

《原 著》

Radioimmunoassay による視床下部一下垂体— 甲状腺疾患の血中 TSH 測定

宮 井 潔* 小豆沢 瑞 夫* 小豆沢 久 子*
細 川 光 子* 西 啓 子* 熊 原 雄 一*

緒 言

甲状腺機能は、脳下垂体前葉から分泌される甲状腺刺激ホルモン (Thyroid stimulating hormone, thyrotropin, TSH) によって調節され、さらに TSH は上位の視床下部から分泌される TSH 放出ホルモン (Thyrotropin releasing hormone, TRH) によって制御されている。したがって、その動態を知ることは臨床上重要であるが、古くから用いられていた bioassay では、微量な血中濃度を測定することは不可能であった。ところが、1967年 Odell ら¹⁾によってヒト TSH の radioimmunoassay が開発されて血中ヒト TSH の測定が可能となり、最近本邦では Kit も市販されるに至った。さらに1969年 Schally, Guillemin 両派により TRH が合成されて臨床応用が可能となり、TRH 試験が、新しい TSH 分泌機能検査として用いられるようになった。Radioimmunoassay による血中 TSH 測定と、TRH 試験に関する臨床成績は、既に諸外国でかなり報告され¹⁾⁻¹⁵⁾、また本邦での Kit を用いた成績も報告されている¹⁶⁾⁻²⁸⁾。我々の成績については既に一部を紹介した²⁹⁾⁻³¹⁾が、本論文では稀有例を含む多数例の

視床下部一下垂体疾患及び各種甲状腺疾患について血中 TSH を radioimmunoassay で測定して、一部 bioassay とも比較し、さらに TRH や甲状腺ホルモンなどに対する反応性も検索したので報告する。

対象および方法

対象は、健常人21例のほか、主として大阪大学医学部付属病院外来または入院中の甲状腺疾患200例 (バセドウ病治療前64例・治療後62例、プラーク病手術前8例・術後4例、亜急性甲状腺炎3例、橋本病14例、成人原発性甲状腺機能低下症39例、クレチニン症6例)、及び視床下部一下垂体疾患130例 (下垂体腺腫手術前28例・術後24例、末端肥大症手術前16例・術後5例、頭蓋咽頭腫手術前25例・術後18例、神経性食思不振症9例、TSH 単独欠損症2例、ゴナドトロピン単独欠損症1例、Kallman 症候群1例、Laurance-Moon-Biedl 症候群1例)、総計351例である。患者は原則として早朝空腹安静時に採血し、血清を分離し、TSH 測定まで凍結保存した。また TRH 試験は、合成 TRH (田辺製薬) 500μg を静注し、経時的に採血し、その血中 TSH を測定した²⁹⁾。一部の例では甲状腺ホルモンを投与して採血した。

TSH の radioimmunoassay は、第一ラジオアイソトープ研究所から提供された、HTSH キット「第一」を用い、先に報告した方法にしたがって測定した³²⁾。TSH の bioassay は McKenzie 法³³⁾によって行なった。

*大阪大学医学部付属病院中央臨床検査部

受付：50年2月5日

別刷請求先：大阪市福島区福島1-1-50(〒553)

大阪大学医学部付属病院

中央臨床検査部

宮 井 潔

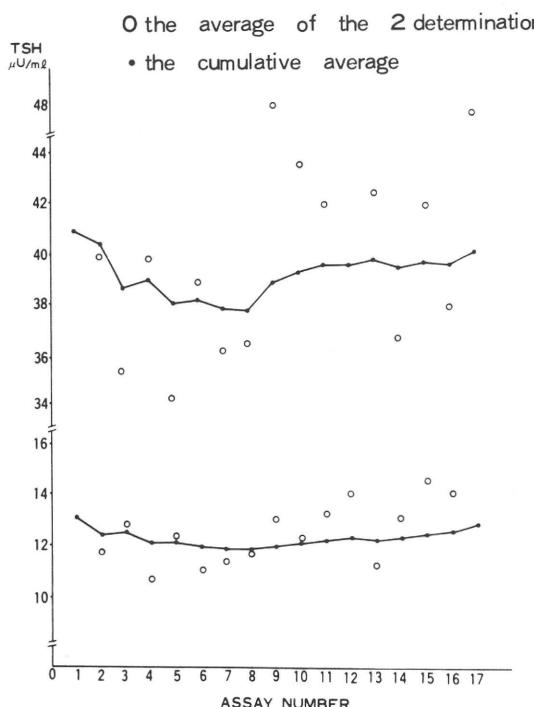


Fig. 1 Quality control charts for between assay variation.

臨床成績

1) データー管理

我々は常に2種のプール血清(TSH低値及び高値血清)を各assay毎に測定して再現性を検討している。Fig. 1はRodbard³⁴⁾にならって作製した管理図の1例である。今、2種の管理血清(a, b)をduplicateで測定した際($n+1$)番目のassayにおけるlocal between-assay varianceのMSとそれまで(n 番目まで)のcumulative between-assay varianceの MS' を計算し、 MS/MS' と $F^2_{(n-1) \times 2}$ とで F 検定をし、1%以下の危険率で有意差が出た場合、この($n+1$)番目のassay変動は大として廃棄する方法をとった。

その計算は次の通りである。

\bar{x}_1 :($n+1$)番目のassayにおける管理血清のduplicateの平均値

\bar{x}_2 : n 番目までの各assayにおける管理血清のduplicateの平均値の総和を n で除して得た

平均値

として

$$SS = \frac{(\bar{x}_1 + \bar{x}_2)^2}{\frac{1}{2} + \frac{1}{2n}} \quad \text{を求める次いで}$$

$$MS = \frac{SS_a + SS_b}{2} \quad \text{を求めた。}$$

ここで SS_a , SS_b は、管理血清 a 及び b について求めた SS を表す。

また

T_i : n 番目までの各assayにおける管理血清のduplicateの和

として

$$SS' = \frac{1}{2} \left\{ \sum T_i^2 - \frac{(\sum T_i)^2}{n} \right\} \quad \text{を求める次いで}$$

$$MS' = \frac{SS_a' + SS_b'}{2} \quad \text{を求めた。}$$

2) 血中TSH値—基礎レベル及びTRH試験—健常人及び各種視床下部一下垂体—甲状腺疾患者、計351例についてradioimmunoassayで測定した血中TSH値、及びそのうちTRH試験を行なった際の頂値の主なものは、Fig. 2 a, bに示す通りである。

①健常人：血中TSHの基礎レベルは $<2\sim 8\mu\text{U}/\text{ml}$ で、21例中12例は $<2\mu\text{U}/\text{ml}$ であった。TRH 500 μg 静注後、血中TSHは速やかに上昇し、30分では $8\sim 40\mu\text{U}/\text{ml}$ に達した。

②バセドウ病：未治療64例はいずれも $<2\mu\text{U}/\text{ml}$ で、TRH投与でも反応しなかった。治療中の62例中41例は $<2\mu\text{U}/\text{ml}$ で、TRH試験を行なった16例中7例は無反応であった。euthyroid stateでも無反応のものがあった。

③プラマー病：術前8例中5例は $<2\mu\text{U}/\text{ml}$ でTRHにも反応しなかったが、術後4例共反応を示した。

④亜急性甲状腺炎：3例で急性期は $<2\mu\text{U}/\text{ml}$ であったが、回復期に正常範囲となった。TRH試験を行なった1例も同様であった。

⑤橋本病：14例中7例は正常範囲、他の7例は高値であった。

⑥原発性甲状腺機能低下症：成人例39例いずれも高

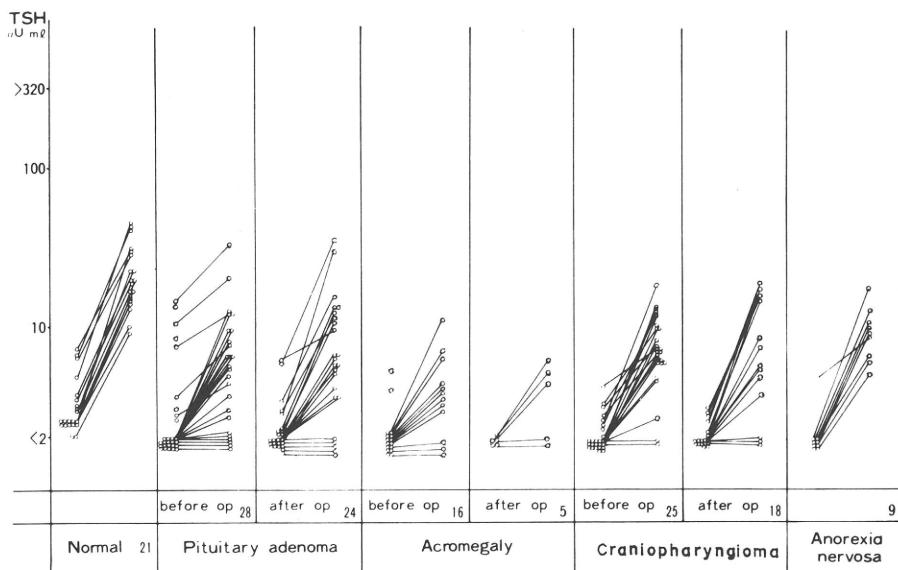


Fig. 2a Scattergram of serum TSH concentration in normal subjects and patients with hypothalamic-pituitary disease. (○—○ before and after TRH)

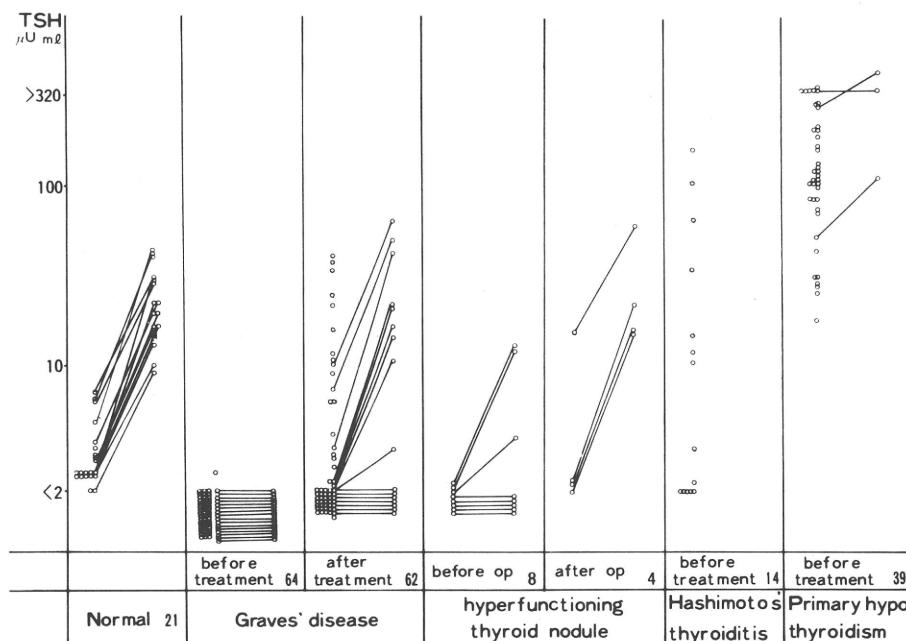


Fig. 2b Scattergram of serum TSH concentration in normal subjects and patients with thyroid disease. (○—○ before and after TRH)

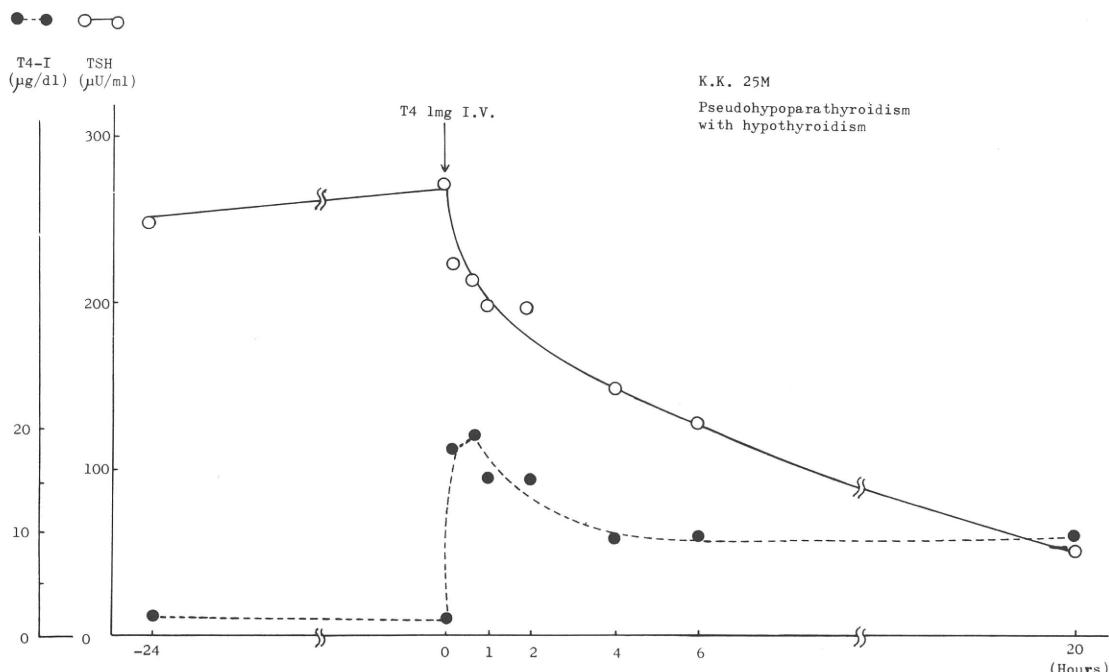


Fig. 3 Effect of thyroid hormone on serum TSH in a patient with primary hypothyroidism

値で、 $700\mu\text{U}/\text{ml}$ まで達するものもあった。TRH投与でもさらに上昇した。クレチニン症6例でも $300\sim 2000\mu\text{U}/\text{ml}$ と高値であった。

⑦下垂体腺腫：術前(28例)、術後(24例)共TRH投与前は $<2\mu\text{U}/\text{ml}$ または正常範囲で、TRH試験では、術前24例中16例、術後24例中14例が低(無)反応であった。

⑧末端肥大症：術前(16例)、術後(5例)共前値は $<2\mu\text{U}/\text{ml}$ または正常範囲で、TRHには術前12例中11例、術後5例中全例が低(無)反応であった。

⑨頭蓋咽頭腫：術前(25例)、術後(18例)ともTSH値は $<2\mu\text{U}/\text{ml}$ または正常範囲で、TRH試験では、術前24例中17例、術後14例中8例が低(無)反応であった。なお、甲状腺機能低下があり、血中TSHは感度以下でTRHに反応するものが1例あった。

⑩神経性食思不振症：9例共、前値もTRH投与後も正常範囲にあったが、その頂値に達する時間は遅延していた。

⑪TSH単独欠損症：姉妹に発症した先天性と思われる2例では、TRH投与前後共測定感度以下であった。

⑫その他：ゴナドトロピン単独欠損症、Kallman症候群、Laurence-Moon-Biedl症候群各1例では、TRH投与前後とも、血中TSHは正常範囲にあった。

3) 甲状腺ホルモン投与時の血中TSH

原発性甲状腺機能低下症に甲状腺ホルモンとしてthyroxine(T_4)を投与すると、血中TSHはnegative feedbackにより速やかに減少した(Fig. 3)。

4) bioassayとの比較

原発性甲状腺機能低下症患者の血清中TSHをradioimmunoassay(I)とMcKenzie bioassay(B)で測定し対比した。その結果、basal levelはもちろんTRHを投与して上昇した場合も、甲状腺ホルモンを投与して減少した場合も、いずれもB>Iはほぼ平行して変動した。しかしその絶対値はB>Iであった(Fig. 4)。

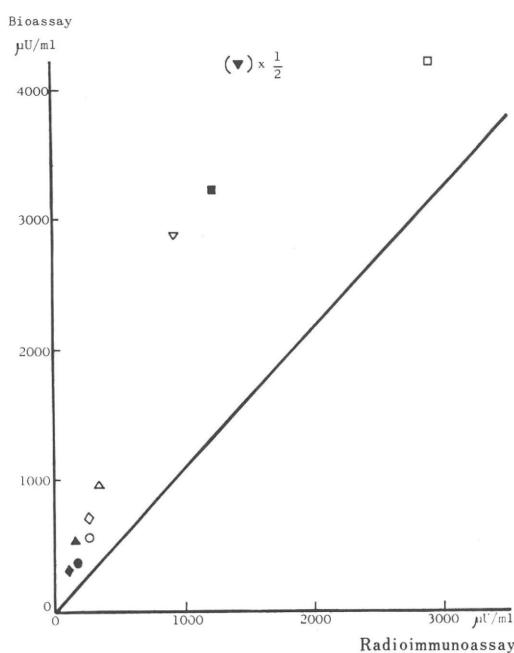


Fig. 4 Correlation between bioassay and radioimmunoassay measurements of serum TSH in primary hypothyroidism before and after administration of TRH.

考 按

一般的に、radioimmunoassay を用いて血中ホルモンを測定する場合、種々な点が問題となるが、とくに重要なのはその再現性と、特異性である。

再現性については成績の項でのべた様に我々は常に 2 種 (TSH 低値及び高値血清) のプール血清を各 assay 毎に測定して管理図を作り、Rodbard らの方法^{31, 4)}にしたがい変動の大なる assay は廃棄することとしている。

特異性に関しては、本法で測定した値が、ホルモン活性そのものをあらわすか否かが問題となるわけである。Glick ら³⁵⁾は、臨床的な特異性の基準として、GH の場合、臨床的に高くなると考えられる疾患では高値で、逆に低いと考えられる疾患で低値を示すことをあげている。本 Kit による TSH 値も、下垂体機能低下や甲状腺機能亢進症で低く、原発性甲状腺機能低下症で高いのもその

特異性を示す裏付けとなりうる。また TSH を特異的に分泌させる TRH で上昇し、逆に甲状腺ホルモンでは減少する事実、及び bioassay 値と相関する事実も、本法が特異的に TSH を測定していることを示すものである。

さらに我々が得た血中 TSH 値 (基礎値及び TRH 投与後の反応) を諸家の成績と比較すると、次のように、ほぼ同傾向を示している。まず本 Kit を用いて測定した健常日本人の血中 TSH 値について諸家の報告^{16)~28)}をみると、 $<2.0\sim12.0\text{ }\mu\text{U}/\text{ml}$ の範囲にあるが、我々の $<2.0\sim8.0\text{ }\mu\text{U}/\text{ml}$ もこの範囲内にあった。TRH 投与後の頂値も、従来の報告^{16), 17), 19)~23), 25), 26), 28)}と大差はなかった。次にバセドウ病の血中 TSH はほとんど測定感度以下で、TRH にも反応しないこともよく知られているが^{1), 3), 11), 12), 16)~28)}、とくに、治療により euthyroid state になってもなお TRH に反応しない例のあったことは、既に指摘されているところ^{11), 12)}で本症の病態生理との関連において興味深い。同じ甲状腺機能亢進を示すプラマー病で、血中 TSH が低く、TRH に反応しない例のあることは Ridgway ら¹³⁾も報告しているが、我々は術後に回復することを示した。亜急性甲状腺炎についての成績は少ない¹⁴⁾が、急性期に血中甲状腺ホルモンが増加し、negative feedback により TSH 分泌が抑制されると考えられる。原発性甲状腺機能低下症では、成人でもクレチニン症でも諸家^{1)~4), 16)~28)}と同様血中 TSH は高く、TRH にも過剰反応を示したが、とくに重要なのは、橋本病のなかに高値を示すものがあることで、無症状の橋本病患者において軽度の甲状腺機能低下を見出す方法として血中 TSH 測定が推奨されている¹⁵⁾ ゆえんであろう。次に種々の視床下部下垂体腫瘍 (下垂体腺腫、末端肥大症、頭蓋咽頭腫等) の血中 TSH はいずれも正常またはそれは以下で、TRH 試験に反応しないものがあることは、諸家の成績^{2)~6), 8)~10), 23), 26)}と一致した。このうちには、甲状腺機能低下、血中 TSH 基礎値感度以下で TRH に反応する、いわゆる視床下部性甲状腺機能低下³⁶⁾も認られた。神経性食思不振症でも同様の反

応型を示すことから, Lundberg ら¹⁰⁾もいっているように視床下部障害が考えられる。なお、姉妹に発症した先天性 TSH 単独欠損症は、著者らが初めて見出した稀有例³⁷⁾であるが、TRH によつても TSH 分泌がみられず、その障害部位は下垂体と判定された。

以上の様に、radioimmunoassay による血中 TSH の測定は、その基礎値のみならず TRH 投与後の反応をもみることによって、下垂体障害程度や甲状腺ホルモンによる抑制状態の把握、甲状腺機能低下症の障害部位（視床下部性、下垂体性、または甲状腺原発性）の鑑別診断などが可能で臨床的に有用である。

結 語

健常人21例、甲状腺疾患200例、視床下部下垂体疾患130例、計351例について、血中 TSH を radioimmunoassay (HTSH キット「第1」) で測定し、次の様に、臨床検査として有用なことを明らかにした。

(1) 管理血清を用いて検討した assay の再現性はほぼ良好であった。

(2) 健常人血中 TSH は TRH 投与前 <2~8μU/ml, TRH 500μg 静注後 30 分の頂値は 8~40μU/ml であった。

(3) バセドウ病、プラマー病、亜急性甲状腺炎急性期では測定感度以下で、TRH にもほとんど反応しなかった。バセドウ病では治療後 euthyroid になっても TRH に反応しない例があった。

橋本病では約半数で高値、原発性甲状腺機能低下症では成人、クレチニン症共高値で、TRH にも過剰反応を示した。

(4) 下垂体腺腫、末端肥大症、頭蓋咽頭腫では、術前後共、TRH 投与前値は測定感度以下または正常範囲内で、TRH 投与後低（無）反応のものが半数以上に見られた。

TSH 単独欠損症では TRH 投与前後共、測定感度以下、神経性食思不振症では正常であった。

(5) 原発性甲状腺機能低下症に甲状腺ホルモンを投与すると血中 TSH は急速に減少した。TRH

投与前後の血清について bioassay 値と比較したところ、ほぼ平行する結果をえた。

終りに、TSH radioimmunoassay Kit を提供していただいた第一ラジオアイソトープ研究所及び、症例の検索に御協力いただいた各医師に謝意を表する。

文 献

- 1) Odell W D, Wilder J F and Utiger R D : Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. *Recent Progr Hormone Res* 23 : 47, 1967
- 2) Karlberg B, Almqvist S and Werner S : Effects of synthetic pyroglutamyl-histidyl-proline amide on serum levels of thyrotropin, cortisol, growth hormone, insulin and PBI in normal subjects and patients with pituitary and thyroid disorders. *Acta Endocrinol* 67 : 288, 1971
- 3) Hershman J M and Pittman J A Jr : Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotropin in man. *Ann Intern Med* 74 : 481, 1971
- 4) Gual C, Kastin A J and Schally A V : Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. Part 1. Thyrotropin-releasing hormone. *Recent Progr Hormone Res* 28 : 173, 1972
- 5) Schalch D S, Gonzalez-Barcena D, Kastin A J et al : Abnormalities in the release of TSH in response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with disorders of the pituitary, hypothalamus and basal ganglia. *J Clin Endocrinol Metab* 35 : 609, 1972
- 6) Hall R, Ormston B J, Besser G M et al : The thyrotropin releasing hormone test in diagnosis of the pituitary and hypothalamus. *Lancet* 1 : 759, 1972
- 7) Foley T P, Owings J, Hayford J T et al : Serum thyrotropin response to synthetic thyrotropin releasing hormone in normal children and hypopituitary patients : A new test to distinguish primary release hormone deficiency from primary pituitary hormone deficiency. *J Clin Invest* 51 : 431, 1972
- 8) Faglia G, Beck-Peccoz P, Ferrari C et al : Plasma thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with pituitary and hypothalamic disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 37 : 595, 1973
- 9) Otsuki M, Mori H, Baba S et al : Effect of synthetic thyrotropin-releasing factor on pituitary TSH secretion in normal subjects and patients with hypothalamic pituitary disorders. *Acta En-*

- doocrinol 73 : 233, 1973
- 10) Lundberg P Q, Walinder J, Werner I et al : Effects of thyrotropin-releasing hormone on plasma levels of TSH, FSH, LH, and GH in anorexia nervosa. European J Clin Invest 2 : 150, 1972
- 11) Chopra I J, Chopra U and Orgiazzi J : Abnormalities of hypothalamo-hypophyseal-thyroid axis in patients with Graves' Ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 37 : 955, 1973
- 12) Clifton-Bligh P, Silverstein G E and Burke G : Unresponsiveness to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in treated Graves' hyperthyroidism and in euthyroid Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 38 : 531, 1974
- 13) Ridgway E C, Weintraub B D, Cevallos J L et al. : Suppression of pituitary TSH secretion in the patient with a hyperfunctioning thyroid nodule, J Clin Invest 52 : 2783, 1973
- 14) Gordin A and Lamberg B-A : Serum thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone and the concentration of free thyroxine in subacute thyroiditis. Acta Endocrinol 74 : 111, 1973
- 15) Gordin A, Saarinen P, Pelkonen R et al : Serum thyrotrophin and the response to thyrotrophin releasing hormone in symptomless autoimmune thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism. Acta Endocrinol 75 : 274, 1974
- 16) 奥野晃正, 田口哲夫, 中山久美子 他 : 小児の血漿 TSH 値—基礎状態および TRH 投与後の変化. 臨床小児医学 21 : 71, 1973
- 17) 新美仁男, 松本 生, 首村紀夫 他 : 正常小児および各種内分泌疾患児の血中 TSH 値について. 小児科臨床 26 : 1529, 1973
- 18) 伊藤淳一, 村上信夫, 村尾晴夫 他 : 各種甲状腺疾患における HTSH 値. 日本内分泌誌 49 : 1135, 1973
- 19) 瀬戸 光, 森 厚文, 久田欣一 : 甲状腺疾患への HTSH Radioimmunoassay Kit の応用. Radioisotopes 22 : 131, 1973
- 20) 仁瓶礼之, 広岡良文, 山内一征 他 : HTSH キット「第一」の基礎的, 臨床的検討. ホルモンと臨床 21 : 1047, 1973
- 21) 三好正規, 竹久義明, 鈴木信也 : Radioimmunoassay Kit による血中 TSH 測定とその臨床応用. ホルモンと臨床 21 : 1187, 1973
- 22) 伴 良雄, 渡辺恭行, 長島則夫 他 : Radioimmunoassay による血中 TSH 測定法の基礎的・臨床的検討一含 TRH 試験一. ホルモンと臨床 21 : 1289, 1973
- 23) 榎本和子, 井上和子, 榎本仁志 他 : ヒト TSH の Radioimmunoassay およびその臨床応用. Radioisotopes 23 : 101, 1974
- 24) 竹田洋祐, 池窪勝治, 鳥塚莞爾 他 : 二抗体 TSH Kit の使用経験. ホルモンと臨床 22 : 313, 1974
- 25) 吉江康正, 森 昌明, 下山貞雄 他 : HTSH キット「第一」の基礎的・臨床的検討. ホルモンと臨床 22 : 307, 1974
- 26) 吉本祥生, 森寺邦三郎, 井村裕夫 : Radioimmunoassay Kit による血中 Thyrotropin (TSH) の測定並びにその臨床応用. 核医学 11 : 33, 1974
- 27) 稲田満夫, 風間善雄, 蔵田駿一郎 他 : HTSH キット“第一”による血中 TSH 濃度の測定. ホルモンと臨床 22 : 547, 1974
- 28) 沖田信光, 近藤重信, 山崎晴一朗 他 : ヒト甲状腺刺激ホルモン (HTSH) の臨床的意義. Radioisotopes 23 : 385, 1974
- 29) Kumahara Y, Miyai K and Azukizawa M : Clinical application of synthetic thyrotropin releasing hormone to TSH secretion test (TRH test). Med J Osaka Univ 22 : 97, 1971
- 30) 宮井 潔 : ヒト TSH の分泌調節とその異常. 井村 裕夫, 宮井 潔 編 下垂体—基礎と臨床一, 医歯薬出版, 東京, 1974, p.49
- 31) 宮井 潔 : ホルモン測定とキット—TSH—. ホルモンと臨床 22 : 1213, 1974
- 32) 小豆沢瑞夫, 宮井 潔, 小豆沢久子 他 : HTSH radioimmunoassay の臨床応用に関する基礎的検討. 核医学 12 : 377, 1975
- 33) Mckenzie J M : The bioassa of thyrotropin in serum. Endocrinology 63 : 372, 1958
- 34) Rodbard D : Statistical aspects of radioimmunoassays. In Odell W D and Daughaday W H ed. : Principles of competitive protein-binding assays. J B Lippincott Co. Philadelphia and Tronto, 1972. p.204
- 35) Glick S M, Roth J, Yalow R S et al. : The regulation of growth hormone secretion. Recent Progr Hormone Res 25 : 251, 1965
- 36) Pittman J A Jr, Haigle E D Jr, Hershman J M et al : Hypothalamic hypothyroidism. New Engl J Med 285 : 844, 1971
- 37) Miyai K, Azukizawa M and Kumahara Y : Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism. New Engl J Med 285 : 1043, 1971

Summary

Radioimmunoassay Measurements of Serum Thyrotropin in Patients with Hypothalamic-pituitary and Thyroid Diseases

Kiyoshi MIYAI, Mizuo AZUKIZAWA, Hisako AZUKIZAWA,
Mitsuko HOSOKAWA, Keiko NISHI, and Yuichi KUMAHARA

Central Laboratory for Clinical Investigation, Osaka University Hospital, Osaka.

Serum TSH was measured by means of double antibody radioimmunoassay using a commercial Kit Daiichi, in 21 normal subjects, 200 patients with thyroid disease and 130 patients with hypothalamic-pituitary diseases. Serum TSH concentrations in normal subjects were <2 to $8\mu\text{U}/\text{ml}$ which rose to 8 — $40\mu\text{U}/\text{ml}$ after administration of $500\mu\text{g}$ TRH intravenously. Serum TSH was undetectable and did not respond to TRH in all untreated patients and in some euthyroid patients with Graves' disease after treatment. Undetectable TSH and no response to TRH were also observed in most patients with a hyperfunctioning thyroid nodule and those with subacute thyroiditis in acute phase. In some patients with Hashimoto's thyroiditis and all patients with adult myxedema and cre-

tinism, serum TSH levels were increased and showed hyperresponse to TRH. The ratio of bioassay and radioimmunoassay potency estimates for TSH in sera obtained before TRH was not statistically different from that obtained after TRH administration to patients with primary hypothyroidism. Elevated serum TSH was promptly decreased by the administration of thyroid hormone to the patients. More than 50% of patients with pituitary adenoma, acromegaly and craniopharyngioma showed normal basal TSH and no or low response of TSH to TRH. Administration of TRH failed to stimulate a rise in serum TSH in 2 sisters with isolated TSH deficiency with cretinism. Basal TSH was undetectable and showed delayed response to TRH in patients with anorexia nervosa.