

《ノート》

正常妊婦および胞状奇胎患者の血中 TSH 濃度と HCG の TSH IRMA 系に及ぼす影響の検討

Serum TSH Levels in Normal Pregnant Women and Patients
with Hydatidiform Mole, and Influence of HCG
on TSH Immunoradiometric Assay

原 秀雄* 伴 良雄* 佐藤 龍次* 長倉 穂積*
九島 健二* 海原 正宏* 松崎 浩**

Hideo HARA*, Yoshio BAN*, Ryuji SATO*, Hozumi NAGAKURA*,
Kenji KUSHIMA*, Masahiro KAIHARA* and Hiroshi MATSUZAKI**

*The Third Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine

**Department of Gynecology, Showa University Fuji-gaoka Hospital

I. はじめに

正常妊娠においては、非妊娠時に比べ胎児-胎盤系からのエストロゲンの増加により Thyroxine Binding Globulin (TBG) が増加し、甲状腺機能に変化が生じることが知られている。近年、血中 Free Triiodothyronine (FT3), Free Thyroxine (FT4) の測定法の開発により、妊娠時の甲状腺機能の状態がより明らかとなった。また、高感度 TSH 濃度測定法の登場で、血中 TSH の変動、特に低濃度域での変動も明確となってきた。このたびわれわれは、妊婦および胞状奇胎患者の血中 TSH 濃度の変化について検討するとともに、さらに胞状奇胎血清を用いて Immunoradiometric assay (以下 IRMA と略)系に及ぼす影響について検討した。

II. 対象および方法

対象は、正常妊婦318例、胞状奇胎患者5例(うちパセドウ病合併例1例)、計323例である。血中 TSH 濃度の測定は IRMA による RIA-gnost TSH Ultrasensitive (以下 RIA-gnost と略), SUCROSEP TSH IRMA (以下 SUCROSEP と略), および TSH RIA BEAD II (以下 RIA BEAD と略)で行った。測定感度は、それぞれ $0.08^{1)}$, $0.1^{2)}$, $0.05^{3)}$ $\mu\text{U}/\text{ml}$ であり、また、正常範囲は、それぞれ $0.3\text{--}3.4^{1)}$, $0.27\text{--}4.5^{2)}$, $0.3\text{--}3.9^{3)}$ $\mu\text{U}/\text{ml}$ である。血中 FT4, FT3 の測定は、それぞれ Amerlex FT4 キット, Amerlex FT3 キットで、血中 Human Chorionic Gonadotropin (HCG) の測定は、ミドリ十字 HCG キットで行った。また、統計処理に際し測定感度以下のものは、測定感度として処理した。

III. 結 果

1. 妊婦の血中 TSH 濃度

318 例の妊婦の血中 TSH 濃度の測定を RIA-gnost で行った結果は Fig. 1 に、SUCROSEP で行った結果は Fig. 2 に示した。RIA-gnost での測

Key words: TSH, IRMA, HCG, Mole.

* 昭和大学医学部第三内科

** 同 藤が丘病院産婦人科

(現; 牧田病院産婦人科)

受付: 62年3月9日

最終稿受付: 62年10月28日

別刷請求先: 品川区旗の台 1-5-8 (☎ 142)

昭和大学医学部第三内科

原 秀 雄

定では、妊娠各月の平均値 \pm S.D.は、妊娠2か月 1.10 ± 0.83 (n=38), 3か月 1.04 ± 1.35 (n=37), 4か月 1.03 ± 0.90 (n=28), 5か月 1.61 ± 1.45 (n=14), 6か月 1.22 ± 0.65 (n=25), 7か月 1.12 ± 0.75 (n=51), 8か月 1.22 ± 0.83 (n=69), 9か月 1.15 ± 0.65 (n=27), 10か月 1.40 ± 1.07 (n=29) $\mu\text{U/ml}$ であり、第1期(妊娠2か月から4か月), 第2期(妊娠5か月から7か月), 第3期(妊娠8か月から10か月)のそれぞれの平均値 \pm S.D.は、 1.06 ± 1.06 , 1.23 ± 0.87 , 1.25 ± 0.86 $\mu\text{U/ml}$ でこれらの間に有意差はなかった。また、SUCROSEPでの測定では、妊娠2か月 1.45 ± 1.21 (n=38), 3か月 1.01 ± 0.93 (n=35), 4か月 1.32 ± 1.34 (n=25), 5か月 1.90 ± 1.41 (n=13), 6か月 1.25 ± 0.57 (n=25), 7か月 1.28 ± 0.73 (n=49), 8か月 1.34 ± 0.90 (n=66), 9か月 1.31 ± 0.67 (n=25), 10か月 1.49 ± 1.03 (n=28) $\mu\text{U/ml}$ であり、また、妊娠第1期, 2期, 3期の平均値 \pm S.D.は、それぞれ、

1.30 ± 1.15 , 1.36 ± 0.84 , 1.27 ± 0.89 $\mu\text{U/ml}$ で、これらの間に有意差はなかった。RIA BEADでの測定の結果は、以前に報告³⁾したように第1期, 第2期, 第3期の間に有意な差は認めなかった。また、測定感度以下を示したものは、RIA-gnostで1例, 0.3%, SUCROSEPでは、9例, 2.8%, RIA BEADでは、5例, 3.4%であった。

2. 妊婦の血中 FT4, FT3 濃度

206例の妊婦の血中 FT4 濃度の平均値 \pm S.D.は、妊娠第1期, 第2期, 第3期それぞれ, 1.29 ± 0.27 , 1.15 ± 0.27 , 1.02 ± 0.23 ng/dlであり、第1期と第2期, 第2期と第3期および第1期と第3期との間にそれぞれ有意 ($p<0.02$) な差が認められた。

また、214例の FT3 濃度の平均値 \pm S.D.は、第1期, 第2期, 第3期それぞれ, 3.92 ± 0.90 , 3.40 ± 0.66 , 3.09 ± 0.63 pg/mlであり、第1期と第2期, 第2期と第3期および第1期と第3期の間にそれ

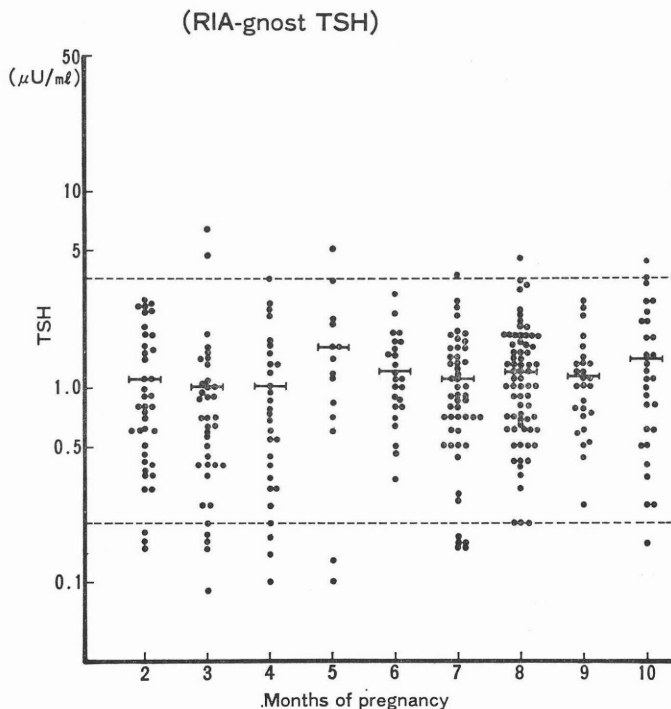


Fig. 1 Serum TSH levels during normal pregnancy in one month interval. — Mean, Normal range.

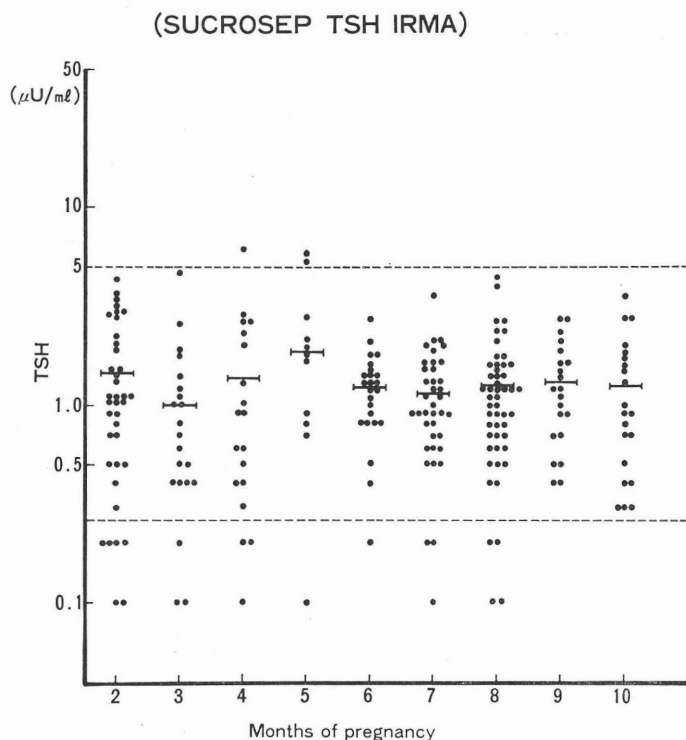


Fig. 2 Serum TSH levels during normal pregnancy in one month interval. — Mean, ----- Normal range.

それぞれ有意 ($p < 0.01$) な差が認められた。

3. 胞状奇胎患者における血中 TSH 濃度

胞状奇胎患者 5 例の子宮内容除去術前後の TSH 濃度の変化を Figs. 3, 4 に示した。Fig. 3 の RIA-gnost の測定では、胞状奇胎患者 4 例は、術前 0.08 以下から 1.7 $\mu\text{U/ml}$ 、術後 1 週 0.11 から 2.6 $\mu\text{U/ml}$ 、術後 5 週 0.74 から 2.4 $\mu\text{U/ml}$ に分布した。胞状奇胎患者 5 例のうち、1 例は術前 0.08 以下から術後 5 週 0.74 $\mu\text{U/ml}$ 、他の 1 例は術前 0.08 以下から術後 5 週 1.7 $\mu\text{U/ml}$ 、およびバセドウ病合併胞状奇胎患者 1 例では、術前 3.6 から術後 1 週 15.9 $\mu\text{U/ml}$ と 3 例で明らかな増加がみられ、他の胞状奇胎患者 2 例では著明な変化を認めなかった。しかし、術後 1 週ではいずれの患者も術前に比べ高い値を示した。また、Fig. 4 の SUCROSEP, RIA BEAD での測定でも同様の傾向を示した。

4. 胞状奇胎患者における血中 HCG 濃度

胞状奇胎患者 5 例の血中 HCG 濃度を Fig. 5 に示す。HCG 濃度は、子宮内容除去術前 23,000 から 340,000 mIU/ml であり、術後 1 週、5 週ではそれぞれ、1,100 から 9,600、12 から 60 mIU/ml に分布した。

5. 胞状奇胎患者の血中 FT4 濃度

胞状奇胎患者の血中 FT4 濃度を Fig. 6 に示す。図のごとく、手術により明らかな FT4 の変動は認められなかった。

6. 胞状奇胎患者血清の希釈試験

HCG 濃度 55,000, 50,000, 34,000, 23,000, 3,400 mIU/ml の血清をリン酸緩衝液で 10 倍、100 倍と希釈した場合の TSH 濃度を Figs. 7, 8 に示す。図のように RIA-gnost, SUCROSEP, RIA BEAD での測定では、測定感度以下を示した 1 検体以外、いずれもほぼ直線性を有した。

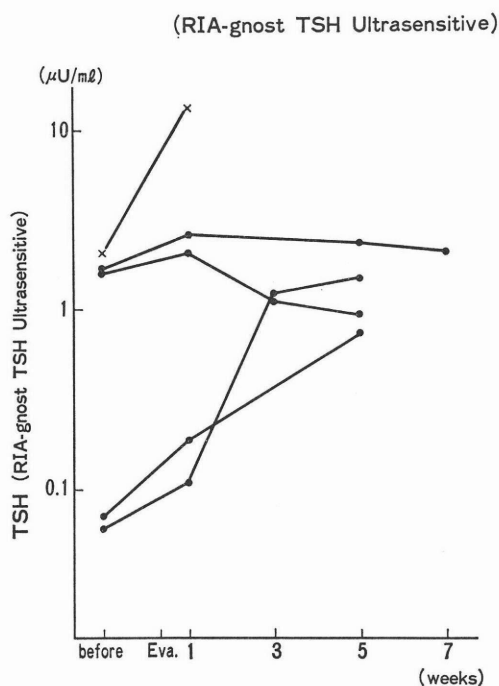


Fig. 3 Serum TSH levels before and after evacuation in patients with hydatidiform mole. ×—× Patient with hydatidiform mole associated with Graves' disease.

7. RIA-gnost チューブ処理前後の TSH, HCG 濃度

HCG 濃度 4,300, 340, 270 mIU/ml の血清を抗 TSH β -subunit 抗体を塗布した RIA-gnost のチューブに入れ, 60分インキュベーションして処理した血清の TSH, HCG 濃度を比較した結果は Fig. 9 に示すごとくで, 処理前後で HCG 濃度に変化は認めず, また, TSH 濃度は処理後測定感度以下を示した。

IV. 考 察

妊娠時には, 視床下部・下垂体・甲状腺機構のほかに新たに胎盤という存在が生じ, エストロゲンにより血中 TBG が増加し甲状腺機能に変化が生じる。

今回われわれは, 妊娠各期における TSH の変化を高感度 TSH 濃度測定法である IRMA で測定し, さらに HCG の測定系への影響を胎状奇胎患者の血清を用いて検討した。

妊娠時血中遊離甲状腺ホルモンは, これまでの報告^{4,5)} のように, 妊娠の経過とともに有意に低値を示した。一方, 血中 TSH 濃度の変動に関し

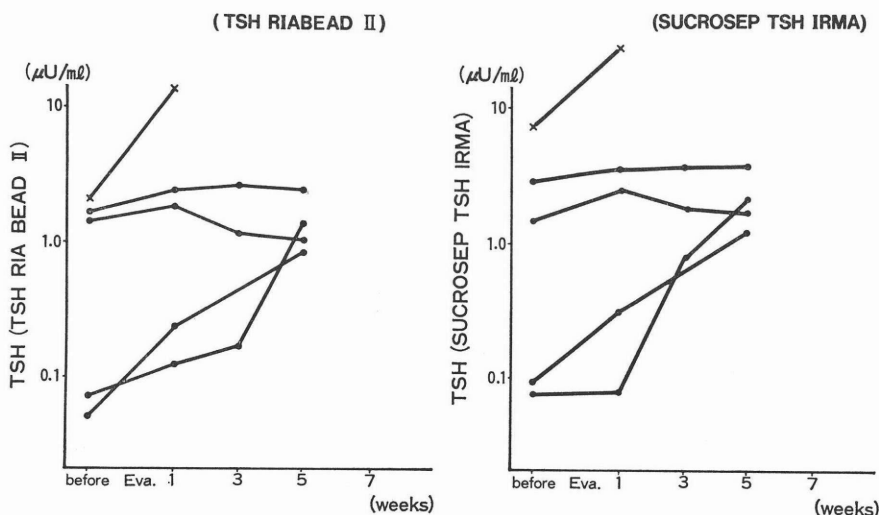


Fig. 4 Serum TSH levels before and after evacuation in patients with hydatidiform mole. Right: SUCROSEP TSH IRMA, Left: TSH RIA BEAD II. ×—× Patient with hydatidiform mole associated with Graves' disease.

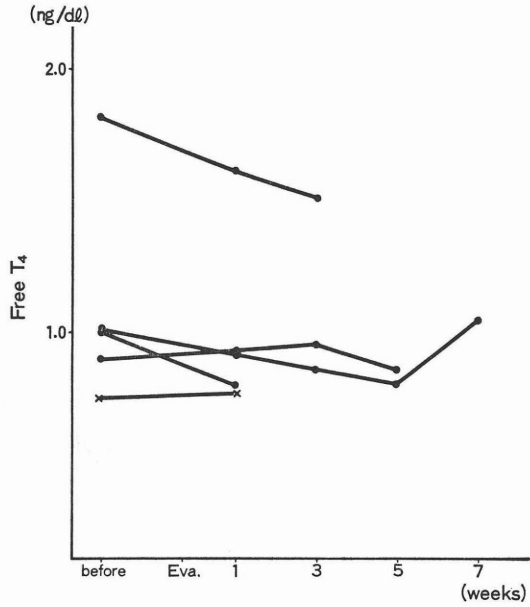
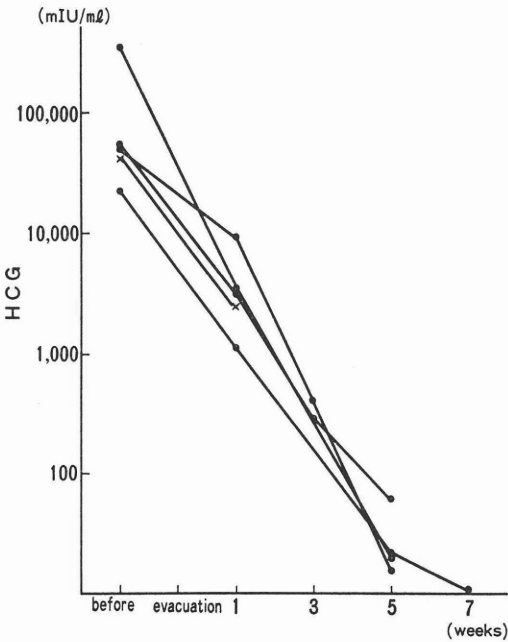


Fig. 5 Serum HCG levels before and after evacuation in patients with hydatidiform mole.

Fig. 6 Serum Free T₄ levels before and after evacuation in patients with hydatidiform mole.

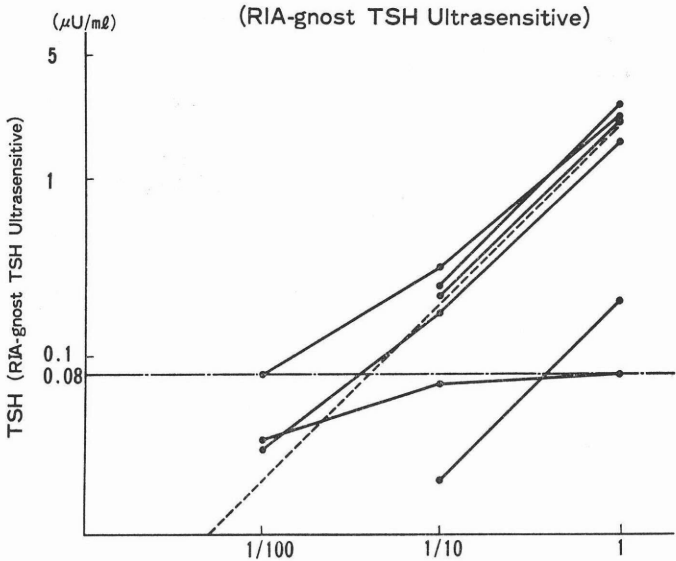


Fig. 7 Dilution test using serum of high HCG levels (RIA-gnost TSH Ultrasensitive).
— • — Minimum detectable level.

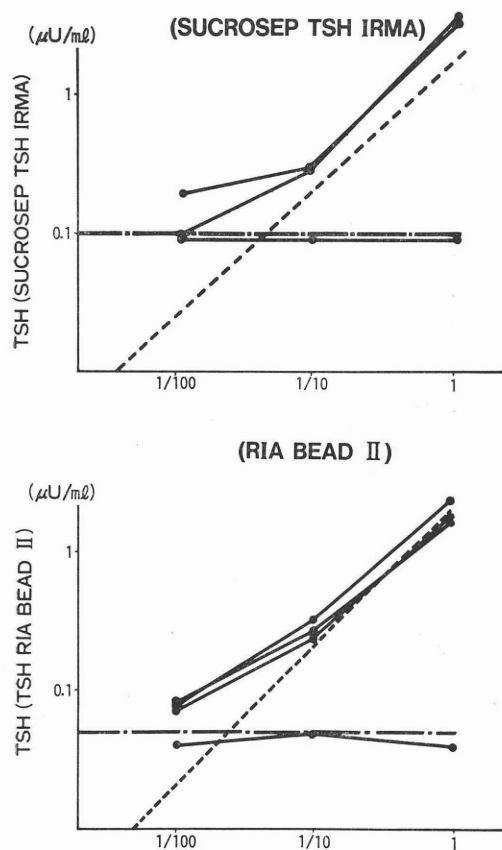


Fig. 8 Dilution test using serum of high HCG levels (Top: SUCROSEP TSH IRMA, Bottom: TSH RIA BEAD II). —•— Minimum detectable level.

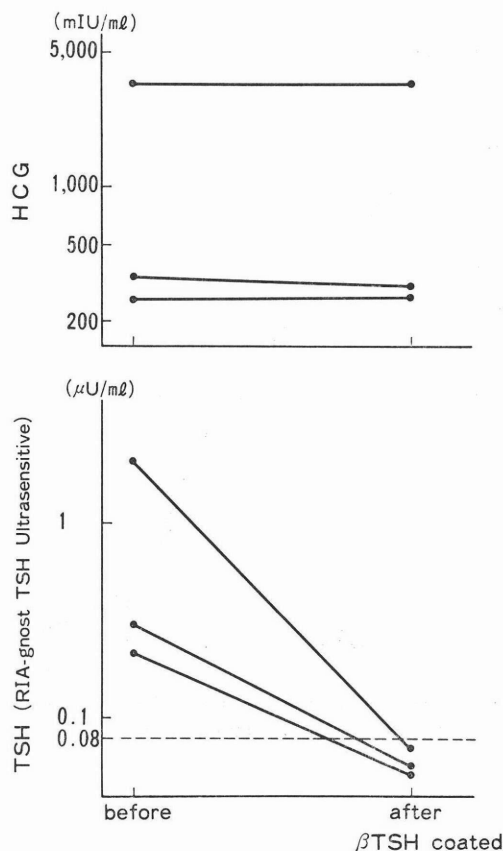


Fig. 9 Serum HCG and TSH levels before and after treatment with RIA-gnost tubes which were coated with antibody to TSH β -subunit. ----- Minimum detectable level.

ては、Radioimmunoassay (RIA) での測定法では、血中 TSH 濃度が低値を示すというもの^{6,7)}、高値を示すというもの^{8~10)}、不変というもの^{11,12)}と一定した報告はなく、RIA 法では HCG との交差性の問題が生じ、その測定値の信頼性には疑問があった。最近の TSH IRMA による測定で、網野¹³⁾は、妊娠初期血中 TSH 濃度は非妊娠女性に比べ有意に低値を示したと報告しているが、われわれの行った結果では、RIA-gnost, SUCROSEP, RIA BEAD³⁾による測定ではいずれも、妊娠の経過とともに低値傾向を示したものの有意な変化は認められなかった。しかし、妊婦血清をこの3法で測定した場合、網野¹³⁾のごとく、測定感度以

下を示した例が、RIA-gnost で 1 例、SUCROSEP で 9 例、RIA BEAD で 5 例と健常者には認めなかったものがみられ、HCG もしくは、Human Chorionic Thyrotropin (HCT) などの胎盤からの蛋白ホルモンの影響が考えられた。

網野¹³⁾は、HCG の測定系への影響を種々の TSH 濃度の血清に HCG を加えて検討し報告しているが、われわれは、血中 HCG 高値を示す胎状奇胎血清の TSH IRMA に及ぼす影響を検討した。胎状奇胎患者においては、子宮内容除去術前後で、血中 HCG 濃度は明らかに低値となったが、血中 TSH 濃度の増加を認めたものは 5 例中 3 例であった。HCG の測定系への影響を見るために、

胎状奇胎患者血清を希釈し TSH 濃度を測定したところ、その希釈曲線はほぼ直線性を有し、また、TSH β -subunit を RIA-gnost チューブで処理し、TSH を除去した血清が、処理前と比べ HCG 濃度に変化がなかったことより、TSH IRMA への HCG による影響はないものと考えられた。胎状奇胎患者においては、甲状腺機能が亢進することがある^{11,14~16)}といわれ、その原因として胎盤からの HCG⁶⁾のほかに HCT^{17,18)}、Human Mole Thyrotropin¹⁹⁾の存在も指摘され、今回検討した半数の患者で術後血中 TSH 濃度が上昇したことは、HCG 以外の刺激物質の存在が示唆された。また、妊娠時、下垂体をはじめとする末梢組織の甲状腺ホルモンに対する感受性の変化も考えられるが、妊娠時の TRH 負荷試験では非妊娠時とほぼ同様の変化を示す^{10,20)}という報告もあり、今後胎状奇胎患者、特に感度以下の低値を示した患者での TRH 負荷後の TSH IRMA による評価によってさらに明らかにする必要があると考えられた。

V. 結 語

TSH IRMA により妊婦、および胎状奇胎患者の血中 TSH 濃度について、HCG の影響を加えて検討した結果は、以下のごとくである。

1. 妊娠による明らかな TSH 濃度の変化は認められなかった。
2. 測定法により、妊婦の 0.3 から 3.4% に明らかな低値を示すものがみられた。
3. 胎状奇胎患者においては、子宮内容除去術後血中 TSH 濃度は半数の患者で明らかに上昇した。
4. HCG の TSH IRMA への影響は考えにくく、胎盤よりの甲状腺刺激物質の存在が示唆された。

以上より TSH IRMA は妊婦および胎状奇胎患者においても有用であると結論された。

稿を終えるにあたり、ご校閲いただいた昭和大学医学部第三内科教授新谷博一先生に深謝します。

文 献

- 1) 原 秀雄, 伴 良雄, 長倉穂積, 他: 高感度 TSH 濃度測定法 (RIA-gnost TSH Ultrasensitive) の基礎的ならびに臨床的検討. 核医学 **23**: 1647-1655, 1986
- 2) 原 秀雄, 伴 良雄, 長倉穂積, 他: SUCROSEP TSH IRMA の基礎的ならびに臨床的検討. 核医学 **23**: 1765-1771, 1986
- 3) 原 秀雄, 伴 良雄, 長倉穂積, 他: 高感度測定法: TSH RIABEAD II による血中 TSH 濃度測定法の基礎的ならびに臨床的検討. ホルモンと臨床 **34**: 1179-1183, 1986
- 4) 井上 健, 坂巻隆男, 長谷川真, 他: 妊娠時における甲状腺機能. ホルモンと臨床 **33** (増刊号): 173-188, 1985
- 5) 伴 良雄, 沖 卓史, 長谷川真, 他: Radioimmunoassay による血中 Free Thyroxine 測定法——Amerlex F-T4 RIA キットの基礎的ならびに臨床的検討——. 医学と薬学 **6**: 1003-1010, 1981
- 6) Rudorff K-H, Herrmann J, Dietrich T, et al: Schilddrüsenparameter unter dem Einfluss von Östrogenen. Med Klin **73**: 1109-1113, 1978
- 7) Yamamoto T, Amino N, Tanizawa O, et al: Longitudinal Study of Serum Thyroid Hormones, Chorionic Gonadotropin and Thyrotropin during and after Normal Pregnancy. Clin Endocr **10**: 459-468, 1979
- 8) Malkasian GD, Mayberry WE: Serum total and free thyroxine and thyrotropin (TSH) in normal and pregnant women, neonates and women receiving progestogens. Am J Obstet Gynecol **103**: 322-327, 1969
- 9) Lemarchand-Beraud TH, Vanotti A: Relationship between blood thyrotropin level, protein bound iodine and free thyroxine concentration in man under physiological conditions. Acta Endocr **60**: 315-320, 1969
- 10) Kannan V, Sinha MK, Devi PK: Plasma Thyrotropin and Its Response to Thyrotropin Releasing Hormone in Normal Pregnancy. Obstet Gynecol **42**: 547-549, 1973
- 11) Odell WD, Wilber JF, Utiger RD: Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. Recent Prog Horm Res **23**: 47-85, 1967
- 12) 中村 章: 妊娠時の甲状腺機能と絨毛性サイロトロピン (hCT) の意義に関する研究. 日内分泌誌 **53**: 929-944, 1977
- 13) 網野信行, 青笹美恵子, 玉置治夫, 他: 高感度イムノラジオメトリックアッセイによる血中 TSH の測定——基礎検討と臨床応用——. ホルモンと臨床 **34**: 345-350, 1986
- 14) Odell WD, Hertz R, Lipsett MB, et al: Endocrine

- aspects of trophoblastic neoplasms. *Clin Obstet Gynecol* **10**: 290-302, 1967
- 15) Kristoffersen K, Jogensen SF: A case of hydatidiform mole with severe preeclampsia and severe disturbances in thyroid function. *Acta Obstet Gynecol Scand* **49**: 119-123, 1970
- 16) Kenimer JG, Hershman JM, Higgins HP: The Thyrotropin in Hydatidiform Mole is Human Chorionic Gonadotropin. *Clin Endocr* **40**: 482-491, 1975
- 17) Hershman JM, Starnes WR: Placental content and characterisation of human chorionic thyrotropin. *J Clin Endocr* **32**: 52-58, 1971
- 18) Tojo S, Kanazawa S, Nakamura A, et al: Human Chorionic TSH (hCTSH, hCT) during Normal or Molar Pregnancy. *Endocrinol Japon* **20**: 505-516, 1973
- 19) Hershman JM, Starnes WR: Extraction and characterisation of a thyrotropic material from the human placenta. *J Clin Invest* **48**: 923-929, 1969
- 20) Hershman JM, Kojima A, Friesen HG: Effect of Thyrotropin-Releasing Hormone on Human Pituitary Thyrotropin, Prolactin, Placental Lactogen, and Chorionic Thyrotropin. *J Clin Endocr* **36**: 497-501, 1973