

症例報告

先端巨大症に中毒性多結節性甲状腺腫 (TMNG) を合併した1例

甲賀裕希子¹, 高橋 学¹, 岡 聖典¹, 櫻井 百恵¹, 澤山 渚¹, 山下裕美子¹, 武井 暁一¹,
若林 徹治¹, 佐藤 信³, 倉科 智行¹, 永島 秀一¹, 岡田 健太¹, 河田 浩敏², 山口 崇³,
海老原 健¹, 福嶋 敬宜², 川合 謙介³, 石橋 俊¹

¹自治医科大学附属病院内分泌代謝科 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

²自治医科大学附属病院病理診断科

³自治医科大学附属病院脳神経外科

要 約

60歳女性。変形性股関節症の手術前精査で機能性甲状腺結節が疑われ、先端巨大症様顔貌と成長ホルモン (GH)、インスリン様成長因子1 (IGF-1) の高値を指摘され当科紹介となった。75gブドウ糖負荷試験でGH抑制に乏しく、下垂体腫瘍を認めたことから先端巨大症と診断した。甲状腺結節は腺腫様甲状腺腫であり、甲状腺中毒症と^{99m}Tcシンチグラフィで不均等集積を認めたことから中毒性多結節性甲状腺腫 (TMNG) と判断し、先端巨大症とTMNGの合併例と診断した。チアマゾールで甲状腺機能をコントロールし、下垂体腫瘍縮小のためランレオチド投与後に、経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術を施行した。本邦では先端巨大症とTMNGの合併は稀であり、先端巨大症におけるGH、IGF-1の過剰が甲状腺腫と甲状腺機能亢進症に関連する可能性が示唆されており、その病態の理解は治療方針の決定に重要と考えられたため報告する。

(キーワード: 先端巨大症, 下垂体腺腫, 甲状腺機能亢進症, 中毒性多結節性甲状腺腫)

緒言

先端巨大症は、主に下垂体腺腫より成長ホルモン (growth hormone: GH) が過剰分泌されることにより、特徴的な顔貌や体型および代謝異常をきたす疾患である。GH過剰により糖尿病、高血圧症、脂質異常症、心疾患、消化器癌、睡眠時無呼吸症候群、変形性関節症や手根管症候群などの合併症が認められ、甲状腺腫も合併症の一つである。海外の調査では、先端巨大症患者の57.7%で甲状腺腫を合併するが、機能性甲状腺結節は14.3%と報告されている¹⁾。機能性甲状腺結節は単発性と多発性があり、単発する腺腫や腺腫様結節から甲状腺ホルモンが過剰に分泌されるものを中毒性単発性甲状腺結節 (toxic solitary thyroid nodule: TSTN) またはPlummer病、多発する腺腫や腺腫様甲状腺腫から甲状腺ホルモンが過剰に分泌されるものを、中毒性多結節性甲状腺腫 (toxic multinodular goiter: TMNG) と呼ぶ。機能性甲状腺結節はヨウ素充足地域である本邦においては甲状腺機能亢進症の約0.3%にすぎない稀な疾患である²⁾。今回、先端巨大症にTMNGを合併した稀な症例を経験した。先端巨大症におけるGHおよびインスリン様成長因子1 (insulin-like growth factor 1: IGF-1)

の過剰が甲状腺腫と甲状腺機能亢進症に関連する可能性が示唆されており、その病態の理解は治療方針の決定において重要であると考えられたため報告する。

症例

【症例】60歳女性

【主訴】手指末端肥大、鼻翼肥大

【既往歴】50歳: 子宮筋腫, 57歳: 手根管症候群, 60歳: 変形性股関節症

【家族歴】父: 胃癌, 大腸癌

【現病歴】

入院1か月前、近医で予定された変形性股関節症に対する術前精査に撮像されたCTにて、甲状腺腫を指摘された。頸部超音波検査では腺腫様甲状腺腫の所見で、血液検査ではTSH 0.0011 μ IU/mL (基準範囲0.35-4.94), FT3 5.70 pg/mL (基準範囲1.88-3.18), FT4 2.07 ng/dL (基準範囲0.71-1.48), 抗TSHレセプター抗体 (TRAb) およびTSH刺激性レセプター抗体 (TSAb) 陰性の甲状腺中毒症を認め、機能性甲状腺結節が疑われた。同時に、先端巨大症に特徴的な顔貌、手指末端の肥大を指摘され、

GH 31.1 ng/mL（基準範囲<2.1）、IGF-1 1070 ng/mL（基準範囲70-201）と高値であったことから、先端巨大症の合併も疑われた。

機能性甲状腺結節および先端巨大症の精査目的に当院当科を紹介受診し、精査のため入院となった。

【現症】

身長 146.2 cm、体重 54.2 kg、BMI 25.4 kg/m²、体温 36.9℃、脈拍 89 回/分・整、血圧 153/98 mmHg、眉弓部の膨隆、鼻・口唇の肥大、下顎の突出を認める。巨大舌を認める。四肢末端の肥大あり（30歳代～指輪が合わなくなる、靴サイズ22.5から24 cmまで増大）。頸部に甲状腺腫大を認め、可動性良好な腫瘤を両葉に複数個触知する。心雑音なし。変形性股関節症による歩行障害を認める。その他特記すべき所見なし。

【血液検査所見】

血算および生化学に大きな異常はみられなかった。内分

泌学的検査では、GH高値とIGF-1の年齢性別基準値より高値を認めた。また、甲状腺中毒症を認めるが、TRAbおよびTSAbは陰性であった。他、下垂体前葉ホルモン系でプロラクチン（PRL）高値を認めた（表1）。

内分泌機能検査では、75 gブドウ糖負荷試験（75gOGTT）においてGHの抑制に乏しく（基準範囲<0.4）、境界型糖尿病を呈していた。オクトレオチド試験では負荷後2～4時間で前値の1/2以下に抑制された。プロモクリプチン試験では前値の1/2以下に至らず奇異的抑制を認めなかった（表2）。

【画像検査】

下垂体MRIではトルコ鞍左側に1.6 cm大の腫瘤を認め、一部に出血を示唆する部位が存在した（図1）。頭蓋骨の肥厚を認めた。

X線検査においては手指末節骨の花キャベツ様肥大変形を認め、足底軟部組織（ヒールパッド）は27 mm（基準範

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学		ホルモン基礎値		基準値
WBC	3500 /μL	TP	6.1 g/dL	GH	36.9 ng/mL	<2.1
RBC	420×10 ⁴ /μL	ALB	3.8 g/dL	IGF-1	697 ng/mL	70-201（60歳女性）
Hb	12.2 g/dL	BUN	14 mg/dL	TSH	<0.02 μU/mL	0.45-3.33
Hct	38.0 %	Cr	0.3 mg/dL	FT3	7.17 pg/mL	2.11-3.51
PLT	29.8×10 ⁴ /μL	UA	4.8 mg/dL	FT4	3.97 ng/dL	0.84-1.44
		AST	11 U/L	TRAb	<0.3 IU/L	<2.0
		ALT	9 U/L	TSAb	111 %	≤120
		LDH	150 U/L	ACTH	31.4 pg/mL	7.2-63.3
		ALP	254 U/L	cortisol	9.17 μg/dL	6.24-18.0
		γ GTP	11 U/L	PRL	40.4 ng/mL	4.91-29.32
		CPK	58 U/L	LH	10.4 mU/mL	14.4-62.2（閉経期）
		Na	146 mmol/L	FSH	57.0 mU/mL	36.6-168.8（閉経期）
		K	3.3 mmol/L	E2	<10.0 pg/mL	<47.0
		Cl	109 mmol/L			
		Ca	9.2 mg/dL			
		P	3.8 mg/dL			
		TC	142 mg/dL			
		TG	57 mg/dL			
		HDL-C	50 mg/dL			
		LDL-C(F)	81 mg/dL			
		HbA1c	5.2 %			
		FBG	103 mg/dL			
		BNP	81.5 pg/mL			

表2 内分泌機能検査

75gOGTT					
	前	30min	60min	120min	
GH (ng/mL)	36.9	59.7	72.5	68.5	
BG (mg/dL)	104	184	205	157	
IRI (μU/mL)	10.3	70.7			
オクトレオチド試験					
	前	2hr	4hr	6hr	8hr
GH (ng/mL)	24.5	3.9	6.4	12.2	27.4
PRL (ng/mL)	42.2	28.2	33.1	38.7	44.1
プロモクリプチン試験					
	前	2hr	4hr	6hr	8hr
GH (ng/mL)	30.5	30.8	27	17.2	16.7
PRL (ng/mL)	41.6	30.7	17.9	10.0	9.0

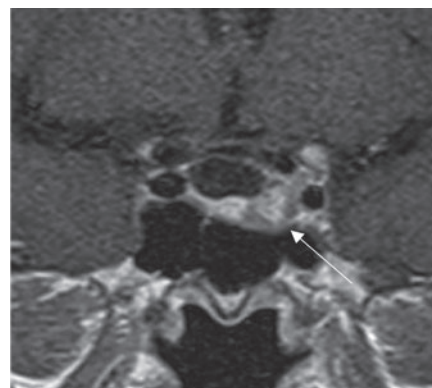


図1 下垂体造影MRI

造影T1強調画像において、トルコ鞍左側に正常下垂体よりもやや造影効果の弱い下垂体腺腫を疑う病変（矢印）を認めた。腫瘍内部には出血を示唆する高信号を認めた。

図<22>であり、先端巨大症の副症候に合致した。

簡易終夜睡眠ポリグラフでは無呼吸低呼吸指数 (AHI) 34.2 (重症睡眠時無呼吸症候群)。**Cheyne-Stokes**型中枢性+閉塞性睡眠時無呼吸症が疑われた。

大腸内視鏡検査においては直腸～回腸末端まで腫瘍性病変は指摘されず、上行・S状結腸に憩室が散在していた。

頸部超音波検査で甲状腺は腫大し右葉は縦隔内へ進展しており、腫大甲状腺の両葉に大小様々な嚢胞様/結節様所見が混在・多発し、腺腫様甲状腺腫の所見であった (図2)。悪性を示唆する所見は認めなかった。

^{99m}Tc シンチグラフィでは腫大甲状腺に不均等集積を認めた (hot and cold nodule) (図3)。

【経過】

身体徴候、血液検査所見や画像所見より先端巨大症と診断した。先端巨大症の合併症として、甲状腺腫、睡眠時無呼吸症候群、手根管症候群、変形性関節症、耐糖能異常、高血圧症が認められた。甲状腺腫については、血液検査でTRAbおよびTSAb陰性の甲状腺中毒症を認め、 ^{99m}Tc シンチグラフィにてhot and cold noduleを認めたことから、TMNGと診断した。

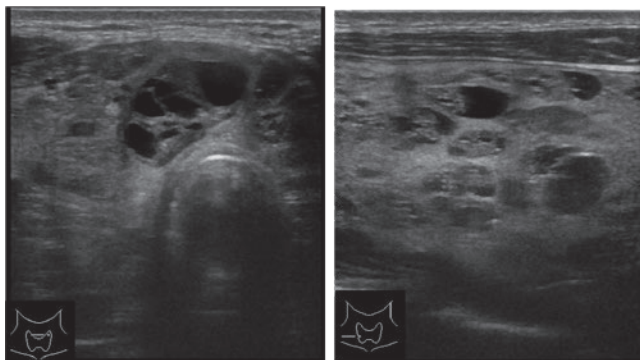


図2 頸部超音波検査

甲状腺は腫大し、腫大甲状腺の両葉に大小様々な嚢胞様/結節様所見が混在・多発していた。

診断後の経過を図4に示す。先端巨大症に対し手術加療の方針となったが、先行して甲状腺機能亢進症のコントロールを要したため、チアマゾール15 mg/日による加療を開始した。また、脳神経外科より手術リスク低減のため、左海綿静脈洞付近の腫瘍縮小が望ましいと判断された。オクトレオチド試験にてソマトスタチンアナログのGH抑制効果が確認されており、術前にランレオチド90 mg/4週を2回投与した。術前の下垂体造影MRIにおいて腫瘍縮小効果が得られていた。甲状腺機能は経時的に改善し、甲状腺機能低下へ転じたため術前にチアマゾールは中止し、レボチロキシンによる補充を行った。その上で、診断7か月後に経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術を施行した。摘出病理標本は下垂体腺腫の所見で、免疫染色においてGH分泌細胞が陽性であり、PRL分泌細胞が一部陽性であった。サイトケラチン (CAM5.2) 染色において細胞質がびまん性に染色され、ドット状陽性率30%であり、densely granulated typeと考えられた (図5)。

術後は一過性に尿崩症を来したが、経過とともに改善を認めた。手術1か月後に先端巨大症の治療効果判定を行ったところ、75gOGTTにおいてGH底値0.8 ng/mL (治癒基

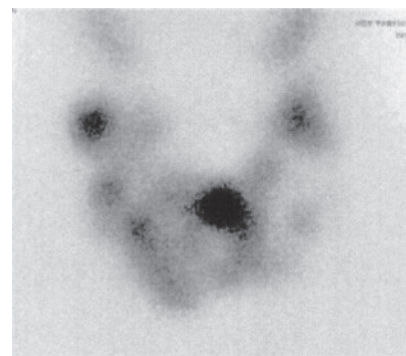


図3 ^{99m}Tc シンチグラフィ

腫大甲状腺に不均等集積を認めた (hot and cold nodule)。甲状腺摂取率 (20分値) 38%で基準範囲内であった。

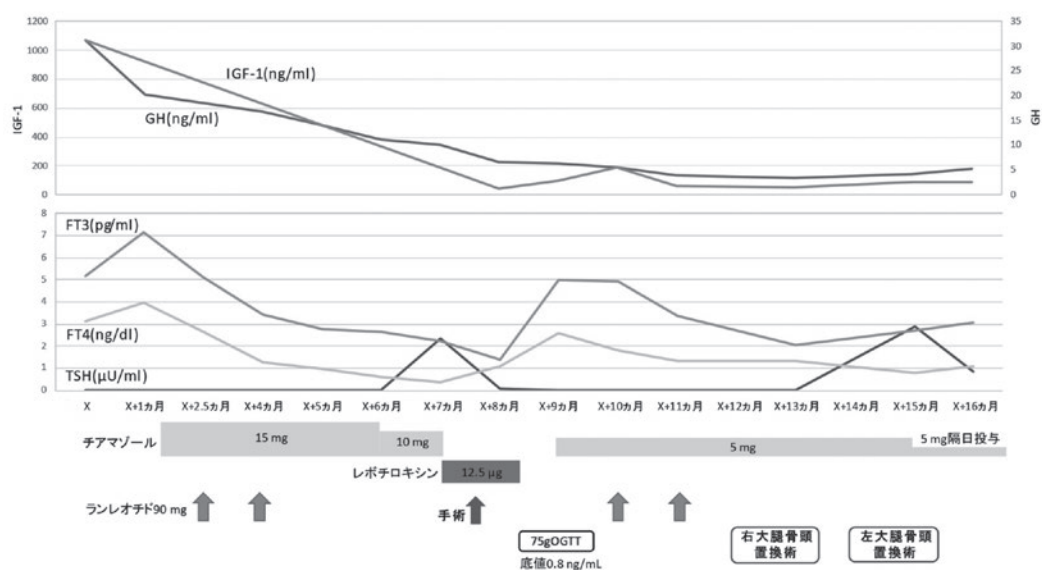


図4 診断後の経過

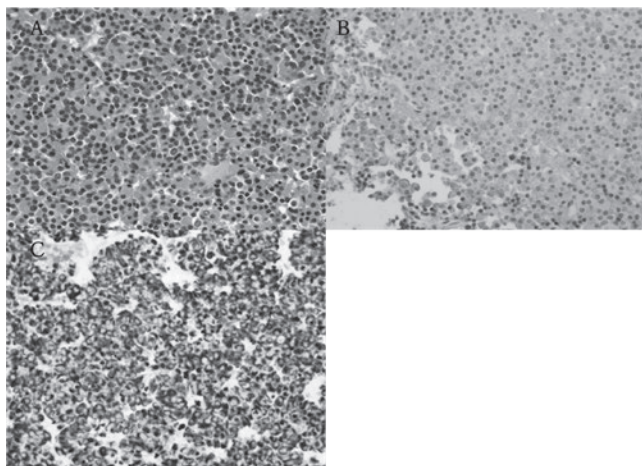


図5 下垂体病理所見

(A) HE染色では、類円形核を持つ胞体好酸性の腫瘍細胞が血管間質を伴い充実に増生しており、下垂体腺腫と考えられる像であった。(B) GH染色ではびまん性にGHが陽性であった。(C) CAM5.2染色において細胞質がびまん性に染色され、ドット状陽性率30%であり、densely granulated typeに合致する所見であった。

準<0.4)、IGF-1 215 ng/mLであったため部分寛解と診断した。PRL 10.0 ng/mLと高PRL血症は改善していた。追加治療としてランレオチド90 mg/4週を再開したが下痢の副作用が認められ、IGF-1が年齢性別基準値内まで低下したため、術後2回投与の後に中止し、経過観察を行っている。甲状腺機能は下垂体術後に再度機能亢進状態へ転じ、チアマゾール5 mg/日より再開した。その後甲状腺機能は改善したためチアマゾール5 mg隔日投与に減量した。

考察

先端巨大症にTMNGを合併した稀な症例を経験した。本症例では下垂体腫瘍摘出術前に甲状腺機能亢進症のコントロールを要した。甲状腺機能のコントロールにチアマゾールに加え、下垂体腺腫縮小のため使用したランレオチドの有用性が報告されている。

先端巨大症は、GHの過剰分泌から生じる臨床症候群であり³⁾、その年間発生率は100万人あたり6～8人である⁴⁾。約半数に甲状腺腫が合併し⁵⁾、機能性甲状腺結節は14.3%と報告されている¹⁾。しかし、本症例で合併していたTMNGはヨウ素充足地域である本邦においては稀な疾患であり²⁾、先端巨大症との合併例はより少ないと考えられる。医学中央雑誌で2022年3月までの症例報告を検索・収集したところ、本邦で報告されている先端巨大症と機能性甲状腺結節の合併は30例(TSTN13例、TMNG17例)であった(表3)。先端巨大症に甲状腺腫が合併する原因としては、IGF-1の過剰が挙げられている。IGF-1はGHの骨発育促進作用を仲介する成長因子で、GHによりその合成が促進される。甲状腺濾胞細胞において、IGF-1がDNA合成と細胞増殖に関与していることが分かっている⁶⁾。CheungとBoyagesらは、先端巨大症の罹病期間が長く、高IGF-1に長期間曝されることで結節性甲状腺腫を発症し

やすく、IGF-1値が高値であるほど甲状腺腫が大きくなると報告している⁷⁾。本症例においては、正確な罹病期間は不明であるが、「30歳代から指輪のサイズが合わなくなった」というエピソードが先端巨大症の症状と仮定すると、約30年に及ぶ高GH、高IGF-1への暴露により、多結節性甲状腺腫を合併したと推察される。

先端巨大症患者における甲状腺機能は正常の場合が約67%と多くを占め、甲状腺機能低下症が約25%である⁸⁾。甲状腺機能亢進症は3.5～26%である⁹⁾。GHおよびIGF-1の過剰による甲状腺機能異常は臨床的には少ないが、直接及び間接的な内分泌学的機序による甲状腺ホルモン値への影響がいくつか指摘されている⁵⁾。まず過剰GHがT4からT3への変換を促進することである¹⁰⁾。次に先端巨大症ではTSH低値を来すことが指摘されており、このT3の増加に伴うフィードバックによるTSH低下に加え、ソマトスタチンとレプチンが関与する可能性が示唆されている。過剰GHはソマトスタチンを増加させるが、ソマトスタチンにはTSH分泌抑制作用があることが分かっている¹¹⁾。レプチンにはTRHの合成と放出を促進する作用があり¹²⁾、先端巨大症では血中レプチン濃度が低下するため間接的にTSHを低下させる可能性がある¹³⁾。これらの機序からGHおよびIGF-1の過剰は甲状腺機能異常を来す可能性がある。さらに機能性甲状腺結節において、TSHレセプター及びGTP結合蛋白 α サブユニット(Gs α)の体細胞変異が報告されており¹⁴⁾、先端巨大症においてもGs α の体細胞変異が報告されていることから¹⁵⁾、共通の遺伝的背景がこれらの疾患の合併に関与している可能性がある。しかし、GHおよびIGF-1の過剰が、甲状腺結節からの自律性のホルモン分泌を来す機序については十分な検討がなされていない。

先端巨大症治療の第一選択は経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術である。合併症などにより手術困難な場合、ソマトスタチンアナログを中心とした薬物治療や放射線治療を選択する。これらの治療によりGH及びIGF-1がコントロールされた先端巨大症患者において、甲状腺腫の縮小が報告されている^{7), 16), 17)}。これには、GHおよびIGF-1の正常化に伴う効果の他に、薬物治療であるソマトスタチンアナログの効果が示唆されている。ソマトスタチンアナログはソマトスタチンレセプター(SSTR)をターゲットとしており、組織に幅広く分布している。5種類あるサブタイプのうち、先端巨大症ではSSTR2およびSSTR5の発現が高頻度であり、先端巨大症治療に用いられるソマトスタチン誘導体(ランレオチド、オクトレオチドなど)はこれらサブタイプへの親和性が高くなっている。ソマトスタチンには、アポトーシス誘導、細胞周期の阻害、増殖因子作用の阻害などにより抗腫瘍効果があり、下垂体腺腫の縮小が認められる¹⁸⁾。多結節性甲状腺腫においてもSSTR2の発現が確認されており¹⁹⁾、下垂体腺腫と同様にソマトスタチンによる腫瘍縮小が期待できると考えられている。また、先端巨大症治療による甲状腺機能への影響については、GH正常化に伴うT4からT3への変換作用の改善、ソマトスタチンによる甲状腺組織からのT3及びT4分泌の直接阻害によるホルモン値の改善も期待できる²⁰⁾。

本邦の先端巨大症と機能性甲状腺結節合併の30例の報告

表3 先端巨大症と機能性甲状腺結節の合併例

機能性甲状腺結節	年齢/性	下垂体治療	甲状腺治療	先行根治的治療*	治療経過など	参考文献
中毒性甲状腺結節 毒性甲状腺結節	44/女性	プロモクリプチン	手術	甲状腺	甲状腺左葉切除後、甲状腺機能正常化	山田ら 縮沢市民病紀：1：26-30, 1997
	42/男性	オクトレオチド→手術	手術	下垂体	オクトレオチド投与後、甲状腺機能軽度改善、甲状腺結節術後正常化	井上ら ホルモンと腫：47：85-89, 1999
	48/女性	手術	チアマゾール→手術（乳頭癌合併）	不明	治療後経過不明、肺小細胞癌合併	東ら 日内分泌会誌：78：127, 2002
	71/女性	不明	不明	不明	不明（診断までの記載のみ）	林ら 日内分泌会誌：84：286, 2008
	53/女性	オクトレオチド	不明	不明	オクトレオチド投与後、甲状腺機能正常化	野本ら 日内分泌会誌：87：948, 2011
	69/女性	手術→オクトレオチド	なし	下垂体	下垂体手術11年後に、先端巨大症のコントロール不良と甲状腺中毒症を指摘	東山ら 日内会誌：101：763-765, 2012
	40/女性	手術	チアマゾール	下垂体	下垂体手術後、チアマゾール減量	長峯ら 日内分泌会誌：89：989, 2013
	65/女性	オクトレオチド→手術	不明（細胞診で乳頭癌合併）	下垂体	オクトレオチド投与後、甲状腺機能正常化	清家ら 日内分泌会誌：91：838, 2015
	64/女性	手術	手術	甲状腺	不明	中口ら 糖尿病：60：170, 2017
	47/男性	不明	不明	不明	不明（診断までの記載のみ）	池上ら 日内会胸東会 631回：33, 2017
	70/男性	手術	チアマゾール→手術	下垂体	下垂体手術3年後に甲状腺中毒症が出現しチアマゾール開始	中島ら 日内分泌会誌：95：1347, 2020
	63/女性	ランレオチド→手術	チアマゾール	下垂体	ランレオチド投与後、甲状腺機能改善、下垂体手術後甲状腺結節消失	加藤ら 日内分泌会誌：97：41-44, 2021
	49/女性	手術→オクトレオチド、ランレオチドなど	なし	下垂体	不明	岩田ら 日内分泌会誌：97：16-18, 2021
中毒性多結節性甲状腺腫	30/女性	手術	チアマゾール	下垂体	下垂体手術後、チアマゾール減量、甲状腺腫縮小	原川ら 日内分泌会誌：64：814, 1988
	50/女性	オクトレオチド、プロモクリプチン	手術	甲状腺	下垂体治療で甲状腺機能軽度改善、甲状腺腫縮小	Sakaneら Endocr J：44：305-310, 1997
	58/男性	手術	不明	下垂体	下垂体手術14年後に、甲状腺中毒症を指摘	松嶋ら 日内分泌会誌：73：342, 1997
	58/男性	手術	チアマゾール	下垂体	下垂体手術3年後、寛解中に甲状腺中毒症を指摘	浜口ら ホルモンと腫：46：48-52, 1998
	49/女性	不明	不明	不明	不明（診断までの記載のみ）	浦木ら 日内分泌会誌：90：956, 2014
	55/女性	不明	手術（乳頭癌合併）	甲状腺	不明	島ら 日内分泌会誌：91：372, 2015
	61/女性	オクトレオチド	手術（乳頭癌合併）	甲状腺	頸部リンパ節、肺転移あり	澤井ら 日内分泌会誌：91：200, 2015
	62/女性	手術	なし	下垂体	下垂体手術で寛解するも、甲状腺機能は変化なし	秦ら 日内分泌会誌：92：263, 2016
	61/女性	手術	チアマゾール	下垂体	甲状腺手術を推奨中	東ら 日内分泌会誌：92：639, 2017
	63/女性	手術	手術（含副甲状腺）	甲状腺	原発性副甲状腺機能亢進症、副腎腫大、冠動脈瘤合併	檜垣ら 日内分泌会誌：93：355, 2017
	54/女性	手術	なし	下垂体	下垂体手術後、甲状腺機能改善	荒井ら 日内分泌会誌：92：631, 2017
	54/女性	手術	¹³¹ I内用療法	不明	不明	平澤ら 日内分泌会誌：94：624, 2018
	55/女性	ランレオチド	チアマゾール→手術	甲状腺	GH分泌の局在不明	森川ら 日内分泌会誌：95：713, 2019
	68/女性	手術	チアマゾール・ヨウ化カリウム	下垂体	下垂体手術後、チアマゾール減量	清水ら 日内分泌会誌：95：790, 2019
	76/女性	手術	不明	下垂体	Basedow病合併	齋藤ら 日内分泌会誌：97：296, 2021
	40代/女性	手術	手術	甲状腺	不明	大坪ら 日内分泌外会誌：38：S287, 2021
	55/女性	手術	チアマゾール	下垂体	下垂体手術後、甲状腺機能改善、チアマゾール減量	秋山ら 日内分泌会誌：97：308, 2021

医学中央雑誌で先端巨大症に加え、機能性甲状腺結節、AFTN、Plummer病、中毒性多結節性甲状腺腫、toxic multinodular goiter、TMNGで検索し、2022年3月までの症例報告を収集した
※根治的治療は下垂体手術、甲状腺手術、¹³¹I内用療法とした

のうち、経過が確認できる範囲において、先端巨大症に対する下垂体腫瘍摘出術もしくはソマトスタチンアナログによる薬物治療により、3例（下垂体腫瘍摘出術1例、ソマトスタチンアナログ2例（1例はプロモクリプチン併用））で甲状腺結節消失もしくは甲状腺腫縮小、10例（下垂体腫瘍摘出術5例、ソマトスタチンアナログ5例）で甲状腺機能の改善（FT3およびFT4の低下もしくは抗甲状腺薬の減量）がみられていた（表3）。以上のことから、本症例においてもチアマゾールに加え、下垂体腺腫縮小目的に使用したランレオチドが甲状腺機能のコントロールに寄与した可能性がある。本症例における下垂体腫瘍摘出術によるGH、IGF-1改善の甲状腺機能への効果については、術後に甲状腺機能亢進症は再燃していることから、先端巨大症が部分寛解に留まっていることや、高GH、高IGF-1に長期間晒されていた影響があると考えられ、さらに経過をみる必要があると考えられる。

機能性甲状腺結節の治療には主に手術、¹³¹I内用療法、抗甲状腺薬治療が行われている。根治的治療は手術ないし¹³¹I内用療法となる。先端巨大症と機能性甲状腺結節の合併例の報告は少ないが、以上のように過剰なGH及びIGF-1が甲状腺腫だけでなく甲状腺機能にも関与する可能性が示唆されている。したがって、TMNGに対する手術加療や¹³¹I内用療法に先行して、先端巨大症を治療することにより、甲状腺腫の縮小および甲状腺機能の改善が見込まれる。本症例は、今後下垂体腫瘍摘出術後の甲状腺腫の縮小や甲状腺機能の改善が十分に得られない場合、TMNGに対し手術や結節縮小効果も期待できる¹³¹I内用療法を検討する方針である。今後同様な症例の蓄積とともに、病態のさらなる解明が望まれる。

利益相反の開示

著者全員は本論文の研究内容について、報告すべき利益相反を有しません。

参考文献

- 1) M Gasperi, E Martino, L Manetti, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; **25**: 240-245.
- 2) 栗原英夫. 中毒性結節性甲状腺腫について. *日本臨床* 1968; **26**: 1682-1688.
- 3) Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2558-2573.
- 4) Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; **72**: 377-382.
- 5) Dąbrowska AM, Tarach JS, Kurowska M, et al. Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch Med Sci* 2014; **10**: 837-845.
- 6) Tramontano D, Cushing GW, Moses AC, et al. Insuline-like growth factor-I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves'-IgG. *Endocrinology* 1986; **119**: 940-942.
- 7) Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46**: 545-549.
- 8) Cannavo S, Squadrito S, Finocchiaro MD, et al. Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow-up. *Horm Metab Res* 2000; **32**: 190-195.
- 9) Marzullo P, Cuocolo A, Ferone D, et al. Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1426-1432.
- 10) Geelhoed-Duijvestijn PH, Roelfsema F, Schröder-van der Elst JP, et al. Effect of administration of growth hormone on plasma and intracellular levels of thyroxine and tri-iodothyronine in thyroidectomized thyroxine-treated rats. *J Endocrinol* 1992; **133**: 45-49.
- 11) Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy. *Front Horm Res* 2004; **32**: 235-252.
- 12) Légrádi G, Emerson CH, Ahima RS, et al. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; **138**: 2569-2576.
- 13) Damjanović SS, Petakov MS, Raicević S, et al. Serum leptin levels in patients with acromegaly before and after correction of hypersomatotropism by trans-sphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 147-154.
- 14) Nishihara E, Amino N, Maekawa K, et al. Prevalence of TSH receptor and Gsalpha mutations in 45 autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *Endocr J* 2009; **56**: 791-798.
- 15) Landis CA, Masters SB, Spada A, et al. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989; **340**: 692-696.
- 16) Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, et al. Impact of disease activity on thyroid disease in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; **112**: 225-230.
- 17) Miyakawa M, Saji M, Tsushima T, et al. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**: 973-978.
- 18) Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary* 2016; **19**: 210-221.
- 19) Helen A, James AM, Amy R, et al. Somatostatin receptor expression in thyroid disease. *Int J Exp Pathol* 2013; **94**:

226-229.

- 20) Sakane N, Yoshida T, Shimatsu A, et al. Octreotide and bromocriptine suppress thyroid hormone levels and thyroid nodule in an acromegalic patient with nontoxic autonomous goiter. *Endocr J* 1997; **44**: 305-310.

A case of acromegaly complicated with toxic multinodular goiter

Yukiko Koga¹, Manabu Takahashi¹, Kiyonori Oka¹, Momoe Sakurai¹, Nagisa Sawayama¹, Yumiko Yamashita¹, Akihito Takei¹, Tetsuji Wakabayashi¹, Makoto Sato³, Tomoyuki Kurashina¹, Shuichi Nagashima¹, Kenta Okada¹, Hirotohi Kawata², Takashi Yamaguchi³, Ken Ebihara¹, Noriyoshi Fukushima², Kensuke Kawai³, Shun Ishibashi¹

¹ Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical University Hospital, Tochigi, Japan

² Department of Diagnostic Pathology, Jichi Medical University Hospital, Tochigi, Japan

³ Department of Neurosurgery, Jichi Medical University Hospital, Tochigi, Japan

Abstract

A 60-year-old woman with acromegalic facial appearance was suspected of having autonomously functioning thyroid nodules during the preoperative examination for coxarthrosis. High serum levels of growth hormone (GH) were not suppressed with 75 g oral glucose load. She had a consistently high serum level of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and a pituitary tumor. Based on these results, a diagnosis of acromegaly was made. Ultrasonography revealed multiple nodules in the thyroid, indicating an adenomatous goiter. Thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression and unequally distributed multiple hot spots on ^{99m}Tc scintigraphy supported the diagnosis of toxic multinodular goiter (TMNG). After pharmacotherapy with thiamazole and lanreotide, the pituitary tumor was resected by trans-sphenoidal surgery. Although acromegaly is frequently associated with non-functional adenomatous goiter, its association with TMNG is rare in the Japanese population. The autonomous overproduction of GH and IGF-1 might be causally related to TMNG. Therefore, treatment of acromegaly is important to alleviate symptoms associated with TMNG.

(Key words: acromegaly; pituitary adenoma; hyperthyroidism; toxic multinodular goiter)