視床下部下垂体甲状腺系調節機構に 関する臨床的研究

——正常及び視床下部下垂体甲状腺系
異常例に於ける T R H の役割——

名古屋大学医学部内科第一講座

(指導: 祖父江 逸郎教授)

広 岡 良 文

The Hypothalamic-Pituitary Thyroid Axis: Studies on the Regulatory Role of Thyrotropin Releasing Hormone (TRH)

Dr. Yoshifumi HIROOKA

1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

Nagoya, Japan

(Director: Proffessor Itsuro Sobue, M.D.)

These studies were undertaken to clarify the physiological role of thyrotropin releasing hormone (TRH) in regulation of the hypothalamic pituitary thyroid axis. Synthetic TRH was administered both acutely as a single intravenous dose of 500 micrograms (TRH IV) and chronically (TRH p.o.), in the form of repetitive oral doses (10 mg b.i.d. for 4 days) to 21 normal, 26 hypothyroid, and 14 hyperthyroid subjects. Serial determinations were made of the serum levels of thyrotropin (TSH), triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) after TRH IV and TRH p.o. and changes in thyroidal uptake of radioiodine were assessed after TRH p.o. In normal subjects, serum TSH and T3 rose in response to TRH IV but there was no significant change in the serum T4 levels.

The peak levels of serum TSH (TSH PL) ranged from 7.0 to 30.0 microunits per ml and serum T3 levels (T3 PL) from 126.2 to 197.4 ng/dl. After the first TRH p.o. dose, serum TSH levels rose (TSH PL: 7.0 ~ 34.0 microunits per ml) but the TSH increment decreased in response to subsequent doses of TRH. Nevertheless, both the mean serum T3 and T4 levels increased progressively in response to TRH p.o. reaching their peak levels on the 4th day (Mean T3 PL: 185.1 ± 4.0 ng/dl with a range of 152.8 to 216.8; Mean T4 PL: 11.7 ± 0.8 micrograms/dl with a range of 8.4 to 13.4). The mean 24-hour ^{131}I uptake also increased by $19.9 \pm 1.2\%$ D over baseline with a range 9.1 to 30.7. After intramuscular TSH, the mean increment in a 24-hour ^{131}I uptake was $13.2 \pm 1.0\%$ D with a range of 5.6 to 20.8%.

In all 26 patients with hypothyroidism, serum T3 and T4 failed to increase in response to TRH IV. Based on the TSH PL after TRH IV and the criteria of Pittman, the patients could be provisionally divided into primary hypothyroidism (13 patients whose TSH PL ranged from 52.5 to 500 microunits per ml), secondary or pituitary hypothyroidism (8 patients whose TSH PL varied from undetectable to 4.1 microunits/ml) and tertiary or hypothalamic hypothyroidism (5 patients whose TSH PL was from 8.8 to 30.4 microunits/ml). The same patients were then restudied after TRH PO. Those classified as having primary hypothyroidism demonstrated no alterations in serum T3 and T4 levels or in the thyroidal uptake of ^{131}I despite striking elevations in serum TSH reaching peak levels of 220 to 500 microunits/ml. Six of the eight patients tentatively classified as having secondary hypothyroidism on the basis of their response to TRH IV also failed to respond to TRH p.o. as evidenced by an absence of minimal serum TSH increase (TSH PL: U.D. $\sim$ 4.6 microunits/ml) and no change in the 24-hour thyroidal uptake of ^{131}I (the change in uptake was from -1.9 to -0.6%) or serum T3 and T4 levels (T3 PL 12.5 to 130 ng/dl, T4 PL 2.0 to 7.6 micrograms per dl). In 2 of these 8 patients, however, TRH p.o. was followed by normal thyroidal responses despite an absence of minimal increase in TSH (TSH PL: 4.6 to 6.9 microunits/ml). In these subjects, 24-hour thyroidal uptake of ^{131}I increased 17.6 to 24.5% T3 PL varied from 160 to 190 ng/dl and T4 PL from 9.0 to 9.6 micrograms/dl. In 4 of the 5 patients with tertiary or hypothalamic hypothyroidism, both ^{131}I uptake and serum TSH rose (the change in the 24-hour ^{131}I uptake was from 31.2 to 59.9%; TSH PL from 8.0 to 29.5 microunits/ml), although serum T3 and T4 remained in the normal range (T3 PL 120 $\sim$ 140 ng/dl; T4 PL 4.8 $\sim$ 6.6 micrograms/dl). In the 5th patient, ^{131}I uptake, serum TSH, T3 and T4, all rose in response to TRH p.o. (the change in the 24-hour uptake of ^{131}I was 20.7%, TSH PL 15.0 microunits/ml, T3 PL 180 ng/dl, T4 PL 13.0 micrograms/dl). In primary hypothyroidism, thyroidal response to IM TSH remained subnormal after TRH p.o. but in secondary and tertiary hypothyroidism, the response was virtually restored to normal.

The 14 patients with hyperthyroidism failed to respond to TRH IV or TRH p.o. (after TRH p.o. 24-hour ^{131}I uptake changed from 22.1 to 5.7%). Serum TSH, T3 and T4 responses were not discernible between TRH p.o. and TRH IV (TSH PL: U.D. $\sim$ 3.0 microunits per ml, T3 PL 240 $\sim$ 1200 ng/dl, T4 PL 16.0 $\sim$ 25 micrograms per dl). The 24-hour thyroidal ^{131}I uptake also failed to change significantly either after IM TSH (mean change -3.7 to 1.9%) or after suppression with exogenous T3 (suppressibility less than 22%).

In conclusion —

(1) When normal persons are given TRH p.o., the TSH response is blunted after successive doses but serum T3 and T4 levels increase progressively reaching their peak levels on the fourth day.

(2) In primary hypothyroidism despite a striking increase in circulating TSH after the chronic administration of TRH p.o., no thyroidal response is demonstrable. This finding raises the possibility of a short negative feedback loop, involving hypothalamic TRH and pituitary TSH synthesis and/or release.

(3) Some cases of secondary hypothyroidism demonstrate a thyroidal response to TRH p.o. in the absence of a demonstrable elevation in serum TSH following TRH p.o. and TRH IV. This suggests that TRH p.o. may permit a more definitive functional separation of the three varieties of hypothyroidism than TRH IV.

(4) Further studies will be necessary to confirm these conclusions and to more clearly delineate the role of TRH in regulation of the hypothalamic pituitary thyroid axis.

I 緒 言

甲状腺機能が下垂体の甲状腺刺激ホルモン (TSH) を介して調節される事はよく知られている。以前から、視床下部由来の下垂体のTSH放出を制御する体液性因子が想定されていた。近年、視床下部の体液性因子である甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) の単離、精製、構造決定及び合成が可能となった^{5,7}。

合成TRHは、人下垂体からのTSH放出を増加させるという事実^{6,10}に基づき、TRHを静脈内に投与し、血中TSHの変動を観察する“TRHテスト”が下垂体のTSH放出能を示す検査として臨床的に用いられつつあり、これによって続発性甲状腺機能低下症は二次性 (下垂体性) と三次性 (視床下部性) とに鑑別され得る事が報告されている。²⁵ 一方、TRHは経口的に投与しても有効である事が動物^{3,28}及び人^{2,4,11,13,24}に於いて認められている。

著者は、甲状腺機能の維持に対してTRHが如何なる役割を担っているかを明らかにする目的で、合成TRHを連続的に経口投与した時の血中TSH、甲状腺¹³¹I 摂取率、血中T₃及びT₄の変動を観察し、正常及び病的状態での視床下部—下垂体—甲状腺系調節機構に於けるTRHの役割について検討した。

II 対 象

内分泌機能異常の認められない正常者21例、甲状腺機能低下症26例、及び未治療甲状腺機能亢進症14例、計61例を対象とした。各対象の甲状腺機能は、臨床症状、及び基礎代謝率 (BMR)、トリヨードサイロニンレジンスポンジ摂取率 (T₃RSU)、血清サイロキシン、血清コレステロール値、等の甲状腺機能検査により判定された。

正常者21例のうち男子9例の年齢は20から46才に分布し、女子12例は20から60才に分布した。サイロイドテスト及びマイクロゾームテストにより検査した血中抗甲状腺抗体は全例陰性で、甲状腺機能検査はいずれも正常値を示した。

甲状腺機能低下症26例は全例が未治療例で男子8例、女子18例から成り、年齢は、10から63才に分布した。血中抗甲状腺抗体は、26例中13例が10³から10⁶以上の抗体価を示したが、他の13例では全例陰性であった。BMRは-21%から-34%、T₃RSUは14.6%から29.0%、血中T₃値は12.5ng/dlから110ng/dl、血中T₄値はCompetitive Protein Binding Assay (CPBA) では0.3から6.5μg/dl、Radioimmunoassay (RIA) では0.1から6.0μg/dlを示した。又、血中TSH値は、測定感度以下 (U.D.) から500μU/ml以上であった。

甲状腺機能亢進症14例のうち、男子7例の年齢は26から62才、女子7例の年齢は18から41才であった。全例がび慢性甲状腺腫を示すいわゆるバセドウ病であった。血中抗甲状腺抗体は半数例が10³から10⁶までの抗体価を示し、残る半数例は陰性であった。BMRは+28%から+66%、T₃RSUは37.7%から58.2%を示した。血中T₃値は240ng/dlから1200ng/dl、血中T₄値はCPBAでは15.9μg/dlから26.3μg/dl、RIAでは16.0μg/dlから25.0μg/dlを示した。又、血中TSH値は全例U.D.であった。又、T₃抑制試験を施行した8例の6日目の抑制率は-3.3から11.7%、13日目の抑制率は0.3から22.3%で全例陰性であった。尚、T₃抑制試験は仁瓶の方法²²によった。(Table 1)

Table 1. Thyroidal Function of Normal, Hypothyroidism and Hyperthyroidism

	No. of case	BMR (%)	T ₃ RSU (%)	Serum T ₃ (ng/dl)	Serum T ₄ (μg/dl)		Serum TSH (μU/ml)	Cholesterol (mg/dl)	No. of case	T ₃ Suppression test Suppressibility (%)	
					CPBA	RIA				6th day	13th day
Normal	21	-15~+15	23.7~33.3	90~150	4.5~15.7	4.0~11.0	UD~6.8	123.2~233.6		<35.9	<73.5
Hypothyroidism	26	-21~-34	14.6~29.0	12.5~110	0.3~6.5	0.1~6.0	UD~500	176~331			
Hyperthyroidism	14	+28~+66	37.7~58.2	240~1200	15.9~26.3	16.0~25.0	UD	103~151	8	-3.3~11.7	0.3~22.3

III 方 法

1. 合成TRH 静脈内投与

被験者は、検査当日の朝食を絶食させ、20から30分間の安静臥位を保たせた後、合成TRH500μg（田辺製薬製）を生理的食塩水で5mlに希釈し正中静脈から約30秒かけて注射した。TRHの注射前及び15, 30, 45, 60, 90, 120分後に約8mlの血液を正中静脈から採取し、血清を分離後-20℃の冷凍庫内に保存した。

2. 合成TRH 経口投与（Fig. 1）

対象は、検査開始2週間前から終了する迄ヨード摂取を厳重に制限した。まず、前値の甲状腺¹³¹I摂取率を測定し、次いで、合成TRH10mgを午前9時、午後9時の12時間毎に、4日間経口投与し、毎朝TRH投与前、投与後1時間目、2時間目の3回、正中静脈より約8mlの血液を採取し、3日目、4日目に、それぞれ3時間、24時間の甲状腺¹³¹I摂取率を測定し、摂取率後値とした。

Fig. 1. Procedure of administration of TRH and sampling of blood

3. TSH テスト

TRH経口投与の場合と同様に、ヨード制限食を摂取させた後、牛TSH10U.S.P.単位を筋肉内投与し、その前後の甲状腺¹³¹I摂取率を測定した。牛TSHはThytropar（Armour社製、東京田辺提供）の同一Lot番号のものをを用い、使用直前に生理的食塩水に溶解した。

4. 血中TSH, トリヨードサイロニン (T_3) 及びサイロキシニン (T_4) 値の測定

血中TSHは、米国NIHより提供を受けた人TSH(HTSH) 抗血清及びダイナボット社製抗ウサギγグロブリン血清を用いた二抗体法によるラジオイムノアッセイによって測定した。標準HTSHはMRCのHTSH - Standard Aを用いた。本法による測定感度下限は $2.0\mu\text{U}/\text{ml}$ であった。

血中 T_3 及び T_4 の測定は、満間^{15, 16, 17, 18, 20}らの方法によるラジオイムノアッセイに準拠し、Free と Bound の分離はダイナボット社製抗ウサギγグロブリン血清を用いた二抗体法によった。

5. 甲状腺 ^{131}I 摂取率の測定

検査開始2週間前から終了するまでヨードの摂取を嚴重に制限した後、放射性沃化ナトリウム($\text{Na } ^{131}\text{I}$) $25\mu\text{Ci}$ の追跡量を経口的に投与し、その3時間、24時間後、甲状腺部放射能を指向性シンチレーション計数器にて計測し、与えた $\text{Na } ^{131}\text{I}$ の放射能に対する百分率を求め、前値の甲状腺 ^{131}I 摂取率とした。TSH 投与の場合は3日目に甲状腺部の残部放射能を測定後、再び、追跡量の $\text{Na } ^{131}\text{I}$ $25\mu\text{Ci}$ を投与し、3時間、24時間の甲状腺部放射能を計測し、先に測定した甲状腺部残部放射能の3時間後、24時間後の物理的減衰で補正した値を減じ、投与した $\text{Na } ^{131}\text{I}$ の放射能に対する百分率を甲状腺 ^{131}I 摂取率の後値とした。

Fig. 2. Changes of serum TSH, T_3 and T_4 after intravenous administration of $500\mu\text{g}$ of synthetic TRH in normal subjects

IV 結 果

1. 正常者

A. 合成TRH 静脈内投与に対する反応

i) 血中TSH の変動 (Fig. 2-(1))

正常者21例の血中TSH値は、TRH投与前 $2.0\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下の検出不能(U. D.)の低値から $6.8\mu\text{U}/\text{ml}$ の間に分布した。TRH投与後、血中TSHは速やかに上昇し、15から30分の間で 7.0 から $30.0\mu\text{U}/\text{ml}$ の頂値を示したが、以後漸減し、90から120分にはほぼ前値に戻った。血中TSH値を指標としたTRH静脈内投与に対する反応を、TSH頂値が $7.0\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下のものを低反応、 7.0 から $30.0\mu\text{U}/\text{ml}$ のものを正常反応、 $30.0\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上を過剰反応と判定した。

ii) 血中 T_3 の変動 (Fig. 2-(2))

血中 T_3 の変動を観察した15例の血中 T_3 値は, TRH投与前90から150ng/dlを示したが, TRH投与後全例で明らかな増加傾向を認め, 120から180ng/dlの頂値を示した. 頂値の正常範囲は平均値 ± 2 SDより126.2から197.4ng/dlと算出された. TRH500 μ gを静脈内に投与した際の血中 T_3 の頂値が正常範囲内に分布するものを血中 T_3 を指標とした場合の正常反応, 126.2ng/dl以下を低反応, 197.4ng/dl以上を過剰反応とした.

iii) 血中 T_4 の変動 (Fig. 2-(3))

17例について血中 T_4 の変動を観察した. 血中 T_4 値は, TRH投与前4.0から11.0 μ g/dlであった. TRH投与後, 9例では増加の傾向を示し, 頂値は4.8から11.0 μ g/dlに分布したが, 残る8例では, 血中 T_4 は変動せず, 前値と頂値との間には推計学的に有意の差は認められなかった. 従って, 血中 T_4 の変動は, TRH静脈内投与の際の指標にはなり得ないものと考えられた.

Fig. 3. Changes of Thyroidal ^{131}I Uptake after Oral Administration of Synthetic TRH in Normal Subjects

B. 合成TRH経口投与に対する反応

i) 甲状腺 ^{131}I 摂取率 (Fig. 3)(Table 2)

^{131}I 摂取率を測定した20例のTRH投与前の ^{131}I 摂取率は, 3時間値は6.0から19.2%D, 平均10.2%D, 24時間値では10.5から32.4%D, 平均21.5%D, であった. TRH投与後の3時間値は6.7から27.7%D, 平均18.6%D, 24時間値は30.4から55.1%D, 平均41.3%Dで, TRH経口投与による ^{131}I 摂取率の増加(Δ uptake)は, 3時間値, 24時間値で, それぞれ-2.8から17.2%D, 11.0から30.5%Dと, 3時間値では症例により減少を示すものも認められたが, 24時間値では全例明らかな ^{131}I 摂取率の増加が認められた. ^{131}I 摂取率の24時間値の, TRH投与後の値(After Uptake), TRH投与による増加(Δ uptake)及びその増加率(% increase)の正常範囲は, 平均値 ± 2 SDから, それぞれ, After Uptakeでは27.7から54.9%D, Δ uptakeでは, 9.1から30.7%D, 及び%increaseでは-6.5から213.1%Dと算出された. 合成TRH一日20mg経口投与に対する甲状腺 ^{131}I 摂取率を指標とした反応性の判定には, Δ uptakeを用い, Δ uptakeが9.1%Dから30.7%Dを示す場合を正常反応, 9.1%D以下の場合を低反応, 30.7%D以上の場合を過剰反応と判定した.

Table 2 Hypothyroidism

	NO.of case	Serum TSH in TRH iv. μU/ml		NO.of case	Δ Uptake in TRH po. μU/ml		NO.of case	Serum T ₃ P.L.			
		B.L.	P.L.		UD (24h)	B.L.		P.L.	B.L.	in po.	in iv.
Primary Hypothyroidism (Thyroid)	13	213.3±43.1	353.2±55.4	13	-0.6±0.9	232.3±42.5	318.6±47.9	13	37.3±3.5	38.9±3.9	37.7±4.2
Secondary Hypothyroidism (Pituitary)	8	UD ~ 3.7	UD ~ 4.1	6	-1.9~-0.6	UD ~ 3.4	UD ~ 4.6	6	12.5~90	12.5~130	12.5~120
				2	17.6~24.5	UD	4.6~6.9	2	40~100	160~190	70 ~120
Tertiary Hypothyroidism (Hypothalamus)	5	UD ~ 4.4	8.8 ~ 30.4	5	20.7 ~ 59.9	UD ~ 4.4	8.0~29.5	4	70~110	120~140	90 ~ 120
								1	100	180	120
Normal Range		UD ~ 6.8	7.0 ~ 32.0		9.1 ~ 30.7	UD ~ 6.8	7.0~34.0		90 ~ 180	152.8 ~216.8	126.2 ~197.4

Serum T ₄		Δ Uptake in TSH im.		BMR %	T ₃ RU %	Cholesterol mg/dl	¹³¹ I Uptake μD(24h)
B.L.	P.L. in po. in iv.	UD (3h)					
1.0±0.2	1.2±0.3	0.9±0.3	-4.1±1.8	-27~-37	18.9±0.9	249.8±12.4	20.7±7.5
1.6-6.0	2.0-7.6	2.5-7.0	5.8~16.3	-21~-32	19.1~29.0	177 ~ 180	3.3~19.4
2.0-2.7	9.0-9.6	1.0	8.5~23.4	—	21.7~25.1	176	7.5 ~15.7
2.5-4.6	4.8-6.6	4.0-5.6	10.4-17.4	+2 ~-21	19.4~26.2	246 ~ 250	52.0~23.6
3.0	13.0	3.0	5.9	—	20.6	181	14.4
4.0 ~13.0	8.4-13.4	—	5.6~20.8	-15~+15	23.7~33.3	123.2~233.6	9.5~33.5

B.L.:Basal Level P.L.:Peak Level

(M±SE)

ii) 血中TSH (Fig. 4-1)

20例について血中TSHの変動を観察した。TRH投与前の血中TSHは、U.D. から6.8 $\mu\text{U/ml}$ であったが、TRH経口投与経過中、全例で、投与第一日目の1時間目或は2時間目に、血中TSHは7.0から34.0 $\mu\text{U/ml}$ に分布する頂値を示し、以後2日、3日、4日目と漸減する傾向を示した。従って、7.0から34.0 $\mu\text{U/ml}$ までを頂値の正常範囲と考え、頂値が、この範囲に分布するものを正常反応、これ以下の場合を低反応、これ以上の場合を過剰反応と判定した。

iii) 血中T₃ (Fig. 4-2)

21例の血中T₃はTRH投与前90から150ng/dlであったが、TRH投与後、漸次増加、4日目には、多数例で血中T₃の正常上限に近い値を示すようになり、150から200ng/dlの頂値に達した。頂値の正常範囲は152.8 から216.8ng/dlと算出された。頂値が正常範囲内の値を示したものを正常反応とし、それ以下を低反応、それ以上を過剰反応と判定した。

iv) 血中T₄ (Fig. 4-3)

21例の血中T₄は、TRH投与前4.2から10.0 $\mu\text{g/dl}$ であったが、TRH投与後、漸増傾向を示し、4日目には頂値に達し、8.8から13.0 $\mu\text{g/dl}$ と、血中T₃同様、多数例が正常値上限に近い値を示した。頂値の正常範囲は、平均値 $\pm$ 2 SDから、8.4から13.4 $\mu\text{g/dl}$ と算出された。これより、血中T₄の頂値が正常範囲内を示す場合には正常反応とし、これ以下を示す場合を低反応、これ以上を示す場合を過剰反応と判定した。

C. TSH テスト

TSHテストを行なった14例のTSH投与前の¹³¹I 摂取率3時間値は6.0から19.2% D、平均10.1% D、であったが、TSH投与後の3時間値は、14.3から30.6% D、平均23.6% Dと全例増加し、摂取率の増加(Δ uptake)は8.3から19.2% D、平均13.2 $\pm$ 1.0 (SE) % Dで、正常範囲は、5.6から20.8% Dと算出された。これを基準に、低、正常、過剰反応と判定した。

Fig. 4-1 Changes of Serum TSH levels before and during the Oral Administration of Synthetic TRH 10mg b.i.d. in Normal Subjects

Fig. 4-2 Changes of Serum T3 levels before and during the Oral Administration of Synthetic TRH 10 mg b.i.d. in Normal Subjects

Fig. 4-3 Changes of Serum T4 levels before and during the Oral Administration of Synthetic TRH 10 mg b.i.d. in Normal Subjects

2. 視床下部下垂体—甲状腺系異常例

1) 甲状腺機能低下症 (Table 3)

A. 合成TRH 静脈内投与に対する反応

i) 血中TSHの変動

TRH投与前の血中TSH値は、26例中13例で31.7から500 μ U/ml以上の高値を示し、TRH投与後52.5から500 μ U/ml以上と更に高い頂値を認める過剰反応を示した。他の13例では、うち8例の血中TSH前値はU.D. から3.7 μ U/mlで、TRH投与によっても血中TSH値は増加せず頂値がU.D. から4.1 μ U/mlの低反応を示し、残る5例の血中TSH前値はU.D. から4.4 μ U/mlで、TRH投与後血中TSHは増加し頂値は8.8から30.0 μ U/mlとなり全例正常反応を示した。TRH静脈内投与に於いて血中TSHを指標とした場合、Pittmanらの分類に従えば、血中TSH前値が高値で、TRH静脈内投与に過剰反応を示した13例は原発性甲状腺機能低下症、血中TSH前値が低値で、TRH静脈内投与に低反応を示した8例は二次性(下垂体性)甲状腺機能低下症、又、血中TSH前値は低値で、TRH静脈内投与に正常反応を示した5例は三次性(視床下部性)甲状腺機能低下症に属するものである。従って、以下一応本症をPittmanの分類により、原発性甲状腺機能低下症、二次性甲状腺機能低下症、及び三次性甲状腺機能低下症に分けて述べる。

ii) 血中T₃の変動

血中T₃前値は、原発性甲状腺機能低下症13例では20.0から60.0ng/dl、二次性甲状腺機能低下症8例では12.5から100ng/dl、及び三次性甲状腺機能低下症5例では70から110ng/dlといずれも低値であったが、TRH静脈内投与後いずれの群に於いても血中T₃値は殆んど増加せず、低反応と判定された。

iii) 血中T₄の変動

血中T₄前値は、原発性甲状腺機能低下症13例では0.1から4.0 μ g/dl、二次性甲状腺機能低下症8例では1.6から6.0 μ g/dl、又、三次性甲状腺機能低下症5例では3.0から5.0 μ g/dlであったが、TRH投与後も殆んど変動せず低値にとどまった。

Table 3 Hyperthyroidism

	No. of case	TRH iv. Administration		T3 ng/dl		T4 µg/dl	
		TSH µU/ml	Peak level	Basal level	Peak level	Basal level	Peak level
Hyperthyroidism	14	UD	UD ~ 2.6	640 ± 107.1	639.1 ± 107.4	19.9 ± 0.7	19.3 ± 0.6
Normal Range		UD ~ 6.8	7.0 ~ 32.0	90 ~ 180	126.2 ~ 197.4	4.0 ~ 13.0	—

	TRH po. Administration		TSH µU/ml		T3 ng/dl		T4 µg/dl	
	¹³¹ I Uptake %D (24h)							
	Basal level	Δ Uptake	Basal level	Peak level	Basal level	Peak level	Basal level	Peak level
Hyperthyroidism	67.0 ± 2.1	-4.1 ± 2.0	UD	UD ~ 3.0	688.5 ± 86.1	680.8 ± 85.7	19.5 ± 0.8	19.7 ± 0.8
Normal Range	9.5 ~ 33.5	9.1 ~ 30.7	UD ~ 6.8	7.0 ~ 34.0	90 ~ 180	152.8 ~ 216.8	4.0 ~ 13.0	8.4 ~ 13.4

	TSH Test	T3 Suppression Test	EMR %	T3RSU	Cholesterol
	Δ Uptake %D	Suppressibility %		%	mg/dl
	-3.7 ± 1.9	6th day 13th day	+28 ~ +66	37.7 ~ 58.2	103 ~ 151
Hyperthyroidism		-3.3 0.3			
		-11.7 ~ 22.3			
Normal Range	5.6 ~ 20.8	< 35.9 < 73.5	-15 ~ +15	23.7 ~ 33.3	123.2 ~ 233.6

UD: Undetectable

(M±SE)

B. 合成TRH 経口投与に対する反応

i) 甲状腺¹³¹I 摂取率は、原発性甲状腺機能低下症10例では0.6から66.7%Dの幅広い分布を示したが、TRH投与後、¹³¹I 摂取率は増加せず、ΔUptakeは-6.6から3.0%Dの低値を示し、全例低反応であった。又、二次性甲状腺機能低下症5例では、TRH投与前の¹³¹I 摂取率は4.2から19.4%Dであったが、TRH投与後、5例中3例では¹³¹I 摂取率は増加せず、ΔUptakeは-1.9から-0.6%Dの低値にとどまり低反応であったが、残る2例では、¹³¹I 摂取率は増加し、ΔUptakeが17.6から24.5%Dで正常範囲内の値となり、正常反応であった。一方、三次性甲状腺機能低下症5例では、TRH投与前の¹³¹I 摂取率は5.2から23.6%Dで、TRH投与後¹³¹I 摂取率は増加し、うち4例ではΔUptakeが31.2から59.9%Dの高値を示す過剰反応、残る1例ではΔUptakeが20.7%Dで正常反応を示した。

ii) 血中TSHの変動

TRH投与前の血中TSH値は、原発性甲状腺機能低下症13例では31.7から500µU/ml以上と高値を示したが、TRH投与後、第一日目の1時間値は220から500µU/ml以上の更に高い値となり、以後4日目に到るまで高値を持続した。又、二次性甲状腺機能低下症8例では血中TSH前値はU.D. から3.4µU/mlの低値で、頂値がU.D. から6.9µU/mlの低反応であった。又、三次性甲状腺機能低下症5例では血中TSH前値はU.D. から4.4µU/mlの低値で、頂値が8.0から29.5µU/mlの正常反応であったが、頂値が二日目又は三日目に見られる遅延反応を示す例も認められた。

血中TSHを指標とした場合には、TRHの静脈内投与で過剰、低、正常反応と判定された例は、経口投与でも、それぞれ過剰、低、正常反応と判定された。尚、TRH経口投与に於て甲状腺¹³¹I 摂取率を指標とした場合に、二次性甲状腺機能低下症のうち正常反応であった2例は、TRH経口投与で血中TSHを指標とした場合には、うち1例は、前値U.D. 頂値4.6µU/mlで、他の1例は前値U.D. 頂値6.9µU/mlで、共に低反応であった。

iii) 血中T₃の変動

TRH投与前の血中T₃は、原発性甲状腺機能低下症13例では20から60ng/dlと低値で、TRH投与後も血中T₃は増加せず、頂値は20から60ng/dlを示し、全例低反応であった。又、二次性甲状腺機能低下症7例では、血中T₃は、TRH投与前12.5から100ng/dlと低値で、TRH投与後5例では頂値は12.5から130ng/dlにとどまり低反応を示したのに反して、甲状腺¹³¹I 摂取率を指標とした場合に正常反応であった残る2例では、頂値は160ng/dl及び190ng/dlを示し、いずれも正常反応であった。一方、三次性甲状腺機能低下症4例では、血

中T₃はTRH投与前40から110ng/dlで、TRH投与後、3例では、頂値は120から140ng/dlと低反応であったが、残る1例では頂値は180ng/dlと正常反応であった。

iv) 血中T₄の変動

TRH投与前の血中T₄は、原発性甲状腺機能低下症13例では0.1から4.0μg/dlと低値であったが、TRH投与後増加せず頂値は0.1から4.0μg/dlと全例低反応であった。又、二次性甲状腺機能低下症7例では、血中T₄は、TRH投与前1.6から6.0μg/dlで、TRH投与後、5例では殆んど増加せず、頂値は2.0から7.6μg/dlと低反応であったのに反し、甲状腺¹³¹I摂取率を指標とした場合に正常反応を示した残る2例では、血中T₄は増加し、頂値は9.0μg/dl及び9.6μg/dlといずれも正常反応であった。一方、三次性甲状腺機能低下症5例では、血中T₄は、TRH投与前2.5から4.6μg/dlであった。TRH投与後、4例では血中T₄は殆んど変動せず頂値は4.8から6.6μg/dlにとどまり低反応であったが、残る1例では血中T₄は増加し、頂値は13.0μg/dlを示し、血中T₃の場合と同様に正常反応であった。

C. TSHテスト

原発性甲状腺機能低下症8例のTSH投与前の¹³¹I摂取率は1.6から65.9%Dで、TSH投与後の¹³¹I摂取率は1.9から56.5%Dであった。△Uptakeは-13.5から0.8%Dの値を示し、全例低反応であった。二次性甲状腺機能低下症5例のTSH投与前の¹³¹I摂取率は4.2から8.1%Dで、TSH投与後の¹³¹I摂取率は12.7から31.3%Dであった。△Uptakeは5.8から23.4%Dの値を示し4例が正常反応、残る1例は過剰反応であった。又、三次性甲状腺機能低下症5例のTSH投与前の¹³¹I摂取率は2.1から11.0%Dで、TSH投与後の¹³¹I摂取率は12.7から28.4%Dで、△Uptakeは5.9から17.4%Dの値を示し全例正常反応であった。

Table 4 Hyperthyroidism

TRH iv. Administration							TSH Test	
	No. of case	TSH μU/ml Basal level Peak level	T3 ng/dl Basal level Peak level	T4 μg/dl Basal level Peak level			No. of case	ΔUptake %D
Hyperthyroidism	14	UD UD~2.6	640±107.1 639.1±107.4	19.9±0.7 19.3±0.6			5	-3.7±1.9
Normal Range		UD~6.8 7.0~32.0	90~150 126.2~197.4	4.0~11.0 —			14	5.6~20.8

TRH po. Administration									
	No. of case	TSH μU/ml Basal level Peak level	¹³¹ I Uptake %D (24h) Basal level ΔUptake		T3 ng/dl Basal level Peak level	T4 μg/dl Basal level Peak level			
Hyperthyroidism	14	UD UD~3.0	67.0±2.1 67.0±2.1	-4.1±2.0	688.5±86.1 680.8±85.7	19.5±0.8 19.7±0.8			
Normal Range		UD~6.8 7.0~34.0	9.5~33.5 9.1~30.7		90~150 152.8~216.8	4.0~11.0 8.4~13.4			

(M±SE)

UD: Undetectable

2) 甲状腺機能亢進症 (Table 4)

A. 合成TRH静脈内投与に対する反応

i) 血中TSH値

本症14例のTRH投与前の血中TSHはいずれも検出不能の低値(U.D.)を示し、TRH投与後3例が2.2から2.6μU/mlの頂値を示す低反応を示した以外、他の11例は血中TSHの変動を示さなかった。従って、本症は、TRH静脈内投与に対して全例が低反応を示すものと判定した。

ii) 血中T₃

血中T₃はTRH投与前後ともに240ng/dl以上の高値を示し、有意の変動は認められなかった。

iii) 血中T₄

血中T₄はTRH投与前後ともに16.0μg/dl以上の高値を示し、有意の変動を示さなかった。

B. 合成TRH経口投与に対する反応

i) 甲状腺¹³¹I摂取率

TRH投与前の¹³¹I摂取率前値は55.1から79.0%D、平均66.1±2.1%D(±SE)であったが、投与後は47.7

から 75.7% D, 平均 $61.8 \pm 2.4\% D$ ($\pm SE$) と有意の変動を示さなかったが, $\Delta Uptake$ は -22.1 から $5.7\% D$ に分布し, 全例が低反応を示した。

ii) 血中TSH

TRH投与前の血中TSHは全例でU.D. と低値を示し, TRHの経口投与によっても, 血中TSHは3例で2.5から $3.0 \mu U/ml$ の低い頂値をもつ増加傾向を示したのみで, 他の多数例では, 依然U.D. と低値にとどまった。即ち, TRH経口投与に対して, 血中TSHを指標とした場合にも全例が低反応を示すと判定された。

iii) 血中 T_3

TRH投与前後の血中 T_3 は $240 ng/dl$ 以上の高値を示し, TRH投与によって有意の変動を示さなかった。

iv) 血中 T_4

血中 T_4 は, TRH投与前後ともに $16.0 \mu g/dl$ 以上の高値を示し, TRH投与によって有意の変動を示さなかった。

C. TSHテスト

本症5例のTSH投与前の ^{131}I 摂取率3時間値は, 48.1から75.1% D, 平均60.4% Dで, TSH投与後は, 37.3から70.3% D, 平均59.7% Dを示し, $\Delta Uptake$ は -10.8 から $0.3\% D$, 平均 $-3.7 \pm 1.9\% D$ ($\pm SE$) と全例低反応であった。

3. 合成TRH 静脈内投与及び経口投与に対する反応相互の関係

i) 合成TRH静脈内投与時の血中TSH頂値と合成TRH経口投与時の血中TSH頂値との関係 (Fig. 5)

正常者及び甲状腺機能障害例39例の合成TRH 静脈内投与時の血中TSH頂値と合成TRH経口投与時の血中TSH頂値との間には推計学的に有意 ($P < 0.01$) の $\gamma = 0.966$ で正の相関関係を認めた。

Fig. 5. Correlation of Serum TSH Peak level between in TRH iv. and in TRH po.

- Normal △ Primary Hypothyroidism
- Secondary Hypothyroidism
- ▲ Tertiary Hypothyroidism
- Hyperthyroidism

Fig. 6. Correlation of Serum T3 Peak level between in TRH iv. and in TRH po.

- Normal △ Primary Hypothyroidism
- Secondary Hypothyroidism
- ▲ Tertiary Hypothyroidism
- Hyperthyroidism

ii) 合成TRH 静脈内投与時の血中T₃頂値と合成TRH 経口投与時の血中T₃頂値との間の関係 (Fig. 6)

正常者及び甲状腺機能障害例47例の合成TRH静脈内投与時の血中T₃頂値と合成TRH経口投与時の血中T₃頂値との間には、推計学的に有意 ($P < 0.01$) の $\gamma = 0.977$ で正の相関関係を認めた。

iii) 合成TRH 静脈内投与時の血中TSH頂値と合成TRH 経口投与時の甲状腺¹³¹I 摂取率の変動 (ΔUptake) との関係 (Fig. 7)

合成TRH静脈内投与後の血中TSH頂値が測定可能な値を示した38例について、その血中TSH 頂値と合成TRH経口投与時の甲状腺¹³¹I 摂取率の変動 (ΔUptake) との間の関係を調べた。両者の間には推計学的に有意 ($P < 0.01$) の、 $\gamma = -0.515$ で負の相関関係を認めた。

V 考 按

正常者及び甲状腺機能異常例に、合成TRHの静脈内単回投与と経口反復投与とを行ない、視床下部ホルモンであるTRHが、生理的或は病的状態に於いて、下垂体—甲状腺機能の維持に対し、どのような役割を担っているかを臨床的に検索した。

正常者では、合成TRH10mgの経口投与によって血中TSHは合成TRH500 μg の静脈内投与と同様の増加を示し、両者の血中TSHの頂値の間には、有意の正の相関が認められ、経口投与が、静脈内投与と同様、下垂体のTSH放出を促進することを確認した。又、経口投与を続けることによって、血中TSH値は漸減傾向を示すことも併せ認めた。この現象は、TRHの反復刺激により、下垂体内TSH含量が減少した事によるものとも考えられるが、下垂体内TSH含量が既に減少しているといわれている原発性甲状腺機能低下症では、TRHの投与を続けても血中TSHは、漸次増加の傾向を示した。従って、正常者のTRH経口投与経過中に見られたTRHのTSH放出促進作用の低下は、下垂体内TSH含量の減少によるものとは考え難く、TRHの経口投与経過中、

Fig. 7. Correlation between Serum TSH Peak level in TRH iv. and Δ Uptake in TRH po.

- Normal △ Primary Hypothyroidism
- Secondary Hypothyroidism
- ▲ Tertiary Hypothyroidism
- Hyperthyroidism

血中 T_3 , T_4 は、正常者では、TSHと鏡面像を呈し、漸次増加したが、原発性甲状腺機能低下症では、殆んど増加しなかったことから、正常者では、TRHによって放出されたTSHの甲状腺刺激によって血中甲状腺ホルモンが増加し、下垂体でのTRH作用を抑制したものと考えられる。

正常者に於ける血中 T_3 , T_4 値は、TRHの経口投与により増加したが、TRHの投与日数が増すに従い、いずれも漸増し、4日目で全例がほぼ正常値の上限に近い値となった。Pittman⁹らは、一日8mgのTRH経口投与で3から10週後に T_4 の有意の増加を認め、又、Rabello²⁶らも、一日30mgのTRHを経口投与し、血中 T_3 は2日目に、血中 T_4 は3日目に頂値を示したと報告している。又、著者はTRHの経口投与によって、甲状腺 ^{131}I 摂取率が明らかに増加することを認めた。Pittman⁹らは、一日8mgのTRH経口投与では、 ^{131}I 摂取率が増加しなかったと報告している。しかしStuder¹らは、一回80mgを12時間毎に計5回経口投与し、 ^{131}I 摂取率は、投与前21.7%Dから投与後48.6%D、と明らかに増加したと報告しており、著者の結果とよく合致した。以上の事から、本研究で行なったTRH一日20mg連続4日間の経口投与は、下垂体からのTSH放出を促し、甲状腺を刺激するのに必要且つ、十分な方法であると考えられる。TRHの反復経口投与は、静脈内単回投与に比して、慢性的TRH負荷と考えられるが、これによって、静脈内単回投与によると同様、血中TSH, T_3 の変動に加えて、静脈内投与によっては殆んど変動を示さない甲状腺 ^{131}I 摂取率、及び血中 T_4 の変動を併せ観察することができ、これらの変動を解析することにより、それぞれの個体のもつ下垂体甲状腺機能状態を、臨床的により的確に把握することができると考えられる。

Pittman²⁵らの提唱したcriteriaに従って、TRH静脈内投与に対する反応から、甲状腺機能低下症を、原発性甲状腺機能低下症、二次性甲状腺機能低下症及び三次性甲状腺機能低下症の三群に区分したが、これらの症例は、TRHの経口投与に対して種々の反応態度を示し、TRH静脈内投与の場合と異なり、TRH経口

投与に対する反応性によって、必ずしも明確に区分され得ないことが明らかとなった。

原発性甲状腺機能低下症では、血中TSH基礎値が既に高値を示しながら、TRHの反復経口投与によって血中TSHはさらに増加して、異常高値を持続し、本症の下垂体は、TRHによって、過剰のTSHを放出する能力を保持していると考えられる。又、TRHにより放出された過剰のTSHによっても、血中 T_3 、 T_4 及び ^{131}I 摂取率等は殆んど増加せず、本症では、甲状腺のホルモン合成及び分泌を最大限に刺激するに十分なTSHの分泌が行なわれているものと考えられたが、一方、本症では、甲状腺が生体の甲状腺ホルモンの需要を充たし得ない状態にあるにも拘らず、下垂体は、TSHを放出する余力を残していることから、下垂体のTSHの放出に対して、血中甲状腺ホルモンを介さない、例えば、視床下部—下垂体の間に short feed back 等の制禦機構の存在が示唆される。

TRH静脈内投与で、二次性甲状腺機能低下症と診断された例に於ては、TRHの反復経口投与の経過中、血中TSHは全例正常以下の低値にとどまったが、①、血中 T_3 、 T_4 及び ^{131}I 摂取率が殆んど変動せず低値にとどまった群と②、血中 T_3 、 T_4 及び ^{131}I 摂取率が全て明らかな増加を示す群とが区別された。③群に於いては、TRHの慢性負荷によっても、下垂体TSHは十分放出されず、従って甲状腺の機能も変動せず、下垂体TSH分泌予備能の低下状態にあることは明らかと考えられた。このような症例はいわゆる二次性（下垂体性）の甲状腺機能低下症であると理解された。一方、④群に於いては、TRHの静脈内及び経口投与のいずれによっても、血中TSHは正常以下の低い頂値を示しながら、経口投与によって、血中 T_3 、 T_4 及び ^{131}I 摂取率はいずれも正常と同様の増加を示した事から、下垂体のTSH分泌予備能が低下しているとは考えられず、このような症例をも、二次性甲状腺機能低下症と診断することになる前述のPittman らの criteria は尚検討を要するものと考えられる。このような症例は、下垂体に部分的な障害が存在し、そのTSH分泌を正常に維持するのに十分な内因性TRHが得られない状態にあるものと想定され、視床下部と下垂体の双方に機能的な障害が存在するものと考えられる。

TRH静脈内投与で三次性甲状腺機能低下症と判定された症例では、TRH経口投与中、血中TSHは全例で、正常の増加を示し、甲状腺 ^{131}I 摂取率も正常もしくは正常以上の増加を示したが、血中 T_3 、 T_4 は、一例で正常の増加を示したのみで、他の多数例では、正常以下の低い頂値を示した。この事から、本症では、下垂体のTSH放出能は健常に保たれており、TRHの負荷によって血中TSHは正常の増加を示し、甲状腺のヨードの摂取も正常もしくは過剰に行なわれるが、甲状腺ホルモンの分泌は増加しないものと考えられる。Mitsuma¹⁹らも、TRH静脈内投与後の血中 T_3 の変動を視床下部性甲状腺機能低下症に於いて観察し、血中 T_3 は、正常者と異なり低値にとどまったと報告している。しかし、本症にも、少数例ではあるが、TRHの反復経口投与によって、正常者と同様の血中甲状腺ホルモンの増加を示す例も認められたことから、本症にみられる甲状腺の予備能の減退は、血中TSHレベルが高値に維持されることによって正常に回復するものと考えられる。

以上、続発性甲状腺機能低下症に於いて、TRH投与後に認められる血中TSH、甲状腺ホルモン、 ^{131}I 摂取率の変動は極めて多彩であり、Schleusene²⁷らが報告した血中TSHの免疫学的活性と生物学的活性との分離、或は、TRH投与後freeの血中TSHサブユニットの変動¹⁴等も明らかにされつつあり、TRH投与後の血中TSHの質的な変動についても尚検討を要するものと考えられる。いずれにせよ、TRH経口投与によって視床下部下垂体異常例に様々な反応態度が認められる事実から、経口投与によるTRHテストは、種々の視床下部下垂体疾患を検索する上でも有力な手段となり得るものと期待される。

甲状腺機能亢進症に於いて、TRHの静脈内投与によって、血中TSHが増加しない事は既に諸家によって報告されているが、TRHの反復投与によっても血中TSHは増加せず、又、TRH投与前、既に高値を示した甲状腺 ^{131}I 摂取率、血中 T_3 及び T_4 も有意の変動を示さなかった。本症に於いて、下垂体のTSH産生細胞が組織学的に機能低下の像を示すとの報告²¹或は、 T_3 抑制試験に対する反応が低下しているとの報告等を併せ考えると、本症の甲状腺機能亢進状態は、TRH或はTSHの過剰によるものとは考え難く、甲状腺の自動性或はLA

TS等の異常甲状腺刺激物質の刺激によるものと考えられる。

以上, TRHは, 生理的及び病的状態に於いて, 下垂体を介して, 甲状腺機能を, それぞれの状況に応じた状態に維持する重要な役割を担っているものと考えられ, TRHの反復経口投与を行ない, TRHの慢性負荷時の甲状腺¹³¹I摂取率, 血中T₃, T₄等の変動及び相互の関係を観察することによって, 各個体の, 視床下部, 下垂体, 甲状腺の機能状態を, さらに詳細に把握し得るものと考えられる。

VI ま と め

正常者21例, 及び視床下部下垂体甲状腺系の異常のある例40例(うち甲状腺機能低下症26例, 甲状腺機能亢進症14例)を対象として, 合成TRHを一回静脈内投与及び連続経口投与し, 下垂体からのTSH放出及び甲状腺機能に対する影響を観察し, 各疾患の病態生理について検討を加え, 視床下部下垂体甲状腺系調節機構に於けるTRHの役割を明らかにせんとした。

(1)正常者に於いて, 合成TRH500 μ g 静脈内投与により血中TSH及びT₃は増加したが, TSHの頂値は7.0から32.0 μ U/mlに分布し, T₃頂値は126.2から197.4ng/dlに分布した。それぞれこの範囲の頂値を示す反応を正常反応とし, 以下を低, 以上を過剰反応と判定した。又, 血中T₄は有意の変動を示さなかった。

合成TRHの一日20mg経口投与経過中, 甲状腺¹³¹I摂取率は増加し, 摂取率の差(Δ Uptake)の正常範囲は9.1から30.7%Dであった。血中TSHは, 第一日目に7.0から34.0 μ U/mlの頂値を示し, 以後漸減する傾向を示した。血中T₃及びT₄は共にTRH投与中漸増し, 4日目に血中T₃頂値は185.1 $\pm$ 4.0ng/dl (Mean $\pm$ SE), 血中T₄頂値は11.7 $\pm$ 0.8 μ g/dl (Mean $\pm$ SE)と, いずれもそのレベルは正常上限付近の値まで増加した。血中T₃頂値を指標とした反応の正常範囲は, 152.8から216.8ng/dlであり, 血中T₄頂値での正常範囲は, 8.4から13.4 μ g/dlであった。TSHテスト時の¹³¹I摂取率の増加(Δ Uptake)の正常範囲は, 5.6から20.8%Dであった。

(2)26例の甲状腺機能低下症に於いては, TRH静脈内投与に対して血中TSH頂値を指標とした場合, 過剰反応が13例, 低反応が8例, 及び正常反応が5例であった。これらはPittmanらのcriteriaに基づき, それぞれ原発性甲状腺機能低下症, 二次性甲状腺機能低下症及び三次性甲状腺機能低下症と診断した。

TRH経口投与に対して, 原発性甲状腺機能低下症では, 血中TSHは220から500 μ U/ml以上の過剰高値を示しながら, ¹³¹I摂取率, 血中T₃及びT₄は殆んど変動しなかった。二次性甲状腺機能低下症8例では, 血中TSH頂値は6.9 μ U/ml以下の低値であったが, ¹³¹I摂取率, 血中T₃及びT₄が終始低値を示す6例と, 全て正常反応を示す2例とに区分し得た。又, 三次性甲状腺機能低下症5例では, 全例血中TSH頂値は正常反応域の値を示したが, ¹³¹I摂取率が過剰反応の値を示した4例では, 血中T₃, T₄頂値がそれぞれ120から140ng/dlのいずれも正常以下の低値にとどまる低反応を示し, ¹³¹I摂取率が正常反応域の値を示した1例では, 血中T₃, T₄頂値はそれぞれ180ng/dl, 13.0 μ g/dlといずれも正常値を示し, 正常反応と判定された。

(3)甲状腺機能亢進症に於いては, TRH静脈内投与に対して血中TSHは変動を示さず全例低反応であった。静脈内投与前の血中T₃及びT₄は既に高値であったが, TRH投与によっても増加しなかった。又, TRH経口投与中, 血中TSHは低値を, ¹³¹I摂取率, 血中T₃及びT₄は高値を示したが, 投与前に比べ殆んど増加しなかった。又, TSHテストに於いても Δ Uptakeは-3.7 $\pm$ 1.9%Dの低値を示す低反応を示した。

(4)合成TRH静脈内投与時の血中TSH頂値と合成TRH経口投与時の血中TSH頂値との間に推計学上有意の正の相関を認めた。又, 合成TRH静脈内投与後の血中T₃頂値と合成TRH経口投与時の血中T₃頂値の間にも推計学上有意の正の相関を認めた。一方, 合成TRH静脈内投与後の血中TSH頂値が測定可能な例について, その血中TSH頂値と合成TRH経口投与時の甲状腺¹³¹I摂取率の変動(Δ Uptake)との間の関係を見たが, 両者の間には有意の負の相関が認められた。

以上, TRH経口投与は, 各個体の下垂体—甲状腺機能状態を臨床的に把握するのに有用であり, TRHは,

下垂体を介して、甲状腺機能を生理的病態生理的狀態に即応した狀態に維持する役割を担っているものと考えられた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師祖父江逸郎教授及び石原一郎教授に、また、終始御教示を戴いた仁瓶禮之講師に深甚なる謝意を表すると共に、御協力頂いた研究室諸兄に感謝致します。

本論文の要旨は、第20回西日本内分泌学会総会、第46回日本内分泌学会総会、第21回西日本内分泌学会総会、第47回日本内分泌学会総会、及び第13回日本核医学会総会に於いて発表した。

文 献

- 1) Bangerter, S., S. Weiss, J.J. Staub, H. Burgi, M.P. König und H. Studer. Effekt von peroral verabreichten TRH auf die radiojodaufnahme der schilddrüse. Schweiz. Med. Wschr. 101: 1269–1271, 1971.
- 2) Beckers, C., C. Cornette and A. Maskems. Program – 53rd Endocrine Society Meeting, San. Francisco, p. 168 (abstract).
- 3) Bowers, C.Y., A.V. Schally, F. Enzmann, J. Boler and K. Folkers. Porcine thyrotropin releasing hormone is (Pyro) Glu-His-Pro-(NH₂). Endocrinology 86: 1143–1153, 1970.
- 4) Bowers, C.Y., A.V. Schally, A. Kastin, A. Arimura, D.S. Schalch, C. Gual, E. Castaneda and K. Folkers. Synthetic thyrotropin-releasing hormone. Activity in men and women, specificity of action, inhibition by triiodothyronine and activity orally. J. Med. Chem. 14: 477–481 1971.
- 5) Burgus, R., T.F. Dunn, D. Desiderio and R. Guillemin. Structure moleculaire du facteur hypothalamique hypophysiotrope TRH d origine ovine: mise en evidence par spectrometrie de masse de la sequence PCA-His-Pro-NH₂. Compt. Rend. 269: 1870–1873, 1969.
- 6) Fleischer, N., R. Burgus, W. Vale, T.F. Dunn, and R. Guillemin. Preliminary observation on the effect of synthetic thyrotropin releasing factor on plasma thyrotropin levels in Man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 31: 109–112, 1970.
- 7) Folkers, K., F. Enzmann, J. Boler, C.Y. Bowers and A.V. Schally. Discovery of modification of the synthetic tripeptide sequence of the thyrotropin releasing hormone having activity. Biochem. Biophys. Res. Comm. 37: 123–126, 1969.
- 8) Haigler, E.D. Jr., J.A. Pittman, Jr., J.M. Hershman and C.M. Baugh. Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 33: 573–581, 1971.
- 9) Haigler, E.D., Jr., J.M. Hershman and J.A. Pittman, Jr. Response to orally administered synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 631–635, 1972.
- 10) Hershman, J.M. and J.A. Pittman, Jr. Response to synthetic thyrotropin releasing hormone in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 31: 457–460, 1970.
- 11) Hershman, J.M. and J.A. Pittman, Jr. Utility of the Radioimmunoassay of serum thyrotropin in man. Ann. Int. Med. 74: 481–490, 1971.
- 12) 今井幸宏, 広岡良文, 山内一征, 長坂顕雄, 長谷川晴彦, 仁瓶禮之: 甲状腺機能亢進症に於ける間脳下垂体甲状腺調節機構について—TRHテストに対する反応—日内泌誌. 49: 698–706, 1973.
- 13) Köbberling, J., A. von zur Mühlen and D. Emrich. Acta Endocrinologica (Copenhagen) Supplement #155, Abstract 1. 1971.
- 14) Kourides, I.A., B.D. Wentraub, E.C.

Ridgway and F. Maloof. Increase in the Beta subunit of human TSH in hypothyroid serum after thyrotropin releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37: 836–840, 1973.

15) Mitsuma, T., M.C. Gershengorn, J. Colucci and C.S. Hollander. Radioimmunoassay of triiodothyronine in unextracted human serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 364–367, 1971.

16) Mitsuma, T., N. Nihei, M.C. Gershengorn and C.S. Hollander. Serum triiodothyronine: measurements in human serum by radioimmunoassay with corroboration by gas-liquid chromatography. *J. Clin. Invest.* 50: 2679–2688, 1971.

17) Mitsuma, T., J. Colucci, L. Shenkman, and C.S. Hollander. Rapid simultaneous radioimmunoassay for triiodothyronine and thyroxine in unextracted serum. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 46: 2107–2113, 1972.

18) 満間照典: 甲状腺ホルモン Triiodothyronine (T_3) のラジオイムノアッセイ最新医学, 28: 1983–1989, 1973.

19) Mitsuma, T., L. Shenkman, A. Suphavi and C.S. Hollander. Hypothalamic hypothyroidism. Diminished thyroidal response to Thyrotropin-releasing hormone. *Amer. J. Med. Sci.* 265: 315–319, 1973.

20) 満間照典, 広岡良文, 仁瓶禮之: トリヨードサイロニン (T_3) のラジオイムノアッセイダイナボットの検討—ホルモンと臨床, 22: 117–122, 1974.

21) Murray, S. and C. Ezrin. Effects of Graves' disease on the "Thyrotroph" of the adenohypophysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 26: 287–293, 1966.

22) 仁瓶禮之: 甲状腺機能調節機構に関する臨床的研究. 日内泌誌, 43: 143–158, 1967.

23) 仁瓶禮之, 広岡良文, 山内一征, 満間照典, 長坂顕雄, 長谷川晴彦: HTSH キット「第一」の基礎的臨床的検討. ホルモンと臨床, 21: 1047–1054, 1973.

24) Ormston, B.J., J.R. Kilborn, R. Garry, J. Amos and R. Hall. Further observation on the effect of synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *Brit. Med. J.* II: 199–202, 1971.

25) Pittman, J.A. Jr., E.D. Haigler, J.M. Hershman and C.S. Pittman. Hypothalamic hypothyroidism. *New Eng J. Med.* 285: 844–845, 1971.

26) Rabello, M.M., P.J. Snyder and R.D. Utiger. Effects on the pituitary-thyroid axis and prolactin secretion of single and repetitive oral doses of thyrotropin releasing hormone (TRH). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39: 571–578, 1974.

27) Schleusener, H., F. Adlkofer, H. Jurgens, L. Uher and A. von zur Mühlen. Influence of thyrotropin-releasing factor (TRH) on TSH subfractionations in human plasma separated by electrofocusing electrophoresis. *Horm. Metab. Res.* 4: 129–131, 1972.

28) Vale, W., R. Burgus, T.F. Dunn and R. Guillemin. Release of TSH by oral administration of synthetic peptide derivatives with TRH activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30: 148–150, 1970.