Sheehan 症候群患者における下垂体 TSH 分泌動態の再評価

大阪医科大学第一内科

磯谷 治彦, 高松 順太, 北岡 治子
池上 陽一, 間島 毅彦, 坂根 貞樹
馬嶋 素子, 武田 京子, 茂在 敏司

Serum Thyrotropin Concentrations in Patients
with Sheehan's Syndrome:
Reevaluation of The Usefulness in the Diagnosis

Haruhiko ISOTANI, Junta TAKAMATSU, Haruko KITAOKA,
Youichi IKEGAMI, Takehiko MAJIMA, Sadaki SAKANE,
Motoko MAJIMA, Kyoko TAKEDA and Toshiji MOZAI

The First Division, Department of Internal Medicine,
Osaka Medical College,
Takatsuki, Japan

Serum concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH) were determined, using a highly sensitive immunoradiometric assay (IRMA), in 10 patients with Sheehan's syndrome.

Serum TSH levels in these patients were from 2.3 to 9.0 $\mu\text{U/ml}$, with the mean of $6.4 \pm 2.3(\text{SD})\mu\text{U/ml}$, and the data were similar to those measured by a conventional RIA method. The levels of serum TSH in these patients were normal or even higher than those of healthy women ($1.8 \pm 1.3\mu\text{U/ml}$).

After supplement therapy by cortisol, serum TSH levels decreased, but remained within the detectable range that was greater than 0.15 $\mu\text{U/ml}$. After supplement therapy by l-thyroxine (T_4), serum TSH levels moderately decreased in all patients, and excessive l- T_4 administration resulted in a fall of serum TSH levels to lower than the detectable limit.

Thyroidal ^{123}I uptake was low in 3 out of 6 patients examined, which supports a recent hypothesis of reduced biological activity of the patient's TSH. While, the remaining 3 patients had normal thyroidal ^{123}I uptake, and administration of perchlorate had no effects on thyroidal radioactivity. Thus, it may be possible that in the former group of patients the TSH has a reduced biological activity, and in the latter group of patients, iodine trapping is intact but further synthesis and secretion of thyroid hormone from the gland are impaired.

When the response of serum TSH to TRH was examined, the peak serum TSH levels increased in all patients. The peak TSH levels were 4.8 to 10.2 $\mu\text{U/ml}$ with the mean of 7.5 $\mu\text{U/ml}$, but the data overlapped with those of normal subjects (peak level ranging 5.9 ~ 27.7 $\mu\text{U/ml}$). When the response was analyzed by a percent increment from the basal level, the

patients had only 93~250% increase after TRH, while normal subjects had 288~2339% increase, and there was no overlap between the two groups.

Our data indicate that the diagnosis of pituitary hypothyroidism cannot be established by determination of only basal level of serum TSH, but the analysis of percent increases of serum TSH in response to TRH gives us useful information for the diagnosis of this syndrome.

結 言

Sheehan 症候群患者にみられる甲状腺機能異常については、下垂体前葉の TSH 分泌が減少するため甲状腺機能が低下すると考えられている。しかしながら近年になって、本症の血中 TSH 濃度は必ずしも低値ではないという報告が見られるようになった⁵⁾⁷⁾¹⁷⁾。一方、血中 TSH 値測定方法は、最近になって低濃度域でも充分検出できるような感度の良い測定法が考案され、例えば市販の RIA キットを改良した方法¹⁵⁾、エンザイムイムノアッセイによる方法¹³⁾¹⁴⁾、あるいはモノクローナル抗体を用いる immunoradiometric assay (IRMA) 法⁶⁾¹⁰⁾などが開発された。そこで我々は Sheehan 症候群患者の血中 TSH 値を再評価する目的で高感度 IRMA 法にて測定した。この成績を従来の標準 RIA 法による測定値と比較した。また本症における甲状腺自身のホルモン産生能にも注目し、その方面からの分析も加えた。

対 象 と 方 法

Sheehan 症候群患者10例 (Patient 1~10) について分析した。これらの患者は全例、分娩時の大量出血の既往があり、それに引続く乳汁分泌不全および無月経を呈するという典型的な病歴を有していた。

血中 TSH の測定はヘキスト社の RIA gnost キットを用い IRMA 法にて測定した。測定感度は $0.15\mu\text{U/ml}$ であった。また TRH に対する TSH の反応性を調べるため TRH $500\mu\text{g}$ を経静脈的に投与し前値、30分、60分、90分、120分後の血中 TSH を測定した。本症患者でのデータを正常人でのそれと比較するため、健常者22名 (男性10名、女性12名) に対し同様に TRH 負荷試験を行なった。

甲状腺 ^{123}I 摂取率はアイソトープ内服後24時間目に測定した。一部の患者については、 ^{123}I 内服3時間後にパークロレート 1 g を経口投与し、その前後における ^{123}I 摂取率の変化を調べた。血中 T_4 、 T_3 値は RIA キット (第一ラジオアイソトープ社) にて測定した。サイログロブリン自己抗体 (TGHA) およびマイクロゾーム自己抗体 (MCHA) はヒツジ赤血球凝集反応にて測定した。

また各種疾患での血中 TSH 値をも検討するため、橋本病による甲状腺機能低下症患者10例、バセドウ病による甲状腺機能亢進症患者36例についても測定した。

結 果

Table 1 に示すように本症患者の血中 T_4 および T_3 値は全例低値であり、甲状腺機能低下症状を呈していた。Patient 7, 8 および 9 では血中 TGHA あるいは MCHA が陽性を示した。

Table 2 に対象患者での、他の下垂体ホルモンおよびコルチゾールの血中基礎分泌値を示した。成長ホルモン (GH) は全例低値を示し、血中コルチゾールは 6 例では測定感度以下の値であった。

Table 1. Thyroid function tests in patients with Sheehan's syndrome.

Patient	Age	Sex	Radioactive iodine uptake (%)	Serum level		TSH response to TRH			TGHA	MCHA
				T ₄ (μ g/dl)	T ₃ (ng/dl)	Baseline (μ U/ml)	Peak (μ U/ml)	Time at peak (min.)		
1	38	F	4.9	1.5	UD*	7.3	7.2	60	Neg**	Neg
2	45	F	—	2.0	UD	3.1	6.2	30	Neg	Neg
3	41	F	—	2.0	UD	4.0	7.2	30	Neg	Neg
4	38	F	19.6	3.4	70	9.7	14.0	30	Neg	Neg
5	44	F	—	1.6	UD	4.0	9.4	60	Neg	Neg
6	33	F	21.0	1.8	UD	5.3	5.7	60	Neg	Neg
7	42	F	19.9	2.3	72	6.2	6.6	15	10 ²	Neg
8	31	F	5.0	2.0	UD	7.3	10.0	60	320 ²	640 ²
9	42	F	—	2.3	68	5.3	7.1	30	10 ²	Neg
10	48	F	5.0	0.8	UD	4.3	5.0	30	Neg	Neg

* UD indicates an undetectable value (less than 50 ng/dl)

** Neg indicates the titer of less than 100 X

Table 2. Pituitary function in patients with Sheehan's syndrome.

Patient	GH (ng/ml)	Basal Serum Level			
		Cortisol (μ g/dl)	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	PRL (ng/ml)
1	< 0.3	< 1.0	< 2.0	2.5	4.6
2	0.6	8.5	23.0	23.1	< 3.0
3	< 0.3	< 1.0	12.8	11.0	4.9
4	0.8	< 1.0	16.0	12.0	7.7
5	0.7	4.4	12.6	13.0	4.7
6	0.4	< 1.0	14.0	4.0	4.4
7	0.4	< 1.0	20.7	11.5	1.0
8	< 0.3	3.5	7.4	7.8	< 3.0
9	< 0.3	< 1.0	3.1	6.9	7.6
10	0.6	1.3	16.0	18.0	7.9

プロラクチン (PRL) は全例低値であり, 高値を呈するものは見られなかった。

Fig. 1 に示すように, 血中 TSH 値は健常者女性では $0.45 \sim 5.0 \mu\text{U/ml}$ の範囲に分布した。甲状腺機能亢進症では一例を除き全例, 測定感度以下に抑制される一方, 橋本病による原発性甲状腺機能低下症では全例 $5.0 \mu\text{U/ml}$ 以上の高値を示した。しかしながら Sheehan 症候群患者では, 正常範囲の値より低値を示す例は一例もなかった。

Fig. 2 に示すように本症の血中 TSH について従来の RIA 測定法 (第一ラジオアイソトープ社キット) による値と今回の高感度測定法による値とを比較したところ, 大きな差異はみられなかった。

Fig. 3 A に示すように下垂体-副腎皮質系の機能低下を伴った例でコルチゾールによる補償療法を行った前後で採血し得た Patient 1 および 4 では血中 TSH 値は減少した。しかしながら測定感度以下の値にまで低下することはなかった。次に Fig. 3 B に示すように, 補償量の 1-T_4 を投与すると, 血中 TSH は全例低下したが測定感度以下とはならなかった。このうち 2 例に対して, 1

Fig. 1. Serum TSH levels measured by sensitive IRMA method in patients with various thyroid disease.

Fig. 2. Comparison of serum TSH levels determined by a conventional RIA method and an IRMA method.

Fig. 3. Changes in serum TSH levels after therapy with cortisol (A) and $l\text{-T}_4$ (B). Closed dots in panel B represent changes after $l\text{-T}_4$ of supplemental dosage. Open circles represent those after excessive $l\text{-T}_4$ dosage.

—T₄投与量を過剰にしたところ血中 TSH は測定感度以下へと抑制された。

甲状腺 ¹²³I 摂取率は低値の例がある一方, Patient 4, 6 および 7 では正常値であった (Table 1)。このうち Patient 4 と 7 のパークロレート放出試験では, パークロレート内服 1 時間後の ¹²³I 放射活性は内服前のそれぞれ 95%, 100% であり, 無機ヨードの放出はほとんどみられなかった。

Fig. 4. Response of serum TSH to TRH in patients with Sheehan's syndrome. The shaded area represents normal range of healthy women. Note that the data of serum TSH in patients with Sheehan's syndrome overlapped with those of normal women.

Fig. 5. Percent increase of serum TSH after TRH stimulation in patients with Sheehan's syndrome. There was no overlap between patients and normal women.

TRH 負荷試験の成績では、血中 TSH 基礎値は $5.7 \pm 1.9 \mu\text{U/ml}$ (mean $\pm$ SD) であり、TRH 投与 30分, 60分, 90分, 120分後はそれぞれ、 $7.5 \pm 2.5 \mu\text{U/ml}$, $7.5 \pm 2.7 \mu\text{U/ml}$, $6.6 \pm 3.6 \mu\text{U/ml}$, $5.8 \pm 3.0 \mu\text{U/ml}$ であった。一方健常者では基礎値 $2.3 \pm 1.5 \mu\text{U/ml}$ で、30分, 60分, 90分, 120分後はそれぞれ、 $16.8 \pm 10.9 \mu\text{U/ml}$, $13.6 \pm 8.7 \mu\text{U/ml}$, $8.4 \pm 6.7 \mu\text{U/ml}$, $6.5 \pm 4.3 \mu\text{U/ml}$ であった。Fig. 4 に示すように、血中 TSH を絶対値にて TRH 反応分析をすると、Sheehan 症候群は正常反応の領域の中に含まれた。しかしながら、Fig. 5 に示すように、TRH 試験の前値を100としてパーセント増加率で表わすと、本症患者では頂値が93~250% ($147 \pm 52\%$) であった。一方健常者では288~2339% ($833 \pm 537\%$) であり、両群間に明らかな差がみられ、個々のデータについてもオーバーラップはなかった。

考 案

Sheehan 症候群をはじめとする下垂体性甲状腺機能低下症では血中 TSH は低値であると従来より考えられてきた²⁰⁾。しかし近年、血中 TSH 高値の患者や TRH に対する反応性が正常ないし過剰を示す例がしばしば報告されている⁵⁾⁷⁾¹⁵⁾¹⁷⁾。今回の我々の分析にても全例、低 TSH 血症は存在せず、むしろ正常高値域をとる傾向さえ示した。

糖質コルチコイドは TSH 分泌を抑制する作用をもっている¹⁸⁾。したがって本症患者のうち下垂体-副腎皮質系機能低下を伴っている例については、低コルチゾール血症状態が血中 TSH 高値の原因となっている可能性も考えられる。しかしながら、コルチゾール補償療法の開始後、血中 TSH 値は減少したものの低値域までにはいたらなかった。すなわち血中 TSH 値の異常がコルチゾール不足のみでは説明できないことが示された。

本症の血中 TSH 値が甲状腺ホルモン補償療法により軽度低下したこと、さらに過剰量の投与にて完全に抑制されたことから、甲状腺ホルモンによる下垂体 TSH 分泌抑制作用には異常のないことが示された。さらにこの成績から、本症患者血中には TSH 測定に影響を及ぼす物質は存在しないと考えられた。実際、使用した IRMA キットの TSH 抗体は TSH の β -サブユニットを認識する2種の特異性の高いモノクローナル抗体を用いているため、類似の抗原性を有する下垂体前葉ホルモン特に LH やヒト絨毛性ゴナドトロピンとの交叉反応は無視できる程度に小さい。

血中 TSH が低値とならない原因については、まず第一に、TSH 分泌予備能がわずかに残っている状態に原発性甲状腺機能低下症の合併していることが考えられる。Sheehan¹⁹⁾は、本症患者の約30%に甲状腺リンパ球浸潤を認め、慢性甲状腺炎の合併を示唆する所見を報告した。今回の対象患者のうち Patient 8 では、TGHA, MCHA とも陽性を示し甲状腺針生検にて慢性甲状腺炎の病理所見を認めた。また Patient 7 および 9 でも、TGHA 陽性であり Patient 8 と似た状態にあることが推測される。

次に考えられる原因としては、免疫学的活性は正常であるが生物学的活性の低い TSH が分泌されていることであろう。Belchetz⁴⁾の症例報告に続き、Faglia ら⁸⁾は多数の中枢性甲状腺機能低下症患者の TSH を cytochemical bioassay にて分析し、低生物学的活性 TSH であることを示した。さらにこれらの TSH 分子は糖鎖に異常のあること¹¹⁾や、甲状腺 TSH レセプターへの結合能が低下していること³⁾が示された。我々の Patient 1 および 10 では甲状腺¹²³I 摂取率が低値であることから、低活性 TSH を分泌していることが考えられる。それでは、なぜ生物学的活性の低い TSH が分泌されるのであろうか。Faglia⁸⁾らは、視床下部性甲状腺機能低下症では TRH 分泌不全のため TSH 産生の質的異常が引き起こされると推論している。しかし Sheehan 症候群での機序について

は言及していない。本症では下垂体壊死に伴う質的異常が生じたものとも考えられ、今後さらに検討されねばならないと思われる。IRMA 法ではモノクローナル抗体を用いているので、このような異常 TSH を特異的に認識する抗体が偶然存在する可能性も考えられるが、3 種類のキットにて測定した森らの検討¹⁶⁾では、キット間の差異はみられていない。

最後に、Patient 4, 6 および 7 では甲状腺 ¹²³I 摂取率は低値を示さなかった。これらの例では、甲状腺のヨードの取り込みについては異常のないことを示している。これらの例でなぜ血中 T₄, T₃ 値が低いのかを説明することは、現時点では極めて困難であるが、ひとつの可能性として推測されることは、甲状腺自身に異常がありヨードの有機化から T₄, T₃ 分泌へと至る過程のどこかに障害が存在することであろう。血中 T₃ 値が、TRH 投与にても増加しないことが示されれば、この仮説を支持する所見となるであろう。我々の患者ではパークロレート投与後ヨードの放出がみられなかったことから、ヨードの有機化には異常がなく、それ以後のホルモン合成分泌過程に障害があることが推測される。

日常診療において、血中 TSH 測定は、原発性甲状腺機能低下症を診断するために用いられてきた¹⁾。最近になって高感度測定が可能となり、正常者と甲状腺機能亢進症患者の鑑別にも有用であるという成績が得られつつある²⁾⁹⁾¹⁴⁾。さらに、TRH 負荷試験を行わなくとも、血中 TSH 基礎値のみの測定で十分に甲状腺機能亢進症を診断できるという報告もみられている¹²⁾。それでは、Sheehan 症候群のような中枢性下垂体性甲状腺機能低下症の診断に際しては、高感度 TSH 測定法の意義はどうか。我々の成績を分析すると、本症の血中 TSH は、以前に考えられていたような低値ではなかったものの、原発性甲状腺機能低下症患者にみられるような著しい高値でもなかった。これは重要な所見とはいえるが、血中 TSH 基礎値のみで本症が完全に診断されるとは結論できない。本症では、TRH 投与に対する血中 TSH 反応をその絶対値によってではなく基礎値に対する増加率として表して分析すると、反応低下が明らかとなった。したがって本症診断に際しては血中 TSH 基礎値のデータに加え、TRH 反応性をも分析することが有用であろうと思われる。

結 語

Sheehan 症候群患者について、血中 TSH 値を高感度測定法にて分析し、以下の知見を得た。

- 1). 血中 TSH 基礎値は全例、正常から高値域を示した。
- 2). 本症では、TSH の生物学的活性が低下している例のほか、甲状腺内でのホルモン生合成過程に異常のある例も存在することが考えられた。
- 3). 本症診断に際しては、血中 TSH 基礎値を高感度法にて測定することに加え TRH 投与後の反応性を基礎値に対する増加率にて分析すると低率を示すことが有用であると思われる。

稿を終えるにあたり、本症患者 2 例を紹介して下さった隈病院院長 隈寛二博士に深謝致します。また RIA—gnost human TSH kit を提供下さいましたヘキスト・ジャパン株式会社に御礼申し上げます。

本論文の一部は第56回日本内分泌学会秋季大会および高感度 TSH 研究会 (昭和61年 8 月大阪) において発表した。

文 献

- 1) Aizawa, T., Koizumi, Y., Yamada, T., Tawata, M., Nagata, H., Izumiyama, T. and Yoshizawa, K.: Difference in pituitary-thyroid feedback regulation in hypothyroid patients, depending on the severity of hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 560–565, 1978.
- 2) 網野信行, 青野美恵子, 玉置治夫, 森 政雄, 館 純子, 西 啓子, 渡辺幸彦, 宮井 潔, 谷澤 修, 小林裕次: 高感度イムノラジオメトリックアッセイによる血中 TSH の測定—基礎検討と臨床応用—, ホと臨床, 34: 345–350, 1986.
- 3) Beck-peccoz, P., Amir, S., Menezes-Ferreira, M.M., Faglia, G. and Weintraub, B.D.: Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N. Engl. J. Med.*, 312: 1085–1090, 1985.
- 4) Belchetz, P.E.: Idiopathic hypopituitarism with biologically inactive TSH. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 69: 428–429, 1976.
- 5) Boucekkine, C., Maoui, R., Klioua, R., Chitour, F. and Benmiloud, M.: La reserve thyreotrope au cours du syndrome de Sheehan. *Nouv. Presse Med.*, 9: 427–431, 1980.
- 6) Douglas, S.R.: New sensitive immunoradiometric assays for thyrotropin. *Ann. Intern. Med.*, 104: 718–720, 1986.
- 7) Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C., Ambrosi, B., Spada, A., Travaglini, P. and Paracchi, S.: Plasma thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with pituitary and hypothalamic disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 595–601, 1973.
- 8) Faglia, G., Betensky, L., Pinchera, A., Ferrari, C., Paracchi, A., Beck-Peccoz, P., Ambrosi, B. and Spada, A.: Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: Evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 989–997, 1979.
- 9) 飯野史郎, 井上 健, 長谷川真: 高感度 TSH. 総合臨床, 35: 2144–2152, 1986.
- 10) 板垣洋一, 桜田俊郎, 吉田克己, 海瀬和郎, 海瀬信子, 深沢 洋, 鈴木道子, 野村 隆, 米満京子, 山本蒔子, 齊藤慎太郎: 高感度 TSH 測定 RIA キット RIA-gnost hTSH の基礎的および臨床的検討, 核医学, 23: 439–446, 1986.
- 11) Joshi, L.R. and Weintraub, B.D.: Naturally occurring forms of thyrotropin with low bioactivity and altered carbohydrate content act as competitive antagonist to more bioactive forms. *Endocrinology*, 113: 2145–2154, 1983.
- 12) Kerr, D.J. and Alexander, W.D.: Is the TRH test usually unnecessary? *Lancet*, II: 1161–1162, 1984.
- 13) Miyai, K.: Advances in nonisotopic immunoassay. *Advances in Clinical Chemistry*, 24: 62–110, 1985.
- 14) 宮井 潔: 高感度 TSH 測定, 152–156. 編集: 清水直容, 岡 博, 赤沼安夫, 岩動孝一郎, *Annual Review 内分泌代謝*, 中外医学社, 東京, 1987.
- 15) 森 徹, 玉木長良, 石原 隆, 尾藤早苗, 伊藤季臣, 森本義人, 大城徳成: TSH ラジオイムノアッセイにおける高感度測定法の検討ならびにその臨床的意義, 日内泌会誌, 56: 1231–1239, 1980.
- 16) 森 徹: 高感度 TSH IRMA の臨床応用, ホと臨床, 34増刊: 213–224, 1986.
- 17) Patel, Y.C. and Burger, H.G.: Serum thyrotropin (TSH) in pituitary and/or hypothalamic hypothyroidism: Normal or elevated basal levels and paradoxical responses to thyrotropin-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 190–196, 1973.
- 18) Re, R.N., Kourides, I.A., Ridgway, E.C., Weintraub, B.D. and Maloof, F.: The effect of glucocorticoid administration

on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 338–346, 1976.

19) Sheehan, H.L.: Simmonds's disease due to post-partum necrosis of the anterior pituitary. *Q.J. Med.*, 32: 277–309, 1939.

20) Spaulding, S.W. and Utiger, R.D.: The thyroid: Physiology, hyperthyroidism, hypothyroidism, and the painful thyroid, 329–330. Ed. by Felig, P., Baxter, J.D., Broadus, A.E., Frohman, L.A., *Endocrinology and Metabolism*, McGraw-Hill Book Company, New York, 1981.

(受付日: '87. 3. 16)