

## 最終講義

## ホルモンの不適切な分泌を考える

東京女子医科大学 ラジオアイソトープ検査科

出 村 黎 子

(受付 平成 11 年 3 月 19 日)

## はじめに

このように最終講義の場に立たせていただくことを大変有り難いことと感謝している。本学には昭和 48 年以來 26 年間お世話になった。母校、新潟大学の学生時代に恩師、鳥飼教授の内分泌学の講義、特に本邦第 1 例として報告された原発性アルドステロン症の臨床講義を聞いて、ホルモンに興味を持ったことがきっかけで、以來 40 年間ホルモンとかかわってきた。

本学では昭和 53 年からラジオアッセイ科、現在のラジオアイソトープ検査科と内分泌内科を兼任することになり、ホルモンを測定する側と、検査を依頼しそれを臨床応用する側の立場とをあわせて経験することができ、また学生の皆さんにも内分泌学の講義以外に、検査科の現場でアイソトープの取り扱いやラジオイムノアッセイの実習などを通して接することができたことを大変幸せに思っている。

私の学生時代は米国で新しい医学が盛んになり、日本にもどんどん流れこんできた時代であり、Berson, Yalow 両博士が蛋白ホルモンの測定法として RIA を発表したのが、私が大学院に入学した 1959 年にあたる。RIA によってホルモンの測定が可能となったからの内分泌学の進歩はめざましく、内分泌学的機能検査法や画像診断の進歩とあいまって、内分泌疾患の診断は確実に行なわれるようになった。

今日、このようなタイトルを選んだのは不適切

表 1 下垂体ホルモンの不適切分泌症候群の概念

ADH	1967	Bartter FC & Schwartz WB
TSH	1981	Weintraub BD
GH	1998	Reichlin S

という言葉が去年、大変はやったこととは関係がなく、少し異なった観点から、内分泌疾患を考えてみたいと思ったからにほかならない。

ホルモンの分泌調節は基本的には神経性、液性、局所調節の 3 つでコントロールされていることは衆知のことであるが、広義にはこれらの調節が適切に行なわれなくなった状態はすべて不適切な分泌といえるかもしれない。これまで、不適切分泌ないし不適切分泌症候群という概念は下垂体ホルモンを例にとると(表 1)、抗利尿ホルモン(ADH)不適切分泌症候群(SIADH)<sup>1)</sup>がよく知られているほか、TSH について、1981 年に米国の Weintraub<sup>2)</sup>が視床下部・甲状腺系の調節を正しく受けることができず、血中甲状腺ホルモンの値に比べて TSH が不適切に高値を示す病態を抗利尿ホルモンの SIADH にならって甲状腺刺激ホルモン不適切分泌症候群(SITSH)と名付けた。成長ホルモンについてもその調節異常によって GH 分泌が亢進するいくつかの病態を Reichlin が Williams の Textbook of Endocrinology の第 9 版に初めて SIGH として記載している<sup>3)</sup>。

しかし、その他のホルモンについては未だ不適切分泌の記載は見られない。そこで、ホルモンの

Reiko DEMURA [Radioisotope Center, Tokyo Women's Medical University]: A proposal for a definition of "syndrome of inappropriate hormone secretion".

不適切分泌について私が考えたことや経験したことを述べたい。

### SIGH

末端肥大症を例にとると、特徴的な顔貌の変化がみられ、下垂体の成長ホルモン産生腺腫によるGH分泌過剰症である。本症のGH分泌の特徴として、GHやIGF-1の高値のほかにGHがブドウ糖で抑制されない、TRHやLH-RHのようにGH分泌刺激としては不適切な視床下部ホルモンに反応する一方、正常な分泌刺激に反応せず、たとえばインスリン低血糖刺激試験(ITT)に反応せず、ドパミンやプロモクリプチンで逆に抑制されるなどの際立った特徴があり、本症の診断基準ともされている。従来これらの不適切な分泌の原因は様々に説明されてきた。

最近、末端肥大症のGH過剰分泌の原因が、リセプター共役蛋白であるG蛋白のGDP/GTP結合部位である $\alpha$ サブユニットの遺伝子異常によることがイタリアのグループにより明らかにされた<sup>4)</sup>。本来、G蛋白は図1の上段のようにリガンド、この場合GH-RHがリセプターに結合していない状態ではGDP結合型で不活性な状態にあり、中段のようにリガンドが結合すると初めてGTP結合状態となり、アデニレートサイクラーゼを活性化して刺激が伝えられる。しかしGH産生腺腫では図1に示したような $\alpha$ サブユニットの点変異によって下段のように常にGTP結合状態にあり、G蛋白は恒常的に活性状態で、その結果cAMPが持続的に産生され、protein kinaseを賦活してGHの過剰分泌や細胞増殖を起こすことが明らかにされた。

この遺伝子異常はGH産生腺腫の10~40%程度と報告されているが、一個の腫瘍細胞で調べるとその頻度は60%に及ぶという報告もある。このように、protein kinaseの不適切な活性が不適切なホルモン分泌の原因となることが明らかになった。勿論、これで、末端肥大症の不適切なGH分泌のすべてが明らかにされたわけではないが、甲状腺腺腫や副腎腺腫の一部にも同様な異常が発見され、腺腫のいわば自律的なホルモン分泌の一端が説明されるようになった。

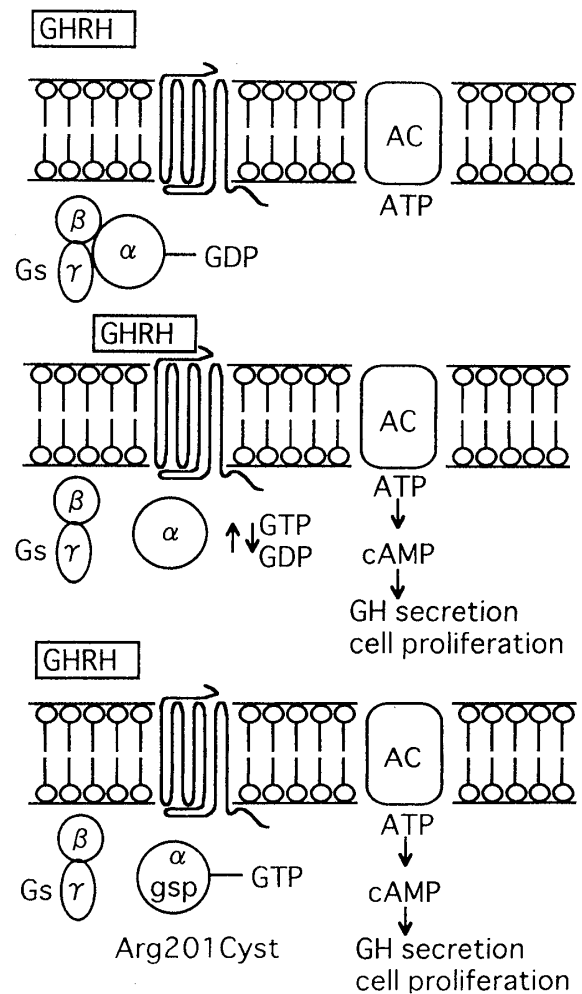


図1 Protein kinase の不適切活性

表2 GH 不適切分泌症候群 (SIGH)

- |               |
|---------------|
| 1. 末端肥大症      |
| 2. 神経性食思不振症   |
| 3. 栄養失調       |
| 4. 肝不全        |
| 5. 腎不全        |
| 6. 糖尿病        |
| 7. うつ病        |
| 8. ストレス       |
| 9. Laron 型小人症 |

GHの不適切な分泌、SIGHの例としてReichlinは神経性食思不振症、低蛋白、肝不全、腎不全、DMをあげ、これらに共通の原因として、低栄養によるIGF-1の産生低下がGHの不適切な分泌亢進の主な原因であろうと記載しているが、このほかにも表2に示したようにうつ病やストレス、あるいは神経性食思不振症等で関与の大きい中枢異常

表3 TSH 不適切分泌症候群(SITSH)

1. TSH 産生下垂体腺腫
2. 視床下部性甲状腺機能低下症
3. 甲状腺ホルモン不応症
全身型
下垂体型
末梢型

によって、フィードバックを適切に受けられない状態も加えられよう。また同じく Reichlin のリストにはない Laron 型小人症のように成長ホルモン受容体欠損症により、IGF-1 が産生されず、GH が不適切に高くなる異常や、先に示した末端肥大症も当然あげられる。

これらに対して視床下部の基質的病変や、機能障害による異常、たとえば胚芽腫や頭蓋咽頭腫、愛情遮断症候群や GHND (GH neurosecretory dysfunction) のように GH 分泌低下を起こすものは、当然、不適切分泌の概念にはあてはまらない。

### SITSH

SITSH とは甲状腺ホルモンによるフィードバックが正しく作動せず、TSH が不適切に高くなる病態で、その主なものは TSH 産生下垂体腺腫、視床下部性甲状腺機能低下症、甲状腺ホルモン不応症の3つがある (表3)。

先に示した末端肥大症の女性例は私が東北大学で報告した本邦で最初の GH・TSH 同時産生下

垂体腺腫の1例であった<sup>5)</sup>。臨床的には末端肥大症に甲状腺機能亢進症を伴っており、甲状腺ホルモンが高いにもかかわらず、TSH も上昇していたことから、TSH 産生腺腫による甲状腺機能亢進と診断した。当時、TSH は感度の劣る bioassay でしか測ることができず、この例を診断するために大変苦勞して TSH の RIA にこぎつけたという思い出がある。

1998年12月の Int Med に論説 (editorial) として、TSH 産生下垂体腺腫の診断、治療について最近の傾向を解説した<sup>6)</sup>。現在は第3世代の高感度 TSH の測定がルーチンに行なわれているが、TSH の測定法の進歩に伴って TSH 産生腫瘍の報告例も増えていることや、SITSH について考えたことも、今日のタイトルを選ぶきっかけとなった。

SITSH の第2の病態、甲状腺ホルモン不応症は稀な疾患であるが、TSH、血中甲状腺ホルモンレベル、末梢組織の甲状腺ホルモンの働きが解離する大変興味深い病態である。

甲状腺ホルモン不応症には図2に示したように主に全身に分布する甲状腺ホルモンの受容体が甲状腺ホルモンに不応となる全身型と下垂体のみが不応となる下垂体型とがある。図には示していないが末梢のみが不応となる末梢型不応症もこれまで1例が報告されている。全身型では、下垂体で甲状腺ホルモンのフィードバックが正常に働か

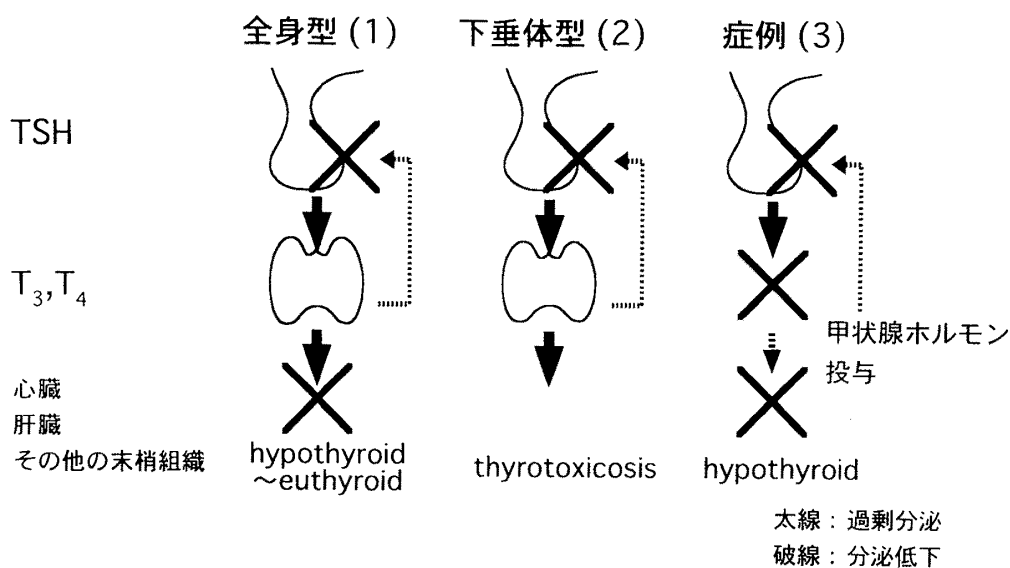


図2 甲状腺ホルモン不応症の病態

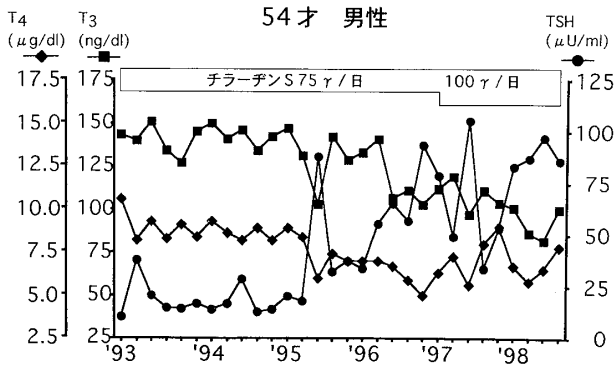


図3 橋本病を合併した甲状腺ホルモン不応症

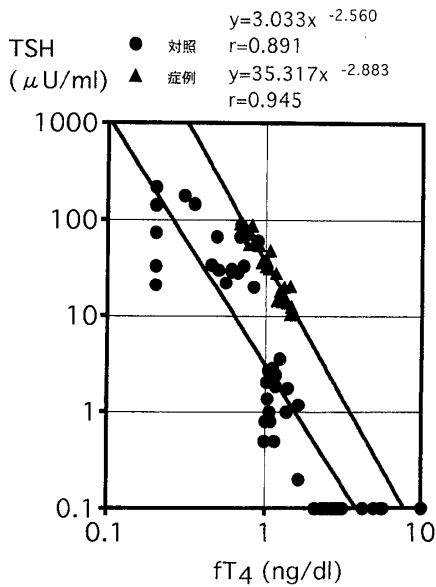


図4 TSHとfT<sub>4</sub>の相関

ず、末梢組織も甲状腺ホルモン不応性であるためTSH、甲状腺ホルモンとも高値となるにもかかわらず、臨床的には euthyroid か、むしろ hypothyroid となる。下垂体型では下垂体のみが甲状腺ホルモンに不応となるためTSH分泌が亢進し、甲状腺ホルモンが過剰となって hyperthyroid となる。私はさらに図2(3)のように、全身型の不応症に橋本病を合併し、一層複雑なSITSHを呈した稀な1例を経験した。

症例は54歳男性で初診時甲状腺ホルモン値が低く、TSHが高く、甲状腺自己抗体が陽性で、橋本病による甲状腺機能低下症と診断した。図3のようにチラーヂンSの補充によって血中T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>は正常に上昇したものの、TSHは治療経過を通じて不適切に高い値を示した。

表4 末梢の甲状腺ホルモン作用の指標

SHBG
ACE
Red cell Na content
GLA protein
ICTP(I型コラーゲンテロペプチド)

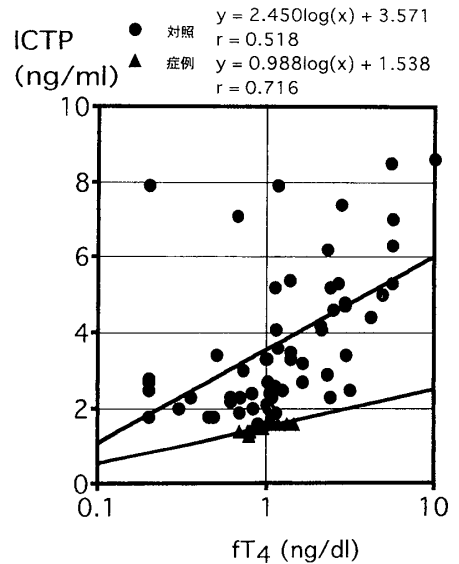


図5 ICTPとfT<sub>4</sub>の相関

この例でTSHと甲状腺ホルモンの関係が不適切であることは図4のようにTSHとfT<sub>4</sub>の相関を調べると明らかである。●で示した一般の甲状腺機能低下、正常、昂進の症例では、fT<sub>4</sub>低値の時はTSHは高値、fT<sub>4</sub>高値ではTSHは低値という明快な逆相関を示すのに対し、▲の本例では回帰直線がfT<sub>4</sub>高値側に平行移動していることから、甲状腺ホルモンによるTSH抑制の閾値、すなわちフィードバックの閾値が上昇していることが明らかになった。

末梢レベルでの甲状腺ホルモンの働きを知るにはよく知られている動悸や発汗、手のふるえなどのほかに表4のように甲状腺ホルモンの造血や肝、骨代謝などに対する作用を表すいくつかの指標が有用である。

最近とくに注目されているものに甲状腺ホルモンの骨での作用を示す1型コラーゲンテロペプチド1CTPがある。図5のように1CTPとfT<sub>4</sub>の関係をみると●の一般の症例では互いに正の相関を

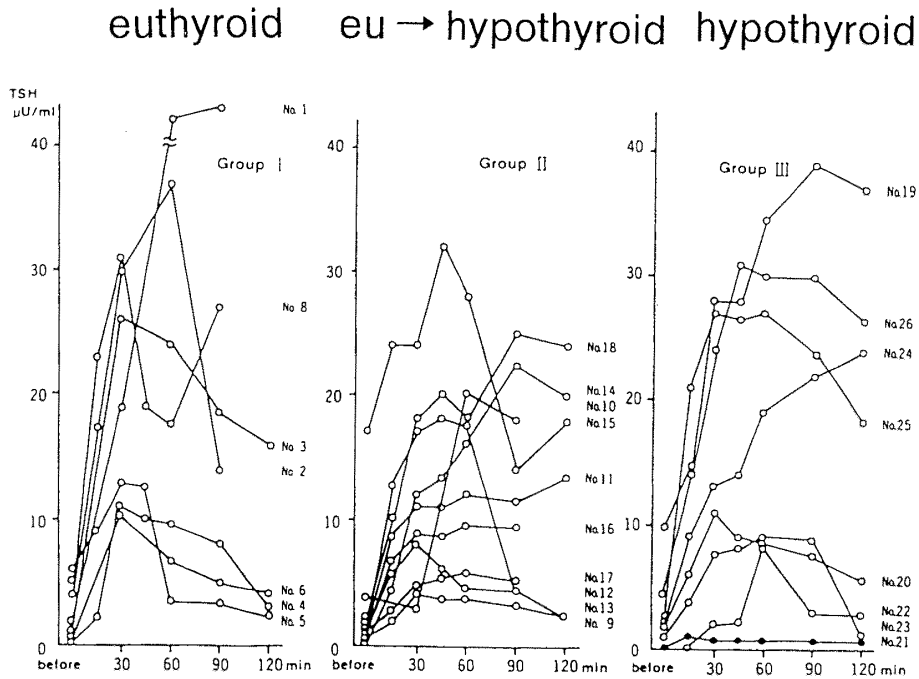


図6 特発性下垂体性小人症のTRH試験

示す。▲の本例では、他の症例に比し  $fT_4$  に対して1CTPが低く、甲状腺ホルモンレベルは正常でも末梢組織では hypothyroid の状態にあることがわかった。これらの成績を総合して、本例は外から補充したチラージンSにより血中  $T_3$ 、 $T_4$  は正常値でも全身型の甲状腺ホルモン不応のためTSH分泌のセットポイントが上昇し、一方、組織は機能低下状態にあると結論した。この症例の診断は大変困難で診断まで数年を要し、結論を得たのはつい最近のことである。

SITSHの第3の場合として視床下部性の甲状腺機能低下症があげられている。先にGHの場合、視床下部性の病変は分泌低下症に陥るため、不適切分泌には入らないと述べたが、TSHは視床下部障害で逆に過剰分泌状態となる場合がある。

私が本学に着任した昭和48年に、鎮目先生を班長とする厚生省の間脳下垂体機能異常症の研究班が発足し、下垂体性小人症の下垂体機能検査やGH治療を多数経験することができた。本症のGH分泌不全は逆子などの分娩時のトラウマによることが明らかになったが、障害部位が下垂体か視床下部かは当時明確な証拠はなかった。本症の1/3では  $T_4$  が低く、GH治療開始後にはさらに残りの

半数でも  $T_4$  が低値となり、結局2/3に甲状腺機能低下を伴うことがわかった。

図6は25例の特発性下垂体小人症のTRH試験の成績であるが、甲状腺機能低下を示す2,3群のなかに、明らかにTSHが過大、遅延反応を示す例が多く、甲状腺ホルモン補充例(●)を除いては、TSHの基礎値も高めの例が多いことがわかった。この成績から甲状腺機能低下を伴った小人症の障害部位は下垂体ではなく、視床下部であると考えられた<sup>7)</sup>。

視床下部性の甲状腺機能低下症ではTSH分泌が低下せず、むしろ過大となるのは  $T_4$  の低下によるフィードバックの減弱が主な原因と考えられるが、ほかにも図7に示したようなドパミンやソマトスタチンといった視床下部性のTSH分泌抑制因子の低下など、いくつもの理由が挙げられている。

以上をまとめてみると、ホルモンの不適切分泌とは内分泌腺そのものの異常、あるいはその上位または下位からの調節の異常によって、正常なフィードバックがかかりにくく、末梢のホルモン値や臨床症状とは見合わない不適切に過剰な分泌をきたす病態といえるのではないだろうか。

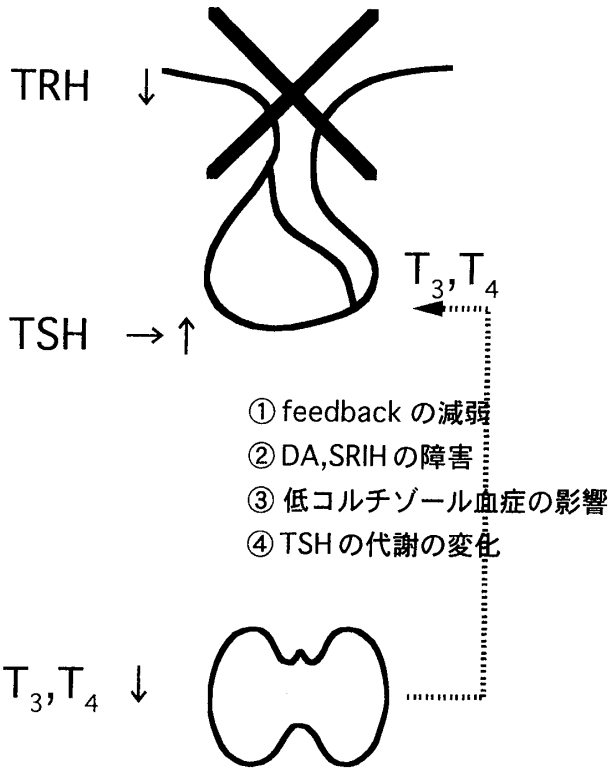


図7 視床下部性甲状腺機能低下症の病態

表5 PRL 不適切分泌症候群 (SIPRL)

1. Forbes - Albright 症候群
2. Argontz - del Castillo 症候群
3. Chiari - Frommel 症候群

表6 ACTH 不適切分泌症候群 (SIACTH)

1. Cusing 症候群 ACTH 産生下垂体腺腫 異所性 ACTH/CRH 産生腫瘍
2. 神経性食思不振症
3. ストレス
4. うつ病
5. アルコール中毒
6. グルココルチコイド不応症

その他の前葉ホルモンの不適切分泌

このような概念は当然、他の下垂体ホルモンにもあてはめて考えることができる。SIPRL という概念はまだないが、表5のように高 PRL 血症を呈する3つの有名な症候群がまさにこれに相当すると考えられる。

SIACTH についても表6のように、ACTH 依存

表7 ゴナドトロピン不適切分泌症候群 (SIGTP)

1. GTP/hCG 産生腫瘍 LH/FSH 産生下垂体腺腫 hCG 産生腫瘍
2. 中枢性早熟症
3. 若年性甲状腺機能低下症
4. アンドロゲン不応症

表8 SIADH 診断の手引き

1. 主症状	
1) 全身倦怠感, 食欲不振	
2) 脱水所見なし	
2. 検査所見	
1) 低 Na 血症	135 mEq/l 以下
2) 低浸透圧血症	270 mOsm/kg 以下
3) 高張尿	300 mOsm/l 以上
4) 尿中 Na 排泄の増加	20 mOsm/l 以上
5) 腎機能正常 Cr.	1.2 mg/dl 以下
6) 副腎機能正常 Cortisol	6 μg/dl 以上
3. 参考所見	
1) ~ 4) 省略	
5) 血漿 ADH 高値	
(診断の基準)	
確実例	検査所見 1) ~ 6) を満たし, 脱水がない
疑い例	検査所見 1) ~ 6) を満たし, 軽度脱水あり

性の Cushing 症候群, 神経性食思不振症, ストレス, うつ病, アルコール中毒, グルココルチコイド不応症といった, コルチゾールのフィードバックがかかりにくく, ACTH とコルチゾールがともに高くなる病態を考えればよい。

SIGTP については表7のように, 中枢または末梢の調節異常により, 性腺ステロイドのフィードバックがかかりにくく, ゴナドトロピンと性ホルモンがともに高くなる病態があげられる。

SIADH

次に症候名にそのまま inappropriate という言葉が使われているよく知られた病態, SIADH についても考え直してみた。この病態は ADH の不適切な分泌により, 低 Na 血症を生ずるもので, 1957 年の Bartter, Schwartz の報告<sup>1)</sup>以来病名として大変よく使われている。ADH 分泌を促す血漿浸透圧の閾値が不適切に低下し, 体液が希釈されて低 Na 血症を生ずるもので, 原因として様々な病態が挙げられている。その診断基準は Bart-

ter. Schwartz 以来、一様に腎機能と副腎機能が正常であることが条件とされている。

表 8 は自治医大の斉藤先生がまとめたものであるが<sup>8)</sup>、確定診断には脱水がなく、2.1)~6)を満たすことが必要とされている。低 Na 血症は臨床でしばしば遭遇する所見で、長期入院患者の 1~2.5%に見られるといわれており、とくに高齢者には多い異常である。

私も長い間このガイドラインに従って、副腎皮質機能低下があれば、SIADH から除外していたが、最近コルチゾールの不足が SIADH を起こすことを示した症例報告を査読したことがきっかけで、内外の文献を見直す機会があった。その結果、副腎皮質機能低下が SIADH を引き起こし、コルチゾール低値とあいまって高度な低 Na 血症の原因になることを改めて知ることができた。これまでは下垂体・副腎皮質機能低下症の低 Na 血症の主な原因はコルチゾールやミネラルコルチコイド不足による尿中への Na 排泄の促進と水利尿不全とされ、水利尿不全の原因は主に腎の血流や尿管の水透過性の変化で説明されてきた。

千葉大学第二内科の Shibata ら<sup>9)</sup>は視床下部性副腎皮質機能低下症で 120 mEq/L の低 Na 血症を示した 1 例で、図 8 のように治療前の ADH は血漿浸透圧に比べて高く、ステロイド投与後には浸透圧相当のレベルとなり、高張食塩水負荷にも適切な反応を示したと報告している。これらのことから、ステロイド不足は ADH 分泌の閾値を下げると結論している。同様な成績は外国でもいくつも報告がある。

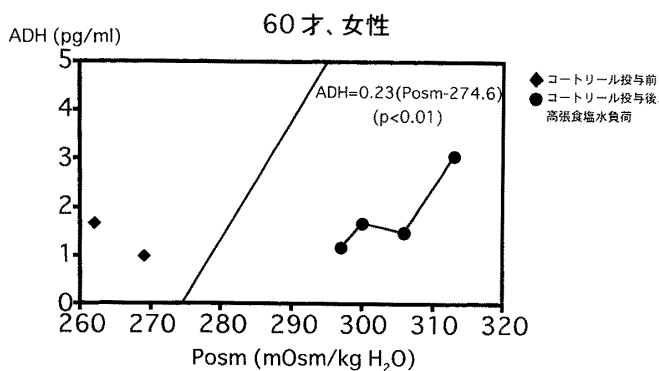


図 8 SIADH を伴った副腎不全

そこで、SIADH を来す疾患のリストに副腎皮質機能不全を加えることは勿論であるが、SIADH の診断基準から“副腎機能正常”の項を除いた方がよいのではないかと考えている。おそらく腎機能についても同様なことがいえるであろう。しかし SIADH には、原因の明らかな病態は含めないというのが現状でのコンセンサスであるとすれば、SIADH はあくまで除外診断であるのに対し、始めに述べた下垂体前葉ホルモンの不適切分泌の概念は不適切な過剰分泌を起こす病態をすべて包括している点で違いがある。

このように不適切という言葉は特発性という言葉同様、あいまいな要素を含んでいることは免れない。しかしホルモン分泌調節の基本中の基本であるフィードバックがかかりにくく、フィードバックのリセットの異常が原因で起こる過剰分泌をいうという点では一致しており、また内分泌疾患を診断するにあたり、ホルモンの分泌が適切かどうかという見方は最も大切な観点であると考えられる。

#### ホルモンの偽高値

さて、ホルモンを測定し、その値を判断するにあたり、ホルモン値を見かけ上修飾し、不適切に高い値を生ずる測定上の要因があることも念頭におかなければならない。表 9 に示したこれらの場合はホルモンの値を不適切に高くし、病態の判断を困難にするものである。

図 9 の症例は当科で報告した T<sub>3</sub> 自己抗体陽性の症例である<sup>10)</sup>。T<sub>4</sub> や TSH が正常で臨床的にも甲状腺機能は正常であるにもかかわらず、T<sub>3</sub> のみが不適切に高く、T<sub>3</sub> 抗体の存在を証明した 1 例である。患者血清に<sup>125</sup>I で標識した T<sub>3</sub> を加えて、Sephadex G-200 のカラムでゲル濾過すると、IgG

表 9 ホルモンが偽高値を示す場合

1. 自己抗体
2. 免疫 Globulin
3. HAMA, HASA
4. ホルモン結合蛋白の異常
5. 試薬の問題  
精度、感度、特異性

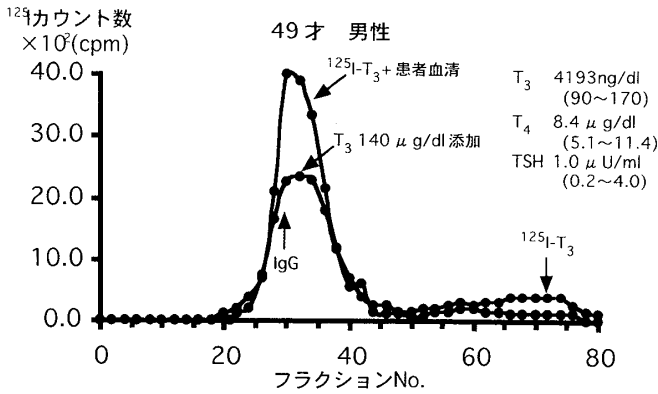


図9 T<sub>3</sub>自己抗体陽性例

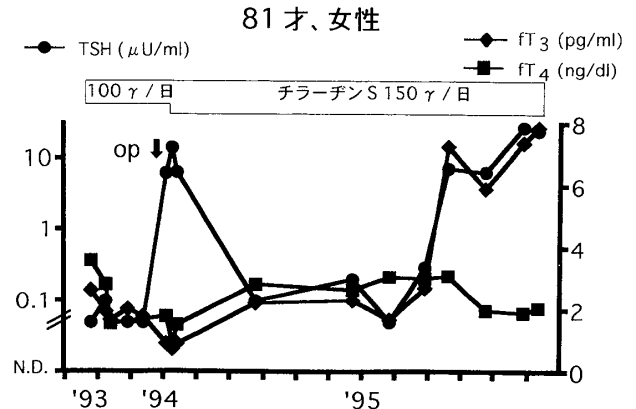


図11 HAMAによるホルモンの異常

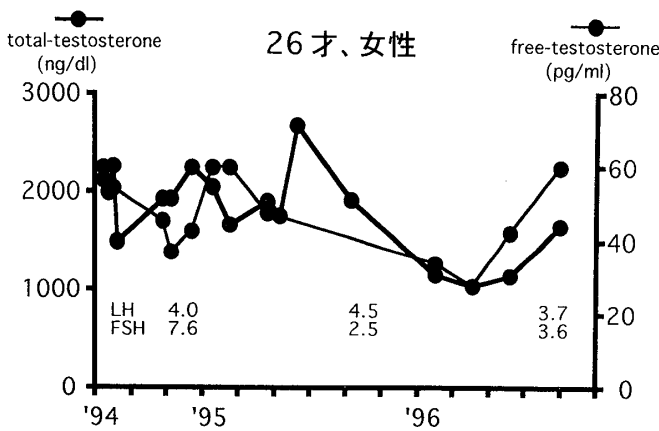


図10 免疫グロブリンの干渉による高テストステロン血症

分画に一致して大きなピークが認められ、同時に cold T<sub>3</sub> を添加すると、フリーの<sup>125</sup>I-T<sub>3</sub> 分画への置換が起こったことから、この IgG は患者血中に存在する T<sub>3</sub> 自己抗体であることが明らかになった。この抗体の結合能を解析したところ、甲状腺ホルモンとの親和性はほぼ TBG や T<sub>3</sub> 測定用キットの T<sub>3</sub> 抗体に匹敵することもわかった。

図10の症例は26歳の女性で月経不順を主訴に婦人科を受診し、テストステロンの異常な高値を指摘された。男性ホルモン過剰の症状は全くみられず、当科で解析した結果、複雑な免疫複合体がテストステロン、フリーテストステロンキットの抗原認識部位と反応し測定値を高くしたことが明らかになった<sup>11)</sup>。

動物の  $\gamma$ -globulin に対する抗体がヒトの血中に生じて、測定に干渉する場合も少なくない。図11の症例は甲状腺癌の手術後、甲状腺ホルモンの補

充療法を受けている81歳の女性例であるが、2～3カ月前からTSHとfT<sub>3</sub>がそろって上昇してきた。一方fT<sub>4</sub>は全く正常範囲に止まっておき、臨床的にも甲状腺機能の変化を思わせる所見は全くなかった。このようにTSHとfT<sub>3</sub>、fT<sub>4</sub>の関係が明らかに不適切になっている場合には必ず原因が存在している。この例ではいわゆるHAMAによることが明らかになった<sup>12)</sup>。

HAMAとはhuman antimouse antibodyの略で、日本語では異好性抗体ともいい、何らかの原因で患者血中に抗マウス抗体が生じ、測定キット中のマウス抗体と反応して、免疫複合体を作り、測定値が見かけ上高くなる。なぜ、ヒトの血中にマウスの抗体が生ずるのか原因は不明であるが、この現象はかなり頻度が高く、しばしば測定阻害の原因となるため、市販キットのいくつかは、試料中のHAMAをあらかじめ吸収するように、正常なマウスの血清が添加してある。この場合も、fT<sub>4</sub>のキットにだけはあらかじめマウス血清が添加されていたため影響を受けなかったわけである。

HAMAの頻度は測定数の数%との報告もあり、われわれも稀ならず、経験している。環境汚染や免疫異常が蔓延しているこれからの時代はますます増えるのではないかという気がしている。

#### インヒビン・アクチビン

ホルモンの不適切な分泌というタイトルで話を進めてきたが、適切か不適切かを判定しにくいホルモンもたくさんあることを述べたい。近年、内



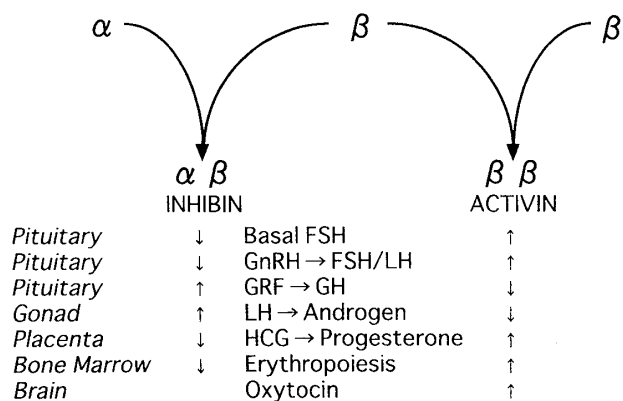


図 12 Inhibin/Activin の構造と作用

分泌腺以外の臓器や組織，たとえば腸管，脳，血管内皮，脂肪細胞，性腺などから様々な局所ホルモンが分泌されることがわかってきて，ホルモンの概念がどんどん拡大されている．私は十数年前から新しい性腺ホルモンのインヒビンに興味を持ち，研究テーマとして，その測定や臨床への応用に力をいれてきた<sup>13)14)</sup>．

インヒビンは性腺で作られ，性腺機能を局所で調節するほか，選択的な FSH 抑制作用を持ち，局所ホルモンであると同時に古典的なホルモンの定義も満たすという新しいタイプのホルモンである．私がこの仕事を始めたころは，ほとんど注目

されてはなかったが，その後，分子生物学の進歩と共に，インヒビンおよびそれと一対をなすアクチビンについて，互いの構造や驚くべき作用が次々と明らかになってきた．

図 12 のように，インヒビンとアクチビンはそれぞれ， $\alpha$ ， $\beta$  サブユニット， $\beta$ ， $\beta$  サブユニットからなる 2 量体で  $\beta$  サブユニットを共有するという構造上の特徴がある．

インヒビンの主な作用が下垂体での FSH 分泌の抑制であるのに対し，アクチビンは *in vitro* で強力に FSH 分泌を刺激するというように，互いに逆の作用を持っている．ほかにも，下垂体での GnRH や GRF の作用，性腺，胎盤，骨髄での作用も逆の場合が多い．しかしアクチビンに特異的な作用として生体の初期の胚や組織の分化誘導にあることが知られ，発生学ではアクチビンこそがオーガナイザーであるともいわれている．血中インヒビンは男性では加齢とともに低下し，精巣機能のよいマーカーとなる．女性では性周期によって変動し，黄体期に高いピークがあり，卵胞，黄体からの分泌を示している．更年期以降はインヒビンは感度以下の低値となり，卵巣機能を知るよいマーカーとなる．一方，アクチビンは性周期を通じて変動は認められず，低値に止まる．

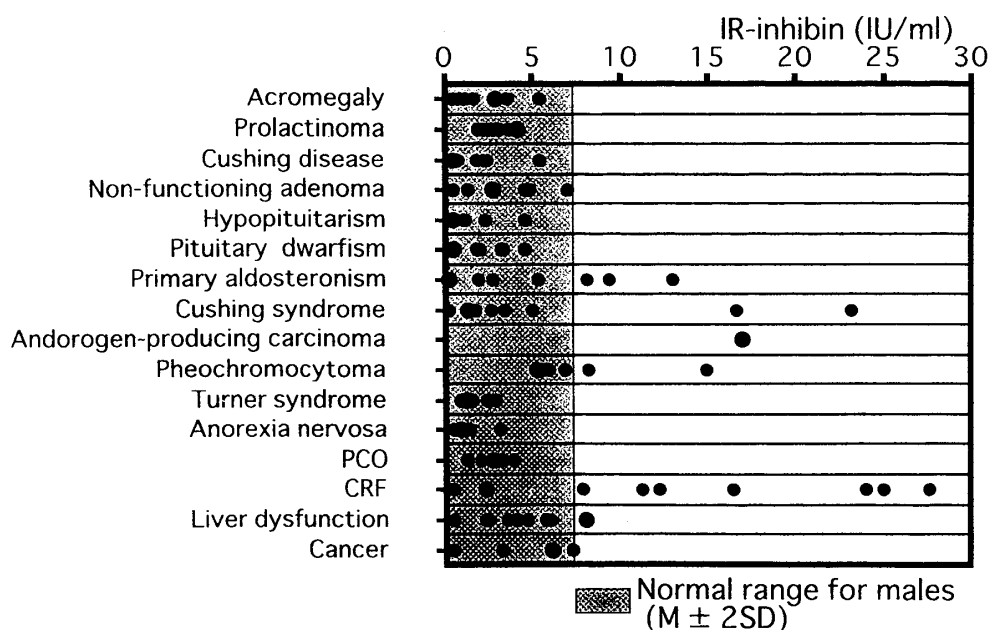


図 13 各種疾患における血中 IR-inhibin 値

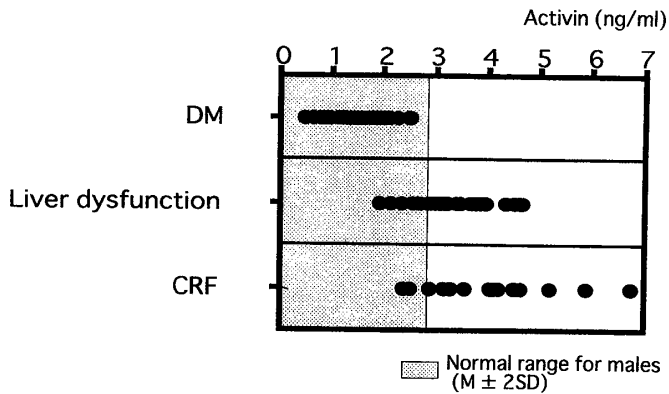


図 14 各種疾患における血中 Activin 値

図 13 には主な内分泌疾患のインヒビンの血中値を示した。腎不全のほか、副腎腫瘍とくに男性ホルモン産生副腎癌で高値となることから、われわれはインヒビンが男性ホルモン産生腫瘍のマーカーとして有用なことも報告した<sup>13)</sup>。インヒビンの message はアクチビン同様、ほぼ全身の組織に発現しているが、特定の組織の腫瘍化に伴って、このように血中に overflow してくるものと思われる。

図 14 にはアクチビンの血中値を示した。肝機能、腎機能障害で高く、1 例としてあげた DM などでは低値で、アクチビンが本来局所ホルモンであり、血中にはわずしか存在しないものの、肝臓や腎臓による代謝の影響をうけやすいことをうかがわせる成績である。

このように、インヒビン・アクチビンについては、まだ本来の分泌調節機構やその測定の意義も十分に明らかではなく、何をもって不適切な分泌とするかの基準もない。

このような局所ホルモンの分泌がどのようにコントロールされているのか、他の血中ホルモンの影響を受けるかどうかなどは今後の内分泌学のテーマのひとつと思われる。成長因子やサイトカインのあるものは自律的に分泌調節を行なういわばスーパーシステムを獲得しているようにもみえる。これからもカオスの中に法則を見つけることが内分泌学の発展につながっていくことを信じている。

#### おわりに

最後に長年お世話になった東京女子医大理事

長、学長、苦楽を共にしたアイソトープ検査科、内分泌センターの皆さん、そのほか、学内の関係者の皆様に篤くお礼を申し上げ、講義を終わらせていただく。有難うございました。

(1999. 3. 13, 於弥生記念講堂)

#### 文 献

- 1) Schwartz WB, Bennett W, Bartter FC et al: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* **23**: 529-542, 1957
- 2) Weintraub BD: Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *Ann Int Med* **95**: 339-351, 1981
- 3) Reichlin S: *Textbook of Endocrinology*. pp 227, Saunders Co, New York (1998)
- 4) Faglia G: *Pituitary Adenomas*. pp 3-13, Churchill Livingstone, New York (1996)
- 5) 出村黎子, 齊藤慎太郎, 桜田俊郎ほか: TSH 過剰分泌による甲状腺機能亢進症を伴った Acromegaly. *医のあゆみ* **84**: 637-648, 1973
- 6) Demura R: Current medical approach to thyroid stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. *Int Med* **37**: 999-1000, 1998
- 7) Demura R, Jujo K, Takano K et al: Hypothalamic-pituitary functions in patients with idiopathic pituitary dwarfism. *Endocr J* **22**: 97-103, 1975
- 8) Saito T: SIADH and other hyponatremic disorders: diagnosis and therapeutic problems. *Jpn J Nephrol* **38**: 429-434, 1996
- 9) Shibata T, Oeda T, Saito Y: A case of severe hyponatremia caused by hypothalamic adrenal insufficiency. *Int Med* **38**: 426-432, 1999
- 10) 山口伸之, 栗原重子, 出村黎子ほか: T<sub>3</sub> 自己抗体の検索法および物理化学的性状の解析. *臨床病理* **35**: 571-576, 1987
- 11) 鈴木智晴, 出村黎子, 小田桐恵美ほか: 免疫グロブリンの干渉により著しい高テストステロン血症を呈した女性例. *日内分泌会誌* **73**: 529-537, 1997
- 12) 鈴木智晴, 大倉佳子, 出村黎子ほか: 測定干渉により甲状腺刺激ホルモンと遊離サイロキシンが同時に異常高値を示した症例. *臨検* **41**: 835-839, 1997
- 13) Demura R, Suzuki T, Tajima S et al: *Inhibin, Activin and Follistatin*. pp 170-181, Springer, New York (1997)
- 14) 出村黎子, 鈴木智晴, 田島佐栄子ほか: 各種疾患における血漿インヒビン濃度測定とその臨床的意義. *ホルモンと臨* **46**: 813-821, 1998