東京大学医学部第二内科

玉岡 晃◇ 木野 博至 野中 泰延
行徳 祐一 芹沢 剛 石井 當男

A COMBINED CASE OF ACROMEGALY AND BASEDOW'S DISEASE

Akira TAMAOKA, MD, Hiroyoshi KINO, MD, Yasunobu NONAKA, MD,
Yuichi GYOTOKU, MD, Takashi SERIZAWA, MD and Masao ISHII, MD

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

概要 先端巨大症と甲状腺機能亢進症との合併例は、1927年にCushing and Davidoffが報告して以来、20例以上の報告例があるが、その中で、先端巨大症とBasedow病の合併例は1例しかなく、本例は第2例目である。両疾患の合併に関して、若干の考察を試みた。症例は23才、女性。10年前より易疲労感・腰痛があり、5年前より次第に鼻尖、下顎、手指、足趾などの先端巨大が生じてきた。2年前より発汗増加、1年前より手指振戦、動悸も出現し、精査治療のため当科入院。入院時現症では、先端巨大症、皮膚湿潤、手指振戦、頻脈の他、び慢性ゴム様硬の甲状腺腫が認められた。検査所見では、血中 T_4 、 T_3 、GHが高値、血中TSHが低値を示し、TRH試験に反応せず、thyroid test、LATSは陰性であつたが、microsome testは陽性であり、甲状腺シンチやエコーでび慢性甲状腺腫が認められた。以上より、本例は先端巨大症とBasedow病の合併例と診断され、甲状腺機能亢進症に対してメルカゾールによる治療を行ない、euthyroidの状態となつてから、下垂体腺腫の垂全摘を施行した。この間、種々の内分泌学的検査を施行したが、本例における先端巨大症とBasedow病の合併に関しては、Basedow病がGH増加を助長していた可能性は否定できなかつたが、両疾患の因果関係を積極的に示唆する所見は得られず、両疾患の合併は偶然であろうと推測するのが妥当であると考えられた。

緒 言

先端巨大症の甲状腺機能に関する報告は少ないが、先端巨大症においては、発汗増加、基礎代謝率の増加がみられ、甲状腺腫は25～50%に認められることが報告されている¹⁾²⁾。これらは、成長ホルモン分泌過剰による症状、または臓器肥大の一部分症状と考えられており、実際に血中甲状腺ホルモンが高値である症例はまれである。今回著者らは、先端巨大症にBasedow病を合併した症例を経験したので、これを報告し、両疾患の合併に関して若干の考察を試みた。

症 例

患者： 23才、女性、家事手伝い。

主訴： 手指、足趾などの先端巨大、発汗過多、手指振戦、動悸。

家族歴： 父方祖父に糖尿病、父方祖母に高血圧、臍ヘルニア。

既往歴： 8才時肺炎、21才時大腸カタル。

現病歴： 1970年（13才時）頃より易疲労感があり、5分位の起立で腰痛が生じたという。1975年から四肢の多毛に気づき、1976年頃から食欲亢進、体重増加がみられ、次第に鼻尖、下顎、口唇、手指、足趾などに先端巨大が生じてきた。1976年頃から口渇・多飲多尿がみられ、情緒不安定となり、いらいらすることが多くなつてきた。同じ頃、声が低音となつてきたと指摘され、月経も不順になつてきた。1978年頃から両側手掌のしびれ感、全身の発汗増加、眼瞼浮腫がみられ、不眠傾向が

〔昭和59年9月21日受稿〕

表 1. 一般検査所見

尿	pH	5	血液生化学		コレステロール	89 mg/dl
	蛋白	(-)	総蛋白	6.7 g/dl	トリグリセリド	55 mg/dl
	糖	(-)	alb.	59.0 %	アミラーゼ	171 IU/l
	潜血	(-)	gl. α_1	4.2 %	TTT	1.0 U
糞便	潜血	(-)	α_2	7.6 %	ZTT	8.0 U
末梢血液			β	10.5 %	クレアチン	1.2 mg/dl
赤血球数	446 $\times 10^4$ /mm ³		γ	18.4 %	CPK	38 U/l
Hb	12.7 g/dl		BUN	15 mg/dl	血清学	
Ht	38.6 %		クレアチニン	0.7 mg/dl	CRP	(-)
白血球数	5000/mm ³		Na	144 mEq/l	HBs抗原	(-)
桿状核球	0 %		K	3.9 mEq/l	梅毒血清反応(-)	
分葉核球	35 %		Cl	102 mEq/l	thyroid test	(-)
好塩基球	0 %		Ca	10.5 mg/dl	microsome test	(+)
好酸球	1 %		P	4.7 mg/dl	LATS	(-)
単球	7 %		LDH	168 U/l	[LATS 測定は、いわゆる	
リンパ球	57 %		GOT	24 U/l	McKenzie assayによる]	
血小板数	20.0 $\times 10^4$ /mm ³		GPT	23 U/l	Fishberg濃縮試験	
血液凝固能			γ GTP	7 U/l	最高尿比重	1.025
	正常範囲		ALP	113 U/l	PSP試験	
			総ビリルビン	0.7 mg/dl	15分	29%
			直接ビリルビン	0.1 mg/dl	120分	77%

生じてきた。1980年頃から手指振戦・動悸が生じるようになり、12月15日、精査治療のため、東大第二内科へ入院した。

入院時現症：身長154.1cm、体重54.4kg、体温36.8℃、脈拍106回/分、整、呼吸20回/分、血圧136/36mmHg。態度に落ちつきを欠き、感情は不安定。顔貌は先端巨大症様であり、眉弓、下顎の突出、鼻尖、口唇の肥大を認めた。皮膚は湿潤していたが、色素沈着はなかつた。視野狭窄・眼球突出はなく、表在リンパ節は触知しなかつたが、び慢性ゴム様硬の甲状腺腫を触れた。甲状腺は左右両葉腫大し、圧痛、結節、血管雑音はなかつた。胸部には異常なく、腹部は平坦で肝・脾・腎は触知されなかつた。四肢先端巨大がみられたが、手指振戦以外、神経学的に特に異常は認められなかつた。

検査所見：一般検査所見(表1)では、尿便に異常所見なく、貧血も認められなかつた。血清学的検査では、microsome test陽性であつたが、thyroid test, LATSは陰性であつた。血液生化学的検査では、albはやや低値で、無機リン、Ca、

ALPは高値傾向を示した。ALPのisozymeはII・IIIが高く骨型であつた。総コレステロールは低値で、クレアチニンはやや高値であつたが、その他、腎機能・肝機能は正常範囲であつた。

放射線学的検査では、胸部X線像でCTR 46.6%、頭部単純X線検査でトルコ鞍のballoning〔前後径15mm・深さ14mm〕・double floorがみられ、断層撮影では中央からやや左寄りの部分で前方への拡大を示し、その部分の鞍底の骨皮質の菲薄化がみられた。骨X線像では、指趾末節骨の房状 カリフラワー状過骨形成があり、heel pad thicknessは22mm、Sesamoid indexは30であつた。脳血管造影では、左内頸動脈のcavernous portionは正常の屈曲を失い伸展した走行を示し、毛細血管相ではmeningo-hypophyseal trunkからsella内に淡い均一なtumor stainを認めた。また、cavenous sinusの造影は両側とも不良で、特に左側はほとんど造影されなかつた。CT scanにて、トルコ鞍内に等吸収域のmassが認められ、比較的均等な造影効果を示した。また、冠状断でこのmassは明らかに軽度のsuprasellar extensionを

図1. 頭部CT scan (造影後) — 冠状断。トルコ鞍内のmassは比較的均等な造影効果を示し、suprasellar extensionが認められた。

図2. 甲状腺エコー。両葉のび慢性腫大が認められる。

示していた(図1)。その他の画像検査では、甲状腺エコー(図2)、甲状腺シンチ(図3)にて、両葉のび慢性腫大が認められたが、嚢胞所見や結節状の陰影欠損部はみられなかった。また、心電図では、洞性頻脈(125/分)が認められた。

内分泌学的検査(表2および図4)では、BMR,

図3. 甲状腺シンチ。両葉のび慢性腫大が認められる。

表2. 内分泌学的検査(1)〔入院時〕

甲状腺機能		副甲状腺機能	
BMR	+50.0 %	PTH	780 pg/ml
¹³¹ I摂取率	74.0 %	TRP%	84.5 %
triosorb試験	46.3 %	下垂体副腎系機能	
T ₄	23.8 μg/dl	rapid suppression試験	
T ₃	397 ng/dl	cortisol	
下垂体機能		1.25μg/dl以下	
TSH	2 μU/ml以下	rapid ACTH試験	
LH	16.1 mIU/ml	cortisol	
FSH	4.6 mIU/ml	(0分)11.9 μg/dl	
ACTH	50 pg/ml	(30分)24.4 μg/dl	
GH	325.2 ng/ml	(60分)28.5 μg/dl	
PRL	4.7 ng/ml	metyrapone試験	
副腎機能		尿中17OHCS	
cortisol	13.4 μg/dl	(前日)19.1 mg/d	
aldosterone	12.4 ng/dl	(第1日)25.7 mg/d	
noradrenalin	206 pg/ml	(第2日)22.4 mg/d	
adrenalin	42 pg/ml		
尿中17OHCS	13.1 mg/d		
尿中17KS	7.9 mg/d		

triosorb試験, T₃, T₄および24時間¹³¹I-uptakeはいずれも高値を示し、TSHは低値を示した。安静時のGHは極めて高値であり、一方PRLは低値を示したが、LH, FSH, ACTH, aldosterone, adrenalin, noradrenalin, PTH, 尿中17-KS排泄量はいずれも正常であつた。リン再吸収率(TRP%)は正常下限であり、cortisol, 尿中17OHCS排泄量は僅かに高値を示した。100g経口ブドウ糖負荷試験では、血糖曲線はoxyhyperglycemiaを示し、

図4. 各種内分泌負荷試験 (1) [入院時]

図5. 入院後経過（甲状腺機能とGH・PRLの推移）

insulinの分泌反応は遅延型であり、GHの分泌は減少を示した。TRH 500 μ g静注に対し、TSH GHは無反応であり、PRLの分泌増加が認められた。LH-RH 100 μ g静注に対しては、LH・FSHだけでなく、GHも分泌増加を示した。L-dopa 500 mg経口投与に対し、GH・PRLの分泌抑制が認められたが、TSHは無反応であつた。bromocriptine 2.5mg経口投与に対し、GH、PRLの分泌抑制が認められ、arginine 30gの点滴投与にて、GHの分泌促進は認められず、むしろ抑制され、insulinは30分に頂値を示す分泌増加が認められた。

入院後経過(図5)： 臨床症状および諸検査より、先端巨大症とBasedow病の合併が考えられた。甲状腺機能亢進症に対しては、メルカゾールの投与を行ない、 T_4 ・ T_3 ・triosorb試験は正常化した。TSHは依然として2 μ U/ml以下であつた。また、BMRは次第に正常化していった。下垂体副腎系の検査(表2)として、rapid suppression test(2月5日)では、cortisolは1.25 μ g/dl以下で

表3. 内分泌学的検査(2)〔甲状腺機能正常化後〕

甲状腺機能		下垂体機能	
BMR	+19.0 %	TSH	2 μ U/ml以下
triosorb試験	25.6 %	ACTH	31 pg/ml
T_4	9.3 μ g/dl	GH	220.3 ng/ml
T_3	181 ng/dl	副腎機能	
		cortisol	9.9 μ g/dl
		aldosterone	10.8 ng/dl

正常反応であり、rapid ACTH test(2月9日)では、cortisolは正常の増加反応を示した。また、metyrapone test(2月12日)では、尿中17OHCSの増加は認められたが、やや低反応であつた。

ほぼeuthyroidとなつた状態での内分泌学的検査(表3、図6)では、GHは依然として高値であつたがやや減少傾向を示し、100g経口ブドウ糖負荷試験、TRH試験、bromocriptine負荷試験では、入院時と同様の反応が認められた。bromocriptineによるGHの分泌抑制が不十分であつた

a. 100g経口ブドウ糖負荷試験

b. TRH試験

c. Bromocriptine 負荷試験

図6. 各種内分泌負荷試験(2)〔甲状腺機能正常化後〕

ため、下垂体腺腫に対する手術を目的として、3月12日、東大脳神経外科へ転科した。

手術所見(3月17日)： Sublabial transsphenoidal approachにてトルコ鞍底を開放すると、軟かい黄灰白色のtumorの突出が認められた(図7)。tumorの進展は主に左側下方にみられ、比較的容易に垂全摘が可能であった。tumorの垂全摘後、下垂体後葉と思われる組織と、圧排された前葉と思われる組織が認められた。

病理組織学的所見： 卵円形の核を持ち、好酸性の胞体を有する細胞が、5～6個より成るacinusを形成する様に配列しており、一部に血管の拡張した既存の下垂体組織が認められ(図8)、好酸性下垂体腺腫と診断された。

術後経過： 術後1週間より、髄液鼻漏が出現したため、4月2日、トルコ鞍の修復術が施行された。その後、髄膜炎や尿崩症が出現したが、7月頃より軽快し、9月より東大放射線科にて ^{60}Co 照射を総量50Gy(2Gy×5回/週を5週間)受け、現在に至っている。なお、術後の続発性無月経に対しては、婦人科的治療が施行された。

術後の各種内分泌学的検査(表4・図9)： 手

図7 手術所見。トルコ鞍底を開放すると、軟かい黄灰白色のtumorの突出が認められた。

術2日後のGHは13ng/mlと急激に低下したが、その後はほぼ10～20ng/ml前後の値を示した。12月よりbromocriptineの投与も開始されたが著変は認められなかった。PRLは術後、4月16日には13ng/ml、5月18日には25ng/ml、8月4日には36

図8. 病理組織学的所見。卵円形の核と好酸性の胞体を有する細胞が、5～6個より成るacinusを形成する様に配列している(HE染色, ×200)。

表4. 内分泌学的検査(3)〔下垂体腺腫亜全摘後〕

甲状腺機能		副腎機能	
BMR	-2 %	cortisol	1.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$
$^{97\text{m}}\text{TcO}_4$ uptake(20分)	4.7 %	aldosterone	3.2 ng/dl
triosorb試験	28.7 %	尿中17OHCS	4.8 mg/d
T_4	15.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$	尿中17KS	2.8 mg/d
T_3	163 ng/dl	下垂体副腎系機能	
下垂体機能		rapid ACTH試験	
TSH	2 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下	cortisol	
LH	4.9 mIU/ml	(0分)	3.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$
FSH	2.0 mIU/ml以下	(30分)	11.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$
ACTH	10.0 pg/ml以下	(60分)	20.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$
		metyrapone試験	
GH	12.0 ng/ml	尿中17OHCS	
PRL	36.0 ng/ml	(前日)	2.5 mg/d
		(第1日)	3.6 mg/d
		(第2日)	3.8 mg/d

a. 100g経ロブドウ糖負荷試験

b. TRH試験

c. LH-RH試験

図9. 各種内分泌負荷試験(3)〔下垂体腺腫亜全摘後〕

ng/mlと増加傾向を示した。術後1カ月目に、甲状腺機能はhypothyroidismに傾いたため、メルカゾールを一時中止し、以後甲状腺機能を調べながらメルカゾールの投与量を調節し、ほぼeuthyroidの状態が保たれた。8月8日のBMRは-2%で、9月22日の $^{97\text{m}}\text{TcO}_4$ uptake(20分)は4.7%と正常上限であつたが、TSHの増加はみられず、依然と

して2 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下であつた。また、GHが低下した時点でも、甲状腺腫の大きさには変化がみられなかつた。100g経ロブドウ糖試験では、ほぼ正常型に近くなつていた。TRH試験、LH-RH試験は依然として入院時と同様の反応を示した。rapid ACTH試験では、cortisolの前値は3.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と低値であつたが、増加反応は良好であり、副腎皮質

機能は正常と考えられた。metyrapone試験では、尿中17OHCSの増加は認められたものの、前値の2倍以上の増加はみられず、下垂体ACTH分泌予備能の軽度の低下が考えられた。

考 案

先端巨大症と甲状腺機能亢進症との合併例は、1927年にCushing and Davidoff²⁾が報告して以来、20例以上が報告されている³⁴⁾。先端巨大症では、GHの過剰による基礎代謝率亢進や、全身的な臓器肥大の一部分症状としての甲状腺腫が存在するため、現在のようにホルモンの定量が簡単にできなかった時代においては、両疾患の合併の診断は必ずしも容易ではなかったと言える。1969年、Lambergら⁴⁾は、TSH過剰による甲状腺機能亢進症を伴った先端巨大症の症例を報告しており、その後、同様な症例を出村ら⁵⁾、余財ら⁶⁾が報告している。今回の著者らの症例において、血中T₄、T₃、GHが高値であり、甲状腺機能亢進症および先端巨大症の存在は明らかであった。本例の甲状腺機能亢進症に関しては、血中TSHが低値であり、TRH試験に反応せず、thyroid test・LATSは陰性であったが、microsome testは陽性であり、甲状腺シンチやエコーでび慢性甲状腺腫が認められ、Basedow病と診断するのが妥当であると考えられた。また、内分泌負荷試験で、①ブドウ糖負荷により、GHが5ng/ml以下に抑制されないこと、②LH-RHに反応してGHの増加がみられたこと、③L-dopaやbromocriptine投与によりGH分泌が抑制されたことは、先端巨大症の診断を支持する所見である。

先端巨大症と、TSHの低値を示す一次性甲状腺機能亢進症の合併例は、著者らが調べた限りでは、新実らの報告⁷⁾と友常らの報告⁸⁾のみであった。前者はBasedow病で、後者はtoxic multinodular goiterであり、本例は先端巨大症とBasedow病の合併例としては、第2例目の報告である。

先端巨大症と甲状腺機能亢進症を合併したもののうち、TSHが高値を示す例では、下垂体腺腫からGHとTSHの両者の分泌がなされていると考えられ、pituitary proton beam therapyまたは

hypophysectomyが有効であったとの報告がある^{4)9)~11)}。その他、甲状腺機能に関する詳細は不明であるが、先端巨大症の2.9% (5例/172例)に血清TSHが高値を示すとの報告もある¹²⁾

一方、本例のように、TSHが低値を示す一次性甲状腺機能亢進症と先端巨大症との合併例としては、前述のようにBasedow病や、toxic multinodular goiterが報告されている。実験的にGHはラットの甲状腺腫形成作用をもつとの報告があるが¹³⁾、友常らのtoxic multinodular goiterの例では、bromocriptine投与によつて血中GH値が正常化した時点でも甲状腺腫の大きさに変化はみられず、かつ、¹³¹I摂取率も低下しなかつた点から、GHの甲状腺組織に対する直接刺激作用は否定的であったとしている。先端巨大症の成因として、somatostatinやGRFの視床下部ホルモンの関与が考えられてきており¹⁴⁾、一方、GHの分泌抑制因子であるsomatostatinはTRHに対するTSHの分泌反応性を低下させると言われている¹⁵⁾。従つて、もし先端巨大症がsomatostatinの欠乏によつて発症してくるものと考えれば、somatostatinの欠乏によりTRHに対するTSHの反応が増加し、一時的にTSHの産生が過剰となり、甲状腺を刺激し続けた結果、最終的に甲状腺が自律性を獲得したという機序⁷⁾も考えられるが、あくまでも推測の域を出ない。以上より、現在のところ、先端巨大症とBasedow病などの一次性甲状腺機能亢進症との合併は偶然と考える方が妥当であろう。

本例では、まず甲状腺機能亢進症に対してメルカゾールによる治療を行ない、euthyroidの状態となつてから下垂体腺腫の亜全摘を施行した。この間の各種内分泌学的検査において、本例の特徴と考えられる点を以下に列举すると、①甲状腺機能亢進症の改善とともに、GHもやや減少傾向を示したこと、②甲状腺機能の正常化後もTSHの増加は認められず、TRH試験でもTSHは無反応であったこと、③下垂体腺腫亜全摘後、GHは急速に減少したが、正常域には至らず、その後放射線照射やbromocriptineの投与が必要となつたこと、④GHが減少するとともに、PRLは増加傾向を示し

たこと、⑤ACTH分泌予備能の低下が疑われたこと、⑥術後、続発性無月経をきたしたこと、などである。PRL増加に関しては、手術により下垂体茎が障害され、二次的にPRL release-inhibiting factorを低下させた可能性が考えられ、ACTH分泌予備能の低下については、下垂体腺腫そのものや、手術の影響が考えられた。

新実らの例⁷⁾では、甲状腺機能亢進症の治療により、末梢甲状腺ホルモンが正常～低値となつた状態でのGHは増加傾向を示し、TRHに対するGHの反応性も増大しており、Basedow病の合併により、先端巨大症の活動性の一部が抑制されたと考えている。本例では、GHは甲状腺機能亢進症の治療に伴い減少傾向を示し、この点新実らの仮説に合致しない。甲状腺機能低下症においては視床下部-下垂体機能の低下があるため、GHは一般に減少するとされており¹⁶⁾、このことから演繹すると、本例においては、甲状腺機能亢進により、視床下部-下垂体機能も亢進し、GHの増加を助長していた、とも推測できる。ただし、Basedow病におけるGHは正常範囲内であるとの報告が多く、甲状腺機能亢進は必ずしも視床下部-下垂体機能亢進を惹起しないようである。甲状腺機能正常化後もTSHが低値を示し、TRH試験でもTSHは無反応であつた点に関しては、下垂体腺腫の影響によるとも考えられるが、Basedow病のなかにはこのような例もあり¹⁷⁾、原因は明らかではない。この現象は血中甲状腺ホルモン値のみでは説明できず、下垂体内の T_4 、 T_3 の高値やnegative feedbackのsetting pointの異常などの可能性が考えられている。なお、TRH試験におけるTSHの低反応は、euthyroidの先端巨大症においても認められることが報告されている¹⁸⁾。

以上より、本例における先端巨大症とBasedow病の合併に関しては、Basedow病がGH増加を助長した可能性は否定できなかつたが、両疾患の因果関係を積極的に示唆する所見は認められず、先端巨大症とBasedow病の合併は偶然であるとするのが妥当であろうと考えられた。

結 語

活動性の先端巨大症とBasedow病を合併した症例を報告した。両疾患の合併に関して、本症例における視床下部-下垂体のホルモン分泌動態を中心に、考察を加えた。

文 献

- 1) Daughaday WH: The adenohypophysis. Textbook of endocrinology (5th Edition), ed by Williams RH, WB Saunders Co, Philadelphia, 1974, p31.
- 2) Cushing H and Davidoff LM: Studies in acromegaly. Arch Intern Med 39: 673, 1927.
- 3) Roth J, et al: Acromegaly and other disorders of growth hormone secretion. Ann Intern Med 66: 760, 1967.
- 4) Lamberg BA, et al: Chromophobe pituitary adenoma with acromegaly and TSH-induced hyperthyroidism associated with parathyroid adenoma. Acta Endocrinologica 60: 157, 1969.
- 5) 出村黎子, 他: TSH過剰分泌による甲状腺機能亢進症を伴つたAcromegaly. 医学のあゆみ 84: 637, 1973.
- 6) 余財伸一, 他: 甲状腺機能亢進症および糖尿病を合併した末端肥大症の1例. 日内会誌 60: 769, 1971.
- 7) 新実光朗, 他: 末端肥大症と甲状腺機能亢進症を合併した一症例. 臨床内分泌と代謝 1: 21, 1978.
- 8) 友常靖子, 他: 巨大な甲状腺腫を伴つたアクロメガリーの1例. ホルモンと臨床 27: 27, 1979.
- 9) Hamilton CR Jr, et al: Acromegaly and toxic goiter. Cure of the hyperthyroidism and acromegaly by proton-beam partial hypophysectomy. J Clin Endocrinol Metab 35: 659, 1972.
- 10) Sandler R: Recurrent hyperthyroidism in an acromegalic patient previously treated with proton beam irradiation: Graves' disease as probable etiology based on follow-up observations. J Clin Endocrinol and Metab 42: 163, 1976.
- 11) Lamberg BA, et al: Thyroid function in acromegaly before and after transsphenoidal hypophysectomy followed by cryoapplication. Acta Endocrinol 82: 254, 1976.
- 12) 中川光二: 新内分泌データブック. ホルモンと臨床, 増刊号, 上巻: 76, 1977.
- 13) Ching MCH, et al: Role of growth hormone in the enhancement of the propylthiouracil-induced goitrogenesis by small doses of thyroxine.

- ine. Acta Endocrinol 79 : 238, 1975.
- 14) Dhariwal APS, et al : Purification of growth hormone-releasing factor. Endocrinology 77 : 932, 1965.
- 15) Vale W, et al : Effects of somatostatin on the secretion of thyrotropin and prolactin. Endocrinology 95 : 968, 1974.
- 16) Minozzi M, et al : Somatotrophic and corticotrophic functions in primary hypothyroidism, before and after thyroxine treatment. Acta Endocrinol 74 : 483, 1973.
- 17) Azukizawa M, et al : Relation between pituitary responsiveness to thyrotropin releasing hormone and serum thyroid hormones in hyperthyroidism. Endocrinol Jap 21 : 335, 1974.
- 18) Lamberg BA, et al : Conventional pituitary irradiation in acromegaly. Acta Endocrinol 82 : 267, 1976.
-