Studies on the Reserve of Anterior Pituitary Hormones, HGH, ACTH and LH, in Patients with Primary Thyroid Disorders

Takashi NUNOKAWA

Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine,
Sendai, Japan (Director : Professor T. Torikai)

In order to study the pituitary reserve of various pituitary hormones in patients with thyroid disorders, plasma growth hormone (HGH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), luteinizing hormone (LH) and plasma 11-hydroxycorticosteroids (11-OHCS) in response to insulin-induced hypoglycemia and HGH to arginine infusion were examined. Twenty patients with hyperthyroidism (including 6 patients with periodic paralysis) and 8 patients with primary hypothyroidism were subjected to the studies. In some of the cases, studies were repeated after treatments when their condition became euthyroid. Insulin tolerance test was performed by injecting 0.1 u/kg of regular insulin and arginine infusion test by infusing 0.5 g/kg of L-arginine for 30 min. Plasma pituitary hormones were measured by coated charcoal radioimmunoassay and plasma 11-OHCS by fluorometric technique with De Moor's method.

1. Responses of plasma HGH to both insulin-induced hypoglycemia and arginine infusion were deficient in both hyperthyroid and hypothyroid groups, especially in the hypothyroid group. The average peak value of plasma HGH to insulin-induced hypoglycemia was 14.0 m μ g/ml after insulin injection in the hyperthyroid group and 2.8 m μ g/ml in the hypothyroid group compared with 27.3 m μ g/ml in normal subjects. Blood sugar levels fell comparably to normal subjects in both groups. The average peak value of plasma HGH to arginine infusion was 6.0 m μ g/ml in the hyperthyroid group and 1.3 m μ g/ml in the hypothyroid group compared with 30.2 m μ g/ml in normal subjects.

2. In order to assess the role of adrenergic mechanism in HGH secretion in hyperthyroidism, 6 patients with hyperthyroidism were also subjected to insulin tolerance test after administration of propranolol, a beta blocker, either 30 mg/day orally for 2 weeks or by a single intravenous injection of 6 mg. But the responses of plasma HGH were not significantly different from those values which were obtained before administration.

3. The responses of plasma ACTH to insulin-induced hypoglycemia were diminished in both groups. The average peak value of ACTH to insulin was 142 μ g/ml in the hyperthyroid group and 91 μ g/ml in the hypothyroid group compared with 181 μ g/ml in normal subjects.

4. The responses of plasma LH to insulin were also impoverished in both groups. The average peak value of plasma LH after insulin was 39 μ g/dl in the hyperthyroid group and 26 μ g/dl in the hypothyroid group compared with 61 μ g/dl in normal subjects.

5. The increments of plasma 11-OHCS in response to insulin-induced hypoglycemia

were 9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in the hyperthyroid group and 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in the hypothyroid group compared with 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in normal subjects.

6. The disappearance rate of ^{131}I -HGH from the plasma was measured in 2 patients with hyperthyroidism and a patient with hypothyroidism. Following a single intravenous injection of ^{131}I -HGH using 0.1 μg (200 mc/mg), the disappearance curve in plasma plotted semilogarithmically against time indicated that the system was composed at least of 2 exponentials, the average half-life for the 2nd component was 68 min. in 2 patients with hyperthyroidism and 101 min. in a case of hypothyroidism against 59 min. in 2 normal subjects.

7. After treatment, the responses of plasma HGH, ACTH, LH and 11-OHCS almost returned to normal, though the recovery was better and sooner in patients with hyperthyroidism. For example, the average peak value of plasma HGH to insulin-induced hypoglycemia rose up to 34.2 $\text{m}\mu\text{g}/\text{ml}$ in 6 patients treated for hyperthyroidism and 13.3 $\text{m}\mu\text{g}/\text{ml}$ in 3 patients treated for hypothyroidism.

8. From the above results, it was concluded that the pituitary reserve of HGH, ACTH and LH was decreased in patients with thyroid disorders. As causative factors for diminished secretion of HGH which showed the most marked diminution among pituitary hormones examined, the altered regulations of HGH secretion at the level of pituitary and/or higher central nervous system were suggested in both hyperthyroid and hypothyroid states through oversecretion or deficient secretion of thyroid hormones, respectively. A possible role of adrenergic mechanism for diminished secretion of HGH was not demonstrated from the effect of adrenergic blockade in patients with hyperthyroidism. Changes in metabolic rates of HGH were not excluded. The same sort of possibilities might be responsible for diminished secretions of ACTH and LH.

(See pp. 115~128)

甲状腺機能異常症における下垂体前葉ホルモン、特に HGH, ACTH および LH の分泌能について

東北大学医学部第二内科教室（指導 鳥飼龍生教授）

布 川 喬

（昭和46年2月23日受付）

原発性甲状腺機能異常症における血漿 HGH, ACTH, LH および 11-OHCS の insulin または arginine に対する反応様相から、これらホルモン分泌の下垂体予備能を検討した。その結果、機能亢進症、低下症でも、特に HGH ついで ACTH と LH の分泌能の低下傾向が示唆された。HGH では、甲状腺ホルモンの過剰または欠乏による中枢の HGH 分泌調節の二次的異常による可能性が、ACTH や LH については体内代謝速度の変化による可能性が、その原因として推定された。

I) 緒 言

甲状腺機能異常症において下垂体前葉の予備能がどのような態度を示すかについては、現在の所なお一定した知見が得られていない。

著者は、この種の疾患例における血漿成長ホルモン（human growth hormone, 以下 HGH と略す）、副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone, 以下 ACTH と略す）および黄体化ホルモン（luteinizing hormone, 以下 LH と略す）を radioimmunoassay によりそれぞれ測定し、insulin 負荷等に対する反応の様相から、これらホルモン分泌に関する下垂体の予備能を検討した。さらに著者は、一部の症例については治療前後における下垂体予備能をも比較検討し、甲状腺機能異常症の際の下垂体レベルでの各種 tropic hormone の動態を検討した。以下その成績を報告する。

II) 実験対象並に実験方法

対象とした甲状腺機能異常症例（Table 1, 2, 3）は、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症である。甲状腺機能亢進症は男子18例（うち周期性四肢麻痺合併例6例）、女子9例、計27例であり、機能低下症は男子1例、女子9例、計10例である。これらの甲状腺機能異常症例は、臨床症状以外に、基礎代謝率（BMR）、甲状腺 ^{131}I 摂取率、および Triosorb 試験等の成績から診断されたものである。

うち、機能亢進症の9例では ^{131}I 治療ないしは methylmercaptoimidazole 投与により、また機能低下症の4例では甲状腺末補充療法により、それぞれ臨床症状ないし検査成績の改善がみられた際にも、治療前と同様に下垂体予備能の検索を行なつた。さらに機能亢進症の3例では治療開始前に β -blocker である propranolol (Inderal) の投与を近ない、その影響について検討し、また機能亢進症の2例および低下症の1例では、 ^{131}I 標識 HGH を静注投与して、HGH の血中半減期の検索をも行なつた。

ホルモンの測定は以下の如く行なつた。即ち血漿 HGH¹⁾、ACTH²⁾ および LH³⁾ は、いずれも dextran coated charcoal を用いた出村らの radioimmunoassay 法により、また 11-hydroxycorticosteroids (以下 11-OHCS と略す) は、De Moor ら⁴⁾ の方法によつて、それぞれ測定した。なお血糖は autoanalyzer により測定した。

下垂体予備能の検索は次の方法に従つた。まず insulin 負荷試験では、早期空腹時に regular insulin

0.1U/kg を1回で静注し、注射前および注射後20, 30, 45, 60, 90, 120分にそれぞれ採血して血漿中 HGH, ACTH, LH, 11-OHCS の測定に供した。Arginine 負荷試験には、0.5g/kg (arginine monochloride を10%溶液として生理食塩水に溶解したもの) を30分間にわたり点滴静注し、点滴開始前と点滴開始後30, 60, 90, 120分に採血し、血漿 HGH を測定した。

^{131}I -HGH の血中半減期の測定は、次の様に行なつた。即ちヒト HGH (Dr. Wilhelmi 提供によるもの、No. HS 1064C) を Greenwood and Hunter⁶⁾ の方法により ^{131}I で標識し、Sephadex G 100 column で純化した。早朝空腹時に、その約 0.1 μg (200mc/mg) を1回で急速に静注し、注射後2, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120分にそれぞれ採血した。ついでこの血漿 1ml に dextran coated charcoal 液 (0.5% dextran 水溶液と5% charcoal 液を等量に混じたもの) 1ml を加えて15分間振盪後、1時間室温に放置し遠心分離した。この様にして charcoal に吸着させることにより damaged fraction から free ^{131}I -HGH を分離し、そのカウント数を片対数グラフにプロットし、その減衰曲線から血中半減期を求めた。

III) 実験成績

A) 甲状腺機能異常症例における血漿 HGH について

1) Insulin 負荷に対する血漿 HGH の反応

a) 機能亢進症

Fig. 1 に示す如く、周期性四肢麻痺合併例6例を含む機能亢進症20例における成績では、血糖は insulin 静注後、前値の平均 71mg/dl から全例50%以下に低下して、20分後に最低値の平均 33mg/dl に達し、90～120分後に前値に復した。即ち機能亢進症でもほぼ正常の insulin 感受性を示した。この際の血漿 HGH は、前値は平均 2.3m μg /ml と正常範囲 (0～6m μg /ml) にあつたが、反応は平均して60分後で最高で、平均値は 14.0m μg /ml と、正常者40例の平均 27.3m μg /ml に比し明らかに低下していた。

周期性四肢麻痺を伴つた6症例においても Fig. 2 の如く同様の検索を加えたが、この場合には insulin に対する血糖の感受性に異常がみられた例が3例あつた。即ち6例中1例では 0.1U/kg の insulin 静注で血糖が著明にかつ120分にわたり低下し続けた。他の2例では、insulin 負荷後、低血糖に引き続いて反応

Fig. 1. Responses of plasma HGH to insulin-induced hypoglycemia in 20 cases with hyperthyroidism

Fig. 2. Responses of plasma HGH to insulin-induced hypoglycemia in 6 cases with hyperthyroidism with periodic paralysis

性の過血糖がみられた。全症例6例の平均では、血糖は insulin により約50%の低下を示した。この際の血漿 GHG の平均増加反応は $8.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ と一般の甲状腺機能亢進症における反応に比し、さらに減弱していた。ただしこのうち、insulin 感受性に異常を示した上述の3例と、他の3例との間には、血漿 GHG の反応には特に明らかな差は認められず、いずれも低下していた。

b) 機能低下症 (Fig. 3)

機能低下症8例においては、insulin 負荷後の血糖低下の程度は正常者および機能亢進症における場合よりも軽度で、血糖値の回復もまた幾分緩徐であつた。血漿 GHG は、前値および insulin 負荷時の反応値とも低下しており、検査の経過中全く検出されない例も見られた。前値は平均 $0.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ で、反応は平均して注射後30分で最大で、その平均値は $2.8\text{m}\mu\text{g/ml}$ であり、正常者の平均 $27.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ に比較して著明に低下していた。

2) Arginine 負荷に対する血漿 GHG の反応

a) 機能亢進症 (Fig. 4)

機能亢進症8例では、血漿 GHG の前値は平均 $3\text{m}\mu\text{g/ml}$ と正常であつたが、arginine に対する反応は、insulin 負荷時と同様に、大部分の例で正常以下に止まつた。即ち、一般に30分で最大反応を示したが、その値は平均 $6.0\text{m}\mu\text{g/ml}$ に過ぎず、正常者の平均 $30.2\text{m}\mu\text{g/ml}$ に比し反応は明らかに減弱していた。

b) 機能低下症 (Fig. 5)

機能低下症8例における血漿 GHG の前値は平均 $1.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ と正常であつたが、arginine 負荷時

Fig. 3. Responses of plasma GHG to insulin-induced hypoglycemia in 8 cases with hypothyroidism

Fig. 5. Responses of plasma GHG to arginine infusion in 8 cases with hypothyroidism

Fig. 4. Responses of plasma GHG to arginine infusion in 8 cases with hyperthyroidism

の反応は、insulin に対すると同様に、著明に低下していた。即ち、最高値は平均 $3.7\text{m}\mu\text{g/ml}$ に過ぎず、全例で反応の減弱が認められた。

3) 甲状腺機能亢進症における HGH 分泌能に対する β -blocker の影響

Fig. 6 に示す如く、機能亢進症 3 例について、insulin 負荷に対する血漿 HGH の反応態度を、Inderal 毎日 30mg を 2 週間経口投与して頻脈、動悸等が改善された時期と投与前とで比較検討した。その結果では、Inderal 投与中に実施した insulin に対する反応は、Inderal 投与前に比し、3 例中 1 例で亢進、1 例では不変、1 例で低下しており、一定の傾向は得られなかった。この他に、Inderal 投与中にのみ負荷試験を行なった例が 2 例あつたが、この 2 例を含めた 5 例において、Inderal 投与中に測定した insulin に対する最大反応値の平均は $11.9\text{m}\mu\text{g/ml}$ に止まつた。即ち、Inderal 投与により insulin 低血糖に対する血漿 HGH の増加反応に一定の変化が見られるという成績は得られなかった。

また Fig. 7 の如く、Inderal 6mg を insulin と同時に急速に静注負荷した 1 例では、Inderal 併用前にくらべて HGH の上昇反応が幾分増加したかに見られたが、Inderal 併用時のみ insulin 負荷試験をした他の 2 例を含めた 3 例の最大反応の平均値は $10.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ であり、20 例の機能亢進症の insulin 負荷試験に対する最大反応値が平均 $14.0\text{m}\mu\text{g/ml}$ であつた (Fig. 1) のに比し、むしろ低下していた。

4) HGH の血中半減期 (Fig. 8)

前述の方法で片対数グラフに free ^{131}I -HGH のカウント数 (cpm) を経時的にプロットすることにより得られた減衰曲線は、主に拡散によると考えられる急速な減衰を示す第 1 相と、代謝による血中からの消失を表わすと考えられる比較的緩徐な第 2 相との 2 つの compartment に分けられることを認めた。このようにして検討した結果によれば、正常者 2 例中 1 例では、第 1 相の半減期が 5 分、第 2 相の半減期が 74 分、また他の 1 例では、第 1 相の半減期が 8 分、第 2 相の半減期が 62 分であり、代謝速度を表わすと考えられる第 2 相の半減期は、2 例の平均で 68 分であつた。

これに対して機能亢進症 2 例中の 1 例では、第 1 相の半減期が 4 分、第 2 相のそれは 62 分、また他の 1 例では第 1 相の半減期が 7 分、第 2 相のそれは 56 分であり、第 2 相の平均は 59 分で、正常に比し約 10 分の短縮が認められた。一方、機能低下症の 1 例における検索では、第 1 相の半減期が 9 分、第 2 相のそれは 101 分

Fig. 6. Effect of oral administration of beta adrenergic blocker on plasma HGH responses to insulin-induced hypoglycemia in cases with hyperthyroidism

Fig. 7. Effect of single intravenous administration of beta adrenergic blocker on plasma HGH responses to insulin-induced hypoglycemia in cases with hyperthyroidism

であり、正常者の場合に比し著明に遅延していることが認められた。

5) 甲状腺機能異常症例における血漿 HGH の各種負荷試験に対する反応の甲状腺治療後の変化

a) Insulin 負荷試験

Fig. 9 に示す如く、機能亢進症 6 例の治療後における insulin 低血糖に対する血漿 HGH の反応は、前値は平均 $1.4\text{m}\mu\text{g/ml}$ と正常であつたが、反応は平均して45分で最高で、その値は $34.2\text{m}\mu\text{g/ml}$ であつた。即ち、治療開始前の値に比べては勿論、正常者の平均 $27.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ に比しても、むしろ高値であつた。なお、血糖は前値の平均 82mg/dl から全例で insulin により50%以下に低下して、20分後に最低値の平均 34mg/dl に達し、回復も全く正常のパターンを示した。

一方、Fig. 10 の如く、機能低下症治療後の例 3 例では、血糖は前値の平均 97mg/dl から30分後に最低値の平均 44mg/dl に達しており、回復も幾分緩徐で、治療前と大差は見られなかつた。血漿 HGH は、前値は平均 $1.8\text{m}\mu\text{g/ml}$ と正常であつたが、反応は90分で最高で、その値は平均 $13.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ であつた。即ち、治療前の最高値の平均 $2.8\text{m}\mu\text{g/ml}$ に比しかなり上昇していたが、なお正常反応を示すには至っていなかつた。

b) Arginine 負荷試験

Fig. 11 に示す如く、機能亢進症治療後の例 4 例

Fig. 9. Responses of plasma HGH to insulin-induced hypoglycemia in 6 cases with hyperthyroidism after treatment

Fig. 8. Disappearance rate of dextran coated charcoal precipitable radioactivity from circulating plasma after intravenous administration of ^{131}I -labelled HGH

Fig. 10. Responses of plasma HGH to insulin-induced hypoglycemia in 3 cases with hypothyroidism after treatment

における血漿 HGH の arginine に対する反応は、前値は平均 $1.3\mu\text{g/ml}$ と正常で、反応は平均して60分後に最高で、その平均値は $26.5\mu\text{g/ml}$ であり、正常域に復帰していた。

一方、Fig. 12 の如く、機能低下症治療後の例3例では、前値は平均 $1.9\mu\text{g/ml}$ と正常で、反応は60分で最高で、その値は平均して $9.9\mu\text{g/ml}$ であった。即ち治療前に比して明らかに上昇していたが、なお正常反応を示すには至らなかった。

Fig. 11. Responses of plasma HGH to arginine infusion in 4 cases with hyperthyroidism after treatment

Fig. 12. Responses of plasma HGH to arginine infusion in 3 cases with hypothyroidism after treatment

B) 甲状腺機能異常症例における血漿 ACTH および血漿 11-OHCS について

1) 甲状腺機能異常症例における血漿 ACTH の insulin 負荷に対する反応

a) 機能亢進症 (Fig. 13)

機能亢進症17例における insulin 負荷時の血漿 ACTH は、前値は平均 $56\mu\text{g/ml}$ で正常者 ($20\sim 80\mu\text{g/ml}$) の平均 $42\mu\text{g/ml}$ に比し幾分高値を示したが、insulin 低血糖に対する最高反応値は平均 $142\mu\text{g/ml}$ であり、正常者の平均 $181\mu\text{g/ml}$ に比し、反応の減弱傾向が示唆された。

b) 機能低下症 (Fig. 13)

機能低下症7例では、前値は平均 $27\mu\text{g/ml}$ とほぼ正常であったが、insulin に対する反応は平均 $90\mu\text{g/ml}$ と減弱していた。

2) 甲状腺機能異常症の治療後における血漿 ACTH の insulin 負荷に対する反応

甲状腺機能異常症治療後の症例における insulin に対する血漿 ACTH の反応は Fig. 14 の如くであった。即ち機能亢進症治療後の症例5例の血漿 ACTH の前値は平均 $61\mu\text{g/ml}$ で正常範囲にあり、insulin 低血糖に対する反応も平均 $219\mu\text{g/ml}$ に達し、正常範囲の上昇反応が認められた。即ち治療により下垂体 ACTH 分泌予備能の回復していることが認められた。一方、機能低下症治療後の3例では、血漿 ACTH の前値は平均 $47\mu\text{g/ml}$ とほぼ正常で、また insulin 低血糖に対する反応は、最大反応の平均が $155\mu\text{g/ml}$ であり、治療前に比べれば反応の回復が認められた。

3) 甲状腺機能異常症における血漿 11-OHCS の insulin 低血糖に対する反応

a) 機能亢進症 (Fig. 15)

Fig. 13. Maximal responses of plasma ACTH to insulin-induced hypoglycemia in patients with hyper- and hypothyroidism

Fig. 14. Maximal responses of plasma ACTH to insulin-induced hypoglycemia after treatment of hyper- and hypothyroidism

Fig. 15. Maximal responses of plasma 11-OHCS to insulin-induced hypoglycemia in patients with hyper- and hypothyroidism

Fig. 16. Maximal responses of plasma 11-OHCS to insulin-induced hypoglycemia after treatment of hyper- and hypothyroidism

甲状腺機能亢進症13例における血漿 11-OHCS の前値は平均 $23\mu\text{g/dl}$ で正常値 ($5\sim 20\mu\text{g/dl}$) の平均 $14\mu\text{g/dl}$ に比し幾分高値を示したが, insulin 低血糖に対する反応は, 増分のみで, 正常者における $15\mu\text{g/dl}$ に対し機能亢進症では $9\mu\text{g/dl}$ であり, 反応の減弱が示唆された。

b) 機能低下症 (Fig. 15)

機能低下症 6 例では、血漿 11-OHCS の前値は平均 $19\mu\text{g/dl}$ と正常平均より幾分高かったが、insulin に対する反応は、増分として $10\mu\text{g/dl}$ に止まり、機能亢進症と同様に増加反応の減弱が示唆された。

4) 甲状腺機能異常症治療後における血漿 11-OHCS の insulin 低血糖に対する反応

甲状腺機能異常症の治療後の場合の血漿 11-OHCS は、Fig. 16 の如く、機能亢進症治療例 5 例では、前値は平均 $18\mu\text{g/dl}$ と正常平均に近づき、反応も治療前より改善し、正常平均に近づいた。一方、機能低下症治療例 3 例では、前値は平均 $21\mu\text{g/dl}$ と幾分高値を示し、反応としては増分が $26\mu\text{g/dl}$ であり、治療前の $10\mu\text{g/dl}$ に比し著明に改善した。

c) 甲状腺機能異常症例における血漿 LH について

1) 血漿 LH の insulin 低血糖に対する反応

a) 機能亢進症 (Fig. 17)

機能亢進症 15 例では、血漿 LH の前値は平均 $22\mu\text{g/dl}$ でほぼ正常範囲 ($8\sim 40\mu\text{g/dl}$) にあつたが、insulin 低血糖に対する最大反応は平均 $39\mu\text{g/dl}$ と正常者の平均 $61\mu\text{g/dl}$ に比し減弱していた。

b) 機能低下症 (Fig. 17)

機能低下症 6 例では、血漿 LH の前値は平均 $17\mu\text{g/dl}$ と正常平均より低く、insulin 低血糖に対する最大反応値も平均 $26\mu\text{g/dl}$ で、反応は明らかに減弱していた。

2) 甲状腺機能異常症の治療後における血漿 LH の insulin 低血糖に対する反応

甲状腺機能異常症の治療後における血漿 LH の検索成績は、次の様であつた (Fig. 18)。即ち、機能亢進症 5 例では、前値は平均 $20\mu\text{g/dl}$ と正常よりやや低値であつたが、insulin 低血糖に対する血漿 LH の反応は最大反応値が平均 $43\mu\text{g/dl}$ と治療前に比して増加していた。また機能低下症治療例 3 例では、前値は平均 $14\mu\text{g/dl}$ とやや低値であつたが、insulin 低血糖に対する最大反応値は平均 $37\mu\text{g/dl}$ に達し、機能亢進症と同様、治療による下垂体 LH 分泌予備能の回復が認められた。

Fig. 17. Maximal responses of plasma LH to insulin-induced hypoglycemia in patients with hyper- and hypothyroidism

Fig. 18. Maximal responses of plasma LH to insulin-induced hypoglycemia after treatment of hyper- and hypothyroidism

IV) 考 察

著者の成績によれば、甲状腺機能異常症においては insulin 負荷および arginine 負荷に対する血漿 GH

の増加反応は、どちらも正常者の場合に比し明らかに減弱していた。

まず甲状腺機能亢進症における insulin 負荷時の成績について考察すると、血糖は 0.1U/kg の insulin の静注により50%以下に低下しており、この点問題はない。Insulin 低血糖に対する血漿 GHG の反応については、これ迄 Burgess ら⁶⁾、Takeuchi ら⁷⁾も、著者と同様に、甲状腺機能亢進症においては、反応が減弱していることを報告しているが、一方、岡田⁸⁾、Katz ら⁹⁾、Rosenfeld ら¹⁰⁾のように正常人と大差がないとする報告も見られる。ただし上記の報告はいずれも10例以内の比較的少数例を対象とした場合の報告であり、対象例数の差、正常範囲の定め方等によつて成績に差が出て来た可能性も考えられる。著者の対象とした24例中、2、3の症例では正常高値の反応を示したが、約半数では正常以下の反応を示していた。これらを平均すると、明らかに反応は低下しており、かつこれは insulin 負荷時ばかりでなく、arginine 負荷時にも同様であった。

甲状腺機能亢進症の重症度と GHG 分泌機能との間に相関関係が存在することは当然予想される所であり、岡田⁸⁾によれば、機能亢進症9例の血中 GHG の insulin に対する増加反応は健康者と変りがなかつたが、ただ機能亢進の状態で1年以上放置されていた重症の1例では明らかに低下していたという。しかしこの点に関して著者の検索したところでは (Table 1, 2, 3)、否定的な成績が得られた。即ち BMR, ¹³¹I 甲状腺摂取率、Triosorb 試験のそれぞれの成績と insulin または arginine に対する GHG の反応度との間には、個々の症例で何らの相関もみられなかつた。

著者の対象とした甲状腺機能亢進症のうち、周期性四肢麻痺を伴つた例とこれを伴わなかつた例との間で甲状腺機能亢進の程度や他の臨床所見に差はなかつた。ただ周期性四肢麻痺を伴つた例では、これを伴わなかつた例に比較して insulin に対する GHG の反応がさらに低下していたが、その意義は不明である。ちなみに紫芝¹¹⁾は、周期性四肢麻痺を伴つた機能亢進症患者では麻痺発作に先立つて hyperinsulinism がみられたが、血漿 GHG の baseline はほぼ正常範囲にあつたと報告している。

次に arginine に対する血漿 GHG の反応について、Strauch ら¹²⁾は機能亢進症で arginine に対する GHG の反応は正常であつたと述べているが、著者の成績では多数例において、明らかに反応が減弱しており、insulin 低血糖に対すると同様な結果であつた。即ち、本症では両刺激に対して GHG の放出あるいは分泌の障害が存在することは間違いないと考えられる。

このように甲状腺機能亢進症においては下垂体 GHG 分泌予備能が低下していると考えられるが、その機序について考察すると主なもの3つあげられる。第1に、最近、GHG 分泌に adrenergic mechanism が関与し、 α -receptor は促進的に、 β -receptor は抑制的に働くことが井村ら¹³⁾および Blackard ら¹⁴⁾により指摘されている。例えば褐色細胞腫では GHG 分泌が低下しており、 β -blocker 使用時や腫瘍摘出後に insulin に対する GHG の反応が回復すると報告¹⁵⁾されている。甲状腺機能亢進症においては、catecholamine の代謝、排泄の様相に特に異常がないとされている¹⁶⁾が、 β -receptor 優位の可能性は残されており、これにより GHG の反応が抑制されているという機序を完全には否定できない。そこで著者は、本症例に β -blocker である Inderal を連続経口投与した場合や、一回静注した場合において、insulin 低血糖に対する GHG の反応に差がみられないか否かを検討したわけである。ところがその結果では、Inderal 使用前後で全く差が認められなかつた。同様の成績は Strauch ら¹²⁾もあげており、彼らは機能亢進症例に 40~60 mg の propranolol を3~4日間投与したが、arginine に対する GHG の反応に差は認められなかつたと報告している。これらの成績を考慮すると、甲状腺機能亢進症における GHG 分泌障害が、 β 優位にもとづくという可能性はかなり否定的であると思われる。

第2の機序として、甲状腺機能亢進症においては GHG の代謝が変化していて、これによつて GHG の分泌障害が生じている可能性が考えられる。具体的には、GHG の代謝の促進の結果、血中ホルモン測定成績において反応が見かけ上減弱している可能性や、growth hormone releasing factor の feedback 機序を介して下垂体から長期間にわたるたえず GHG の分泌が起こつた結果、insulin や arginine 等の分泌刺激に対する反応性予備能が低下してきた可能性が示唆される。著者が ¹³¹I-GHG を静注して血中半減期を調べ

たところでは、HGH の血中よりの消失は、2 compartments system に従っていると考えられるようである。正常者 2 例の平均では ^{131}I -HGH の血中半減期は、第 1 相 6 分 30 秒、第 2 相 68 分であつた。文献上、 ^{131}I -HGH を静注してその血中半減期をしらべた Parker ら¹⁷⁾ は静注後 10~100 分の間の一相性の減衰曲線から 17~34 分 (平均 26 分) と報告、また著者と同様に 2 compartments system を想定している Conti ら¹⁸⁾ は、第 1 相 20 分、第 2 相 273 分と報告している。また同じく Cameron ら¹⁹⁾ は、第 1 相が、11~16 分、第 2 相が 104~180 分と報告している。これらの報告における成績の差は、damaged fraction の影響をどのように除いているか等の方法の違いによるものが大であろう。著者の行なつた dextran coated charcoal 吸着法は、各種下垂体ホルモンの radioimmunoassay において free と bound の分離に広く用いられている方法で、簡単にまたほぼ完全に bound form および damaged fraction の影響を除くことができる。その結果、上述の正常者の成績に対して 2 例の機能亢進症では、第 2 相の半減期が正常者のそれに比し約 10 分短縮していることを認めた。即ち、上述の HGH 代謝に関する推定を否定することは出来ないにしても、わずか 10 分の差で本症における明らかな HGH 分泌の低下をすべて説明することはやはり無理と考えられ、他にも原因を求めることが必要ということにならう。

第 3 の機序として、本症においては元来 HGH の分泌調節機構に異常があるのではないかという可能性があげられる。例えば、甲状腺機能亢進症例では、下垂体性 Cushing 症候群のようにもともと何らかの中樞異常があり、その結果 insulin や arginine 等の分泌刺激を正常に感受しないという可能性があるが、この点是否定的と考えられる。即ち本症では、著者の成績から明らかなように、 ^{131}I 療法や抗甲状腺剤療法等により、換言すれば、甲状腺ホルモン分泌の抑制によつて本症が治癒すると、HGH の反応は insulin, arginine のいずれに対しても正常化することが認められた。従つて本症における HGH 分泌障害は、甲状腺ホルモン分泌増加の結果としてみられた二次的なものと考えられる。動物実験においても、Daughaday ら²⁰⁾ はラットに thyroxine を投与すると、下垂体の甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, 以下 TSH と略す) の濃度が減少するのみならず、同時に HGH の濃度も有意の減少を示したと述べているが、これも同じ考えを支持する成績といえよう。Burgess ら⁶⁾ は、正常者に triiodothyronine を投与した結果、急性投与実験では特に HGH の反応に差を認めることができなかったが、しかし慢性の甲状腺ホルモンの上昇では、これが直接、間接に HGH 分泌に影響を与えているのであらうと述べている。Vinik ら²¹⁾ は、甲状腺機能亢進症ではブドウ糖負荷による血中 HGH の抑制が正常者に比べて軽度であつたと報告している。彼は本症では、HGH 分泌の視床下部、下垂体における調節機構に異常があることを想定して、それは慢性の代謝の亢進や stress 状態にあることによるものと考察している。

いずれにせよ、本症においては甲状腺ホルモンの増量の結果、二次的に細胞内の代謝に変化がもたらされ、間脳、下垂体レベルまたは更により高位の中樞に異常が起つて上述のような HGH 分泌の障害が招来されている可能性が、本症における HGH 分泌低下の主因としてあげられる。最近、本症では甲状腺ホルモン上昇の結果 feedback 機序により下垂体または血中 TSH が抑制されていることが明らかになってきたが²²⁾、glucocorticoid の HGH²³⁾ や TSH²⁴⁾ の抑制効果から示唆されるように、各種 target hormone と tropic hormone との feedback 機構の overlap により、thyroxine の増量が下垂体レベルで TSH ばかりでなく HGH や後述の ACTH 等の他の下垂体ホルモンを同時に抑制している可能性についても、一考を要するであらう。しかし後述の機能低下症において、逆に血中の TSH の著明な増加があり²²⁾、亢進症とは TSH に関して全く逆の態度をとるにもかかわらず、同様に HGH, ACTH, LH 分泌に関する下垂体予備能の低下が見られることから考察すると、この見解は否定的であらう。

甲状腺機能低下症においても、著者の成績では、insulin 負荷および arginine 負荷の両刺激に対する HGH 分泌障害は明らかであつた。もつともその程度は亢進症の場合より高度であつた。このことから甲状腺ホルモンの過剰ばかりでなく欠乏のさいにも、HGH 分泌が抑制されていることが明らかである。これ迄にも、Fink²⁵⁾、Iwatsubo ら²⁶⁾、岡田⁸⁾ は本症において insulin 刺激に対する HGH の反応の低下があり、治療後に正常に復することを報告しており、Brauman ら²⁷⁾ は成人の、また Takeuchi ら⁷⁾、Katz ら⁹⁾ は小児の

本症で、いずれも同様に insulin に対する HGH 分泌が低下していることを報告している。動物実験でも、甲状腺摘出ラットや抗甲状腺剤投与ラット²⁸⁾²⁹⁾で下垂体 HGH 含量が低下し、甲状腺ホルモンによる代償療法後にはそれが回復することが報告され、また甲状腺機能低下症剖検例³⁰⁾でも下垂体好酸性細胞の数が減少していることも報告されている。

著者の成績によれば、本症における血漿中 ^{131}I -HGH の半減期は、1例の検査で第1相は9分、第2相は101分と正常の場合に比して明らかに遅延していた。即ち、本症においては、代謝速度の遅延により feedback 機序が作動して下垂体における HGH の合成および一日分泌量が低下している可能性も否定されない。しかし本症における著明な HGH 分泌障害の主因は、甲状腺機能亢進症において論じたと同様に、甲状腺ホルモンの欠乏が何らかの細胞内代謝異常を介して HGH 分泌予備能の低下を来した点にあると考えられる。機能低下症においても治療後に HGH の反応の回復が見られた点は、この可能性を強く支持するものといえよう。いずれにせよ甲状腺ホルモンの過剰または欠乏は、共に HGH 分泌を抑制するものと考えられた。

しかし HGH に関してこのような機序があげられるとしても、後述する ACTH や LH に関しては、必ずしも HGH における如き著明な予備能の低下が認められておらず、この点、甲状腺機能異常の影響は HGH 分泌に最も強く現われると考えられ、間脳、下垂体腫瘍等による二次的下垂体機能の低下の際にも HGH 分泌障害が他に先がけて起こり易い点と考えあわせ興味深い。

次に甲状腺機能異常症における ACTH の態度について考察すると、従来、甲状腺機能亢進症では、しばしば皮膚色素沈着が見られること、病理組織学的にしばしば副腎皮質に過形成像が見られること、あるいは尿中、血中 steroid、特に前者が増加している成績³¹⁾などから、下垂体 ACTH 分泌が亢進していることが予測されている。

しかし最近まで ACTH の測定が困難であつたためか、本症における血中 ACTH 値を測定した報告は極めて少ない。先ず、bioassay の成績では、Hilton ら³²⁾は、6人の女性の甲状腺機能亢進症患者の血漿中の ACTH 活性を測定した結果、正常者の場合より明らかに増加しており、その値は $0.1\sim 0.5\text{m}\mu\text{g/ml}$ であつたと推定している。これを $\text{m}\mu\text{g/dl}$ に換算すれば $10\sim 50\text{m}\mu\text{g/dl}$ となる。しかしその後の報告を見ると、正常値は $1\text{m}\mu\text{g/dl}$ 以下であるから、Hilton らの値はあまりに高いということになる。なお、彼らは下垂体摘出犬に L-thyroxine, triiodothyronine あるいは TSH を投与しても cortisol 分泌増加作用が認められないので、甲状腺機能亢進患者の血漿の cortisol 増加作用は ACTH そのものによると推定し、しかも治療後にこれが正常化したと報告している。次いで Givens ら³³⁾は、より正確な bioassay 法によつて甲状腺機能亢進症患者5例の血漿 ACTH 値を測定した結果、午前6時には $0.42\sim 1.3\text{m}\mu\text{g/dl}$ と正常値 ($0.09\sim 0.38\text{m}\mu\text{g/dl}$) の2~3倍程度の高値を示したが、午後6時には1例を除いて正常者と変りなく、日内変動が大きかつたと報告している。もつとも松倉³⁴⁾は、正常者では血中 ACTH が検出されたのに、甲状腺機能亢進症10例中9例では検出不能であり、1例で $0.6\text{m}\mu\text{g/dl}$ の正常値であつたと報告している。

1964年、Yalow ら³⁵⁾が、初めて血漿 ACTH の radioimmunoassay 法を発表して以来6年になるが、甲状腺機能亢進症患者の血漿 ACTH を radioimmunoassay 法によつて測定した報告は未だない様である。著者の radioimmunoassay による成績によれば、甲状腺機能亢進症17例における治療前の血漿 ACTH 値は平均 $56\mu\text{g/ml}$ で、正常例の平均 $42\mu\text{g/ml}$ に比べて幾分高値を示した。しかし insulin 低血糖に対する血漿 ACTH の最高反応値は平均 $142\mu\text{g/ml}$ で、正常対照例の平均 $181\mu\text{g/ml}$ に比べて反応の減弱傾向が示唆された。この際の前値は 11-OHCS は insulin 低血糖刺激に対して前値はやや高く、最高反応値は殆んど正常であつた。本症治療後の成績では、血漿 ACTH の前値は平均 $61\mu\text{g/ml}$ で治療前の平均値とほぼ同じであつたが、insulin 低血糖に対する最高反応値は平均 $219\mu\text{g/ml}$ と治療前より上昇し、正常対照例以上の反応が認められた。治療後の血漿 11-OHCS は、前値および最高反応値とも正常対照例の場合とほぼ同じ値が得られた。

本症においては尿中 17-OHCS および cortisol 分泌量は明らかに増加しているにもかかわらず、血中

cortisol および 11-OHCS はほぼ正常範囲にあることが、Peterson³⁶⁾ や当教室の佐藤³¹⁾、その他によつて報告されている。佐藤が本症に Metopirone 試験を行なつた結果によれば、対照時の尿中 17-OHCS はかなり増加していたのに、Metopirone に対する増加反応はほぼ正常かむしろ幾分低下していたという。さらに、Peterson³⁶⁾ および佐藤³¹⁾ によれば、本症では cortisol の血漿蛋白との結合率は正常であつたが、血中 cortisol 半減期は正常に比べて著明に短縮していたという。この様な本症における尿中および血中 cortisol 測定成績の解釈としては、甲状腺ホルモンの過剰が肝における活性型 cortisol の代謝を促進する可能性³⁷⁾、あるいは Hellman ら³⁸⁾ によつて示唆されたように、11-OHCS metabolite から 11-ketometabolite への代謝が特異的に促進し、後者には下垂体抑制作用がないので ACTH 分泌が促進するということが考えられる。何れにしても、negative feedback 機構を介して ACTH 分泌が絶えず増加し、その結果、下垂体 ACTH 予備能はやや低下すると推定されよう。

このように、本症においては既述の HGH におけると同様に下垂体 ACTH 分泌予備能も低下傾向にあるが、その程度は HGH におけるよりもはるかに軽い。その差の原因は不明である。既述の如く、HGH の場合には、甲状腺ホルモンの過剰そのものが下垂体における HGH の産生を抑制する可能性が考えられたが、thyroxine の過剰が ACTH の産生を抑制するという報告はないようである。

甲状腺機能低下症について血漿 ACTH 値を測定した報告は、まだない様である。本研究によれば治療前の本症における血漿 ACTH 値は、前値も insulin 低血糖に対する最高反応値も、正常者の場合に比して低値を示し、下垂体 ACTH 分泌予備能が低下している傾向が示唆された。

本症においては、尿中 17-OHCS 排泄量も cortisol 分泌量も低下していることが報告されている³¹⁾。また、外因性 ACTH に対しても幾分遅延反応を示す傾向も報告されている³¹⁾。本症で、血漿 11-OHCS 値が低値を示さず正常かやや高値に保たれていたのは、甲状腺ホルモン欠乏により steroid の代謝が遅延していたためと考えられる。

本成績では、甲状腺機能低下症の治療後も 3 例全例で下垂体 ACTH 分泌予備能の回復が十分でなかつたが、これは治療期間が短かつたためかもしれない。

次に甲状腺機能異常症における LH の態度について考察する。

甲状腺機能亢進症の女性ではしばしば月経の障害がみられる。即ち月経過少となることが多く、月経周期遅延や無月経となることもある。男子においては時に libido が増加するという報告³⁹⁾もある。

甲状腺機能低下症では、臨床的に月経過多がよく指摘されている。また、男子においては脱毛や libido の低下等、性機能の変調を来すことが知られている。

甲状腺機能異常症における性ステロイドの代謝異常については詳細な研究があるが、gonadotropin の測定をした報告は極めて少ない。Bioassay によつたものとして、Steinbeck ら⁴⁰⁾ は無月経になつた女性の甲状腺機能亢進症では尿中 follicle stimulating hormone は増加していることがありと報告している。

次に radioimmunoassay により血漿 LH を測定した Schälch ら⁴¹⁾ の成績によると、甲状腺機能亢進症の 5 例中 3 例で $0.5\text{m}\mu\text{g/ml}$ 以下の低値を示し、また機能低下症の 5 例中、閉経後の婦人 2 例ではそれぞれ $6.2\sim 8.0\text{m}\mu\text{g/ml}$ と高値であつたが、男子 2 例と 40 歳の女性では $1.0\sim 1.8\text{m}\mu\text{g/ml}$ とほぼ正常範囲にあつたという。

著者の研究によれば、甲状腺機能亢進症における血漿 LH 値は、前値は平均 $22\mu\text{g/dl}$ で正常範囲内にあつたが、insulin 低血糖に対する最高反応値は平均 $39\mu\text{g/dl}$ で正常者の平均 $61\mu\text{g/dl}$ に比してやや低値を示した。また機能低下症でも、前値、最高値とも正常より低い値を示した。しかし治療後には、甲状腺機能亢進症では最高値は幾分上昇し、また機能低下症でも、前値は低値に止まつたが、最高値はかなり正常に近づいた。即ち、本研究における血漿 LH の測定成績からみて、甲状腺機能亢進症における下垂体 LH 分泌の予備能は軽度低下しているように思われた。中村ら⁴²⁾ も、甲状腺機能亢進症に clomiphene を投与して尿中 testosterone 値を測定したところ正常者に比して増加が少かつたことから、甲状腺機能亢進症においては hypogonadotropic hypogonadism の状態にあると推定している。

甲状腺機能低下症に関する著者の研究によれば、下垂体 LH 分泌の予備能は低下していた。LH (HCG) と TSH の間には免疫学的に交叉反応があると報告⁴³⁾されているので、甲状腺機能低下症で測定される LH には、一部 TSH も含まれている可能性が否定はできない。しかしそれにもかかわらず、本研究で甲状腺機能低下症における血漿 LH 値が低下していたことは、本症における下垂体 LH 分泌予備能の低下が明らかであることを示しているといえよう。

この様に甲状腺機能異常症で下垂体 LH 分泌予備能が低下している機序については、2通りの可能性が考えられる。第1の可能性は、甲状腺ホルモンの過剰あるいは過少が、HGH におけると同様に、下垂体における gonadotropin の生成に影響をおよぼしているということである。第2の可能性は、性腺レベルにおいて性腺ステロイドの代謝異常を介して gonadotropin の欠乏を来しているという機序である。例えば、Gallagher ら⁴⁴⁾は甲状腺ホルモンは androgen の代謝において 5 α -hydrogenase の活性化をもたらすことを指摘しており、estrogen の代謝に関しては、Fishman ら⁴⁵⁾は 2-methoxy-estrone の増加を報告している。また、中村ら⁴²⁾によれば HGH を投与した際の testosterone 値は、甲状腺機能亢進症では正常で、機能低下症では減弱しているという。この様に考えると、甲状腺ホルモンの過少が estrogen や testosterone の血中レベルに影響をおよぼし、これにより LH 分泌を間接的に左右している可能性は否定出来ないように思われる。

V) 結 語

甲状腺機能異常症において、血漿 HGH、ACTH および LH を radioimmunoassay により、また血漿 11-OHCS を De Moor の方法によりそれぞれ測定し、特に insulin 負荷や arginine 負荷に対する反応の様相から、これらホルモンの分泌に関する下垂体の予備能を検索した。また、甲状腺治療後における下垂体ホルモン分泌予備能をも併せて追求した。得られた成績は以下の通りであった。

1) 甲状腺機能異常症では、機能亢進症においても低下症においても、insulin 負荷に対する血漿 HGH、ACTH、LH および 11-OHCS の上昇反応ならびに arginine 負荷に対する血漿 HGH の上昇反応は、正常対照例の場合に比し、いずれも低下していた。低下の程度は、いずれの試験でも、機能低下症において機能亢進症におけるよりも高度であった。

2) 下垂体ホルモンのうちでは、HGH の分泌の予備能の低下が最も著明であり、ACTH と LH においては軽度にとつた。

3) 甲状腺治療後においては、血漿 HGH、ACTH、LH および 11-OHCS のすべてで反応の回復が認められた。

4) 甲状腺機能亢進症に β -blocker を投与して insulin 負荷試験を行なったが、負荷前に比して HGH の反応に有意の差は認められなかった。

5) 甲状腺機能異常症に ¹³¹I-HGH を静注し、その後の血漿 ¹³¹I-HGH の半減期をしらべた結果では、正常対照例における68分に比し機能亢進症の2例で約10分の短縮が、また機能低下症の1例で約30分の遅延が認められた。

6) 甲状腺機能異常症における下垂体前葉ホルモンの分泌の低下の原因としては、ACTH および LH については体内代謝速度の変化による可能性が第1に考えられた。しかし最も低下の著明であった HGH については、甲状腺ホルモンの過剰または欠乏によつて二次的に中枢の HGH 分泌調節に異常を来している可能性がむしろ強いのではないかと推定された。ただし HGH の体内代謝速度の変化による因子も否定は出来なかった。

本論文の要旨は、第43回日本内分泌学会総会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲をいただいた鳥飼龍生教授、三浦清講師、出村博、出村黎子両博士、および御協力いただいた齊藤慎太郎博士はじめ甲状腺研究班の諸先生に感謝します。

参 考 文 献

- 1) 出村 博, 出村黎子, 飯野正典, 布川 喬, 三浦 清: 日本臨牀, 27: 319, (1969).
- 2) 出村 博, 出村黎子, 三浦清, 飯野正典, 鳥飼龍生: ホルモンと臨床, 16: 495, (1969).
- 3) 出村 博: 最新医学, 23: 945, (1968).
- 4) De Moor, P., O. Steeno, M. Raskin and A. Hendrikx: Acta Endocr. (Kobenhavn), 33: 297, (1960).
- 5) Greenwood, F.C., W.H. Hunter and J.S. Glover: Biochem. J., 89: 114, (1963).
- 6) Burgess, J.A., B.R. Smith and T.J. Merimee: J. Clin. Endocr., 26: 1257, (1966).
- 7) Takeuchi, K., H. Tada and S. Suwa: Paediatrica Universitatis Tokyo, 16: 20, (1968).
- 8) 岡田義昭, 岩坪治雄, 大森清彦, 熊原雄一: 日内分泌誌, 42: 223, (1966).
- 9) Katz, H.P., R. Youlton, S.L. Kaplan and M.M. Grumbach: J. Clin. Endocr., 29: 346, (1969).
- 10) Rosenfeld, P.S., M.S. Wool and E. Danforth, Jr.: J. Clin. Endocr., 29: 777, (1969).
- 11) 紫芝良昌, 鎮目和夫, 清水多恵子, 久野則一, 斉藤十九子: 日内分泌誌, 44: 40, (1969).
- 12) Strauch, G., E. Modigliani, H. Bricaire: J. Clin. Endocr., 29: 606, (1969).
- 13) 井村裕夫: 日内分泌誌, 43: 1260, (1968).
- 14) Blackard, W.G., S.A. Heidingsfelder: J. Clin. Invest., 47: 1407, (1968).
- 15) Imura, H., Y. Kato, M. Ikeda, M. Morimoto, M. Yawata and M. Fukase: J. Clin. Endocr., 28: 1079, (1968).
- 16) Ishida, N: Tohoku J. Exper. Med., 78: 228, (1962).
- 17) Parker, M.L., R.D. Utiger and W.H. Daughaday: J. Clin. Invest., 41: 262, (1962).
- 18) Conti, C., M. Negli, A. Isidori, O. Recchia and L. Sereno: Folia Endocr. (Roma), 15: 721, (1962).
- 19) Cameron, D.P. H.G. Burger: 3rd International Cong. Endocr. 19, (1968), Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- 20) Daughaday, W.H., G.T. Peake, C.A. Birge, and I.K. Mariz: Proceedings of the first International Symposium on Growth Hormone, (1968). 238, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- 21) Vinik, A., B. Pimstone and B. Buchanan-lee: J. Clin. Endocr., 28: 1534, (1968).
- 22) Odell, W.D., J.F. Wilber and R.D. Utiger: Recent Progr. Hormone Res., 23: 47, (1967).
- 23) Demura, R., H. Demura, M. Iino, T. Nunokawa and K. Miura: Tohoku J. Exp. Med., 100: 85, (1970).
- 24) Wilber, J.F. and R.D. Utiger: J. Clin. Invest., 48: 2096, (1969).
- 25) Fink, C.W.: Pediatrics, 40: 881, (1967).
- 26) Iwatsubo, H., K. Omori, Y. Okada, M. Fukuchi, K. Miyai, H. Abe and Y. Kumahara: J. Clin. Endocr., 27: 1751, (1967).
- 27) Brauman, H. and J. Corvilain: J. Clin. Endocr., 28: 301, (1968).
- 28) Contopoulos, A.N., M.E. Simpson and A.A. Koneff: Endocrinology, 63: 642, (1958).
- 29) Solomon, J. and R.O. Greep: Endocrinology, 65: 158, (1959).
- 30) Ezlin, C., H.E. Swanson, J.G. Humphrey, J.W. Dawson and F.M. Hill: J. Clin. Endocr., 19: 958, (1959).
- 31) 佐藤重行, 東北医学雑誌, 74: 299, (1966).
- 32) Hilton, J.G., W.C. Black, W. Athos, B. Mc Hugh and C.D. Westermann: J. Clin. Endocr., 22: 900, (1962).
- 33) Givens, J.R., R.L. Ney, W.E. Nicholson, A.L. Graber and G.W. Liddle: Clin. Res., 12: 267, (1964).
- 34) 松倉 茂: 日内分泌誌, 43: 505, (1967).
- 35) Yalow, R.S., S.M. Glick, J. Roth and S.A. Berson: J. Clin. Endocr., 24: 1219, (1964).
- 36) Peterson, R.E., J. Clin. Invest., 37: 736, (1958).
- 37) Kenny, F.M., N. Iturzaeta, C. Preeyasombat, F.H. Taylor and C.J. Migeon: J. Clin. Endocr., 27: 1616, (1967).
- 38) Hellman, L., H.L. Bradlow, B. Zumoff and T.F. Gallagher: J. Clin. Endocr., 21: 1231, (1961).
- 39) Williams, R.H.: Textbook of Endocrinology, 4th ed. (1968), 194, Saunders Co., Philadelphia.
- 40) Steinbeck, A.W.: Modern Trends in Human Reproduction Physiology, (1963), Butterworks, Washington.
- 41) Schalch, D.S., A.F. Parlow, R.C. Boon and S. Reichlin: J. Clin. Invest., 47: 665, (1968).
- 42) 中村真己, 井林 博, ホルモンと臨床, 13: 5, (1965).
- 43) Burr, I.M., P.C. Sizonenko, S.L. Koplan and M.M. Grumbach: J. Clin. Endocr., 29: 691, (1969).
- 44) Gallagher, T.F., L. Hellman, H.L. Bradlow, B. Zumoff and D.K. Fukushima: Ann. N.Y. Acad. Sci., 86: 605, (1960).
- 45) Fishman, J., L. Hellman, B. Zumoff and T.F. Gallagher: J. Clin. Endocr., 25: 365, (1965).