短 報 ソマトスタチンアナログが著効した甲状腺刺激ホルモン、 成長ホルモン、プロラクチン産生下垂体腺腫の1例

京都大学医学部老年科

臼井 崇◇佐古伊康 松本光弘 北 徹

京都大学医学部第二内科 島津 章 井村裕夫

概要 症例は48才の女性。動悸、四肢先端の肥大を主訴として入院。画像および内分泌学的検査よりTSH, GH, PRL産生下垂体腺腫と診断した。本例に対しソマトスタチンアナログ(SMS201-995)による内科的治療を試みたところ、異常高値を示した血中GH, PRL, 甲状腺ホルモンは速やかに正常化し、腺腫の著明な縮小効果も得られた。SMS201-995は耐糖能に悪影響を与えず、多種ホルモン産生下垂体腺腫の治療にも有用であると考えられた。

〔日内会誌 78:1605~1606, 1989〕

緒言：最近、難治性の先端巨大症に対し、ソマトスタチンアナログ(SMS201-995)による薬物療法が有効であると報告されている¹⁾²⁾。今回我々は、甲状腺機能亢進症と先端巨大症を呈した多種ホルモン産生下垂体腺腫を経験した。SMS201-995(SMS)による内科的治療を試みたところ、腺腫の著明な縮小効果が得られたので報告する。

症例：48才女性。主訴：動悸、四肢先端の肥大。家族歴：特になし。既往歴：40才より無月経。現病歴：35才頃より、顔貌の変化、手足の肥大に気付く。47才よりは、動悸を自覚。48才になって動悸が増強したため入院。入院時現症：身長145.5cm、体重48kg、脈拍112/分、血圧182/110mmHg、体温37.1℃。皮膚は湿潤し、先端巨大症様顔貌、四肢の先端巨大を認めた。横径4.5cmの甲状腺腫を触知。視力、視野は正常。手指に微細な体位振戦認めた。両側下肢腱反射は亢進。**検査成績：**血算は正常。血液生化学的検査でFBS 135mg/dl、HbA_{1c} 5.9%、腎機能は正常。BMRは+32%、heel-padは左右とも25mmと増大。1日総心拍数は102556。**内分泌学的検査：**血漿GH 30.9ng/ml、PRL 31.9ng/ml、 α -subunit 1.5ng/ml、somatomedin-C(IGF-I)19U/ml、IRI 35 μ U/mlと何れも高値。甲状腺ホルモンもT₃ 243ng/dl、T₄ 21.6 μ g/dl、fT₄ 3.33ng/dlと高値であったが、血漿TSH値は、0.41 μ U/mlと正常範囲内。

抗TSH受容体抗体、甲状腺刺激抗体は陰性。¹²³I-甲状腺シンチは、びまん性集積像で摂取率は21.6%(24h)。他の下垂体ホルモン、副腎、副甲状腺、性腺ホルモンは正常。75g OGTTで、血糖曲線は糖尿病型、IRIは遅延過剰反応を示し、GHは抑制されなかった。TSH, GH, PRLは、TRH負荷、GHRH負荷に対して増加反応を示し、ドーパミン、プロモクリプチン、SMS(50 μ g)負荷により抑制された。T₃抑制試験において¹²³I-甲状腺摂取率は14.8%(24h)、TSHは0.20 μ U/mlと抑制は不十分であったが、TRH負荷に対するTSH, GH, PRLの増加反応は明らかに抑制された。**画像診断：**頭部X線写真にてトルコ鞍の破壊、頭部CTおよびMRI-scanで、下垂体部を中心に視交叉部、蝶形骨洞、海綿静脈洞を巻き込んでいる巨大下垂体腺腫像を認めた(図1上段左)。入院後経過：上記の検査成績から、本症例をTSH, GH, PRL同時産生下垂体腺腫と診断。SMSによる薬物療法(100 μ g $\times$ 3/日s.c.)を試みた。GH, PRLは速やかに正常化し、血漿IGF-I値も2.3 μ U/mlに低下。また、TSHが測定感度以下に抑制され、甲状腺ホルモンも正常化した(図2)。他にBMRの低下(+10%)、1日総心拍数の減少(91528)を認め、臨床症状でも、動悸、手指振戦の消失、発汗の減少、軟部組織肥厚の減少、視野異常の改善を認めた。また、頭部MRIで腺腫の著明な縮小が観察された(図1上段右)。SMS投与時に施行した75g OGTT

〔平成元年4月1日受稿〕本論文の要旨は、第25回日本糖尿病学会近畿地方会(昭和63年11月12日)において発表した。
A case of thyrotropin-, growth hormone-, and prolactin-secreting pituitary adenoma with a remarkable response to long-acting somatostatin analogue (SMS201-995).

Takashi USUI, Yoshiyasu SAKO, Mitsuhiro MATSUMOTO, Touru KITA, Akira SHIMATSU* and Hiroo IMURA*, The Department of Geriatric Medicine and *The Second Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto.

図1. SMS201-995投与前後における下垂体腺腫像の変化(上段MRI, 下段CT)

で、血糖曲線は改善した。SMSの投与を一時中止したところ、TSH, GH, PRL, 甲状腺ホルモンの再上昇と腺腫の再増大が認められた(図1下段左)。注入ポンプを用いた間欠皮下投与を再開し、ホルモン過剰分泌(図2)および腺腫体積を十分に抑制(図1下段右)した後、Hardy手術を施行。病理組織所見は、びまん性好酸性腺腫。酵素抗体法で、GH, PRL, TSHが染色された。

考案： TSH産生下垂体腺腫に、GHやPRLの過剰産生を伴うものは、現在まで10数例にすぎない。本例では、甲状腺機能亢進症を呈し甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず、TSHが正常範囲内にある、inappropriate secretion of TSH⁴⁾を認めた。TSH産生下垂体腺腫は、macroadenomaで発見されることが多く、手術成績は必ずしも良くない。最近、ソマトスタチンアナログによる治療が試みられTSHおよび甲状腺ホルモンの正常化が報告されている^{5)~7)}。本例においてもSMS治療により、甲状腺機能亢進症の改善が得られ、さらに興味深い事に、腺腫の著明な縮小効果が観察された。先端巨大症においては、SMSによる腺腫の縮小効果が27~60%と報告されている²⁾。しかしTSH産生能を持つ下垂体腺腫については、明らかな腺腫縮小の報告は未だ見られない。SMSの腺腫縮小作用は4週間の治療では可逆的なものであると考えられる。SMSは特に重篤な副作用も無く、TSH, GH, PRL産生下垂体腺腫に有用な薬物であると考えられた。

文 献

- 1) Lamberts SWJ, et al: Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue

図2. 臨床経過: SMS201-995投与による血漿GH, PRL, TSH, 甲状腺ホルモンの変動

- SMS201-995. *New Engl J Med* 313: 1576, 1985.
- 島津 章, 他: 末端肥大症及び下垂体性巨人症に対するSMS201-995(酢酸オクトレオチド)の多施設臨床試験. *日内分泌誌* 65: 640, 1989.
- Smallridge RC, Smith CE: Hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Arch Intern Med* 143: 503, 1983.
- Brenner-Gati L, Gershengorn MC: Thyroid-stimulating hormone induced hyperthyroidism. Imura H, ed, *The Pituitary Gland*, Raven Press, New York, 1985, p467.
- Comi RJ, et al: Response of thyrotropin-secreting pituitary adenomas to a long-acting somatostatin analogue. *New Engl J Med* 317: 12, 1987.
- Wmeau JL, et al: Long term treatment with the somatostatin analogue SMS201-995 in a patient with a thyrotropin- and growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 636, 1988.
- Beck-Peccoz P, et al: Treatment of hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin with the somatostatin analog SMS201-995. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 208, 1989.