本邦 ACTH 単独欠損症に於ける TSH, Prolactin の 過剰反応性及び GH の低反応性に関する検討

高知医科大学第二内科¹⁾, 岡山大学医学部第三内科²⁾

橋本浩三¹⁾, 西岡達矢¹⁾, 伊与田孝一郎¹⁾, 中山富雄¹⁾
伊藤裕之¹⁾, 武田京子¹⁾, 高松和永¹⁾, 沼田幸子¹⁾
小笠貴司²⁾

Hyperresponsiveness of TSH and Prolactin and Impaired Responsiveness
of GH in Japanese Patients with Isolated ACTH Deficiency

Kozo HASHIMOTO, Tatsuya NISHIOKA, Koichiro IYOTA,
Tomio NAKAYAMA, Hiroyuki ITOH, Kyoko TAKEDA,
Kazunaga TAKAMATSU,
Yukiko NUMATA and Takashi OGASA*

Second Department of Internal Medicine, Kochi Medical School
Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School*

Two hundred and forty-one cases of isolated ACTH deficiency have been reported in Japan since 1969. Pituitary hormone responsiveness to stimulation tests before and after hydrocortisone supplementation was investigated in these cases.

Plasma ACTH level showed no or little change in response to lysine vasopressin, metyrapone, CRF or insulin-induced hypoglycemia in 97.3~100% of the cases. Serum GH level changed little or not at all in response to GRF, insulin-induced hypoglycemia, glucagon, 1-dopa and arginine in 26.9, 29.3, 40.0, 50.0 and 56.1%, respectively. Serum TSH and prolactin (PRL) levels showed hyperresponse to TRH in 34.7 and 35.6%, respectively. After hydrocortisone therapy, GH secretion was more responsive than before therapy in 78.9% of the cases. After supplementation, TSH level was less responsive to TRH stimulation than before therapy in 59.3% of the cases. After hydrocortisone supplementation, TSH response to TRH decreased in 75% of ACTH-deficient patients without primary hypothyroidism but did not decrease in more than half of those with primary hypothyroidism. TSH response to TRH decreased after supplementation in 76.5% of the patients with TSH hyperresponsiveness before therapy, and increased after therapy in 66.7% of those with normal TSH responses before therapy. After supplementation, PRL response to TRH was less than that before therapy in 43.5% of ACTH-deficient patients, and greater than that before therapy in 30.4%. PRL response to TRH decreased after therapy in 66.7% of the patients with PRL hyperresponsiveness before therapy, and increased in

63.6% of those with normal PRL response before therapy.

Primary hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis were complicated in 21.6 and 11.6%, respectively, of the 241 patients with isolated ACTH deficiency. In patients who had TSH hyperresponsiveness and/or high basal TSH levels and PRL hyperresponsiveness and/or high basal PRL levels, primary hypothyroidism was complicated in 58.4 and 42.3%, respectively. Hashimoto's thyroiditis was complicated in 29.8 and 20.5%, respectively, of these patients. Pituitary cell antibody (PCA) was detected in 36.6% of ACTH-deficient patients who were examined. Pituitary cell surface antibody (PCSA) to AtT-20 cells and GH₃ cells was detected in 50.0 and 28.0% of the examined cases, respectively. The prevalence of PCA and PCSA did not differ between TSH-hyperresponsive patients and those with normal TSH basal levels and response, whereas PCA and PCSA were significantly more prevalent in PRL-hyperresponsive patients than in those with normal PRL levels and response. An empty sella was found in 30.2% of the examined case. The prevalence of empty sella was similar in patients with high or normal TSH levels and in those with high or normal PRL levels.

These results suggest that impaired GH response in ACTH-deficient patients is due mostly to hypocortisolism, and TSH hyperresponsiveness is caused by both hypocortisolism and primary hypothyroidism, while other factors are also responsible for PRL hyperresponsiveness in isolated ACTH deficiency.

Key words : Isolated ACTH deficiency, Primary hypothyroidism, TSH, Prolactin, Anti-pituitary antibody

緒 言

ACTH 単独欠損症は1954年Steinberg¹⁾らにより最初に報告された疾患であり、本邦では1969年熊原ら²⁾により最初に報告された。1980年の我々の集計³⁾では本邦例が31例であったものが、CRF 試験や GRF 試験が可能となったことより報告例が増加し、今回我々が文献学的に検索した所、1991年秋までに241例の報告例を認めた。

ACTH 単独欠損症に於いて GH の反応性の低下例や、TSH や prolactin (PRL) の TRH 負荷に対する過剰反応例が多く、また治療として hydrocortisone (cortisol) を補充することにより、GH の低反応の正常化や、TSH や PRL の過剰反応性の正常化が認められることは既にいくつかの報告^{3)~5)}で示されている。しかし自験例に於いては補償療法開始後に TSH や PRL の反応性が低下しない例が多かった。そこで今回検索可能な本邦報告例をすべて検討し、ACTH 単独欠損症のホルモン分泌動態、特に hydrocortisone 補償療法前後の各種下垂体前葉ホルモンの分泌動態につき検討した。

対 象 と 方 法

1969年より1991年秋までに本邦で症例報告として誌上で発表された症例、学会や研究会の講演抄

録としての報告例及び自験例 (高知医科大学第二内科及び岡山大学第三内科) を検索した所, 241 例を認めた (Table 1, 2)。このうち133例が論文発表例であり, 他の108例は講演抄録のみの報告例であった。論文と講演抄録の両方がある症例では, Table 1には論文による報告のみを挙げている。

Table 1 Literatures on the patients with isolated ACTH deficiency in Japan

- 1) 熊原雄一他: 臨床科学, 5:28-37, 1969.
- 2) 下重正子他: 代謝, 6:745-756, 1969.
- 3) 森 正孝他: 糖尿病, 14, 202-203, 1971.
- 4) 小野一男他: 日内会誌, 61, 1315-1319, 1972.
- 5) 竹越 他: 日内分泌誌, 47, 856, 1972.
- 6) 井村裕夫他: 臨床科学, 10:37-41, 1974.
- 7) 高山英世他: 日内分泌誌, 50, 462, 1974.
- 8) 石川康宏他: 日内会誌, 64:609, 1975.
- 9) 広野 茂他: 日内会誌, 64:609-610, 1975.
- 10) 馬場茂明他: 日本臨床, 34, 1253-1265, 1976.
- 11) 岡山敏賢他: 日内会誌, 65:397, 1976.
- 12) 五十嵐徹也他: 日内会誌, 65:517, 1976.
- 13) 細島弘行他: 日内分泌誌, 52:357, 1976.
- 14) 藤井貞人他: 日内会誌, 66:231, 1977.
- 15) 新垣光弥他: 日内会誌, 67:95, 1978.
- 16) 長嶺元久他: 日内会誌, 66:1621, 1977.
- 17) 上原善志夫他: 日内会誌, 67:328, 1978.
- 18) 福島雅司他: 日内会誌, 67:329, 1978.
- 19) 塩之入 洋他: 日内会誌, 67:179-186, 1978.
- 20) 西谷博一他: 日本臨床, 36, 3016-3021, 1978.
- 21) 蔵田駿一郎他: 日内会誌, 68:110, 1979.
- 22) 白井厚治他: 日内会誌, 68:792, 1979.
- 23) 宮田省三他: 日内会誌, 68:793-794, 1979.
- 24) 谷口信博他: 日内会誌, 68:795, 1979.
- 25) 川瀬満雄他: 日内会誌, 68:796, 1979.
- 26) 高橋文夫他: 日内会誌, 68:1166, 1979.
- 27) 平井康夫他: 日内会誌, 68:1353-1354, 1979.
- 28) 木本裕由紀他: 日内会誌, 68:1492, 1979.
- 29) 堀井和臣他: 日内会誌, 69:617, 1980.
- 30) 広野 茂他: 日内会誌, 69:1018, 1980.
- 31) 戸谷有二他: 日内会誌, 69:1157, 1980.
- 32) 高山真一他: 日内会誌, 69:1157-1158, 1980.
- 33) 来栖武雄他: 日内分泌誌, 56:1265, 1980.
- 34) 黒木昌寿他: 日内分泌誌, 56:1266, 1980.
- 35) KOZO HASHIMOTO et al: J Clin. Endo. Metab., 51: 1175-1179, 1980.
- 36) 増戸 尚他: ホと臨床, 29(増):23-27, 1981.
- 37) 増戸 尚他: 日内会誌, 70:70-76, 1981.
- 38) 三宅 淳他: 内科, 48:352-356, 1981.
- 39) 西岡紘一郎他: 鹿大医誌, 33, 231-238, 1981.
- 40) 中谷 均他: 信州医誌, 29:455-461, 1981.
- 41) 野手信哉他: ホと臨床, 29:547-554, 1981.
- 42) 竹迫賢一他: 日内会誌, 70:465, 1981.
- 43) 白井康隆他: 日内会誌, 70:784, 1981.
- 44) 橋 充弘他: 内科, 49:981-984, 1982.
- 45) 佐々木秀直他: 臨床神経学, 22:66-73, 1982.
- 46) 深田倍行他: 神経内科, 17:144-149, 1982.
- 47) 関 浩他: 現代医療, 14:539-542, 1982.
- 48) 土師正文他: ホと臨床, 30(増):34-39, 1982.
- 49) 阪本 登他: ホと臨床, 30(増):39-43, 1982.
- 50) Kenji Matsuo et al: Acta Pathol. Jpn., 32:1111-1120, 1982.
- 51) Itaru Kojima et al: J Clin Endocrinol Metab 54: 182-186, 1982.
- 52) Hifumi Nakagawa et al: J Clin Endocrinol Metab 55:795-797, 1982.
- 53) 藤戸和孝他: 日内会誌, 71:105, 1982.
- 54) 吉田洋子他: 臨床神経学, 22:1048-1049, 1982.
- 55) 上條桂一他: ホと臨床, 31(夏増):9-11, 1983.
- 56) 市場洋三他: ホと臨床, 31(夏増):22-24, 1983.
- 57) 大野岩男他: ホと臨床, 31:18-22, 1983.
- 58) 田浦紀子他: ホと臨床, 31(秋増):22-24, 1983.
- 59) 石井周一他: 交通医学, 37:24-30, 1983.
- 60) 吉田忠義他: 北関東医学, 33:179-184, 1983.
- 61) 吉田忠義他: 北関東医学, 33:381-385, 1983.
- 62) 古瀬明子他: 日生医誌, 11:363-367, 1983.
- 63) 原 陽子他: 日内会誌, 72:1563-1569, 1983.
- 64) 篠田裕司他: 週信医学, 35:531-532, 1983.
- 65) 松尾 博他: 内科宝函, 30:193, 1983.
- 66) 藤井晴久他: 糖尿病, 26:431, 1983.
- 67) 三浦かおる他: 日内分泌誌, 59:1517, 1983.
- 68) 関屋健策他: 日内分泌誌, 72:112, 1983.
- 69) 宮崎俊一他: 日内会誌, 72:372, 1983.
- 70) 波多野敬他: 日内会誌, 72:372-373, 1983.
- 71) 山田克典他: 日内会誌, 72:492, 1983.
- 72) 安藤晴夫他: 日内会誌, 72:495-496, 1983.
- 73) 仲舛純一他: 日内会誌, 72:969, 1983.
- 74) 年森啓隆他: ホと臨床, 32(春増):18-20, 1984.
- 75) 今村順記他: ホと臨床, 32(春増):20-22, 1984.
- 76) 徳山清公他: 沖縄医誌, 22:252-254, 1984.
- 77) Kazuomi Horii et al: Jap J Med, 23:53-57, 1984.
- 78) 丸山 徹他: 松山赤十字医誌, 9:65-69, 1984.
- 79) 池田正昭他: 埼玉県医学会誌, 19:566-570, 1984.
- 80) 山内 浩他: 神経内科, 21:313-317, 1984.
- 81) 塩 宏他: ホと臨床, 32:249-253, 1984.
- 82) 矢吹聖三他: 臨床神経学, 24:729-735, 1984.
- 83) 今村和之他: 臨牀と研究, 61:3587-3590, 1984.
- 84) 須山洋之他: 臨牀と研究, 61:3949-3952, 1984.
- 85) 山田 茂他: 日内会誌, 73:436-437, 1984.
- 86) 荒井哲也他: 日内会誌, 73:439, 1984.
- 87) 本多一文他: 日内会誌, 73:1045-1046, 1984.
- 88) 中島滋夫他: 日内会誌, 73:1532, 1984.
- 89) 藤平隆司他: ホと臨床, 33(増):29-32, 1985.
- 90) 吾妻 裕他: ホと臨床, 33(増):26-29, 1985.
- 91) 柴 輝男他: ホと臨床, 33(増):32-34, 1985.
- 92) 上條桂一他: ホと臨床, 33(増):34-36, 1985.
- 93) 船曳哲典他: ホと臨床, 33(増):36-37, 1985.
- 94) 松森佳子他: 日内会誌, 74:1112-1117, 1985.
- 95) 喜多公雄他: 日内会誌, 74:1443-1450, 1985.
- 96) 鏡原康裕他: 神経内科, 23:46-50, 1985.
- 97) Haruo Maruta et al: 福大医記, 12:7-10, 1985.
- 98) 橋本尚民他: 千葉医学誌, 61:121-125, 1985.
- 99) 田中俊幸他: 三重医学, 29:293-297, 1985.
- 100) 高崎 泉他: 臨床水電解質, 4:520-524, 1985.
- 101) 川合一良他: 京都南病医誌, 6:32-36, 1985.
- 102) 増戸 尚他: 日内分泌誌, 57:1659-1671, 1981.
- 103) 中田秀則他: 日内会誌, 74:112, 1985.
- 104) 長谷川光俊他: 日内会誌, 74:37, 1985.
- 105) 鈴木良知他: 日内会誌, 74:1605, 1985.
- 106) 喜多哲也他: 日内分泌誌, 61:1066, 1985.
- 107) 吉本 蘇他: 日内分泌誌, 61:981, 1985.
- 108) 加治秀介他: ホと臨床, 34(増):10-12, 1986.

- 109)佐野智英他:ホと臨床,34(増):13-15,1986.
110)岩崎泰正他:ホと臨床,34(増):15-17,1986.
111)秋山 仁他:ホと臨床,34(増):17-20,1986.
112)宮本泰文他:ホと臨床,34(増):20-24,1986.
113)高桜英輔他:日内会誌,75:414-419,1986.
114)山田博規他:住友医誌,13:144-149,1986.
115)山田隆洋他:医療,40:458-461,1986.
116)鈴木満喜子他:日本眼科紀要,37:1556-1562,1986.
117)大田喜一郎他:現代医療,18:2907-2912,1986.
118)岩田由利他:九州神精医,32:417-418,1986.
119)田中千博他:日腎会誌,28:1611-1612,1986.
120)国重英治他:日赤医,38:88,1986.
121)武井 滋他:肝臓,27:701,1986.
122)斉藤 司他:日内会誌,75:455,1986.
123)佐藤則之他:日内分誌,62:976,1986.
124)佐藤敦久他:日内分誌,62:976,1986.
125)岸田 繁他:ホと臨床,35(増):24-27,1987.
126)梶田和男他:日内会誌,76:1116-1117,1987.
127)名取省一他:ホと臨床,35(増):27-32,1987.
128)呉 明彦他:日内会誌,76:1300-1305,1987.
129)中川 淳他:日内会誌,76:1856-1861,1987.
130)高橋日出美他:最新医学,42:1727-1733.
131)占部則生他:三豊総合病院誌,8:125-130,1987.
132)織田一弘:最新医学,42:2672-2676,1987.
133)伊古田明美他:糖尿病,30:387-388,1987.
134)中野龍一他:内科宝函,34:188,1987.
135)田村久美子他:四国医誌,43:381,1987.
136)高橋弘美他:日大医誌,46:779,1987.
137)伊藤方美他:臨神経,27:822,1987.
138)今城保定他:日内分誌,63:549,1987.
139)曾良一郎他:心身医,27:549,1987.
140)小林一史他:日内分誌,63:1117,1987.
141)田辺恭彦他:新潟医学会誌,101:756-757,1987.
142)柏原秀行他:ホと臨床,36(増):13-17,1988.
143)鈴木 節他:防衛衛生,35:21-34,1988.
144)中村 晃他:日内会誌,77:581-582,1988.
145)神成一毅他:青県病誌,33:62-67,1988.
146)佐々木憲夫他:診断と治療,76:357-367,1988.
147)藤巻力也他:聖マリアンナ医科大学誌,16:299-305,1988.
148)中田憲一他:岡山済生会病院誌,20:83-88,1988.
149)五十嵐修一他:関東整災誌,17:593-594,1986.
150)佐伯周子他:通信医学,40:665-670,1988.
151)神馬征峰他:高山赤十字病院紀要,12:215-220,1988.
152)大郷典子他:皮紀,83:131,1988.
153)遠藤勝実他:秋田農村医学会誌,34:24,1988.
154)宮元 進他:共済医報,37:285,1988.
155)岡本行功他:日内会誌,77:1472,1988.
156)茂久田 修他:糖尿病,31:263,1988.
157)近江良一他:糖尿病,31:522,1988.
158)鈴木智子他:糖尿病,31:776,1988.
159)高橋則尋他:日腎会誌,30:1488,1988.
160)岸田 繁他:日内分誌,64:776,1988.
161)平松敬司他:四国医誌,44:321,1988.
162)新谷保実他:四国医誌,44:321,1988.
163)斉藤善蔵他:ホと臨床,37(増):40-43,1989.
164)谷口嘉康他:ホと臨床,37(増):69-73,1989.
165)斉藤 司他:ホと臨床,37(増):65-67,1989.
166)船内正裕他:ホと臨床,37(増):73-77,1989.
167)長谷川 享他:道南医学会誌,24:101-104,1989.
168)角谷佳城他:和歌山医学,40:111-118,1989.
169)坂辻喜久一他:和歌山医学,40:331-336,1989.
170)山崎 肇他:新潟医学会誌,103:145,1989.
171)副島清史他:九州神精医,35:281-282,1989.
172)佐藤幸示他:日癌治療会誌,24:919,1989.
173)三浦良夫他:千葉医誌,65:489,1989.
174)矢倉俊洋他:日内分誌,65:1068,1989.
175)宮下和也他:日内分誌,65:939,1989.
176)宮下 洋他:日内分誌,65:939,1989.
177)井上正晴他:日内分誌,65:939,1989.
178)相馬正義他:日内分誌,65:939,1989.
179)小内 亨他:日内分誌,65:940,1989.
180)山田祐一郎他:日内分誌,65:940,1989.
181)石川三衛他:日内分誌,65:940,1989.
182)宮川潤一郎他:内分秘学の進歩,1990.
183)野間興二他:ホと臨床,38(増):8-11,1990.
184)小笠貴司他:臨牀と研究,67:3447-3454,1990.
185)江村 正他:内科,65:182-185,1990.
186)庄司 優他:岩手県立病院医誌,30:62-64,1990.
187)照井康仁他:内科,66:195-198,1990.
188)田伏 薫他:臨牀脳波,32:139-142,1990.
189)丹村敏則他:医学と薬学,24:713-716,1990.
190)吉岡とも子他:内科,66:985-988,1990.
191)加藤義郎他:内科,65:993-996,1990.
192)広中雅俊他:広島医学,43:979-984,1990.
193)井上 優他:最新医学,45:1446-1450,1990.
194)斎藤史郎他:臨床と研究,67:2465-2470,1990.
195)中沢秀栄他:新潟医学会誌,104:69,1990.
196)馬場義一他:通信医,42:121-122,1990.
197)金城 修他:沖縄医学会誌,27:195,1990.
198)小松研二他:日臨牀会誌,9:234,1990.
199)米原秀幸他:広島医学,43:1308,1990.
200)中川道夫他:糖尿病,33:503,1990.
201)松川俊義他:日内分誌,66:837,1990.
202)八幡勝也他:日内分誌,66:837,1990.
203)久保貴子他:日内分誌,66:837,1990.
204)安島美保他:日内分誌,66:838,1990.
205)高桑 健他:ホと臨床,39(増):11-14,1991.
206)榊田典治他:ホと臨床,39(増):15-20,1991.
207)伊達 繁他:ホと臨床,39(増):51-54,1990.
208)八木寛次他:ホと臨床,39(増):84-86,1991.
209)名取省一他:ホと臨床,39(増):91-97,1991.
210)阿部純一他:ホと臨床,39(増):107-110,1991.
211)木野智重他:ホと臨床,39(増):27-30,1991.
212)太田安彦他:日臨外医会誌,52:126-129,1991.
213)神田尚子他:日内分秘学会,67:972,1991.
214)上條桂一他:日内分秘学会,67:973,1991.
215)大原 緑他:日内分秘学会,67:973,1991.
216)簗 俊成他:日内分秘学会,67:973,1991.
217)野間興二他:日内分秘学会,67:973,1991.
218)村上健彦他:日内分秘学会,67:974,1991.
219)金子兼三他:日内分秘学会,67:974,1991.

男性149名, 女性92名であり, 1歳以下の例2例と年齢不詳例8例を除いた231例では平均年齢は54歳(53.8±12.4歳)であり, 男性は20~81歳に分布し, 平均55歳(55.1±11.6歳, n=143), 女性は23~75歳に分布し平均52歳(51.6±13.3, n=88)であった。

Table 2 Patients with isolated ACTH deficiency (our own cases)

Name	M.S.	N.M.	Y.K.	T.M.	Y.I.	J.K.	S.O.
Age, Sex	58, F	53, F	76, M	68, M	71, M	45, M	42, F
17-OHCS (mg/day)	0.45	2	0.9	0.1	0.2	0.4	0.5
17-KS (mg/day)	0.2	6.5	7.9	6.7	0.4	1.8	0.8
ACTH (pg/ml)	<10	<20	<20	<31	<10	<10	16
cortisol (μ g/dl)	1	0.7	2.1	<1.0	3.7	0.22	0.4
TSH (μ U/ml)	14	5.7	1.9	1.9	94.5	2.4	57.4
T ₃ (ng/dl)	115		120	140	69	231	47
freeT ₃ (pg/ml)			2.6		2.2		
T ₄ (μ g/dl)	4.8		11.2	6.6	2.1	6.1	0.4
freeT ₄ (ng/dl)			1.3		0.5	1.8	1.2
PRL (ng/ml)	27	23	30.4	10.8	34.9	21.7	29
GH (ng/ml)	3	1	15.8	1.1	2.1	1	1.3
LH (mIU/ml)	130	426	49.1	2.9	2.8	10.3	14.2
FSH (mIU/ml)	238	55	30.6	13.1	10.1	5	15.3
TGHA	(-)	(-)			x12800	<100	<100
MCHA	(-)	(-)	x100		x409600	<100	x6400
PCA			(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
PCSA							
AtT-20cell			(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
GH3 cell			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Complication	Primary hypo- thyroidism				Chronic thyroiditis		Chronic thyroiditis IDDM Relapsing polychondritis

Table 2に自験例7例の一覧を示している。症例 MS, YK 及び TM 例は既に報告した症例 (Table 1, 35と184) である。血中 ACTH, cortisol, 尿中17-OHCS はいづれも低値ないし測定感度以下の値を示している。これらの内3例は原発性甲状腺機能低下症を合併し, その内2例が橋本病であった。又, その内の1例は橋本病の他にインスリン依存性糖尿病 (IDDM) や再燃性多発性軟骨炎を合併しており, 多腺性の自己免疫性内分泌障害を呈していた。この内6例で hydrocortisone 補償療法前後で下垂体前葉ホルモンの負荷試験を行った。治療前後の TRH に対する TSH や PRL の反応の頂値を比較すると, TSH は6例中4例で, PRL は6例中5例で, 治療開始後に頂値が上昇している (Fig.1)。GH はインスリン低血糖試験 (ITT) 又はアルギニン試験での反応の頂値を示しているが, 6例中4例で治療後に反応性の上昇がみられた。LH, FSH に関しては治療前後ではっきりした傾向を示していない。

今回の検討では以上の7例を含めた本邦例の検索結果を示している。報告者によりホルモン測定に使用した測定法, 測定キットが異なるので, 測定値の評価は各報告者の判定に準じて行った。Hydrocortisone 補償療法前後の負荷試験の成績の比較は, 報告例の内, 下垂体ホルモンの実際の測定値が示されているもののみを対象として行った。又, 甲状腺ホルモンが補充された例は今回の検討から除外している。これらの例に於いては, 治療前後のホルモンの測定キットに関しての記載がないことより, 同一のキットを用いて測定されているものとした。

ACTH 単独欠損症に於ける合併症の検索も行ったが, 原発性甲状腺機能低下症や橋本病の合併は, 報告者がはっきり言及しているものの他に検査データから明らかに合併が考えられるものも含めた。抗体の陽性率に関しては抗サイログロブリン抗体 (TGHA), 抗マイクロゾーム抗体 (MCHA), 下垂体細胞質抗原に対する抗下垂体細胞質抗体 (PCA) 及び下垂体細胞膜抗原に対する

Fig. 1 Peak values of serum TSH, PRL, GH, LH and FSH in stimulation tests with TRH, arginine, insulin or LH-RH before and after hydrocortisone supplement therapy in patients with isolated ACTH deficiency (our own cases)

Fig. 2 Plasma or serum levels of ACTH, cortisol, GH, TSH, PRL, LH, FSH, and urinary 17-OHCS levels in 241 Japanese patients with isolated ACTH deficiency

抗下垂体細胞膜抗体 (PCSA) を検索した。PCSA としては主として, Sugiura ら⁶⁾により開発されたマウスの AtT 20細胞腫の細胞膜に対する抗体, ラットの GH₃細胞腫の細胞膜に対する抗体が測定されていた。又, empty sella の頻度を検索したが, CT ないし MRI による下垂体の所見が記載されている例を対象として行った。

結 果

1. 各種ホルモンの基礎値

血中 ACTH, コーチゾール及び尿中17-OHCS の基礎値は報告例の90.4, 95.9及び100%で低値ないし測定感度以下であった (Fig.2)。GH の基礎値は8.8%が低値とされ, 4.4%はむしろ高値とされている。TSH と PRL はそれぞれ43.8%, 26.7%で高値であった。LH と FSH も18.8ないし18.7%が高値とされている。T₃, T₄の少なくとも一方が低値を示した例が27.3%に認められ, 一部に高値も報告されている (Fig.3)。血漿レニン活性 (PRA) やアルドステロン濃度 (PAC) は1/3の症例が低値とされており, 一方5%程度に高値も報告されている。血漿 ADH の記載例は40例であったが, 22.5%が低値, 10%が高値であった。血漿ノルエピネフリン (NE) やエピネフリン (E) の報告例は少なく, NE は20%で高値が, E は37.5%で低値が報告されている。血中 IRI は44.4%で低値であった。

Fig. 3 Plasma or serum levels of T₃, T₄, renin activity (PRA), aldosterone (PAC), ADH, norepinephrine (NE), epinephrine (E) and insulin (IRI) in 241 Japanese patients with isolated ACTH deficiency

Fig. 4 ACTH and GH responsiveness in various stimulation tests in Japanese patients with isolated ACTH deficiency

2. 下垂体前葉ホルモンの各種負荷試験に於ける反応性

ACTHはインスリン低血糖 (ITT), リジンバゾプレッシン (LVP), メトピロン (Met) 及び CRF に対し 97.3~100% で無いし低反応であった (Fig. 4)。GH は負荷試験により差がありアルギニン負荷では 61.1% に低ないし無反応, GRF では 26.9% で低反応が認められた。ITT, グルカゴン, l-dopa に対してもそれぞれ 29.3, 40.0, 50.0% で低ないし無反応であった。TSH と PRL は TRH に対しそれぞれ 34.7, 35.6% で過剰反応を示し, 一方 3.1, 1.7% では低反応も報告されている (Fig. 5)。LH, FSH は LH-RH に対し, それぞれ 20.2, 15.0% で過剰反応が報告されているが, 一方では 4.4, 7.2% に低反応も認められた。

3. Hydrocortisone 補償療法開始前後に於ける下垂体前葉ホルモンの反応性

Fig. 6 に hydrocortisone 補償療法前後に同一の負荷試験が行われ, 下垂体ホルモンの値が記載されている例で反応の頂値を比較した。甲状腺ホルモン低下例が多いことより, 原発性甲状腺機能低下症の合併例と非合併例に分けて示している。TSH, PRL 共に hydrocortisone 補償療法後に反応の頂値が治療前に比し高くなる例と低くなる例が, 原発性甲状腺機能低下の合併の有無にかかわらず認められた。GH は ITT やアルギニン負荷で検討されているが, 多くの例で補償療法後に頂値が上昇する傾向を認めた (Fig. 7)。LH-RH に対する LH, FSH の反応も補償療法後に反応の頂値が上昇する例や下降する例を認めた。

Fig. 5 TSH, PRL, LH and FSH responsiveness in TRH or LH-RH test in Japanese patients with isolated ACTH deficiency

Fig. 6 Peak TSH and PRL values in TRH test before and after hydrocortisone supplement therapy in Japanese patients with isolated ACTH deficiency

これらの内, GH, TSH, PRL の反応性の変化を, 補償療法後に反応の頂値が, 治療前に比し20%以上上昇した例を上昇例, 20%以上下降した例を下降例, 20%以内の変化であったものを不変例として集計した (Table 3)。GH は治療後に78.9%で反応性の上昇性を認めた。TSH は治療後に59.3%で反応性が下降したが, 33.3%では逆に反応性が上昇した。原発性甲状腺機能低下のない例では治療後75%が反応性の下降を示した。一方, PRL は43.5%で反応性が治療後に下降したが, その他は不変ないし上昇を示した。原発性甲状腺機能低下症の合併の有無によっては反応性の変化に有意の差は認められなかった。

Fig. 7 Peak GH, LH and FSH values in stimulation tests before and after hydrocortisone supplement therapy in patients with isolated ACTH deficiency

Table 3 Changes of TSH, PRL and GH responsiveness after hydrocortisone supplement therapy in patients with isolated ACTH deficiency

		Clinical or Subclinical Hypothyroidism		Total
		(-)	(+)	
TSH	Response after hydrocortisone supplementation	N (%)	N (%)	N (%)
	elevation	3 (25.0)	6 (40.0)	9 (33.3)
	no change	2 (13.3)	2 (7.4)	4 (15.2)
PRL	reduction	9 (75.0)	7 (46.7)	16 (59.3)
	elevation	3 (25.0)	4 (36.4)	7 (30.4)
	no change	4 (33.3)	2 (18.2)	6 (26.1)
GH	reduction	5 (41.7)	5 (45.5)	10 (43.5)
	elevation	8 (72.7)	7 (87.5)	15 (78.9)
	no change	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (9.5)
	reduction	2 (18.2)	1 (12.5)	3 (15.8)

elevation; more than 20% elevation of peak values
reduction; more than 20% reduction of peak values
no change; less than 20% change of peak values

次に治療前の TSH と PRL の反応性が比較的正常な群と高い群に大別して、治療前後の反応性を検討した。治療前、TRH 試験で TSH の頂値が $40 \mu\text{U/ml}$ 以下の例では 66.7% に治療後に反応性が上昇していたが、治療前頂値が $40 \mu\text{U/ml}$ 以上の例では 76.5% がむしろ反応性の下降を示した (Table 4)。又、治療前の PRL の頂値が 100ng/ml 以下の例では治療後に 63.6% で反応性が上昇し、頂値が 100ng/ml 以上の例では、治療後に 66.7% でむしろ低下していた。

Table 4 Changes of TSH and PRL responsiveness after hydrocortisone supplementation in patients with isolated ACTH deficiency

Response after supplementation	Peak levels of serum TSH and PRL in TRH test before supplementation			
	TSH (μ U/ml)		PRL (ng/ml)	
	<40	>40	<100	>100
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
elevation	6 (66.7)	2 (11.8)	7 (63.6)	
no change		2 (11.8)	2 (18.2)	4 (33.3)
reduction	3 (33.3)	13 (76.5)	2 (18.2)	8 (66.7)

Table 5 Complications in 241 Japanese patients with isolated ACTH deficiency

Complications	N (%)
Thyroid disorders	64 (26.6)
Hashimoto's thyroiditis	28 (11.6)
Primary hypothyroidism	24 (10.0)
Hyperthyroidism	3 (1.2)
Low T ₃ and/or T ₄ syndrome	6 (2.5)
Struma	3 (1.2)
Diabetes mellitus	17 (7.1)
IDDM	4 (1.7)
NIDDM or other origin	13 (5.4)
Idiopathic hypoparathyroidism	2 (0.8)
Idiopathic hypogonadism	3 (1.2)
ITP	1 (0.4)
Relapsing polychondritis	1 (0.4)
Ankylosing spondylitis	1 (0.4)
Malignant lymphoma	1 (0.4)
Primary aldosteronism	1 (0.4)
Acromegaly	1 (0.4)

4. 合併症及び TSH, PRL の高値, 高反応例に於ける甲状腺機能

本邦 ACTH 単独欠損症に於ける合併症を Table 5 に示した。甲状腺疾患の合併が最も多く、241 例中 64 例 (26.6%) に認められた。その内分けは、橋本病と考えられる症例が 28 例 (11.6%) であり、橋本病と断定できない原発性甲状腺機能低下症 24 例 (10.0%)、low T₃ や low T₄ 症候群が 6 例、甲状腺機能亢進症が 3 例、甲状腺腫とのみ記載された例が 3 例であった。糖尿病の合併は 17 例に認められ、そのうち 4 例が IDDM であった。又、特発性副甲状腺機能低下症が 2 例、原発性性腺機能低下症が 3 例認められた。又、自己免疫性内分泌疾患との合併例の組合せの点では、ACTH 単独欠損症と橋本病、IDDM、特発性性腺機能低下症及び特発性副甲状腺機能低下症等の 2 者の合併例は、それぞれ 25 例、3 例、3 例及び 1 例に認められた。ACTH 単独欠損症と橋本病、特発性副甲状腺機能低下症、糖尿病の合併例が Kojima ら⁷⁾により、ACTH 単独欠損症と橋本病、IDDM、再燃性多発軟骨炎の合併例が自験例 (Table 2, SO 例) で認められた。

一方、TSH の基礎値の高値又は TRH に対する高反応を示した症例は 84 例認められ、その内 49 例 (58.4%) に顕性ないし潜在性の原発性甲状腺機能低下症が存在し、その半数の 25 例 (29.2%) が橋本病と考えられた (Table 6)。又、PRL の高値又は高反応を示した 78 例では原発性甲状腺機能低下症を示した例は 33 例 (42.3%) であり、その内 16 例 (20.5%) が橋本病であった。

Table 6 Thyroid function in patients with isolated ACTH deficiency who showed high basal level or hyperresponsiveness of TSH or PRL

	high TSH			high PRL		
	in TRH test	Basal level only	Total(%)	in TRH test	Basal level only	Total(%)
Primary hypothyroid			49(58.4)			33(42.3)
Hashimoto's D.	20	5	25(29.8)	13	3	16(20.5)
Other origin	17	7	24(28.6)	14	3	17(21.8)
Euthyroid	24	4	28(33.3)	29	5	34(43.6)
Hyperthyroid					1	1(1.3)
Unknown	5	2	7(8.3)	7	3	10(12.8)
Total	66	18	84(100)	63	15	78(100)

5. 抗甲状腺抗体, 抗下垂体抗体の陽性率及び empty sella の頻度

ACTH 単独欠損症に於ける抗甲状腺抗体, 抗下垂体抗体の陽性率や empty sella の頻度を, 自己免疫疾患の合併例と合併のない例に分けて検討した (Table 7)。TGHA, MCHA は自己免疫疾患を合併した例ではそれぞれ48.1%, 70.0%に陽性で, 合併のない例に比し有意に高頻度であった。これは合併例の多くが橋本病によるためと考えられ, 橋本病の合併例に限ると, TGHA, MCHA はそれぞれ59.1%(13/22例), 84.0%(21/25例) とさらに高頻度であった。PCA が陽性と報告されたものは全体では36.6%であり, 自己免疫疾患合併例で50%, 非合併例で29.6%で合併例に高い傾向を認めた。AtT-20に対する PCSA は全体では50%陽性であり, 合併例で28.6%, 非合併例では57.9%と非合併例が高い傾向を示したが有意差は認められなかった。GH₃に対する PCSA は全体で28.0%で陽性であり, 合併例と非合併例でもほぼ同頻度であった。

Empty sella は全体では30.2%に認められ, 自己免疫疾患合併例では14.3%, 非合併例で33.3%であり, 非合併例で高い傾向 (0.05<P<0.1) を認めた。

又, TSH や PRL の高値又は高反応性の有無の検討では, MCHA の陽性率や empty sella の頻度は TSH の高値, 高反応例と正常例の間や, PRL の高値, 高反応例と正常例の間では有意差は認められなかった (Table 8)。抗下垂体抗体 (PCA 又は PCSA) の陽性率は TSH の高値, 高反応例と正常例の間に差は認められなかったが, PRL の高値, 高反応例では70.0%と高率で, 正常例の37.1%に比し有意に高頻度であった。

Table 7 Prevalence of TGHA, MCHA, pituitary cell antibody (PCA), pituitary cell surface antibody (PCSA) and empty sella in 241 patients with isolated ACTH deficiency

	complication with autoimmune disease		Total Case (%)
	(+) Case (%)	(-) Case (%)	
TGHA	13/27 (48.1)*	1/71 (1.4)	14/98 (14.3)
MCHA	21/30 (70.0)*	6/72 (8.3)	27/102(26.5)
PCA	7/14 (50.0)	8/27 (29.6)	15/41 (36.6)
PCSA			
AtT-20	2/7 (28.6)	11/19 (57.9)	13/26 (50.0)
GH ₃	2/7 (28.6)	5/18 (27.8)	7/25 (28.0)
Empty sella	3/21 (14.3)	35/105 (33.3)	38/126(30.2)

* P<0.01 vs (-) group

Table 8 Prevalence of MCHA, anti-pituitary antibody (PCA or PCSA) and empty sella in patients with isolated ACTH deficiency

	TSH		PRL	
	high case (%)	normal case (%)	high case (%)	normal case (%)
MCHA	16/56(28.6)	11/46(23.9)	14/46(30.4)	13/56(23.2)
PCA or PCSA	9/16(56.3)	18/36(50.0)	14/20(70.0)*	13/35(37.1)
Empty sella	15/39(38.4)	23/87(26.4)	12/42(28.6)	26/84(31.0)

* P<0.05 vs normal PRL group

考 案

今回の検索に於いても、従来の報告の如く、hydrocortisone の補償療法前には GH の低反応例や、TSH や PRL の TRH に対する過剰反応性の多いことが示された。GH の反応性は hydrocortisone の補償療法により、多くの例で治療前に比し反応性が上昇し、治療前の低反応も正常反応に改善する例が多く認められた。この結果より治療前の GH の分泌不全の原因は hydrocortisone の分泌低下によるものがほとんどであると考えられた。ACTH と GH の分泌不全を認めた場合には hydrocortisone の補償後に GH の分泌予備能を再検討する必要がある。過剰の hydrocortisone が GH の分泌を抑制することは Cushing 症候群⁸⁾や薬理量の glucocorticoid⁹⁾が GH の分泌不全を引き起こす事より知られている。一方、glucocorticoid は in vitro で下垂体からの GH 分泌を促進すること¹⁰⁾¹¹⁾や GH mRNA を増加させること¹²⁾¹³⁾も報告されている。今回の結果からも生理量の hydrocortisone は GH が正常に反応するのに必要であると考えられた。

TSH は検討できた内の6割の症例で hydrocortisone 補償により、反応性が治療前に比し下降していたが、治療前過剰反応を示す例や原発性甲状腺機能低下症の合併のない例では3/4の症例で補償療法後に反応性が下降した。しかし、原発性甲状腺機能低下の合併例では下降しない例を半数で認め、補償療法前正常反応の傾向を示す例では、2/3の症例で治療後にむしろ反応性が上昇していた。TSH の高値、高反応例では原発性甲状腺機能低下症の合併が58.4%と高頻度であったことから、TSH の TRH に対する過剰反応の原因は原発性甲状腺機能低下症の合併と、ユーチゾール分泌不全が主であると考えられた。過剰の glucocorticoid が TSH の分泌を抑制する事はやはり Cushing 症候群等で TSH の分泌が抑制されることから示されている⁸⁾¹⁴⁾。しかし今回の結果より、生理量の hydrocortisone は TSH の正常な分泌を維持することに必要であると考えられた。glucocorticoid は TSH mRNA の発現に影響がないという報告¹⁵⁾がある所より、この作用は下垂体への直接作用というより間接的な作用による可能性がある。

ACTH 単独欠損症に於いて PRL の過剰反応性が hydrocortisone の補償により抑制されるとする報告もある¹⁶⁾¹⁷⁾が、一方あまり抑制されないことも増戸⁴⁾らにより指摘されている。今回の検討でも治療後に反応性が下降する例よりも、不変ないしむしろ上昇する例を多く認め、又、原発性甲状腺機能低下症の合併の有無で差は認められなかった。補償療法前に PRL が過剰反応を示した例にかぎると、治療後に2/3の例で反応性が下降していたが、治療前正常反応の傾向を示した例では、治療後に8割以上の例で反応性は不変ないし上昇を示した。以上より生理量の hydrocortisone は PRL の反応にむしろ促進的に働くことも推定された。glucocorticoid の大量長期投与では PRL の分泌は低下するが、短期投与では過剰反応を示すという報告¹⁸⁾、投与後で変化がないとする報告¹⁹⁾、

Cushing 症候群でも PRL の分泌抑制がない⁸⁾という報告がある。一方 in vitro では glucocorticoid は PRL の分泌を抑制するという報告¹⁰⁾もあり, in vivo で生理量の hydrocortisone が PRL の反応に促進的に働くとしても, glucocorticoid の下垂体 PRL 産生細胞への直接作用ではなく他の因子を介した間接的な作用の可能性がある。又, 補償療法後にも PRL の反応の頂値が 100ng/ml 以上を示す例が4割程度 (9/23例) に認められたことより, PRL の高値, 高反応例の原因は原発性甲状腺機能低下症やコチゾールの低下のみでなく, 他の要因が関与しているものと考えられた。その原因の可能性として, ACTH 単独欠損症に empty sella の合併が多い事や, ACTH 単独欠損症の一部に, 下垂体 ACTH 産生細胞の障害の他に一部視床下部障害のある事などが推定される。しかし今回の検討では empty sella の頻度は PRL の高値, 高反応例と正常例との間に有意差は認められなかった。又 PRL の高値, 高反応例で特に視床下部障害を思わす証拠も認められていない。一方, PRL の高値, 高反応例では抗下垂体の陽性率が PRL 正常例より高いことが認められた事より, 下垂体に対する自己抗体が PRL 分泌を刺激している可能性も否定し得ない。Wild¹³⁾も抗下垂体抗体陽性の下垂体炎の症例で高プロラクチン血症を認めたことより, その可能性を推定している。

LH, FSH についても過剰反応性が認められたが, 今回の検討では更年期の例も含んでおり, 判定は主として報告者の判断によっている。しかし更年期以後は基礎値, 反応性も高値になるため正確には更年期例を除外して検討すべきであると考えられる。いずれにしても LH, FSH に関しては年齢や負荷試験が施行された時期により反応性に差が生じるので, 今回はこれ以上の検討は行っていない。

ACTH 単独欠損症の合併症として原発性甲状腺機能低下症が多く, 特に橋本病の合併が多い事より, ACTH 単独欠損症の原因として自己免疫異常であるとする説がある。抗下垂体抗体の発現は一般に橋本病では高頻度に認められるとされているが, ACTH 単独欠損症では橋本病を合併していない例でも高頻度に認め, 特に AtT-20 細胞腫の細胞膜に対する抗体が最も高頻度に認められた。したがって ACTH 細胞に対する自己抗体が発症に何らかの意義を有していると考えられた。ACTH 単独欠損症では empty sella が高頻度に認められたが, 自己免疫疾患の非合併例にも多く認められたことより, ACTH 単独欠損症の発症に自己免疫とは独立して何らかの役割を担っているものと考えられた。

結 語

1969年から1991年の22年間の本邦の ACTH 単独欠損症報告例は自験例7例を含めて241例認められ, 男性149例, 女性92例であった。これらの例において下垂体前葉ホルモンの分泌異常及びその原因について検討し以下の結果を得た。

- 1) GH は各種負荷試験に於いて26.9~56.1%の症例で低下反応を示した。Hydrocortisone 補償療法により, 78.9%の症例で GH の反応性の上昇が認められた。
- 2) TSH は TRH に対し34.7%で過剰反応を示した。補償療法により TSH は59.3%で下降した。特に原発性甲状腺機能低下のない症例や治療前過剰反応を示した例では3/4の症例で下降したが, 原発性甲状腺機能低下症の合併例では下降しない例を半数に認め, 補償療法前正常反応の傾向を示す例では, 2/3の症例で治療後にむしろ反応性が上昇した。
- 3) PRL は TRH に対し35.6%の症例で過剰反応を示した。補償療法により43.5%の症例で反応性

が下降したが, 甲状腺機能低下症の合併の有無による差はなく, 治療前正常反応の傾向を示した例では, 治療後に8割以上の例で反応性は不変ないし上昇を示した。

4) ACTH 単独欠損症では原発性甲状腺機能低下症を21.6%に認め, TSH の高値, 高反応例では58.4%, PRL の高値, 高反応例では42.3%に認められた。又, 橋本病をそれぞれ11.6%, 29.8%, 20.5%に認めた。

5) ACTH 単独欠損症では PCA を36.6%に, AtT-20及び GH₃に対する PCSA をそれぞれ, 50.0%, 28.0%に認めた。

6) PCA 又は PCSA の陽性率は TSH の高値, 高反応例と正常例の間で差はなかったが, PRL の高値, 高反応例では正常例に比し有意に高頻度であった。

7) Empty sella は30.2%に認められ, TSH や PRL の高値, 高反応例と正常例の間で差は認めなかった。

以上より, ACTH 単独欠損症に於ける GH の反応低下には低コルチゾール血症が, TSH の過剰反応には低コルチゾール血症と原発性甲状腺機能低下症が主たる原因と考えられたが, PRL の過剰反応にはそれら以外の原因も関与していることが示唆された。

文 献

- 1) Steinberg, A., Shechter, F.R. and Segal, H.I.: True pituitary Addison's disease—a pituitary unitropic deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1954; 14: 1519—1529
- 2) 熊原雄一, 宮井 潔, 岡田義昭: 単一前葉ホルモン欠損症. *臨床科学* 1969; 5: 28—37
- 3) 橋本浩三, 高原二郎, 大藤 眞: 本邦に於ける ACTH 単独欠損症—とくに原発性甲状腺機能低下症との合併について. *医学のあゆみ* 1980; 115: 201—204
- 4) 増戸 尚, 高田一太郎, 見坊 隆, 渡辺 斌: ACTH 単独欠損症の治療前後における下垂体前葉ホルモン分泌能. 自験およびアンケート調査による23例の統計的検討. *日内分泌会誌* 1981; 57: 1659—1671
- 5) 武部和夫, 斉藤史郎, 清水直容, 熊原雄一, 大西利夫, 田中孝司, 横越 浩: ACTH 単独欠損症. *ホルモン最近の話題*14. 東京, 協和企画 1991; 15—19
- 6) Sugiura, M., Hashimoto, A., Shizawa, M., Tsukada, M., Maruyama, S., Ishido, T., Kasahara, T. and Hirata, Y.: Heterogeneity of anterior pituitary cell antibodies detected in insulin—dependent diabetes mellitus and adrenocorticotrophic hormone deficiency. *Diabetes Res.* 1986; 3: 111—114
- 7) Kojima, I., Nejima, I. and Ogata, E.: Isolated adrenocorticotropin deficiency associated with polyglandular failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 54: 182—186
- 8) Hashimoto, K.: The pituitary ACTH, GH, LH, FSH, TSH and prolactin reserves in patients with Cushing's syndrome. *Endocrinol. Japon.* 1975; 22: 67—77
- 9) Frantz, A.G. and Rabkin, M.T.: Human growth hormone. *New Engl. J. Med.* 1964; 271: 1375—1381
- 10) Adams, E.F., Brajkovich, I.E. and Mashiter, K.: Growth hormone and prolactin secretion by dispersed cell cultures of human pituitary adenomas: long term effects of hydrocortisone, estradiol, insulin, 3,5,3—triiodothyronine and thyroxine. *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab. 1981; 53: 381-386
- 11) Vale, W., Vaughan, J., Yamamoto, G., Spiess, J. and Rivier, J.: Effect of synthetic human pancreatic (tumor) GH releasing factor and somatostatin, triiodothyronine and dexamethasone on GH secretion in vitro. *Endocrinology* 1983; 112: 1553-1555
 - 12) Robins, D.M., Paek, I., Seeburg, P.H. and Axel, R.: Regulated expression of human growth hormone genes in mouse cells. *Cell* 1982; 29: 623-631
 - 13) 妹尾久雄: 成長ホルモン (GH) 遺伝子とその発現調節. *病態生理* 1989; 8: 824-830
 - 14) Wilber, J.F. and Utiger, R.D.: The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J. Clin. Invest.* 1969; 48: 2096-2103
 - 15) Ahlquist, J.A., Franklyn, J.A., Ramsden, D.B. and Sheppard, M.C.: The influence of dexamethasone on serum thyrotrophin and thyrotrophin synthesis in the rat. *Mol. Cell Endocrinol.* 1989; 64: 55-61
 - 16) 大田喜一郎, 辻本真人, 清水映二, 岡本幸春: 一過性下垂体甲状腺機能低下症と高プロラクチン血症を伴った ACTH 単独欠損症の1例. *現代医療* 1986; 18: 2907-2912
 - 17) 中村 晃, 津村泰弘, 前田 均, 清水伸一, 謝韶銘, 松田洋三, 田口 寛, 千原和夫, 藤田拓男: 下垂体腫大を伴う adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 単独欠損症の1例. *日内会誌* 1988; 77: 581-582
 - 18) 小川紀雄, 三好正規, 余財伸一, 鈴木信也, 大藤 真: ヒトプロラクチン分泌に及ぼすグルココルチコイド短期投与の影響. *ホルモンと臨床* 1974; 22: 1157-1159
 - 19) Re, R.N., Kourides, I.A., Ridgway, E.C., Weintraub, B.D. and Maloof, F.: The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 43: 338-346
- (受付日: '92. 3.30)
(採択日: '92. 5.18)