂体性腫瘍であるが、まれに異所性 TSH 産生腫瘍も存在する⁴⁸⁾。また、この疾患と良く似た病態に下垂体性甲状腺ホルモン不応症がある (表 1)。下垂体性甲状腺ホルモン不応症で経過観察中に 1 例¹⁵⁾ は 12 年後に、他の 1 例²⁰⁾ は 3 年後に TSH 産生腫瘍が顕性化した報告がある。これらの症例では α TSH/TSH molar 比は 1.0 以上であり、 α TSH を測定することは診断的価値が高いことを示唆している。最近、葛谷ら⁴⁹⁾ によれば GRF 負荷後、血中 TSH 濃度は TSH 産生腫瘍例では増加するが、全身型甲状腺ホルモン不応症では反応がみられないことから、両者の鑑別に有用であると報告した。本症例でも GRF 負荷では TSH の増加がみられた (図 6)。今後下垂体性甲状腺ホルモン不応症とも鑑別できるのかどうか検討すべき課題である。

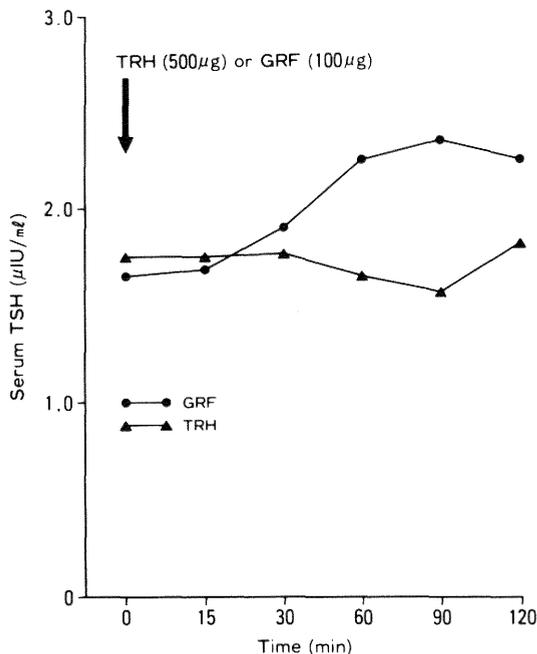


図 6

表 3

TSH 産生腫瘍の治療

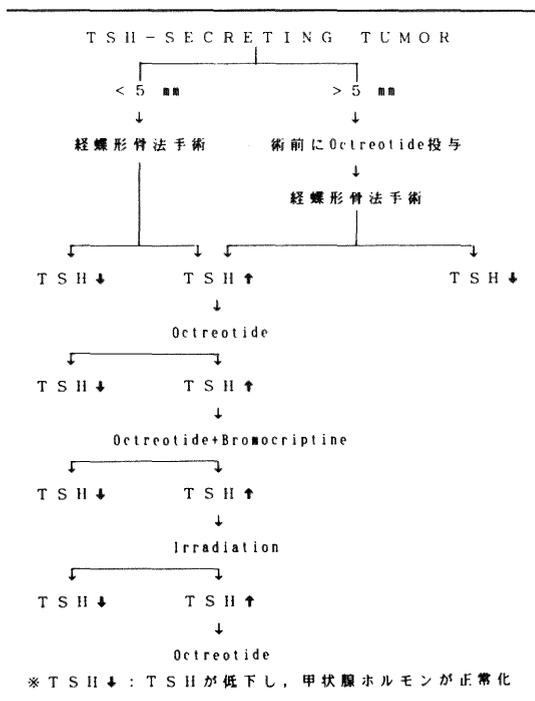


表 4

	甲状腺ホルモン	TSH	TRH test	代謝状態
全身型 (a)	↑	→	→	→
全身型 (b)	↑ or →	↑	↑	↓
下垂体型	↑	↑	↑	↑
末梢型	→	→	→	↓

成因は本例の場合は TRH の不適切分泌が関与していると想定されるが、現在まで TRH が測定された報告例は本例以外には 5 例で、2 例¹⁵⁾²⁰⁾ が本例のごとく血中 TRH 高値であったが、他の 3 例²³⁾³¹⁾⁵⁰⁾ は抑制されており、全ての症例が同じ成因で惹起されるものとは結論しがたい。

治療の第一選択は腫瘍の摘出である。しかし、TSH 下垂体産生腫瘍は浸潤傾向の強い macroadenoma で発見されることが多く、摘出のみで寛解する例はまれであり、再発例も多いので、術後放射線療法を必要とするこ

ともある⁵⁾。しかし、それでも完治しないことがあり、この時にはプロモクリプチンの投与が奏効する⁴⁴⁾⁵¹⁾こともあるが、全ての症例には期待できない¹⁹⁾²³⁾³⁶⁾。最近、ソマトスタチンアナログであるサンドスタチンの効果が期待されている⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾²⁶⁾²⁹⁾³⁰⁾³³⁾⁻³⁶⁾⁴³⁾⁴⁷⁾。本例もサンドスタチンが奏効し、 α TSH と TSH 過剰分泌の抑制のみならず腫瘍縮小が認められた。サンドスタチンの効果は macroadenoma および再発例にも認められている。しかし、一回の大量投与では本例のように嘔気、嘔吐、胃部不快感、下痢などが出現しやすく¹⁹⁾³³⁾、小量間歇投与が奨められる⁷⁾²⁹⁾。また長期使用ではエスケープ現象が生じ奏効しなくなった症例²¹⁾⁴⁷⁾あるいは胆石の出現した症例¹⁹⁾も報告されており、耐糖能の低下も懸念されている¹⁹⁾³³⁾。また、末端肥大症で2年間以上使用した症例で60%に胆石、10%に胆嚢炎、100%にビタミン B-12 の欠乏と胃炎を伴ったと報告されている⁵²⁾。従って、macroadenoma の症例ではサンドスタチンを使用して腫瘍を縮小させてから腫瘍摘出ないし放射線療法を行なう方法を提案したい(表3)。このように再発例が多く、極めてまれであるが本例のようにグレイブス病を合併したり、破壊性甲状腺中毒症⁵³⁾を合併することもあるので長期にわたり経過観察が必要である。

第2の症例は甲状腺ホルモンと TSH, TRH が高値であるにもかかわらず、腫瘍の存在は認められず、多汗、眼球突出、手指振戦なども無く、腱反射、基礎代謝率、尿中ハイドロキシプロリンも正常で末梢の甲状腺ホルモンに対する不応が示唆された。ただし、心拍数は多く、その後の T₃ 投与により更に増加を認めたことより、心臓へのホルモン作用は保たれていると考えられる。こ

れらの結果はこの症例は TSH 不適切分泌症候群のなかの心臓部位を除く視床下部および下垂体を含む全身型不応症の b 型であることを示唆している(表4)。甲状腺ホルモン不応症は現在まで約238例で TSH 産生下垂体腺腫より多く報告されており⁵⁴⁾、全身型、末梢選択型および下垂体選択型に分類されるが、その多くの症例はグレイブス病と誤診され、さらに下垂体型では甲状腺機能亢進を伴い前記の TSH 産生下垂体腺腫と誤診されている症例も少なくはない。中村⁹⁾によれば、① TSH の不適切分泌があれば、② TRH 負荷試験を行ない、その時の TSH 分泌が甲状腺ホルモンレベルにふさわしいものかどうか判定する。最終診断は、③ T₃ を段階的に増量投与してその時の末梢代謝状態、TSH 分泌を調べ、T₃ に対する末梢組織の抵抗性を証明することであり、④ 下垂体性では血中 α TSH/ β TSH 比の1以下であることが診断の根拠となる。

その不応部位が受容体レベルあるいは受容体以降のレベルでの異常なのか現在多くの研究者により検討され、その知見の集積には目覚ましいものがある。大部分の症例は本例のように受容体結合能およびその遺伝子の大きな欠損や挿入は指摘されていない。しかし、米国より c-erbA β 対立遺伝子の片方の点変異(アミノ酸コドン 335 のグアニンがシトシンに変わったためグルタミンがヒスチジンに置換されたもの⁵⁵⁾、さらにアミノ酸コドン 340 のグアニンがシトシンに変わったためグリシンがアルギニンに置換されたもの⁵⁶⁾、およびアミノ酸コドン 448 のシトシンがアデニンに変わったためプロリンがヒスチジンに置換されたもの⁵⁷⁾を伴った3症例が報告され、本邦でも佐々木、中村ら⁵⁸⁾がアミノ酸コドン 438 のアデニンがグアニンに変わったためヒスチジンがグルタミ

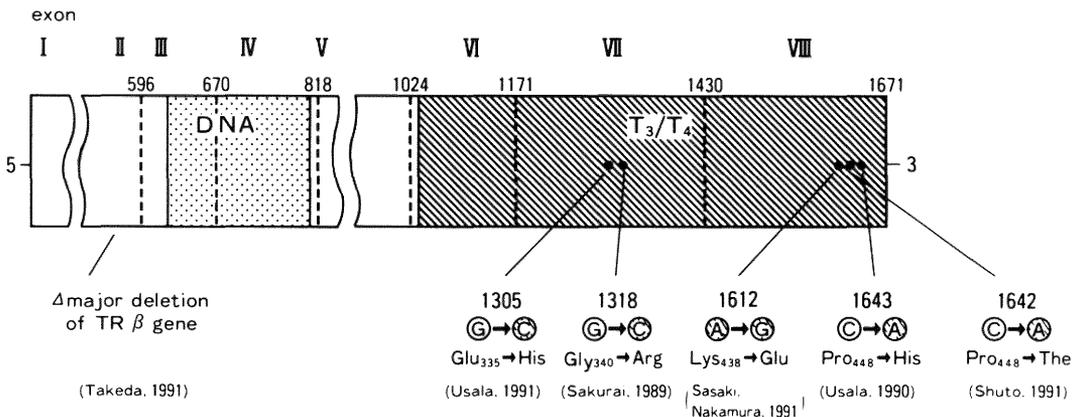


図 7

表 5

甲状腺ホルモン不応症の治療

I. 全身型	
① 代謝がある程度保持されていれば治療は不必要	
② 抗甲状腺剤, ¹³¹ I は投与しない	
③ β ブロッカー	
④ 甲状腺剤	
II. 下垂体選択型	
① 抗甲状腺剤, ¹³¹ I は投与しない	
② プロモクリプチン	
③ 少量の T ₃ あるいは T ₃ 誘導体	
④ ソマトスタチンの誘導体 (octreotide) (サンドスタチン)	
III. 末梢選択型	
① 甲状腺剤	

ンに置換されたものを, 周東ら⁵⁹⁾ はアミノ酸コドン 448 のシトシンがアデニンに変わったためプロリンがトレオニンに置換されたものを報告している (図 7). これらの点変異は「T₃ 結合領域」に存在しているため正常 c-erbA β 蛋白と二量体を形成した時に正しい転写が行なわれなくなる。さらに, 竹田ら⁶⁰⁾ はこれらの 2 家系を含む 19 家系について c-erbA β 遺伝子の検討を行ない, 劣性遺伝子を示す家系では遺伝子の全 coding 部位に欠損を認め (図 7), ヘテロの患者では前記の 5 症例と同様に点変異を認めたと報告している。今後, 遺伝子レベルでのさらに詳しい知見の集積が期待される。

治療 (表 5) は全身型では代謝がある程度保たれていれば治療の必要はない。むしろグレイブス病と誤診して機能低下を促進させる誤った治療は行なわないことである。下垂体では機能亢進を抑制するために抗甲状腺剤を投与しないことである。TSH 分泌のみ抑制する目的でプロモクリプチン投与や少量の T₃ あるいは T₃ レセプターとは結合するがホルモン活性の乏しい T₃ 誘導体の投与が試みられているが, その効果は一定していない。最近, サンドスタチンも試みられたが, 効果は得られていない³⁶⁾。TSH 産生下垂体腫瘍と同様に長期の経過観察を必要とする。

おわりに

TSH 不適切分泌症候群は決してまれな疾患ではない。正しく病態を理解して早期発見, 適切な治療に努めることが肝要である。

参考文献

- 1) Gershengorn, M.C. and Weintraub, B.D.: Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone: a new syndrome of "inappropriate secretion of TSH", J. Clin. Invest., 56: 633~642, 1975.
- 2) 鴨井久司, 石川 忍, 荒井奥弘, 佐藤 宏, 横山元晴, 田中隆一: 甲状腺ホルモン (TSH) 分泌過剰症. 新潟県医師会報, 2: 1~9, 1983.
- 3) 鴨井久司: 腫瘍マーカーの現状と問題点, (6) ホルモン (特に下垂体後葉). 新潟医学会雑誌, 99: 329~338, 1985.
- 4) Kamo, K., Mitsuma, T., Sato, H., Yokoya, M., Washiyama, K., Tanaka, R., Arai, O., Takasu, N. and Yamada, T.: Hyperthyroidism caused by a pituitary thyrotropin-secreting tumour with excessive secretion of thyrotropin-releasing hormone and subsequently followed by Graves' disease in a middle-aged women, Acta Endocrinol., 110: 373~382, 1985.
- 5) 鴨井久司: ホルモン産生下垂体腺腫の臨床, 4) TSH 産生下垂体腺腫一その現状と問題点一. 新潟医学会雑誌, 101: 717~727, 1987.
- 6) 高橋亮一, 松井俊晴, 原鎌太郎, 鳥越克巳, 鴨井久司, 金子兼三, 荒井奥弘, 満間照典, 中村浩淑: 全身型甲状腺ホルモン不応症の 1 例. ホルモンと臨床 (増刊号), 35: 78~80, 1987.
- 7) 島津 章, 井村裕夫: 視床下部ホルモン研究の進歩—診断と治療への応用—, ③ソマトスタチンアナログと下垂体疾患. 日内分泌学会誌, 66: 816, 1990.
- 8) 佐々木茂和, 中村浩淑, 田上哲也, 鴨井久司, 井村裕夫: 全身型甲状腺ホルモン不応症における T₃ レセプターの検討. 日内分泌学会誌, 66: 1043, 1990.
- 9) 中村浩淑: 甲状腺ホルモンレセプターと甲状腺ホルモン不応症, BIOMedica, 5: 70~75, 1990.
- 10) Gesundheit, N.G., Petrick, A., Nissim, M., Dahlberg, P.A., Doppman, J.L., Emerson, C.H., Braverman, L.E., Oldfield, E.H. and

- Weintraub, B.D.: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinical and biological heterogeneity, *Annals Int. Med.*, **111**: 827~835, 1989.
- 11) Girod, C., Trouillas, J. and Claustrat, B.: the human thyrotropic adenoma: pathologic diagnosis in five cases and critical review of the literature, *Semin. Diag. Pathol.*, **3**: 58~68, 1986.
 - 12) Grisoli, F., Leclecq, T., Winteler, J-P., Jaquet, P., Guibout, M., Diaz-Vasquez, P., Hasspun, J. and Nayak, R.: Thyroid-stimulating hormone pituitary adenomas and hyperthyroidism, *Surg. Neurol.*, **25**: 361~368, 1986.
 - 13) 村山耕子, 葛谷信明, 井上節子, 吉川浩子, 小出義信, 板倉光夫, 藤田敏郎, 川井紘一, 山下亀次郎: 生物活性の高い TSH を疑わせた TSH 産生下垂体腫瘍症例. *日内分泌会誌*, **63**: 476, 1987.
 - 14) 田中秀行, 福江真隆, 鈴木保之, 山本達生, 石井通雄, 吉田 明, 牛尾浩樹, 相吉悠治, 添田周吾, 川井紘一, 山下亀次郎: TSH 産生腫瘍の1例. *茨木県臨床医学雑誌*, **85**: 323, 1987.
 - 15) 伴 良雄, 九島健二, 原 秀雄, 長倉穂積, 海原正宏, 新谷博一, 小豆沢端夫, 坪井久美子, 石川直文, 三村 孝, 伊藤国彦, 寺本 明: TSH 産生下垂体腺腫による甲状腺機能亢進症の1例. *日内分泌会誌*, **63**: 45~58, 1987.
 - 16) Savastano, S., Lombardi, G., Merola, B., Miletto, P., Prisco, B.Di., Manco, A., Beck-Peccoz, P. and Faglia, G.: Hyper-thyroidism due to a thyroid-stimulating hormone (TSH)-secreting pituitary adenoma associated with functional hyperprolactinaemia, a case report, *Acta Endocrinol (Copenh.)*, **116**: 452~458, 1987.
 - 17) Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Piscitelli, G. and Medri, G.: Inappropriate secretion of thyrotropin by the pituitary, *Hormone Res.*, **26**: 79~99, 1987.
 - 18) Guillausseau, P.J., Chanson, P., Timsit, J., Warnet, A., Lajeune, E., Duet, M. and Lubetski, J.: Visual improvement with SMS 201-995 in a patient with a thyrotropin-secreting pituitary adenoma [Letter], *N. Engl. J. Med.*, **317**: 53~54, 1987.
 - 19) Comi, R.J., Gesundheit, N., Murray, L., Gorden, P. and Weintraub, B.D.: Response of thyrotropin-secreting pituitary adenomas to a long-acting somato-statin analogue, *N. Engl. J. Med.*, **317**: 12~17, 1987.
 - 20) 矢倉俊洋, 石井 均, 吉政孝明, 種田 寛, 大西利明, 浜田 哲, 高橋 潤, 鍋島祥男, 牧田泰正, 小橋陽一郎, 満間照典: 血中 TRH が抑制されなかった TSH 産生下垂体腺腫の1例. *ホルモンと臨床(増刊号)*, **37**: 239~247, 1988.
 - 21) Wemeau, J.L., Dewally, D., Leroy, R., D'Herbomez, M., Mazzuca, M., Decoux, M. and Jaquet, P.: Long term treatment with the somatostatin analog SMS 201-995 in a patient with a thyrotropin-and growth hormone-secreting pituitary adenoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **66**: 636~639, 1988.
 - 22) Clore, J.N., Sharpe, A.R., Shani, K.S., Kovacs, K. and Blackard, W.G.: Thyrotropin induced hyperthyroidism: evidence for a common progenitor stem cell, *Am. J. Med. Sci.*, **295**: 3~5, 1988.
 - 23) Simard, M., Mirell, C.J., Pekary, A.E., Drexler, J., Kovacs, K. and Hershman, J.M.: Hormonal control of a thyrotropin and growth hormone secretion in a human thyrotrope pituitary adenoma studied in vitro, *Acta Endocrinol (Copenh.)*, **119**: 283~290, 1988.
 - 24) Chanson, P., Dafniet, J.Y.LI.M.LE., Dermore, P., Kujas, M., Murat, A., Charpentier, G., Racadot, J. and Peillon, F.: Absence of receptors for thyrotrop in (TSH)-releasing hormone in human TSH-secreting pituitary adenomas associated with hyperthyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **66**: 447~450, 1988.
 - 25) Dufy, B., Mollard, P., Dufy-Barbe, L., Manciet, G., Guerin, J. and Roger, P.: The electrophysiological effects of thyrotropin-releasing hormone are similar in human TSH- and prolactin-secreting pituitary cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **67**: 1178~1185, 1988.
 - 26) 臼井 崇, 島津 章, 服部尚樹, 田濃 勉, Hossein Assadian, 松本光弘, 佐古伊康, 北 徹, 井村裕夫: ソマトスタチンアナログ (SMS 201-995) が著効した TSH, GH, PRL 産生下垂体腺腫の1例. *日内分泌会誌*, **65**: 914, 1989.
 - 27) 陣上久人, 高橋 淳, 近藤明直, 沢田眞治, 水谷直

- 己, 島津 章, 中村浩淑, 八幡三喜男: TSH 産生下垂体微小腺腫の1例. 日内分泌会誌, **65**: 920, 1989.
- 28) 木曾喜則, 吉田克巳, 海瀬和朗, 海瀬信子, 深沢洋, 野村 隆, 板垣洋一, 新井恒弘, 森 弘樹, 増田高行, 安藤紀昭, 亀山元信, 池田秀敏, 羽二生邦彦, 山本蒔子, 桜田俊郎, 吉永 馨: 周期性四肢麻痺を合併した TSH 産生腫瘍の1例. 日内分泌会誌, **65**: 921, 1989.
- 29) 井村裕夫, 島津 章: ソマトスタチンアナログによる下垂体疾患治療への応用. 厚生省特定疾患, 間脳下垂体機能障害調査研究班, 平成元年度研究報告書, 1989.
- 30) 浅井順子, 大郷勝三, 粟林忠信, 松倉 茂: TSH 産生下垂体腫瘍の2例—各種薬剤による治療の検討一. ホルモンと臨床(増刊号), **37**: 11~114, 1989.
- 31) 広岡良文, 木村正夫, 石川敦子, 大獄幸三郎, 満間照典, 水野順一, 中川 洋, 千田康博: 甲状腺機能亢進症を顕著に呈し, 末端肥大症状, 無月経を伴った TSH, GH, PRL 産生下垂体腫瘍の1例. ホルモンと臨床(増刊号), **37**: 38~42, 1989.
- 32) **Samuels, M.H., Wood, W.M., Gordon, D.F., Juustila, H., Sivula, A., Bjorkestern, G., Lillehei, K. and Ridgway, E.C.**: Clinical and molecular studies of a thyro-tropin-secreting pituitary adenoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **68**: 1211~1215, 1989.
- 33) **Malarkey, W.B., Kovacs, K. and O'Doriso, T.M.**: Response of a GH- and TSH-secreting pituitary adenoma to a somatostatin analogue (SMS 201-995): evidence that GH and TSH coexist in the same cell and secretory granules, *Neuroendocrinology*, **49**: 267~274, 1989.
- 34) **Knoepfel, M.C., Landolt., A.M. and Froesch, E.R.**: TSH-produzierende hypophysen-adenome und sekundare hyper-thyreose, *Schweiz. Med. Wochenschr.*, **119**: 1159~1163, 1989.
- 35) **Houdent, Ch., Armangau, M.F., Kuhn, J.M., et al.**: Adenome thyreotrope traite par un analogue de la somatostain, *Ann Endocrinol (Paris)*, **50**: 227~231, 1989.
- 36) **Beck-Pecoz, P., Mariotti, S., Guillausseau, P.J., Medri, G., Piscitelli, G., Bertoli, A., Barbarino, A., Rondena, M., Chanson, P., Pinchera, A. and Faglia, G.**: Treatment of hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin with the somatostatin analog SMS 201-995, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **68**: 208~214, 1989.
- 37) **Langsteger, P.L., Koltringer, P., Wakonig, P., Eber, B., Mokry, M., Beham, A. and Eber, O.**: Transient prealbumin-associated hyperthyroxinemia in TSH-producing pituitary adenoma, *Nucl. Med.*, **29**: 40~43, 1990.
- 38) 山王直子, 寺本 明, 原 秀夫, 伴 良雄, 吉村弘, 伊藤国彦, 葛谷信明: TSH 産生腫瘍の4症例. 日内分泌会誌, **66**: 866, 1990.
- 39) 鈴木良知, 源馬理恵子, 沖 隆, 田中一成, 田港朝彦, 吉見輝也, 南野正隆, 島津 章: TSH および GH 産生下垂体腺腫の1例. 日内分泌会誌, **66**: 866, 1990.
- 40) 正木一伸, 山門 実, 板岡慶憲, 田中 茂, 福島孝徳, 森 昌朋: TRH 負荷に TSH が過剰反応を示した TSH 産生下垂体腺腫の1例. 日内分泌会誌, **66**: 866, 1990.
- 41) 阿部欣也, 前田義章, 森信太郎: 興味ある TSH 産生下垂体腺腫の一例. 日内分泌会誌, **66**: 867, 1990.
- 42) 長井孝太郎, 呉 家詮, 和田啓明, 棚橋 忍, 亀谷正明, 時光直樹, 横山和俊, 高田光昭, 坂田茂樹: TSH 産生下垂体腫瘍の一例. 日内分泌会誌, **66**: 867, 1990.
- 43) 皆川冬樹, 中林 肇, 竹田亮祐, 立花 修, 山下純宏: 特異的な分泌動態を示し, Sandostatin 治療が有効であった TSH, GH 産生巨大下垂体腺腫の1例. 日内分泌会誌, **66**: 887, 1990.
- 44) 山根康昭, 中川光二, 秋川和聖, 石塚竜哉, 清水力, 松浦喜徳, 和田典男, 伊藤 人, 鈴木邦治, 中川昌一: Bromocriptine により TSH 分泌が正常化し腫瘍が縮小した TSH 産生下垂体腫瘍の1例. 日内分泌会誌, **66**: 888, 1990.
- 45) **Kuzuya, N., Inoue, K., Ishibashi, M., Murayama, Y., Koide, Y., Ito, K., Yamaji, T. and Yamashita, K.**: Endocrine and immunohistochemical studies on thyrotropin (TSH)-secreting pituitary adenomas: response of TSH, α -subunit, and growth hormone to hypothalamic releasing hormones and their distribution in adenoma cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **71**:

- 1103~1111, 1990.
- 46) **Terzolo, M., Orlandi, F., Bassetti, M., Medri, G., Paccotti, P., Cortelazzi, D., Angeli, A. and Beck-Peccoz, P.:** Hyper-thyroidism due to a pituitary adenoma composed of two different cell types, one secreting α -subunit alone and another cosecreting α -subunit and thyrotropin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **72**: 415~421, 1991.
- 47) **Beckers, A., Abs, R., Mahler, C., Vandalem, J-L., Pirens, G., Hennen, G. and Stevenaert, A.:** Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: report of seven cases, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **72**: 477~4783, 1991.
- 48) **Helzberg, J.H., McPhee, M.S., Zarling, E.J. and Lukert, B.P.:** Hepatocellular carcinoma: an unusual course with hyperthyroidism and inappropriate thyroid-stimulating hormone production, *Gastroenterology*, **88**: 181~184, 1985.
- 49) 葛谷信明, 石橋みゆき, 村山耕子, 松村昌子, 川上康, 奥田論吉, 多久和陽, 板倉光夫, 川井紘一, 伊藤国彦, 山路 徹, 山下亀次郎: SITSH の鑑別における GH-RH 負荷試験の意義について. 日内分泌会誌, **66**: 454, 1990.
- 50) **Lamberg, B.A., Pelkonen, R., Gordin, A., Haltia, M., Wahlstrom, T., Paetau, A. and Leppaluoto, J.:** Hyperthyroidism and acromegaly caused by a pituitary TSH and GH-secreting tumour, *Acta Endocrinol (Copenh.)*, **103**: 7~14, 1983.
- 51) 橋爪潔志, 小林睦博, 古谷雅詮, 山田隆司: 甲状腺機能亢進を呈し, bromocriptine が奏効した TSH 産生下垂体腫瘍の1例. 内科, **54**: 959~961, 1984.
- 52) **Plockinger, U., Dienemann, D. and Quabbe, H-J.:** Gastrointestinal side-effects of octreotide during long term treatment of acromegaly, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **71**: 1658~1662, 1990.
- 53) 栗林忠信, 浅井順子, 大郷勝三, 松倉 茂: TSH 産生下垂体腫瘍摘出後に破壊性甲状腺中毒症を来した1例. ホルモンと臨床 (増刊号), **33**: 183~185, 1990.
- 54) 高松順太, 竹田京子: T_3 抵抗症. *Pharma Medica*, **9**: 25~28, 1991.
- 55) **Usala, S.J., Menke, J.B., Watson, T.L., Berard, J., Bradley, W.E.C., Bale, A.E., Lash, R.W. and Weintraub, B.D.:** A new point mutation in the 3, 5, 3'-triiodo-thyronine-binding domain of the c-erbA β thyroid hormone receptor is tightly linked to generalized thyroid hormone resistance, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **72**: 32~38, 1991.
- 56) **Sakurai, A., Takeda, K., Ain, K., Ceccarelli, P., Nakai, A., Seino, S., Bell, G.I., Refetoff, S. and Degroot, L.J.:** Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor β , *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **86**: 8977~8981, 1989.
- 57) **Usala, S.J., Tennyson, G.E., Bale, A.E., Lash, R.W., Gesundheit, N., Wondisford, F.E., Accili, D., Hauser, P. and Weintraub, B.D.:** A base mutation of the c-erbA β thyroid hormone receptor in a kindred with generalized thyroid hormone resistance: Molecular heterogeneity in two other kindreds, *J. Clin. Invest.*, **85**: 93~100, 1990.
- 58) 中村浩淑, 佐々木茂和, 田上哲也, 田中 清, 井村裕夫: 甲状腺ホルモン不応症. 第23回日本医学会総会, 学術講演要旨, 192, 1991.
- 59) 周東祐仁, 若林一二, 安室尚樹, 岡崎太郎: 全身型甲状腺ホルモン不応症の一家系におけるトリヨードサイロニン受容体の分子生物学的解析. 日内雑誌, **80**: 169, 1991.
- 60) **Takeda, K., Balzano, S., Sakurai, A., DeGroot, L.J. and Refetoff, S.:** Screening of nineteen unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone for known point mutations in thyroid hormone receptor β gene and the detection of a new mutation, *J. Clin. Invest.*, **87**: 496~502, 1991.

伊藤 鴨井先生には, T_3 , T_4 が高いにもかかわらず TSH が測定できる症例のあること, その中に TSH 産生腫瘍がいるということ, 或いは, 逆に甲状腺機能の低下する不応症という病気があることを報告していただきました. ちょっと時間が延長しますので, 質問は一応後にさせていただいて, 次の演題に移らせていただきます. 3番目は, 「甲状腺ホルモン自己抗体をもった慢性甲状腺炎」, 第一内科の谷先生お願いします.