

《ノート》

高感度 Thyrotropin (TSH) キットを用いた Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) 負荷試験の臨床的検討

Clinical Evaluation of Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) Test with a Sensitive Immunoradiometric Thyrotropin (TSH) Assay Kit

中村佐栄子* 出村 黎子* 山中優和子* 石渡 尚子*
地曳 和子* 小田桐恵美* 出村 博*

Saeko NAKAMURA, Reiko DEMURA, Yukako YAMANAKA, Naoko ISHIWATARI,
Kazuko JIBIKI, Emi ODAGIRI and Hiroshi DEMURA

Radioassay Center, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan

I. はじめに

近年 Immunoradiometric Assay (IRMA) 法を応用した高感度 TSH アッセイキットが開発され、従来法に比して基礎値測定の意義が大きいことが認められている。先に高感度 TSH キットを用いてバセドウ病患者、下垂体機能低下症の診断に有用であると報告したが¹⁾、今回はバセドウ病患者および他の内分泌疾患患者で TRH 試験を行い、高感度アッセイによる TRH 試験の意義を検討したので報告する。

II. 方法および対象

1. TSH 測定法

TSH の測定はリアグノスト® tTSH キット (ヘキスト社) を使用した。

2. TRH 負荷試験

合成 TRH 500 μg を静注し、経時的に 15, 30, 60, 90 分後に血中 TSH 値を測定した。

* 東京女子医科大学ラジオアッセイ科

受付：62年4月28日

最終稿受付：62年6月24日

別刷請求先：東京都新宿区河田町 8-1 (郵 162)

東京女子医科大学ラジオアッセイ科

中村 佐栄子

3. 対 象

健常者 33 例 (男性 17 例, 23~41 歳, 女性 16 例 21~41 歳), 未治療バセドウ病 28 例, 治療経過中バセドウ病 22 例, 未治療末端肥大症 11 例, 未治療プロラクチン産生腫瘍 6 例, 未治療神経性食思不振症 6 例, 未治療クッシング症候群 6 例 (クッシング病 4 例, 副腎腺腫 2 例), 甲状腺機能低下を伴う未治療下垂体機能低下症 13 例 (下垂体性下垂体機能低下症 4 例, 視床下部性下垂体機能低下症 9 例) を対象とした。

III. 結 果

1. 各疾患における TSH 基礎値

未治療各疾患の TSH 基礎値を Fig. 1 に示した。健常者は 0.2~2.9 $\mu\text{U}/\text{ml}$, 末端肥大症は 0.1~1.6 $\mu\text{U}/\text{ml}$, プロラクチン産生腫瘍は 0.7~7.0 $\mu\text{U}/\text{ml}$, 神経性食思不振症は 0.4~2.5 $\mu\text{U}/\text{ml}$, クッシング症候群は 0.2~0.6 $\mu\text{U}/\text{ml}$, 下垂体性下垂体機能低下症は測定感度¹⁾ 0.03 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下から 0.5 $\mu\text{U}/\text{ml}$, 視床下部性下垂体機能低下症は 0.8~14.5 $\mu\text{U}/\text{ml}$, バセドウ病は測定感度以下から 0.04 $\mu\text{U}/\text{ml}$ に分

Key words: Thyrotropin, Thyrotropin-Releasing Hormone test, Immunoradiometric assay.

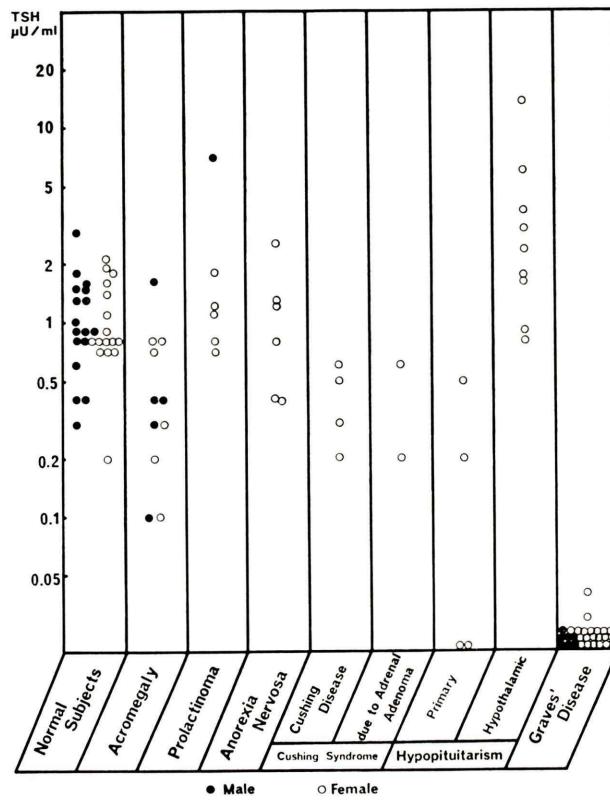


Fig. 1 Serum basal TSH levels in normal subjects and various diseases.

布した。バセドウ病患者は健常者との重なりがなかったが、他の疾患では末端肥大症2例で低値、プロラクチン産生腫瘍1例で高値、下垂体性の下垂体機能低下症2例で低値、視床下部性下垂体機能低下症2例で高値を示した以外は正常範囲¹⁾ (0.2~3.2 μU/ml) の値であった。

2. TRH 負荷試験

1) 健常者

Figure 2に健常者、男子17例、女子16例のTRH試験の結果を示した。負荷前値は男女間で有意差はなく0.2~2.9 μU/mlの範囲に分布した。負荷後は全経過を通じて、女性のTSH値が男性の値より有意に高い値を示した。男性の頂値は4.1~12.3 μU/mlに分布し、女性では4.4~24.7 μU/mlに分布した。Fig. 3に男女別にTRH負荷前値と負荷後30分の頂値を横軸と縦軸にとり、単回帰による相関を求めた。男性ではr=0.789、女

性ではr=0.903と、ともに有意な相関がみられた。

2) バセドウ病

Figure 4に未治療バセドウ病および治療中のバセドウ病患者のTRH試験のTRH負荷前値と負荷後の頂値を示したが、全例で30分値が頂値であった。未治療バセドウ病では負荷前値、負荷後30分値とも測定感度以下の低値であった。治療中のバセドウ病では負荷前値が測定感度以下の11例のうち2例は負荷後の頂値がそれぞれ0.6、1.2 μU/mlとわずかに上昇したが、他の9例では負荷後も測定感度以下であった。負荷前値が正常範囲にある11例のうち5例は頂値が4.0 μU/mlを超える正常反応を示したが、他の6例はいずれも負荷前値が0.2、0.3 μU/mlと比較的の低値で、低反応であった。治療中のバセドウ病全体では負荷前値が上昇すると負荷後の頂値が対応して上昇する傾

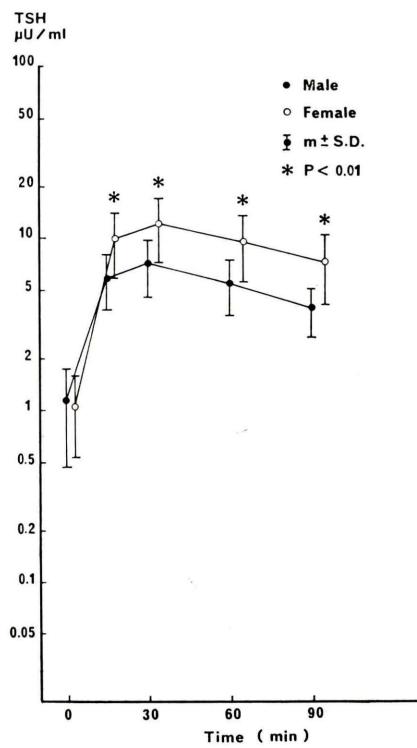


Fig. 2 TSH response to TRH in normal subjects.

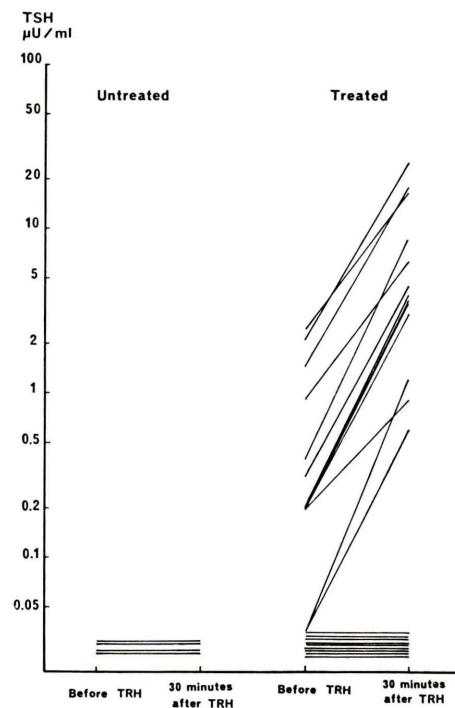


Fig. 4 Serum TSH before and 30 minutes after TRH in Graves disease.

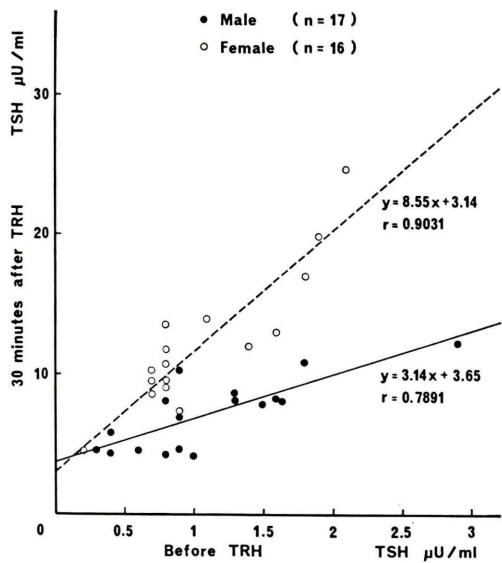


Fig. 3 Correlation between serum TSH before and 30 minutes after TRH in normal subjects.

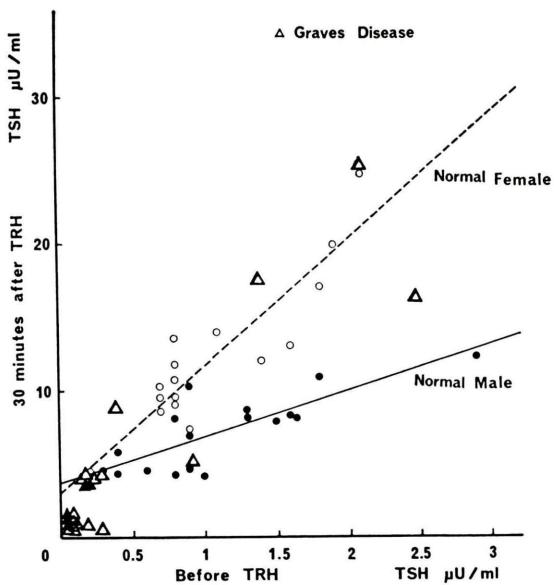


Fig. 5 Correlation between serum TSH before and 30 minutes after TRH in normal subjects and treated Graves disease.

向が認められた。Fig. 5 に健常男女の負荷前値と負荷後30分の頂値の回帰直線に重ねて治療中のバセドウ病患者の値を男女別に示した。治療中のバセドウ病患者では負荷前値が正常値域に達すると反応値も正常の回帰直線にのることが認められた。

3) 他の未治療諸疾患

(1) 末端肥大症

末端肥大症 11 例における TRH 試験の結果を Fig. 6 に示した。シャドーで男女合せた正常範囲 ($mean \pm S.D.$) を示した。反応頂値は 8 例で 30 分にあったが 1 例で 60 分、2 例で 90 分と遅延した。反応値は低値～正常で負荷前値との間に一定の傾向は認められず個体差が大きいとの成績であった。また腫瘍が鞍上伸展しゴナドトロピン分泌低下を伴った 1 例では頂値が $0.5 \mu\text{U}/\text{ml}$ と低反応であった。

(2) プロラクチン産生腫瘍

Figure 7 にプロラクチン産生腫瘍 6 例における

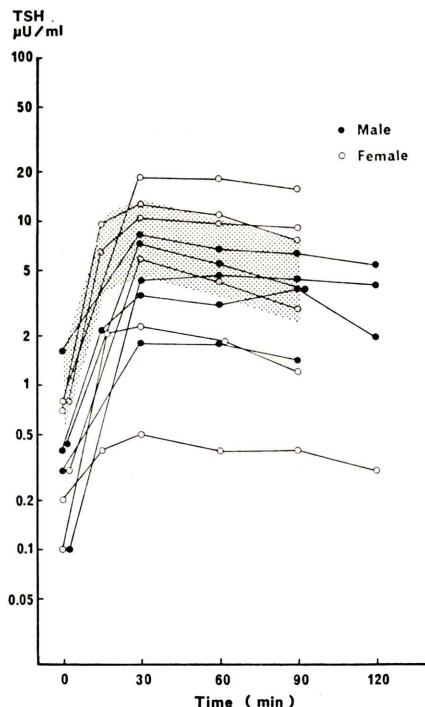


Fig. 6 TSH response to TRH in untreated acromegaly. Shadow indicates normal range ($m \pm S.D.$).

TRH 試験の結果を示した。反応前値が正常値上限を超える男性 1 例では過大反応を示したが他の 5 例では正常反応であった。

(3) 神経性食思不振症

Figure 8 に神経性食思不振症 6 例における TRH 試験の結果を示した。3 例では負荷後 30 分を頂値とする正常反応であったが、他の 3 例では負荷後 60 分または 90 分で頂値を示す遅延、過大反応であった。

(4) クッシング症候群

Figure 9 にクッシング症候群 6 例での TRH 試験の結果を示した。負荷前値は全例で $0.2 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以上を示しやや低値ながらも正常範囲内に分布する値であった。副腎腺腫 2 例では負荷後 90 分に頂値を示す遅延反応であった。クッシング病は 4 例とも正常下限または低反応を示し、うち 2 例では頂値は 60 分と遅延していた。

Figure 10 に末端肥大症、プロラクチン産生腫瘍

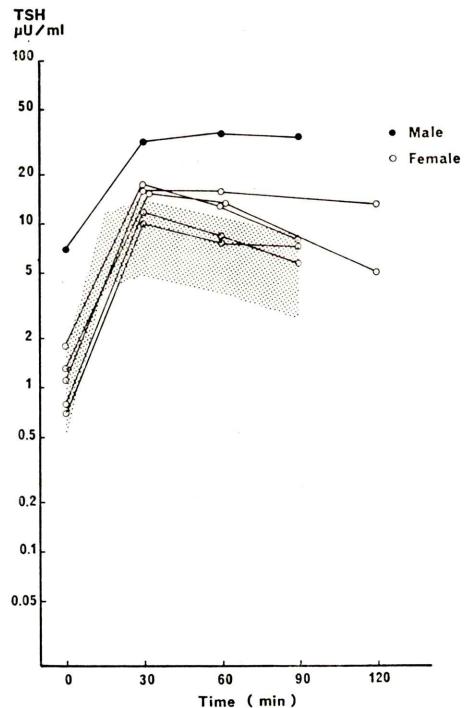


Fig. 7 TSH response to TRH in untreated prolactinoma. Shadow indicates normal range ($m \pm S.D.$).

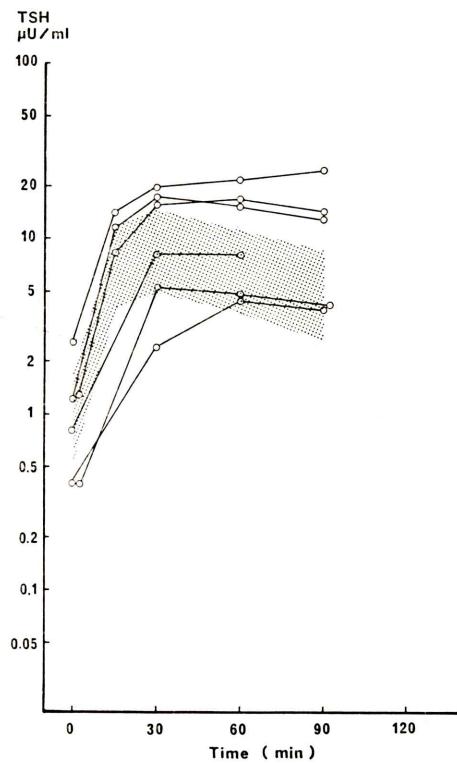


Fig. 8 TSH response to TRH in untreated anorexia nervosa. Shadow indicates normal range ($m \pm S.D.$).

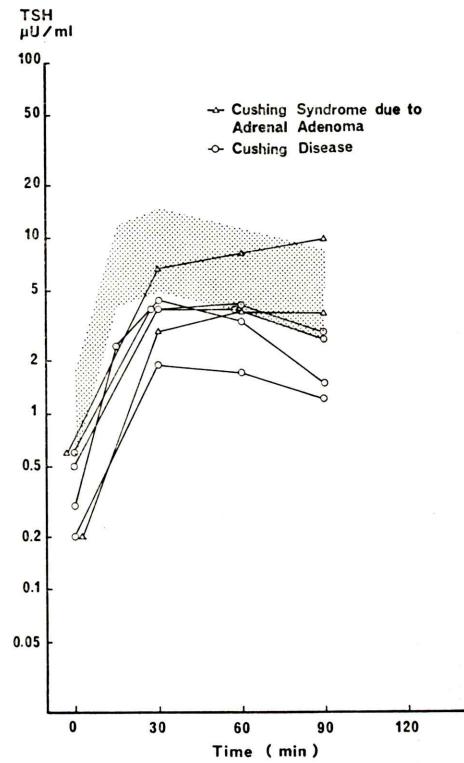


Fig. 9 TSH response to TRH in untreated Cushing syndrome. Shadow indicates normal range ($m \pm S.D.$).

瘍、神経性食思不振症、クッシング症候群の各疾患別に負荷前値と負荷後30分の値を健常男女の回帰直線に重ねて示した。プロラクチン産生腫瘍および神経性食思不振症では負荷前値および反応性とも健常者群とよく一致することが認められた。末端肥大症では負荷前値に対する反応値は個体差が大きく、クッシング症候群では低反応傾向が認められた。

(5) 下垂体機能低下症

Figure 11 に下垂体機能低下症における TRH 試験の結果を示した。下垂体性の下垂体機能低下症 4 例では負荷前値が正常範囲を示す例も測定感度以下を示す例とともに低反応であった。視床下部性の下垂体機能低下症では、負荷前値が正常範囲の例は正常反応、負荷前値が高値の症例は過大、遅延反応を示した。

IV. 考 察

健常者の TRH に対する反応性は男性より女性が高いことをすでに報告した²⁾が、今回の高感度測定法による検討では男女間の反応性の相違に加えて、健常者で TSH 基礎値の測定が可能になったため、基礎値と TRH 負荷頂値の間に良好な相関が認められ、基礎値が TRH 反応値をよく反映しているとの結果を得た。

バセドウ病においては TSH 基礎値と TRH 試験の反応値がよく一致すると報告されている^{3~7)}。われわれの成績でも未治療バセドウ病では基礎値、TRH 反応値とも測定感度以下の低値、また治療中の症例では TSH 基礎値が TRH 試験の反応性をよく反映している結果を得た。TSH 基礎値が測定感度以下でも TRH 試験でわずかに TSH が

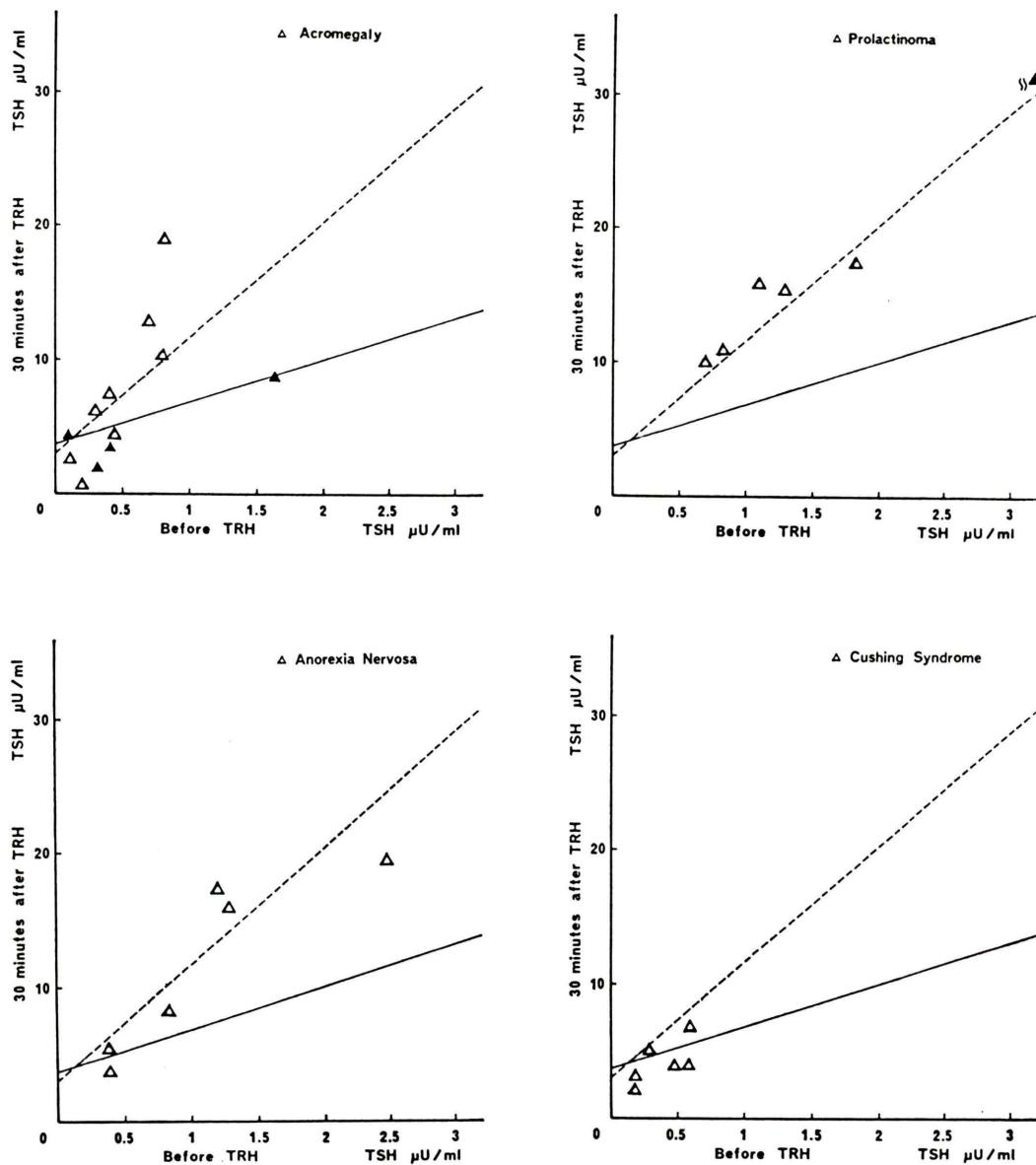


Fig. 10 Correlation between serum TSH before and 30 minutes after TRH in untreated acromegaly, prolactinoma, anorexia nervosa and Cushing syndrome. Solid line indicates regression line for normal male. Dotted line indicates regression line for normal female.

上昇する例や基礎値が正常範囲に入っても低反応の例も少數例あるが、基礎値とTRH試験値とは治療中に平行して上昇すると推測された。

末端肥大症ではTSH基礎値が低値を示した2

例以外は比較的低い値ながら正常範囲の値であった。TRH試験では低反応例がみられる一方で遅延過大反応例もみられ、個体差が大きいとの成績であった。末端肥大症で手術後TRHに対する

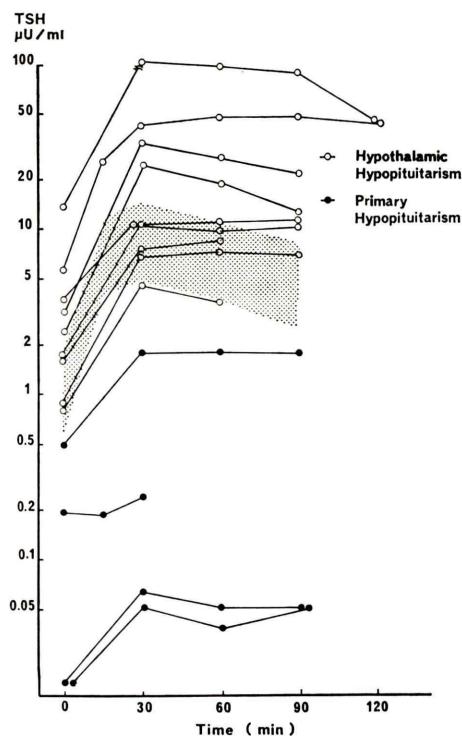


Fig. 11 TSH response to TRH in untreated hypopituitarism. Shadow indicates normal range ($m \pm S.D.$).

TSH の反応が正常化すること、小人症における GH 製剤治療中に TSH 分泌が低下すること^{8~10)}、またソマトスタチンの投与が TRH に対する TSH の反応を低下させること^{11,12)} や抗ソマトスタチンを動物に投与すると TSH 基礎値と TRH に対する反応が上昇すること¹³⁾ などから、TSH 基礎値や TRH に対する反応の差は、腫瘍による TSH 産生細胞の圧迫のほか、ソマトスタチン分泌をはじめとした視床下部 - 下垂体系の病態の差異によると思われた。

プロラクチン産生腫瘍では基礎値は男性の 1 例が高値であった以外は正常範囲の値であった。TRH 試験では基礎値が高値の症例が過大反応を示したが、他の症例では正常反応であった。プロラクチン産生腫瘍は女性では月経異常や不妊など高プロラクチン血症による症状のため、TSH 分泌への影響が少ないマイクロアデノーマの段階で

発見されるものが多いためと思われた。逆に男性ではマクロアデノーマになって発見され、腫瘍による直接症状を主訴とすることが多いため、今回の 1 例のように視床下部性甲状腺機能低下症に相当する反応を示す場合があると考えられた。

神経性食思不振症では基礎値は全例正常範囲の値であった。TRH 試験では頂値は正常であったが後に述べる視床下部障害例のように反応が遅延傾向を呈するものが多く、すでに報告されている成績^{14~16)} とも一致しており、本症の成因として視床下部機能障害が示唆された。

クッシング症候群では、その成因を問わず TSH 基礎値は比較的低い値ながらも正常範囲を示したが TRH 試験では低反応および遅延反応がみられた。このことから副腎皮質ホルモンの過剰分泌が、まず TRH に対する反応性を低下させているものと思われた。

下垂体機能低下症では TSH 基礎値は下垂体性下垂体機能低下症の 2 例で測定感度以下の低値、視床下部性の 2 例で高値を示した以外は正常範囲であったが、全体としてみると視床下部性の症例が下垂体性下垂体機能低下症より高い値であった。TRH 試験では下垂体性の下垂体機能低下症では低反応、視床下部性では正常～遅延過大反応であった。下垂体機能低下症では、視床下部ホルモンに対する反応性は、病変部位、拡がり、残存下垂体組織の大きさ、発症時期の違いなどにより影響され、TRH 試験による病変部位の決定は必ずしも容易ではないが、今回の検討では従来の報告どおり下垂体性下垂体機能低下症では低反応、視床下部性下垂体機能低下症では正常～遅延過大反応であり両者の鑑別に有用と考えられた。視床下部性下垂体機能低下症で TSH 基礎値が上昇したり、TRH への過大反応がみられる理由については、下垂体での甲状腺ホルモンによるフィードバック機構の抑制の減弱、TSH の生物学的活性の低下^{17~20)} などが原因とされている。下垂体性下垂体機能低下症では特に低濃度域の TSH の変動の観察が可能である点に高感度 TSH 測定法の利点があると考えられた。

バセドウ病では高感度キットによるTSH基礎値の測定はTRHに対する反応とよく一致し、分泌予備能を反映すると思われた。しかし種々の下垂体疾患では必ずしもTRHに対するTSHの反応はTSH基礎値と平行しなかった。下垂体からのTSH分泌はTRHによる分泌調節のほかに甲状腺ホルモン、アミン類、ソマトスタチンなどのペプチド、プロスタグランジン、副腎皮質ホルモン、性ホルモンなどによっても分泌調節を受けていたためと考えられる。したがって、下垂体疾患では高感度キットによる基礎値の測定のみでも、ある程度分泌予備能を知ることはできるが、TRHに対するTSHの反応をみるとことにより、TSH分泌予備能の正確な診断に加えて、病態による反応性の特徴を明らかにすることができた。特に高感度キットにより低濃度域でのTSH動態を詳細に知ることができ、TSH分泌能低下を伴う症例においてTRH試験の有用性をより一層高めるものと思われる。

稿を終えるにあたりキットを提供していただいたヘキストジャパン株式会社に感謝の意を表します。

本研究の一部は厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班(班長:清水直容)の研究費によった。

文 献

- 中村佐栄子、地曳和子、出村黎子、他:高感度Thyrotropin(TSH)測定キット(RIA-gnost hTSH)の臨床使用経験。核医学 24: 335-340, 1987
- 野村武則、出村黎子、出村 博、他:甲状腺機能亢進症の治療経過中のTRHに対するTSHの反応について。医学と薬学 7: 188-192, 1982
- 今野則道、田口英雄、中島 詳、他:高感度ラジオメトリックアッセイ(RIA-gnost hTSH)による血中甲状腺刺激ホルモン濃度の測定。核医学 23: 273-280, 1986
- 板垣洋一、桜田俊郎、吉田克己、他:高感度TSH測定RIAキット(RIA-gnost hTSH)の基礎的および臨床的検討。核医学 23: 439-446, 1986
- 加藤亮二、末永道子、藤本久美子、他:高感度TSH測定の基礎的検討。ホルモンと臨床 34: 669-673, 1986
- 長谷川真、久岡俊彦、岡川行重、他:高感度法により測定した血中TSHの臨床的意義。ホルモンと臨床 34(増刊号): 225-238, 1986
- 今野則道、萩原康司、田口英雄、他:高感度TSH測定法の臨床的有用性——3種類の測定用キットの比較——。ホルモンと臨床 34(増刊号): 181-190, 1986
- Demura R, Yamaguchi H, Wakabayashi I, et al: The effect of hGH on hypothalamic-pituitary-thyroid function in patients with pituitary dwarfism. *Acta Endocr 93*: 13-19, 1980
- Root AW, Snyder PJ, Rezvani I, et al: Inhibition of thyrotropin-releasing hormone-mediated secretion of thyrotropin by human growth hormone. *J Clin Endocr Metab 36*: 103-107, 1973
- Lippe BM, Van Herle AJ, Lafranchi SH, et al: Reversible hypothyroidism in growth hormone-deficient children treated with human growth hormone. *J Clin Endocr Metab 40*: 612-618, 1975
- Hall R, Besser GM, Schally AV, et al: Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. *Lancet 2*: 581-584, 1973
- Siler TM, Yen SSC, Vale W, et al: Inhibition by somatostatin on the release of TSH induced in man by thyrotropin-releasing factor. *J Clin Endocr Metab 38*: 742-745, 1974
- Arimura A, Schally AV: Increase in basal and thyrotropin-releasing hormone (TRH)-stimulated secretion of thyrotropin (TSH) by passive immunization with antisera to somatostatin in rats. *Endocrinol 98*: 1069-1072, 1976
- Miyai K, Yamamoto T, Azukizawa M, et al: Serum thyroid hormones and thyrotropin in anorexia nervosa. *J Clin Endocr Metab 40*: 334-338, 1975
- 山中優和子、出村黎子、出村 博、他:神経性食欲不振症の下垂体機能。日本臨床 42: 913-920, 1984
- 末松弘行、久保木富房、和田道子、他:神経性食欲不振症の臨床像に関する集計的研究。心身医学 20: 235-242, 1980
- Mitauma T, Shenkman L, Suphavai A, et al: Hypothalamic hypothyroidism: diminished thyroidal response to thyrotropin-releasing hormone. *Am J Med Sci 265*: 315-319, 1973
- Faglia G, Ferrari C, Paracchi A, et al: Triiodothyronine response to thyrotrophin releasing hormone in patients with hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol 4*: 585-590, 1975
- Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, et al: Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocr Metab 48*: 989-998, 1979
- Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferrera M, et al: Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. *New Engl J Med 312*: 1085-1090, 1985