高プロラクチン血症と著明な下垂体腫大を伴った 出産後自己免疫性甲状腺症候群（橋本病）の一例

¹⁾島根県立中央病院内科, ²⁾島根医科大学第一内科

野 津 和 巳¹⁾, 高 木 千恵子¹⁾, 若 山 聡 雄¹⁾, 加 藤 譲²⁾

A Case of Post-Partum Autoimmune Thyroid Syndrome (Hashimoto's Thyroiditis) Associated with Hyperprolactinemia and with Pituitary Enlargement

Kazumi NOTSU¹⁾, Chieko TAKAGI¹⁾, Toshio WAKAYAMA¹⁾ and Yuzuru KATO²⁾

¹⁾Department of Medicine, Shimane Prefectural Central Hospital

²⁾The First Division, Department of Medicine, Shimane Medical University

A 26-year-old woman was admitted to Shimane Medical University Hospital because of galactorrhea and edema. Her serum prolactin (PRL) levels were high (91 – 94 ng/ml) and she had primary hypothyroidism due to post-partum autoimmune thyroid syndrome (Hashimoto's thyroiditis). Serum-free thyroxine (FT 4) level was 0.1 ng/dl and serum thyrotropin was over 1,000 μ U/ml. Antithyroid antibodies were present. An exaggerated response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) was observed in both serum PRL and TSH. The other anterior pituitary hormones were suppressed. Her magnetic resonance image (MRI) showed an enlarged pituitary gland. It was suspected that these results were caused by primary hypothyroidism. Replacement therapy with levothyroxine was begun and the hospital's clinical course was followed. Although her serum TSH levels were soon normalized, plasma PRL levels fell six months after the normalization of her thyroid function. The size of pituitary gland gradually decreased and normalized four years after the start of the replacement therapy. Because of the discrepancy among these three markers, it is suspected that the therapies for hyperprolactinemia and for the enlarged pituitary gland were unnecessary in these types of patients with primary hypothyroidism.

Keywords: hyperprolactinemia, pituitary enlargement, post-partum autoimmune thyroid syndrome, Hashimoto's thyroiditis, primary hypothyroidism

は じ め に

原発性甲状腺機能低下症の中には、高プロラクチン (PRL) 血症を伴う症例が存在することはよく知られている^{1,2)}。それらの症例では下垂体前葉の腫大を伴う場合もあり^{3,4)}、PRL 産生腫瘍を合併する症例も存在する⁵⁾。しかしながらそれらの症例における、下垂体前葉機能および臨床経過に関する報告は極めてまれである。今回妊娠、出産を契機に発症した出産後自己免疫性甲状腺症候群（橋本病）⁶⁾に、無月経、乳汁分泌を伴った症例を経験し、下垂体前葉機能および下垂体腫大の変化を追跡した。

症 例 呈 示

症例は 26 才，主婦。主訴は無月経，乳汁分泌。家族歴および既往歴に特記すべきものなし。現病歴では生来健康で，14 才にて初潮，以後の生理も順調であった。1986 年（22 才）で第一子を出産したが，産後生理不順となり，翌年からは無月経になった。乳汁漏出が続き，また体重の増加（妊娠前に比べ，出産後でも 16 kg の増加）を認めたため，近くの産婦人科を受診し，高 PRL 血症（PRL 94 ng/ml）の診断を受けた。以後プロモクリプチン（CB 154）を服用した。1988 年に再度妊娠したため，CB 154 は中止したが，第二子を出産後，服薬は再開した。乳汁分泌と体重の増加がその後も継続するため近医（内科医院）を受診し，甲状腺機能低下症を疑われ島根医大第一内科入院となった。耐寒性の低下はないが，便秘および全身が浮腫状であることに気づいている。

入院時現症では身長 162.2 cm，体重 83.6 kg，BMI 31.9 kg/m² であり，著明な肥満を認めた。血圧は 138/86 mmHg で正常。皮膚は乾燥し，顔面および下肢は浮腫状であった。甲状腺は触知しなかった。乳頭圧迫にて乳汁漏出を認めたが，その他胸腹部には特記すべき所見を認めなかった。神経学的に視野，眼底に異常はなし。深部腱反射は減弱していた。

一般検査成績では貧血，肝機能障害などは認めなかった。総コレステロールは 244 mg/dl，CPK は 393 IU/l（正常 36–176 IU/l）であり，いずれも増加を認めた。

内分泌学的検査では，血清総 T3 値は 56 ng/dl（正常 90–195 ng/dl），血清総 T4 値は，1.5 μg/dl（正常 4.5–13.5 μg/dl），血清遊離 T4（FT4）値は 0.1 ng/dl（正常 0.7–1.9 ng/dl）であり，いずれも著明な低下を認めた。血清 TSH 値は 1,198 μU/ml と著明な増加を認めた。¹²⁵I 甲状腺シンチグラフィーでは，24 時間摂取率が 9.7 % と低下を認めた。抗甲状腺マイクロゾーム抗体は 1,600 倍で陽性を示した。TSH 受容体抗体（TBII）は 21.1 % と軽度陽性を示したが，再検では正常範囲（5.2 %）であり，阻害型抗体（TSBAbs）も 1 % 未満であり陰性であった。

血清 PRL 基礎値は 91 ng/ml と上昇を認めた。TRH 負荷試験にて，血清 TSH 値は 1,003 μU/ml から 2,857 μU/ml へと著明な増加を認め，血清 PRL 値は前値 77 ng/ml から頂値（30 分値）256 ng/ml へと過大増加反応を認めた。

間脳，下垂体，副腎皮質系の検索では，血漿 ACTH 基礎値は 10 pg/ml 未満，血漿コルチゾール（F）値は 6 μg/dl といずれも低値を示していた。尿中 17 OHCS は 3.8–4.2 mg/day で正常下限を，尿中 17 KS は 1.9–2.3 mg/day であり，軽度低値をそれぞれ示していた。インスリン低血糖刺激試験では血漿 ACTH およびコルチゾールは増加反応を認めなかった。

間脳，下垂体，性腺系の検索では血清 LH，FSH の基礎値はそれぞれ 0.5 mIU/ml，5.3 mIU/ml であり，LH-RH 負荷試験において LH は頂値 7.2 mIU/ml，FSH は頂値 9.2 mIU/ml といずれも低反応を示した。

血清成長ホルモン（GH）は，基礎値は 2–4 ng/ml であったが，インスリン低血糖刺激試験では頂値が 6 ng/ml，GRF 負荷試験においても頂値 4 ng/ml と増加反応をほとんど認めなかった。また血清 IGF-I 値も 0.43 U/ml（正常 0.61–1.88 U/ml）であり低値を示した。

以上の成績から，本症例は第一子出産後からの，いわゆる出産後自己免疫性甲状腺症候群（橋本病）に伴う原発性甲状腺機能低下症と診断した。高 PRL 血症，下垂体の腫大は著明な原発性甲状腺機能

低下症によるものと判断した。さらに下垂体、副腎系と性腺系、成長ホルモンの分泌抑制は、下垂体の TSH および PRL 産生細胞の増大によるためと推測し、甲状腺ホルモン剤による補償療法を開始した。以後当院に転院し、治療経過を継続して観察した。

甲状腺ホルモン補償療法前後における下垂体前葉ホルモン負荷試験の成績を Fig. 1 に示した。治療開始後 2 カ月で甲状腺ホルモンは正常化し、血清 TSH 基礎値も $2.0 \mu\text{U/ml}$ まで低下した。TRH 負荷試験においても、Fig. 1-A (片対数) に示すように血清 TSH は正常反応を認めた。しかしながら、血清 PRL 基礎値は治療開始後 2 カ月においても 34 ng/ml と依然高値であり、頂値も 119 ng/ml と高値を示した。

Fig. 1-B にはインスリン低血糖負荷試験における血漿 ACTH および血清 GH の反応を示した。補償療法前において血漿 ACTH 値は 10 pg/ml で抑制を認めた。補償療法開始後 2 カ月においても頂値 28.4 pg/ml と反応は不良であった。しかしながら 1994 年 7 月において再検した成績では頂値 392 pg/ml と過剰反応を認めた。血清 GH 値は治療後頂値 12 ng/ml 、1994 年 7 月にも頂値 13.4 ng/ml と正常の増加反応を認めた。

Fig. 1-C には性腺刺激ホルモンの成績を示した。LH-RH 負荷試験において、血清 LH、FSH 値は補償療法開始後にいずれも反応性の回復を認めた。

臨床経過は、当初 1-T 4 $50 \mu\text{g}$ で補償療法を開始し、最終的に $150 \mu\text{g}$ を維持量とした。約 2 カ月で血清甲状腺ホルモン値の正常化、血清 TSH 値の減少を認め、体重の減少および浮腫の改善が得られた。しかしながら血清 PRL 値は、治療開始後 6 カ月で 15.1 ng/ml 、8 カ月で 10.4 ng/ml であり、およそ 8 カ月で正常に復した。生理の規則性の回復および乳汁分泌の停止には補償療法開始後約 1 年を要した。

MRI による下垂体の検索では、治療前 (FT 4 ; 0.1 ng/dl , TSH; $1,198 \mu\text{U/ml}$, PRL; 91 ng/ml) において著明な腫大を認めた (Fig. 2 左)。治療開始後約 6 カ月 (FT 4 ; 1.5 ng/dl , TSH; $0.4 \mu\text{U/ml}$, PRL; 15.1 ng/ml) で下垂体は縮小したが、正常下垂体と比較し、依然腫大傾向を示していた (Fig. 2 中)。その後も経年的に MRI により下垂体の大きさを追跡したが、治療開始後 4 年 (FT 4 ; 1.4 ng/dl , TSH; $1.2 \mu\text{U/ml}$, PRL; 6.1 ng/ml) の MRI において、下垂体腫大の消失を認めた (Fig. 2 右)。

考 案

原発性甲状腺機能低下症の一部の症例に、血清 PRL 値の増加および下垂体の腫大が認められることが報告されている^{1)~4)}。血清 PRL 値の増加は、原発性甲状腺機能低下に伴う TRH の増加、血中甲状腺ホルモンの減少に伴う血清 PRL の代謝の低下⁷⁾ および T 3 による下垂体の PRLmRNA の合成抑制作用の低下⁸⁾ などが原因として推測されている。しかしながら、甲状腺ホルモンの補償療法により、高 PRL 血症および下垂体の腫大は改善することが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。

今回我々の経験した症例は、TRH 負荷に対して血清 PRL が著明な増加反応を示したこと、甲状腺ホルモン剤による補償療法により、下垂体腫大および血清 PRL が減少したことなどから、PRL 産生腫瘍の合併は否定された。しかしながら、血中甲状腺ホルモン値および血清 TSH 値のすみやかな正常化に比して、血清 PRL 値の正常化にはさらに 6 カ月を要した。甲状腺ホルモン剤による補償療法後も血清 PRL 値が高値を持続するため、PRL 産生腫瘍の存在を疑われる可能性がある。高

Fig. 1 補償療法開始前後における TRH 負荷試験(A), インスリン低血糖刺激試験(B)および LH-RH 負荷試験(C)

A の上が血清 TSH (片対数), 下が血清 PRL の反応を示す。■—■は治療前, ▲—▲は治療開始 2 カ月後の反応を示す。血清 TSH の基礎値および頂値はすみやかに改善した。一方血清 PRL 基礎値および頂値は, 治療前と比較して減少したが, 以前高値であった。

B の上が血漿 ACTH, 下が血清 GH の反応を示す。■—■は治療前, ▲—▲は治療開始 2 カ月後, ●—●は治療開始 4 年後の成績を示す。血漿 ACTH は治療開始後 2 カ月では十分な改善を認めなかったが, 4 年後には過剰反応を示した。血清 GH は補償療法開始後および 4 年後においても, ほぼ正常の反応を示した。

C の上が血清 LH, 下が血清 FSH の反応を示す。■—■は治療前, ▲—▲は治療開始 2 カ月後。血清 LH, FSH はいずれも治療開始後, 反応の増加を認めた。

Fig. 2 甲状腺ホルモン剤による補償療法の経過中における下垂体 MRI 写真

左は 1989 年 9 月における MRI (T1 強調画像) を示した。著明な下垂体の腫大を認めた。中は 1990 年 3 月における MRI 写真 (T1 強調画像) を示した。下垂体は左と比較し縮小したが、依然腫大傾向を示していた。右は治療開始 4 年後の下垂体 MRI 写真。1993 年 10 月における MRI 写真 (T1 強調画像) では、下垂体はほぼ正常の大きさに復した。

PRL 血症を伴う原発性甲状腺機能低下症の経過を観察する上で、血清 PRL 値の正常化が血清 TSH 値の正常化に比して遅れる点は銘記すべきである。

近年 MRI の導入により、下垂体の画像診断の進歩が認められる¹¹⁾。本例においても、治療経過と下垂体の大きさとの関連について追跡した。本症例はいわゆる出産後自己免疫性甲状腺症候群⁹⁾(橋本病)と推測された。妊娠出産を経験して、橋本病の発症時期には下垂体は既に生理的な腫大が存在したと推測された。それ故、治療前に認められた著明な下垂体の腫大は、出産後からそのまま継続あるいはさらに腫大していた可能性が高い。著明な高 TSH 血症を伴う原発性甲状腺機能低下症において、全例が高 PRL 血症および下垂体腫大を伴う訳ではないことが知られている。その原因としては、罹病期間の差が最も考えられるが、そのほかに、妊娠出産が関連している可能性がある。これら出産後自己免疫性甲状腺症候群に伴う原発性甲状腺機能低下症の症例を蓄積して検討する必要がある。

本症例は甲状腺ホルモン剤による治療経過とともに、下垂体は徐々に縮小し、治療開始後 4 年ではほぼ正常に復した。甲状腺機能の正常化に遅れて血清 PRL 値の正常化が認められ、さらに遅れて下垂体腫大が回復するという興味ある成績が得られた。

治療開始前に認められた血清 TSH および PRL 以外の下垂体前葉ホルモンの分泌抑制は、TSH および PRL 産生細胞で占められた下垂体前葉の腫大によるためと推測された¹²⁾。治療経過とともにそれらの改善を認めた。しかしながら下垂体、副腎系の回復は遅れる傾向にあった。甲状腺ホルモン補償療法は副腎皮質機能低下症においては副腎クリーゼを誘発することが知られており、注意を要する。本症例では、少量から慎重に甲状腺ホルモン剤を徐々に増量したが、副腎不全は認められなかった。治療開始 4 年後のインスリン低血糖刺激試験において、血漿 ACTH は過剰反応を示した。原因は不明であるが、継続した肥満との関連、多腺性自己免疫性内分泌症候群に関連した自己免疫性副腎炎(萎

縮）に伴う潜在性副腎皮質機能低下症などの可能性も推測され，今後とも間脳下垂体副腎皮質系を中心に，継続して観察する必要がある。

ま と め

出産後自己免疫性甲状腺症候群（橋本病）による原発性甲状腺機能低下症において，著明な下垂体の腫大および高 PRL 血症を伴った症例を経験した。甲状腺ホルモン補償療法により，血清 PRL 値は血清 TSH 値の正常化後およそ 6 カ月程度遅れて正常化した。下垂体は徐々に縮小傾向を示したが，血清 PRL の正常化からさらに遅れて正常化した。

本症例の一部は第 67 回日本内分泌学会総会（平成 6 年 6 月，長崎市）にて報告した。

文 献

- 1) Honbo, K.S., Van Herle, A.J., Kellett, K.A.: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am. J. Med.* 1978; 64: 782 - 785
- 2) Onishi, T., Miyai, K., Kumahara, Y.: Serum prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects and in patients with thyroid diseases. *Folia. Endocrinol. Jpn.* 1975; 51: 161 - 163
- 3) Jawadi, M.H., Ballonoff, L.B., Stears, J.C., Katz, F.H.: Primary hypothyroidism and pituitary enlargement. Radiological evidence of pituitary regression. *Arch. Intern. Med.* 1978; 138: 1555 - 1557
- 4) Yamada, T., Tsukui, T., Ikejiri, K., Yukimura, Y., Kotani, M.: Volume of sella turcica in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 42: 817 - 822
- 5) 野津和巳，高木知恵子，津村弘人，出川 聡，今岡 誠，山本 隆，今岡友紀，飯田 博，大田宣弘，西村早苗：高プロラクチン血症，Empty Sella を伴った慢性甲状腺炎の一例。診断と治療。1995; 83: 565 - 568
- 6) Amino, N., Mori, H., Iwatani, Y., Tanizawa, O., Kawashima, M., Tsuge, I., Ibaragi, K., Kumahara, Y., Miyai, K.: High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N. Eng. J. Med.* 1982; 306: 849 - 852
- 7) 石橋みゆき：プロラクチン異常症。ホと臨床。1994; 42: 417 - 422
- 8) Davis, J.R., Lynam, T.C., Franklyn, J.A., Docherty, K., Sheppard, M.C.: Tri-iodothyronine and phenytoin reduce prolactin messenger RNA levels in cultured rat pituitary cells. *J. Endocrinol.* 1986; 109: 359 - 364
- 9) Grubb, M.R., Chakers, D., Malarkey, W.B.: Patients with primary hypothyroidism presenting as prolactinomas. *Am. J. Med.* 1987; 83: 765 - 769
- 10) 佐々木悠，秋吉恵介，種田二郎，亀井博之，前原史朗，福島武雄，柴本忠昭，奥村 旬：原発性甲状腺機能低下症（橋本慢性甲状腺炎）に認められた可逆性下垂体過形成一本邦報告例の分析とその病態について。総合臨床。1990; 39: 1942 - 1952
- 11) 有田和徳，魚住 徹，隅田昌之，右田圭介，矢野 隆，栗栖 薫，広畑泰三，武智昭彦，大庭信二，杉山一彦，吉川正三，江口国輝：間脳下垂体病変の MRI。ホと臨床。1993; 41（別冊：間脳下垂体腫瘍 III）:66 - 71
- 12) Vagenakis, A.G., Dole, K., Braverman, L.E.: Pituitary enlargement, pituitary failure, and primary hypothyroidism, *Ann. Intern. Med.* 1976; 85: 195 - 198

（受付日：'95，8，3）

（採択日：'95，11，25）