原発性甲状腺機能低下症における Tolbutamideの下垂体機能抑制作用

—特にprolactinについて—

独協医科大学内分泌内科

椎 名 裕 朗

Inhibitory Effect of Tolbutamide on the Secretion of Several Pituitary Trophic Hormones in Primary Hypothyroidism

Hiroaki SHIINA

Department of Endocrinology, Internal Medicine,
Dokkyo University School of Medicine,
880 Mibu, Tochigi

Since tolbutamide is one of drugs in lowering the blood sugar level by the increase of endogenous insulin secretion, it has been thought that the drug will be able to use clinically the same diagnostic process of the dysfunctions in the human pituitary gland as the insulin-induced hypoglycemia. However, recently Hoshino reported that the tolbutamide inhibited the secretion of cortisol from the adrenal cortex within 30 min after the administration of the drug and in addition, he found also that the PRL levels in the serum were not increased by the tolbutamide-induced hypoglycemia in normal subjects, in whom the PRL levels in the serum were clearly increased by the insulin-induced hypoglycemia. The present study was thus designed to clarify as to whether or not the inhibitory effect of the tolbutamide on several trophic hormones in the pituitary gland such as GH, ACTH, PRL and TSH would be observed in primary hypothyroidism, in which it has been known that at least the production and the release of both TSH and PRL in the pituitary gland are surely increased.

Both of the hypoglycemia induced by insulin or tolbutamide were applied to 6 out of 24 healthy normal subjects (ages; 30~62 yrs, male; 11, female; 13) and 3 primary hypothyroidism (ages; 28, 25, 56 yrs in each, female in all) in the present study. Although the other normal subjects were used to search only the change of the serum GH level in the tolbutamide hypoglycemia, the values of GH, PRL, TSH, ACTH and cortisol in the serum were measured by the method of radioimmunoassay up to 120 min after the injection of tolbutamide or insulin. Five more patients with primary hypothyroidism were employed to study the effect of the tolbutamide on the PRL secretion from the pituitary gland.

Although the tolbutamide stimulated the secretions of GH and ACTH in the pituitary glands of both normal subjects and primary hypothyroidism, the peak values of both trophic hormones in the serum in the tolbutamide group were only 1/3rd times as high as those obtained in the insulin group. These facts were much more strikingly observed in primary hypothyroidism. Such a possible inhibitory effect of the tolbutamide on the pituitary was clearly appeared in the PRL secretion, in which no increase of PRL in the serum was observed in all of normal subjects used herein and a clear decrease of the serum level of PRL was observed in 6 out of 8 primary hypothyroidism. In contrast, the hypoglycemic episodes produced by either tolbutamide or insulin did not affect the secretion of TSH even in primary hypothyroidism.

The facts suggested strongly that an inhibitory effect of the tolbutamide would be appeared the most strongly in PRL, being a questionable extents in GH or ACTH and that no effect of the drug on the TSH secretion was observed.

緒 言

視床下部——下垂体機能診断法の一つとしてInsulin低血糖誘発法が広く臨床的に応用されて来た^{8) 9) 10) 15)}。Tolbutamideは膵β細胞よりのInsulin分泌を刺激しInsulin投与時と同じように一過性に低血糖が誘発されることも又良く知られて来ているので^{3) 4)}，われわれはTolbutamide低血糖時に誘発される下垂体成長ホルモン（Growth hormone = GH）⁶⁾の動態について詳しく検討し報告してきた^{7) 11)}。又，Insulin低血糖によりGHのみならずACTH～Cortisol系²⁾や下垂体よりProlactin(PRL)分泌¹⁵⁾も刺激されることが知られているので，正常者についてTolbutamide投与で副腎皮質よりCortisolがInsulin低血糖時と同じように誘発されるかどうかを検討し，一過性ではあるがTolbutamideが副腎皮質よりCortisol分泌を抑制すると云う興味ある所見が星野により報告された⁵⁾。星野は又Insulin低血糖で誘発されるPRLの分泌がTolbutamide投与時には，十分な低血糖が誘発されたのにも拘わらず下垂体よりPRLは殆ど分泌されなかつたと云う意味ある所見を発見し報告した⁵⁾。このことは，Tolbutamideがその薬理作用として下垂体の各種Hormones分泌に制的に作用するのではないかと云う事を強く示唆する事実であり，この事実を確かめる目的で本研究では下垂体各種Hormonesのうち少なくともTSHとPRLの産生と分泌が亢進していることで知られている原発性甲状腺機能低下症^{13) 14)}を用いTolbutamideが，下垂体Hormones分泌に抑制的に作用するかどうかを検討すると同時にACTH～Cortisol系及びGHについても検討を行なった。その結果，Tolbutamideが原発性甲状腺機能低下症の下垂体PRL分泌を抑制すると云う所見を得ると同時にGHやACTHにも抑制時に作用しているのではないかと考えられる知見を得たので，その詳細を報告する。

対象症例及び研究方法

内分泌学的に特に異常を認めなかった正常者24例（年令30～62才，男11例，女13例）と原発性甲状腺機能低下症9例（年令25～69才，男1例，女8例）を用いた。又甲状腺機能低下症9例中1例は血中TSH基礎値が338 μ U/mlと比較の高い症例で，この1例についてはTolbutamideのTSHに対する効果のみを検討しえたに過ぎなかつたので全体の統計処理より除外した。従って本研究に用

いた原発性甲状腺機能低下症は8例であった (Table 3)。

(1) 血中甲状腺ホルモンの測定

正常者については一般臨床検査を応用し血液、肝、腎、肺、血清脂質などに異常のないことを確認し、甲状腺機能検査として血清 T_4 、 T_3 、 T_3 -RU(T_3 -Resin Sponge Uptake)をダイナボット社提供 Radioimmunoassay Kit で測定し、原発性甲状腺機能低下症についてはTSHも同じくダイナボット社 Radioimmunoassay Kit で測定した。これら Kit による正常値は T_4 ;5.0~13.5 μ g/dl、 T_3 ;90~220ng/dl、 T_3 -RU;25~37%, TSH;4~8 μ U/ml であった。尚血清TSH値が150 μ U/ml以上を示した症例の血清については第一ラジオアイソトープ研究所提供TSH測定用 Radioimmunoassay Kitを用いて測定した。

(2) 血中GH, PRL, ACTH 及び Cortisol の測定

GHとPRLはダイナボット社提供 Radioimmunoassay 用 Kit で、ACTHはミドリ十字社提供 CIS 社製の Immunoassay Kit で又Cortisolは第一ラジオアイソトープ社提供 Immunoassay 用 Kit で測定した。これらホルモンの血中正常値はACTH;20~80pg/ml、Cortisolは7~15 μ g/dlであった。

一般にACTHの本Kitによる最低測定可能値は25pg/ml前後とされているが、本研究の如く経時的ACTHの血中変動を観察する場合には一応血中ACTH濃度が5pg/ml<ACTH $\leq$ 10pg/mlの範囲で測定可能であった。かゝる場合でも、5pg/ml以下のACTHは測定不可能であることが確認しえた。従って本研究では、もし血中ACTHの値が10pg/ml以下と測定された場合、少なくとも同一 Sampleを異なった時期に3回測定し、略々同一の値をえた症例のみを用いた。

(3) 低血糖誘発試験

正常人24例にTolbutamide 1gを静注し血糖 (Blood Sugar;以下BSと略す)、血中IRI(Immunoreactive Insulin)及びGHの経時的変動を検討したが、これら24例の血中GHの測定に加えPRL、TSH、ACTH及びCortisolを同時に測定しえたものは、24例中6例であった。

(a) Tolbutamide による低血糖誘発群 (ToI 群)

正常人及び原発性甲状腺機能低下症について早朝空腹時 (AM 8:30) に上記各種ホルモン測定のための採血を行ない、ただちに1g Tolbutamideを静注し以後15, 30, 45, 60, 90及び120分にBSとホルモン測定のための採血をした。

(b) Insulin による低血糖誘発群 (Ins 群)

正常人も原発性甲状腺機能低下症もTolbutamideによる低血糖誘発試験を行なった1週間後、原則として同一症例に対して早朝空腹時 (AM 8:30) にBSと上記各種ホルモン測定用の採血を行ない、ただちに0.1 μ /kgのregular insulinを静脈内に投与し低血糖を誘発した。Insulin投与後15, 30, 45, 60, 90, 及び120分にそれぞれBSとホルモン測定のための採血を行った。但しIns群に使用した原発性甲状腺機能低下症は3例のみであった。又正常者12例についてGHの変動を経時的に観察した。

結 果

(1) 正常人における Tolbutamide と Insulin 低血糖による各種下垂体ホルモン及び Cortisol の分泌動態の比較

(a) 血糖 (BS) と GH の変化

ToI 群と Ins 群のBSの変化はFig 1に示した如く両群共に30分後に最も低い血糖値が得られた。

Ins 群の方が Tol 群より低い最低血糖値を示したが両群間に有意な差はなかった。血中 GH の変動については同じく Fig 1 に示した如く 60 分後を Peak とする血中 GH 値の明らかな上昇が両群で観察されたが 45 分と 60 分の値は Ins 群の方が Tol 群より統計的にも有意 ($P < 0.005$) に高い値であった。

Fig. 1. Changes in blood sugar value and serum growth hormone concentration after tolbutamide and insulin injections in normal subjects.

BS: blood sugar, GH: growth hormone, Tol: tolbutamide, Ins: insulin, F: fasting time.

Vertical bar indicated the mean $\pm$ SD.

Fig. 2. Correlation found between minimum BS levels and maximum GH values in insulin-induced or tolbutamide-induced hypoglycemia.

次に Ins 群と Tol 群とについて血糖低下程度と血中 GH 上昇程度との間に有意差があるかどうか検討する目的で、最低血糖値を横軸に、最高血糖値を縦軸にとり図示し (Fig 2) 両者の相関係数を算出した。その結果 $r = -0.556$, $P < 0.05$ と両者間に統計的に有意な負の相関のあることが明らかとなったが Tol 群 24 例では最低血糖値とそれに対応する最高 GH 値との間には有意の相関々係はなかった (Fig 2)。

(b) ACTH~Cortisol 系の変化

Ins 群では Insulin 投与 30 分後血清 ACTH 濃度は上昇し、60 分後に最も高い値を示し次いで急速に減少する反応曲線を示した。Tol 群も Ins 群と同様の反応曲線を示したが (Fig 3) Tol 群の ACTH の最高値は Ins 群より明らかに低い値であった ($P < 0.001$)。

Fig. 3. Stimulatory effects of hypoglycemia induced by tolbutamide or insulin injection on ACTH and cortisol secretion in normal subjects.

(c) PRL と TSH の変化

正常者 (女 4 名, 男 2 名; 年齢 30~42 才) に 1 g Tolbutamide を投与したが血中 PRL 値には全く変化がみられなかったが (Table 1) Insulin 投与では明らかに上昇した (Table 2)。TSH については Tol 群も Ins 群も共に特に変化しなかった (Table 1, 2)。

(2) 原発性甲状腺機能低下症の GH, ACTH, PRL, TSH 及び Cortisol 分泌能に対する Tolbutamide の作用

Insulin あるいは Tolbutamide による低血糖誘発試験に用いた 8 例の原発性甲状腺機能低下症の血中 T_4 , T_3 , T_3 -RU 及び TSH の値は Table 3 に示した。 T_4 ; 1.4~4.7 $\mu\text{g/dl}$, T_3 ; 50~91 ng/dl,

Table 1. Effects of tolbutamide-hypoglycemia on GH, ACTH, cortisol, PRL and TSH in the normal subject and in the primary hypothyroidism.

Serum concentration of each hormone indicated the mean $\pm$ SD in table.

		No. of Patients	0	15	30	45	60	90	120 min.
B S (mg/dl)	Normal	6	86 $\pm$ 8	61 $\pm$ 8	42 $\pm$ 8	61 $\pm$ 12	64 $\pm$ 10	68 $\pm$ 7	71 $\pm$ 6
	Hypothyroidism	8	76 $\pm$ 10	62 $\pm$ 9	46 $\pm$ 13	47 $\pm$ 9	53 $\pm$ 6	57 $\pm$ 8	62 $\pm$ 8
G H (ng/ml)	Normal	6	1.5 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 3.0	12.6 $\pm$ 6.0	16.1 $\pm$ 4.1	9.5 $\pm$ 2.6	2.4 $\pm$ 1.9
	Hypothyroidism	5	2.4 $\pm$ 2.0	1.6 $\pm$ 1.0	2.8 $\pm$ 2.5	5.3 $\pm$ 4.3	8.0 $\pm$ 6.0	7.5 $\pm$ 6.4	5.2 $\pm$ 3.5
ACTH (pg/ml)	Normal	5	68.2 $\pm$ 11.2	70.4 $\pm$ 15.4	83.2 $\pm$ 25.3	123.0 $\pm$ 36.8	124.6 $\pm$ 18.1	99.0 $\pm$ 16.3	92.8 $\pm$ 23.3
	Hypothyroidism	5	12.4 $\pm$ 7.5	15.2 $\pm$ 13.4	17.8 $\pm$ 14.0	36.4 $\pm$ 28.0	44.2 $\pm$ 25.5	36.8 $\pm$ 25.7	31.8 $\pm$ 29.3
Cortisol (μ g/dl)	Normal	6	12.1 $\pm$ 2.7	8.9 $\pm$ 2.9	9.9 $\pm$ 2.5	12.4 $\pm$ 1.7	15.4 $\pm$ 3.8	14.1 $\pm$ 2.9	14.8 $\pm$ 4.3
	Hypothyroidism	5	8.7 $\pm$ 2.9	8.5 $\pm$ 2.5	8.2 $\pm$ 2.4	13.1 $\pm$ 5.2	16.4 $\pm$ 4.4	17.6 $\pm$ 6.8	15.3 $\pm$ 5.3
P R L (pg/ml)	Normal	3	5.2 $\pm$ 1.2	3.4 $\pm$ 1.5	5.0 $\pm$ 2.1	4.8 $\pm$ 2.2	4.9 $\pm$ 1.0	4.3 $\pm$ 2.0	3.3 $\pm$ 1.0
	Hypothyroidism	8	27.0 $\pm$ 25.6	21.8 $\pm$ 21.4	20.0 $\pm$ 20.9	18.5 $\pm$ 17.6	17.1 $\pm$ 15.6	16.0 $\pm$ 15.2	16.1 $\pm$ 14.4
T S H (μ U/ml)	Normal	3	3.2 $\pm$ 1.0	2.5 $\pm$ 1.5	4.2 $\pm$ 2.2	4.0 $\pm$ 1.8	5.0 $\pm$ 2.0	2.9 $\pm$ 2.0	4.1 $\pm$ 1.8
	Hypothyroidism	8	70.9 $\pm$ 30.6	63.5 $\pm$ 29.3	60.3 $\pm$ 25.9	58.9 $\pm$ 25.9	54.4 $\pm$ 29.9	56.1 $\pm$ 29.6	56.0 $\pm$ 27.7

Normal: normal subject.

GH: growth hormone.

Hypothyroidism: primary hypothyroidism. PRL: prolactin.

BS: blood sugar value.

Table 2. Effects of insulin-hypoglycemia on BS, GH, cortisol, PRL and TSH in the normal subject and in the primary hypothyroidism.

		No. of Patients	0	15	30	45	60	90	120 min.
B S (mg/dl)	Normal	6	70 $\pm$ 10	34 $\pm$ 7	30 $\pm$ 11	44 $\pm$ 11	49 $\pm$ 8	57 $\pm$ 7	62 $\pm$ 7
	Hypothyroidism	3	80 $\pm$ 5	43 $\pm$ 10	36 $\pm$ 8	48 $\pm$ 11	56 $\pm$ 13	66 $\pm$ 16	70 $\pm$ 11
G H (ng/ml)	Normal	6	1.0 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.2	4.7 $\pm$ 4.2	30.0 $\pm$ 6.3	31.0 $\pm$ 8.9	23.3 $\pm$ 13	11.0 $\pm$ 10.0
	Hypothyroidism	3	0.9 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.2	2.1 $\pm$ 1.9	13.1 $\pm$ 9.4	34.0 $\pm$ 3.0	22.7 $\pm$ 5.0	11.7 $\pm$ 3.1
ACTH (pg/ml)	Normal	6	59.2 $\pm$ 13.0	74.3 $\pm$ 36.3	75.2 $\pm$ 33.2	168.3 $\pm$ 36.6	197.0 $\pm$ 35.0	131.0 $\pm$ 24.7	137.5 $\pm$ 47.6
	Hypothyroidism	3	11.7 $\pm$ 7.0	14.0 $\pm$ 9.5	52.0 $\pm$ 20.0	71.7 $\pm$ 15.6	59.3 $\pm$ 20.5	55.5 $\pm$ 10.4	48.0 $\pm$ 20.0
Cortisol (μ g/dl)	Normal	6	9.4 $\pm$ 1.7	8.3 $\pm$ 2.6	8.5 $\pm$ 2.0	13.1 $\pm$ 3.4	15.0 $\pm$ 2.8	17.2 $\pm$ 1.4	15.9 $\pm$ 1.9
	Hypothyroidism	3	8.3 $\pm$ 2.2	7.9 $\pm$ 3.0	7.5 $\pm$ 2.3	17.0 $\pm$ 3.5	19.3 $\pm$ 0.6	19.0 $\pm$ 0.0	18.3 $\pm$ 2.1
P R L (pg/ml)	Normal	6	6.3 $\pm$ 2.1	16.3 $\pm$ 4.2	21.8 $\pm$ 3.2	32.8 $\pm$ 7.5	35.0 $\pm$ 5.8	33.0 $\pm$ 6.8	20.8 $\pm$ 5.0
	Hypothyroidism	3	20.1 $\pm$ 5.8	30.1 $\pm$ 6.6	30.4 $\pm$ 7.0	78.8 $\pm$ 21.0	100.4 $\pm$ 1.8	62.0 $\pm$ 10.9	35.5 $\pm$ 8.9
T S H (μ U/ml)	Normal	6	2.1 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 1.0	1.5 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 1.6	3.1 $\pm$ 1.6	3.0 $\pm$ 1.5
	Hypothyroidism	3	41.1 $\pm$ 5.6	39.0 $\pm$ 6.0	39.1 $\pm$ 7.0	35.5 $\pm$ 7.1	36.0 $\pm$ 5.8	40.2 $\pm$ 6.1	38.0 $\pm$ 5.5

Table 3. Primary hypothyroidism.

		sex	yrs	struma	T ₄ (µg/dl)	T ₃ (ng/dl)	T ₃ -RU (%)	TSH (µU/ml)
1	O.S.	♀	28	60 g	3.3	70	20	69.8
2	O.S.	♀	27	50 g	2.9	70	23	180.0
3	M.A.	♀	56	80 g	4.7	70	21	40.0
4	H.T.	♀	25	70 g	3.1	91	25	40.0
5	G.Y.	♀	71	50 g	2.3	50	29	43.0
6	T.G.	♀	26	60 g	1.4	83	21	45.0
7	M.O.	♀	25	50 g	4.4	70	19	77.0
8	H.N.	♂	69	(-)	4.6	50	22	85.0
		mean ± S.D.			3.33±1.17	69.25±14.16	22.5±3.2	72.47±47.02

T_3 -RU; 19~29%, TSH; 40~180 μ U/ml の値を示した。これらの8例のうち7例に甲状腺腫を認めた。血中抗 Thyroglobulin 抗体は8例中6例に陽性, Microsome 抗体は全例陽性であった ($\times 10000$ 以上)。

Fig. 4. Changes in BS levels produced by tolbutamide or insulin injection in primary hypothyroidism were compared with those in normal subjects.

(a) 原発性甲状腺機能低下症において Tolbutamide 及び Insulin 投与時 BS 低下程度の正常者との比較

正常対照者6例と甲状腺機能低下症8例に1g Tolbutamideを投与しBS低下程度を両者で比較しFig 4に示した。Tolbutamide投与により両群共に30分後BSは最も低い値を示し、両群共に同程度の低血糖が誘発された。一方同一正常対照者と甲状腺機能低下症6例中3例を用いInsulin 低血糖を誘発させた。その結果、同じくFig 4に示した如くInsulin投与30分後を最も低い値とする一過性低血糖が正常者と甲状腺機能低下症に同程度に誘発された。

(b) 原発性甲状腺機能低下症と正常人のGH及びACTH~Cortisol系の変化の比較

Ins群では正常者も原発性甲状腺機能低下症も同程度の血中GHの上昇が60分後に認められ両者の最高値は共に平均30ng/ml以上であった。これに対してTol群ではFig 5に示した如く、Insulin投与時より血清GH値の上昇は悪く、しかも甲状腺機能低下症のTolbutamide投与時血中GHの上昇は更に低く、正常者の1/2程度のGHの上昇をみたにすぎなかった。

正常者Ins群の基礎ACTH値は 59.2 ± 13.0 pg/ml (mean $\pm$ SD)であったのに対して、甲状腺機能低下症ではかなり低値を示し、その測定値 11.7 ± 7.0 pg/mlであった (Table 2)。正常者も原発性甲状腺機能低下症もInsulin投与により45~60分後血中ACTHは最も高い値を示した。正常者のこのPeak値は 197.0 ± 35.0 pg/mlであったのに対して甲状腺機能低下症では 71.7 ± 15.6 pg/mlと正常者より明らかに低い値であった (Fig 6)。Tol群の血中ACTHの変化は同じくFig 6に示した如く、血中ACTHの上昇がみられたが、Ins群よりその最高値は低値であり、しかも原発性甲状腺機能低下症では正常者より更に低いACTH反応曲線がえられた。一方血清Cortisolの変化はFig 7に示した如く、正常者と原発性甲状腺機能低下症との間にIns群及びTol群共に特に有意な差は認められなかった。

Fig. 5. Changes in serum GH induced by tolbutamide or insulin hypoglycemia in primary hypothyroidism were compared with those in normal subjects.

Fig. 6. Pituitary ACTH secretion caused by tolbutamide or insulin hypoglycemia in primary hypothyroidism was compared with that in normal subjects. ACTH value at each measured point in primary hypothyroidism was significantly lower than that in normal subjects ($p < 0.01 - 0.001$), except the value at 30 min of insulin hypoglycemia where no significant difference was observed. Vertical bars indicated the mean $\pm$ SD.

Fig. 7. Effect of hypoglycemia produced by tolbutamide or insulin on cortisol secretion in primary hypothyroidism was compared with that in normal subjects.

Fig. 8. Effect of tolbutamide- or insulin-induced hypoglycemia on prolactin (PRL) secretion in primary hypothyroidism was compared with that in normal subjects.

(c) Tolbutamide の下垂体 PRL 分泌に対する抑制作用

Fig 8 及び Table 2 に示したように正常者でも原発性甲状腺機能低下症でも Insulin 投与により著明な PRL 分泌が誘発された。原発性甲状腺機能低下症では、空腹時早朝基礎 PRL 値が $20.1 \pm 5.8 \text{ pg/ml}$ と正常者の $6.3 \pm 2.1 \text{ pg/ml}$ (Table 2) より明らかに高く、更に Insulin 投与により血中 PRL

Fig. 9. Effect of tolbutamide on serum prolactin concentration in primary hypothyroidism.

Tolbutamide 1.0g was injected iv.

1 — 8 indicated case number of each patient.

A lowering effect of tolbutamide on prolactin was observed in 6 out of 8 patients (●—●) but no effect of the drug was observed in other two patients (●---●).

Fig. 10. Effect of hypoglycemia stimuli on pituitary TSH secretion in primary hypothyroidism was compared with that in normal subjects.

値は60分後 $100.4 \pm 41.8 \text{ pg/ml}$ と著明な上昇を示した。これに対して Tol 群では (Fig 8, Table 1), 正常者でも甲状腺機能低下症でも血中 PRL 値の増加は全く認められず, 特に後者では Tolbutamide 投与により PRL の減少傾向すら認められた。そこで本研究に用いた 8 例の原発性甲状腺機能低下症について Tolbutamide の下垂体 PRL 分泌能に対する影響を 1 例ごとに検討しその結果を Fig 9 に示した。8 例中, 2 例 (第 5, 第 8 症例) をのぞき, 他の 6 例では Tolbutamide 投与後経時的に 120 分まで血中 PRL 値は減少した。

(d) Tolbutamide 及び Insulin 投与時の血中 TSH の変動

正常者及び原発性甲状腺機能低下症共に, Tolbutamide 及び Insulin いずれも血中 TSH 濃度に影響を与えなかった (Fig 10)。症例毎の Tolbutamide 投与時血中 TSH の変化を Fig 11 に示した。Tolbutamide により血中 TSH が減少傾向を示した症例もあったが比較的高 TSH 血症を示した 1 例 (K.O.) では特に TSH の減少が観察されなかったので, PRL の場合と異なり TSH は Tolbutamide に影響されないと結論するのが妥当と考えられた。

Fig. 11. Effect of tolbutamide on serum TSH values in primary hypothyroidism.

考 案

Tolbutamide 低血糖により Insulin 低血糖時の如く下垂体より GH が分泌されることは既に知られているが^{6) 7) 11)} ACTH や PRL に関する報告は殆んどない。われわれの研究 Group の一人である星野は⁶⁾ 最近正常者に Tolbutamide 低血糖を誘発させても下垂体より PRL が分泌されないことを発表した。

これは下垂体のPRL分泌がTolbutamideにより抑制されると言う可能性を強く示唆した意味ある所見であり、もし下垂体におけるPRLの産生と分泌が亢進している原発性甲状腺機能低下症を用いて^{10,19)} Tolbutamideの下垂体PRL分泌抑制作用を検討すれば、より確実にその事実を知りうるものと考え、本研究では本症を用いて、Tolbutamideの下垂体PRL分泌に対する作用を検討すると同時に、TSH及びACTH-Cortisol系についても、検討した。

Tolbutamideが下垂体GH分泌を促進することは既に良く知られている訳である^{6) 7) 10)}が、われわれの今迄の報告でも^{7) 11)} 又今回の検討でもInsulin投与時と同程度の低血糖が誘発されるにも拘わらずTolbutamideにより上昇する血清GHのpeak値はInsulin投与時血清GH peak値の1/2程度であり、下垂体GH分泌促進作用を検討するに当りTolbutamide低血糖よりInsulin低血糖の方が優れた負荷法であることを示唆するものであった。このことはTol群とIns群について、血糖低下程度と血清GH上昇程度を検討し、Tol群では両者間に有意な負の相関関係が認められなかったのに対してIns群では有意な負の相関を認めた(Fig 2) 事からも明らかであろう。しかしながら、Tolbutamide投与でも下垂体のGH分泌は刺激されることは間違いなく、Tolbutamideの下垂体GH分泌抑制作用が存在していたとしてもそれ程強力なものとは考えられなかった。これに対してTolbutamideが下垂体のPRL分泌を抑制すると言う事実は本研究で明らかにしえた。即ちInsulin低血糖により正常者では性差なく低血糖発作により著明なPRLの分泌が誘発され、また基礎PRL値が明らかに上昇し下垂体PRL分泌がTSH同様に増加している原発性甲状腺機能低下症では更に著明なPRL分泌がInsulin低血糖により誘発されたのにも拘わらず、正常者もまた原発性甲状腺機能低下症でもTolbutamide投与では下垂体よりのPRL分泌は全く認められなかった(Fig 8)。更に軽度ではあるが原発性甲状腺機能低下症では、Tolbutamideが下垂体PRL分泌を抑制したと考えられる成績をえた(Fig 9)。即ちTolbutamide投与で45分以内に血糖値は明らかに低下し、50mg/dlあるいはそれ以下となり、低血糖が誘発されているにもかかわらず、正常者でもまた原発性甲状腺機能低下症でも血清PRL値の上昇が全くみられなかったことは、一方において同一症例でInsulin低血糖で著明なPRL分泌が誘発されたことと合わせ考えTolbutamideが直接下垂体に作用しPRL分泌を抑制したものと推定された。臨床的に広く用いられてきた代表的経口血糖降下剤の一つであるTolbutamideがたとえPRLについてでも下垂体のホルモン分泌機構に対して抑制的に作用すると云う報告は、正常者についてその可能性を示唆した星野の論文⁵⁾ 以外に未だ報告がなく、原発性甲状腺機能低下症を用いて、その事実を証明しえたものは本誌がはじめてで、極めて興味ある所見であった。TSHについてはTolbutamideの抑制効果は特に観察されなかった。

次に生命維持にPRLやTSHよりも重要と考えられているACTH-Cortisol系について検討した。CIS提供のACTH測定用KitによるACTHの正常値は20~80pg/mlとされているが経時的変化を観察する目的でACTHの値の変動をみた場合、既に方法の項でも述べた如く慎重な検討の結果 $5 < \text{ACTH} < 10 \text{ pg/ml}$ の範囲で測定可能であることが明らかとなった。本研究に用いた甲状腺機能低下症の基礎ACTH値(AM 8:30)は $8.7 \pm 2.9 \text{ pg/ml}$ (mean $\pm$ SD, Tol群), $8.3 \pm 2.2 \text{ pg/ml}$ (Ins群)と極めて低値で従来の考えからすれば測定感度以下の値であったが本研究の検討では一応これらの値も測定しうる値と判定し使用した。これに対して正常者の基礎ACTH値は $68.2 \pm 11.2 \text{ pg/ml}$ (Tol群), $59.2 \pm 13.0 \text{ pg/ml}$ (Ins群)であった。Insulin低血糖により正常者ではInsulin投与45~60分後に著明な血中ACTHの上昇が認められたのに対して原発性甲状腺機能低下症では正常者の1/3程度のACTHの増加が認められたにすぎなかった(Fig 6)。GHについては正常者も原発性甲状腺

機能低下症も Insulin 低血糖で同程度の分泌促進がみられているので (Fig 5), 本研究に関する限り原発性甲状腺機能低下症の下垂体 ACTH 予備能は低下しているのではないかと推測される結果がえられた。

本研究における血中 Cortisol の測定成績では正常者と原発性甲状腺機能低下症との間に特にその基礎値についての差異は認められず, 更に Insulin 低血糖時下垂体 ACTH の分泌が正常者に比較し明らかに低反応であった甲状腺機能低下症でも血中 Cortisol の増加反応は正常者と同じように観察された。一見この矛盾を十分に説明することは不可能ではあるが, 本研究でえられた成績より強いて説明を試みれば原発性甲状腺機能低下症の副腎皮質機能は, 比較的小量の ACTH によく反応して生命維持に必要な Cortisol を分泌していると云う事となるが, この点今後の研究により詳しい機構の解明のなされる事を期待する。

以上の如く Tolbutamide が下垂体に抑制的に作用し, 少なくとも PRL の分泌を抑制するが TSH は抑制しないと云う意味ある所見をえた訳であるが, この Tolbutamide の下垂体 PRL 抑制作用は Acromegaly における CB-154¹⁾¹²⁾ や L-dopa¹⁾ の抑制作用程強力でないと考えられた。又 GH や ACTH-Cortisol 系にも抑制的に作用している可能性は示唆されたが, Tolbutamide が全下垂体機能を抑制すると云う成績はえられなかった。

結 語

原発性甲状腺機能低下症について, GH, PRL, TSH 及び ACTH-Cortisol 系の下垂体機能を検討すると同時に Tolbutamide のこれら下垂体ホルモン分泌能に対する作用を Insulin 低血糖と比較検討し次の結果をえた。

- (1) 原発性甲状腺機能低下症における下垂体の TSH と PRL 分泌は従来の報告通り増加していることを確認する一方^{13) 14)}, 本症の下垂体 ACTH 予備能の低下していることが確認しえた。また GH 分泌には特に異常を認めなかった。
- (2) Tolbutamide によっては正常者下垂体の PRL 分泌は誘発されなかった。原発性甲状腺機能低下症の下垂体 PRL 分泌は軽度ではあるが Tolbutamide により抑制された。
- (3) Tolbutamide 投与により下垂体の GH 分泌は誘発されたが Insulin 低血糖時に比較し血中 GH peak 値は 1/3 程度にみられたにすぎなかった。これは Tolbutamide が下垂体の GH 分泌を抑制していると考えても良い成績であった。
- (4) 原発性甲状腺機能低下症の早朝空腹時基礎血中 ACTH 値 (AM 8:30) は正常者より明らかに低い値で, しかも Insulin 低血糖でも血中 ACTH 値は正常者の 1/3 程度の増加がみられたに過ぎなかった。しかし血中 Cortisol 値は正常者と有意の差は認めなかった。
- (5) Tolbutamide は下垂体 TSH 分泌には特に影響を与えなかった。

稿を終るに当り御指導下さいました下田新一教授に深謝すると共に御協力下さいました教室員各位に心から感謝致します。

なお本論文の要旨は第52回日本内分泌学会総会 (1978年, 6月, 京都) で発表した。

文 献

- 1) Camanni, F., Massara, F., Belforte, L. and Molinatti, G.M.: Changes in plasma growth hormone levels in normal and acromegalic subjects following administration of 2-br-ergo-cryptin. *J. Clin. End. and Metab.* 40: 363–366, 1975.
- 2) Donald, R.A.: Plasma immunoreactive corticotropin and cortisol response to insulin hypoglycemia in normal subjects and patients with pituitary disease. *J. Clin. End. and Metab.* 32: 225–231, 1971.
- 3) Fajans, S.S., Schneider, J.M., Schteingart, D.E. and Conn, J.W.: The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycemic states. *J. Clin. End. and Metab.* 21: 373–386, 1961.
- 4) Floyd, Jr. J.C., Fajans, S.S., Knoph, P.F. and Conn, J.W.: Plasma insulin in organic hyperinsulinism: Comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose. *J. Clin. End. and Metab.* 24: 747–760, 1964.
- 5) 星野林次郎: Tolbutamide の副腎皮質 Cortisol 及び下垂体 Prolactin 分泌抑制作用, *日内分泌誌*, 56: 707–723, 1980.
- 6) Hunter, W.M. and Greenwood, F.C.: Studies on secretion of human-pituitary-growth hormone. *Brit. Med. J.* 1: 804, 1964.
- 7) 笠井貴久男, 菊地敏徳, 下田新一: 成長ホルモンの臨床的研究—下垂体成長ホルモン分泌能に対する Tolbutamide の作用—, *日内分泌誌*, 50: 1353–1366, 1974.
- 8) Luft, R., Madison, L.L., von Euler, U.S., Della Casa, L. and Roovete, A.: Effect of a small decrease in blood-glucose on plasma growth-hormone and urinary excretion of catecholamine in man. *Lancet* 2: 254–256, 1966.
- 9) Roth, J., Glick, S.M., Yallow, R.S. and Berson, S.A.: Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science* 140: 987–988, 1963.
- 10) 斉藤史郎, 大島一洋: 下垂体機能検査の進歩と展望, *内科*, 第37巻6号; 1265–1271, 1976.
- 11) 下田新一, 竹村喜弘, 家入蒼生史, 菊地敏徳, 笠井貴久男, 殿岡伸彦, 小林正巳, 関 健鑑: 糖尿病の脳下垂体成長ホルモン分泌異常に関する臨床的研究, *日内分泌誌*, 51: 9–17, 1975.
- 12) 鎮目和夫編集: 末端肥大症の CB-154 療法, *ホルモンと臨床*, 第25巻12号, 1–81, 1977.
- 13) Snyder, P.J., Jachobs, L.S., Utigar, R.D. and Daughaday, W.H.: Thyroid hormone inhibition in the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J. Clin. Invest.* 53: 2324–2329, 1973.
- 14) Toft, A.D., Boyns, A.R., Cole, E.N., Groom, G.V., Hunter, W.M. and Irvine, W.J.: The effect of thyrotropin-releasing hormone on plasma prolactin and thyrotrophin levels in primary hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 2: 289–295, 1973.
- 15) Wilson, R.G., Sngal, V.K., Percy-Robb, I. and Forrest, A.P.M.: Response of plasma prolactin and growth hormone to insulin hypoglycemia. *Lancet* II: 1283–1285, 1972.

(受付日: 54.10.9)