Clinical and Experimental Studies on Thyroid Stimulating Hormone

I. Bioassay for Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Based upon Inorganic Radioiodine Uptake and Release of Surviving Bovine Thyroid Slices

By

Itaru NAGATA

First Division, Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Kyoto University
(Director : Professor G. Wakisaka, M.D.)

A new technique for the quantitative determination of TSH, based on the measurement of the hormone in stimulating thyroidal uptake and release of inorganic radioiodine, was further investigated using surviving bovine thyroid slices in vitro. The results were as follows :

1) TSH, added in vitro, stimulated the uptake and decreased the release of inorganic iodine by the slices.

2) According to the results of the chromatographic separation, the radioactivity discharged into the medium after the release experiment was not of hormonal radioiodine but of inorganic.

3) In the uptake experiment, when TSH and radioiodine were added simultaneously, no usefull TSH dose-response proportionality was obtained. There were statistically significant differences in the radioiodine uptake among 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} and 10^{-1} JSu/ml of TSH when the thyroid slices were incubated with TSH for 4 hours prior to the addition of radioiodine. However the reproductivity of these relationships was very poor.

4) In the release experiment, statistically significant linearity and differences were observed over the range from 10^{-5} to 10^{-2} JSu/ml of TSH, but there was a great variation in the TSH dose-response curve and the mean λ value was 0.68, being higher than that obtained by any other recent techniques.

5) For the purpose to increase the slope of the dose-response curve and augment the precision in the release experiment developed by Bakke et al., the author has made some improvements on their method, and obtained satisfactory outcomes for the most part. This procedure seems to offer a fairly convenient and sensitive technique for the assay of TSH; with a mean λ of 0.34, as precise as that obtained by current methods.

6) 1 USP unit was estimated to be equivalent approximately to 10 JS units by the improved release experiment applied to the 4 or 6 point method.

Clinical and Experimental Studies on Thyroid Stimulating Hormone

II. Assay of Thyrotrophin in Human Serum under Normal and Endocrinopathic Conditions

By

Itaru NAGATA

(First Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University)

(Director : Professor G. Wakisaka, M.D.)

A modified assay technique for thyrotrophin (TSH) based on the release of inorganic radioiodine by bovine thyroid tissue slices in vitro was designed for its clinical application and was used in titrations of serum TSH levels in various disorders.

In normal adults, the mean serum TSH level was 1.82 ± 1.38 (standard deviation) milli JSU/ml in 15 males in the 2nd~4th decades, 0.89 ± 0.54 milli JSU/ml in 5 males above the 5th decade, and 1.91 ± 1.49 milli JSU/ml in 21 females in the 2nd and 3rd decades. The confidence limit ($P=0.05$) of serum TSH level in 41 normal adults was 2.2~1.3 milli JSU/ml, and its seasonal changes was estimated.

In simple goiters, the serum TSH level in PAS induced- and endemic diffuse goiter was rather high, but in cystic or nodular type it was normal or partially low. In these euthyroid patients, a negative correlation between the TSH level and the PBI value in serum was observed.

In primary hypothyroidism, the serum TSH level was markedly elevated. On the contrary, in secondary hypothyroidism it was extraordinarily decreased or beyond measure.

In hyperthyroid patients, the serum TSH level varied from less than 0.1 to more than 10 milli JSU/ml, its mean value was in upper part of the normal range, and abnormally high or low levels of TSH in serum were observed not only in the group with exophthalmos but also in the group without exophthalmos, whereas the former showed somewhat high level of TSH in serum on the average. Two euthyroid patients without goiter but with marked exophthalmos did not differ from normals in their serum TSH levels. In the group of hyperthyroidism, in which the thyroidal radioiodine uptake curve showed the "descending type", exophthalmos was more frequently observed and the serum TSH level tended to be higher than that of the group showing the "ascending type" of the thyroidal radioiodine uptake curve. The serum TSH level in hyperthyroidism was more correlated with the 6-hour thyroidal radioiodine uptake rate than with the serum PBI value but the level of significance was low in both cases.

The change of TSH level in serum after the administration of 100~150 JS unit of Pretiron was estimated in some thyroid disorders.

The amount of TSH in several hypophyseal, adrenal and other endocrine-, and other diseases was more or less decreased. In a group of peptic ulcer and intestinal dyskinesia, a correlation between the serum TSH level and the free 17-OHCS excreted in urine was observed to some extent.

The effect of thyroid hormone, vasopressin, ACTH, adrenocortical steroid and some goitrogens on the TSH activity in serum was also investigated in some clinical cases.

Clinical significance of the obtained results are discussed.

甲状腺刺激ホルモン (TSH) に関する臨床的 並びに実験的研究

第1報 牛甲状腺薄片の I^{131} 摂取並びに放出による TSH 測定法

京都大学医学部内科第一講座 (指導 脇坂教授)

永 田 格

緒 言

脳下垂体前葉が甲状腺と密接な関係を有することは、Niépce⁷⁹⁾ (1851年) の報告以来周知の事実である。脳下垂体前葉に甲状腺賦活物質の存在することが Smith et al⁸⁷⁾ (1922年) によりはじめて見出され、甲状腺刺激ホルモン (TSH) として Loeb et al⁷³⁾ (1929年) によつて濃縮分離されてから斯界に於ける研究の進歩²⁹⁾⁷⁹⁻⁸¹⁾⁸⁸⁾には見るべきものがあるが、その詳細に就いては未だ不明な点が多い。近年に至つて更に上位の中枢として視床下部が⁵⁷⁾⁸⁸⁾、下垂体については甲状腺に対して演ずる役割に就いても種々論ぜられるようになった。

target gland としての甲状腺の機能に及ぼす TSH の影響或は各種甲状腺疾患に於ける病態生理を解明するに際しては、相互に関連するこれら上位諸中枢の意義を明らかにする必要のあることは云う迄もなく、その手段の一つとして体液中に於ける TSH の動態を知ることが極めて重要であると考えられる。

TSH の測定法に関しては、Junkmann & Schoeller⁶⁴⁾ (1932年) がその単位を制定して以来多数の報告があり、本邦に於いても既に幾つかの綜説¹⁾⁻¹⁰⁾に紹介されているが、臨床に應用されたのはその一部のみで、未だ一般に承認されるには至らず、更に感度の高い正確且つ簡便なる方法の望まれているのが現況である。

著者は1956年 Bakke et al⁹²⁾ の報告せる牛甲状腺薄片の I^{131} 集積能に及ぼす TSH の影響に就いて吟味すると共に、この機序を応用することにより、血中の微量 TSH 測定を可能ならしめるべく実験的検討を重ねた。茲にその成績の概要を報告する。

実験材料並びに方法

健常なる4才去勢牛を主として採り、屠殺後20分以内にその甲状腺を採取して medium (後述) に浸して、約4°Cに保持しながら研究室に持ち帰り、被膜・結合織・脂肪組織等を可及的分離した後直ちに組織の辺縁を避けた中央部の均一な部分より西洋剃刀を用いて free hand で厚さ約0.5 mm の slice を作製した。slice は、附着せる血液その他を除去するために繰返して洗滌し、hydration による組織重量の増加を考慮して約20分間4°Cに冷却せる medium 中に放置してから手早く torsion balance で秤量して重量100mg均一の slice にした。

medium には Krebs-Ringer 氏液を stock solution からその都度調製し、phosphate buffer により pH 7.4 として使用した。後述の検討の結果、medium には carrier として沃度の終末濃度が 10 μ g/dl になる如く沃度加里を添加し、又沃度の有機合成を阻止するために mercazole (1-methyl-2-mercaptoimidazole 中外製薬製) を終末濃度が 1 mg/dl となる如く含有せしめた。

radioisotope tracer としては Na I^{131} (carrier free) を使用し、組織への影響⁵⁰⁾を考慮して濃度0.1 μ c/ml 以下で用いた。

Standard としての TSH 製剤には、ドイツシーリング製 Pretiron を添附せる生理的食塩水でその都度溶解して氷室に凍結保存し、少なくとも4日以内に使用した。その 1 Ms単位は 1 Junkmann-Schoeller

単位 (JSu) に相当するので、以下すべて JSu で表すこととする。

Shaking incubation には26ヶの容器を同時に振盪出来る如く改裝した Warburg 検圧計を用い、incubate の温度は38°C、振盪周期は毎分60回を通常とした。容器内ガス腔は、はじめ酸素95%、炭酸ガス5%の混合ガスで置換したが、その必要なことを確かめてのちガス交換を省略した。

放射能測定には通常島津製 well type scintillation counter (Crystal NaI $1\frac{3}{4}'' \times 2''$ ϕ , DI 型 super scaler) を使用し、その性能及び資料の計測率 (毎分計測数) より、標準計測誤差が常に1%以下に止る如く測定時間 (通常2分) を定めた。

Experimental

(A) Materials

fresh bovine thyroid slice : 100mg weight,
0.5mm thick. Krebs-Ringer phosphate :
pH7.4, Mercazole, KI.

(B) Methods

実験は、 I^{131} を含有する medium 中で slice を incubate して medium 中の I^{131} を摂取せしめる摂取実験と、 I^{131} を摂取せる slice を更に incubate して I^{131} を含まぬ medium 中に放出させる放出実験とに分つ。

1) 摂取実験

slice 重量に対する I^{131} 含有 medium の容量を常に一定の比率 (通常 100mg に付き 4 ml) とし、一定時間 (通常 1 時間) incubate して後直ちに medium を約 4°C に冷却してから slice を除いて遠心沈澱し、その上澄の一定量 (通常 1 ml) の γ 線計測を行い、次式により I^{131} 摂取率を算定した。

$$\text{I}^{131} \text{ 摂取率} = \frac{M_0 - M_1}{M_0 - b} \times 100$$

M_0 : incubation 前の medium 1ml の count (back ground を含む)

M_1 : 1 時間 incubation 後の medium 1ml の count (back ground を含む)

b : beak ground

2) 放出実験

I^{131} を摂取せしめた slice は、その表面に附着せる I^{131} を除去するために濾紙で水分を

拭い去り、 I^{131} を含まぬ medium 300ml 中で数秒間洗滌することを3回連続繰返して後、再び濾紙で十分その水分を除去してから I^{131} を含まぬ一定量の medium (通常 4 ml) へ移し、更に一定時間 (通常 4 時間) incubate して同様の操作の後、次式によつて I^{131} 放出率を算出した。

$$\text{I}^{131} \text{ 放出率} = \frac{M_2 - b}{M_0 - M_1}$$

M_2 : 放出実験 (medium 4ml) 後に於ける medium 1 定量 (1 ml) の count (back ground を含む)

両実験を通じ放射能の回収率を各々 slice 10ヶを充当して検するに、摂取実験に於ては 96~104%、放出実験に於ては 92~105%の回収率を得た。

実験計画は、すべて推計学的考察を按配して Gaddum⁵²⁾ に準じて行つた。slice は同一実験に於いては同一の組織より作製し、一点に4~6ヶの slice を充当した。又 TSH の濃度は常に等間隔として対数に目盛つた。有意性の検定は、Smirnov⁵³⁾ による棄却検定実施の後に F 検定を行い⁴¹⁾ ($P=0.05$)、検量曲線に於ける直線性の検定は相関分析法⁴¹⁾ に準じて行つた。TSH 当量の測定は、Gaddum⁵²⁾ に準じて $\approx 1 \times 2''$ 又は

* $1 \times 3''$ assay 法により行い, index of precision λ を算出した.

実験成績

1. 牛甲状腺 slice の I^{131} 摂取並びに放出に及ぼす各種実験的要約の検討

1) incubation に於ける振盪の周期

摂取実験に於いて, 振盪しながら incubate せる場合と, 静止のまま incubate せる場合との I^{131} 摂取率を比較すれば, 前者は常に後者の2倍以上の I^{131} 摂取率 (1時間) を示し, よつて振盪の不可欠なることを知った. 振盪周期毎分60回の場合と毎分120回の場合とを比較したが, I^{131} 摂取率に有意の差を認めなかつたので, 振盪の回数は通常毎分60回とした.

Fig. 1 The effect of temperature on radioiodide uptake.
a total of 30 slices.

2) incubation に於ける温度

Warburg 装置 2 台を用い, 一方を常に 38°C として 1 時間摂取率を比較し, 40°C 前後に於いて最高値を得た (図 1) .

3) slice の aging

通常の実験に於いては屠殺後 slice を作製して incubate を始めるまでに約 3 時間を経過する.

この間 slice は操作中を除いては約 4°C に保たれ, 乾燥から防がれているが, 更に之を 1 時間延長しても I^{131} 摂取率に有意の低下を認めなかつた.

4) medium の pH

図 2) の如く pH 7.4 前後の medium に於いて最高の摂取率を得た. Krebs-Ringer 氏液はアルカリ側に傾くにしたいが, 特に夏期に於いては, Ca の析出を来し白濁する. よつて加える CaCl_2 の量を常に 1/2 に減量して之を避けた. その為の摂取率の変化は認められなかつた.

5) medium の容量

slice 重量 (100mg) に対する medium 容量 (V)

の比率を種々変化せしめて incubate し, 1 時間 I^{131} 摂取率 (U) との関係を失対数値に換算して図示すれば, 図 3) の如く直線関係が成立し, $U \cdot V = C$ の関係が認められる. これは slice 重量に対し medium の容量を一定にする必要のあることを示す. 1 ケの牛甲状腺より作製し得る slice の数 (通常 26 ケ) とその大きさ, フラスコの容量及び incubation の時間 (1 時間を通常とする) を考慮して適当なる摂取率を得る為, 以後 slice 100mg につき medium 4ml として実験を行つた.

6) incubation の時間

摂取実験に於いては 1 時間摂取率を至適ならしめる如く上記の条件を選らんだものであるから摂取実験に於ける incubation は通常 1 時間とした.

放出実験に於いて, I^{131} の放出は TSH を作用せしめることにより抑制されて対照より低値を示す. 而してその値は incubation 開始後約 4 時間以降は一定値となり対照との差も変わらない. よつて放出実験に於ける incubation 時間は 4 時間とした (図 4) .

7) medium に添加する Carrier 量

Carrier として medium に加える沃度加里が slice の I^{131} 摂取に及ぼす影響は, 図 5) の如くその沃度濃度 $100\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下では抑制を示さず一定であるが, $1000\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上になると著明なる抑制を示す.

放出実験に於いても $100\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の濃度では殆んど影響を認めず, 一定の放出率を示す (図 6) . TSH

Fig. 3 The effect of medium volume on radioiodine uptake a total of 39 slices.

Fig. 4 Time study of radioiodine release a total of 60 slices.

Fig. 2 The effect of medium-pH on radioiodine uptake a total of 30 slices.

Fig. 5 Percent uptake from medium containing various concentrations of carrieriodide a total of 39 slices

10^{-3} Js u/ml を作用せしめる時は、 I^{131} 放出は抑制され所謂 TSH 効果が認められる。而してその効果も沃度濃度 $100\mu\text{g/dl}$ 以下では充分発現されるが、図6)の如く $100\mu\text{g/dl}$ 以上では TSH 効果も漸減するようである。よつて medium に加える沃度加里は沃度の終末濃度 $10\mu\text{g/dl}$ 前後 (通常摂取実験は $10\mu\text{g/dl}$ 、放出実験は $100\mu\text{g/dl}$) とした。この量では Jefferies⁽²⁰⁾ Goldsmith et al⁽¹⁴⁾ の指摘する如き沃度による TSH の中和という危惧は全くないと考えられる。

8) medium に添加する mercazole の濃度

Fig. 6 Effect of medium iodide concentration in release experiment a total of 52 slices.

Fig. 7 Percent uptake & release of I^{131} incubated with various concentrations of mercazole a total of 90 slices.

図7) に於いて点線で示される如く slice の I^{131} 摂取率は mercazole 濃度 $5 \mu\text{g/dl}$ にて既に著明に低下する。

mercazole 1mg/dl を medium に加えて incubate すれば, I^{131} 摂取率は incubation 開始直後より既に対照にくらべて明らかに低値を示す(図8)。

なお対照として肝組織より作製した slice を以つて同様に試みたが I^{131} 摂取は認められず, 従つて mercazole の影響は見出せなかつた(図8)。

図7) に於いて実線で示される如く, slice の I^{131} 放出率も mercazole $5 \mu\text{g/dl}$ の濃度で既に有機合成が

Fig. 8 The effect of mercazole on I^{131} uptake of thyroid and liver-slices

Fig. 9 The effect of mercazole on TSH doseresponse relationship in I^{131} release experiment a total of 60 slices

抑制されるためか明らかに増大する。又 I^{131} 放出率に於いて見られる TSH 効果は、merazole の添加によつて図9) に示される如く、mercazone を添加せざる場合よりも dose-response curve の勾配が急峻となる結果更に顕著に表わされる。故に mercazone を加えることは必要であり、その濃度は 1 mg/dl 程度で充分であるといえよう。

II TSH 測定法への応用の可能性に就いて

1) 摂取実験に於ける TSH 効果

牛甲状腺 slice の I^{131} 摂取作用は、TSH によつて促進される。著者は I^{131} を含む medium の TSH 濃度を 10^{-1} , 10^{-3} , 及び 0 JSu/ml とし、slice 重量 100mg に対し medium 容量を 4 ml として時間的に夫々の摂取率を比較した (図10)。

A comparison of uptake vs. release experiments
Table 1. a)

TSH JSu/ml	%uptake $\pm$ S.D.	P
0	48.5 $\pm$ 3.6	n.s.
10^{-3}	54.3 $\pm$ 6.8	
10^{-1}	56.8 $\pm$ 4.9	n.s.

1 hour incubation,
4 ml of medium,
100mg of tissue,
6 beakers per datum.

同一の incubation 時間に於いては、図10) の如く TSH 濃度の異なる程その I^{131} 摂取率は高値を示すが、incubation 時間の長短に拘らず TSH 効果は判然とせず。TSH 濃度差に対応する I^{131} 摂取率に有意の差を認めなかつた (表1, a)。

次に著者は、TSH がその作用を発揮するまでに約2時間を要すると言う Brown Grant et al.⁴¹⁾ 及び Bottari³⁸⁾ の報告を考慮し、TSH 及び I^{131} を同時に添加する代りに、予め TSH を作用させて後 I^{131} 摂取を行つた。先ず medium に於ける TSH 濃度を 10^{-1} , 10^{-2} 及び 10^{-3} JSu/ml とし、2, 3, 4 及

Fig. 10 A time study of radioiodine uptake in various concentrations of TSH

Fig. 11 The effect of incubation period with TSH prior to I^{131} uptake

び5時間 incubate した後 I^{131} を含む medium に移して1時間更に incubate し、TSH 作用時間が I^{131} 摂取率に及ぼす影響を検討すると、図11)の如く、約4時間 preincubate した場合に dose-response curve の勾配が最大となることを認めた。而してその場合 TSH $10^{-1} \sim 10^{-4}$ JSu/ml の範囲に於いて推計学上有意の直線関係が認められた(図12, 表1b)。しかしながら摂取実験に於いては、同一組織より作製し同一

Fig. 12 TSH dose-response relationship in I^{131} uptake previously incubated with TSH containing medium
a total of 26 slices

A comparison of uptake vs. release experiment
Table 1. b)

TSH JSU/ml	%uptake ± S.D.	P
0	42.1 ± 4.5	n.s
10^{-5}	42.4 ± 3.9	
10^{-4}	44.8 ± 3.7	
10^{-3}	51.3 ± 3.4	<0.05
10^{-2}	56.0 ± 3.6	<0.05
10^{-1}	62.4 ± 3.7	<0.05

4ml. of medium/100mg of tissue,
4hr. perincubation with TSH,
1hr. uptake,
4 beakers per datum.

件で incubate した slice の間にあつても I^{131} 摂取率には可成りの変動があり、組織を異にせる場合1時間摂取率は8%以下より80%以上に及ぶ差異があつてその変動は甚だしく、有意の直線関係の得られぬ場合がむしろ多いことをその後に於ける検討によつて認めた。

2) 放出実験に於ける TSH 効果

Bakke et al²²⁾. に準じ slice 100 mg につき I^{131} 含有 medium 4ml を用い、1時間 incubate して I^{131} を摂取せしめ、続いて TSH を含む medium (I^{131} を含まず) 4 ml の中で更に4時間 incubate して I^{131} を放出せしめた場合、摂取 I^{131} に対

する放出率と TSH 濃度の対数値との間には、TSH 濃度 $10^{-2} \sim 10^{-5}$ JSu/ml の範囲に於いて推計学上有意の直線関係が認められた(図13, 表1c)。

A comparison of uptake vs. release experiments
Table 1. c)

TSH JSU/ml	%release $\pm$ S.D.	P
0	49.1 $\pm$ 3.9	n.s
10 ⁻⁵	48.8 $\pm$ 4.0	
10 ⁻⁴	42.0 $\pm$ 3.7	<0.05
10 ⁻³	37.3 $\pm$ 2.7	<0.05
10 ⁻²	32.6 $\pm$ 2.8	<0.05
10 ⁻¹	31.9 $\pm$ 3.1	n.s

4ml of medium/100mg of tissue,
1hr. loading,
4hr. release,
4 beakers per datum.

index λ の値は一般に高値を示した (表 2 A) .

即ち TSH は in vitro に於いて甲状腺組織の I^{131} 蓄積ないしは保持能を増進し, 結果として medium 中への放出を抑制するものと考えられる.

本実験に於ける放出率の動揺は, 同一組織より作製せる slice の間では摂取実験に於ける摂取率の動揺に比べて少なく, dose-response の再現性に於いても優れており, 実用の可能性が多分に考えられる. しかしながらその dose-response の動揺が年間を通じて認められ, とくに気温の上昇する夏期に於いては, その勾配が緩徐となり, 全く平坦化する場合があります, 而してその precision

Fig. 13 Typical dose-response curve obtained with "Pretiron" TSH

著者は放出実験に就いて検討を重ねた結果, 本法に於ける λ 値を小ならしめるには, その dose-response curve の勾配を急峻ならしめる以外に方法がないと云う結論に達し, 次の如く本法を改めた. 即ち I^{131} 摂取は slice 100mg に対して medium 量を 4 ml として同様に行い, 1 時間 incubate した後その medium 1ml を計測して摂取値を算定, 次いで放出実験に於いては, medium 量を 3 ml に減量して 4 時間 incubate した後, その medium 2 ml を計測し, 次の如く放出率指数を算出した.

$$\text{放出率指数} = \frac{M_0 - b}{M_0 - M_1} \times 100$$

M_0 : incubation 前の medium 1ml の count (back ground を含む)

M_1 : 1 時間 incubation 後の medium 1ml の count (back ground を含む)

M₃: medium 3ml に於いて4時間放出後の medium 2ml の count (back ground を含む)

b: back ground

斯く改めることによつて、図14. の如く dose-respons curve の勾配は大となり、その多少の変動にも拘らず λ 値を低値に止らしめることが出来た (表1, d 及び 表2, B).

A comparison of uptake vs. release experiments
Table 1. d)

TSH JSU/ml	%release $\pm$ S.D.	P	
0	94.9 $\pm$ 4.2	n.s	b = 10.5
10 ⁻⁵	92.9 $\pm$ 4.0		s = 3.6
10 ⁻⁴	86.7 $\pm$ 3.6	<0.05	$\lambda = 0.34$
10 ⁻³	74.1 $\pm$ 2.9	<0.05	
10 ⁻²	61.4 $\pm$ 3.8	<0.05	
10 ⁻¹	61.2 $\pm$ 3.5	n.s	

1hr loading,
4ml of medium/100mg of tissue,
4hr. release. (3ml of medium) counted
twice the medium,
4 beakers per datum.

Fig. 14 TSH dose-response relationship

で再溶解せしめた液、或は medium そのままを、東洋濾紙 No. 51に、原線に於ける放射能 (展開前) が G-M計数管で2 cmの距離で測定して、およそ 1000 c.p.m. 以上になる如く塗抹した。

展用液は Gross et al⁵⁰⁾ に準じ n-butanol—dioxane—2N-ammonia (4:1:5) の混合上澄、及び Roche et al⁵¹⁾ に準じ n-butanol—醋酸—水(78:5:17) を用い、夫々一次元上昇法により paper chromatography を行つた。室温で25cm展開せしめて後、濾紙は室温で乾燥させ、原線より0.5cm 毎に G-M 計数管で β 線計測を行い、paper radiochromatogram を作製した (図15)。

Ⅲ 放出実験に於いて medium 中へ放出される I¹³¹ の定性的分析

放出実験に於いて medium 中に放出される I¹³¹ は、incubation 時間が短時間であること、及び有機合成阻止の目的で mercazole を添加すること等よりして無機の I¹³¹ であることが推定される。著者はこれを立証するため次の実験を行つた。

1) Taurog et al⁵²⁾ に準じ、放出実験直後の medium に同容の 10% 3 塩化醋酸を加えてよく混和後遠心沈澱を行つてその上澄を除き、更に同量の 5% 3 塩化醋酸を加えて2回同様の操作を行い、その沈澱を10% 苛性ソーダで溶解して counting tube に移し、well-type scintillation counter で γ 線計測を行つた。TSH 濃度 10⁻¹, 10⁻³ JSu/ml 及び O で incubation を行つた後の medium を夫々同様に操作して計測したが、何れにも全く放射能を検出せず、即ち放射能はすべて上澄に移行することを認めた。このことより少くとも I¹³¹ は thyroglobulin の形では放出されないことを確認した。

2) 更に paper chromatography によつて定性的分析を行うために、Gross et al⁵⁰⁾ に倣い同じ medium に同容の n-butanol を加えて振盪抽出の後蒸発乾固せしめ n-butanol

chromatography 実施の際, l-thyroxine (T_4), 3,5,3'-l-triiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine 及び $Na I^{131}$ を standard として同様に展開せしめ, ninhydrin 溶液にて発色せしめて, その Rf より I^{131} 含有物の認定を行つた。

Fig. 15 Radiochromatograms of the medium after the release experiment

図15(A)の如く n-butanol—dioxane—2N-ammonia を展開液とせる 場合には, T_4 と I^{131} の分離が不充分であるため無機の I^{131} であることを認定することは困難であるが, n-butanol—醋酸—水の system で展開せる場合は (図15(B)) T_4 と無機 I との分離が良好であるため, 放出実験に於いて medium 中に放出される I^{131} はすべてが無機の I^{131} であることを確認し得た。

IV Junkmann-Schoeller 単位と USP 単位との比較

Standard として著者が用いたドイツ Schering 社製 Pretiron (021B) の1モルモット単位は 1 JS単位とされているが, 著者は United States Pharmacopoeia の USP Thyrotropin Reference Standard (1錠約 20mg, 1mg は 0.074 USP TSH unit) を入手したので Gaddum⁵²⁾ に倣い 6 point assay 又は 4 point assay を適用して両者の比較を行つた。その結果は (表4) に示される如く 1USP 単位はほぼ 11.4JS 単位に相当し, Hays & Steelman⁶²⁾ 又は小倉等²⁰⁾ の成績もこれに近い。

Table 2. Statistical analysis of the release experiment

A)

month	no. of assay	% uptake mean	s mean	b mean	λ (s/b) mean $\pm$ S.D.
Mar.	9	31.7	3.9	6.8	0.57 $\pm$ 0.097
Apr.	6	38.2	3.1	6.1	0.50 $\pm$ 0.091
May.	4	29.8	3.9	6.9	0.57 $\pm$ 0.132
June	6	25.6	3.4	4.1	0.83 $\pm$ 0.129
July	11	8.9	4.2	2.8	1.50 $\pm$ 0.735
Aug.	12	11.7	4.8	2.7	1.84 $\pm$ 0.897
Sep.	14	26.3	4.0	4.9	0.82 $\pm$ 0.168
Oct.	6	37.2	3.7	5.8	0.64 $\pm$ 0.218
Nov.	7	31.9	3.7	7.7	0.48 $\pm$ 0.132
Dec.	11	38.1	4.3	5.6	0.56 $\pm$ 0.095
Jan.	5	37.6	3.4	6.9	0.49 $\pm$ 0.077
Feb.	5	43.7	3.3	6.1	0.54 $\pm$ 0.101

B)

Jan.	6	35.9	4.2	14.3	0.29 $\pm$ 0.102
Feb.	8	42.4	4.3	15.9	0.27 $\pm$ 0.114
Mar.	10	33.8	3.5	13.8	0.25 $\pm$ 0.173
Apr.	8	40.0	4.4	14.7	0.30 $\pm$ 0.100
May.	6	24.7	4.1	11.8	0.35 $\pm$ 0.137
June	6	28.2	3.7	8.2	0.45 $\pm$ 0.156
July	7	14.7	4.2	6.1	0.62 $\pm$ 0.179

B) : obtained from the improved method.

考 案

現在までに報告された多数の TSH 測定法のうち、人血中の微量 TSH が測定可能と思われる方法のみを挙げると、およそ表 3) の如くである。蛋白ホルモンである TSH が未だ純粋に抽出されるに至らず、又化学構造も不明な現在にあつては、その生物学的作用を指標とする bioassay 以外に適当な測定法はない。而してこれらの諸測定法は夫々異なる TSH 製剤を Standard に使用している為厳密には無論比較出来ない。一般には $1 \text{ USP} = 1 \text{ 国際単位}^{81)} \approx 10 \text{ JSu}^{62)20)}$ とされ、著者もほぼ同様の成績を得たが、Lamberg⁶⁹⁾によれば 1 USP は約 2 JSu であり、又、Overbeek et al⁷²⁾によれば $1 \text{ 国際単位} = 5 \text{ USP 単位}$ であるなど、報告者によつて多少の差異があり、Standard preparation ひいては単位の統一が要望される所以である。

TSH の作用による甲状腺の形態学的変化を指標とする形態学的方法是、何れも組織標本作製を必要とするために手技上煩雑であり、迅速に実施出来ないので近年は簡単迅速に実施出来てしかも主観の入り難い生化学的方法、就中放射性同位元素を tracer として使用する方法が多く試みられる傾向にある。

生化学的方法とは TSH の作用によつてもたらされる甲状腺の生化学的变化を指標とする測定法であるが、in vivo に於いて放射性同位元素を tracer に使用した方法のうち、早くから追試されたヒナ P³² 摂取率測定法 (Lamberg⁶⁷⁾) は、その改良法と看做される Greenspan et al⁸³⁾の方法を以つてしても、人血中 TSH 測定にはなお充分の感度ではない。このことは本邦に於いても脇坂教授等をはじめ諸家¹⁾²⁾⁸⁻¹⁰⁾¹²⁻¹⁵⁾の

Table 3. Some of the chief methods for quantitative assay of TSH
(A) histological techniques

thyroidal end point	No. of Literature	authors	experimental animals	usable range J.S. u/ml	λ
colloid droplet	46)	De Robertis ('48)	guinea pigs	0.0002 ~1	0.198
"	47)	Dvoskin ('48)	chicks	0.005 ~0.5	
MCH	44)	D'Angelo et al. ('50)	starving tadpoles	0.0005 ~0.05	
"	42)	Brown et al. ('56)	"	0.001 ~0.05△	
$\Delta E\%$	16)	Kôno et al. ('58)	"	0.0001 ~0.1	
$\Delta E\%$	91)	Tala ('53)	guinea pigs	0.00001 ~10.0	
"	82)	Piotti ('57)	"	0.00005 ~5.8	

MCH : mean acinar cell heights, $\Delta E\%$: percentage of epithelium

(B) biochemical techniques (employing radioisotopes)
a) in vivo

P^{32} , uptake	67)	Lamberg ('53)	chicks	0.005 ~0.05	0.34
"	15)	Shimanuki ('58)	"	0.002 ~0.01*	
P^{32} , uptake	55) 56)	Greenspan et al. ('56) ('59)	"	0.00025 ~0.005*	
"	1)	Wakisaka et al. ('57)	"	0.0068 ~1.36	
"	12)	Shizume et al. ('57)	"	0.001 ~0.01	
"	13)	Miyai et al. ('57)	"	0.01 ~0.2	
"	14)	Okishio et al. ('57)	"	0.01 ~0.1	
h- I^{131} , release	53)	Gilliland et al. ('53)	"	0.025 ~0.4	0.24
I^{131} , uptake	71)	Levey et al. ('56)	rats	0.00065 ~0.0025*	
"	36)	Bates et al. ('57)	chicks	0.00167 ~0.0267*	0.20
"	51)	Frey et al. ('59)	"	0.0003 ~0.01*	0.20
"	56)	Greenspan et al. ('59)	"	0.001 ~0.01*	0.22
h- I^{131} , release	27) 28)	Adams et al. ('55,) ('57)	guinea pigs	0.0001 ~0.003△ 0.00005 ~0.0015△	0.24
"	74)	Mc Ckenzie ('58)	mice	0.000025~0.0016*	
"	17)	Irie et al. ('59)	mice	0.0002 ~ *	

h- I^{131} : hormonal I^{131}

b) in vitro

P^{32} uptake	49)	Florsheim et al. ('57)	bovine thyroid slices,	0.0002 ~0.02*	0.22
weight increase of slices	33)	Bakke et al. ('57)	"	0.00001 ~0.0002*	0.28
I^{131} , uptake	38)	Bottari ('57)	thyroid fragments of guinea pigs,	0.00001 ~0.1△	2.03
"	18)	Noguchi et al. ('59)	bovine thyroid slices,		
h- I^{131} , release	39)	Bottari et al. ('58)	thyroid fragments of guinea pigs,	0.000001~0.01△	
I^{131} , release	32)	Bakke et al. ('56)	bovine thyroid slices,	0.000008~0.00004*	
"	19) 20)	Ogura et al. ('57)	"	0.00001 ~0.01	
I^{131} , uptake	61)	Hart et al. ('59)	beef thyroid minces,	0.001 ~0.01	

△ : International unit * : USP unit

検討により明らかにされている。ラッテ I^{131} 摂取率測定法 (Levey et al⁷³⁾) 及びヒナ I^{131} 摂取率測定法 (Bates & Cornfield⁸⁰⁾) は、何れも正確性に於いては充分のようであるが、感度に於いて劣ることが最近 Greenspan et al⁵⁶⁾ の追試でも認められている。ヒナを用いた Gilliland & Strudwick⁵³⁾ の I^{131} 放出法は実用に供するにはなお感度不足である。Adams & Purves²⁷⁾²⁸⁾ による海猿 I^{131} 放出法、或はその変法と看做される McKenzie⁷⁴⁾ の甘日ねずみ I^{131} 放出法は、感度及び正確性に於いて優れた方法であるが、手技上困難であるため、本邦に於ける入江等²⁷⁾ の追試では満足すべき感度が得られていない。

以上はすべて in vivo に於ける bioassay であるが、これらに比較して最近着目された in vitro に於ける bioassay は、Bakke et al²⁹⁾ の指摘する如く、小量の被験物質で遂行出来、又手技上簡単に比較的迅速にしかも等しい条件で実施出来るので極めて実用的と考えられる。in vitro に於ける測定法の裡、牛甲状腺 slice を用い、phospholipid fraction に於ける P^{32} turnover を指標とする Florsheim et al⁴⁹⁾ の方法は、感

Table 4. A) Comparison of USP unit and Junkman-Schoellcrunit by
6 or 4 point assay

JS			USP			
U_1	U_2	U_3	S_1	S_2	S_3	
10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	0.5×10^{-8}	0.5×10^{-4}	0.5×10^{-5}	
30.5	36.4	50.4	22.0	37.5	36.8	n=4 dn=2.06
33.1	35.9	47.7	28.5	30.2	37.6	
31.4	26.3	50.7	26.9	31.5	39.3	
24.6	30.7	47.1	24.6	28.9	33.8	
29.9	32.1	49.0	25.5	32.0	37.5	mean
8.5	10.1	3.6	6.5	4.3	5.5	Range
4.1	4.9	1.7	3.1	2.1	2.1	Range/dn

mean Range/dn(=s) $\div 3.0$

$V = S^2/\bar{n} = 2.25$

degree of freedom = 18

$E = 7.8$

$F = 5.3$

$G = 3.9$

$H_1 = 16.9$

$H_2 = -1.0$

$I = \log. \text{ dose interval} = -1.0$

$b = \text{slope} = E/I = -7.8$

$\log. \text{ potency ratio } (U/S) : M = F/b = -0.679 = \bar{I}.321$

$\text{potency ratio} : R = 0.209 \quad \text{error } \lambda = S/b = 0.38$

Validity tests index variance S.D. t P
parallelism..... $G = 3.9$ $V = 2.25$ 1.5..... 2.6..... 0.02~0.01

curvature..... $\begin{cases} H_1 = 16.9 \\ H_2 = -1.0 \end{cases}$ $6V = 17.34$... 3.6..... $\begin{cases} 4.7 \\ 0.28 \end{cases}$ $\begin{cases} < 0.01 \\ 0.8 \sim 0.7 \end{cases}$

fiducial limits of $M. = \frac{M}{1-g} \pm \frac{t}{D(1-g)} \sqrt{A(1-g) + V(b)M^2} \quad \begin{cases} p = 0.95 \\ t = 2.10 \end{cases}$

$A = 2V/3 = 1.5 \quad V(b) = V/4I^2 = 0.56 \quad g = Vbt^2/b^2 = 0.04$

upper limit = $-1.06 = \bar{I}.94 \quad \text{ie } 2.94 \leq M \leq 1.66 \quad 0.087 \leq R \leq 0.46$

lower limit = $-0.34 = \bar{I}.66$

$1JS = 0.209 \times 0.5 = 0.105 \text{ (USP)} \quad \therefore U = 0.209S \quad 1USP = 9.5JS$

$0.087/2 = 0.047 \leq 1JS \leq 0.46/2 = 0.23 \text{ (USP)}$

$0.044 USP \leq 1JS \leq 0.23 USP$

$23JS \geq 1USP \geq 4JS \quad (P = 0.95)$

USP : thyrtropin standard reference JS : Pretiron

B)

JS		USP		
U ₁	U ₂	S ₁	S ₂	
10 ⁻³	10 ⁻⁵	0.5 × 10 ⁻³	0.5 × 10 ⁻⁵	
47.8	59.5	34.3	58.2	$\bar{n}=4$ dn=2.06
42.2	64.7	31.6	54.0	
42.4	69.5	29.6	56.7	
42.3	58.8	30.9	58.2	
43.7	63.1	31.6	56.8	mean
5.6	10.7	4.7	4.2	Range
2.7	5.0	2.3	2.0	Rang/dn

mean Range/dn(=s)≐3.0 degree of freedom=12

V=22.5 E=22.3 F=9.2 G=-5.8

I=-2.0

b=22.3/-2=-11.1

M=-0.82=1.18

R=0.151 error $\lambda=S/b=0.27$

validity tests index variance S.D. t P
 parallelism.....G=-5.8.....V=2.25.....1.5.....3.9.....0.01~0.001

fiducial limits of M: $\begin{cases} P=0.95 \\ t=2.18 \end{cases}$

A=V=2.25 Vb=0.14 g=0.006

upper limit=-1.013=2.987 ie $2.987 \leq M \leq 1.373$ Lower limit=-0.627=1.373 $0.0971 \leq R \leq 0.236$

1JS=0.076USP 1USP=13.3JS

0.049USP≤1JS≤0.118USP

20JS≥1USP≥8JS (P=0.95)

度が低いために実用には供し得ないと思われる。海猿甲状腺組織片の I^{131} 摂取率を指標とする **Bottari**³⁸⁾ の方法は高感度と比較的広い測定可能範囲を有し、既に動物実験に應用されているが、本邦に於いて野口等¹⁸⁾ が牛甲状腺 slice を用いて追試した成績では、その正確性に著明な変動があり、TSH 定量法として適当でないと認めている。その追試方法に就いては疑義なしとしないが、**Bottari**³⁸⁾ の原法を加味して行つた著者の牛甲状腺 slice I^{131} 摂取率測定法に於いても、必ずしも常に有意の検量曲線が得られなかつたことは既述の通りであり、従つて本法の実用可能性は少ないと考えられる。更に **Bottari et al**³⁹⁾ の行つた海猿甲状腺組織片による PBI^{131} 放出法は感度、測定可能範囲共に優れた方法と思われる。その正確性に就いての記載はないが追試に値すると云えよう。

その他 **Bakke et al**³⁹⁾ の牛甲状腺 slice の重量増加率による測定法も既に実用に供せられているが³⁴⁾、放射性同位元素を用いず、従つて slice の湿重量を測定する手技上の困難、長時間の shaking incubation による slice の崩壊、及び TSH に対する特異性に懸念がある。

牛甲状腺 slice の I^{131} 摂取並びに放出を指標とする TSH 測定法に於いて、先ずその I^{131} 摂取率を指標とする方法が TSH 定量法として不適当であることは既に著者も指摘した。小倉等¹⁹⁾ は $10^{-3} \sim 10^{-1}$ JSu/ml の範囲に於いて有意の有線関係を認めたが、何れにしても I^{131} 摂取率を指標とする方法が、次に述べる I^{131} 放出率を指標とする方法に劣ることに就いては、**Bakke et al**³⁹⁾、又は小倉¹⁹⁾等の成績も同様である。著者は

Bottari³³⁾に準じ、TSH作用時間を考慮して I^{131} 添加を4時間遅らせる方法を試み、 $10^{-4} \sim 10^{-1}$ JSu/mlの範囲に有意の直線関係を見出した。しかしこの方法を以つてしても極めて再現性に乏しいことは既述の如くである。又、著者は牛甲状腺 slice の I^{131} 摂取能には、作製材料である組織を異にする場合は勿論、同一組織より作製した slice の間にあつても予想以上の変動があることを指摘したが、このことは Lamberg et al⁷⁰⁾も羊の甲状腺に就いて認めており、一般に in vitro に於いて摂取率を指標とする方法が定量性を欠く主因をなすものと考えられる。

甲状腺は、その中心部組織に於いて代謝活性が高く、周辺部組織に於いて低いことは、Dempsey⁴³⁾が、コロイド染色性の相異より、Knigge⁶⁵⁾は濾胞の性状より、Kraiczek⁶⁶⁾がコロイド形成速度より、又 Lamberg⁶⁷⁾、Olin & Lamberg⁷⁸⁾は P^{32} を用い、Nodler et al⁷⁶⁾は I^{131} を用いて、又斎藤²⁶⁾はTSH作用面から、何れもこのことを認めている。著者は slice 作製に際しこの点に留意して組織辺縁を避けた中心部からなるべく一様に slice を作製した。Hart et al⁶⁴⁾は最近これ等組織活性の差異による影響を除くために、牛甲状腺 minces を用い著者の方法と殆んど同じ方法で I^{131} 摂取率増加を指標とする方法を発表し、 $1 \sim 10$ m USP u/ml の範囲に於いて有意の直線関係を認めている。その測定値の分散は幾分少なく、 λ 値の計算はされていないが、その検量直線の勾配よりして著者の方法より正確性に於いて優れているようであるが、その季節的動揺に就いての記載はなく、又その測定可能範囲よりして実用には供し難いと考えられる。組織細胞の増減がより大であることが災いしているのではあるまいか。

以上の I^{131} 摂取率による方法に比較して I^{131} 放出率による方法が優れていることは、著者の実験成績よりしても明白である。Bakke et al³²⁾は本法の実用可能性を示唆せるのみに止つたが、小倉等¹⁹⁻²⁴⁾は本法を用いて動物実験及び人血中TSH定量を試みている。しかしながらその何れに於いても、本法が一般検定法として適するか否かに就いての詳細なる検討は未だ行われていない。よつて茲に著者は、斯かる検定法として満たすべき条件の個々に就いて、Albert³⁹⁾、Segaloff³⁶⁾及びLamberg⁶⁹⁾に準じ著者の実験成績を吟味すると共に、 I^{131} 放出を指標とする本法を既報の諸測定法と比較検討してみる。

i) 客観性に就いては、本法が放射性同位元素を tracer として使用している以上は、Lamberg⁶⁹⁾も指摘する如く、之を用いない諸方法に較べて主観が入り難いと考えられる。

ii) 感度は最も重要な条件の一つである。何故なら人血中に存在するTSHは極めて微量であり、濃縮・抽出などの手段に現在未だ適切なる方法がなく²⁹⁾⁴³⁾⁴⁸⁾⁵³⁾、これらの操作は成るべく避けて直接測定することが望まれるからであるが、本法に於ける 10^{-5} ml JSu/ml の感度は、現在迄に報告された諸方法の中で最高に属するもので、血中の微量TSH測定も可能と思われる。

iii) 測定可能範囲は、本法に於いては $10^{-5} \sim 10^{-2}$ JSu/ml であり、実用上支障なき範囲と考えられる。

iv) 検量曲線の勾配に就いて、Bakke et al³²⁾の原法又は小倉等¹⁹⁾²⁰⁾の方法によつて著者が追試した成績では、表1, c), 2, A) の如く、slope b は一般に低値に止まり、従つて precision index λ は高値を示し、 λ 値を算出せる何れの測定法よりも劣るようである(表3)。

v) 斯かる測定法に於ける正確性は一般に λ 値を以つて表現されているが、表2, A) 及び表3) の如くBakke et al³²⁾、又は小倉等¹⁹⁾²⁰⁾の方法が正確性に劣ることは前項で述べた。しかし著者の変法を以つてすれば、検量曲線の勾配を増大せしめ得るため(図, 14)、 λ は低値となり他の諸方法に比較して劣らぬ正確性がもたらされる(表1.d 及び2.B)。

vi) 検量曲線に於ける再現性並びにその動揺に就いて論ずるにあたり、既にBakke et al³²⁾及び小倉等¹⁹⁻²⁴⁾の異なる研究機関に於いて本法が施行されていることは、本法に於ける再現性を既に有力に支持するものと考えられる。しかしながら年間を通じBakke et al³²⁾、或は小倉等¹⁹⁾²⁰⁾の方法に於ける検量曲線は、著者の追試によると、表2, A) の如く大幅の変動を示し、夏期に於いては勾配が平坦化して有意の検量曲線の得られぬ場合が多かつた。

牛甲状腺 slice の I^{131} 摂取能に顕著な変動の認められることは前に述べたが、表2)の如く季節的にも一般に夏期の高温時にはその低下が認められ、10%以下に止まることが屢々あつた。又季節には関係なく時

として低値を示し、有意の検量曲線が得られぬことがあつた。又可成りの I^{131} 摂取率を示したに拘らず、有意の検量曲線の得られない場合もあつた。同一組織に於いてもその部分によつて可成りの差異のあることは既に指摘したが、要するにこれ等変動の主因は、牛の個体差に基づく甲状腺組織の生化学的性状の差異にあると想像出来る。TSH に対する甲状腺の感受性を左右する条件として、Bergmann et al³⁷⁾ は性別による差異を、Bates et al³⁵⁾ は系統による差異を、Baillif³⁰⁾、Tala³⁰⁾、[Lamberg⁶⁸⁾⁶⁹⁾ は季節、温度による差異を、又 Stephans⁸⁹⁾ は栄養状態による差異を述べている。

Lamberg⁶⁹⁾ は更に、ヒナ P^{82} 摂取率測定の場合、同系統同腹の初生ヒナを用いるべきとしている。著者は組織の大きさ、均一性、性別、入手の難易、slice 作製の難易を考慮して、通常4才去勢牛を用いたが、指摘される如き性腺切除による甲状腺機能低下は、たとえありとしても支障を来す程のものではなく、又乳牛の甲状腺を用いて雄牛の場合より良好な成績を得たこともあり、採取する組織の選択は充分慎重でなければならぬが、目下その簡単、的確な規準は見当らない。

vii) 特異性：甲状腺が特異的に沃度を集積し、TSH が特異的にそれを促進することには異論なきものと考えられる。TSH の沃度集積増進作用に就いて Rawson⁷⁶⁾ は、甲状腺ホルモン分泌を昂進せしめる結果招来される二次的作用と考え、Halimi⁶⁹⁾ は TSH 投与後8時間で沃度集積増加が起り、propylthiouracil 投与によつて、その抑制されることを見出したが、Levy et al⁷²⁾ は TSH の沃度摂取率増加作用は甲状腺よりのホルモン分泌促進作用とは独立のものとし、Bakke³¹⁾ は *in vitro* に於いて、 I^{131} 摂取増加は TSH 作用後1時間以内に惹起されると述べている。著者は本法によつて総合アミノ酸、各種蛋白、ホルモンに就いて TSH 作用の有無を検したが、性腺刺激ホルモン製剤に有意の TSH activity を認めたのみである。東条等²⁹⁾ は TSH 製剤 (Pretiron) に gonadotrophic activity を認めているが、この問題に就いては稿を改めて考案したい。

viii) 本法が簡単迅速に実施出来、経済的である点は他に比類を見ない。著者の変法によれば、検量曲線の勾配が増加し、従つてその λ 値が低下して、ほぼ満足すべき正確性の得られることは、図14) 及び表1. α) によつて明らかである。又 Bakke et al³¹⁾、或は小倉等¹⁹⁻²⁴⁾ の方法に於ける欠点と看做される検量曲線の動揺も、著者の変法を以つてすれば、表2. B) の如く大幅に是正される。しかし slice の I^{131} 摂取能の低下が見られる夏期に於いては、なお λ 値の上昇が認められ、時として測定不能であつたが、この種の測定法の限界を示すものかどうか、この点更に今後検討を重ねたい。

総 括

in vitro に於ける牛甲状腺 slice の I^{131} 摂取並びに放出による TSH 測定法に就いて基礎的吟味を行つた結果次の知見を得た。

- 1) TSH は slice の I^{131} 摂取を促進し、摂取 I^{131} の放出を抑制して slice の I^{131} 蓄積を増進する。
- 2) 本実験に於いて medium 中に放出される I^{131} は、他の I^{131} 放出法に於ける如き有機化された I^{131} とは異なり、すべてが無機の I^{131} であることを paper chromatography によつて確認した。
- 3) I^{131} 摂取実験に於いて、TSH 負荷と I^{131} 摂取を同時に行う時は、TSH 濃度の対数値と I^{131} 摂取率との間に有意の直線関係を認めない。予め TSH を4時間作用させて後 I^{131} 摂取を行う時は TSH 濃度 $10^{-4} \sim 10^{-1}$ JSu/ml の範囲に於いて推計学上有意の直線部分を得るが、その再現性は極めて低率であり、従つて実用には供し得ない。
- 4) I^{131} 放出実験に於いては、 $10^{-5} \sim 10^{-2}$ JSu/ml の範囲に於ける TSH 濃度の対数値と、摂取 I^{131} に対する放出率との間に推計学上有意の直線関係が成立する。

しかしその dose-response には大幅の変動があつて、夏期には屢々有意の関係が認められなかつた。而して本法に於ける λ 値は一般に高値 (≈ 0.68) であつた。

5) 著者は I^{131} 放出法に於ける検量曲線の正確性を高めるべく若干の改良を試み、曲線の勾配を2倍以上に増強することによつてほぼ満足すべき λ 値 (≈ 0.34) を得ることが出来、結果として Bakke et al. 又は

小倉等の方法の欠点を是正し得たと云える。

6) 本実験に於いて得た諸成績を既報の各種 TSH 測定法と比較検討することにより、著者の方法が TSH 測定法として実用可能であると云う結論を得た。

7) 著者の改良法を用いて USP 単位と JS 単位とを比較し、1USP 単位はほぼ 10 JS 単位に相当することを確認した。

拙筆するに臨み、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜わつた恩師脇坂教授に衷心より感謝すると共に、御教示御援助を戴いた赤木、鳥塚両博士に深謝の意を表する。

文 献

- 1) 脇坂行一, 河野 剛, 山田光雄, 伊藤憲一, 野手信哉, 小林 功, 平井拓造: 最新医学, 13: 1362, 昭33.
- 2) 脇坂行一, 河野 剛, 山田光雄, 伊藤憲一, 小林 功, 鳥塚莞爾, 西川 直, 平井拓造, 小野村誠弥, 曾我美 勝: 最新医学, 13: 1588, 昭33.
- 3) 脇坂行一, 有田 隆, 永田 格: ホルモンと臨床, 7: 5, 昭34.
- 4) 西宮博道: 沖中, 伊藤編, ホルモン上巻: 225, 昭29.
- 5) 柴田勝博: ホルモンと臨床, 4: 949, 昭30.
- 6) 柴田勝博: 内分泌のつどい委員会編, 最も新しいホルモン検査, 37, 昭31.
- 7) 西川光夫: 内分泌のつどい委員会編, 最も新しいホルモン検査法, 33, 昭31.
- 8) 鎮目和夫, 入江 実, 飯野史郎: 最新医学, 12: 23, 昭32.
- 9) 植田安雄, 林 要, 井上 康, 木戸孝治, 置塩郁三: ホルモンと臨床, 6: 225, 昭33.
- 10) 吉田常雄, 熊原雄一: 総合臨床, 7: 762, 昭33.
- 11) 鳥居敏雄, 高橋昶正, 土肥一郎: 推計学, 2, 昭32.
- 12) 鎮目和夫, 入江 実, 飯野史郎: 日内分泌会誌, 32: 85, 昭31.
- 13) 宮井 潔, 千頭 隆, 岩坪治雄, 熊原雄一, 松原美泰: 日内分泌会誌, 33: 126, 昭32.
- 14) 置塩郁三, 井上 康, 植田安雄: 日内分泌会誌, 33: 126, 昭32.
- 15) 島貫太吉: ホルモンと臨床, 6: 1030, 昭33.
- 16) 河野 剛, 鳥塚莞爾, 平井拓造, 小林 功, 吉川守之, 小野村誠弥, 坂元良実, 日下部恒輔: ホルモンと臨床, 近刊.
- 17) 入江 実, 鎮目和夫, 石井 淳, 松田邦夫, 長滝重信: 日内分泌会誌, 35: 220, 昭34.
- 18) 野口秋人, 山崎鋭一, 佐藤誠也, 福島郁子: 日内分泌会誌, 35: 219, 昭34.
- 19) 辻 昇三, 小倉 一: 日内分泌会誌, 33: 118, 昭32.
- 20) 小倉 一, 佐古田雅弘: 日内分泌会誌, 33: 921, 昭32.
- 21) 小倉 一, 佐古田雅弘: 日内分泌会誌, 34: 274, 昭33.
- 22) 佐古田雅弘, 小倉 一, 前田浩之: 日内分泌会誌, 34: 1327, 昭33.
- 23) 辻 昇三, 小倉 一, 佐古田雅弘, 前田浩之: 日内分泌会誌, 35: 226, 昭34.
- 24) 辻 昇三, 小倉 一, 佐古田雅弘, 小倉 一, 前田浩之: 日内分泌会誌, 35: 227, 昭34.
- 25) 東条伸平, 森下和彦, 矢野一哉: 日内分泌会誌, 35: 225, 昭34.
- 26) 齊藤弘一: 北関東医学, 6: 20, 1956.
- 27) Adams, D.D. and Purves, H.D.: Endocrinology, 51: 17, 1955.
- 28) Adams, D.D. and Purves, H.D.: Canad. J. Biochem. & Physiol., 35: 993, 1957.
- 29) Albert, A.: Ann. New York Acad. Sc., 50: 466, 1949.
- 30) Baillif, R.N.: Am. J. Anat., 61: 1, 1937.
- 31) Bakke, J.L. and Lawrence, N.: Am. J. Med., 17: 116, 1954.
- 32) Bakke, J.L. and Lawrence, N.: Endocrinology, 58: 531, 1956.
- 33) Bakke, J.L., Heideman, M.L., Lawrence, N.L. and Wiberg, C.: Endocrinology, 61: 352, 1957.
- 34) Bakke, J.L. and Lawrence, N.L.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19: 35, 1959.
- 35) Bates, R.W., Riddle, O. and Lahr, E.L.: Endocrinol., 29: 492, 1941.
- 36) Bates, R.W. and Cornfield, J.: Endocrinology, 60: 225, 1957.
- 37) Bergmann, A.J. and Turner, C.W.: Endocrinol., 24: 656, 1936.
- 38) Bottari, P.M.: Ciba Found. Coll. on Endocrinol., 11: 52, 1957.
- 39) Bottari, P.M. and Donovan, B.T.: J. Physiol., 140: 36, 1958.
- 40) Bottari, P.M.: J. Endocrinol., 17: xix, 1958.
- 41) Brown-Grant, K., von Euler, C., Harris, G.W. and Reichlin, S.: J. Physiol., 126: 1, 1954.
- 42) Brown, J.R. and Dodd, J.M.: Proc. Soc. Endocrinol., 14: xxix, 1956.
- 43) Collard, H.B., Mills, F.H., Rundle,

- F.F. and Sharpey-Schafer, E.P. : Clin. Sc., 4 : 323, 1940. 44) D'Angelo, S.A. and Gordon, A.S. : Endocrinol., 46 : 39, 1950. 45) Dempsey, E.W. : Endocrinol., 34 : 27, 1944. 46) De Robertis, E.D. : J. Clin. Endocrinol., 8 : 956, 1948. 47) Droskin, S. : Endocrinol., 43 : 52, 1948. 48) Fellingner, K. : Wien. Arch. inn. Med., 29 : 375, 1936. 49) Florsheim, W.H., Moskowitz, N., Schwartz, J.R. and Morton, M.E. : Endocrinol., 60 : 683, 1957. 50) Freinkel, N. and Ingbar, S.H. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 15 : 442, 1955. 51) Frey, H.M. and Albert, A. : Endocrinol., 64 : 304, 1959. 52) Gaddum, J.H. : J. Pharm. & Pharmacol., 6 : 345, 1953. 53) Gilliland, I.C. and Strudwick, J.I. : Clin. Sc., 12 : 265, 1953. 54) Goldsmith, R., Herbert, C. and Lutsch, G. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18 : 367, 1958. 55) Greenspan, F.S., Kriss, J.P., Moses, L.E. and Lew, W. : Endocrinology, 58 : 767, 1956. 56) Greenspan, F.S. and Lew, W. : Endocrinol., 64 : 160, 1959. 57) Greer, M.A. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 77 : 603, 1951. 58) Greer, M.A. : J. Clin. Endocrinol., 12 : 1259, 1952. 59) Gross, J., Leblond, C.P., Franklin, A.E. and Quastel, J.H. : Science, 111 : 605, 1950. 60) Halmi, N.S., Spirito, B., Bogdanove, E.M. and Lipner, H.J. : Endocrinol., 52 : 19, 1953. 61) Hart, T.K., Druet, D. and Mack, R.E. : Endocrinol., 64 : 857, 1959. 62) Hays, E.E. and Steelman, L.S. : Pincus, G. & Thimann, K.V. : The Hormones, III, 206, 1955. より引用. 63) Jefferies, W. M. : J. Clin. Endocrinol., 8 : 596, 1948. 64) Junkmann, K. and Schölter, W. : Klin. Wschr., 11 : 1176, 1932. 65) Knigge, K.M. : Anat. Rec., 127 : 75, 1957. 66) Kraicziczek, M. : Z. Zellforsch., 43 : 421, 1956. 67) Lamberg, B.-A. : Acta Endocrinol., 13 : 145, 1953a. 68) Lamberg, B.A. : Acta Med. Scandinav. Suppl., 279, 1953b. 69) Lamberg, B.-A. : Acta Endocrinol., 18 : 405, 1955. 70) Lamberg, B.-A., Matovinovic, J. and Stanbury, J.B. : Acta Endocrinol., 29 : 33, 1958. 71) Levey, H.A., Cheever, E. and Roberts, S. : Endocrinol., 58 : 420, 1956. 72) Levy, R.P., Kelly, L. W., Cooper, G.W. and Jefferies, M.W. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 15 : 865, 1955. 73) Loeb, L. and Bassett, R.B. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 26 : 830, 1929. 74) McKenzie, J.M. : Endocrinol., 63 : 372, 1958. 75) Niépce, B. : Traité du Goiter et du Cretinisme, Paris, 1851. 文献 37) より引用. 76) Nodler, N.J., Leblond, C.P. & Bogoroch, R. : Endocrinol., 54 : 154, 1954. 77) Oberbeek, G.A., Fokkens, J., Querido, A., De Visser, J. and Canninga, P. : Acta Endocrinol., 14 : 285, 1953. 78) Olin, C. and Lamberg, B.-A. : Acta Endocrinol., 14 : 83, 1953. 79) Pincus, G. and Thimann, K.V. : The Hormones, I, 661, 1948. 80) Pincus, G. and Thimann, K.V. : The Hormones, II, 301, 1956. 81) Pincus, G. and Thimann, K.V. : The Hormones, III, 206, 1955. 82) Piotti, L.E. : Arch. per Le Sc. Med., 104 : 246, 1957. 83) Purves, H.D. and Griesbach, W.E. : Brit. J. Exper. Path., 30 : 23, 1949. 84) Rawson, R.W. : Ann. New York Acad. Sc., 50 : 491, 1949. 85) Roche, J., Jutisz, M., Lissitzky, S. and Michel, R. : Biochem. et Biophys. Acta, 7 : 257, 1951. 86) Segaloff, A. : Ciba Found. Coll. Endocrinol., 5 : 1, 1953. 87) Smith, P.E. and Smith, I.P. : J. Metab. Res., 43 : 267, 1922. 88) Sonenberg, M. : Vitamines and Hormones, 16 : 205, 1958. 89) Stephans, D.J. : Endocrinol., 26 : 485, 1940. 90) Tala, P. : Acta Endocrinol. Smppl., 9, 1952. 91) Tala, P. : Endocrinol., 53 : 474, 1953. 92) Taurog, A., Chackoff, I.L. and Feller, D.D. : J.B.C., 171 : 189, 1947.

甲状腺刺激ホルモン(TSH)に関する臨床的並びに実験的研究

第2報 人血中 TSH の測定

京都大学医学部内科第一講座 (指導 脇坂教授)

永 田 格

緒 言

視床下部一下垂体—甲状腺と云う一つの機能的単位の成立することは今日ほぼ異論のないところである。甲状腺疾患の成因を明らかにするにあつても、単に甲状腺と云う一つの臓器に止まらずこの様な機能的連関を対象とする必要があることは云う迄もないが、その複雑な機構は今日なお統一的に解明されていない。而してその研究の進展を妨げる原因の一つは、人体液中の甲状腺刺激ホルモン (TSH) を正確に測定する方法が未だないことであると云つてさしつかえない。

TSH 測定法の進歩と共に人尿中及び人血中の TSH 量に関する報告は相繼いでいる (表1及び2) しかし今日までに試用された測定方法の多数に較べるとはるか少数に止まり、且つその煩雑な測定法の故に多数例に就いての記載は少なく、加之各報告者の測定値の間には相当の差異が認められる。

しかしながら正常人尿中、或は血中に TSH の存在することは確実となつた。人尿に含まれる TSH 量は血中量よりもはるかに微量であるため大規模な抽出操作を必要とする。血中の TSH 量も微量であるため多くの測定者は矢張り抽出を余儀なくされ、Fellinger²⁹⁾をはじめ諸家の試み^{12) 13) 30)}があるが、抽出過程に

第1表 人尿 (1日量) 中のTSH量 (JS 単位)

報 告 者	測 定 法	抽 出 法	正 常 人	甲 状 腺 機能低下症	甲 状 腺 機能亢進症	眼 突 症
Hertz & Oastler ¹⁾ (1936)	下垂体摘出ラッ テ甲状腺濾胞細胞組織像	アセトン抽出	(-)	(+)	(-)	
Rawson & Starr ²⁾ (1938)	海狗甲状腺濾胞 上皮高	アセトン沈澱	(+)	(+)	(-)	
Jones ³⁾ (1939)	ヒナ甲状腺濾胞 細胞高	アセトン抽出	(-)	(+)	(-)	
Savoie ⁴⁾ (1952)	〃	〃	7例(+) 10例(-)	4例(+) 2例(-)	未治療 4例 (-) 既治療 7例 (+)	
Crook & Mathews ⁵⁾ (1953)	〃	超遠心沈澱				(+) 尿 15ml
Bloche-Michel & Henry ⁶⁾ (1955)	サイロキシン投 与海狗甲状腺 I ¹³¹ 摂取	アルコール 沈 澱	3例 0~1mJS	1例10mJS Simmonds, の1例は0.	7例 0~15mJS	4例 0~24mJS
Bloche-Michel & Henry ⁶⁾ (1955)	ヨードカゼイン投 与廿日ねずみ甲状 腺 I ¹³¹ 摂取率	アルコール 沈 澱 透 析	4例 2.5~4.5mJS	1例32.5mJS: 甲状腺未投与 後 13.5mJS	4例 2.5~13.5 mJS	5例 0~17.5mJS
Kriss & Greenspan ⁷⁾ (1954)	ヒナ甲状腺 P ³² 摂取率	アルコール 沈 澱 超遠心沈澱	10~250mJS			
Adams & Purves ⁸⁾ (1956)	海狗甲状腺 I ¹³¹ 放出率 (サイロ キシン投与)	アルコール 沈 澱		1例 25mJS		

第2表 (その1) 人血中TSHの測定 ミリJ S単位/ml: 血清又は血漿

報告者	方法	甲状腺機能 正常者	甲状腺機能 低下者	甲状腺機能 亢進者	眼球突出者	
De Robertis ¹²⁾ (1948)	海狗濾胞上 皮内 コロイド滴	2.5~5 (3例)	正常以下 (2例) 500以上 (1例) 30 (1例)	50以上 (2例). 4例は正常以下. 甲状腺切除で正 常化: thiouracil で正常化.	50以上 (2例): 1例は甲状腺末 投与で正常化.	Fellinger 氏法で抽出 血液1ml
Del Conte ¹³⁾ (1949)	〃	0.5~50		非眼突群は 0.1 以下: 甲状腺切 除で正常化. thiouracil で 正常化.	眼突群は異常高 値: T ₄ 投与で正 常化.	Fellinger 氏法で抽出 血液1ml
Purves & Griesbach ¹⁴⁾ (1949)	T ₄ 投与 海狗上皮高	測定不能	正常以上 (5例)	測定不能 (22例) 治療後19例は上 昇	37例に正常以上 の高値	Fellinger 氏法で抽出 血液1ml
D'Angelo et al. ¹⁵⁾ (1951)	おたまじや くし変態: 上皮高	0~1.0 (10例) 3~5 (末端肥大 症 3例) 0 (Simmonds' 3例)	0~5 (10例) 甲状腺末投与で 一定の変化なし 3例)	0~2 (10例)	0~5 (8例): 2 例は甲状腺末投 与で増加	
Simkin et al. ¹⁶⁾ (1952)	〃	測定不能 (11例) 測定不能 (Simmonds') 2例	正常以上 (8例) 甲状腺末 少量で増加 〃 大量で減少	測定不能		
Di George et al. ¹⁷⁾ (1955)	〃	測定不能	測定不能 甲状腺末で増加			
DiGeorge et al. ¹⁸⁾ (1957)	〃	0~10 (平均 4) 6.0 (小児) 8.0 (小児)	2.0 (クレチ ン 1例)			
Gilliland & Str- udwick ¹⁹⁾ (1956)	T ₄ 投与ひ な I ¹³¹ 放出率	0~1.65 (5例) 測定不能 (Simmonds') 3例	0~28.19 (14例)	0~4.72 (5例)	10.18 (12例) 眼突のみを伴う 3例では 0~0.82	
Adams & Purves ⁹⁾ (1956)	T ₄ 投与海 狗 I ¹³¹ 放出率				強陽性の反応を 示した1例は T ₄ 投与後も不 変	

於いて TSH の損失が²¹⁴⁾²⁰⁾ ありその回収率が低率であること³¹⁾ は、本邦に於いても脇坂等²³⁾、置塩等²²⁾ が既に実証している。

さきに著者²³⁾ は in vitro に於ける 牛甲状腺 slice の I¹³¹ 摂取並びに放出による TSH 測定法に就いて基礎的検討を行い、TSH による I¹³¹ 放出率抑制を指標とする方法に実用の可能性があることを指摘した。今回著者の測定方法を用いて正常人並びに甲状腺ほか各種内分泌疾患及びその他の疾患患者の血清 TSH 量を測定し、それ等の臨床症状及び検査諸成績との相互関係に就いて検討を行つたので茲に報告する。

実験材料並びに方法

1) TSH 測定方法

著者の測定法の大要に就いては既に詳述した²³⁾。即ち新鮮な牛甲状腺 slice を incubate して I¹³¹ を先ず摂取せしめ、次いで I¹³¹ を含まぬ medium 中に放出させる時、medium に添加した TSH 濃度の対数値が一定値が一定区間に於いてその I¹³¹ 放出に及ぼす抑制効果と直線関係にあることを利用したものである。著者は原法の検量曲線の勾配を増大せしめるために slice の重量を 100mg とし、I¹³¹ 摂取時は slice 100mg に対し 4 ml の medium で、I¹³¹ 放出時は 3 ml の medium で incubate した。而して I¹³¹ 摂取後はその medium 1ml に就いて、I¹³¹ 放出後はその 2 ml に就いて γ 線計測を行つた。

第2表(その2) 人血中TSHの測定 ミリJS単位/ml: 血清又は血漿

報告者	方法	甲状腺機能 正常者	甲状腺機能 低下者	甲状腺機能 亢進者	眼球突出者	
Adams ²⁰⁾ (1958)	T ₄ 投与海 豚 I ¹³¹ 放分率	測定不能(4例)	10~25(4例): 2例は T ₄ 投与 で減少	測定不能(5例) MTU 投与で2 例は4.0~7.5に 上昇		9例中6例 は異常型反 応
McKenzie ²¹⁾ (1958)	T ₄ 投与廿 日ねずみ I ¹³¹ 放出率	2(推定)	4.7(4例) γ-globulin 分画のみを 3例につい て			
Bottari ²²⁾ (1958)	海豚 I ¹³¹ 放出率 (in vitro)	2.0~2.5(20才 ~60才男120例) 3.7(閉経前婦 人) 0.5(老人)	20~80 治療後正常化	1.0前後 又は正常値 (2.2前後)		正常平均は 2.2mJS/ ml 2.2
脇坂・河野他 ²³⁾ (1958)	ヒナP ³² 摂取率	測定不能(1例)	16.9(1例) 測定不能(1例)	14.4(眼突を作 う1例) 24.8(甲状腺切 除後の1例) 測定不能(2例)		Fellinger 氏法にて抽 出
小倉・佐古田 ²⁴⁾ (1958)	in vitro 牛甲状腺 Slice I ¹³¹ 放出率	0.69(13例) 結節性甲状腺腫 は異常低値で、 他の単純性甲状 腺腫8例は6.3	4.12(5例)	Basedow 16例は 0.01前後群と、 3前後群に2分 された		
河野・鳥塚他 ²⁵⁾ (1959)	おたまじや くし E%法	0.48~0.69 (3例) 0.51~1.20(単 純性甲状腺腫5 例)	1.0(クレチン 1例) 0~0.29(下垂 体性侏儒症2 例)	眼突群4例は 0.72~3.50: 非眼突群1例は 0.33: I ¹³¹ 療法 で上昇		
野口・他 ²⁶⁾ (1959)	ヒナP ³² 摂取率	0.5以下				
入江・鎮目 ²⁷⁾ (1959)	廿日ねずみ T ₄ 投与後 I ¹³¹ 放出率	測定不能(3例)	測定不能?異常 型(3例)1例 は甲状腺未投与 で減少	4例中3例に 異常型反応		
島 貫 ²⁸⁾ (1958)	ヒナP ³² 摂取率	男子6例は測定 不能(10以下) 女子33例は平均 0.27, 4才~9才 の女子5例は平 均3.16				Fellinger 氏法にて抽 出

TSH 濃度 10^{-4} 及び 10^{-8} JSu/ml の2点をその都度 Standard にとり、血清又は血漿を medium で約10倍に希釈したものを被験 medium として、各点には slice 4~6 ケを充当し、Gaddum²⁴⁾に倣つて“3点法”で行い、λ値を算出した。Gaddum²⁴⁾によれば推計学的見地よりして“4点法”を理想とするが、この方法では未知血清も2種の異なる濃度群に調製しなければならない。本法の測定可能範囲(10^{-5} ~ 10^{-8} JSu/ml)及び血清の TSH 濃度(10^{-3} JSu/ml 前後と推定される)よりして本法では slice 1 ケにつき被験血清は少なくとも 0.3ml を必要とする。而して本法の正確性よりして被験 medium の間の濃度差は可成り大きくしなければならないので、低濃度群に 0.3ml の血清を用いるとすれば高濃度群には更にその数倍の血清を要することになり、1回の測定に大量の採血が必要となつて実用に適せず、よつて以下“3点法”で施行した。

Standard には Schering 製“Pretiron”を使用した。以下すべて JS 単位で表わし、文献上の IUSP 及び 1 国際単位は 10 JS 単位として換算した。有意性の判定は前編²⁹⁾と同じく危険率 5%で行つた。

2) 対象とした症例

対象とした健康成人41例はすべて本院勤務者であり、定期検診で異常のない者、とくに内分泌疾患を認め

ない者を採らば、うち女子10例については基礎代謝率 (BMR)、血清蛋白結合ヨード (PBI) 及び甲状腺 I^{131} 摂取率 (24時間値) を測定して甲状腺機能正常なることを確めた。各種疾患症例に就いては本院入院患者を対象とし、甲状腺疾患は一部少数の外来患者より臨床所見及び検査成績から診断の確定したもののみを撰んだ。脳下垂体、副腎その他の内分泌疾患の大多数は既に三宅⁸⁹⁾により報告された症例である。

これ等の患者は殆んどが測定1～2週前から一定の摂取ヨード制限下に於いては取扱われ、外来患者にあつても同様であるが、実際に尿中排泄ヨード量の測定されたのは僅少に止まる。而してこれ等の患者の殆んどが未治療者であるが、既治療者、治療中であつた者には少くとも1ヵ月治療を中止してから測定した。無論 I^{131} 療法とか長期持続効果を示すホルモン療法等を受けた者は対象から除外している。

採血は早朝空腹時を原則とし血清又はヘパリン加血漿を直ちに分離して氷室に保存して測定に供し、当日に測定出来ない場合は凍結保存して3日以内に測定するようにした。

実験成績

1) 著者の方法の臨床応用に関する吟味

1) 著者の方法の特異性

本法に於いて牛甲状腺 slice の I^{131} 放出抑制が果して TSH の特異的作用によるものか否かを検するために各種のホルモン及びその他の制剤を medium に添加してその TSH 活性を比較し、人血清 γ -globulin, ACTH (Schering), Anteron 及び Primogonyl に僅かながら TSH 活性を認めた。この裡 Anteron (Schering 製妊馬血清性腺刺激ホルモン) 及び Primogonyl (Schering 製絨毛性腺刺激ホルモン) は有意の TSH 効果を示した。cortisone, hydrocortisone acetate は何れも却つて I^{131} 放出を増加せしめ、TSH 作用とは逆方向の作用を示し、結果として甲状腺の I^{131} 集積能を直接抑制する効果を示した (表3)。

2) 血清及び血漿に於ける TSH 量

同一人より採取した血清及び血漿 (ヘパリン加) に就いて TSH 活性の差異を検するために slice 13ヶを各々に充当して検討し危険率1%に於いて有意の差を認めなかつた。

3) 著者の方法に於ける (添加)

TSH 回収実験

Table 3 TSH-activities of some preparations in I^{131} -release of surviving thyroid slices.

Compounds tested		TSH activity found
Moriamin S	10%	0
Human Albumin	0.53gr/dl	0
Human γ -Globulin	0.16gr/dl	0.02 m J.S.u
l-Thyroxine	10 μ g	0
l-3.5.3': Triiodothyronine	2 μ g	0
Cortisone acetate	1mgr.	0
Hydrocortisone acetate	1mgr.	0
ACTH "Schering"	1u.	0.13 m J.S.u
Gonadotropin "Anteron" Schering	100u.	1.76 m J.S.u
Gonadotropin "Primogonyl" Schering	100u.	1.91 m 4.S.u

Table 4 A test of recovery of added TSH-preparation to serum

standard & unknown sample	%release	measured dose	%recovery
standard 10^{-4} JSu/ml	92.0 $\pm$ 5.2	1.0×10^{-4} JSu/ml	
standard 10^{-8} //	74.4 $\pm$ 4.6	10.0×10^{-4} //	
unknown serum	89.8 $\pm$ 3.4	1.4×10^{-4} //	
standard 10^{-8} + unknown serum	76.6 $\pm$ 4.4	9.8×10^{-4} //	85.9
standard 10^{-4} + unknown serum	87.6 $\pm$ 4.3	1.5×10^{-4} //	62.5

TSH 量は異常低値であつた。

8例の悪性甲状腺腫の裡7例は50才以上で、1例だけが23才女子であつた。この1例を含む2例を除き、他は正常、或は低値を示した。この2例のうち1例(23才女子)は I^{131} 3 mlの投与を受けて後2ヵ月で血清 TSH に有意の増加を認め(図15, D), レ線照射(線量不詳)を受けた他の1例(50才男子)は増加の傾向を示した。甲状腺切除術を受けた4例は術後10日に於いて血中 TSH 量は一定の傾向を示さなかつた(図15, D)

3) 甲状腺機能亢進症に於ける血清 TSH 量 (図1)

著者が対象とした73例に於いては 0.1 mJ Su/ml 以下より 10 mJ Su/ml 以上にわたる広範な分散が認められた。これ等を甲状腺腫の有無、或は眼球突出の有無によつて4群に分類すると、眼突、甲状腺腫共に備えた群は最高の平均値を示し、以下眼突のみを備えた群、甲状腺腫のみ認められる群、眼突・甲状腺腫共に外見上見出し難い群の順序に血清 TSH 量の平均は低値を示すが、平均値に於いて何れも正常人より多少とも高値であることが認められた。しかし推計学上有意の差とは云えない。更にこれら73例を甲状腺 I^{131} 摂取率曲線の型によつて分類⁹⁵⁾すれば表5)の如く、全体として上昇型、下降型は相半ばしているが、眼症状を伴う群に下降型が明らかに多く認められ、血清 TSH level も下降群には推計学上の有意性は認められないが、上昇型群に比較して可成りの高値が認められた。

周期性四肢麻痺の5例は、1例を除きすべて甲状腺機能亢進を示したがその血清 TSH 量はほぼ正常範囲にあつた。

眼球突出のみを唯一の症状とし甲状腺機能は正常であつた2例の血清 TSH 量は正常値を示した。このうち1例は2ヵ月にわたり間断レ線照射(線量合計2080レントゲン)を受け、若干血中 TSH 量の減少を来すと共に血清コレステロールはやや上昇し、PBI は少しく低下し、眼球突出度もやや減少を見た(図1及び図15C)。

Fig. 2

- (A) Serum TSH levels in normal subjects mJ Su/ml
 $1.30 \leq \text{normal adults} \leq 2.20$
 a total of 41 cases, $P=0.05$
 normal adult males (above the 2nd decade)
 1.59 ± 1.28 (a total of 20 cases)
 $\begin{cases} 1.82 \pm 1.38 & (15 \text{ cases, 2nd} \sim 5\text{th decades}) \\ 0.89 \pm 0.54 & (5 \text{ cases, above the 5th decade}) \end{cases}$
 normal adult females (from the 2nd the 3rd decades)
 1.91 ± 1.49 (a total of 21 cases)
- (B) A variation of the serum TSH level in season
 thick line : meanvalue of the 5cases

Fig. 3 Correlation between the serum TSH level & PBI value in a group of simple goiter

Fig. 4 Correlation between the serum TSH level & PBI in the exophthalmic hyperthyroid group

Fig. 5 Correlation between the serum TSH & PBI in the non-exophthalmic hyperthyroid group

Table 5 Serum TSH levels of hyperthyroidisms
(a total of 73 cases) mJsu/ml

Thyroidal I^{131} uptake		ascending type (37 cases) : 2.04 ± 1.61
		descending type (36 cases) : 2.85 ± 2.08
with exophthalmos 36 cases 2.73 ± 2.26	with goiter 31 cases 2.87 ± 2.29	ascending type : 13 cases 2.45 ± 1.89
		descending type : 18 cases 3.04 ± 2.81
	without goiter 5 cases 2.46 ± 1.89	ascending type : 2 cases 1.95 ± 1.48
		descending type : 3 cases 2.87 ± 2.07
without exophthalmos 37 cases 2.17 ± 1.88	with goiter 33 cases 2.24 ± 1.79	ascending type : 20 cases 1.99 ± 1.38
		descending type : 13 cases 2.68 ± 2.03
	without goiter 4 cases 2.12 ± 1.63	ascending type : 2 cases 1.98 ± 1.08
		descending type : 2 cases 2.27 ± 1.60

4) 甲状腺機能亢進症に於ける血清 TSH 量と PBI

甲状腺機能亢進症を眼突を伴う群と伴わざる群とに分類し、更に各々を甲状腺 I^{131} 摂取率曲線の上昇型

を示す群と下降型を示す群とに分けてその血清 TSH 量と PBI 値との相関を検するに、何れもその相関係数は極めて低値を示し、眼突を伴う下降型にやや有望なる値を得たが、有意水準に達するには低値に過ぎるようであつた(図4及び5)。

5) 甲状腺機能亢進症に於ける血清 TSH 量と I^{131} 摂取率

甲状腺 I^{131} 摂取率(24時間値)と血清 TSH 量との相関を PBI との場合と同様に分類して検索したがその相関係数は何れも殆ど0に近い値であつた。しかし I^{131} 摂取率6時間値を以て検すれば、何れも明らかに正の相関を示し、有意性は認められなかつたが、その相関係数は PBI との夫よりもむしろ幾分高値を示した(図6, 7)。

6) 各種抗甲状腺剤の血清 TSH 量に及ぼす影響

これらの薬剤は何れも甲状腺機能亢進症に対する治療の目的で投与されたものであるが、methylythiouracil (MTU) 0.1~0.3gr./日 経口投与3週後4例中3例に血清TSH量の有意の上昇を認めた(図8C)。

mercazole (1-methyl-2-mercaptoimidazole) 15~40mg/日 3週間経口投与では9例中3例に有意の増加を、3例には増

Fig. 6 Correlation between the serum TSH level & the thyroidal I^{131} uptake rate (6hrs) in the exophthalmic hyperthyroid group

Fig. 7 Correlation between the serum TSH level & the thyroidal I^{131} uptake rate (6hrs) in the non-exophthalmic hyperthyroid group

Fig. 8 Effects of some medications on the serum TSH level

加の傾向を, 3例はやや下降の傾向を示した(図8D)。

Lugol 氏液投与例は, 半年前に I^{131} 3mCを内服したが再発の徴を示した Basedow 氏病で, Lugol 氏液平均1日10滴3週間投与によつて BMR は明らかに改善された1例であつて, その血液 TSH 量は有意の上昇を来している(図8B)。

7) I^{131} 療法を受けた甲状腺機能亢進症に於ける血液 TSH 量の変動

I^{131} 療法を受けた17例中11例は30才台の女子であり, びまん性甲状腺腫と眼突とを備えた Basedow 氏病で, 投与 I^{131} 量は2~8mCであつた。治療前の TSH の量は3例は正常範囲に, 5例は明らかに異常高値, 残り8例は正常以下であつた。 I^{131} 投与後1~3ヵ月で12例中7例は投与前値より高値を示し, 2例は却つて低値を示し, 4~6ヵ月後で7例中4例は下降の傾向を示したが, 7~9ヵ月後では5例中3例がなお有意の高値にあり, その中2例は更に上昇の傾向を示した(図9)。Basedow 氏病(33才男子例)に I^{131}

Fig. 9 Changes of serum TSH levels after administrations of I^{131} for treatments

3mC 投与した場合血清 TSH 量の変動は他の諸検査成績の変化に幾分先駆するようであるが, ほぼ平行関係にあることが認められた(図10)

8) 甲状腺末の血清 TSH 量に及ぼす影響

9例の原発性甲状腺機能低下者に甲状腺末 0.1~0.3gr/日を3週間投与した場合, 5例は明らかに血清 TSH 量の低下を来し, 2例は低下の傾向, 1例は不変, 1例は上昇の傾向を示した。TSH量不変或は上昇を示した患者の甲状腺機能は他例に比較してとくに低下が著しいと言うこともなく, 又発病よりの経過期間が長いということも認められなかつた(図8A)。

9) 血清 TSH 量に及ぼす triiodothyronine (T_3) 並びに thyroxine (T_4) の影響

軽度のびまん性甲状腺腫を有する単純性甲状腺腫の1例(19才女子)に T_3 500 μ g を筋注し26時間後血清 TSH 量の有意の低下を認め, 24時間後に於いても有意の低下が持続されることを観察した(図11, (A))。之に反し Basedow 氏病の1例(23才女子, 血清 PBI 9.98 γ /dl; I^{131} 24時間摂取率59%上昇型; BMR, +31.6%;)に同量 T_3 を投与したが, 血清 TSH 量は有意の変動を示さなかつた(図11(A))。

健常者2例に T_4 800 μ g を経口投与して3時間後既に血清 TSH 量の下降を見, 12時間後では有意の低下

を認めたが、しかし予想以上に T_4 の作用即ち血清 TSH の低下は軽度であり、その持続時間も短かく24時間後もはや再び上昇の傾向を示した (図11, (B)). 而して T_4 投与前血清 TSH 量高値を示した症例に於いては T_4 投与によつて24時間後10%以上の BMR 上昇を見たが、他の症例では有意の変動なく、又24時間甲状腺 I^{131} 摂取率に至つては2例共僅か2%前後の低下を示したに止まつた。なお甲状腺機能亢進症の1例にも同様の処置を行つたが血清 TSH 量、BMR 及び甲状腺 I^{131} 摂取率は共に変動を示さなかつた (図11 (B)). このほか Basedow 氏病の2例は前値が夫々0.11及び0.23 mJ I^{131} /ml であつて、 T_4 投与によつて本法の測定可能限界以下に低下したため、 T_4 の血清 TSH 量に及ぼす

Fig. 11 (A) Effect of triiodothyronine on the serum TSH levels

Fig. 11 (B) Effect of thyroxine on the serum TSH levels

効果を判断することが出来なかつた。

10) 甲状腺機能正常者及び異常者に於ける TSH 負荷後に於ける血清 TSH 量の変動 (図12) .

健常人に TSH 500JS 単位を筋注せる場合、その血清 TSH 量は20分後前値の85倍、30分後20倍、1時間後11倍、2時間後20倍となつた。2例の甲状腺機能正常者に 100JS 単位を投与した場合、その平均値は20分後4.6倍、30分後1.6倍、1時間後3.1倍、2時間後2.7倍となつた。

單純性甲状腺腫1例に500単位を投与せる場合は30分後15倍、60分後1.5倍、2時間後1.8倍となり、原発性甲状腺機能低下者に100単位を投与した場合は30分後3.1倍、1時間後1.5倍、2時間後1.5倍の血清 TSH 量を示した。

Fig. 12 Changes of serum TSH levels after injection of TSH ("Pretiron" Schering)

Basedow 氏病 (32才男子, BMR +40%, PBI 13.1 γ /dl, I¹³¹ 摂取率80%, 1日推定ホルモン産生量 1176 γ) に250単位を投与せる場合, 20分後2.3倍, 30分後9倍, 60分後4倍, 90分後1.9倍となり, なお本例は I¹³¹ 摂取率が100%近くに迄上昇した. 更に1例(52才男子, BMR +37.9%, PBI 4.8 γ /dl, I¹³¹ 摂取率39%, 1日推定ホルモン産生量 640 γ) に100単位を負荷した場合20分後3.6倍, 30分後2倍, 1時間後1.4倍, 2時間後1.3倍となつた. 本症例は更に TSH 200単位追加することにより PBI は 8.2 γ /dl, I¹³¹ 摂取率は82.3%に上昇した. 負荷 TSH 量100単位の各症例に就いて比較すれば, 負荷 TSH の血中より消失の早いのは Basedow 氏病, 機能低下者, 正常者の順となる. しかしこの様な比較方法には

Fig. 13 Serum TSH level in various diseases

clinical states	mean $\pm$ S. D.	serum TSH level mIU/ml		
		0.1	1.0	5.0
Simmonds' disease	0.12 $\pm$ 0.11	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●	
hypophyseal dwarfism	0.12 $\pm$ 0.04	●●●●●●●●		
diabetes insipidus	0.29 $\pm$ 0.15	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
craniopharyngeoma	0.10	●●●●●●●●		
adrenogenital syndrome * dysplasia adiposogenitalis	0.76 $\pm$ 0.54	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
pubertas praecox	1.35		●●●●●●●●	
obesity	1.39 $\pm$ 1.29		●●●●●●●●	●●●●●●●●
acromiaria & eunuchoidism	0.1 & 0.76	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
Addison's disease	0.54 $\pm$ 0.48	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●
Cushing's syndrome	0.42 $\pm$ 0.11		●●●●●●●●	●●●●●●●●
pheochromocytoma	0.56 $\pm$ 0.22		●●●●●●●●	●●●●●●●●
peptic ulcer	0.88 $\pm$ 0.51	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●
intestinal dyskinesia	1.39 $\pm$ 1.08	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●
anorexia nervosa	0.92 $\pm$ 0.77	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●
pulm. etc. chron. nephritis & liver cirrhosis etc	0.29 $\pm$ 0.28	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●
anemia	0.28 $\pm$ 0.26	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●

考慮の余地があることは云うまでもない.

11) 甲状腺以外の各種内分泌疾患及びその他の疾患に於ける血清 TSH 量 (図13).

汎下垂体機能低下症に於いては, 本法を以つて測定不能であつた7例を除いても, 全般に低値が認められた.

下垂体性侏儒症では1例測定不能, 他の2例は低値を示した.

尿崩症3例, 頭蓋咽頭腫1例も低値を示したが, これらの甲状腺機能に明らかな低下は認められなかつた.

adrenogenital syndrome の1例はやや高値, 1例はやや低値, dystrophia adiposogenitalis の1例はほぼ正常値を示した。これらの甲状腺機能は何れも殆んど正常域にあつた。

pubertas praecox, pheochromocytoma 及び eunuchoidism の各症例は正常範囲, 単純性肥胖症3例では高低半ばし, acromicria の1例は低値であつた。甲状腺機能は何れも正常, 或は少々低値を示した。

副腎機能低下症では3例が出常値, 3例が異常低値であつた。その甲状腺機能はやや低下の状態にあつた。

Cushing 症候群の2例はやや低値にあつた。甲状腺機能は何れもほぼ正常であつた。

甲状腺機能に特記すべき異常を認めなかつた6例の消化性潰瘍患者は正常人より幾分低値を示すものが多い, 神経性食思不振症の9例に於いてもその傾向があり, 腸運動機能失調症の7例は正常者と殆んど同じ血清 TSH 量を示した。

重症肺結核1例, 肝硬変(末期)2例, 胃癌(末期)2例, 及び慢性腎炎1例の慢性消耗性疾患に於いては何れも低値であつた。

12) 血清 TSH 量と尿中排泄 17 OHCS との関係 (図14)

消化性潰瘍, 腸運動機能失調症, 及び神経性食思不振症の19例に就いて尿中排泄遊離 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) と血清 TSH 量と (図14) の如く負の相関を示したが, 有意性は認められなかつた。

13) 血清 TSH 量に及ぼす副腎皮質刺激ホルモン及び副腎皮質ホルモンの影響

神経性食思不振症及び腸運動機能失調症の症例に Prednisolone (塩野義製 Predonine) 5~15mg/日経口投与を行い7日後に於いて8例中4例の血清 TSH 量有意の増加, 1例に減少の傾向を見た (図15, A)。他の8名の同症例に ACTH-Z25 単位筋注後48時間で8例中4例に有意の増加を認めたが, 2例は逆に有意の低下を示し, 他の2例も低下の傾向を示した (図15, B)。

14) Vasopressin の血清 TSH 量に及ぼす影響

尿崩症患者に Vasopressin tannate 5単位を皮注して血清 TSH 量の変動を見るに, 図16) の如く明らかな増加が認められた。Vasopressin 投与前後に於ける甲状腺機能は検査されていない。

Fig. 14 Correlation between the serum TSH level and the free 17-OHCS in urine/day.

考 案

著者の TSH 測定法を臨床に応用して得た成績は以上の如くであり, 全般に満足すべき結果とは必ずしも云えないが, 或る程度の知見を得ることが出来たと信ずる。以下順を追って考察を進める。

本法の特異性を検討した実験に於いて, 著者は Schering 製 Anteron (血清性性腺刺激ホルモン) 及び Primogonyl (絨毛性性腺刺激ホルモン) に推計学上有意的 TSH 活性を検出した。このことは Bakke et al³⁶⁾, 及び Florsheim et al³⁷⁾, も同様に認めており何れも contamination によるものとしている。Florsheim et al³⁷⁾, は “ACTHAR” (Armour製) に就いても明らかに TSH 活性 (2×10^{-8} USP/mg) を見出したが, 著者が ACTH “Schering” に認めた TSH 効果は推計学上有意でなかつた。越智³⁸⁾は, ACTH が slice の I^{131} 摂取を抑制することを認めているが, 著者が I^{131} 放出法で検討した結果では少なくとも甲状腺機能

Fig. 15 Effects of some treatments on the serum TSH-levels in various disorders

を抑制する傾向は認められなかった。

Chorionic gonadotrophin に TSH 活性が認められたが、妊婦に於いては下垂体よりもむしろ胎盤で産生される TSH が主役を演ずるという見方が強い²⁸⁾現在にあつては奇異とするに当たらない。Van Wagenen et al.²⁹⁾は妊婦尿中に於ける TSH 増量を、島貫²⁸⁾は妊婦血中 TSH 量の上昇を認め、著者も 1 例甲状腺中毒症の妊婦 (3 カ月) に血清 TSH 量 10 mJSu/ml 以上を経験した。又赤須等⁴⁰⁾及び島貫²⁸⁾は人胎盤より

Fig. 16 Serum TSH level after injection of vasopressin

albumin の TSH 活性は著者同様 Bakke et al⁸⁰⁾ も認めていない。総合アミノ酸製剤も著者の検討の結果では TSH 効果を示さなかつた。

Bottari⁴⁵⁾ は、馬血清添加により *in vitro* に於ける海猿甲状腺組織の I^{131} 摂取率が昂まることを述べており、血清に含まれる TSH そのものの影響を除外しても、*in vitro* では添加血清が非特異的に incubation 全般に好影響を与えることは否定出来ない。故に著者は被験血清の稀釈倍率を常に一定にしているが、Standard には血清成分を添加せず、又 TSH 負荷後採取した血清で TSH 量が高いと予想されるものは稀釈倍率を大きくし、Simmends 氏病の如く TSH 量が低値と思われる場合は、その倍率をやや小さくしたことを指摘しておく。

TSH 効果を抑制する物質の存在することは血漿に就いて Postel⁴⁴⁾、脇坂等²³⁾、Heideman et al⁴⁹⁾ が、又尿に就いては Starr et al⁵¹⁾、Greenspan et al¹³²⁾ がその存在を認めている。Heideman et al⁴⁹⁾ は牛甲状腺 slice の重量増加率法³⁹⁾を用いて血清 TSH 測定を行つたが不成功であつたので、その原因として血清中に TSH 阻害物質を想定してイオン交換樹脂による TSH 分離を試みているが、血清を添加した medium の滲透圧は変化する筈であるから、むしろ甲状腺 slice 重量増加率法自体の欠陥と云うべきではなからうか。小倉等⁵²⁾ は血漿を 10 倍稀釈することによつて抑制作用を認めていないし、著者もベパリナ加血漿を資料とした時 incubation 前後の slice の性状に外見上若干の差異を見ることが時としてあつたが、少なくとも TSH 作用の抑制は認めなかつた。TSH 抑制物質の性質、その由来に就いては不明であるが¹³³⁾、資料を抽出、濃縮するか或は斯かる手技を経ずとも或る程度以上の濃度で用いることによつて非特異的、非中毒的に作用するのではないかと考えられる。

被験血清に TSH の既知量を添加して、その回収率を検し、著者は約 74% の回収率を得た。小倉等⁴⁶⁾ は、約 80% の回収率を Bakke et al⁴⁷⁾ の原法で得たとし、Mc Kenzie²¹⁾ は Adams & Purves⁴⁸⁾ の変法に於ける測定誤差を約 25% としているが、この種の検定法として一応の限界を示すものと云えよう。

正常人血中の TSH 量に就いては (表 1, 2) に示される如く報告者によつて可成りの差異がある。そして同一報告者でも発表の都度若干その数値を異にしている (D'Angelo et al^{15), 18)}、小倉等^{24), 52), 116)}、Greer et al⁵³⁾ は甲状腺機能正常者に於いては、1 日約 1 USP 単位の TSH が下垂体前葉より産出されると見做し、人体内細胞外液量を約 15l と見積つて、血清 TSH 量は 0.06 milli USP u/ml 前後であろうと推定してい

TSH 様物質を抽出し島貫は 10gr の胎盤に約 13 mJS 単位の TSH 活性を報告している。一方、東条、矢野等⁴¹⁾ は、Pretiron の gonadotrophin contamination に就いて報告しているが、これ等は何れも製造過程に於ける分離が困難なために混在を免かれ得ない結果によるものと解するのが妥当のようで、事実 Florsheim et al³⁷⁾ は gonadotrophin, ACTH に於いて、純度の高い製剤程 TSH 活性が低いことを報告している。

人血清 γ -globulin の示す TSH 効果も TSH contamination によるものと解せられる。血清中の TSH は、Cohn⁴²⁾ によれば β -globulin に、Querido et al⁴³⁾ によれば不定であるが、Mc Kenzie²¹⁾ によれば、 γ -globulin fraction に認められ、又 Postel⁴⁴⁾ によれば TSH を投与した場合も γ -globulin と一しよに泳動するという。

る。Mc Kenzie²¹⁾は正常人血漿の Cohn fraction II に 0.166 mUSPu/ml の TSH 活性を検出し、正常人血清 1 ml には約 0.2 mUSPu/ml が含まれると想定した。著者が一年間を通じ41例に就いて得た値は、約 1.75 mJSu/ml (約 0.175 mUSPu/ml) であり、Mc Kenzie の推定²¹⁾にはほぼ一致する。しかし著者が、先ず 6月より9月の間に12例に就いて得た値は 0.67 ± 0.48 mJSu/ml、その後12月迄に測定した18例を加算したもので男子14例につき 0.51 ± 1.38 mJSu/ml、女子16例につき 0.87 ± 0.64 mJSu/ml、その後更に5月迄に測定した結果を加算して男子20例が 1.59 ± 1.38 mJSu/ml、女子21例が 1.9 ± 1.49 mJSu/ml であつて、平均 1.75 mJSu/ml 前後となる。茲に季節の影響による血中 TSH 値の変動が予想されるが、著者が5例について得た成績は之を裏付けるものである。著者³³⁾は牛甲状腺 slice の反応性が夏期に低下することを指摘すると共に、2, 3の文献を引用して考察を進めたが、吉川⁵⁴⁾及び渡辺等⁵⁵⁾は人血清 PBI 値について、又渡辺等⁵⁶⁾は豚甲状腺組織の酸素消費量について季節の変動を認め、若干の文献的考察を行つている。甲状腺機能を調節する TSH の血中量がその需要の低下する夏期に低値を示すことはけだし当然である。

性別による血中 TSH 量の差異に就いて、島貫²⁸⁾は女子側に男子側よりも明らかに高値を認め、Bottari²⁹⁾は差異を認めなかつた。著者の例では幾分女子側に高値を認めたが、有意の差とは云えなかつた。

年齢差については、島貫²⁸⁾は弱年女子に相当の高値を、Bottari²⁹⁾は高年者に低値を認めている。閉経前婦人が一般に TSH 高値を示すことは、兩人とも認めている。又 Adams⁵⁷⁾は家兎、廿日鼠、白鼠について、Armstrong et al⁵⁸⁾は豚について、夫々人同様の年齢的差異を述べ、Bakke et al⁵⁹⁾は下垂体 TSH 含有量も50才以上では低値であると報告している。著者の成績に於いても同様に50才以上の男子では幾分低値を認めた。

各種甲状腺疾患に於ける血清 TSH 量に就いて、先ず単純性甲状腺腫に就いては、小倉等²⁴⁾によると平均 6.30 mJSu/ml で正常人 (平均 0.65 mJSu/ml) の約 10 倍であり、河野等²⁵⁾によれば5例に常き平均 0.77 mJSu/ml であつて、正常者3例 (平均 0.54 mJSu/ml) より若干高値である。又小倉等²⁴⁾によれば甲状腺末の無効な結節性及び癌性甲状腺腫は正常以下の低値を示したと云う。Bakke et al⁵⁹⁾は非中毒性結節性甲状腺腫の1例に下垂体 TSH 含有量の低値を報告している。著者の成績ではびまん性甲状腺腫群が正常者の約 1.3 倍であり、嚢腫性ではほぼ正常、結節性ではやや低値、最高平均値を示す PAS 甲状腺腫で 2.2 倍の高値を認めた。PAS の長期投与で甲状腺の肥大増殖及び I¹³¹ 摂取率の低下を来すことは⁶⁰⁾、本邦に於いても阿部等⁶¹⁾が報告しており、血中 TSH 量が上昇していることは想像に難くない。しかし Austin et al¹³⁹⁾は、サルチル酸剤は下垂体又はより高位中枢を介して甲状腺機能を抑えるという。

Greer⁶²⁾によれば、非中毒性甲状腺腫の発生はその原因の如何を問わず甲状腺ホルモン分泌不足に基づく TSH 過剰分泌の結果招来される甲状腺実質の代償的肥大増殖によるとされる。尤もすべての甲状腺腫発生について適用されるものでなく、又その TSH 分泌に過剰時期や分泌正常時期があることも推測されている。著者の経験では一般に青年女子の単純性甲状腺腫例に TSH 高値が多く見受けられたが、甲状腺腫発現時期に就いては曖昧で而然と時期的区分を行うことは出来ず、甲状腺機能に就いても全般にやや正常の低目にあることに気付いたのみであつたが、これ等の患者に於ける血清 PBI 値と、TSH 量に逆相関が可成りの程度に認められたことは、甲状腺ホルモンの分泌不足が本疾患の発生に重大役割を演ずるとの従来の説を或る程度裏付けるものと云えよう。Greer⁶²⁾は TSH に、視床下部の支配を受ける growth factor と、その支配を受けない metabolic factor との2つがあるとし、最近この自説を確認しているが⁶⁴⁾、Florsheim⁶⁵⁾は白鼠を用いた実験でこれを否定する報告を行つており、問題の解決は未だ今後に期待されるところが多い。

原発性及び下垂体性腺甲状腺機能低下症に於ける血中 TSH 量に関する諸家の報告は (表2) に明らかなように前者に於いて高く、後者に於いて低いが、著者の成績も之等に一致している。血中 TSH 値の測定は TSH 試験と共に甲状腺機能低下症の鑑別に役立つことは明らかである。しかし著者の経験では原発性に於いて3例が正常或は正常以下の低値を、下垂体性に於いて2例が正常値を示し、前者のうち2例は甲状腺末投与で血中 TSH 量の下降を来さなかつた。

このような異常は De Robertis¹²⁾ が2例について, D'Angelo et al¹⁵⁾ が7例について Gilliland et al¹⁹⁾ が2例について報告し, 粘液水腫状態の長期持続の結果下垂体自体の代謝が低下して TSH 産生分泌が減退するために血中 TSH 量は低下し, 甲状腺ホルモンを与えると下垂体の代謝活性が昂まり血中甲状腺ホルモン量が抑制効果を発揮するまで TSH 産生分泌が増加を続けるため血中 TSH 量は上昇すると推定しており, DiGeorge et al¹⁷⁾¹⁸⁾ も亦かかる二次的な間脳・下垂体の機能低下が起らぬ以前の時期には血中 TSH の増量があったものと考えている。但し, 著者の前述の2例にこの説明が適用出来るか否かは疑問である。

甲状腺癌について, 小倉等²⁴⁾は低値を, 河野等²⁵⁾は1例高値を報告し, 著者の成績でも高低半ばしており甲状腺癌に特有な血清 TSH 量の傾向は認められなかった。23才女子の1例では 0.42~2.38 mJ_{Su}/ml と大幅の変動がありながら, その甲状腺機能成績と一定の関係を示さなかった。

甲状腺機能亢進症に於ける血中 TSH 量に就いての記載を通覧すると, 正常以下或は測定不能とする報告と, 異常高値を示す一群及び異常低値を示す一群に分けられると云う報告とに大体2分出る(表2)。既に述べた如く, 血中 TSH 抑制物質の問題があるが, 之は本症に限られた問題ではない。本症には TSH 異常高値を認めないと主張する諸家の測定法では, その被験血液に含まれている多量の甲状腺ホルモンにより検定動物自身の endogenous TSH 分泌が抑制されるという欠陥のあり得ることは, Gilliland et al¹⁹⁾ が既に指摘している通りである。しかし, この様な甲状腺ホルモンの干渉があり得ない Bottari et al⁶⁶⁾ の in vitro に於ける有機 I¹³¹ 放出率測定法によつて得た成績でも, 血清 TSH 異常高値を示す甲状腺機能亢進例は報告²²⁾されていない。

これら諸家の夫々異つた成績を統一的に解釈することは, 甲状腺機能亢進症の成因を解明する手段に通ずるものであつて甚だ困難であるが, De Robertis¹²⁾ によれば甲状腺中毒症は血中 TSH 量低値を示す, 即ち下垂体系と直接関係しない型と, 上位中枢である下垂体系の機能異常亢進によると考えられる血中 TSH 高値の型とに分けられる。Gilliland et al¹⁹⁾ は TSH 低値の群には眼球突出はあつても軽度で, 血中 TSH 高値の群には眼突の著明な甲状腺中毒症が多いことを見出し, 而して, 甲状腺機能亢進即ち下垂体機能の異常亢進とし, 眼症状の著明でない例では下垂機能亢進が持続的でなく発作的に起り, そのために血中 TSH 値は常には明らかな上昇を呈しないが, 之に反して眼症状高度の例では, より継続的に下垂体の活動性が亢進しているため血中 TSH 量は高値を示す場合が多いと推論した。又 Asboe-Hansen⁶⁷⁾も11例の悪性眼症状を呈する患者の裡10例に血中 TSH 値の上昇を認めている。しかし原発性甲状腺機能低下者では TSH 高値を示す例が多いに拘わらず眼症状は伴わないのを通常とする。故に眼症状を惹起するものは, この様な TSH でなくて他に存在するであろうことは容易に想像出来る。Gilliland et al¹⁹⁾ は重篤は眼症状を呈ししかも甲状腺機能正常である3例に TSH 高値を認めず, 著者も同様な2例を経験している。この様な観点に立脚して, 純粋な TSH 製剤には催眠作用の少ないことから下垂体前葉より TSH とは別に所謂 Exophthalmos Producing Substance (EPS) を抽出分離したのは Dobyns et al⁶⁸⁾ であり, Jefferies⁶⁹⁾ も実験的検討より同様の見解を, 又 Lamberg⁷⁰⁻⁷²⁾は眼症状を主徴候とする所謂 thyrohypophysial syndrome に対する間脳下垂体レントゲン照射という治療面から以上の説を支持しているようである。Silverstini et al⁷³⁾ も EPS と TSH との差異に就いて述べ, 血中に於いて TSH と EPS とは必ずしも平行せず解離のあることを見出している。又 Friis et al⁷⁴⁾は exophthalmic euthyroid では I¹³¹ の転換率が亢進し, triiodothyronine の血中出現が少なく thyroxine より遅れることを見出している。

Adams et al⁸⁾⁹⁾²⁰⁾, McKenzie⁷⁵⁾ は, 甲状腺機能亢進症を来すものとして下垂体の異常から産生分泌される“abnormal TSH_h”を考えている。“異常 TSH”は甲状腺組織及びその機能に対しては従来の TSH と同様に作用するが, 作用発揮が遅く, 血中停滞時間が長く, 大量の甲状腺ホルモンよりその分泌は抑制されない, そして甲状腺組織に於ける蛋白分解促進作用が強力であろうとし, 正常の TSH に他の物質が結合した形のものであつて, 恐らく Dobyns et al⁶⁸⁾ の云う EPS も“異常 TSH”だろうと推論し, 彼等自身甲状腺中毒症の全例にこの異常を認めることは出来なかったが, 早晚証明される可能性のあることを指摘している。Dobyns の EPS まで含めるのは聊か飛躍の感がないではないが, 以上のほかに甲状腺機能亢進症に血清

TSH 量の上昇が認められないことに対する説明として, Rawson⁷⁶⁾ は甲状腺機能亢進症では活性の高まつた甲状腺や, その際屢々肥大を伴う胸腺, リンパ腺によつて TSH がより急速 (正常者の2倍の速度とされる) に不活性化されるため血中 TSH の上昇が見られないのであろうとした。

又 Bakke et al⁶⁹⁾ は最近甲状腺中毒症の1患者の下垂体に大量の TSH を見出し, これは分泌抑制による貯溜の結果でないとしている。

以上の下垂体性 TSH 説に対し, 甲状腺機能亢進症には必ずしも下垂体の異常を必要としないとする説⁷⁷⁾ も多くの根拠を有する。即ち i) 血中 TSH 量の上昇の認められない報告が多い, ii) その下垂体に多くは TSH 過剰分泌像が認められない⁷⁹⁾, iii) 明らかな下垂体機能低下にも拘わらず甲状腺腫或は甲状腺中毒症を来した症例が相繼いで報告⁸⁰⁻⁸²⁾ されている等の事実である。Werner⁷⁷⁾ も TSH 過剰分泌説に全面的には賛意を表さない一人であるが, 彼によると, 甲状腺機能亢進症では TSH を投与しても I^{131} 摂取率及び BMR の上昇は僅少であり, 又甲状腺ホルモンを投与しても正常人とは異なり I^{131} 摂取率は抑制さなず, この現象は同症の治療後も可成りの期間認められ, 又眼突を有する甲状腺機能正常者にも認められるという。Johnson, Greer et al⁷⁸⁾ は甲状腺ホルモン分泌の面に於いても同様の現象を認め, この本質的な異常と矛盾しない考え方で本症の成因を論じなければならないとして実験的考察を進めたが, 本症は甲状腺か或は視床下部下垂体系か何れかの自律性機能亢進 (autonomous hyperfunction) に基づくものであつて, 甲状腺ホルモンの抑制作用に対する視床下部下垂体系の感度が単に低下したためでないことと結び, 満足すべき結論を得ていない。しかし, 有田⁸⁶⁾ によれば, 甲状腺機能亢進症では低下していると云われる TSH 感性も様々であり, Johnson et al⁷⁸⁾ の鎮目⁸⁷⁾ によれば triiodothyronine 試験で上述の異常を示さぬ例外的な機能亢進症が認められている。

著者が対象とした甲状腺機能亢進症73例の血清 TSH 値は 0.1 mJSu/ml より 10 mJSu/ml 以上にわたる広範囲に分散し, 之等を I^{131} 摂取率曲線の型に分けると, 眼突群には下降型が多くこれ等の血清 TSH 値は平均高値を示した。しかし有意の差は認められなかつた。

脇坂⁸⁵⁾ は, さきに放射性アイソトープによる検査を中心に甲状腺の病態生理を詳細に検討した結果, 甲状腺機能亢進症には I^{131} 摂取率曲線が速やかに上昇して比較的速やかに下る型 (著者の下降型) と, 上昇が緩慢で且つ下降も極めてゆるやかである型 (著者の上昇型) に分類出来るとし, 前者は TSH の関与が比較的優勢なもの, 後者はその関与が比較的少ないものと推定した。又朝長⁸⁸⁾ は下降型には BMR, PBI 共に高値を示すものが多く, 上昇型には BMR, PBI 共に低値を示すものが多いとし, 両群に於ける甲状腺組織像の特徴を述べているが, 著者の成績と共に, 脇坂⁸⁵⁾ の指摘する如く甲状腺機能亢進症に2型があり得ることを示唆するものと云える。

しかし, 三宅⁹⁰⁾, 吉川⁹⁴⁾ によれば, 尿中排泄無機ヨード量が1日 $1000 \mu\text{g}$ を越す人では下降型, $600 \mu\text{g}$, 以下では上昇型を示すことが多いという。しからば, 著者が TSH 高値を認めた下降型群にも摂取無機ヨードの影響があることは否定出来ない。しかし, この程度の無機ヨードで下垂体の TSH 分泌が抑制されるか否かについて定説はないが, 恐らくあり得まい。そして又この程度のヨードが TSH を直接中和ないし不活性化することも著者の検討では明らかに否定的である。つまるところ無機ヨードが TSH の甲状腺細胞に対する作用を直接抑制するとしても, 而してこの説が最も有力なようであるが, 二次的に TSH の分泌が昂進することが考えられるから, 下降型が TSH の関与よりもむしろ無機ヨード摂取が多いために下降型を示すに至つたものと仮定しても, これ等の群に血清 TSH 量高値が認められたとして矛盾はない。又著者は甲状腺機能亢進症に於いて血清 TSH 量と PBI との間に相関を見出すことが出来なかつたが, これも本症では甲状腺ホルモンによつて I^{131} 摂取及び放出が抑制されないという Werner⁷⁷⁾ Greer⁷⁹⁾ 等の主張と矛盾しない。

著者は, 血清 TSH 量と PBI 或は I^{131} 摂取率との相関関係を検するに際し, 眼突の有無及び I^{131} 摂取率曲線の型に分けて考察を加えたが, 血清 TSH 量は血清 PBI 値よりも I^{131} 摂取率 (6時間値) と稍々関連が深く, 又非眼突群よりも眼突群, 上昇群よりも下降群に於いて血清 TSH 量と I^{131} 摂取率 (6時間値)

又は血清 PBI との関連がやや深いようであつた。而して眼突群で下降型を示すものが TSH に關聯深く、事実それ等に於ける血清 TSH 量も平均最高を示したが、以上何れも推計学上有意性を欠き、これを以て直ちにその一群を TSH、ひいては下垂体に結びつけることは出来なかつた。

甲状腺機能亢進症に MTU を投与した場合血清 TSH 量の上昇が認められたが、これは MTU の甲状腺機能抑制の結果招来されたものと考えられ、表 2) に挙げた諸家の成績とも一致しており異論はない。しかし mercazole の影響に就いては、甲状腺に対し直接作用すると云うのが定説と思われるが、飯田等⁹¹⁾は組織学的検索より、前沢⁹²⁾は甲状腺組織呼吸の面から、MTU とは態度を異にして mercazole が下垂体の TSH 分泌に対し抑制的に働くとし、志田等⁹³⁾も同様の推定を行つている。しかし Fraser et al⁹⁴⁾、脇坂⁹⁵⁾、及び佐野等⁹⁶⁾はヨード代謝の面から直接甲状腺機能抑制作用を認めており、又阿部⁶¹⁾等及び島⁹⁶⁾等は組織学的に検討した結果 mercazole は MTU と同様に作用すると述べ、Johnson, Greer et al⁷⁸⁾の最近に於ける研究も直接下垂体に Mercazole が作用しないという前提のもとに行われたものと考えられ、又実際に支障を来していない。而して小倉等⁹⁴⁾は甲状腺機能亢進症及び正常犬に mercazole を投与して血漿 TSH 量の上昇を認めている。著者の成績では、mercazole は MTU 程明らかではなかつたが、同様に血清 TSH 量の上昇を来すものと考えられる。

著者は Lugol 氏液を投与した Basedow 氏病の 1 例に血清 TSH 量の上昇を認めた。無機ヨードが下垂体に及ぼす影響に就いてもなお不明の点が多い。即ち、i) 下垂体の TSH 分泌を直接抑制することも考えられるという説 (Albert et al⁹⁷⁾、Del Conte et al⁹⁸⁾、Greer et al⁹⁹⁾、飯田等⁹¹⁾、前沢⁹²⁾ ii) TSH が放出されて後或る点でこれを直接中和しないし不活性化するとする説 (Goldsmith et al¹⁰⁰⁾、) 及び iii) 甲状腺細胞に対する TSH の作用を抑制するという説 (Werner⁷⁷⁾、Benua et al¹⁰¹⁾、) 等がある。而して iii) の説が最も有力であり、臨床上見られると云う “iodogenic Graves' disease”、或は Plummer type の症例にヨード療法の効果が弱いこと、又 triiodothyronine test の意義等より類推しても iii) の説に妥当性があるが、更に検討を重ねてから結論づけねばならない、I¹³¹ 療法によつて血中 TSH 量が増加することは十分予想され、河野等⁹⁵⁾も I¹³¹ 投与後 1 ヶ月以内に TSH 量上昇を認めている。著者の症例は一般に若年者であつたため投与 I¹³¹ 量は計算上必要とされる量の半量以下であつたが、9 ヶ月以上を経た 4 例中 3 例になお有意の TSH 量の増加を認めたことは、I¹³¹ 治療効果の長期持続を物語るものとも云える。

甲状腺切除術又はレ線照射を受けた悪性甲状腺腫には血清 TSH 量に一定の変動を見出すことが出来なかつた。TSH 量は処置前後の甲状腺の状態に關係すると考えられるが、このことに就いては既に述べた通りである。

甲状腺末の血清 TSH 量に与える影響に就いては (表 2) の如く諸家の報告では全般に低下が認められるが、逆に上昇を認めた報告もある。著者も 1 例に増加を見たが、本症例が甲状腺ホルモン投与によつてその低下せる下垂体活性が昂められ、TSH 分泌亢進を来したと解していいかどうかは、実験成績の項に於いて述べた如く不明である。

T₃ 及び T₄ 投与により健康者及び單純性甲状腺腫の症例に血清 TSH 量の有意の低下を認め、甲状腺機能亢進症の例に有意の低下を認めなかつたことは、Werner⁷⁷⁾の指摘する甲状腺機能亢進症に於ける本質的異常を下垂体に結び付けるものと考えられるが、更に例数を重ねて確かめる必要がある。

TSH 負荷後血中 TSH 量の変動に就いては、Kassenaar¹⁰²⁾は白鼠は TSH 3mg USP 単位を静注して 5 分後その 50%が血中に残存すると述べ、Levey¹⁰³⁾は同じく 2~6 USP 単位を静注後 1 時間でその 98%が流血中から消失すると云い、D'Angelo¹⁰⁴⁾は 6 分で 30%、30 分で 2.5~6.0%、1 時間で 2.3%、3 時間で 0.8%に減少すると云い、鎮目等¹⁰⁵⁾は 9 USP 単位静注 5 分後血清 TSH 量は 3 m USP 単位であつたと報告、脇坂等⁹⁵⁾は甲状腺機能低下症の 1 例に 500 JS 単位を筋注して 30 分後血液 1 ml に 16.9 m JS 単位を検出し、正常人では 2 時間以内に於いても有意の増加を認めなかつた。著者は筋肉内注射により Basedow 氏病に於いて血中よりの TSH 消失が幾分早い傾向を認めた。しかしこの様は負荷前値に対するパーセントで表現する方法に考慮の余地があることは既に指摘したが、Rawson⁷⁶⁾の TSH 不活性化説を実証するには、厳密な方法

で検討する必要がある。或は S^{85} -TSH 等を使用するのも一つの便法であろうが、同時に *in vitro* に於いて直接不活性化を測定することも要件である。

茲で指摘せねばならないことは、甲状腺機能亢進症には下垂体の異常を必要としないとする説に対する積極的な反証を著者は得なかつたことである。著者の対象とした73例に於いては、眼突の有無に拘わらず血清 TSH 異常低値例も高値例とほぼ同様に認められ又その低値群に TSH が関与しないことを支持する根拠も著者の実験結果には見当らない。脇坂の述べる如く甲状腺機能亢進症を一元的に統一解釈しようとするところに矛盾があるかも知れない。

下垂体機能低下症に於いて血中の TSH 量が低下していることは想像に難くない(表2)。小倉等²⁴⁾は尿崩症に異常低値を認め、頭蓋咽頭腫の例には高値を認めたという。

肥胖女性に就いては島貫²⁵⁾は TSH 高値を、河野等²⁶⁾はほぼ正常値を得ている。

早熟症その他臨床に稀に見る症例に関しては、TSH 測定の前例もなく、疾病そのものについても不明な点が多いので、更に例数を重ねる機会を得てから改めて考察したい。

胃癌その他の慢性消耗性疾患に就いては Bakke et al⁵⁹⁾ もそれ等の下垂体の TSH 含有量の少ないことを見出し、これは放出亢進による結果でなくて産生減衰によるものとしている。

Addison 氏病に就いて、小倉等²⁴⁾は TSH 高値を報告している。本疾患に於ける BMR, PBI, I^{131} 摂取率等甲状腺機能はすべてやや低値を示すとされている(Hill et al¹⁰⁶⁾) が、著者の6例も甲状腺機能は平均正常の低目にあり、而してその血清 TSH 値は正常又は正常以下であつた。著者が血清 TSH 量に若干低値を見出した Cushing 症候群のうち1例は小倉等²⁴⁾が1年前に測定して 0.05 mJSu/ml の異常低値を認めたものである。

消化性潰瘍の成因には ACTH の役割が重視されているが、著者が同症6例にやや低い血清 TSH 値を得たことは Selye¹⁰⁷⁾の云う shift change の一端を示すものであろうか?

自律神経症及び更年期障碍の婦人について、島貫²⁵⁾は血中 TSH 高値を認めたが、著者の対象とした神経性食思不振症、腸運動機能失調の症例は多少共自律神経不安定症状を示すものであり、而してその血清 TSH 量は正常或は正常以下であつた。神経性食思不振症では性腺刺激ホルモン分泌低下による gonadal failure が唯一の内分泌障碍と考えられるという意見(Bliss et al¹⁰⁹⁾)があるが、著者がこれ等に血清 TSH 量の軽度低下を認めたことよりすれば、それが原因であるかどうかは別として、矢張り下垂体の汎機能低下が潜在するものと推測される。

大腸運動機能失調症に於いては幾分 TSH 高値が認められたが、それ等の有する自律神経不安状態と血清 TSH 量との間に一定の関係は認められなかつた。著者は又これ等の患者のうち軽症例の尿中排泄遊離 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) と、その血清 TSH 量との間に逆相関の傾向を見出した。最近 Kowalewski⁵⁹⁾は Thiouracil 投与海猿に 17-OHCS 量の低値を認めたが、ACTH 試験では対照との間に差異を認めなかつたという。彼に従うならば、この場合の血中 TSH 量の上昇は甲状腺を介した2次的の結果に過ぎないとも考えられる。対象を異にするが、脇坂²⁵⁾は甲状腺機能亢進症に於いて血清 PBI と尿中 17-OHCS との相関を検し、その下降型群と上昇型群とで相関の異なることを認めている。著者の対象とした症例に幾分か内分泌(副腎皮質)機能の異常(低下)のあることは三宅⁸⁹⁾、三好等¹⁰⁸⁾が既に報告しているが、下垂体甲状腺系と下垂体副腎系との関連の一面を示す資料と云える。

著者は又これ等の裡の軽症例をえらんで ACTH 及び副腎皮質ホルモンを投与し、前者では一定の傾向を認めなかつたが、TSH 上昇作用がある如き結果を得た。ACTH 及び副腎皮質ホルモンが下垂体甲状腺系に及ぼす影響に就いて多数の報告があり、2~3の綜説¹¹⁰⁻¹¹²⁾にも明らかにされている如く報告者によつて実験条件を異にするため全く相容れぬ意見が多いが、ACTH 及び副腎皮質ホルモンが結果として甲状腺機能を低下せしめるという説が多いようである。この場合の作用機序に就いては、i) 下垂体前葉の TSH 分泌を抑制するという説 ii) 直接甲状腺機能を抑制すると云う説 iii) TSH の作用を抑制するとする説 iv) 腎に於けるヨード clearance を高める結果とする説、その他最近 v) 末梢に於いて thyroxine を抑制

し、その triiodothyronine への degradation を抑制するとする説¹¹⁵⁾があるがこれらの説に対する反証も枚挙に暇がない程である。しかし最近 Beck¹¹³⁾, Dyrenfurth et al¹¹⁴⁾ は cortisone, ACTH 投与により TSH の産生放出が昂められると云い、小倉等¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾ は ACTH, cortisone によつて二次的に血清 TSH 量の上昇することを推定し、実験的には ACTH による血中 TSH 量の下降, cortisone による TSH 量の増高を認めている。越智⁸³⁾は in vitro に於いて cortisone よりも ACTH に著明な I^{131} 摂取抑制作用を、著者は無機 I^{131} 放出に於いて cortisone が TSH とは反対の作用を示すことを認めたが、一方 Bakke et al⁵⁹⁾ は prednisone 長期投与患者の下垂体 TSH 含量が極めて低値であつたことを認め、皮質ステロイドの下垂体抑制作用を考えている。しかし著者等¹¹⁸⁾も副腎皮質ホルモン長期投与によつて発症したと考えられる粘液水腫を経験したが、この症例は発症後さ程長期間を経過しておらず、その血清 TSH 量は異常高値を示さなかつたが、TSH 試験では陰性で原発性甲状腺機能低下症と診断された。

著者は尿崩症の1例に vasopressin を投与して血中 TSH 量の上昇を得たが、該ホルモンの甲状腺に対する作用についても、その I^{131} 摂取を促進するという報告 (Froja et al¹¹⁹⁾, Dubreuil et al¹²⁰⁾.) と反対に I^{131} 摂取を抑制するという報告 (Isler et al¹²¹⁾.) がある。又 Isler¹²²⁾ によれば vasopressin は腎のヨード clearance を促進するという。最近 vasopressin は下垂体前葉をして ACTH 分泌を促進せしめる¹²³⁻¹²⁶⁾と云われ、Nichols et al¹²⁷⁾はこの説に疑問を投げているが Bottari¹²⁵⁾, 小倉等¹²⁸⁾, 及び Vecchio et al¹²⁹⁾ は vasopressin による血中 TSH 量の上昇、或は TSH 分泌増加を認めている。下垂体後葉と甲状腺との関係、或は vasopressin が TSH 分泌に及ぼす影響に就いては既に伊藤¹³⁰⁾¹³¹⁾の詳細な紹介にもある如く賛否交々で、なお未解決な点が多く向後の研究に待つところが大きい。

以上の考按を通じ、著者の得た結果が全面的に必ずしも十分の成績でなかつたことは、各測定値の Standard deviation が大きいこと、各測定値が広範囲に分散していることに端的に表現されている。更に明確な結論を得るために、より正確且つ鋭敏な測定法の確立へ、今一步の努力が要請されるものと思われる。

総 括

- 1) 著者が一部改良した、牛甲状腺 slice に於ける無機 I^{131} 放出率抑制による TSH 微量測定法を臨床に応用するに臨み、更に検討を加えて後、人血清 TSH 測定を行った。
- 2) 正常人41例に於ける血清 TSH 量は平均 1.75 mJ_{Su}/ml であり、信頼度 0.95 に於ける信頼区間は 2.2~1.3 mJ_{Su}/ml であつた。又男子例はやや低値を、又高齢者は低値を示し、季節的変動を認めた。
- 3) 単純性甲状腺腫の裡、PAS 甲状腺腫は高値、びまん性はやや高値、囊腫性は正常の上界、結節性はやや低値を示し、その血清 PBI 値との間に逆相関の傾向を得た。
- 4) 甲状腺機能低下症に於いては、原発性は明らかに異常高値を示す例が多く、下垂体性は多く異常低値を示した。
- 5) 甲状腺機能亢進症73例に於いては 0.1 mJ_{Su}/ml 以下より 10 mJ_{Su}/ml 以上にわたる広範は分散が認められ、その平均値は正常上界に位した。眼球突出の有無に拘わらず異常高値と異常低値がほぼ同数に見られたが、眼突群には異常高値を示す例が若干多く、 I^{131} 摂取率曲線の型によつて分類すれば、眼突群には下降型が多くその TSH 量にも高値の傾向を認めた。しかし眼突を有する甲状腺機能正常者2例には血清 TSH 上昇を認めなかつた。而してこれ等の血清 TSH 量と血清 PBI、及び血清 TSH 量と I^{131} 摂取率(6時間値)とは何れも有意の相関を示さなかつたが、その相関係数は後者が幾分大であつた。又各種抗甲状腺剤及び I^{131} 療法により血清 TSH 量は増加の傾向を示した。
- 6) T_3 、又 T_4 投与により甲状腺機能正常者の3例に有意の血清 TSH 量の低下を認めたが、Basedow 氏病4例中2例には明らかな TSH 値低下を認めなかつた。又 TSH 負荷を行つて血中 TSH 量の変動を観察した。
- 7) 下垂体、副腎、その他の内分泌疾患及び2,3の他種疾患患者の血清 TSH 量を測定し、多くが正常

下界或は異常低値にあることを認めた。

8) 大腸運動機能失調症, 消化性潰瘍及び神経性食思不振症の1群に於いては, 血清 TSH 量が尿中排泄 17-OHCS と逆相関の傾向を示すことを認め, 又 ACTH 投与時一定の傾向を示さなかつた。プレドニソロン投与により血清 TSH 量は増加の傾向を示した。

9) 尿崩症の1例に vasopressin を投与し, 血中 TSH 量の上昇を認めた。

10) 以上の実験成績の臨床的意義に関して若干の文献的考察を行った。

稿を終るに臨み, 終始, 御懇篤なる御指導御鞭撻を賜わった恩師脇坂教授に厚く御礼申し上げます。併せて常々御助言御尽力を戴いた鳥塚博士並びに共同研究者有田学士に感謝致します。

文 献

- 1) Hertz, S. & Oastler, E.G. : Endocrinology, 20 : 521, 1936. (文献11)より引用)
- 2) Rawson, R.W. & Starr, P. : Arch. Int. Med., 61 : 726, 1938.
- 3) Jones, M.S. : Endocrinology, 24 : 665, 1939. (文献11)より引用)
- 4) Savoie, J.C. : Ann. endocrinol., 13 : 81, 1952. (文献8)より引用)
- 5) Crook, A.C. & Mathews, J. D. : Ciba Found. Colloq. Endocrinol., 5 : 25, 1953. (文献10)より引用)
- 6) Bloche-Michel, H. & Henry, R. : Ann. endocrinol., 16 : 268, 1955. (文献8)より引用)
- 7) Kriss, J.P. & Greenspan, F.S. : J. Clin. Endocrinol., 14 : 770, 1954.
- 8) Adam, D.D. & Purves, H.D. : Metabolism, 6 : 26, 1957.
- 9) Adams, D.D. & Purves, H.D. : Proc. Univ. Otago med. Sch., 34 : No. 1, 1956. (文献8)より引用)
- 10) 西川光夫 : 内分泌のつどい委員会編「最も新しいホルモン検査法」, 33, 1956.
- 11) 柴田勝博 : 内分泌のつどい委員会編「最も新しいホルモン検査法」, 37, 1956.
- 12) De Robertis, E. : J. Clin. Endocrinol., 8 : 956, 1948.
- 13) Del Conte, E. : Contribution del coeficiente citologico a la fisiologia y patologia de la correlation hipofisotiroidea." Edit. el. Atenes. Buenos Aires, 1949. (柴田勝博, ホルモンと臨床, 4 : 949, 1956. より引用)
- 14) Purves, H.D. & Griesbach, W.E. : Brit. J. Exper. Path., 30 : 23, 1949.
- 15) D'Angelo, S.A., Paschkis, K.E., Gordon, A.S. & Cantarow, A. : J. Clin. Endocrinol., 11 : 1237, 1951.
- 16) Simkin, B., Starr, P. & Hancock, C. : Endocrinology, 48 : 940, 1952.
- 17) DiGeorge, A.M., D'Angelo, S.A. & Paschkis, K.E. : J. Clin. Endocrinol., 15 : 834, 1955.
- 18) DiGeorge, A.M., D'Angelo, S.A. & Paschkis, K.E. : J. Clin. Endocrinol., 17 : 842, 1957.
- 19) Gilliland, I.C. & Strudwick, J.I. : Brit. Med. J., 1 : 378, 1956.
- 20) Adams, D.D. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18 : 699, 1958.
- 21) McKenzie, J.M. : Endocrinology, 63 : 372, 1958.
- 22) Bottari, P.M. : J. Endocrinology, 17 : xix, 1958.
- 23) 脇坂行一, 河野 剛, 山田光雄, 伊藤憲一, 小林 功, 鳥塚莞爾, 西河 直, 平井拓造, 小野村誠弥, 曾我美勝 : 最新医学, 13 : 1588, 昭33.
- 24) 小倉 一, 佐古田雅弘 : 日内分泌会誌, 34 : 274, 昭33.
- 25) 河野 剛, 鳥塚莞爾, 平井拓造, 小林 功, 吉川守之, 小野村誠弥, 坂元良実, 日下部恒輔 : ホルモンと臨床, 近刊.
- 26) 野口秋人, 山崎鋭一, 佐藤誠也, 福島郁子 : 日内分泌会誌, 35 : 219, 昭34.
- 27) 入江 実, 鎮目和夫, 石井 淳, 松田邦夫, 長滝重信 : 日内分泌会誌, 35 : 220, 昭34.
- 28) 島貫太吉 : ホルモンと臨床, 6 : 1030, 昭33.
- 29) Fellingner, K. : Wien. Arch. inn. Med., 29 : 375, 1936.
- 30) Collard, H.B., Mills, F.H., Rundle, F.F. & Sharpey-Schafer, E.P. : Clin. Sc., 4 : 323, 1940.
- 31) Albert, A. : Ann. New York Acad. Sc., 50 : 466, 1949.
- 32) 置塩郁三, 井上 康, 植田安雄 : 日内分泌会誌, 33 : 126, 昭32.
- 33) 永田 格 : 未発表, 日内分泌会誌近刊.
- 34) Gaddum, J.H. : J. Pharm. & Pharmacol., 6 : 345, 1953.
- 35) 脇坂行一 : 日内会誌, 46 : 1262, 昭33.
- 36) Bakke, J.L., Heideman, M.L., Lawrence, N.L. & Wiberg, C. : Endocrinol., 61 : 352, 1957.
- 37) Florsheim, W.H., Moskowitz, N., Schwartz, J.R. & Morton, M.E. : Endocrinol., 60 : 683, 1957.
- 38) 越智幸男 : 未発表.
- 39) Van Wagenen, G. & Simpson, M.E. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 90 :

- 346, 1955. 40) 赤須文男, 河原 節, 原野道子, 大木 博, 手島洋子: 日内分泌会誌, 32: (2) 112, 昭31. 41) 東条伸平, 森下和彦, 矢野一哉: 日内分泌会誌, 35: 225, 昭34. 42) Cohn, E.J.: Am. Scient., 33: 61, 1945. (文献21)より引用) 43) Querido, A. & Lameijer, L.D.F.: Proc. Roy. Soc. Med., 49: 209, 1956 (文献21)より引用) 44) Postel, S.: Endocrinol., 58: 557, 1956. 45) Bottari, P.M.: Ciba Found. Cell. on Endocrinol., 11: 52, 1957. 46) 小倉 一: 第32回日本内分泌学会総会, 昭34. 47) Bakke, J.L. & Lawrence, N.: Endocrinol., 58: 531, 1956. 48) Adams, D.D. & Purves, H.D.: Endocrinol., 57: 17, 1955. 49) Heideman, M.L., Bakke, J.L. & Lawrence, N.L.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19: 831, 1959. 50) Kowalewski, K.: Acta endocrinol., 27, 257, 1958. 51) Starr, P., Lepp, A. & Katz, Y.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18: 278, 1958. 52) 小倉 一, 辻 昇三: 日内分泌会誌, 33: 118, 昭32. 53) Greer, M.A. & Shull, H.F.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 17: 1030, 1957. 54) 吉川守之: 内科宝函, 6: 408, 昭34. 55) 渡辺徹一, 植松 稔: 内分泌と代謝, 2: 168, 昭34. 56) 渡辺徹一, 吉岡男也: 内分泌と代謝, 2: 163, 昭34. 57) Adams, A.E.: Quart. Rev. Biol., 21: 1, 1946. (文献59)より引用) 58) Armstrong, D.T. & Hansel, W.J.: J. Animal Sc., 15: 640, 1956. (文献59)より引用) 59) Bakke, J.L. & Lawrence, N.L.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19: 35, 1959. 60) Komrower, G.M.: Brit. M.J., 2: 1193, 1951. 61) 阿部一郎, 小野康夫: 日内分泌会誌, 34: 224, 昭33. 62) Greer, M.A.: in Werner, S.C.: The Thyroid, Hoeber-Harper, New York. 341, 1957. 63) Greer, M.A.: J. Clin. Endocrinol., 12: 1259, 1952. 64) Greer, M.A.: Endocrinology, 64: 724, 1959. 65) Florsheim, W.H.: Endocrinology, 62: 783, 1957. 66) Bottari, P.M. & Donovan, B.T.: J. Physiol., 140: 36, 1958. 67) Asboe-Hansen, G., Iversen, K. & Wichmann, R.: Acta endocrinol., 11: 376, 1952. 68) Dobyns, B.M. & Steelman, S.L.: Endocrinology, 52: 705, 1953. 69) Jefferies, W. McK.: J. Clin. Endocrinol., 9: 927, 1949. 70) Lamberg, B.-A.: Acta Med. Scandinav., 156: 361, 1957. 71) Lamberg, B.-A.: ibid., 156: 377, 1957. 72) Lamberg, B.-A.: ibid., 156: 391, 1957. 73) Silverstini, F. & Pasargiklian, E.: Lés oftalmo endocrino, Livorno., 1955 (文献71)より引用) 74) Friis, T. & Chapman, E.M.: Acta endocrinol., 27: 207, 1958. 75) McKenzie, J.M.: Endocrinol., 62: 865, 1958. 76) Rawson, R.W.: in Werner, S.C. The Thyroid, Hoeber-Harper, New York. 441, 1957. 77) Werner, S.C.: The Thyroid, Hoeber-Harper, New York, 445, 1957. 78) Johnson, D.E., Solomon, D.H. & Greer, M.A.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19: 317, 1959. 79) Wegelin, C.: Ann. d'anat. path., 15: 703, 1938. (文献77)より引用) 80) Werner, S.C. & Stewart, W.B.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18: 266, 1958. 81) Albeaux-Ferne, M., Guiof, J., Brawn, S. & Romani, J.D.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 15: 1239, 1955. 82) McCullagh, E.P., Clamen, M. and Gardner, W.J.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 17: 1277, 1957. 83) Gucling, K.J., Baron, D.N. & Radley Smith, E.J.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19: 717, 1959. 84) Becker, D.V.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19: 840, 1959. 85) Fajans, S.S.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18: 271, 1958. 86) 有田 隆: 未発表. 87) 鎮目和夫: 第1回甲状腺研究班会議, 昭34年, 6月. 88) 朝長富夫: 日内分泌会誌, 34: 1332, 昭34. 89) 三宅 儀: 第15回日本医学会総会口演, 昭34年. 90) 三宅 儀: 日内分泌会誌, 34: 514, 昭33. 91) 飯田 太, 佐野悦司, 降旗力男: 日内分泌会誌, 34: 1260, 昭34. 92) 前沢 潭: 信州医学誌, 7: 722, 昭33. 93) 志田 寛, 前沢 潭, 千島洋秀: 日内分泌会誌, 35: 218, 昭34. 94) Fraser, T.R., Garrod, O.G., Hanno, M.G. W. & Jadresic, A.: J. Clin. Endocrinol., 14: 1230, 1954. 95) 佐野 進, 近衛晃賢, 渡辺 薫: 日内分泌会誌, 35: 214, 昭34. 96) 島 隆允, 村上寅雄, 山本 泰: 日内分泌会誌, 34: 1331, 昭34. 97) Albert, A. & Rawson, R.W.: J. Biol. Chem., 166: 637, 1946. 98) Del Conte, E. & Stux, M.: Rev. Soc. Argentina Biol., 30: 175, 1954. (Medical abstract 1957. より引用) 99) Greer,

- M.A. & DeGroot, L.J. : *Metabolism*, 5 : 682, 1956. 100) Goldsmith, R., Herbert, C. & Lutsch, G. : *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 18 : 367, 1958. 101) Benua, R.S. & Lipsett, M.B. : *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 19 : 19, 1959. 102) Kassenaar, A.A.H., Lameyer, L.D.F. & Querido, A. : *Acta endocrinol.*, 21 : 32, 1956. 103) Levey, H.A. & Solomon, D.H. : *Endocrinol.*, 60 : 118, 1957. 104) D'Angelo, S.A. : *Endocrinol.*, 56 : 1, 1955. 105) 鎮目和夫, 入江 実, 飯野史郎 : *最新医学*, 12 : 23, 昭32. 106) Hill, S.R. Jr., Reiss, R.S., Forsham, P.H. and Thorn, G.W. : *J. Clin. Endocrinol.*, 10 : 1375, 1950. 107) Selye, H. : *Text book of Endocrinology*, Acta Endocrinol., Montreal, Canada 226, 84 5, 1949 (文献 110) より引用) 108) 三好秋馬, 岡島 喬, 上野昌律, 有田 隆, 宮崎重武, 永田 格, 久保勝彦 : *日内分泌会誌*, 34 : 1321, 昭34. 109) Bliss, E.L. & Migeon, C.J. : *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 17 : 766, 1957. 110) 山本 清 : *内分泌機能の協関*, 甲状腺叢書第1輯, 22, 昭31. 111) Money, W.L. & Lerman, J. : in Werner, S.C. *The Thyroid* 2nd edition Hoeber-Harper, New York, P.83, 595. 1957. 112) 野口秋人 : *甲状腺の臨床*, 甲状腺叢書第2輯, 169, 昭32. 113) Beck, R. N. : *Endocrinology*, 62 : 9, 1958. 114) Dyrenfurth, I., Sybulski, S., Notcher, V., Beck, J.C. & Venning, E.H. : *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 18 : 391, 1958. 115) Bastenie, P.A. and Ermans, A.M. : *Endocrinol.*, 62 : 245, 1958. 116) 佐古田雅弘, 小倉 一, 前田浩之 : *日内分泌会誌*, 34 : 1327, 昭34. 117) 辻 昇三, 佐古田雅弘, 前田弘之, 小倉 一 : *日内分泌会誌*, 35 : 226, 昭34. 118) 池本信義, 有田 隆, 永田 格, 久保勝彦, 波多野元久, 坂本克己, 大江慶治, 西祥太郎 : *内科宝函*, 6 : 801, 昭34. 119) Froja, A. & Martini, L. : *Arch. int. Pharmacodyn.*, 93 : 167, 1953. (文献45) より引用) 120) Dubreuil, R. & Martini, L. : *XXth Int. Physiol. Congr.*, P. 257, 1956. (文献45) より引用) 121) Isler, H., Brunswick, J.P., Fish, C.R., McClean, J.S.M. & Schwenk, A.C. : *Mc Cill Med. J.*, 20 : 151, 1957. (Medical abstract より引用) 122) Isler, H. : *Endocrinol.*, 64 : 807, 1959. 123) Mirsky, I.A., Stein, M. & Paulisch, G. : *Endocrinol.*, 55 : 28, 1954. 124) McDonald, R.K., Weise, V.K. & Patrick, R.W. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 93 : 348, 1956. 125) McCann, S.M. : *Endocrinol.*, 60 : 664, 1957. 126) Martini, L., DeRoli, A. & Curri, S. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 91 : 490, 1956. 127) Nichols, B. & Guillemin, R. : *Endocrinol.*, 64 : 914, 1959. 128) 辻 昇三, 前田浩之, 佐古田雅弘, 小倉 一 : *日内分泌会誌*, 35 : 227, 昭34. 129) Vecchio, A.D., Genovese, E. & Martini, L. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 98 : 641, 1958. 130) 伊藤真次 : *最新医学*, 12 : 1443, 昭32. 131) 伊藤真次 : *最新医学*, 13 : 1652, 昭33. 132) Greenspan, F.S. and Lew, W. : *Endocrinol.*, 64 : 160, 1959. 133) Austin, F.K., Rubini, M.E., Meroney, W.H. & Wolff, J. : *J. Clin. Invest.*, 37 : 1131, 1958.