

岡山医学会雑誌

第88巻 5, 6号合併号 (978, 979号)

昭和51年6月30日発行

合成 Thyrotropin Releasing Hormon (TRH) の臨床応用

岡山大学医学部第一内科 (主任: 小坂淳夫教授)

湯本 泰弘 田中 義淳 難波 経雄
三谷 健

(昭和50年12月1日受稿)

緒言

視床下部起源のは3つのアミノ酸からなることが明かとなり、1969年にはついに proglutamyl-histidyl-proline amid という構造をもつ tripeptide であることが明かにされるとともに合成にも成功した^{1),2)}。TRH は in vitro, in vivo の動物実験で TSH 放出作用を示し且つその作用は特異的なものであることが判明した。これによって甲状腺機能調節の研究は新しい進展をみせた。また合成 TRH の臨床応用に関しても逐次報告がなされつつある^{3)~6)}。さらに1971年には TRH が分泌を刺激するという事実⁷⁾も明かにされるに至った。本論文では、正常人および下垂体疾患、甲状腺疾患患者における TRH 負荷試験についての成績をのべ、次いで、肝疾患のステロイド療法の際、TRH 投与による TSH 分泌動態がいかに変動するかということに関しても検討を加えた。

観察方法及び対象

(1) TRH 投与方法と投与量

使用した TRH は大阪大学蛋白質研の榊原によって合成されたものを田辺製薬より供与をうけた合成の酢酸塩である。保存は4℃で行った。使用にあつ

ては、予め著者らが被験者となって異常が出ないことを確認した後行った。

さて TRH 500 μ g を静注後10分、20、60分、90分、180分後に肘静脈より採血し、直ちにそれぞれより血清分離を行い-20℃で保存し、測定に供した。これらの実験の大部分の症例は午前中絶食のもとに行い、一部の症例については朝食後に施行した。

(2) 血清 TSH の測定は、2抗体法により測定した。TSH は第1ラジオアイソトープ社製キット、T₃ はダイナボット社製 T₃ 測定キットを使用した。

(3) 観察対象

健常対照14例、慢性肝炎5例、SLE1例、間脳下垂体障害症候群1例、気管支喘息1例、甲状腺機能亢進症10例、その治療中のもの28例、原発性甲状腺機能低下症18例、その治療中のもの12例、慢性甲状腺炎10例、その治療中のもの18例、単純性甲状腺腫5例の計131例を対象とした。ステロイドホルモンの種類、投与期間、投与方法については Tab. 1 に示した。

(4) 観察結果

(I) 健常人の反応及び再現性健常対照14例の TRH 投与前血清 TSH の平均値 \pm SD は $2.0 \pm 1.9 \mu$ U/ml であり全例 7μ U/ml 以下を示したが (Fig. 1), この

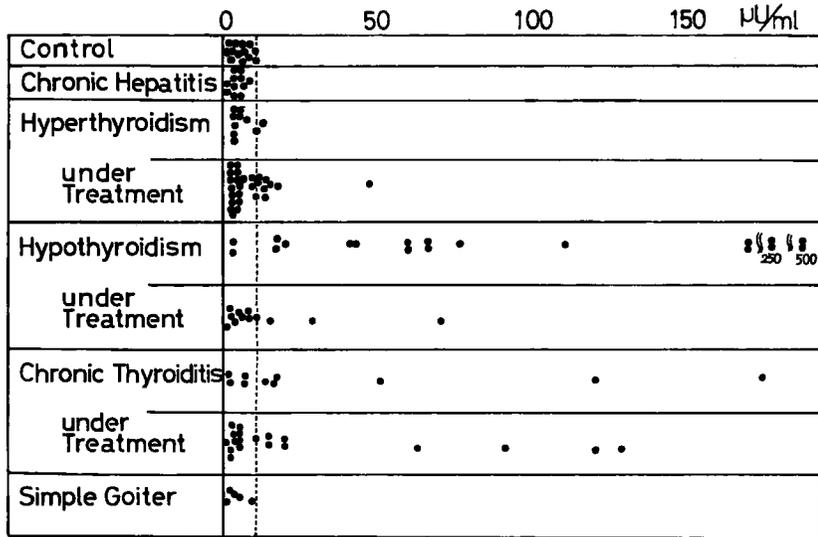


Fig. 1 Values of Serum TSH Concentration in Various Thyroid Diseases.

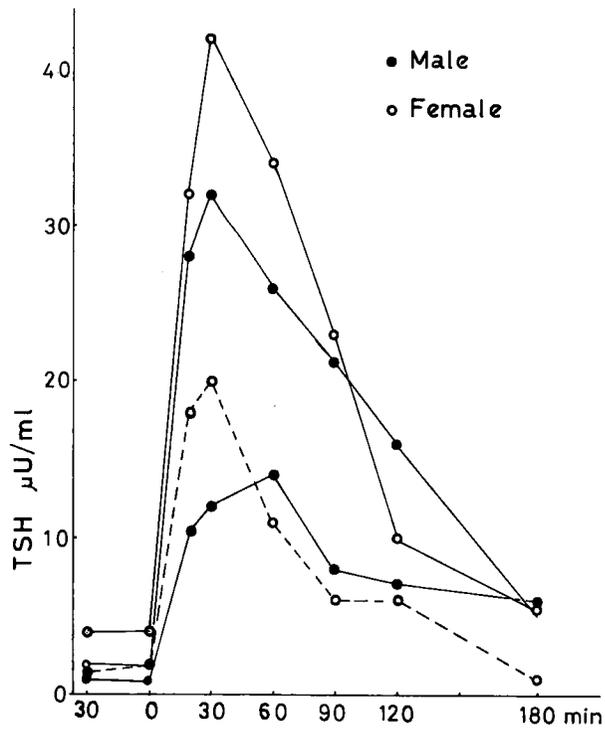


Fig. 2 TRH Test in Normal Subjects.

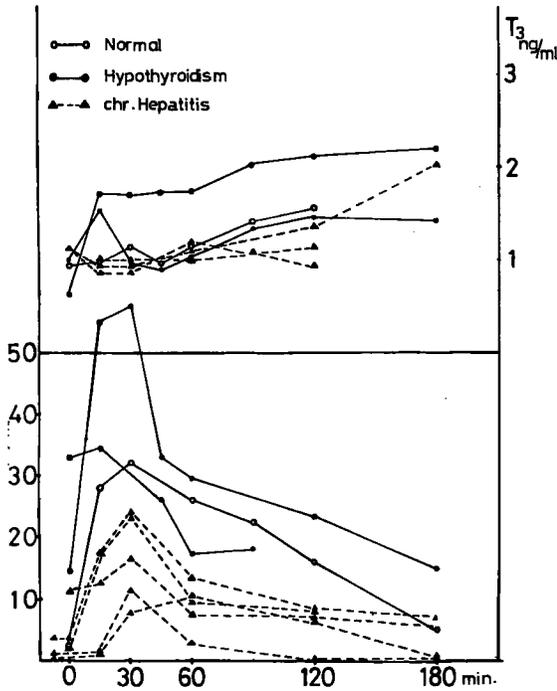


Fig. 3 Serum TSH and T₃ Response to Acute Intravenous Injection of TRH in Patients with Hypothyroidism, Chronic Hepatitis and Normal Male.

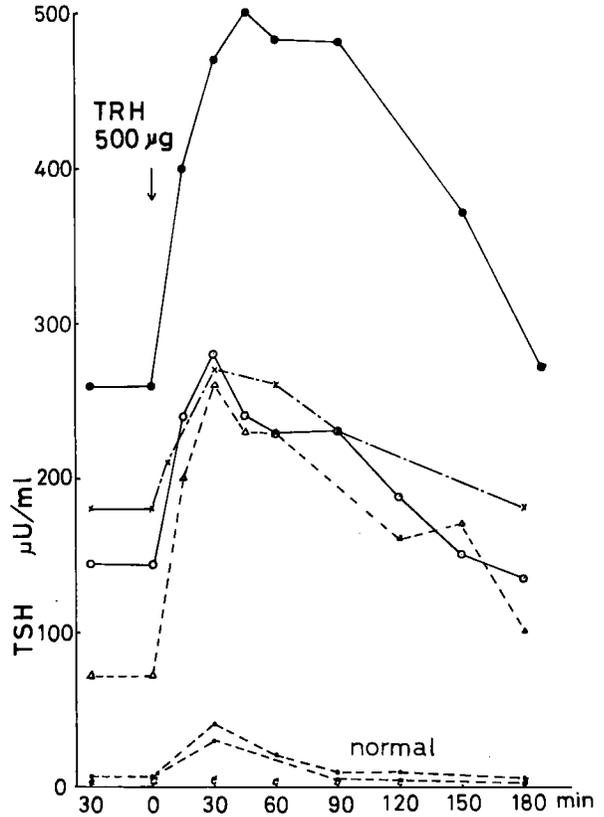


Fig. 4 Serum TSH Response to the Acute I.v. Injection of TRH in the Patients with Primary Hypothyroidism.

Tab. 1 Effect of TRH on plasma TSH levels in a case with Cushing's syndrome and long-term steroid hormone administration.

Name	Age	sex	Clinical diagnosis	Steroid therapy Dose (mg/T) Duration	TSH (μU/ml) response to TRH Time after TRH injection (min)							T ₄ μg/ml	T ₃ ng/ml
					0	15	30	60	90	120	180		
K.O.	42	M	CH ē SN	1* 40 (4 ; 3) 28W	< 1.7	< 1.7	7.4	10.2	8.4	6.2	2.0	9.5	153
K.K.	38	M	CH ē SN	2* 30 (4 ; 3) 20W 20 (4 ; 3) 20W	2	17.5	22.5	9.6	9.2	8.4		10.5	172
K.U.	53	M	ch ē SN	2* 40 (4 ; 3) 25W 30 (4 ; 3) 65W 20 (4 ; 3) 70W	2	1.7	1.7	9.2	3.0	3.0	< 1.7	8.5	180
H.G.	43	M	CH ē SN	1* 20 (4 ; 3) 14W 3* 10 (4 ; 3) 16W	3.1	16.8	24.2	13.9	12.2	9.1	7.0	10.0	192
S.T.	32	F	CH ē SN	1* 30 (4 ; 3) 12W 1* 20 (4 ; 3) 4W	6.4	12.0	16.2	7.8		6.4	5.2	8.5	172
N.H.	53	F	SLE	1* 40 10W 1* 35 10W 1* 30 10W 1* 20 6W 4* 1 36W	< 1.7		4.0	3.4	2.8	< 1.7		7.2	200
S.O.	45	F	Bronchial asthma	1* 60 44W	< 1.7	3.4	3.4	2.4				9.5	184
T.M.	33	F	Cushing's syndrome	4* 0.5 6W	1.7	2.0	4.0	1.7	1.7	1.7		4.8	154

Steroid hormone 1*: predonin, 2*: predonisolone, 3*: betamethason, ACTH 4*: ACTH (Cortorosin)

(4 ; 3) showed that steroid hormone was administrated 4 days a week.

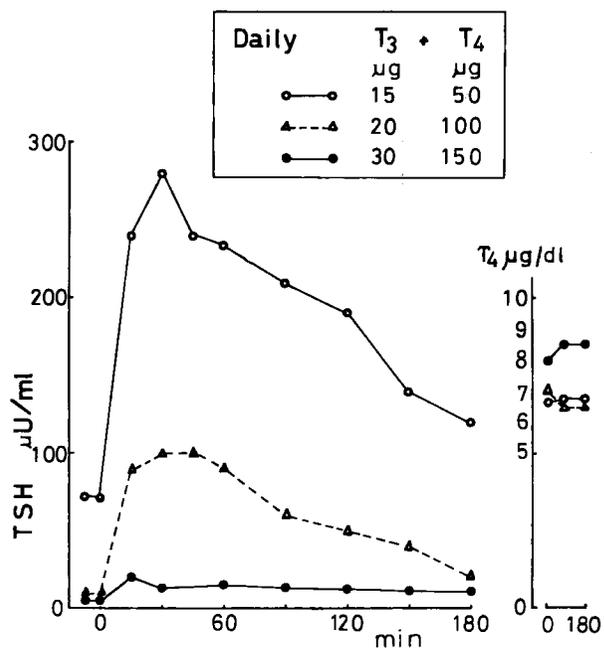


Fig. 5 Effect of Three Dosages of T₃ + T₄ on the Serum TSH Response to the Acute I.V. Injection of TRH in a Patients with Primary Hypothyroidism.

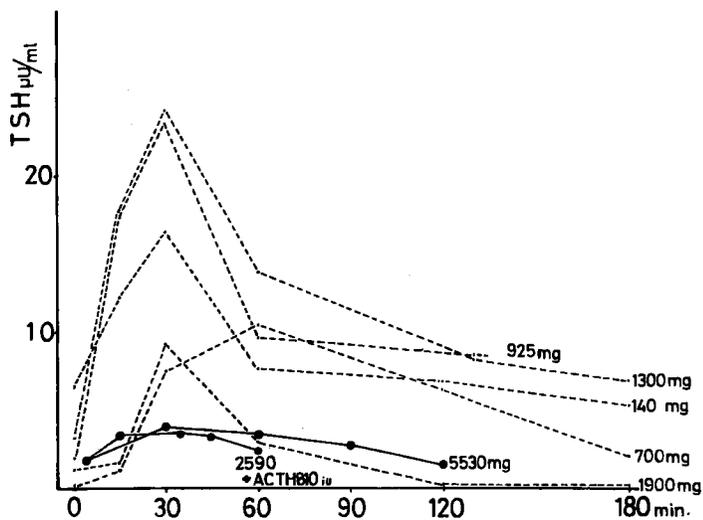


Fig. 6 Serum TSH Response to Acute Intravenous Injection of TRH in Patients with Chronic Hepatitis Treated with Prednisolone.

うち5例について TRH 500 μ g を静注で投与後30分をピークとする著明な上昇を認め (20.5 \pm 2.5 μ U/ml), 以後漸減したが, 投与後2時間値は, 前値より高い値を示した (Fig. 2). 被検例によるバラツキはかなり大きく, 30分値は 8~42 μ U/ml におよんだ. TRH 投与の副作用としては投与直後に一過性の軽い嘔気や尿意を訴える者が約 1/3 に認められたが, 2~3分以内に消失した, その際血圧, 脈拍数などには変化はみとめられなかった. 血清 TSH (S-TSH) が上昇すれば, それに伴って甲状腺が刺激されるはずであるが, 合成 TRH 500 μ g 静注時の血清 T_4 レベルには殆んど変動を示さなかった. しかし T_3 は TRH 投与後 120', 180' において軽度の上昇傾向を示した (Fig. 3).

(III) 甲状腺機能亢進症における S-TSH の基礎分泌が測定感度 (1.7 μ U/ml) 以下であることは既に知られている^{4,5)} が, これに合成 TRH を投与してもほとんど S-TSH の上昇がみとめられない. また治療によって甲状腺機能がほぼ正常域に入ったものについても正常反応を示すものと, 減弱したまゝのものがある.

(III) 原発性甲状腺機能低下症では S-TSH は 250~500 μ U/ml にもおよぶ高値を示しており, これに合成 TRH を投与すると全例においてさらに上昇する反応を示した (Fig. 4). 治療のため甲状腺ホルモンを投与すると S-TSH の基礎レベルが低下するのみならず, 合成 TRH 投与時の S-TSH 上昇反応が減弱している.

健常例 3 例に対して T_3 20 μ g, T_4 100 μ g を投与前後の TRH Test の反応曲線では負荷時の TSH 分泌動態は低下を示している (Fig. 5).

(IV) 間脳下垂体障害. 28才, 女性. 腫瘍はトルコ鞍に限局した症例で, 血清 T_4 3.2 μ g/dl, T_3 RSU 23% と低く, S-TSH < 1.7 μ U/ml を示した. 合成 TRH 500 単位を投与して TSH 分泌は 30分で 5.7 μ U/ml と少し反応を示した (Fig. 4). 当症例では血清甲状腺ホルモンは軽度の低下を示した.

慢性甲状腺炎で甲状腺機能低下を来しているものは S-TSH は正常値より 177 μ U/ml まで広範囲に分布した.

(V) Cushing 症候群及び steroid hormon 投与時の TRH テスト. Cushing 症候群 1 例では TRH 500 μ g 投与に対して反応の減弱を示した (Tab. 1).

Tab. 1 に glucocorticoid の投与中に TRH 負荷試験を行った症例と glucocorticoid の投与方法を

記した. 長期にわたる連日大量投与の SLE, 気管支喘息の各 1 例では TRH 500 μ g 投与において, S-TSH の反応の減弱ないし, 反応欠如を示した. Glucocorticoid 間歇投与を受けている亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎の 4 例では TRH に対する TSH 分泌のピーク値はほぼ正常であるが, 1 例においては S-TSH の反応の低下を認めるものがあり, また 1 症例ではピーク値が 60 分に延長していた. Glucocorticoid の種類によって TSH 分泌動態の差異が出るか否かという点に関しては症例数が少なく言及出来ない.

考 按

TRH の投与量は Hall⁹⁾ Hershman¹⁰⁾ Fleischer¹¹⁾ Gual, 宮井¹²⁾ らに従って 500 μ g を使用した. ヒトに TRH を投与すると TSH, Prolactin が特異的に分泌される, したがって TRH 負荷試験は TSH 分泌機能検査として臨床応用されている. Anderson⁸⁾ は 80 例の正常人のうち一部に僅かの GH 増加を認め, LH, FSH には有意の変化をみとめなかったと報告している. (I) 健常人の反応及び再現性. 同一健常人に, 合成 TRH の投与量を 100 μ g, 500 μ g, 800 μ g とかえて投与し, 30分にピークを有する S-TSH の時間反応曲線を得て, それをもとに TRH に対する S-TSH の反応には用量反応関係がある^{12), 13)} としている. そして TRH 500 μ g の投与でピーク値は 10~40 μ U/ml であったと報告している, これは著者らの 10~42 μ U/ml とほぼ同一の値である. 一方合成 TRH 800 μ g を投与しても血中 T_4 値にはほとんど影響がないとする報告が多い^{12), 13)}

(II) 甲状腺機能亢進症および低下症における TRH の効果は全く対照的であるが, 動物実験において既に甲状腺ホルモンが TRH の作用を抑制することが知られているが, ヒトにおいても同様な報告がなされている^{9), 10)} 著者らの症例でも甲状腺機能亢進症ではいずれも反応の消失ないし低下が認められた. このことは甲状腺ホルモンが過剰となると, 視床下部に働き, TRH 分泌を抑制する¹⁴⁾ との説に一致する.

(III) 原発性甲状腺機能低下症に TRH 500 μ g を静注したところ, S-TSH は全例に上昇を示した.

そしてその高い S-TSH 前値にもかかわらず分泌量としては正常人の数十~数百倍に相当する TSH を分泌しており, 下垂体分泌予備能の著しく増大していることが分る. しかしその反応の大きさは前値に対する比率で考えると正常よりむしろ低下しており, 内因性 TRH によってすでに極限にちかく刺激

されている可能性がある¹⁴⁾以上のように TRH に対する下垂体 TSH の反応は血清甲状腺ホルモン濃度と、その持続時間に大きな影響をうけているが、その機序については不明の点が多い。Schally¹⁵⁾ はラット実験で、甲状腺ホルモンによる TRH 作用の抑制は蛋白合成を介すると報告しているがその本態は今後の問題としてのこされている。

(IV) 下垂体甲状腺機能低下症すなわち、28才の女性の craniopharyngioma の症例では甲状腺機能低下状態を示し、TRH に対する反応は欠除しており、手術所見では、下垂体自体が腫瘍によって圧迫破壊されて、二次性甲状腺機能低下症と考えた。下垂体機能低下を来した原因疾患にかかわらず、甲状腺機能がすでに二次性に低下しているものでは、TRH に対する反応は極めて低値であるか又は欠如している¹⁵⁾とされている。S-TSH は健常人で $7 \mu\text{U/ml}$ 以下であり、radioimmunoassay によって測定感度 ($2.5 \mu\text{U/ml}$) 以下の値を示すものも多く、基礎分泌だけでは健常人と TSH 分泌低下症を区別することは必ずしも容易でなく、TSH テストの導入によってこれが可能となった。

(V) TSH 分泌に対する副腎皮質ホルモンの影響に関して Wilber⁹⁾ は原発性甲状腺機能低下症および健常人に dexamethason $2 \sim 8 \text{g/T}$ を投与すると血中 TSH レベルが減少すると報告している。またラットにおいても同様な現象をみとめ、dexamethason は TRH に対する下垂体 TSH 分泌を *in vivo* でも *in vitro* でも抑制されず、したがって glucocorticoid の作用点は suprahypophyseal level であるとしている⁹⁾。対馬ら¹⁴⁾ は Cushing 症候群の症例および血液疾患のため3年、10年間 steroid 長期投与をうけている患者ではいずれも TRH に対する TSH 反応は減弱しており、steroid hormon の作用点として、下垂体を考えたいとしている。そして Wilber の動物実験との差異は glucocorticoid の種類、投与方法のちがいにきしている。また steroid hormon の抑制作用について大槻ら¹⁵⁾ も慢性腎炎で副腎皮質ホルモンの長期投6例の全例において TRH による TSH 放出反応は低下ないし欠如しているとしている。このことは glucocorticoid によって ACTH 分泌のみならず GH 分泌も抑制をうけるように¹⁶⁻¹⁸⁾ 一つの

標的臓器より分泌されるホルモンによって下垂体ホルモンの一種類以上のものが抑制される hormonal overlap 現象が関連しているのかも知れない。そして著者らは predonin 30mg を4日投与、3日休薬を繰返した場合、連続投与の場合に比較して TSH 分泌の抑制が少ないという結果を得たが、これには glucocorticoid の投与形式(種類、投与量、期間)、と基礎疾患が関与しており TSH 分泌調節機序と関連して興味深い問題がのこされていると考えられる。TRH は releasing hormon のうちもっとも早く合成され、臨床応用が可能となったものであり、TRH テストはこれが直接下垂体に作用するという点で今までの下垂体検査法と異なり、下垂体 TSH 予備能の検査によって、問脳下垂体疾患の障害部位の判定に役立つことも期待される。

結 論

- 1) 健常例では合成 TRH $500 \mu\text{g}$ の静注により TSH の極大上昇は TRH 投与後 $15 \sim 30$ 分にあり、そのピーク値は $10 \sim 42 \mu\text{U/ml}$ を示し、 $60 \sim 120$ 分で投与前値に復した。
- 2) 病理組織学的に確認した craniopharyngioma の1例で TRH 投与に対して S-TSH 反応が欠如した。
- 3) 甲状腺機能亢進症では、TRH 投与に対して S-TSH が上昇反応を示さない例が多い。治療により甲状腺ホルモンレベルが正常化したとき、TRH に対する TSH の反応が正常化するものとしからざるものがあつた。
- 4) 副腎皮質ホルモンの長期大量、連続投与例では TRH に対して無反応のもの、または低下反応を示したが、predonin 1 日 $20 \sim 30\text{mg}$ の間歇投与例では連続投与例と比較して TRH に対する TSH の分泌反応は正常域に入るものが多い。
- 5) TRH テストは下垂体 TSH 分泌の予備能を知る検査として有用である。

御指導と御校閲を戴いた小坂淳夫教授に感謝いたします。

合成 TRH の投与をうけた田辺製薬株式会社、TSH RIA キット、 T_3 RIA キットの供与をうけた第一RI 研究所、Dainabot RI 研究所に感謝いたします。

文 献

- 1) Fblkers, K., Enzmann, F., Bowers, C. Y., and Scally, A. V.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **37**, 123, 1969.
- 2) Burgus, R., Dunn, T. G., Desiderio, D., and Guillemin, R.: *Acad. Sci.*, **269**:1870, 1969.
- 3) Hall, R. J., Amos, R. G., and Buxton, R. L., *Brit. Med. J.*, **2**:274, 1970.
- 4) Hershman, J. M., and Pittman, J. A.: *J. Clin. Endocr.*, **31**:457, 1970.
- 5) Fleischer, N. Burgus, R., Vale, W, Dunn, T., and Guillemin, R.: *J. Clin. Endocr.*, **31**:109, 1970.
- 6) Bowers, C. Y., Sally, A. V., Schlach, D. S., Gual, C., Kastin, A. J., and Folkers, K.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **39**:352, 1970.
- 7) Sassin, J. F., and Shally, A. V.: *J. Clin. Endocr.*, **37**:436, 1973.
- 8) Caul, C.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, **28**:173, 1972.
- 9) Anderson, M. S., Bowers, C. Y., Kastin, A. J., Schalch D. S., and Wilber, J. F.; *Clin. Res.*, **19**:366, 1971.
- 10) Schally, A. V., Arimura, A., and Bomers, C. Y.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, **24**:491, 1973
- 11) Schally, A. V., Arinuna, A., Bomers, C. Y., Kastin, A. J., Sawano, S., and Redding, T. W.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, **24**:497, 1968.
- 12) 大槻真: *日内泌会誌*, **47**:301, 1971.
- 13) 対馬敏夫, 内村実正, 長滝重信, 入江実, : *ホルモンと臨床*, **20**:101, 1975.
- 14) 熊原雄一, 宮井潔, 小豆沢瑞夫: *日本臨床*, **29**:1741, 1971.
- 15) 熊原雄一, 宮井潔, 橋本琢磨, 大西利夫: *ホルモンと臨床*, **23**:1083, 1975.

**Clinical application of the thyrotropin releasing hormon (TRH)
in various diseases**

Yasuhiro YUMOTO, Yoshikiyo TANAKA, Tuneo NAMBA, Tsuyoshi MITANI

The First Department Internal Medicine, Okayama University, Okayama, Japan

Effect of synthetic TRH on pituitary TSH secretion in man with special reference to the evaluation for TRH test. Synthetic TSH has been administrated to 14 volunteers of euthyroid and various endocrine disorders in dose 500 μ g. TRH was assessed by serial measurement of plasma TSH using radioimmunoassay with double antibody technique, serum T4 and T3.

Arise in plasma TSH was observed within five minutes after intravenous administration of TRH, values of TSH reached maximum in 15 to 30 minutes in euthyroid subjects. Graded responses were obtained as the dose levels of TRH were increased.

In the cases with hypothalamo-pituitary disorder including pituitary adenoma and craniopharyngioma, the TSH response to TRH in patients who showed thyroidal hypofunction was generally reduced. However, there could be observed optimal TRH induced TSH increase in hypothalamo-pituitary disorder having a euthyroid function.

Almost all patients with hyperthyroidism showed no response, the plasma TSH level remaining undetectable throughout the studies, some showed a suboptimal response and a few delayed response: the plasma TSH increases only at 60 minutes. In hyperthyroidism there was no correlation between the levels of serum T4 and responsiveness to TRH.

Primary hypothyroid patients have elevated plasma TSH levels at zero time and showed exaggerated response and the peak of TSH increase was somewhat delayed and continued.

Longterm glucocorticoid treated patients and two cases of with Cushing's syndrome showed an inhibition of TSH response to TRH.