

小児における下垂体前葉機能の検討-2-小児神経内分泌疾患における下垂体前葉ホルモン分泌異常のスペクトラム

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	http://hdl.handle.net/2297/8721

小児における下垂体前葉機能の検討

〔Ⅱ〕小児神経内分泌疾患における下垂体前葉ホルモン分泌異常のスペクトラム

金沢大学医学部小児科学教室（前主任：中島博徳教授）

（現主任：谷口 昂助教授）

増 山 毅

（昭和53年5月2日受付）

これまで種々の小児神経内分泌疾患において、それぞれの疾患の病因となるホルモンの検索は多くみられているが、下垂体前葉機能全体の変動という観点から、それら疾患時の前葉ホルモン間の相互関係について検討した報告はまだ少ない。そこで各種の神経内分泌疾患においてインスリン、thyrotropin releasing hormone (TRH), luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) の三種同時負荷試験（以下 triple 試験と略す）を行ない¹⁾²⁾、growth hormone (GH), thyrotropin (TSH), luteinizing hormone (LH), cortisol を測定し疾患に特有な下垂体前葉ホルモン分泌異常のスペクトラムが存在しないかどうかを検討した。

対象と方法

疾患対象は表2の通りで種々の神経内分泌疾患101例である。検査法及びホルモン測定は第1編に準じた。ただし cortisol 測定に関しては始め competitive protein binding analysis (CPBA と略、ミドリ十字社製血漿コーチゾール³H ラジオステレオアッセイキットを使用)によったが後に radioimmunoassay (第一ラジオアイソトープ研究所製コルチゾールキット第一を使用)に変更した。CPBA による血中 cortisol の正常値は健常小児30例においてインスリン負荷前値 9.1 ± 1.9 (SD) $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、負荷60分値 26.0 ± 8.3 (SD) $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、 $\Delta\text{cortisol}$ 16.9 ± 7.6 (SD) $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり radioimmunoassay による正常値とほぼ同じである。

第1編で得られた正常値をもとにして平均値より -2SD 以下を低反応、+2SD 以上を過大反応とした。ただし10~18才の女子のLH反応については $m - SD$ 以下を低反応とした。また cortisol 反応について

は頂値が $m - 2SD$ 以下か、 $\Delta\text{cortisol}$ が $m - SD$ 以下であればそれだけで低反応として扱った。次にそれぞれ GH, cortisol は90分以後に、TSH, LH は60分以後に頂値が遅延する場合は遅延反応とした。これらの異常反応の基準を表1に一括して示す。なお10才前後のLH反応の判定は経過をみて判断することが妥当と考えられる。

成績及び考按

1) 下垂体性小人症(表2のA欄)

低身長を訴える患者の中から厚生省特定疾患下垂体機能障害調査研究班の定めた診断基準に合う症例で特発性のもは20人であった。診断にはインスリンの他にアルギニン負荷試験を併用した。アルギニン負荷試験ではL-アルギニン0.5g/kg(大正製薬製)を30分で点滴静注した。性別では男が17例、女が3例と男が多かった。分娩歴では骨盤位が13例、頭位が7例であった。身長平均標準偏差は $-4.4 \pm 1.2SD$ 、年間の身長の伸びは $3.2 \pm 0.9\text{cm}$ であった。

triple 試験の結果、20例中11例がGH単独欠損(以下I群と略す)、5例はLH欠損合併(以下II群と略す)、4例はLH欠損+cortisol低反応合併(III群と略す)例であった。III群のcortisol低反応例にはメトピロン試験を行ないadrenocorticotrophic hormone (ACTH)分泌不全があることを確かめた。この結果はこれまでの報告と比較すると^{3)~6)}、I群が多くII群が少ない。又III群の頻度は従来とかわらない。

II群に関しては思春期以前の症例ではLHの低反応だけでLH欠損といえず、暦年令で14~15才、骨年令で11~12才まで経過をみる必要があるといわれている⁷⁾。実際このII群には外因性GHだけで十分治療効果があった。

Studies on anterior pituitary function in Children. (II) Secretion patterns of anterior pituitary hormones in the children with endocrine or central nervous system disorders. **Tuyoshi Masuyama**, Department of pediatrics, (Predirector: Prof. H. Nakajima, Director: a. Prof. N. Taniguchi) School of Medicine, Kanazawa University.

I, II群を通じ4例でTSHが軽度過大反応 ($45.8 \pm 3.9 \mu\text{U}/\text{ml}$)を示したが T_4 は正常範囲 ($4.2 \pm 1.3 \mu\text{g}/\text{dl}$)にあり代償されていると考えられた。III群は4例全てTSH 過大遅延反応 ($99.8 \pm 55.3 \text{ng}/\text{ml}$)で T_4 も低値 ($2.4 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{dl}$)であり、いわゆる視床下部性甲状腺能低下症を伴っていた。このIII群では外因性GHのみでは身長増加はあまりみられず、甲状腺ホルモン、男性ホルモンの併用が必要であった。

2) 尿崩症 (表2のB欄)

5例中4例は特発性であり、特発性の1例に後葉疾患にもかかわらず従来指摘されているように⁹⁾ GH 分泌不全 (頂値 $1.1 \text{ng}/\text{ml}$) がみられた。Hand-Schuller-Christiane 病に続発した症例ではGH, TSH, cortisol が低反応, LHが正常下限の反応であった。

特発性の1例において経口剤 (クロフィブレート) で治療10ヶ月後に下垂体機能を再検したところ, GH 頂値に $7.9 \rightarrow 14.0 \text{ng}/\text{ml}$ と上昇がみられた。また上記続発性の症例に頭部コバルト照射 (1500rads) とシクロホスファミドおよび尿崩症経口治療剤 (サイアザイド, クロルプロパマイド) で治療約1ヶ月後下垂体機能を再検した所, GH は $43.0 \text{ng}/\text{ml}$, TSH は $15.0 \mu\text{U}/\text{ml}$, LH は $9.4 \text{mIU}/\text{ml}$, cortisol は $9.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ (いずれも頂値) と cortisol を除いていずれも正常反応に回復していた。また最近1-desamino-8-d-arginine-vasopressin による尿崩症の治療例においてGH 低反応が回復したとの報告がある⁹⁾¹⁰⁾。これらのことから尿崩症におけるGH 分泌不全は治療により正常化するので可逆的, 機能的変化と考えられる。

3) 種々の中枢神経疾患 (表2のC欄)

視床下部病変は様々な内分泌疾患をおこしうることがよく知られている¹¹⁾¹²⁾。triple 試験を行なった11例においても臨床的に間脳-下垂体系になんらかの病変があるものと予想される多彩な内分泌症状を認めた。すなわち尿崩症, 小人症, 性早熟, 無月経, 肥満等である。11例をとおしてGHに異常反応が多く¹³⁾。低反応が7例, 正常下限の反応が3例にみられ, 正常反応はわずか1例であった。

頭蓋咽頭腫は下垂体機能障害を起こし易い疾患であるが¹⁴⁾¹⁵⁾。自験例 (No.1) ではGHに低反応がみられた。左眼窩内腫瘍例 (No.2) ではGHが正常下限の反応, LHは基礎値は高く ($26.5 \text{mIU}/\text{ml}$) 過大反応であった。頭蓋内静脈血管腫例 (No.3) では尿崩症がみられGHが正常下限の反応であった。左内頸動脈瘤例 (No.4) は身長 -4.7SD 。年間の身長伸び 2.5cm 。骨年齢7才 (暦年齢10才), アルギニン, triple 両試験でGH及びLHが低反応であり続発性の下垂体性小人症を認めた。異所性松果体腫は尿崩症や下垂体前葉機能低下症をきたしやす⁹⁾¹⁶⁾。自験例 (No.5) でも尿崩症がみられ, GH及びLHが低反応, TSHは過大遅延反応で T_4 は $2.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ と低値であった。他の1例 (No.6) は術後でtriple 試験では全ホルモンの欠落があり T_4 は $1.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ と低値であった。アルギニン負荷試験でもGH無反応であり, また身長は -5.5SD 。骨年齢9才 (暦年齢17才), 無月経がみられるので続発性の下垂体性小人症, 甲状腺機能低下症, 性腺機能低下症と考えられた。さらに尿崩症も伴っており完全な下垂体機能の欠落を呈した。性早熟は中枢神経疾患にみられる内分泌症状の中でもっとも頻度の多いものであるが, 水頭症例 (No.7) と水頭症の術後例 (No.8)

表1 triple 試験による異常反応の基準

	基 礎 値		頂 値		
	低 値 ($m-2 \text{SD}$)	高 値 ($m+2 \text{SD}$)	低反応 ($m-2 \text{SD}$)	過大反応 ($m+2 \text{SD}$)	遅延反応 (分)
GH (ng/ml)	...	$8 <$	<5	$30 <$	$90 \leq$
TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	...	$10 <$	<5	$35 <$	$60 \leq$
LH (mIU/ml)					
1~9才	...	$10 <$	<5	$35 <$	$60 \leq$
男子					
10~18才	...	$22 <$	<20	$100 <$	"
女子					
Cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	<4	$19 <$	<10 ($\Delta \text{cortisol} < 8$)	$45 <$	$90 \leq$

* 印のみ $m = \text{SD}$

表2 対象疾患の診断名, 例数及び triple 試験の成績

病名	例数	GH 頂値 ng/ml	TSH 頂値 μU/ml	LH 頂値 mIU/ml	Cortisol 頂値 μg/dl
A. 下垂体性小人症					
GH 単独欠損例	11	1.7±1.3*	27.1±11.3	33.4±15.5	24.1±4.9
LH 欠損合併例	5	1.2±0.9*	28.9±16.0	9.3±6.3**	20.5±9.2
LH + ACTH 欠損合併例	4	2.0±0.7*	99.8±55.3*	13.5±2.5**	6.8±2.5*
B. 尿崩症					
特発性	4	12.4±11.1	21.2±8.5	12.9±4.3	29.8±11.5
Hand-Schuller-Christian 病	1	4.0	4.6	6.3	8.0
C. 中枢神経疾患					
1. 頭蓋咽頭腫	1	4.7	15.5	10.5	24.5
2. 左眼窩内腫瘍	1	5.4	—	46.0	15.6
3. 頭蓋内静脈血管腫	1	5.2	18.0	38.0	31.0
4. 左内頸動脈瘤	1	2.8	9.6	11.2	30.5
5. 異所性松果体腫	1	3.9	48.0	12.9	13.0
6. " の術後	1	0.8	3.4	2.2	< 1.25
7. 水頭症	1	1.1	9.6	340	36.5
8. " の術後	1	36.5	8.4	500	23.5
9. 化膿性髄膜炎	1	1.1	13.8	20.0	37.0
10. "	1	6.4	66.0	55.1	26.1
11. 結核性髄膜炎	1	2.0	28.0	145.0	34.4
D. 神経性食思不振症	8	7.5±3.1*	11.3±4.0	11.4±8.4*	31.3±12.2
E. 成長発育異常を主徴とする症候群					
Seckel	2	23.2, 27.8	—, 18.9	16.0, 84.0	15.0, 17.0
Cornelia de Lange	1	6.0	6.1	23.0	19.0
Fanconi 貧血	1	3.1	28.5	9.0	15.3
Bartter	1	38.0	12.3	56.0	38.0
Down	5	17.9±8.7	16.3±8.4	188.6±195.5	27.3±9.3
Lawrence-Moon-Biedle	2	10.0, 4.7	17.5, 16.5	12.0, 15.0	—, 22.0
Prader-Willi	3	7.1±4.6	19.2±10.1	11.6±4.6	27.2±12.6
Maternal deprivation	1	2.7	4.8	7.6	37.0
Sotos	1	3.8	48.0	198.0	24.0
F. 甲状腺疾患					
甲状腺機能低下症	7	6.5±5.1*	284±140.4*	74.1±68.1	28.1±11.8
多発性卵巣嚢腫合併例	1	40.0	500<	500<	73.0
甲状腺機能亢進症	1	9.9	2.3	33.0	29.0
G. アジソン病	1	2.6	16.0	4.2	4.2
H. 性腺疾患					
思春期早発症	3	18.7±13.3	21.3±21.4	226.7±237.3	25.8±5.6
早発乳房	1	36.0	37.0	8.4	—
McCune-Albright	1	14.0	14.0	5.4	17.3
Turner	6	11.9±5.7	13.7±3.8	186.5±179.7	25.7±9.7
Kleinfelter	1	2.5	25.5	280.0	7.3
Hypogonadotropic hypogonadism	1	21.0	16.0	11.0	60.0
I. 単純性肥満症	17	8.5±8.6*	18.2±5.0	46.2±32.2	22.7±17.6

* … 正常値との有意差 $p < 0.001$, ** … $p < 0.01$

個々の症例における異常は表3に示し, 疾患群の異常をあげた

の2例に性早熟がみられLHは過大反応を呈した。No.7ではGHの低反応もみられた(身長は-3.8SD)。化膿性髄膜炎にも後遺症として、種々の視床下部-下垂体機能障害が報告されているが¹⁷⁾¹⁸⁾、自験例3例中No.9は肥満(肥満度+60%)がありGH低反応であった。No.10はGHが正常下限の反応、TSHが過大遅延反応、 T_4 は $3.1\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。本例は不完全なTRH欠損があると考えられた。No.11は身長が-6.5SDで無月経(暦年齢22才)を認めている。インスリン、アルギニン両負荷試験でGHは低反応であり続発性の下垂体性小人症と考えられた。

4) 神経性食思不振症(表2のD欄)

LH低反応は神経性食思不振症ではよく指摘されているが^{19)~21)}、8例全てLH低反応であった。LH低反応は体重減少による二次的な変化で体重増加と共にLH反応は正常化するといわれている²²⁾²³⁾。GHも $m-SD$ 以下でみると86%にLHと同様低反応の傾向を認めた。GHのこの傾向は間脳におけるインスリン低血糖の感受性低下によるといわれている²¹⁾。cortisolは8例中3例に基礎値の上昇をみ、そのうち1例は過大反応であった。これはcortisol代謝の低下によりcortisolの半減期の延長や下垂体におけるフィードバック機構の異常などによるものといわれている²¹⁾²⁴⁾。本疾患のGHとcortisolの反応に関して、同じインスリン刺激でGHは低反応、cortisolは正常から過大反応の傾向と両者の反応様式に解離がみられた²¹⁾。

5) 成長発育異常を主徴とする症候群(表2のE欄)

Seckel症候群²⁵⁾²⁶⁾の1例は思春期早発症状を認め、triple試験でLH過大反応がみられた。他の1例と共に極端な低身長がみられるが(-5.3SD, -7.2SD)GH反応は正常であった。本症における低身長の原因については遺伝的な素因、子宮内発育障害あるいはGHに対する組織の反応性の低下等いろいろ推論されているが本態は不明である。Cornelia de Lange症候群²⁷⁾例は-4.4SDの低身長がみられたがいずれの反応も正常であった。Fanconi貧血例はGH低反応がみられた(身長-2.4SD)。本症におけるGH低反応の所見はこれまでも報告されている^{28)~31)}。Bartter症候群でGH過大反応を呈した報告があるが³²⁾、自験例では-4SDの低身長にもかかわらずGHは正常反応であった。LHに過大反応がみられたが外生殖器に異常はない。Down症候群5例中LH基礎値の高値($30\text{mIU}/\text{ml}$)1例、過大反応2例を認めた。本疾患では一般に性腺機能の発達がわるく、特に男子は100%不妊症であり、血中テストステロン低値が知

られている³³⁾。Laurence-Moon-Biedle症候群³⁴⁾の2例に性器発達の遅れをみたがLH反応に異常はなく視床下部性腺機能低下症と考えられた。なお1例は低身長も肥満もないがGHの低反応をみた。Prader-Willi症候群^{35)~37)}は3例とも外生殖器形成不全があったがLH反応に異常はみられずこれも視床下部に起因するものと思われた。2例にGH低反応をみたが肥満による二次的変化と考えられる(肥満度+50%と+92%)。maternal deprivation症候群においてはGHの低反応、TSHの低反応(T_4 は $5.8\mu\text{g}/\text{dl}$)、cortisolのparadoxical反応(基礎値>頂値)がみられた。この疾患の下垂体前葉機能への強い影響はこれまでも知られている^{38)~41)}。GH、ACTHへの影響は一過性のものらしいが、根本的に低栄養と精神的な要因といずれが先に視床下部-下垂体系に働いているのかは不明である。ACTHについては低反応の報告も過大反応の報告もある。脳性巨人症例ではGH低反応、TSHに軽度の過大反応、LH過大反応をみた。本例(暦年齢8才半)は7才半より乳房肥大をみているが初潮はみえていない。LH分泌過剰がこの疾患の病因に関係するとはいわれていない^{42)~45)}。

6) 甲状腺疾患(表2のF欄)

7例の甲状腺機能低下症のうち6例に外生殖器異常や性早熟など認めないがLHの異常反応(基礎値上昇、遅延反応、過大反応)がみられた。他の1例は6才時に多発性卵巣嚢腫で両側卵巣摘除術をうけているためLH過大遅延反応であった。本例は術前に下垂体機能検査を行っていないが3才時より性器出血をくりかえしていた。甲状腺機能低下症に性早熟や卵巣嚢腫の合併は時にみられる^{46)~49)}。甲状腺機能低下症におけるLHの過剰分泌に関しては、TRHによるプロラクチン過剰分泌がTSH同様におきており、このことが下垂体-性腺系になんらかの影響をおよぼしているとするとそれらを介さないで直接的にLHの分泌異常がひきおこされていると考える説がある⁵⁰⁾。他に本疾患にGHの低反応が3例みられた。甲状腺機能低下症ではGHの低反応がしばしばみられるが⁵¹⁾⁵²⁾、これは甲状腺ホルモンの欠損が下垂体GH産生細胞の減少をおこすためと考えられている⁵³⁾⁵⁴⁾。また最近正常人でインスリン負荷試験の前にTRHを投与しておくことによりGH反応がおさえられたとの報告もある⁵⁵⁾。TRHの分泌亢進が直接的にGH反応をおさえられるのかもしれない。甲状腺機能亢進症において治療前にGHの分泌低下を見、治療後正常化するという報告がある^{56)~58)}。著者の1例でもGH反応は平均値以下の値であった。

7) アジソン病(表2のG欄)

12才の男子1例においてTSHを除く総てに低反応がみられた。cortisol欠損に伴う二次的変化なのかどうか確かなことはわからない。

8) 性腺疾患(表2のH欄)

思春期早発症の3症例ともLH過大反応であった。早発乳房の1例はLH正常反応であった。早発乳房は従来エストロゲンに対する乳房組織の感受性の増大に原因が求められている⁵⁰⁾。McCune-Albright症候群の1例ではLHは低反応に近い値であった。この症例では明らかな性早熟症状がみられるので、一見矛盾する検査結果であるが、近年本疾患において従来の説と異なりLH, follicle Stimulating hormone (FSH)ともに低反応、血中エストロゲン高値がみられる症例が報告されている⁵⁹⁾。その際の性早熟の機序としてはLH, FSHに対するtarget organの感受性の亢進が想定されている。Turner症候群は6例全て例外なくLHの過大反応もしくは基礎値の上昇がみられた。またGHで正常下限の反応を示すもの1例があったが、一般にはGH反応に異常はみられていない⁶⁰⁾。Klinefelter症候群の1例ではLHが過大反応、GHが低反応、cortisolがparadoxical反応であった。本疾患のLH反応は多く過大反応であるが、モザイク例に過大反応のないものもみられている⁶¹⁾。最近本疾患においてはTRH刺激によりプロラクチンの過大反応がみられたとの報告⁶²⁾があり視床下部障害の存在を疑わせる。hypogonadotropic hypogonadismの1例はLHの低反応、cortisolの過大反応がみられた。

9) 単純性肥満症(表2のI欄)

GHとcortisolの反応に異常が多くみられた。GH反応はこれまでも指摘されているように低反応を示す

ものが58.8%と多かった。残りのGHは正常反応であった。肥満度とGH頂値との間には有意な相関はなかった。cortisolは約2/3が正常反応で、残りは低反応か過大反応であった。肥満度とcortisol頂値の間には有意な相関($P < 0.01$)がみられた。すなわち肥満度+30~40%前後ではcortisolは低反応の傾向であり、+50~60%以上では過大反応の傾向がみられこれまでの報告を支持した^{64)~67)}。7/17例においてGHとcortisolは同じ反応形式(GHが低反応ならcortisolも低反応)を取っていたが、残りは両者の反応形式が異なりその内容はGHは正常反応、cortisolは低反応が2/17例、GHは低反応、cortisolは正常反応が6/17例、GHは低反応、cortisolは過大反応が2/17例であった。神経性食思不振症の所見と同様に単純性肥満症においても約60%の症例において同じインスリン刺激に対してGHとcortisolの反応に解離がみられた。本疾患におけるGHの低反応は間脳における低血糖の感受性がおちたためであろうと考えられている。しかしGH反応とcortisol反応の解離からしてインスリンによるcortisolの反応にはGHと別の機序があるものと考えられる²¹⁾。

以上述べた種々の疾患中症例数の多い疾患(4例以上)について下垂体前葉ホルモン分泌異常の頻度を表3にまとめた。すなわち基礎値あるいは頂値が明らかに高低いずれかの異常を示す症例の頻度を示した。下垂体性小人症、甲状腺機能低下症等では検討した下垂体前葉ホルモンいずれにも分泌異常が高い頻度でみられる。尿崩症でも頻度は低いが同様の傾向がみられた。神経性食思不振症、Down症候群等ではLHの分泌異常が目立つ。単純性肥満症にみられるGH異常反応は

表3 種々の小児神経内分泌疾患における下垂体前葉ホルモン分泌異常の頻度

疾患名	例数	GH	TSH	LH	ACTH
下垂体性小人症	20例	20/20 (100%)	8/20 (40%)	9/20 (45%)	4/20 (20%)
尿崩症	5例	2/5 (40%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)
神経性食思不振症	8例	1/7 (14.3%)	0/8 (0%)	8/8 (100%)	3/8 (37.5%)
Down症候群	5例	0/4 (0%)	0/5 (0%)	3/5 (60%)	1/5 (20%)
甲状腺機能低下症	8例	3/8 (37.5%)	8/8 (100%)	7/8 (87.5%)	4/7 (57.1%)
思春期早発症 (McCune-Albright含めて)	4例	0/4 (0%)	1/4 (25%)	3/4 (75%)	0/4 (0%)
Turner症候群	6例	0/6 (0%)	0/6 (0%)	6/6 (100%)	0/5 (0%)
単純性肥満症	17例	10/17 (58.8%)	0/14 (0%)	1/13 (7.7%)	6/17 (35.3%)

(基礎値あるいは頂値が高低いずれかの異常値を示すもののパーセント)

インスリン刺激のためであり下垂体前葉機能異常を示すものではないであろう。

結 論

1) 下垂体性小人症, 尿崩症, 種々の中枢神経疾患, 神経性食思不振症, 甲状腺疾患, アジソン病, 単純性肥満症, 性疾患及び性腺機能異常あるいは成長発育異常を主徴とする種々の症候群 (Seckl, Cornelia de Lage, Fanconi 貧血, Bartter, Down, Laurence-Moon-Biedle, Prader-Willi, maternal deprivation, Sotos, Turner, Kleinefelter, McCune-Albright) 計 101 例について triple 試験を行ない下垂体前葉ホルモン分泌異常のパターンを検討した。疾患に固有の内分泌障害の他に, 種々の組合せで前葉ホルモンの分泌異常が認められた。個々にみれば GH 分泌低下, LH 分泌の低下または亢進が最も頻度が高かった。その多くは機能的, 可逆的な変化と考えられるがそれらの疾患における合併障害の基礎となるメカニズムはほとんど不明であり今後検討を要する問題と考えられた。

2) 症例数の多い疾患について各ホルモンの分泌異常の頻度を示した。i) 下垂体性小人症では GH 100%, TSH 40%, LH 45%, ACTH 20% であり, ii) 甲状腺機能低下症では GH 37.5%, TSH 100%, LH 87.5%, ACTH 57.1% であり, iii) 尿崩症では GH 40%, TSH, LH, ACTH 各 20% であり, iv) 神経性食思不振症では GH 14.3%, TSH 0%, LH 100%, cortisol 37.5% であった。v) Down 症候群では LH 60%, 思春期早発症では LH 75%, Turner 症候群では LH 100% に分泌異常をみた。

3) 同じインスリン刺激に対する GH と cortisol の反応はしばしば解離がみられた。ことに単純性肥満症における両者の解離は間脳におけるインスリン感受性の低下のみで全てを説明することは困難であり, インスリンによる GH, ACTH の分泌刺激は異なる機序によるものと推定された。

文 献

- 1) Mortimer, C. H., Besser, G. M., McNeilly, A. S., Tunbridge, W. M. G., Gomez-Pan, A. & Hall, R. : Clin. Endocrin., 2, 317 (1973).
- 2) Sato, T. Inoue, M., Masuyama, T., Suzuki, U., Izumisawa, A., Taketani, T., Takada, I., Ishiguro, K. & Nakajima, H. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 39, 595 (1974).
- 3) Goodman, H. G., Grumbach, M. M. & Kaplan, S. L. : New Eng. J. Med., 278, 57 (1968).
- 4) 鎮目和夫・出村梨子・市川敬子・高野加寿恵・小田桐恵美・前田忠雄・須田俊宏・出村 博 : ホルモンと臨床, 22, 613 (1974).
- 5) 岡田義昭・渡辺一雄・引田 享・熊原雄一 : ホルモンと臨床, 22, 622 (1974).
- 6) 日比逸郎・田苗綾子・大関武彦 : ホルモンと臨床, 22, 628 (1974).
- 7) Kelch, R. P., Markovs, M. & Huss, J. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 42, 1104 (1976).
- 8) Youlton, R., Kaplan, S. L. & Grumbach, M. M. : Pediatrics, 43, 989 (1969).
- 9) 田中敏章・諏訪城三 : 日本小児科学会雑誌, 81, 201 (1977).
- 10) Olin, P. : Acta Pediat. Scand., 59, 343 (1970).
- 11) Peake, G. T. & Daughanday, W. H. : Med. Clin. North Am., 52, 357 (1968).
- 12) Williams, R. H. : Textbook of Endocrinology, 5th ed., p.774, Sanders, Inc., 1974.
- 13) Oppenheimer, J. H. : Neuroendocrinology, 2, 665 (1967).
- 14) Kenny, F. M., Iturzaeta, N. F., Mintz, D., Drash, A., Garces, L. Y., Susen, A. & Askari, H. A. : J. pediatr., 72, 766 (1968).
- 15) Killeffer, F. A. & Stern, W. E. : Arch. Neurol., 22, 419 (1970).
- 16) Kageyama, N. : J. Neurosurg., 35, 755 (1971).
- 17) Haslan, R. H. A., Winternitz, W. W. & Howieson, J. : Amer. J. Dis. Child., 118, 903 (1969).
- 18) Pai, K. G., Rubin, H. M., Wedemeyer, P. P. & Linarelli, L. G. : J. Pediatr. 88, 289 (1976).
- 19) Lundberg, P. O., Walin, J., Werner, I. & Wide, L. : Europ. J. Clin. Invest., 2, 150 (1972).
- 20) Travaglin, P., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C., Ambrosi, B., Paracchi, A., Severgnini, A., Spada, A. & Faglia, G. : Acta Endocr., 81, 252 (1976).
- 21) 加藤弘巳・中尾皖英・森本靖彦・花崎信夫・宮武明彦・野間啓造・矢野三郎・山村雄一 : 日内分泌会誌, 52, 603 (1976).
- 22) Sherman, B. M., Halmi, K. A. & Zamudio, R. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 135 (1975).

- 23) Beumont, P. J. V., George, G. C. W., Pimstone, B. L. & Vinik, A. I. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 43, 487 (1976).
- 24) 細木秀美・高原二郎・安原東陽子・橋本浩三・大藤 真 : 日内分泌会誌, 52, 54 (1976).
- 25) Harper, R. G., Orti, E. & Baker, R. K. : J. Pediatr., 70, 799 (1967).
- 26) McKusick, V. A., Mahludji, M., Abbott, M. H., Lindenberg, R. & Kepas, D. : New Eng. J. Med., 277, 279 (1967).
- 27) McArthur, R. G. & Edwards, J. H. : Canad. Med. Ass. J., 96, 1185 (1967).
- 28) Pochedly, C., Collipp, P. J., Wolman, S. R., Suwansirikul, S. & Rezvani, I. : J. Pediatr., 79, 93 (1971).
- 29) Steel, C. M., Butterworth, S. T. G. & Keay, A. J. : Acta hemat., 47, 109 (1972).
- 30) Zachmann, M., Illig, R. & Prader, A. : J. Pediatr., 80, 159 (1972).
- 31) Stubbe, P. & Prindull, G. : Acta Pediatr. Scand., 64, 790 (1975).
- 32) Simopoulos, A. P. & Bartter, F. C. : J. Pediatr., 81, 56 (1972).
- 33) Smith, D. W. : Recognizable Patterns of Human Malformation, 2nd ed., P.6, Sanders, Inc., 1976.
- 34) Edwards, J. A., Sethi, P. K., Scoma, A. J., Bannerman, R. M. & Frohman, L. A. : Amer. J. Med., 60, 23 (1976).
- 35) Zellweger, H. & Schneider, H. J. : Amer. J. Dis. Child., 115, 588 (1968).
- 36) Hamilton, C. R., Scully, R. E. & Kliman, B. : Amer. J. Med., 52, 322 (1972).
- 37) Hall, B. D. & Smith, D. W. : J. Pediatr., 81, 286 (1972).
- 38) Powell, G. F., Brasel, J. A., Raiti, S. & Blizzard, R. M. : New Eng. J. Med., 276, 1279 (1967).
- 39) Krieger, I. & Good, M. H. : Amer. J. Dis. Child., 120, 95 (1970).
- 40) Krieger, I. & Mellinger, R. C. : J. Pediatr., 79, 216 (1971).
- 41) Schutt-Aine, J. C., Drash, A. L. & Kenny, F. M. : J. Pediatr., 82, 809 (1973).
- 42) Sotos, J. F., Dodge, P. R., Muirhead, D., Crawford, J. D. & Talbot, N. B. : New Eng. J. Med., 271, 109 (1964).
- 43) Hook, E. B. & Reynolds, J. W. : J. Pediatr., 70, 900 (1967).
- 44) Milunsky, A., Cowie, V. A. & Donoghue, E. C. : Pediatrics, 40, 395 (1967).
- 45) Stephenson, J. N., Mellinger, R. C., Manson, G. : Pediatrics, 41, 130 (1968).
- 46) Van Wyk, J. J. & Grumbach, M. M. : J. Pediatr., 57, 416 (1960).
- 47) Wood, L. C., Olichne, M., Locke, H., Crispell, K. R., Thornton, W. N. & Kitay, J. I. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 25, 1289 (1965).
- 48) Costin, G., Kershner, A. K., Korut, M. D. & Turkington, R. W. : Pediatrics, 50, 881 (1972).
- 49) Barnes, N. D., Hayles, A. B. & Ryan, R. J. : Mayo Clin. Proc., 48, 849 (1973).
- 50) Root, A. W. : J. Pediatr., 83, 187 (1973).
- 51) Iwatsubo, H., Omori, K., Okada, Y., Fukuchi, M., Abe, H. & Kumahara, Y. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 27, 1751 (1967).
- 52) Katz, H. P., Youton, R., Kaplan, S. L. & Grumbach, M. M. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 29, 346 (1969).
- 53) Contopoulos, A. N., Simpson, M. E. & Koneff, A. A. : Endocrinology, 63, 642 (1958).
- 54) Schooley, R. A., Friedkin, S. & Evans, E. S. : Endocrinology, 79, 1053 (1966).
- 55) Maeda, K., Kato, Y., Chihara, K., Ohgo, S., Iwasaki, Y., Abe, H. & Imura, H. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 43, 453 (1976).
- 56) 中林 肇 : 日内分泌誌, 50, 1024 (1974).
- 57) Burgess, J. A., Smith, B. R. & Merimee, T. J. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 26, 1257 (1966).
- 58) Finkelstein, J. W., Boyar, R. M. & Hellman, L. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 634 (1974).
- 59) Scully, R. E. & McNeely, B. U. : New Eng. J. Med., 292, 199 (1975).
- 60) Kaplan, S. L., Abrams, C. A. L., Bell, J. J., Conte, F. A., Grumbach, M. M. : Pediat. Res., 2, 43 (1968).
- 61) Rabinowitz, D., Cohen, M. M., Rosenmann, E., Segal, S., Bell, J., Rosler, A. & Spitz, I. : Amer. J. Med., 59, 584 (1975).
- 62) Burman, K. O., Dimond, R. C., Noel, G. L., Earll, J. M., Frantz, A. G. & Wartofsky, L. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 1161 (1975).

- 63) Carnelutti, M., Jose del Guercio, M. & Chiumello, G. : J. Pediatr., 77, 285 (1970).
- 64) Mlynaryk, P., Gillies, R. R., Murphy, B. & Pattee, C. J. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 22, 587 (1962).
- 65) Dunkelman, S. S., Fairhurst, B., Plager, J. & Waterhouse, C. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 24, 832 (1964).
- 66) Girard, J., Stahl, M., Nars, P. W. & Baumann, J. B. : Klin. Wschr., 50, 706 (1972).
- 67) Cacciari, E., Cicognani, A., Pirazzoli, P., Tassoni, P., Zappulla, F., Salardi, S. & Bernardi, F. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 802 (1975).