

下垂体-甲状腺系と下垂体-副腎皮質系の相互関係にか  
んする研究：  
甲状腺機能異常症に対するLysine-8-Vasopressin負  
荷試験による検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8819">http://hdl.handle.net/2297/8819</a>

## 下垂体-甲状腺系と下垂体-副腎皮質系の 相互関係にかんする研究

—甲状腺機能異常症に対する Lysine-8-Vasopressin 負荷試験による検討—

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

大野 太郎

(昭和55年1月9日受付)

下垂体-副腎皮質系と下垂体-甲状腺系の相互作用にかんしては、いまだ不明の点が多い。以前に著者らは<sup>1)</sup> Addison病患者に thyrotropin-releasing-hormone (TRH) 負荷試験をおこない、同疾患々者では thyroid-stimulating-hormone (TSH) の増加がおこること、また治療により TSH の反応が正常化することを報告した。また Topliss ら<sup>2)</sup> は最近 cortisol の低下が TSH の分泌を直接刺激することを示唆している。一方副腎皮質ホルモン投与時や Cushing 病など副腎皮質ホルモンの過剰状態においては TSH および甲状腺ホルモンの低下が認められ<sup>3)</sup>、著者ら<sup>4)</sup> も TRH 負荷試験において TSH 反応が低下することを報告した。このように下垂体-副腎皮質系と下垂体-甲状腺系は密接に関係し合っていることが推測される。甲状腺機能異常状態における下垂体-副腎皮質機能にかんしてはインスリン負荷試験による報告が散見されるが<sup>5)6)</sup>、いまだ一定の見解がえられていない。Lysine-8-Vasopressin は corticotropin-releasing-factor (CRF) analogue と考えられており、下垂体に直接作用する刺激でありインスリン負荷試験とは異なり視床下部-下垂体系の関与は少ないと考えられるがこれをういた報告はない。今回前記2つの系の相互関係をあきらかにする目的で甲状腺機能異常例に Lysine-8-Vasopressin 負荷試験をおこない ACTH, cortisol および TSH の分泌動態を調べた。

### I. 対象および方法

1. 対象: 甲状腺機能については臨床症状および

Triosorb (以下 T<sub>3</sub>RSU), Thyroxine-iodine (以下 T<sub>4</sub>), TSH の測定により総合的に診断した。未治療の原発性甲状腺機能亢進症患者 17 例 (男性 3 例・女性 14 例, 年令 17 才~64 才, 以下未治療亢進群と略), 未治療の原発性甲状腺機能低下症患者 18 例 (男性 2 例・女性 16 例, 年令 35 才~71 才, 以下未治療低下群と略), 正常対照群 11 例 (男性 7 例・女性 4 例, 年令 20 才~60 才) を対象として Lysine-8-Vasopressin 負荷試験をおこなった (表 1)。また治療後甲状腺機能が正常化した時点で甲状腺機能亢進例 10 例 (男性 3 例・女性 7 例, 年令 17 才~53 才, 以下亢進症治療後群と略), 甲状腺機能低下例 8 例 (男性 1 例・女性 7 例, 年令 35 才~67 才, 以下低下症治療後群と略) に再び Lysine-8-Vasopressin 負荷試験をおこなった。

2. Lysine-8-Vasopressin 負荷試験 (LVP 試験): 早朝空腹時に Vasopressin-Sandoz<sup>®</sup> (Lysine-8-Vasopressin, 以下 LVP と略) 10 単位を筋注した。肘静脈に留置カテーテルをおき、注射前・注射後 15 分・30 分・60 分・90 分・120 分に留置カテーテルより採血し、血漿分離後測定まで -20℃ で凍結保存した。各々の検体について ACTH, cortisol, TSH を測定した。また未治療亢進群の 5 例および未治療低下群の 4 例では同時に prolactin (以下 PRL) を測定した。

3. 各種ホルモンの測定法: ACTH: CIS RIA キットを用いて測定した (N 端に対する抗体を用い dextran-charcoal 法による<sup>7)</sup>)。cortisol: 第一ラジオアイン

Interrelationship Between Pituitary-thyroid and Pituitary-adrenal Axes. Taro Ohno, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

トープ社製 RIA キット (ポリエチレングリコール法). TSH: 第一ラジオアイソトープ社製 RIA キット (二抗体法). PRL:CIS RIA キット (二抗体法). T<sub>3</sub>RSU: ダイナボット社製トリオソルブキット. T<sub>4</sub>: マイクロコラム法. により測定した. 本文では平均値 ± 標準誤差で表示し student t 検定で有意差検定をおこなった.

II. 結果

1. 正常対照群: ACTH:LVP 負荷前値は 64.2 ± 6.9pg/ml であり, 頂値は負荷後 30 分に認められその値は 93.3 ± 12.0pg/ml であった. Cortisol: 前値は 19.5 ± 2.6μg/dl であり頂値は負荷後 60 分に認められその値は 31.8 ± 4.5μg/dl であった (表 2). TSH: 前値は 4.6 ± 0.6μU/ml であり LVP 負荷にても

変化は認められなかった (表 1).

2. 未治療甲状腺機能異常群: ACTH: 未治療亢進群の前値は 43.5 ± 7.1pg/ml, 未治療低下群では 38.9 ± 7.1pg/ml であり両群間では未治療亢進群でやや高値を示したが有意の差ではなかった. 未治療亢進群では ACTH の頂値は 15 分後に認められ, その値は 95.2 ± 13.9pg/ml であり未治療低下群の頂値 (15 分, 55.1 ± 7.8pg/ml) に比し有意に高く (P < 0.02), 未治療低下群に比し急峻な反応を示した. (本論文では LVP 負荷後の頂値が 15 分から 30 分後に認められその値が被比較群より高く, かつ 120 分にはほぼ前値近くの値までに低下する反応曲線を示すものを急峻な反応とした). 未治療亢進群と低下群の前値を

Table 1. Clinical data

	Normal	Hyperthyroid	Hypothyroid
Total	11	17	18
Male	7	3	2
Female	4	14	16
Age (y.o.)	20-60	17-64	35-71
T <sub>3</sub> RSU (%)	29 ± 0.9	45.6 ± 2.7	21.3 ± 0.8
T <sub>4</sub> (γ/dl)	6.5 ± 1.2	11.5 ± 1.2	1.6 ± 0.3
TSH (μU/ml)	4.6 ± 0.6	below 3.0	111.0 ± 22.2

(M ± SE)

Table 2. ACTH and cortisol responses to LVP

	ACTH (pg/ml)		Cortisol (μg/dl)	
	Base	Maximum	Base	Maximum
Normal	64.2 ± 6.9	93.3 ± 12.0	19.5 ± 2.6	31.8 ± 4.5
Hyperthyroid Untreated	43.5 ± 7.1*	95.2 ± 13.9***	13.6 ± 2.5	27.7 ± 5.3
Treated	33.7 ± 5.9	53.0 ± 6.7****	9.6 ± 1.9	22.9 ± 2.9
Hypothyroid Untreated	38.9 ± 7.1**	55.1 ± 7.8	15.4 ± 2.2	25.9 ± 2.1
Treated	33.2 ± 9.3	64.0 ± 14.5	11.2 ± 1.7	21.5 ± 4.8

(M ± SE)

\* p < 0.05 normal control v.s. untreated hyperthyroids  
 \*\* p < 0.02 normal control v.s. untreated hypothyroids  
 \*\*\* p < 0.02 untreated hyperthyroids v.s. untreated hypothyroids  
 \*\*\*\* p < 0.02 untreated hyperthyroids v.s. treated hyperthyroids

正常対照群と比較すると両群ともに有意に低値であった(未治療亢進群  $P < 0.05$ , 未治療低下群  $P < 0.02$ )。また頂値は未治療亢進群では正常対照群よりも高く, 未治療低下群では低くなる傾向にあった(図1)。

Cortisol: 未治療亢進群では前値  $13.6 \pm 2.5 \mu\text{g} / \text{dl}$  と未治療低下群 ( $15.4 \pm 2.2 \mu\text{g} / \text{dl}$ ) に比してやや低値を示したが有意の差ではなかった。また未治療亢進群では LVP 負荷後 30 分に頂値を認め以後下降し 120 分後にはほぼ前値近くまでに低下した ( $16.3 \pm 3.7 \mu\text{g} / \text{dl}$ )。一方未治療低下群では上昇は緩徐で頂値は LVP 負荷後 90 分と未治療亢進群に比して遅れて認められた。その後の低下も緩徐で 120 分後も前値に復さず ( $24.9 \pm 2.9 \mu\text{g} / \text{dl}$ )、負荷前値ならびに未治療亢進群 120 分値に比し有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )、(図2)。

TSH: 未治療亢進群においてはすべて  $3 \mu\text{U} / \text{ml}$  以

下で LVP 負荷によっても変化は認められなかった。未治療低下群では前値のバラツキがはげしかった(図3)。しかし LVP 負荷後の値を前値に対する百分率(%TSH) で表わすと LVP 負荷後上昇を示し、60 分では  $137.4 \pm 15.1\%$  と最高値を示した。これを正常対照群と比較すると 60 分、90 分で有意に高値であった(60 分  $P < 0.05$ , 90 分  $P < 0.05$ )、(図4)。

PRL: 未治療亢進群 5 例の前値は  $0.24 \pm 0.1 \text{mU} / \text{ml}$  であり、未治療低下群 4 例の前値は  $0.38 \pm 0.18 \text{mU} / \text{ml}$  であった。両群とも前値は正常範囲内で

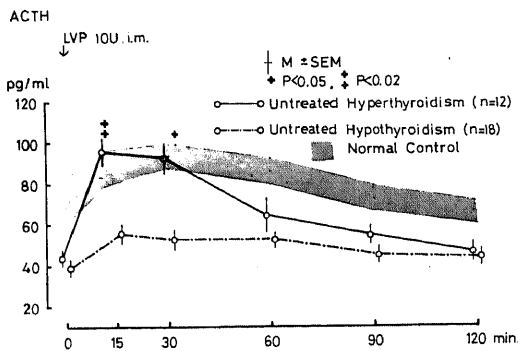


Fig. 1. ACTH response to LVP in untreated hyper- and hypothyroids

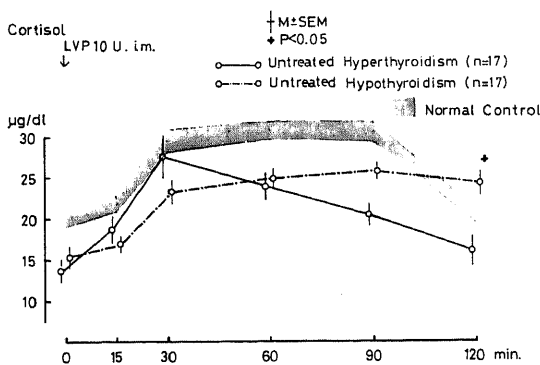


Fig. 2. Cortisol response to LVP in untreated hyper- and hypothyroids

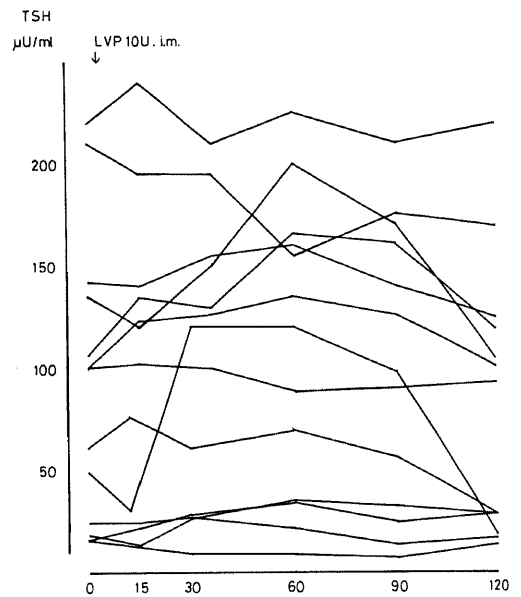


Fig. 3. TSH response to LVP in untreated hypothyroids

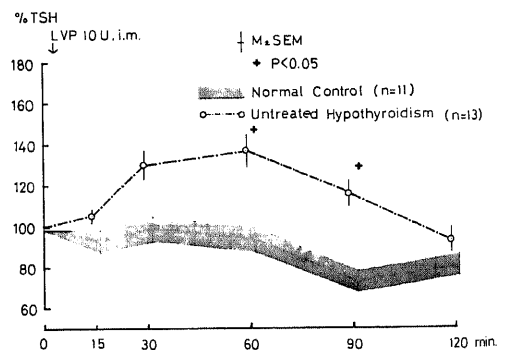


Fig. 4. %TSH response to LVP in untreated hypothyroids and normal controls

あり LVP 負荷によっても変化は認められなかった(図 5).

3. 甲状腺疾患治療前・後での比較(表 2): ACTH: 亢進症治療後群では ACTH の前値は  $33.7 \pm 5.9 \text{ pg}$

$/\text{ml}$ とやや低い傾向にあったが有意ではなかった。頂値は負荷後 15 分に認められ( $53.0 \pm 6.7 \text{ pg}/\text{ml}$ ), 負荷後 15 分, 30 分では未治療亢進群に比し有意に低値を示した( $P < 0.02$ ), (図 6-①). 低下症治療後群では未治療低下群に比して急峻な反応を示した(図 6-②).

Cortisol: 亢進症治療後群では ACTH の場合と同様に前値, 頂値とも未治療亢進群に比してやや低い傾向にあった(図 7-①). 低下症治療後群では未治療低下群に比し前値, 頂値とも低い傾向にあり, 90 分・120 分では未治療低下群に比し有意に低値を示した(90 分  $P < 0.02$ , 120 分  $P < 0.05$ ), (図 7-②).

TSH: 亢進症治療後群では前値は  $5.9 \pm 1.2 \mu\text{U}/\text{ml}$ と正常範囲内にあり治療前と同様に LVP 負荷にても変化は認められなかった。未治療低下群では前述のごとく % TSH の増加を認めた。LVP 負荷試験により TSH の増加反応を示した例のうち 4 例に低下症治療後に再度 LVP 負荷試験を施行しえたが 1 例を除いて

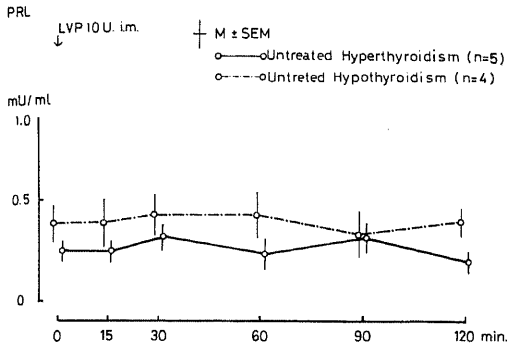


Fig. 5. PRL response to LVP in untreated hyper- and hypothyroids

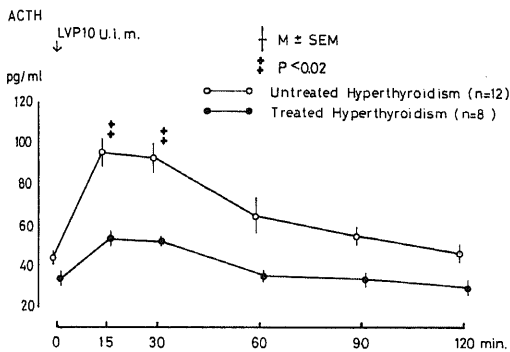


Fig. 6-①

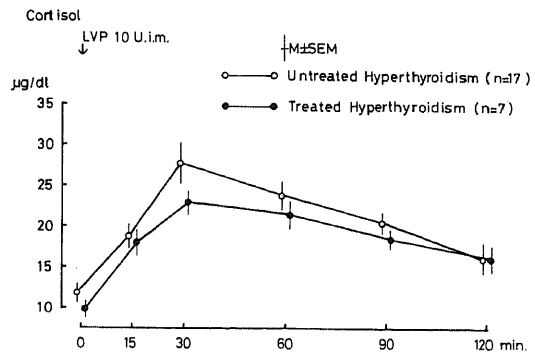


Fig. 7-①

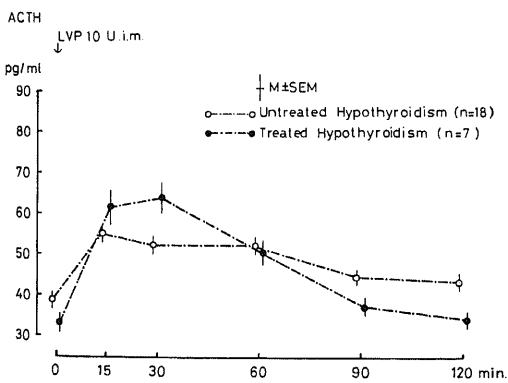


Fig. 6-②

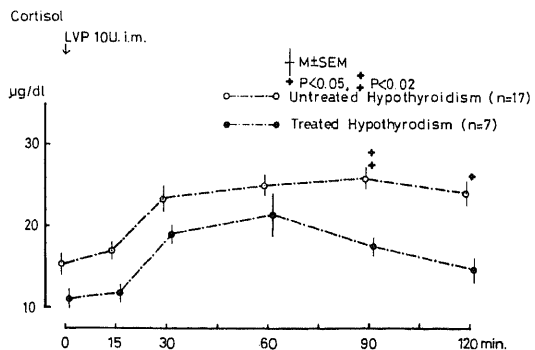


Fig. 7-②

Fig. 6. ACTH response to LVP in hyper- and hypothyroids before and after treatment

Fig. 7. Cortisol response in hyper- and hypothyroids before and after treatment

は TSH の増加は認められなかった (図 8)。

4. 未治療低下群における LVP に対する TSH の反応態度について: 未治療低下群において LVP 負荷試験による TSH の反応は全体としては増加反応を示していたが個々の例について詳細に検討すると LVP 負荷により TSH が増加反応を示した群 (TSH 反応群) と TSH の増加が認められなかった群 (TSH 不応群) の 2 群に大別された。そこでこの 2 群の臨床的な差異の有無について検討してみた (表 3)。

TSH 反応群は 7 例のうち男性 2 例, 女性 5 例で年齢は 35 才から 67 才, 平均 53.3 才であった。TSH 不応群

は 6 例全例女性であり男性はおらず年齢は 35 才から 74 才, 平均 50.2 才であり差はみられなかった。甲状腺機能低下の原因としては TSH 反応群では<sup>131</sup>I 治療後 2 例, 慢性甲状腺炎 3 例, 甲状腺手術後 1 例, 特発性 1 例であり, TSH 不応群では慢性甲状腺炎 3 例, 特発性 3 例であった。X 線学的なトルコ鞍の検索は TSH 反応例では 2 例で実施しえたがトルコ鞍の破壊, 拡大は認められずその体積は平均 582 mm<sup>3</sup>であった。TSH 不応群では 3 例について X 線学的にトルコ鞍を検査しえたが TSH 反応群と同様にトルコ鞍の破壊, 拡大は認められずその体積は平均 715.2 mm<sup>3</sup>であ

Table 3. Clinical data of TSH responders and nonresponders

	TSH responder	TSH nonresponder
Cases	7	6
Male	2	0
Female	5	6
Age (y. o.)	35-67	35-74
(mean)	53.3	50.2
Sella Turcica (mm <sup>3</sup> , mean)	582	715.2
TSH (μU/ml)	63.0±19.6	139.4±41.4

(M±SE)

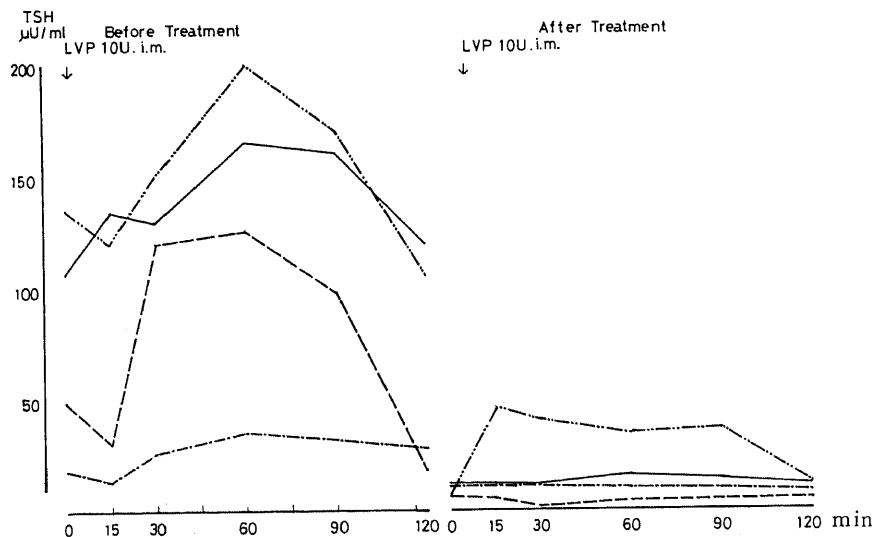


Fig. 8. Changes of TSH response to LVP in hypothyroids before and after treatment

た。TSH の前値は TSH 反応群で  $63.0 \pm 19.6 \mu\text{U} / \text{ml}$ 、TSH 不応群で  $139.4 \pm 41.4 \mu\text{U} / \text{ml}$  と TSH 不応群で高値を示した。TSH 反応群のうち治療後に再度 LVP 負荷試験をおこなった 4 例では 1 例を除いて LVP 負荷による TSH の上昇は認められなかった (図 8)。

5. 甲状腺機能と ACTH の分泌能について: 甲状腺機能の程度と ACTH の分泌能を比較するために  $\text{T}_3\text{RSU}$  の値および TSH の前値と ACTH の頂値とを比較したが未治療亢進群、低下群ともに相関は認められなかった。

6. LVP 負荷による副作用: ほとんど総ての例で下腹部不快感が認められた。他に便意、血圧上昇、顔面蒼白などが認められたがいずれも軽度であり、そのために検査を中止した例はなかった。以上の副作用は LVP 負荷後 15 分頃より認められ 90 分までには消失した。

### Ⅲ. 考察

甲状腺機能異常症における下垂体-副腎皮質系の反応態度については従来より種々の研究がなされている。末梢ホルモンの相互関係については動物実験の成績によると甲状腺ホルモン過剰状態では副腎の肥大がおこり、一方甲状腺を切除したり薬物によって甲状腺機能を低下させると副腎の萎縮がおこることが報告されている<sup>9)</sup>。また下垂体ホルモンでは TSH の値と ACTH の値の間では逆の関係が認められるという報告もみられる<sup>9)</sup>。これらの報告からは甲状腺機能亢進症では ACTH, cortisol が増加し、甲状腺機能低下症では逆に ACTH, cortisol が低下していることが推測される。しかし甲状腺クリーゼ例では ACTH 投与に対する血漿 17-OHCS の反応の低下が報告されており<sup>10)</sup>、またその治療として副腎皮質ホルモン剤も使用される<sup>11)</sup>。実際に甲状腺機能異常例について ACTH や cortisol などの下垂体-副腎皮質系ホルモンを測定した報告をみると bioassay による報告では甲状腺機能亢進症では高値を示すとするものや<sup>12)3)</sup> 感度以下であったとする報告<sup>14)</sup>があり、まだ一定しておらず、また RIA による報告でも高いとするもの<sup>5)</sup>や正常範囲内にあるとする<sup>9)</sup>ものがあり一定の見解がえられていない。Gallagher<sup>15)</sup>らは甲状腺機能亢進症では正常者よりも頻回に ACTH, cortisol の episodic secretion がおこることを報告している。したがって基礎値のみで下垂体-副腎皮質系の機能を判断することには問題があり、ACTH・cortisol の分泌動態の検査には負荷試験による研究が必要と思われる。

甲状腺機能異常症の下垂体-副腎皮質系ホルモンの分泌動態の研究に関しては従来の報告ではインスリン

負荷試験によるものが多い。たとえば布川は<sup>9)</sup>甲状腺機能亢進症におけるインスリン負荷後の ACTH の頂値は正常者に比し低く甲状腺機能低下症ではさらに低くなると報告している。一方川越は<sup>9)</sup>N 端および C 端抗体を用いて ACTH の RIA をおこない甲状腺機能亢進症ではインスリン負荷後の頂値は正常者に比し高く、cortisol の頂値は甲状腺機能亢進症、低下症ともに正常者よりも低値を示したと報告している。インスリン負荷による ACTH の分泌は視床下部より分泌される CRF を介して下垂体にはたらく刺激であるが、一方 LVP は直接下垂体にはたらく ACTH の分泌をおこすといわれている<sup>16)</sup>。したがって LVP 負荷試験による成績はインスリン負荷におけるよりも視床下部-下垂体系の関与が少ないことが推測される。しかし LVP 負荷試験により甲状腺機能異常症の下垂体-副腎皮質機能を調べた報告は著者の検索したかぎりではみられない。今回の LVP 負荷試験の結果によると ACTH は甲状腺機能亢進群では頂値は正常群、甲状腺機能低下群よりも高く、また早期に認められ以後は急激に低下し全体として急峻な反応を示した。逆に甲状腺機能低下群では頂値は低くなだらかな反応曲線であった。Cortisol も甲状腺機能亢進群では頂値は早期に認められすみやかに低下したが、甲状腺機能低下群では頂値も遅れており、以後の低下も緩徐で全体としてなだらかな反応を示した。しかし甲状腺機能亢進群、低下群ともその前値、頂値はほぼ等しい値を示し両群とも正常群に比し低い傾向にあった。この成績はインスリン負荷試験による川越<sup>9)</sup>の報告とほぼ一致しており、またメトピロン負荷テストによる Minozzi ら<sup>17)</sup>の甲状腺機能低下症における報告とも一致していた。このことは甲状腺機能異常症では視床下部-下垂体系を介さない下垂体への直接刺激によってもインスリン負荷試験やメトピロン負荷試験のような視床下部-下垂体系のフィードバックを介した刺激と同様な ACTH, cortisol の分泌動態の変化がおこることを示している。

甲状腺機能異常症において ACTH, cortisol の分泌動態の変化をもたらす機序に関しては、甲状腺機能亢進症においては cortisol の副腎皮質からの分泌速度および代謝速度が亢進し、逆に甲状腺機能低下症では cortisol の分泌速度および代謝速度が低下することが報告されている<sup>9)17)18)</sup>が、ACTH にかんしての報告は著者が調べたかぎりではみあたらない。今回の LVP 負荷試験による結果を分析すると甲状腺機能亢進症においては ACTH の分泌の亢進によりその頂値が高くかつ早期に認められ、それに伴って cortisol の頂値も早

期に認められる。しかし同時に ACTH, cortisol の代謝速度も亢進しているため両ホルモンとも頂値以後はすみやかに低下し、全体としては急峻な反応を示したものと推測される。一方甲状腺機能低下症では下垂体の ACTH の分泌の低下により ACTH の頂値は低くなり、それに伴い cortisol の分泌も低下する。また同時に ACTH, cortisol の代謝速度も低下しているため頂値以後の低下が緩徐で、全体としてはなだらかな反応を示したことが推測される。

甲状腺機能低下症例に対する LVP 負荷試験で TSH の変化を調べた報告はない。Cushing 病や Nelson 症候群では TRH 負荷や Vasopressin 負荷などにより ACTH の増加が認められ<sup>19)</sup>れ、Acromegaly においても LH - RH 負荷や TRH 負荷により HGH の増加がおこることが報告されている<sup>20,21)</sup>。PRL に関しても最近 Giampietro<sup>22)</sup>らは無排卵婦人 82 人について LH - RH 負荷試験をおこない 13 例に PRL の増加反応が認められたことを報告している。このように下垂体ホルモンを過剰に分泌している状態ではその過剰分泌している下垂体の分泌細胞は本来の視床下部性刺激ホルモン以外によっても容易に刺激されうることが予測される。著者の今回の成績では甲状腺機能低下群で LVP 負荷により正常対照群に比し有意な TSH の増加を認めた。甲状腺機能低下症例における LVP 負荷試験による TSH の反応をより詳細にみると、TSH の増加が認められた群と認められなかった群の 2 群に分けられた。そこでこの 2 群間の臨床的差異の有無が問題となるわけであるが、TSH の前値が TSH 不応群で TSH 反応群に比しより高い傾向にあった。このことは TSH 反応群での TSH の上昇は TSH の代謝速度の低下により見かけ上上昇したものではないことを示しているがそれ以外には両群の差は明らかではなかった。

甲状腺機能低下症において LVP 負荷により TSH が増加した理由について、PRL が LVP 負荷試験により反応しなかったことから LVP が TRH を介して TSH 分泌細胞を刺激した可能性は考えにくい。つぎに Cushing 病、Nelson 症候群、Acromegaly などに認められるごとく下垂体の TSH 分泌細胞が腫瘍化している可能性が考えられる。この点にかんしては長期の甲状腺機能低下症例でトルコ鞍の拡大や視野障害をきたし下垂体腫瘍の存在が推測され治療によりこれらの症状が改善する例も報告されている<sup>23,24)</sup>。しかし今回の例では検索しえたかぎりでは X 線学的にトルコ鞍の破壊は認められず、その体積も正常範囲内にあり腺腫の存在した証拠はえられていない。また甲状腺機

能が正常化した後に施行した LVP 負荷試験では 1 例を除いて TSH の増加反応は消失しており、このようないわゆる paradoxical response を示した例ですべてに下垂体腺腫が存在していたかどうかは疑問である。結局は下垂体 TSH 分泌細胞の肥大や過形成もしくは微小腺腫の存在などにより下垂体 TSH 分泌細胞にレセプターの異常がおこり CRF 様物質である LVP により TSH の分泌が刺激された可能性が考えられ、前記した ACTH, HGH および PRL の場合と同様に TSH も分泌過剰状態においては本来の視床下部性刺激ホルモンである TRH 以外の LVP によっても容易に刺激されうることが示唆された。

以上甲状腺機能亢進症および低下症について CRF analogue と考えられる LVP 負荷をおこない、インスリン負荷試験とほぼ同様の ACTH, cortisol の分泌動態を示すこと、また一部の甲状腺機能低下症例では LVP 負荷により TSH の増加反応が認められることを報告した。

#### IV. まとめ

甲状腺機能異常症例に Lysine - 8 - Vasopressin 負荷試験をおこない ACTH, cortisol, TSH および PRL の分泌動態を調べ以下の結論をえた。

1. ACTH の頂値は甲状腺機能亢進症例で最も高くついで正常対照例、甲状腺機能低下症例の順であった。Cortisol の前値は甲状腺機能亢進症例、甲状腺機能低下症例ともに正常対照例より低く頂値は甲状腺機能が低下するにつれ遅れる傾向にあった。また ACTH, cortisol とも甲状腺機能亢進症例では急峻な反応を示し、甲状腺機能低下症例ではなだらかなる傾向がみられた。これらの事実より甲状腺機能亢進症では ACTH, cortisol の分泌速度および代謝速度が亢進し、逆に甲状腺機能低下症では低下している可能性が考えられた。

2. 甲状腺機能低下症例では LVP 負荷試験により TSH の分泌増加が 54 % の例で認められ、またこれらの変化が 1 例を除いて治療後には認められなくなったこと、甲状腺機能低下症例に対する LVP 負荷試験で PRL の変化が認められなかったことより TSH 過剰分泌により下垂体 TSH 分泌細胞に変化がおこり、本来の TSH 刺激ホルモンではない LVP に反応して TSH の分泌がおこった可能性が考えられた。

御指導と御校閲をいただいた服部信教授に感謝します。また症例を多数御紹介いただいた黒部市民病院内科医長高松英輔博士および貴重な御意見をいただいた金沢大学第 1 内科第 1 研究室の諸先生方に感謝します。Lysine - 8 -



Vasopressin を提供していただいたサンド薬品株式会社に感謝します。

本論文の要旨は第 6 回アジア・オセアニア内分泌学会および第 51 回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Shimizu, M., Takazakura, E., Hayakawa, H., Kawai, K., Muramoto, S., Yoshida, K., Morita, N., Ohno, T. and Hattori, N. : La réaction de la thyrotropine (TSH) à la thyrotropine - releasing hormone (TRH) chez les addisoniens. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **36**, 317-320 (1975).
- 2) Topliss, D. J., White, E. L. and Stockigt, J. R. : Significance of TSH excess in untreated primary adrenal insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, (in press).
- 3) 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.*, **43**, 338-346, (1976).
- 4) 打田論也 : Corticogenic hypothyroidism, (in preparation).
- 5) 川越光博 : 甲状腺機能異常症の視床下部下垂体副腎系に関する研究. *日内分泌誌*, **53**, 1004-1021, (1977).
- 6) 布川喬 : 甲状腺機能異常症における下垂体前葉ホルモン, 特に HGH, ACTH および LH の分泌能について. *日内分泌誌*, **47**, 115-128, (1971).
- 7) Minozzi, M., Faggiano, M., Lombardi, G., Carella, C., Criscuolo, T., Oliver, Ch. and Vague, Ph. : Somatotrophic and corticotrophic functions in primary hypothyroidism before and after thyroxine treatment. *Acta Endocrinol.*, **74**, 483-491, (1973).
- 8) 大野太郎, 服部信, 河合昂三 : 新しい ACTH 測定用 Radioimmunoassay Kit を用いた ACTH 測定法に関する基礎的検討. *ホと臨床*, **25**, 551-555, (1977).
- 9) Christy, N. P. : Adrenal cortex, p779-790. S. C. Werner and S. H. Ingbar (ed.), *The Thyroid*, 4th ed. Harper and Row, New York, 1978.
- 10) Schwarz, K. : Zur Frage der Nebennierenrinden - Funktion bei Erkrankungen der Schilddrüse. I. Mitteilung : Hyperthyreosen und thyreotoxische Krisen. *Klin. Wochenschr.*, **37**, 654-657, (1959).
- 11) Ingbar, S. H. : Thyroid storm or crisis, p800-804. S. C. Werner and S. H. Ingbar (ed.), *The Thyroid*, 4th ed. Harper and Row, New York, 1978.
- 12) Hilton, J. G., Black, W. C., Athos, W., McHugh, B., and Westermann, C. D. : Increased ACTH-like activity in plasma of patients with thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **22**, 900-905, (1962).
- 13) Givens, J. R., Ney, R. L., Nicholson, W. E., Graber, A. L., and Liddle, G. W. : Absence of a normal diurnal variation of plasma ACTH in Cushing's disease. *Clin. Res.*, **12**, 267, (1964).
- 14) 松倉茂 : 血中 ACTH に関する臨床的研究 : 第一編 正常人および各種内分泌疾患における血中 ACTH 値, ならびに各種ステロイドの血中 ACTH への影響について. *日内分泌誌*, **43**, 505-515, (1964).
- 15) Gallagher, T. F., Hellman, L., Finkelstein, J., Yoshida, K., Weitzman, E. D., Roffwarg, H. D. and Fukushima, D. K. : Hyperthyroidism and cortisol secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **34**, 919-927, (1972).
- 16) Yates, F. E. and Maron, J. W. : Stimulation and inhibition of adrenocorticotropin release, p367-404, R. O. Greep and E. D. Astwood (ed.), *Handbook of physiology*, section 7, *Endocrinology*, Vol. IV, American Physiological Society, Washington, D. C., 1974.
- 17) Peterson, R. E. : The influence of the thyroid on adrenal cortical function. *J. Clin. Invest.*, **37**, 736-743, (1958).
- 18) Linquette, M., Lefebvre, J., Racadot, A., Cappoen, J. P. et Benoit, G. : Taux de production et clearance métabolique du cortisol dans l'hypothyroïdie primaire. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **34**, 527-537, (1973).
- 19) Krieger, D. T., and Luria, M. : Plasma ACTH and cortisol responses to TRF, vasopressin or hypoglycemia in Cushing's disease and Nelson's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **44**, 361-368, (1977).
- 20) Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Travaglini, P., Paracchi, A., Spada, A. and Lewin, A. :

Elevations in plasma growth hormone concentration after luteinizing hormone - releasing hormone (LRH) in patients with active acromegaly.

J. Clin. Endocrinol. Metab., **37**, 338 - 340, (1973).

21) **Irie, M. and Tsushima, T.** : Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin - releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism. J. Clin. Endocrinol. Metab., **35**, 97 - 100, (1972).

22) **Giampietro, O., Moggi, G., Chisci, R., Coluccia, A., Luche, A. D., Simonini, N. and**

**Brunori, I.** : Unusual prolactin response to luteinizing hormone - releasing hormone in some anovulatory women. J. Clin. Endocrinol. Metab., **49**, 141 - 143, (1979).

23) **VanWyk, J. J. and Grumbach, M. M.** : Syndromes of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism : an example of hormonal overlap in pituitary feedback. J. Pediatr., **57**, 416 - 435, (1960).

24) 河合昂三, 林哲二, 村本信吾: 浮汁分泌・トルコ鞍拡大・視野欠損を伴った異所性甲状腺によるクレチン症の1例. 最新医学, **33**, 1262 - 1266, (1978).

**Interrelationship between Pituitary-thyroid and Pituitary-adrenal Axes**—Taro Ohno, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Juzen. Med. Soc.*, 89, 144—153 (1980).

**Abstract** ACTH, cortisol, TSH and PRL responses to lysine-8-vasopressin (LVP) were studied in 11 normal volunteers, 17 hyperthyroid patients and 18 hypothyroid patients, to clarify the interrelationship between pituitary-thyroid and pituitary-adrenal axes.

1) ACTH: In the hyperthyroid group, the basal plasma ACTH level was  $43.5 \pm 7.1$  pg/ml ( $M \pm SE$ ) and was slightly higher than that in the hypothyroid group ( $38.9 \pm 7.1$  pg/ml). The peak level was observed 15 minutes after LVP administration ( $95.2 \pm 13.9$  pg/ml), which was significantly higher than that in the hypothyroid group ( $55.1 \pm 7.8$  pg/ml,  $P < 0.02$ ). In the hypothyroid group, the peak was observed 15 minutes after LVP administration. But the peak level was lower than that of the hyperthyroid and the normal group. In both the hyper- and hypothyroid groups, basal ACTH levels were significantly lower than that in the normal group (hyperthyroid  $P < 0.05$ , hypothyroid  $P < 0.02$ ).

Cortisol: In the hyperthyroid group, the basal plasma cortisol level was  $13.6 \pm 2.5$   $\mu$ g/dl ( $M \pm SE$ ). The peak was observed 30 minutes after LVP administration ( $27.7 \pm 5.3$   $\mu$ g/dl), and then it decreased sharply. In the hypothyroid group, the basal cortisol level was  $15.4 \pm 2.2$   $\mu$ g/dl and the peak was observed 90 minutes after LVP administration. The cortisol level was significantly higher than the basal level even 120 minutes after LVP administration ( $P < 0.05$ ).

These results indicate that in hyperthyroidism, the maximal response was observed in the earlier period due to the increased secretion rate of ACTH and cortisol, and then two hormone levels decreased rapidly because of increased metabolic clearance rate. In hypothyroidism, the ACTH and cortisol levels 30 minutes after administration were lower in comparison with that of hyperthyroidism. Cortisol level 120 minutes after LVP administration was higher than that of the hyperthyroid group. It is probable that both secretion and metabolic clearance rate of these two hormones decreased in hypothyroidism.

2) In the hypothyroid group, %TSH gradually increased after LVP administration. The peak level was  $137.4 \pm 15.1\%$  ( $M \pm SE$ ), which was observed 60 minutes after. The peak level was significantly higher than that in the normal group ( $P < 0.05$ ). On the other hand, in the hyperthyroid and the normal group, TSH levels did not change by LVP. TSH augmentation was not observed after thyroid hormone replacement except in one case.

PRL level was within the normal range both in hyper- and hypothyroid groups and did not change after LVP administration.

It is suggested that in the state of exaggerated TSH secretion, TSH might be stimulated by CRF-like substances other than TRH.