

研修医のための教育講座

甲状腺機能亢進症（甲状腺中毒症）

大野 恭 裕

近畿大学医学部内科学教室（内分泌・代謝・糖尿病内科部門）

はじめに

甲状腺疾患は機能障害（機能亢進と機能低下）と甲状腺腫大（び慢性腫大と結節性腫大）に大別される（図1）。甲状腺腫大や甲状腺機能亢進症・低下症の頻度は高く、日常診療においてしばしば遭遇する疾患である¹。甲状腺機能亢進症は、循環器²、骨代謝³など全身に影響が及ぶものであり、内科医のみならず全ての臨床医が理解しておく必要のある病態である。

「甲状腺機能亢進症」は甲状腺中毒症と同義語として、甲状腺ホルモン過剰の総称として用いられることが多い。しかし、甲状腺中毒症にはバセドウ病（Graves病）を代表とする真の甲状腺機能亢進症と甲状腺破壊など甲状腺の活動亢進を伴わないものがあるため、診断病名として単に「甲状腺機能亢進症」を使う場合には注意を必要とする。つまり、甲状腺ホルモン過剰症の総称としては、甲状腺中毒症を用いる方がより適切である。現在、臨床の場では甲状腺機能亢進症、甲状腺中毒症およびバセドウ病がほぼ同義語として用いられていることが多く、甲状腺機能亢進症＝バセドウ病と診断されていることがある。所謂「甲状腺機能亢進症」には、多くの疾患・病態が含まれるため、それぞれの病態を理解し鑑別診断する必要がある。ここでは甲状腺ホルモン過剰症を甲状腺中毒症と表現を統一する。

最近、日本甲状腺学会より新しい「診療ガイドライン」が発表され、「バセドウ病薬物治療のガイドライン2006」⁴が出版された。

ここでは、日本甲状腺学会のガイドラインを紹介するとともに、甲状腺中毒症の病態と鑑別診断について解説する。

1. 甲状腺中毒症の診断

甲状腺機能亢進症で認められる症状は、動悸、手指振戦、体重減少、暑がり、息切れ、倦怠感、月経異常などである。これらの症状は甲状腺ホルモン過剰によるものであり、原因疾患を問わず共通のものである。このような甲状腺中毒症の典型的な症状が

あり、甲状腺腫大が目立つ場合の診断は容易である。典型的な症状を欠く場合や甲状腺腫大が目立たない場合は診断されないことがあるため注意を要する。

症状以外に甲状腺機能障害の診断の契機となるものとして、生化学検査異常がある。一般生化学検査では総コレステロール低下、アルカリフォスファターゼ（ALT）高値、クレアチニン低値が甲状腺機能亢進症で認められる異常値である。甲状腺ホルモンはLDL受容体活性化（LDLコレステロールの異化）、cholesterol 7 α -hydroxylaseを活性化し（コレステロール排泄促進）、コレステロールの低下を来す。ALP増加は、甲状腺ホルモンの骨代謝亢進作用による骨由来のALP増加によるものである。甲状腺ホルモンは骨吸収を促進するため、甲状腺中毒症では骨形成マーカーのALPだけでなく、骨吸収マーカーであるI型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTx）の増加を認める。血清クレアチニン低下は糸球体濾過率上昇、筋肉量低下のために生じると考えられている。甲状腺中毒症では甲状腺ホルモンによる肝障害により、aspartate aminotransferase（AST）、alanine aminotransferase（ALT）の上昇を認めることがある。

前述の症状と一般検査値の異常を手掛かりとして、甲状腺中毒症を疑い甲状腺ホルモンを測定することにより診断する。

甲状腺ホルモンは、サイロキシン（T4）とトリヨードサイロニン（T3）の殆どがサイロキシン結合蛋白を主とする蛋白と結合して血中に存在し、遊離ホルモンは血中ではT4の約0.03%、T3の約0.3%であり、細胞内に移行して作用を発揮するのは蛋白に結合していない遊離甲状腺ホルモンであるためホルモンの過不足の評価は遊離ホルモンの測定が適している。TSH分泌障害が無い場合は、TSH低下は原発性甲状腺機能亢進症、TSH上昇は原発性甲状腺機能低下症を示唆する所見であることを理解しておく必要がある。

2. 甲状腺中毒症の原因疾患

甲状腺中毒症の原因疾患を表1に示す。甲状腺中

毒症のうち甲状腺中毒症を甲状腺の活動性が高まりホルモンを過剰分泌する真の甲状腺機能亢進症と非甲状腺機能亢進症（甲状腺の活動亢進を伴わない）に大別できる。甲状腺機能亢進症の約80%がバセドウ病であり、最も頻度が高い。他に機能性甲状腺結節（0.5%）、妊娠甲状腺中毒症（0.9%）、TSH 産生下垂体腫瘍（稀）などがある。非甲状腺機能亢進症による甲状腺中毒症の多くは亜急性甲状腺炎（10.3%）と無痛性甲状腺炎（8.3%）であり、破壊性炎症によるホルモン漏出により甲状腺ホルモン過剰を来たす病態である（括弧内は甲状腺中毒症に占める割

合を示す¹⁾。甲状腺中毒症では動悸、体重減少、手指振戦など疾患を問わず共通した症状を認めるため鑑別診断が必要となる。検査所見においても原発性甲状腺機能亢進症（甲状腺に原因疾患がある）では、甲状腺ホルモンであるサイロキシン（T4）とトリヨードサイロニン（T3）が増加し、フィードバック機構により TSH 低下を認める点は共通である。

甲状腺中毒症を診た場合には、代表的な疾患の病態を理解して鑑別診断を行なう必要がある。

1) バセドウ病（Graves 病）

甲状腺中毒症の原因としてはバセドウ病が最も多い。日本甲状腺学会のバセドウ病診断ガイドラインを表2に示す。バセドウ病は臓器特異的自己免疫疾患であり、TSH 受容体抗体（TRAb）の存在と特有の眼症状（自己免疫疾患としての症状）を呈することが重要な診断根拠となる。頻度は低いが前脛骨粘液水腫は自己免疫による症状であり、バセドウ病を示唆する所見である。TRAb が TSH 様作用を有し甲状腺を刺激するため、甲状腺機能亢進を呈する。TRAb は患者抗体の TSH 受容体への結合（阻害）活性を測定するものであるが、甲状腺刺激活性を測定するものとして甲状腺刺激抗体（TSAb）として測定される。TSAb は培養甲状腺細胞に患者血清より粗精製した免疫グロブリンを添加し、cAMP 産生を指標として甲状腺刺激活性をみるものである。バセ

表1 甲状腺中毒症の原因疾患

甲状腺中毒症	
甲状腺機能亢進症	非甲状腺機能亢進症 *
<ul style="list-style-type: none"> ・バセドウ病 ・機能性甲状腺結節 ・TSH 産生腫瘍 ・妊娠甲状腺中毒症 ・胎状奇胎、絨毛上皮腫 ・下垂体型甲状腺ホルモン不応症 ・遺伝性非自己免疫性甲状腺機能亢進症 ・卵巣甲状腺腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・無痛性甲状腺炎 ・亜急性甲状腺炎 ・橋本病急性増悪 ・医原性甲状腺中毒症

* 甲状腺の活動性亢進をみとめないもの

表2 バセドウ病の診断ガイドライン（日本甲状腺学会 第7次案）

a) 臨床所見
1. 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等の甲状腺中毒症所見
2. びまん性甲状腺腫大
3. 眼球突出または特有の眼症状
b) 検査所見
1. 遊離 T4、遊離 T3 のいずれか一方または両方高値
2. TSH 低値 (0.1 μU/ml 以下)
3. 抗 TSH 受容体抗体 (TRAb, TBII) 陽性、または刺激抗体 (TSAb) 陽性
4. 放射線ヨード（またはテクネシウム）甲状腺摂取率高値、シンチグラフィでびまん性
1) バセドウ病
a) の1つ以上に加えて、b) の4つを有するもの
2) 確からしいバセドウ病
a) の1つ以上に加えて、b) の1, 2, 3を有するもの
3) バセドウ病の疑い
a) の1つ以上に加えて、b) の1と2を有し、遊離 T4、遊離 T3 高値が3ヶ月 以上続くもの
付記
1. コレステロール低値、アルカリフォスファターゼ高値を示すことが多い。
2. 遊離 T4 正常で遊離 T3 のみが高値の場合が稀にある。
3. 眼症状があり TRAb または TSAb 陽性であるが、遊離 T4 および TSH が正常の例は euthyroid Graves' disease または euthyroid ophthalmopathy といわれる。
4. 高齢者の場合、臨床症状が乏しく、甲状腺腫が明らかでないことが多いので注意をする。
5. 小児では学力低下、身長促進、落ち着きの無さ等を認める。
6. 遊離 T3 (pg/ml)/遊離 T4 (ng/dl) 比は無痛性甲状腺炎の除外に参考となる。

ドウ病では破壊性甲状腺疾患に比し T3 濃度が高く、T3/T4 比が高いことも鑑別の助けとなる。TRAb 陽性、TSAb 陽性で甲状腺機能が正常であり、眼症状のみを示す euthyroid Graves 病があるため、眼球突出などの眼症状を認める症例は TRAb、TSAb を測定しておく必要がある。

バセドウ病は20-50歳の女性に多いが、全ての年齢で見られる。高齢者では心房細動の頻度が高く循環器症状が目立ち、甲状腺腫が小さく、眼球突出も少なく、他の甲状腺中毒症状に乏しいことがあるためバセドウ病の診断には注意を要する。

バセドウ病は真の甲状腺機能亢進症であり、ヨードシンチあるいはテクネシウムシンチで摂取率の上昇とび慢性集積を認める。

2) 無痛性甲状腺炎

疼痛を伴わない破壊性甲状腺炎であり、バセドウ病との鑑別が必要である。甲状腺中毒症状を示すことはバセドウ病と同様である。無痛性甲状腺炎の多くは橋本病を基盤として発症することが多い。従って、甲状腺自己抗体である抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体が陽性であることが多い。日本甲状腺学会の診断ガイドライン (表3) に示されているように一般に TRAb は陰性であるが、陽性のこともあるため注意が必要である。また、出産後に発症する出産後甲状腺炎があり、出産後の甲状腺中毒症状には注意が必要である。無痛性甲状腺炎などの破壊性甲状腺炎の特徴は2-3ヶ月

月以内に甲状腺中毒の時期は過ぎ、以後一過性の甲状腺機能低下となり甲状腺機能は正常に回復する。炎症所見としての血沈亢進や C-reactive protein (CRP) 高値は認めない。TRAb 陽性のことがあり、バセドウ病と誤診しやすいので注意を要する。無痛性甲状腺炎では、TRAb 陰性 (または軽度上昇)、甲状腺ホルモン値はバセドウ病よりも T4 優位であり、バセドウ病眼症を認めない点が鑑別のポイントとなる。また、画像診断を行なうことで、より確実な鑑別診断が可能である。バセドウ病との最も確実な鑑別法はヨードシンチまたはテクネシウムシンチでの摂取率をみることである。アイソトープ検査のできる施設は限られているため、他の画像診断として超音波検査が行われており、無痛性甲状腺炎では破壊による低エコー部があり血流が多くないことで鑑別できる。これに対しバセドウ病では血流豊富なび慢性甲状腺腫を認める。

3) 亜急性甲状腺炎

無痛性甲状腺炎と同様に破壊性甲状腺炎により甲状腺中毒症を呈する疾患であり、ウィルス感染が原因と考えられている。40-50歳代の女性に多く、若年者には稀な疾患である。診断ガイドラインを表4に示す。亜急性甲状腺炎はしばしば上気道感染症状、発熱を伴い、自発痛・圧痛を伴う甲状腺腫と血沈亢進、CRP 高値を示すことで診断は容易である。甲状腺の疼痛は移動し、クリーピングと言われ本症の特徴である。免疫抑制性酸性蛋白 (IAP) が高値を示す

表3 無痛性甲状腺炎の診断ガイドライン (日本甲状腺学会 第7次案)

a) 臨床所見
1. 甲状腺痛を伴わない甲状腺中毒症
2. 甲状腺中毒症の自然改善 (通常3ヶ月以内)
b) 検査所見
1. 遊離 T4 高値
2. TSH 低値 (0.1 μU/ml 以下)
3. 抗 TSH 受容体抗体陰性
4. 放射性ヨード (またはテクネシウム) 甲状腺摂取率低値
診断
1) 無痛性甲状腺炎
a) および b) の全てを有するもの
2) 無痛性甲状腺炎の疑い
a) の全てと b) の1~3を有するもの
除外規定
甲状腺ホルモンの過剰摂取例を除く。
付記
1. 慢性甲状腺炎 (橋本病) や寛解バセドウ病の経過中発症するものである。
2. 出産後数ヶ月でしばしば発症する。
3. 甲状腺中毒症状は軽度の場合が多い。
4. 病初期の甲状腺中毒症が見逃され、その後一過性の甲状腺機能低下症で気付かれることがある。
5. 抗 TSH 受容体抗体陽性例が稀にある。

表4 亜急性甲状腺炎（急性期）の診断ガイドライン（日本甲状腺学会 第7次案）

a) 臨床所見
有痛性甲状腺腫
b) 検査所見
1. CRP または赤沈高値
2. 遊離 T4 高値, TSH 低値 (0.1 μ U/ml 以下)
3. 甲状腺超音波検査で疼痛部に一致した低エコー域
1) 亜急性甲状腺炎
a) および b) の全てを有するもの
2) 亜急性甲状腺炎の疑い
a) と b) の 1 および 2
除外規定
橋本病の急性増悪, 嚢胞への出血, 急性化膿性甲状腺炎, 未分化癌
付記
1. 上気道感染症状の前駆症状をしばしば伴い, 高熱をみることも稀でない.
2. 甲状腺の疼痛はしばしば反対側にも移動する.
3. 抗甲状腺自己抗体は原則的に陰性であるが経過中弱陽性を示すことが有る.
4. 細胞診で多核巨細胞を認めるが, 腫瘍細胞や橋本病に特異的な所見を認めない.
5. 急性期は放射線ヨード (またはテクネシウム) 甲状腺摂取率の低下を認める.

ことも特徴とされている⁵。HLA-B35 との関連が報告されており、遺伝的素因も関係していると考えられる。本症は破壊性炎症であり、2-3ヶ月以内に中毒症は軽快し、機能低下～正常化して改善する。バセドウ病との鑑別診断は、特徴的な症状に加えて無痛性甲状腺炎と同様に破壊性甲状腺炎であり、ヨードシンチ、テクネシウムシンチが最も有力な鑑別手段となる。甲状腺超音波も炎症による特徴的な低エコーを認める。

4) 機能性甲状腺結節

自律性に甲状腺ホルモンを分泌する甲状腺結節 (autonomously functioning thyroid nodule; AFTN) である。多発性の場合には中毒性多結節性甲状腺腫 (toxic multinodular goiter; TMNG) と呼ばれる。AFTN からは T3 が優位に産生され T3 toxicosis を示すものも多い。日本の調査では AFTN は甲状腺結節の 0.7%, 甲状腺中毒症の 0.3-0.5% と低頻度である¹⁶。欧米では甲状腺中毒症のうち数%以上と頻度は高く、原因は明確ではないが、ヨード摂取の少ない地域で頻度が高い傾向にある。AFTN の甲状腺組織に TSH 受容や GTP 結合蛋白 (Gs α) の体遺伝子変異が認められ、自律性甲状腺ホルモン分泌の原因と考えられる⁷。甲状腺自己抗体は陰性である。AFTN は徐々にホルモン分泌が高まり甲状腺中毒症は高齢者に多い⁶。AFTN の診断はヨード (またはテクネシウム) シンチで機能を有する結節に一致した取り込みが認められる。超音波検査で典型例は血流の多い結節として観察される。

5) TSH 産生腫瘍

TSH 低下を認めない点が他の甲状腺機能亢進症とは異なる。TSH 産生下垂体腫瘍により甲状腺機能亢進を示す。甲状腺ホルモン増加し、TSH は低下しない (正常ないし上昇) ことが診断の手掛かりとなる。TSH 産生下垂体腫瘍の大部分は 1 cm 以上の macroadenoma であり、画像診断で検出できることが多い⁸。TRH 刺激試験で TSH 分泌は無～低反応である。TRAb は陰性である。

6) 妊娠甲状腺中毒症

妊娠甲状腺中毒症は妊娠により増加した human chorionic gonadotropin (HCG) により甲状腺が刺激されるために起こる一過性の機能亢進である。HCG 増加を認める妊娠 8-13 週に多い。HCG が低下する妊娠 20 週までに改善する。TSH 低下を認めるが、TRAb 陰性であることがバセドウ病との鑑別に有用である。妊娠中の甲状腺中毒症で TRAb 陰性の場合には本症も考慮し、HCG を測定し、鑑別診断を行なう必要がある。双生児や妊娠悪阻が強い例で HCG 高値であることが多いため注意が必要である⁹。

3. 甲状腺中毒症の治療

1) バセドウ病

バセドウ病の治療法は抗甲状腺薬、アイソトープ (¹³¹I)、手術がある。それぞれの利点と欠点を表 6 に示す。非手術療法であるアイソトープ治療は安全で確実な治療法であるが、日本では抗甲状腺薬による治療が第一選択として選ばれることが多い。これは実施できる施設の問題や放射線にたいする拒否感があると考えられる。3つの治療法の利点、欠点を表

表5 バセドウ病治療法の利点と欠点

治療法	利点	欠点
抗甲状腺薬 (MMI, PTU)	<ul style="list-style-type: none"> ・殆どの医療機関で治療可能 ・永続的甲状腺機能低下にならない 	<ul style="list-style-type: none"> ・寛解率が低い ・無顆粒球症などの副作用
アイソトープ (放射性ヨード)	<ul style="list-style-type: none"> ・効果が確実 ・治療が容易（放射性ヨード内服） 	<ul style="list-style-type: none"> ・実施可能な施設が少ない ・永続的甲状腺機能低下症になる可能性あり。 ・18歳以下は禁忌 ・妊婦には禁忌
手術	<ul style="list-style-type: none"> ・効果が迅速で確実 ・甲状腺腫が大きい例に適する ・腫瘍合併例に適する 	<ul style="list-style-type: none"> ・侵襲的である。 ・手術痕が残る。 ・手術合併症の可能性あり。

6に示した。抗甲状腺薬はthiamazole (MMI) と propylthiouracil (PTU) の2種類のみである。バセドウ病は妊娠の可能性のある女性に好発するため、抗甲状腺薬による治療には妊娠、授乳についても考慮する必要がある。

バセドウ病治療ガイドラインで示されている治療のポイント一部を下記に示す⁴。

- (1) 抗甲状腺薬の副作用は殆どが3ヶ月以内に起こるため、治療開始3ヶ月間は2-3週間隔で副作用のチェックを行なうことが望ましい。
- (3) PTU 300 mg/日は MMI 30 mg/日に比べ副作用が多い。
- (3) MMI 15 mg/日は MMI 30 mg/日より副作用が少ない。
- (4) MMI 15 mg/日と30 mg/日では、甲状腺機能亢進が軽度の場合は甲状腺機能が正常化するまでの期間は変わらない。
- (5) 妊娠予定者や妊娠早期には、催奇形性の面では PTU が MMI より無難である。
- (6) 授乳は PTU 300 mg/日以下、MMI 10 mg/日以下は安全に授乳できる。

2) 無痛性甲状腺炎

無痛性甲状腺炎は一過性の甲状腺中毒症を認めた後に甲状腺機能低下となり、正常機能に復する自然軽快する疾患である。治療は甲状腺中毒症状が強い時期に β 遮断薬の投与を行なう。機能低下が強い場合は一時的にサイロキシンの補充が必要となる。

永続的甲状腺機能低下になることは少ない。

3) 亜急性性甲状腺炎

亜急性性甲状腺炎も甲状腺中毒症→機能低下→機能正常化と経過する疾患である。中毒症状に対して β 遮断薬、急性期の発熱、疼痛に対して非ステロイド性抗炎症薬を投与する。発熱、疼痛などの症状が強い場合はプレドニゾロンを20-30 mg 投与することで速やかに症状は改善する。プレドニゾロンは漸減し短期間で中止できる。急性期を過ぎ甲状腺機能低

下が強い場合はサイロキシンの補充を行なう。再発は少ない。

4) 機能性甲状腺結節

病態は結節（腺腫様甲状腺腫、腺腫）からの自律性ホルモン分泌であるため、手術療法と¹³¹Iによるアイソトープ治療が行なわれる。他に経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy; PEIT) が行なわれ効果が報告されている¹⁰。PEITは疼痛以外の副作用は少なく、アイソトープ治療のように特別な設備の必要がなく、手術をせずに治療効果を得られる利点がある。PEITの欠点としては数回の治療が必要で手術やアイソトープより効果は低いと考えられる。

5) TSH 産生下垂体腫瘍

診断ができれば下垂体腫瘍を摘出する手術治療が原則である。内科治療としてはソマトスタチンアナログであるオクトレオタイドが用いられ、TSH分泌抑制、腫瘍縮小効果が報告されている¹¹。

6) 妊娠甲状腺中毒症

HCG増加に伴う一過性の甲状腺中毒症（1ヶ月以内）であり、症状も軽度であることが多いため治療の必要はない。妊娠バセドウ病がHCGにより一過性に悪化する場合もあるため、抗甲状腺薬治療中に増量し過ぎないように注意が必要である。

おわりに

甲状腺中毒症の診断と治療について概説したが、まず、甲状腺中毒症を診断することであり、次にバセドウ病と他の疾患の鑑別診断が重要である。最初に述べたように甲状腺機能亢進症(甲状腺中毒症)＝バセドウ病と理解されがちであるが、すぐに抗甲状腺薬を投与することなく的確な診断を行なう必要がある。もし、無痛性甲状腺炎に対して不必要な抗甲状腺薬を投与し無顆粒球症を来したら大変なことである。また、典型的な症状を欠く甲状腺中毒症(特に高齢者)の診断にも注意が必要である。

甲状腺疾患で見逃してはいけないものは、甲状腺中毒症の他に低下症と甲状腺癌があるが、内分泌・甲状腺専門医でなくても甲状腺疾患を診断することは難しいことではない。日常診療において、甲状腺の触診を行なうことで甲状腺疾患診療に対する認識と技術の向上が図ることができると考える。日本甲状腺学会の診療ガイドラインなどを活用し、甲状腺疾患の正確な診断と適切な治療を心掛けたい。

文 献

1. 浜田 昇 (2001) 甲状腺疾患を疑った場合の診断の進め方. 診断と治療 89: 202-208
2. Klein I, Ojamaa K (2001) Thyroid hormone and cardiovascular system. *N Eng J Med* 344: 501-509
3. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R (2003) Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J* 50: 657-61
4. 日本甲状腺学会編: パセドウ病薬物療法のガイドライン 2006. 南江堂, 2006
5. Fukazawa H, Sakurada T, Tamura K, Yamamoto M, Yoshida K, Kaise K, Kaise N, Itagaki Y, Saito S, Yoshinaga K (1990) The influence of immunosuppressive acidic protein on the activity of peripheral K-lymphocytes in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 193-198
6. 笠置寛治 (2001) Plummer 病. 日本臨床 増刊号 1: 71
7. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Hermans J, Rocmans P, Van Vliet G, Costagliola S, Rodien P, Dumont JE, Vassart G (1997) Diversity and prevalence of somatic mutation in the thyrotropin receptor and Gs alpha as a cause of toxic thyroid adenomase. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2695-2701
8. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD (1999) Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 476-486
9. Davies TF, Larsen PR (2008) Chorionic gonadotropin induced hyperthyroidism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds): *Williams Textbook of Endocrinology* 11th edition. Philadelphia, PA, Saunders, pp 364
10. Monzani F, Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Del Guerra P, Cavina E, Miccoli P (1997) Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46: 9-15
11. Zuniga S, Mendoza V, Espinoza IF, Zarate A, Mason M, Mercado M (1997) A Plurihormonal TSH-Secreting Pituitary Microadenoma: Report of a Case with an Atypical Clinical Presentation and Transient Response to Bromocriptine Therapy. *Endocr Pathol* 8: 81-86