

と思いますが、谷先生がお示し頂いた順序で私達の方で手術させて頂いているかと思ひます。最初の頃の症例は、放射線をかかけたということもあって、若干境界が不明瞭なものが多かったように思ひます。とにかく腫瘍だけを取ればよいということでやっておったんですが、それではなかなか正常化しませんでした。最近では腫瘍を取った後、正常の下垂体との間の境界部の被膜様組織を見つけて除去していますが、そうすると内分泌学的に正常化するということがわかってきました。これはホルモン産生腺腫にはほぼ共通していることです。

佐藤 確かにリジン、バゾプレッシン試験とデキサメサゾン 1mg 抑制の併用試験は有用に思ひますが、再発を診断するだけのことなら 0.5mg 抑制試験だけでも可能であると考えています。この点いかがでしょうか。

谷 1.0mg ないし 0.5mg のデキサメサゾン抑制試験だけでも診断は可能かと思ひますが、例えば症例 2 では

1.0mg のデキサメサゾンで血中コルチゾールは抑制されておりますので、早期に再発を診断するにはどうかと思ひます。そこでデキサメサゾン 1.0mg 抑制試験に更にリジンバゾプレッシン刺激試験を併用して反応性の差を拓げようとした訳です。ただし、先生の御指摘のように 0.5mg で抑制したほうが良かったのかも知れません。

黒木 術後の管理は第一内科の先生方をお願いすることが多いのですが、いつごろ再発の有無についてこれらの検査を実施していますでしょうか。

谷 先生方脳外科から第一内科へ転科してくる場合、ほとんどの症例がデキサメサゾンを手術後より投与して、減量しながら転科してきますね。従って、検査するには glucocorticoid 過剰状態の影響がとれてからになりますので、手術後 1ヶ月頃に検査しています。

司会 引き続きまして、TSH 産生腺腫に関して長岡赤十字病院の鴨井先生をお願いしたいと思います。

4) TSH 産生下垂体腺腫

—その現状と問題点—

長岡赤十字病院内科 鴨井久司

TSH-Secreting Pituitary Adenoma

Kyuzi KAMOI

Division of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

The basic and clinical features of reported 83 patients with TSH-secreting pituitary adenoma are reviewed. Most patients had diffuse goiters and thyro-toxicosis, and a few patients euthyroid or hypothyroid state. The levels of blood TSH were varied, but no suppressed levels were observed. Alpha-subunit to TSH molar elevated. GH or PRL levels were not uncommon but were infrequently associated with acromegaly or amenorrhea-galactorrhea. No case of Cushing' disease was reported. Disturbance of visual field was common. Most patients had macroadenoma with chromophobe. Both TSH and GH granules were frequently observed by immunohistochemistry or electron microscope. Treatment of the disorder required pituitary surgery with transsphenoidal and/or frontal approach, irradiation, or both.

Key words: TSH-secreting pituitary adenoma
TSH 産生下垂体腺腫

Reprint requests to: Kyuzi Kamoi, Nagaoka
Red Cross Hospital, Nagaoka, 940, JAPAN.

別刷請求先: 〒940 長岡市日赤町 2-6-1
長岡赤十字病院 鴨井久司

TSH 産生下垂体腺腫は極めて稀であると考えられてきたが、最近、その報告例が増加している。これは本疾患の存在に注目が注がれ、かつ診断技術の進歩によると思われる。そこで、今回は現在までの報告例から TSH 産生下垂体腺腫の概念、診断、治療の現状と問題点について言及したい。

I. 疫 学

本疾患は稀な疾患である。新潟県下におけるホルモン産生下垂体腺腫のなかで TSH 産生下垂体腺腫の頻度は、わずか1例にすぎない¹⁾。1982年 Saeger ら²⁾も564例の下垂体腺腫について生化学的、組織学検討を行い TSH 産生腫瘍と考えられたのはわずか4例(0.71%)であったという。歴史的には1893年に Boyce³⁾がそれらしき症例を報告しており、古くから存在したと思われるが、その存在が明確にされたのは TSH の測定が

なされた1960年の Jailer⁴⁾の報告を嚆矢とする。以後、報告例は、年々、増加し1987年1月までに約83例⁵⁾⁻⁷⁰⁾が報告され、最近では特に本邦での報告例が多く、17例^{1) 13) 28) 35) 43) 55) 56) 59) -61) 63) 65) -70)}が報告されている(図1)。

本邦での報告例は東京地域に一番多いが^{35) 43) 56) 65) 67) 70)}、北は北海道⁶⁰⁾から南は九州地域⁶³⁾まで広く分布している。

甲状腺機能は大部分が亢進を示すが、中には正常も存在し^{2) 35) 43) 44) 60) 68)}、低下もみられる^{16) 20) 33) 39) 54)}(図1)。年齢は14歳⁵³⁾から65歳²³⁾(平均 40 ± 13 歳)までみられ、グレイブス病とは異なり性差(女42名、男40名)はみられない。

II. 病 因

他の下垂体腺腫と同様に病因は不明であるが、類似した発生機序の可能性が想定される。

甲状腺機能低下症にみられる TSH 下垂体腺腫では長期にわたる TSH 産生刺激が腫瘍化を招いた可能性がある。Furth⁷¹⁾らはマウスに放射性ヨードで甲状腺機能低下症を作り、下垂体に嫌色素性腺腫を発生させた。しかし、甲状腺機能亢進症を伴った TSH 産生下垂体腺腫でも同じ機序で発生する証拠は得られていない。

甲状腺機能低下が TRH を刺激して TSH 産生細胞の腫瘍化を促進させ得る可能性は検討に値するものである。このような発生機序は PRL, GH 産生下垂体腺腫で多くの検討がなされている⁷²⁾⁻⁷³⁾。甲状腺機能亢進症を伴った TSH 産生下垂体腫瘍で最初の TRH 検討を試みたのは Lamberg ら⁴⁹⁾であるが、TRH の過剰分泌を認めていない。一方、著者ら^{1) 61)}は TRH の過剰分泌を認め、それがドーパミン分泌の異常による症例を報告した。最近、伴ら⁷⁰⁾も TRH は甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず正常であった症例を報告している。グレイブス病では TRH は測定感度以下に抑制されるのが一般であり、TRH 分泌の異常と本疾患の因果関係は今後積極的に詳細な検討を要すると思われる。

また本例が GH と PRL 産生腫瘍に合併することが多いことと、逆に本症例に非機能性の GH, PRL 分泌を認めることが多いことは興味深いことである。Beck-Peccoz ら⁶⁴⁾は末端肥大症と TSH 産生下垂体腺腫を合併した摘出腫瘍の詳細な組織学的検討を行い、TSH と GH は同一細胞から産生されていることを報告し、山本ら⁶⁹⁾は末端肥大症と甲状腺機能亢進症を呈した下垂体腺腫の単離細胞を灌流し、その灌流液中の

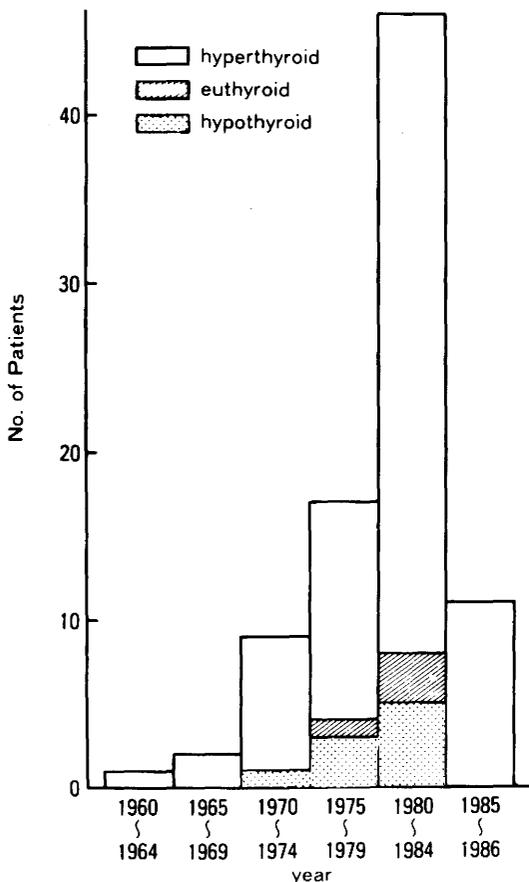


図 1

表1 TSH産生下垂体腺腫の臨床所見

	症例数 (%)
甲状腺機能亢進症状	66/83 (80)
" 正常	7/83 (8)
低下症状	10/83 (12)
甲状腺肥大	51/73 (70)
眼球突出	7/74 (9)
視野異常	30/79 (38)
末端肥大症	20/83 (24)
無月経	9/83 (11)
汎下垂体機能低下症	1/83 (1)
高身長	1/83 (1)

表2 TSH産生下垂体腺腫の検査所見

	症例数 (%)
甲状腺ホルモン高値	66/83 (80)
正常値	7/83 (8)
低値	10/83 (12)
血中TSH高値	62/82 (76)
正常値	20/82 (24)
低値	0/82 (0)
TRH刺激に無反応	26/54 (48)
反応	28/54 (52)
抗甲状腺剤による上昇	82/83 (99)
無反応	1/83 (1)
ドーパミンによる抑制	8/25 (32)
糖質ステロイドの抑制	9/14 (64)
血中 α TSH高値	19/20 (99)
血中GH高値	20/83 (24)
血中PRL高値	11/83 (13)

TSHがGRFで刺激され、somatostatinで抑制されたと報告している。GHとPRLはその構造が似ていることから末端肥大症にPRLの合併が多いことは推定されよう。しかし、TSHはGHとの構造の類似性はみられない。しかるに、Fiddesら⁷⁴⁾はTSHの α サブユニットの遺伝子の塩基配列の5'-端の非翻訳領域にGHのそれと類似した塩基配列が見られることを発表している。この類似遺伝子が腫瘍化の過程で両者を産生するであろう。今後、さらに解明すべき課題である。その下垂体ホルモン産生ではFSHがCraviotoら³³⁾、小出ら⁴³⁾、Fatourechiら⁵⁴⁾、玉木ら⁵⁹⁾により報告されているのみで、TSHがFSH、LHと共通の α サブユニットを有するにもかかわらず少ない点は今後の解明が必要であろう。

III. 病態生理

甲状腺機能亢進を伴う本疾患でのTSH分泌は自律性があると思われる。しかし、甲状腺ホルモンの抑制を不完全ではあるが受けており、抗甲状腺剤の投与で甲状腺ホルモンの低下を招くと増加し、過剰の甲状腺剤投与で抑制される。更に、糖質ステロイドにも非腫瘍性と同様に抑制を受け、一部の症例ではドーパミンの抑制も受けている。TRHとの関与については未だ明らかでない。大部分の症例は外因性のTRHに反応しないが、中には反応を示すものも見られる(表2)。内因性のTRHは1例⁴⁹⁾は低値、2例^{61) 70)}は高値であったと報告されている。今後の解明が必要である。

本疾患で最も特徴的なことはTSHのサブユニットの分泌動態である。Liaoら⁷⁵⁾により発見されたTSHの α 型と β 型の分泌動態はKouridesら¹⁹⁾により解明された。すなわちTSH産生下垂体腺腫では α 型が増

加し、 β 型は変化せず、非腫瘍性とは著しく異なる。非腫瘍性では β 型が増加し、 α 型が減少する。これらの変化はmRNAの遺伝子レベルで調節されている⁷⁶⁾ことから、下垂体腺腫においてもmRNAの関与が推察される。

分泌されたTSHの大部分は生物活性を有し、甲状腺細胞を過剰刺激し肥大を起し、かつ機能亢進症状を発生させる。しかし、一部には生物活性を有しないものも存在し、甲状腺機能は正常ないし、低下がみられる。

IV. 臨床症状

83例の臨床症状を表1に示した。大部分の症例は甲状腺機能亢進症状を呈する。甲状腺肥大もみられるが、グレイブス病ほど著明ではない。一部には眼球突出^{4) 9) 27) 37) 55) 70)}もみられ、腫瘍の眼窩内浸潤による症例³⁷⁾もみられる。まれであるがグレイブス病を併発することもある^{8) 11) 12) 28) 31) 53) 55) 61) 68)}。そしてこれらの症状は抗甲状腺剤、放射性ヨード治療、甲状腺全摘などの種々の治療にもかかわらず難治性であり、やがて視野異常、頭痛など下垂体局所症状を伴うことが多い。また、一部にはこれらの症状の他に末端肥大^{2) 5) 9) 13) 19) 25) 34) 36) 38) 42) 47) 49) 56) 58) 64) 69)}、無月経、乳汁ろ出^{15) 29) 30) 52) 57) 61) 67)}などのGH、PRL産生下垂体腫瘍の症状を伴う。gonadotropinを産生していた2例^{43) 59)}は腫瘍による下垂体局所症状のみであり、クッシング病の合併例の報告はみられない。

甲状腺機能正常例および低下症例は他のホルモン分泌過剰ないし逆の低下症状と下垂体局所症状で発見されている。

V. 検査成績

主たる検査成績を表2に示した。大部分は甲状腺ホルモンは高値である。正常も一部にはみられ、低値も存在する。血中 TSH は正常から著しく高値までみられ、低値の報告例はない(図2)。甲状腺ホルモンの増加例では TSH 値は TRH 刺激に対して無反応例^{10) 14) 15) 17) 19) 21) 22) 25) 27) 28) 45) 47) 48) 51) 53) 56) 57) 59) 61) 64) -69)}と反応例^{11) 13) 26) 32) 34) 35) 37) 41) 49) 50) 52) 53) 55) 58) 60) 67) 68) 70)}が見られ、 α -TSH^{19) 21) 25) 26) 29) 36) 38) 45) 47) 49) 52) 53) 60) -62) 65) 64) 68) 70)}はすべて高値である。糖質コルチコイドには抑制される。甲状腺ホルモンには一部抑制がみられ、ドーパミンにも一部抑制がみられる。一部に

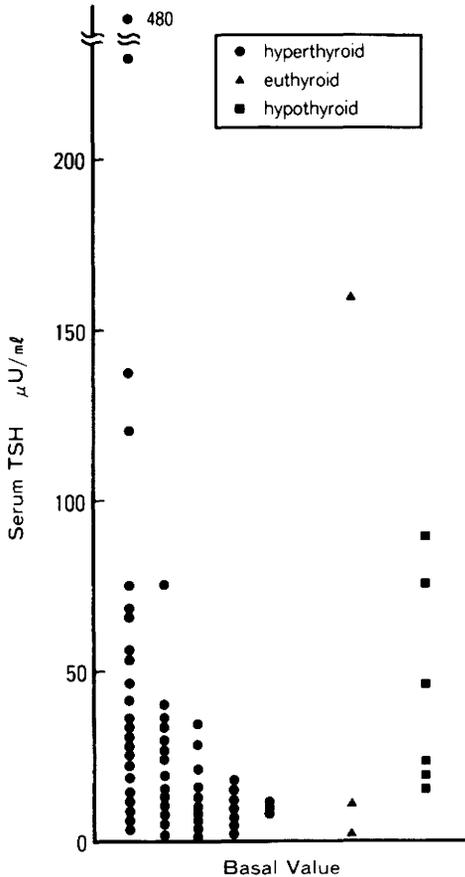


図 2

表3 TSH 産生下垂体腺腫の大きさ

	症例数 (%)
	79
macroadenoma	68 (86)
microadenoma	10 (13)

表4 TSH 産生下垂体腺腫の組織所見

	症例数 (%)
光顕 (63例)	
嫌色素性	49 (78)
混合性	13 (21)
電顕 (36例)	
TSH 分泌顆粒	36 (100)
GH 分泌顆粒	6 (17)
PRL 分泌顆粒	1 (3)
免疫組織化学 (46例)	
TSH 分泌顆粒	40 (87)
GH 分泌顆粒	17 (37)
PRL 分泌顆粒	7 (15)
FSH 分泌顆粒	6 (13)
LH 分泌顆粒	2 (4)
ACTH 分泌顆粒	1 (2)

は抗甲状腺抗体も認められる。GH, PRL, FSH の高値もみられるが、ACTH の高値は報告されていない。

トルコ鞍X線撮影, Polytomography, CT スキャンの所見は大部分は鞍上進展を伴う macroadenoma であり, microadenoma^{30) 48) 50) 53) 55) 60) 63) 67) 68)}は少ない(表3)。Empty sella の1例⁵¹⁾も報告されている。

下垂体腺腫の大部分は嫌色素性であり、一部には混合性^{2) 14) 15) 33) 34) 41) 47) 54) 58) 61) 63)}もみられ、好酸性が2例^{49) 68)}報告されている。電子顕微鏡では良く発達した golgi 体と辺縁に散在する50~150nm と比較的小さい顆粒が多数存在するのが特徴である^{13) 15) 18) -20) 22) 23) 26) 28) 29) 31) -33) 37) 41) 42) 44) 46) -48) 50) 52) 53) 56) 57) 62) 64) 67) 68) 70)}。免疫組織化学検査では細胞質内に TSH 抗体との反応物がみられ、一部の症例では GH^{2) 26) 33) 34) 41) 44) 47) 49) 52) 56) 61) 63) 64) 67) -69)}, PRL^{2) 15) 18) 26) 41) 57) 63)}, FSH^{33) 54) 59)}, LH^{33) 68)} ACTH²⁶⁾なども同定されている(表4)。

VI. 診 断

診断の糸口は大きく二つに分けられる。

一つは血中 TSH 値であり、もう一つは下垂体局所症状である。その発見過程を表 5 に示した。甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず血中 TSH 値が完全に抑制されていない時は本疾患の疑いが濃厚である。しかし、ここで注意すべき点は現在ルーチンに利用されている TSH の測定法が免疫学的方法であることである。通常は TSH の生物学的活性と免疫学的活性の間に相関が見られる。しかし、最近の生化学的分析によれば異常 TSH 分子の存在が報告されている。この中には免疫学的活性のみが強いものもあり、当然 TSH 値は高くなる。また、TSH に対する自己抗体が存在することもあり、この時も当然 TSH 値は高くなる。特に自己抗体が存在する時は注意を要する。著者らが経験した症例¹⁾⁷⁷⁾は 27 歳の男性で甲状腺ホルモンが高いにもかかわらず二抗体法によるラザオイムアッセイでは血中 TSH が著しく高値で、画像診断で下垂体腫瘍が疑われ、経蝶骨法による下垂体摘出を行った。しかし、摘出した腫瘍は細胞成分のない非腺腫であった。摘出後も甲状腺機能および血中 TSH の改善はみられず、種々の検索の結果、TSH の自己抗体が見出された。この症例はグレイブス病であったと思われる。この症例のように TSH が高値であってもそれが測定上によるものであるか否かを最初に見分ける必要がある。次に本当に TSH が高くても非腫瘍性の TSH 産生過剰症との鑑別が必要である。非腫瘍性の TSH 産生過剰症は表 6¹⁾ に示した如く種々の原因で生じる。著者ら経験した全身性の甲状腺ホルモン不応症の 1 例⁷⁸⁾は 5 歳の女兒で甲状腺ホルモンも TSH も高値であった。従って、TSH 産生下垂体腺腫が疑われたが、画像診断でも腫瘍の存在は確定できず、甲状腺機能亢進症状を伴わないで甲状腺剤により TSH は抑制された。従って、TSH 産生下垂体腺腫は否定された。この場合は下垂体 TSH 分泌細胞に対する甲状腺ホルモンの作用が低下しているためネガティブフィードバックが不十分で TSH が高値を示し、さらに全身細胞に対する作用低下のため代償的に甲状腺ホルモンが高値を示しているにすぎない。このように甲状腺ホルモンと TSH が高くても TSH 産生下垂体腺腫とは診断出来ない。このような鑑別のために Kourides ら¹⁹⁾は TSH の α サブユニットの有用性を見出した。現在報告されているすべての TSH 産生下垂体腺腫はこの α 型が高値である。上述した自己抗体を有する症例はこの α 型は低値であった。ここで、著者らが経験した TSH 産生下垂体腺腫の症例¹⁾⁶¹⁾は 46 歳の女性で術前は甲状腺ホルモン、TSH およびその α 型

表 5 発見過程

1. 下垂体局所症状ないし TSH 以外の下垂体ホルモンの分泌異常による症状：
視野異常、無月経、末端肥大
2. 甲状腺機能亢進症の経過中：
種々の治療に対して抵抗性あるいは (1) の症状の出現
3. 甲状腺機能低下症の経過中 (1) の症状の出現

表 6 TSH 分泌過剰症

- A) TSH 産生腫瘍
 - a) 下垂体腫瘍
 - 1) 生物学的活性 TSH の産生
 - 2) 生物学的不活性 TSH の産生
 - b) 異所性産生腫瘍
- B) 非腫瘍性 TSH 分泌過剰症
 - a) 甲状腺ホルモン不応症
 - 1) 全身性
 - 2) 下垂体限局性
 - b) TSH 分泌促進物質の過剰
 - 1) TRH 分泌過剰
 - 2) その他
 - c) 乳児期の一過性高 TSH 血症

表 7 診断方法

1. TSH の分泌異常
TSH 産生過剰症：
非腫瘍性との鑑別 - α TSH の測定
2. 下垂体腫瘍
ホルモン検査
眼科的検査：視野異常
画像検査
3. 疑確定診断
臨床的に下垂体腺腫の摘出あるいは放射線、薬物治療により、臨床症状の改善および TSH および α TSH の分泌低下が認められる。

いずれも高値であり、腫瘍摘出後はいずれも低下した。腺腫は嫌色素性と好酸性の混合型であり、酵素抗体法で TSH と GH が同定された。従って、 α 型の測定は診断には不可欠である (表 7)。

次には他のホルモン産生下垂体腺腫と同様に下垂体局所症状の把握が重要である。これらの症状ないし甲状腺ホルモン、TSH およびその α 型が高値であれば一連の

神経放射線学的画像診断が必要である。最近、極めて興味ある症例が報告された。28歳の女性で甲状腺機能亢進症と TSH およびその α 型が高値でありながら、画像診断上、長期にわたり腫瘍の存在が確定し得ず8年後に腫瘍が顕性化し、TSH 産生下垂体腺腫を摘出し得た症例⁷⁰⁾である。この間、患者は抗甲状腺剤、甲状腺亜全摘、放射性ヨード治療を受けており、これらの重い浸襲を考慮すれば、上記の生化学的検査所見を満たした時に、腫瘍の存在が確認できなくても下垂体摘除を試みる必要がありそうであり、今後さらに検討すべき課題である。

甲状腺機能低下症ではトルコ鞍X線撮影をとっておく必要がある。しかし、下垂体は二次的な過形成を伴い、甲状腺剤の補充で改善することから、例え腫大所見があっても甲状腺剤で加療後に再検して判断すべきである。

確定診断は摘出腫瘍の種々の検索により初めて可能であるが、治療後に臨床症状、甲状腺ホルモン、TSH およびその α 型などの改善がみられればほぼ間違いない。最終確定診断のためには摘出腫瘍の TSH 含量の測定およびその生化学的分析、光学的顕微鏡および電子顕微鏡さらに免疫組織化学による形態学的検索が有用である。

酵素抗体に使用する TSH 抗体は α 型であると他の糖蛋白ホルモンである LH, FSH などと交差反応を示すことから、 β 型の TSH 抗体を使用すると良い。今後、モノクローナル抗体による特異性の高い抗体が開発されるであろう。

また、将来は組織培養での成績が有力な診断根拠となり得るかもしれない。さらに、DNA⁴⁶⁾、mRNA 分析も役にたつであろう。

VII. 治 療

表8に78例の治療方法を示した。大部分は下垂体摘除を受けているが、完全摘出例は少なく再手術を受けることが多い。また術後、放射線照射を行う症例^{5) 7) 10) 11) 19) - 21) 27) 29) 31) 37) 41) - 43) 47) 49) 53) 56) 58) 60) 68) 69)} も多い。なかには下垂体摘除、放射線照射および薬物の三者併用^{13) 38) 42) 58) 56)} もみられる。放射線照射単独例^{4) 9) 25) 45)} も見られ、薬物のみで寛解した症例⁵⁵⁾ も報告されている。

手術方法は take out 経蝶骨法が39例^{2) 14) 15) 20) 27) - 30) 35) 38) - 42) 44) 46) - 50) 52) 53) 56) - 61) 63) 64) 67) 68) 70)} と多い。が経前頭骨直達法も25例^{5) 6) 7) 10) - 13) 16) 18) 19) 21) - 24) 26) 31) 32) 34) 37) 42) 43) 54) 62) 65) 69)} と少なくはなく、両者併用⁶⁹⁾ みられる。この傾向は経蝶骨法が発達した現在でもみられることから発見時の腫瘍がいかにか大きいかを示し

表8 治 療 方 法

	症例数 (%)
	78
単独療法	
下垂体摘除	37 (47)
放射線照射	4 (5)
薬物	1 (1)
併用療法	
下垂体摘除+放射線照射	28 (36)
下垂体摘除+放射線照射+薬物	5 (6)

ている。

術前には甲状腺機能をコントロールしておく必要がある。そのために機能亢進症では抗甲状腺剤の投与がなされているが効果は乏しい。著者らの経験からでは糖質ステロイドの大量投与が良いと思われるが、無効の症例や耐糖能障害を合併していることもあり注意を要する。ドーパミンの抑制効果が強い場合にはプロモクリプチンを使用するのも一助であろう。

低下症では甲状腺剤の補充療法が不可欠である。

VIII. 予 後

microadenoma で摘出できた症例は寛解しているが、macroadenoma の症例は再発しやすい。甲状腺機能亢進症例は腺腫を摘出できてもグレイブス病を併発していることがあるから長期にわたって経過観察が必要である。

ま と め

TSH 産生下垂体腺腫の報告例83症例を中心としてその診断と治療上の問題点を述べた。今後の課題はその病因の解明と早期の microadenoma の時点で発見し、治療することである。

参 考 文 献

- 1) 鴨井久司, 石川 忍, 荒井奥弘, 佐藤 宏, 横山元晴, 田中隆一: 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌過剰症, 新潟県医師会報, No. 1: 1~9, 1983.
- 2) Saeger, W. and Lüdecke, D.K.: Pituitary adenomas with hyperfunction of TSH. Frequency, histological classification, immunocytochemistry and ultrastructure, Virchows Arch., 394: 255~267, 1982.

- 3) **Boyce, R. and Beadles, C.F.:** Enlargement of the hypophysis cerebri in myxoedema; with remarks upon hypertrophy of the hypophysis, associated with changes in the thyroid body, *J. Pathol. Bacteriol.*, **1**: 223~239, 1893.
- 4) **Jailer, J.W. and Holub, D.A.:** Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm, *Amer. Med.*, **28**: 497~500, 1960.
- 5) **Lamberg, B.-A., Ripatti, J., Gordin, A., Juunstila, H., Sivula, and Björkstén G. af.:** Chromophobe pituitary adenoma with acromegaly and TSH-induced hyperthyroidism associated with parathyroid adenoma, *Acta Endocr.*, **60**: 157~172, 1969.
- 6) **Linquette, M., Herlant, M., Fossati, P., May, J.-P., Decoulx, M. and Fourlinnie, J.-C.:** Hypophyseal adenoma with thyrotropic cells and hyperthyroidism, *Ann. Endocr. (Paris)*, **30**: 731~740, 1969.
- 7) **Hamilton, C.R.Jr., Adams, L.C. and Maloof, F.:** Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma, *New Engl. J. Med.*, **283**: 1077~1080, 1970.
- 8) **Faglia, G., Ferrari, G., Neri, V., Beck-Pecoz, P., Ambrosi, B. and Valentini, F.:** High plasma thyrotropin levels in two patients with pituitary tumour, *Acta Endocr.*, **69**: 649~658, 1972.
- 9) **Hamilton, Jr., C.R. and Maloof, F.:** Acromegaly and toxic goiter. Cure of the hyperthyroidism and acromegaly by proton-beam partial hypophysectomy, *J. Clin. Endocr. Metab.*, **35**: 659~664, 1972.
- 10) **Hrubesch, M., Böckel, M., Vosberg, K., Wagner, H., Hauss, H. and Hauss, W.H.:** Hypothyreosedurch TSH-produzierendes chromophobes hypophysenadenoma, *Ges. Inn. Med.*, **78**: 1529~1532, 1972.
- 11) **Mornex, R., Tommasi, M., Cure, M., Farcot, J., Orgiazzi, J. and Rousset, B.:** Hyperthyroidism combined with hypopituitarism during the development of a TSH secreting hypo-physeal tumour, *Ann. Endocr. (Paris)*, **33**: 390~396, 1972.
- 12) **O' Donnell, J., Hadden, D.R., Weaver, J.A. and Montgomery, D.A.D.:** Thyrotoxicosis recurring after surgical removal of a thyrotropin-secreting pituitary tumour, *Proc. Roy. Soc. Med.* **66**: 441~442, 1973.
- 13) **出村黎子, 斎藤慎太郎, 桜田俊郎, 岩淵 隆, 福田多禾男:** TSH 過剰分泌による甲状腺亢進症を伴った Acromegaly, *医学の歩み*, **84**: 637~648, 1973.
- 14) **Baylis, P.H.:** Case of hyperthyroidism due to a chromophobe adenoma, *Clin. Endocr.*, **5**: 145~150, 1976.
- 15) **Horn, K., Erhardt, F., Fahlbusch, R., Pickardt, C.R., v. Werder, K. and Scriba, P.C.:** Recurrent goiter, hyperthyroidism, galactorrhoea and amenorrhoea due to a thyrotropin and prolactin-producing pituitary tumor, *J. Clin. Endocr.*, **43**: 137~143, 1976.
- 16) **Leong, A.S.T., Chawla J.C. and Teh, E.-C.:** Pituitary thyrotropic tumour secondary to long-standing primary hypothyroidism, *Path. Europ.*, **11**: 49~55, 1976.
- 17) **Reschini, E., Giustina, G., Cantalamessa, L. and Peracchi, M.:** Hyperthyroidism with elevated plasma TSH levels and pituitary tumor: Study with somatostatin, *J. Clin. Endocr. Metab.*, **43**: 924~927, 1976.
- 18) **Duello, T. and Halmi, N.S.:** Pituitary adenoma producing thyrotropin and prolactin, *Virchows Arch.*, **376**: 255~265, 1977.
- 19) **Kourides, I.A., Ridgway, E.C., Weintraub, B.D., Bigos, S.T., Gershengorn, M.C. and Mallof, F.:** Thyrotropin-induced hyperthyroidism: Use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors, *J. Clin. Endocr. Metab.*, **45**: 534~543, 1977.
- 20) **Samaan, N.A., Osborne B.M., Kackay, B., Leavens, M.E., Duello, T.M. and Halmi N.**

- S.: Endocrine and morphologic studies of pituitary adenomas secondary to primary hypothyroidism, *J. Clin. Endocr. Metab.*, **45**: 903~911, 1977.
- 21) Tolis, G., Bird, C., Bertrand, G. and Ezrin, C.: Pituitary hyperthyroidism. Case report and review of the literature, *Amer. J. Med.*, **64**: 177~181, 1978.
- 22) Afrasiabi, A., Valenta, L. and Gwinup, G.: A TSH secreting pituitary tumour causing hyperthyroidism: Presentation of a case and review of the literature, *Acta Endocr.*, **92**: 448~454, 1979.
- 23) Capella, C., Usellini, L., Frigerio, B., Buffa, R., Fontana, P. and Solcia, E.: Argyrophil pituitary tumors showing TSH cells or small granule cells, or small granule cells, *Virchows Arch.*, **381**: 295~312, 1979.
- 24) Robert, F.: Electron microscopy of human pituitary tumors, in *Clinical management of pituitary disorders*, (Tindall, G.T. and Collins, W. F., eds), pp. 113~131, Raven Press, (New York), 1979.
- 25) Smallridge, R.C., Watofsky, L. and Dimond, R.C.: Inappropriate secretion of thyrotropin: discordance between the suppressive effects of corticosteroids and thyroid hormone, *J. Clin. Endocr. Metab.*, **48**: 700~705, 1979.
- 26) Waldhäusel, W., Bratusch-Marrain, P., Nowotny, P., Büchler, M., Forssman, W-G., Lujf, A. and Schuster H.: Secondary hyperthyroidism due to thyrotropin hypersecretion: Study of pituitary tumor morphology and thyrotropin chemistry and release, *J. Endocr. Metab.*, **49**: 879~887, 1979.
- 27) Werner, S.: Human pituitary adenomas with hypersecretion of TSH and Prolactin, *Horm. Metab. Res.*, **11**: 452~453, 1979.
- 28) Auzukizawa, M., Morimoto, S., Miyai, K., Yabu, Y., Amino, N., Kuma, K. and Kumahara, Y.: TSH-producing pituitary adenoma associated with Graves' disease, *Thyroid Research VIII*, (Stockigt, J. R. and Nagataki, S., eds), pp. 645, Australian Academy of Science, (Camberra), 1980.
- 29) Benoit, R., Pearson-Murphy, B.E., Robert, F., Marcovitz, S., Hardy, J., Tsoukas, G. and Gardiner, R. J.: Hyperthyroidism due to a pituitary TSH secreting tumour with amenorrhoea - galactorrhoea. *Clin. Endocr.*, **12**: 11~19, 1980.
- 30) Barbaro, A., De Marinis, L., Anile C and Maria G.: Normal pituitary function and reserve after selective transsphenoidal removal of a thyrotropin-producing pituitary adenoma, *Metabolism*, **29**: 739~744, 1980.
- 31) Katz, M., Gregerman R.I., Horvath, E., Kovacs, K. and Ezrin, C.: Thyrotropin cell adenoma of the human pituitary gland associated with primary hypo-thyroidism: clinical and morphological features, *Acta Endocrin.* **95**: 41~48, 1980.
- 32) Salti, I.B., Nuwayri-Salti, N., Bergman, R. A., Nassar, S.I., Muakkasah, K.F. and Fakhari-Sahli, I.: Thyrotropin secreting pituitary tumours; a case of hyperthyroidism, *J. Neuro. Neurosurg, Psychiat.*, **43**: 1141~1145, 1980.
- 33) Cravioto, H., Fukaya, T., Zimmerman, E.A., Keinberg, D.L. and Flamm, E.S.: Immunohistochemical and electron-microscopic studies of functional and non-functional pituitary adenomas including one TSH secreting tumor in a thyrotoxic patient, *Acta Neuropath.*, **53**: 281~292, 1981.
- 34) Meinders, A.E., Willekens, F.L.A., Barends, A.E., Seevinck, J. and Neuwenhuizen Kruseman, A.C.: Acromegaly and thyrotoxicosis induced by a GH-and TSH-producing pituitary tumour which also contained prolactin, *Neth. J. Med.*, **24**: 136~144, 1981.
- 35) 小河めぐみ, 高野加寿恵, 対馬敏夫, 鎮目和夫: TSH 産生下垂体腫瘍の一例, *ホルモンと臨床*, **29**: 525~533, 1981.
- 36) Weintraub, B.D., Gershengorn, M.C., Kourides, I.A. and Fein, H.: Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone,

- Ann. Intern. Med., 95: 339~351, 1981.
- 37) Yovos, J.G., Falko, J.M., O'Doriso, M., Marekey, W.R., Cataland, S. and Capen, C.C.: Thyrotoxicosis and a thyrotropin-secreting pituitary tumor causing unilateral exophthalmos, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 53: 338~343, 1981.
- 38) Coculescu, M., Pop, A., Constantinovici, A. L., Oprescu, M., Temeli, E. and Mariescu, I.: Mixed TSH- and HGH-secreting pituitary adenoma, *Rev. Roum. Med. Endocr.*, 20: 209~216, 1982.
- 39) Dickstein, G. and Barzilai, D.: Hyperthyroidism secondary to biologically inactive thyroid-stimulating hormone secretion by a pituitary chromophobe adenoma, *Arch Intern. Med.*, 142: 1544~1545, 1982.
- 40) Filetti, S., Rapoport, B., Aron, D.C., Greenspan, F.C., Wilson, C.B. and Fraser, W.: TSH and TSH subunit producing by human thyrotropin tumor cells in monolayer culture. *Acta Endocr*, 99: 224~231, 1982.
- 41) Gharib, H., Carpenter, P.C., Scheithauer, B.W. and Service, F.J.: The spectrum of inappropriate pituitary thyrotropin secretion associated with hyperthyroidism, *Mayo Clin. Proc.*, 57: 556~563, 1982.
- 42) Hill, S.T., Falko, J.M., Wilson, C.B. and Hunt, W.E.: Thyrotropin-producing pituitary adenoma, *J. Neurosurg.*, 57: 515~519, 1982.
- 43) Koide, Y., Kugai, N., Kimura, S., Fujita, T., Kameyama, T., Azukizawa, M., Ogata, E., Tomono, Y. and Yamashita, K.: A case of pituitary adenoma with possible simultaneous secretion of thyrotropin and follicle-stimulating hormone, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 54: 397~403, 1982.
- 44) Kovacs, K., Horvath, E., Ezrin, C. and Weiss, M.H.: Adenoma of the human pituitary producing growth hormone and thyrotropin, *Virchows Arch.*, 395: 59~68, 1982.
- 45) Smith, C.E., Smallridge, R. C., Diamond, R. C. and Wartofsky, L.: Hyperthyroidism due to a thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Arch. Intern. Med.*, 142: 1709~1711, 1982.
- 46) Anniko, M., Tribukait, B., Werner, S. and Wersäll, J.: TSH-secreting pituitary tumor, *Arch. Otorinolaryngol.*, 238: 135~142, 1983.
- 47) Carlson, H.E., Linfoot, J.A., Braunstein, G.D., Kovacs, K. and Young, R.T.: Hyperthyroidism and acromegaly due to a thyrotropin- and growth hormone-secreting pituitary tumor, lack of hormonal response to bromocriptine, *Amer. J. Med.*, 74: 915~923, 1983.
- 48) Kellet, H.A., Wyllie, A.H., Dale, B.A.B., Best, J.J.K. and Toft, A.D.: Hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting microadenoma, *Clin Endocr.*, 19: 57~65, 1983.
- 49) Lamberg, B.A., Pelkonen, R., Gordin, A., Haltia, M., Wahlström, T., Paetau, A. and Leppäluoto, J.: Hyperthyroidism and acromegaly caused by a pituitary TSH- and GH-secreting tumour, *Acta Endocr.*, 103: 7~14, 1983.
- 50) Mashiter, K.V., Noorden, S., Fahlbush, R. Fill, H. and Skrabal, K.: Hyperthyroidism due to a TSH-secreting pituitary adenoma: case report, treatment and evidence for adenoma TSH by morphological and cell culture studies. *Clin. Endocr.*, 18: 473~483, 1983.
- 51) Pino, J.A., Pittman, C.S. and Kennedy, P.L.: Hyperthyroidism, *Arch. Intern. Med.* (letter), 143: 1280~1282, 1983.
- 52) Chanson, P., Orgiazzi, J., Derome, P.J., Bression, D., Jedynak, C.P., Trouillas, J., Legentil, P., Racadot, J. and Peillon, F.: Paradoxical response of thyrotropin to L-dopa and presence of dopaminergic receptors in a thyrotropin-secreting pituitary adenoma, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 59: 542~546, 1984.
- 53) Ehmann, C., Krauss, D.S. and Kahn, C.B.: Pituitary hyperthyroidism: Report of three cases, *Rhode Island Med. J.*, 67: 443~447, 1984.
- 54) Fatourechi, V., Garib, H., Scheithauer,

- B.W., Meybody, N.A. and Garib, M.: Pituitary thyrotropic adenoma associated with congenital hypothyroidism, *Amer. J. Med.*, **76**: 725~728, 1984.
- 55) 橋爪潔志, 小林睦博, 古谷雅宣, 山田隆司: 甲状腺機能亢進症を呈し, bromocriptinine が奏効した TSH 産生下垂体腫瘍の1例, *内科*, **54**: 959~961, 1984.
- 56) 石原明夫, 奈須 一, 裨田正志, 佐生 隆, 塩川優一, 鈴木活水, 野上靖雄, 石川 博, 有輪六朗: TSH, GH の分泌を証明し得た下垂体腫瘍, in *Functioning pituitary adenoma, Proceedings of the fourth workshop on pituitary tumor*, Osaka, (Uozumi, T. and Sakoda, K. eds), pp. 139~144, (東京), 1984.
- 57) Jaquet, P., Hassoun, J., Delori, P., Gunz, G., Grisoli, F. and Weintraub, B.D.: A human pituitary adenoma secreting thyrotropin and prolactin: Immunohistochemical, biochemical, and cell culture studies, *J. Clin. Endocr. Metab.*, **59**: 817~824, 1984.
- 58) Lamberts, S., Oosterom, R., Verleun, T., Krenning, E.P. and Assies, H.: Regulation of hormone release by cultured cells from as thyrotropin-growth hormone secreting pituitary tumor. Direct inhibiting effects of 3, 5, 3'-triiodothyronine and dexamethasone on thyrotropin secretion, *J. Endocr. Invest.*, **7**: 313~317, 1984.
- 59) 玉木紀彦, 山下英行, 住吉弘充, 白滝邦雄, 松本悟, 千原和夫, 吉本祥生, 岡田 聡: Thyroid stimulating hormone (TSH) 産生下垂体腺腫, in *Functioning pituitary adenoma, Proceedings of the fourth workshop on pituitary tumor*, Osaka. (Uozumi, T. and Sakoda, K. eds), pp. 123~131, (東京), 1984.
- 60) 秋川和聖, 中川光二, 久保光正, 松原三八夫, 野口和哉, 鈴木邦治, 中川昌一: Thyroid stimulating hormone (TSH) 産生下垂体腫瘍の1例, *日内会誌*, **74**: 314~321, 1985.
- 61) Kamoi, K., Mitsuma, T., Sato, H., Yokayama, M., Washiyama, K., Tanaka, R., Arai, O., Takasu, N. and Yamada, T.: Hyperthyroidism caused by a pituitary thyrotropin secreting tumour with excessive secretion of thyrotrophin-releasing hormone and subsequently followed by Graves' disease in a middle-aged woman, *Acta Endocr.*, **110**: 373~382, 1985.
- 62) Spada, A., Basseti, M., Martino, E., Giannattasio, G., Beck-Peccoz, P., Satorio, A., Vallar, L., Baschieri, L., Pinchera, A. and Faglia, G.: In vitro studies on TSH secreting and adenylate cyclase activity in a human TSH-secreting pituitary adenoma. Effects of somatostatin and dopamine, *J. Endocr. Invest.*, **8**: 193~198, 1985.
- 63) 浅井順子, 栗林忠信, 大郷勝三, 松倉 茂: TSH 産生下垂体腫瘍の1例, *日内分泌会誌 (増刊号)*, **62**: 952, 1986.
- 64) Beck-Peccoz, P., Plscitelli, G., Amr, S., Ballabio, M., Bassetti, M., Giannattasio, G., Spada, A., Nissim, M., Weintraub, B.D. and Faglia, G.: Endocrine, biochemical, and morphological studies of a pituitary adenoma secreting growth hormone, thyrotropin (TSH), and α -subunit: Evidence for secretion of TSH with increased bioactivity, *J. Clin. Endocr. Metab.*, **62**: 704~711, 1986.
- 65) 池内 聡, 真田祥一, 小川武希, 菊池哲郎, 伊藤邦彦, 慮 在徳: TSH 産生下垂体腺腫の1例, 第5回下垂体腫瘍 Workshop (抄録), p. 28, 1986.
- 66) 坂口哲章, 高田一太郎, 斎藤 有, 金森 晃, 阿部好文, 矢島義忠, 諏訪知益, 大和田隆, 宮崎宏道: TSH 産生下垂体腫瘍の1例, 第5回下垂体腫瘍 Workshop (抄録), p. 29, 1986.
- 67) 瀬田 孝, 吉光康平, 三輪梅夫, 大家他喜雄, 木村明, 石黒修三, 久保田紀彦: TSH 産生下垂体腫瘍の1例, *日内分泌会誌 (増刊号)*, **62**: 952, 1986.
- 68) 梅津博道, 関谷次朗, 相羽 正, 紫芝良昌: TSH-LH 産生下垂体腺腫の1例, 第5回下垂体腫瘍 Workshop (抄録), p. 31, 1986.
- 69) 山本直人, 桑山明夫, 景山直樹, 山内一征, 田中博志, 高槻健介, 富田明夫: 末端肥大症と甲状腺機能亢進症を呈した下垂体腺腫の1例, in *Current topics on pituitary adenomas, Proceeding of the fifth workshop on pituitary tumors*, (Takakura, K. and Teramoto, A. eds), pp.

- 175~179, (東京), 1986.
- 70) 伴 良雄, 九島健二, 原 秀雄, 長倉穂積, 梅原正宏, 新谷博一, 小豆沢瑞夫, 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.
- 71) Furth, J.: Morphologic changes associated with thyrotropin secreting pituitary tumors, *J. Pathol.*, **30**: 421~463, 1954.
- 72) Kamoi, K., Tsuchida, I., Sato, H., Tanaka, R., Ishiguro, T., Kaneko, K., Iwasaki, Y. and Shibata, A.: Comparison of the responses in the nomifensine test with hyperprolactinemia due to prolactin-secreting pituitary tumors, *J. Clin. Endocr. Metab.*, **53**: 1285~1287, 1981.
- 73) Frohman, A.L.: Diseases of the anterior pituitary, in *Endocrinology and Metabolism*, (Feldig, P., Baxter, J.D., Broadus, A.E. and Frohman, L.A., eds), pp.151~231, McGraw-Hill Book Company (New York), 1981.
- 74) Fiddes, J.C. and Goodman, H.M.: The gene encoding the common alpha subunit of the four human glycoprotein hormones. *J. Molecular Applied Genetics*, **1**: 3~21, 1981.
- 75) Liao, T-H. and Pierce, J.G.: The presence of a common type of subunit in bovine thyroid-stimulating and lutenizing hormones, *J. Bio. Chem.*, **245**: 3275~3281, 1970.
- 76) Gurr, J.A. and Kourides, I.A.: Regulation of thyrotropin biosynthesis: Discordant effect of thyroid hormone on α and β subunit mRNA levels, *J. Biol. Chem.*, **258**: 10208~10211, 1983.
- 77) Kamoi, K., Ishikawa, S., Arai, O., Sato, M., Yokoyama, M., Tanaka, R., Mituma, M., Tanaka, R., Mituma, N. and Yamada, R.: A new case of hyperthyroidism with elevated serum β -TSH and TSH-autoantibody (AT), *Abstracts of 7th International Congress of Endocrinology, Quebec*, p. 943, 1984.
- 78) 高橋亮一, 松井俊晴, 原鎌太郎, 鳥越克巳, 鴨井久司, 金子兼三, 荒井典弘, 満間照典, 中村浩淑: 甲状腺ホルモン不応症, 日内分泌会誌 (増刊号), **61**: 953, 1985.

司会 大変貴重な症例を御報告頂きありがとうございました。何か御質問等ございますでしょうか。確かに今の所少ないんですけど、先生がおっしゃったような目で、甲状腺機能亢進症の患者さんを見ていったらもう少し見つかるのではないかと期待も若干持っているのですが、実際はかなり丹念に調べられても絶対的に少ないのでしょうか。

鴨井 私が甲状腺を始めて7年目ですけども、その中で一例が見つかったわけです。しかし去年の下垂体ワークショップでは4, 5例報告されていますので、年々やはり増えている傾向にあると思います。甲状腺の患者を診ている一線の人達が下垂体腺腫にも目を向けられて見ていかれると、もっとあると思っております。しかし、TSH は意外と計らない場合があるわけですね。

鷺山 α -TSH が高値という意味は、 β -TSH と binding していない α -Subunit が高値という意味でしょうか。free のものと binding しているものを分けて測定された訳でしょうか。

鴨井 測定しております。実際にカラムをかけてもコントロールの α -TSH の所にこの患者さんは出ておりました。

司会 それでは画像診断について脳外科の横山先生にお願いしたいと思います。