臨床 成長ホルモンとプロラクチンの分泌異常を伴った

Refetoff症候群(全身型甲状腺ホルモン不応症)の1例

大阪医科大学第一内科

山田勝彦◇ 高松順太 武田京子 坂根貞樹 菱谷好高

概要 11才女児のRefetoff症候群(全身型甲状腺ホルモン不応症)を報告する。甲状腺は腫脹し、血中 T_4 、 T_3 、 FT_4 濃度はすべて増加していたが、血中TSH濃度は正常な抑制を示さなかった。 T_3 大量内服にて正常な全身代謝の反応性がみられなかった。本例が今までに報告されたRefetoff症候群患者と異なる特徴はプロラクチンがTRHに過剰反応したこと、および成長ホルモンがTRHに奇異的増加反応を示したことで、特に後者の所見は我々の症例が初めての報告である。11才から身長発育の停滞がみられたことと異常成長ホルモン分泌とが関連している可能性も考えられる。
〔日内会誌 77:1556~1560, 1988〕

緒 言

甲状腺ホルモンのレセプターに異常が存在しホルモン作用が発揮されない病態、すなわち甲状腺ホルモン不応症は、Refetoffら¹⁾によって1967年に処女報告され、慣用的にRefetoff症候群とも呼ばれている。甲状腺ホルモンに対するレセプターは全身臓器に分布しているが、今までの本症患者の報告例を分析すると、標的臓器におけるホルモン不応性の程度が症例ごとに様々であると推察される。すなわち、その臨床像や検査所見は決して一様ではない²⁾。このことを考慮すると本症の病態解明に必要なことは、各症例での所見をできるだけ詳しく記録することが第一のステップであると思われる。

我々は、最近、Refetoff症候群の11才女児を経験し、同時に成長ホルモンとプロラクチンの分泌異常も見出した。本論文にて、その詳細を報告するとともに、この患者での特徴を知るために現在までに報告されている本症患者の検査所見を調べる限り分析し、比較した。

症 例

患者： 11才、女児。

主訴： 甲状腺腫。

家族歴： 特記事項なし(同胞なし。両親に甲状腺疾患はなく血中甲状腺ホルモン濃度も正常)。

既往歴： 幼児期での知能発育には特に異常なく、それ以外にも特記事項なし。

現病歴： 1982年近医にて甲状腺腫大を指摘された。血中甲状腺ホルモン濃度が高値のため、甲状腺機能亢進症と診断され、抗甲状腺薬治療が開始された。メルカゾール1日6錠内服開始したが、2ヵ月後に甲状腺腫大が増強したため隈病院を受診した。この時の甲状腺機能検査にて血中甲状腺ホルモン濃度高値にもかかわらず血中TSH値の抑制がないことを認めたため、精査目的にて当科を紹介された。また甲状腺腫が見出された頃から、身長発育の停滞が認められた(図1)。

入院時現症： 身長143cm、体重37kg。脈拍84/分、整。血圧102/60mmHg。眼瞼結膜に貧血なく眼球結膜に黄染なし。皮膚は湿潤していた。手指振戦や精神異常の症候はなかった。眼球突出や眼

〔昭和62年12月19日受稿〕

Generalized resistance to thyroid hormone (Refetoff syndrome) associated with abnormal secretion of growth hormone and prolactin: a case report

Katsuhiko YAMADA, Junta TAKAMATSU, Kyoko TAKEDA, Sadaki SAKANE and yoshitaka HISHITANI, The First Department of Internal Medicine, Osaka Medical University, Takatsuki

図1. 本患者における身体発育曲線（昭和55年度厚生省乳幼児身体発育値および昭和55年度学校統計調査報告書の資料より作製）

表1. 一般検査成績

WBC	6.64 × 10 ³ /mm ³	BUN	6 mg/dl
RBC	5.37 × 10 ⁶ /mm ³	Creatinine	0.5 mg/dl
Hb	15.3 g/dl	CRP	(-)
Ht	46.0 %	RA	(-)
Platelet	312 × 10 ³ /mm ³	ESR	3 mm/h
GOT	9 U/l	Ccr	112 ml/min
GPT	15 U/l	Urine	np
LDH	248 U/l	Stool	潜血 (-)
ALP	191 U/l	ECG	np
FPG	73 mg/dl	EEG	np
T-Bilirubin	0.5 mg/dl	Chest X-ray	CTR 52 %
T-Protein	7.3 g/dl	Skull X-ray	トルコ鞍拡大なし
Albumin	4.2 g/dl	Brain CT	np
T-Cholesterol	172 mg/dl		

裂開大などのバセドウ病様眼症状はなかった。甲状腺は七條法でIV度とびまん性に腫大し、超音波法にて61ml(正常範囲：5～21ml)であった。心音は正常で胸部腹部は異常なし。腱反射の亢進はなく、その他の神経学的所見にも異常はなかった。

一般検査成績：表1に示すように、一般血液検査には特に異常所見はなかった。頭蓋X線像にてトルコ鞍の拡大はなく頭部CTにても器質的変

表2. 本症例におけるT₃投与前後での甲状腺機能の変動

	Untreated	On T ₃ therapy (75μg/d×7days)
¹²⁵ I uptake(24h) (%)	70.2	69.2
Serum T ₄ (μg/dl)	27.9	16.5
" T ₃ (ng/dl)	407	445
" FT ₄ (ng/dl)	6.81	3.25
" TBG (μg/ml)	22.6	25.5
Serum TSH (μU/ml)	2.5	2.3
" peak after TRH (μU/ml)	17.9	9.3
Resting pulse (rate/min)	84	91
Basal metabolic rate (%)	-9	+2
Serum cholesterol (mg/dl)	225	208
" ferritin (ng/ml)	21	22

化を認めなかった。

甲状腺機能検査：(1) Baseline study

表2に示すように、血中T₄値、T₃値はそれぞれ27.9μg/dl、407ng/dlと高値であった。血中TBG値は22.6μg/mlと正常であり、Free T₄値は6.81ng/dlと増加を示した。なお、抗T₃および抗T₄血中自己抗体は陰性であった。このように血中遊離甲状腺ホルモン濃度高値にもかかわらず、血中TSH値は抑制されず2.5μU/mlと正常範囲であり、TRH投与により11.9μU/mlへと明らかに増加した。甲状腺¹²⁵I摂取率24時間値(RAIU)は70.2%と著しく高値であった。サイログロブリンおよびマイクロゾームに対する自己抗体は共に陰性で、血中TSHレセプター抗体価も陰性であった。

末梢組織における代謝状態を表わす所見では、安静時脈拍数84/分、基礎代謝率(BMR) - 9%、血中コレステロール値225mg/dlと、すべて正常域であった。

(2) T₃内服による影響

表2に示すように甲状腺ホルモンに対する全身臓器の反応性を検討するため、チロナミン錠1日75μgを分3で7日間投与した。血中T₃値は445ng/dlへと上昇し、一方血中T₄値は16.5μg/dlへと低下した。血中TSH値は2.3μU/mlで著しい低下はみられなかった。TSHのTRHに対する反応性を調べると、基礎値2.3μU/mlから頂値9.3μU/mlへと増加したが、Baseline studyでの反応性に比

図2. 本症例における下垂体ホルモンの検査成績（上段右の図では，serum GHがTRH投与にて増加したことを示している。）

べ増加の程度は小さかった。T₃内服中のRAIUは69.2%でT₃投与前の値とほぼ同様であった。この期間における代謝状態の指標については脈拍数91/分，BMR+2%，血中コレステロール値208mg/dl，血中フェリチン値22ng/mlであり，T₃投与による正常な反応はみられなかった。

下垂体機能検査：下垂体ホルモンの血中基礎値はTSH 2.5μU/ml，PRL 7.2ng/ml，GH 3.1 ng/mlであった。血中LHおよびFSHはそれぞれ16mIU/ml，9mIU/mlでLHRH投与に対して正常に増加した。しかしながら詳細に分析したところ，図2に示すようなふたつの異常な検査成績が得られた。ひとつはプロラクチンがTRH負荷に対し過剰反応したことであり，もうひとつは成長ホルモンがTRH負荷に対し奇異的に増加したことであった。

考 案

本症例での血中T₄値，T₃値の増加については，血中TBG値正常，血中抗T₄およびT₃自己抗体が陰性であることから甲状腺ホルモン結合蛋白の異常はないと考えられる。実際，血中free T₄値は高値であった。最近，T₄結合能の増加した異常アルブミンによる高T₄血症が多数報告されており³⁾，その検査成績は本症と類似している。しかしながら，この場合，血中T₃値は正常域を示すのに対し，我々の患者での血中T₃値は増加しており，このことからこのタイプの異常は否定された。このよう

に遊離型ホルモンが血中に増加しているにも拘らずTSH分泌抑制がないことから，いわゆるsyndrome of inappropriate TSH secretion (SITSH)と考えられた。

SITSHの状態を呈する疾患のひとつにTSH産生腫瘍がある。この腫瘍では，1例⁴⁾の例外を除きすべてTRH投与に対するTSHの増加反応が消失している。本症例ではTRH投与にてTSHが増加したこと，およびトルコ鞍の形態が正常で3年間の観察期間中トルコ鞍の増大がみられなかったことなどからTSH産生腫瘍の可能性は否定的である。

次にTRH過剰という病態もSITSHとなるであろうことが推測される。Emersonら⁵⁾はSITSHを呈した患者を報告し，TRH過剰がその原因と考察したが，8年後の同じグループの論文⁶⁾ではこの症例については下垂体腫瘍と考える方が妥当であると訂正している。その後，TRH過剰を示唆する報告はみられていない。

これらのことを考慮すると，我々の患者では下垂体のTSH分泌細胞が甲状腺ホルモンによって抑制されない。すなわち下垂体が甲状腺ホルモンに反応しないためにSITSHを呈していると推察できる。

甲状腺ホルモン不応症は現在，三種の病態に分類されており，分類基準は臨床所見によってなされている。すなわちRefetoffら¹⁾が最初に報告した全身型，Gershengornら⁷⁾が報告した下垂体選択型，および最近Kaplanら⁸⁾が報告した末梢組織選択型である。前二者は下垂体における甲状腺ホルモン不応のためSITSHとなる。第一の病型では血中甲状腺ホルモン濃度が増加するのに対し下垂体のみならず末梢組織も不応であるので多くの症例ではeuthyroidの状態を示す。第二の病型では増加した甲状腺ホルモンに対し末梢組織が正常反応するため甲状腺中毒症状を呈する。本症例にても動悸や振戦などの甲状腺中毒症状はなく，脈拍数，BMR，血中コレステロール値などの末梢組織の代謝指標も正常であるので第一の病型と考えられる。事実，大量のT₃(75μg/日×7日間)を内服し

ても正常者にみられる変化を示さなかった。最近、高松ら⁹⁾は甲状腺ホルモンの作用マーカーとしての血中フェリチン値の有用性を指摘しており、本症例にてもT₃内服後の血中フェリチン値の増加反応はみられなかった。これらの検査成績から本症例では下垂体と末梢組織がともにホルモン不応であると考えられ、全身型甲状腺ホルモン不応症(Refetoff症候群)と診断された。

表3に、今までに報告されたRefetoff症候群患者を著者らの調べ得る限りの例について分析した結果を示した。家族発生が84例(26家系)で、本症例のような単発例が27例あった。三病型の分類では、本症例のような全身型不応症が88例と最も多く、次に下垂体選択型が22例であった。未治療時の甲状腺機能が記録されている患者について分析すると、表4に示すようにRAIUは平均48.0±13.8(SD)%で、バセドウ病と同様の高値であった。しかし血中T₃/T₄ ratio(ng/μg)は16.1±5.1で健常者での16.0±2.5と同様の値であった。バセドウ病患者の大部分では血中T₃/T₄ ratioが20以上である¹⁰⁾ことを考慮すると、高T₄血症を示す症例における鑑別診断として血中T₃/T₄ ratioを算定することも有用であると思われる。

表3. 過去に報告されたRefetoff症候群の分析

I. 症例数	111例(男 47, 女 64)
家族発生例	84例(26家系)
孤発例	27例
II. 病型分類	
全身型	88例
下垂体選択型	22例
末梢組織選択型	1例

表4. 全身型甲状腺ホルモン不応症における甲状腺機能検査

(88例の報告論文による分析)

	正常範囲	本症患者 (平均±SD)
Serum T ₄ (μg/dl)	5.5~12	19.5±4.5
" T ₃ (ng/dl)	80~180	303±82
" T ₃ /T ₄ (ng/μg)	10~20	16.1±5.1
" TSH (μU/ml)	0.1~4.0	4.5±3.9
RAIU(24h) (%)	10~22	48.0±13.8

本症例では甲状腺ホルモン不応の他にも特異な所見が存在した。前述したように、プロラクチンと成長ホルモンのTRHに対する反応性が正常者と異なっていたことである。プロラクチンについては血中基礎値が正常ながらTRH負荷に対し過剰反応を示した。Refetoff症候群患者のうち、プロラクチン分泌異常を伴っている例は少なくなく、Gershengornら⁷⁾, Röslerら¹¹⁾, Sissonら¹²⁾および高松ら¹³⁾によって報告されている。一般には、血中甲状腺ホルモン値が高値の時、プロラクチンのTRH投与に対する増加率は健常者より減少し¹⁴⁾、血中甲状腺ホルモン値が低値の時は、逆に増大する。本症例では血中甲状腺ホルモン高値にもかかわらず、プロラクチンのTRH反応は過剰であった。本症例でのプロラクチン過剰反応の機序については、いくつかの可能性が考えられるが、詳細は今後の検討をまたねばならない。

成長ホルモンについては、インスリン低血糖にて正常に増加したが、TRH負荷に対して奇異的増加反応を示した。本症候群の現在までの報告例について成長ホルモンのデータを分析すると、分泌低下¹⁵⁾あるいは亢進⁷⁾が各1例ずつ報告されている。しかしTRH負荷に対し奇異反応したことを記載したのは我々の患者が初めてであろう。我々によって治療経過観察中のRefetoff症候群3家系(3例)のうち¹³⁾¹⁶⁾、本患者を除いた2例での成長ホルモンはTRH奇異反応を示していない。成長ホルモンのTRH奇異反応は先端巨大症¹⁷⁾、神経性食欲不振症¹⁸⁾、腎不全¹⁹⁾の患者の一部にみられる。我々の症例でもGH分泌性下垂体腫瘍を合併している可能性は否定できないが、成長期であるにもかかわらず身長伸びがむしろ低下していた。また、甲状腺機能低下症患者にもこの奇異反応がみられることがある²⁰⁾。本症例は機能低下症ではないが、ホルモン不応症であるので、あるいは同様の機序が働いているのかもしれない。興味深いことは、図1に示すように11才の時から身長発育の停滞が起こったことである。その原因は不明であるが、本症の発症とほぼ同時期であり、このような成長ホルモン異常分泌が関与している可能性も

考えられる。

結 語

1) 11才女児の全身型甲状腺ホルモン不応症(Refetoff症候群)の孤発例を経験した。

2) 11才以後現在まで身長発育の停滞がみられている。

3) 本患者がすでに報告された症例と異なる特徴は、TRH負荷に対しプロラクチンが過剰反応したこと、および成長ホルモンが奇異的增加反応を示したことである。

謝辞 本症例を御紹介いただいた神戸市の隈病院の隈寛二院長先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Refetoff S, et al: Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. J Clin Endocrinol 27: 279, 1967.
- 2) 高松順太: 甲状腺ホルモン作用の欠損, 代謝 21: 49, 1984.
- 3) Lee WNP, et al: Inherited abnormal thyroid hormone-binding protein causing selective increase of total serum thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 49: 292, 1979.
- 4) Mashiter K, et al: Hyperthyroidism due to a TSH secreting pituitary adenoma: case report, treatment and evidence for adenoma TSH by morphological and cell culture studies. Clin Endocrinol 18: 473, 1983.
- 5) Emerson CH, Utiger RD: Hyperthyroidism and excessive thyrotropin secretion. New Engl J Med 287: 328, 1972.
- 6) Mihailovic V, et al: Hyperthyroidism due to excess thyrotropin secretion: Follow up studies. J Clin Endocrinol Metab 50: 1135, 1980.
- 7) Gershengorn MC, Weintraub BD: Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone: A new syndrome of "inappropriate secretion of TSH". J Clin Invest 56: 633, 1975.
- 8) Kaplan MM, et al: Partial peripheral resistance to thyroid hormone. Amer J Med 70: 1115, 1981.
- 9) Takamatsu J, et al: Serum ferritin as a marker of thyroid hormone action on peripheral tissues. J Clin Endocrinol Metab 61: 672, 1985.
- 10) Takamatsu J, et al: Comparison of serum T_3/T_4 ratio between patients with Graves disease and thyroid hormone resistance. The 7th International Congress of Endocrinology 1495, 1984 (Abstract).
- 11) Rösler A, et al: Familial hyperthyroidism due to inappropriate thyrotropin secretion successfully treated with triiodothyronine. J Clin Endocrinol Metab 54: 76, 1982.
- 12) Sisson JC, et al: Patterns of prolactin secretion in the syndrome of generalized resistance to thyroid hormones. J Clin Endocrinol Metab 58: 1188, 1984.
- 13) Takamatsu J, et al: Bromocriptine therapy for hyperthyroidism due to increased thyrotropin secretion. J Clin Endocrinol Metab 58: 934, 1986.
- 14) Synder PJ, et al: Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to Thyrotropin-Releasing Hormone. J Clin Invest 52: 2324, 1973.
- 15) Sato T, et al: A case of the syndrome of inappropriate secretion of TSH. Endocrinol Jpn 26: 623, 1979.
- 16) Takamatsu J, et al: Resistance of peripheral tissues of pituitary to thyroid hormone. Endocrinol Jpn 31: 435, 1984.
- 17) Irie M, et al: Increase of serum growth hormone concentratin following thyrotropin-releasing hormone injection in patients with acromegaly or Gigantism. J Clin Endocrinol Metab 35: 97, 1972.
- 18) Maeda K, et al: Growth hormone release following thyrotropin-releasing hormone injectin into patients with anorexia nervosa. Acta Endocrinol 81: 1, 1976.
- 19) Hasegawa K, et al: Abnormal response of thyrotropin and growth hormone to thyrotropin releasing hormone in chronic renal failure. Acta Endocrinol 79: 635, 1975.
- 20) Hamada N, et al: Increase of serum GH concentratin following TRH injection in patients with primary hypothyroidism. Endocrinol Jpn 23: 5, 1976.