



合成Thyrotropin-Releasing Factor(TRF)のTSH放出効果に関する臨床的研究、とくにTRF testの臨床的意義について

大槻, 眞

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1972-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0088

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000088>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



〔 6 〕

氏名・(本籍)	おお　　つき　　まこと 大　　槻　　眞 (京都府)
学位の種類	医　　学　　博　　士
学位記番号	医　博　い　　第 86 号
学位授与の要件	学　位　規　則　第 5 条　第 1 項　該　当
研究科・専攻	医　学　研　究　科　内　科　学　系
学位授与の日付	昭　和　47　年　3　月　31　日
学位論文題目	合成 Thyrotropin—Releasing Factor (TRF) のTSH 放出効果に関する臨床的研究．とくに TRF test の臨床 的意義について

審　査　委　員　主　査　教　授　馬　場　茂　明

教　授　松　本　　博　　教　授　井　村　裕　夫

論　文　内　容　の　要　旨

<目　　的>

下垂体 STH 分泌に働く視床下部起原の液性因子が Thyrotropin-Releasing Factor(TRF) と呼ばれ、1969 年にはその化学構造が判明し合成されるにいたった。合成 TRF (Pyroglutamyl - histidyl - proline amide) は下垂体前葉に直接働き、TSH 分泌を来すので、視床下部—下垂体系の診断治療上の意味は大きいと思われる。そこで、合成 TRF を用いて (1)正常ヒトにおいてその生物作用を観察すると共に視床下部—下垂体系の機能検査としての "TRF test" の標準化に関して検討し、(2)間脳下垂体疾患症例、甲状腺機能亢進症及び低下症、ステロイドホルモン投与症例、その他種々の症例において TSF に対する TSH 放出反応を観察し、かつ (3)これらの観察に基づいて下垂体 TSH 予備能テストとしての TRF test の可能性を検討した。

<方　　法>

TRF は Gillessen らの方法に準じて合成した。この製剤の TSH 放出作用およびその特異性を、in vivo, in vitro の動物実験により確認し、急性、亜急性毒性テストで異常のない事を確かめた後臨床使用した。臨床使用にあたっては volunteer のみを対象とし実験目的、副作用についての経験を説明したのち口頭での了解を対象本人又は対象の家族から得たのち検査を施行した。また妊娠中または授乳中、およびその可能性のある女性は除外した。

血中 TSH は既に報告している二抗体法を用いた radioimmunoassay で測定した。この方法での最少測定可能値は $1.7\mu\text{U}/\text{ml}$ であった。PBI は AutoAnalyzer で、 T_3 resin sponge uptake は Dinabot Triosrb で、LATS は McKenzie. 変法で測定した。

＜結 果＞

A) Euthyroid Subjects における TRF の効果

合成 TRF25-200 μ g の静脈内投与により全例において plasma TSH の上昇がみられ、この投与量では明らかな用量反応関係がうかがわれた。TRF 点滴投与に対しても、単回静脈内投与とほぼ同様の TSH 放出反応を示したが、60—90 分後に軽度の第2回上昇を示す症例も存在した。経口投与では TRF 1 mg では TSH 放出効果なく、2—4 mg で TSH 放出増加を示した。この場合 TSH 増量は静脈内投与に比して遅く、かつ高値の持続も長かった。TRF 投与後の PBI, T_3 RSU の変動を観察したところ、 T_3 RSU は全例変化を認めず、PBI は10例中4例のみにおいて1 μ g/dl 以上の増加を示した。

B) 間脳下垂体障害症例

正常ヒトにおいて TRF 50 および 100 μ g 投与による血中 TSH 増量反応の peak は投与後 20 分で全例 4.8 μ U/ml 以上であったので、ここでは仮に TRF 投与後 20 分の TSH 値が 4.0 μ U/ml 以下のものを TRF に対する反応低下と考えた。この基準に従って下垂体腺腫 8 例における TRF100 μ g の効果をみると、8 例中 4 例は反応低下を示し残る 4 例は正常反応を示した。頭蓋咽喉腫では、5 例中 2 例が反応低下を 3 例は正常反応を呈した。その他臨床診断により下垂体障害が疑われた症例における TRF の効果を見ると、その TSH 増加反応の形式は ①増量反応が欠如するもの、②著明かつ持続した TSH 上昇反応を示すものがあり、これらの中間型として ③ TSH 増量反応の遅れるもの、④増量反応の速いものがあった。

C) 甲状腺機能異常

甲状腺機能亢進症では一般に TRF 投与前の血中 TSH は測定値以下であり、かつ TRF に対し大多数は無反応であるが中には TSH が軽度ないし十分な反応増加を示すものがあった。これを便宜上 PBI との相関で見ると必ずしも PBI と TRF に対する反応性は一致せず、治療により PBI が低下し正常になったものでも TRF に対し反応しない症例があり、逆に PBI が高値のものでも TRF に反応する症例があった。また乾燥甲状腺末 50 mg/日投与症例では、TRF100 μ g が全く反応しなかった。一方原発性甲状腺機能低下症では、basal plasma TSH level はすでに高値であるが TRF 50 μ g に対しさらに TSH の上昇がみられ、peak は 30—60 分に認められた。

D) Cushing's syndrome 及び副腎皮質ステロイド長期投与症例における TRF の効果

これらの症例全例において TRF50—100 μ g に対する血中 TSH の増加反応は認められなかった。

E) 健常高例者薬における TRF の効果

70才以上の高令者に TRF50 μ g を投与した。全例において正常若年者と等しい TSH 反応が認められた。

F) 副作用

145 例中 1 割前後に注射直後より心窩部不快感、吐気、顔面紅汐感、尿意等を認めたが全例 5 分以内に消失した。血圧、呼吸、脈拍には異常を認めなかった。TRF 投与前後に検索した肝機能、血液像にも変化を認めなかった。

＜結 論＞

A) 健常ヒトにおける TRF の効果

1) 合成 TRF 単回静脈内投与に対して血中 TSH は TRF25—200 g の間において用量反応相関を示して増加した。TSH の極大上昇は、TRF 投与後15—30分にあり以後漸減した。

2) TRF の点滴あるいは経口投与においても血中 TSH は上昇を示したが、極大上昇は単回静注に比し時間的に遅れかつ高値が持続した。

3) TRF 投与により PBI は上昇する症例としない症例があった。T₃RSU は全例変化しなかった。

これらの事実より、TRF 投与の簡便性、TRF の吸収の確実性、TSH 反応の安定性より TRF test としては、単回静脈内投与を行なうことにした。また投与量としては用量反応関係で上限に達しておらず最少有効量よりも大量で Radioimmunoassay で確実に測定できる TSH 変動を来し得る TRF 量として 50—100 μ g を用いることにした。

B) 内分泌疾患における TRF の効果

1) 下垂体腺腫あるいは頭蓋咽頭腫では、TRF に反応するものとししないものがあった。TRF に無反応なものは罹病期間が長くかつ甲状腺機能低下を示すものが多かった。

2) 甲状腺機能亢進症では多くは TRF に対し反応を示さなかったが、一部には反応を示すものがみられた。この TRF に対する反応形式と甲状腺機能指標および臨床症状との間には必ずしも相関を証明し得なかった。

3) 原発性甲状腺機能低下症では TRF 投与前すでに血中 TSH レベルは高値であるが、TRF 投与後さらに上昇を示しかつ高値が持続した。

4) Cushing's syndrome および副腎皮質ホルモン長期投与症例では TRF に対し低下ないし無反応を示し、ステロイドホルモンは下垂体レベルにおいても TSH 分泌を抑制することを示した。

5) 健常高例者における TRF 薬対する TSH 反応は若年健常者のそれと差を認めず、老人においても、少なくとも下垂体 TSH 分泌系については正常であることが判明した。

6) 以上の結果から TRF test は下垂体 TSH 分泌の予備能を知る検査として有用であり、とくに TRF 投与量を変えることによって負荷の強さを調節できる点より従来の下垂体機能検査法よりもすぐれているといえる。

合成 TRF を用いた臨床観察の報告はめざましい発展を示し、著者も本論文発表以降の新しい事実に関して、以下の報告を行なった。

1. 佐古田雅弘, 大槻眞, 馬場茂明他, TRF Test に関する臨床的研究, 第1編 TRF test の術式に関する基礎的検討, 日本内分泌学会雑誌, 47, 1046, 1972.
2. 佐古田雅弘, 大槻眞, 馬場茂明他, TRF Test に関する臨床的研究—第2編: 間脳下垂体疾患における TRF Test: 日本内分泌学会雑誌, 48: 90, 1972.
3. 佐古田雅弘, 大槻眞, 馬場茂明他; TRF Test に関する臨床的研究—第3編: 甲状腺機能異常における TRF Test; 日本内分泌学会雑誌48: 167, 1972.
4. 佐古田雅弘, 大槻眞, 馬場茂明他; TRF Test に関する臨床的研究—第4編: Glucocorticoid 投与症

例並びに Cushing 症候群における TRF test ; 日本内分泌学会雑誌48, 206, 1972.

5. 佐古田雅弘, 大槻眞, 馬場茂明他 ; TRF Test に関する臨床的研究—第5編 ; 老人における TRF test, 日本内分泌学会雑誌受理
6. Makoto Otsuki, Masahiro Sakoda, Shigeaki Baba ; Influence of Glucocorticoids on TRF induced TSH response in Man, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 36:95, 1973

論文審査の結果の要旨

下垂体 TSH 分泌に働く視床下部起源の液性因子は Thyrotropin Releasing Factor (TRF) と呼ばれ、その抽出分離への努力が続けられて来た。1969年には、その化学構造が判明し合成されるに至った。この合成 TRF (pyroglutamyl-histidyl-proline amide) は in vivo, in vitro の動物実験において TSH 放出作用を示し、かつその作用は特異的なものであることが判明した。このような TRF の持つ生物作用から考えて、視床下部下垂体障害症例における診断、治療上の意味は大きいと思われる。そこで、合成 TRF を用いて以下の実験を行ない、新知見を得たものである。すなわち、

A) 正常ヒトにおける TRF の効果

- 1) 合成 TRF 単回静脈内投与により血中 TSH は TRF 25—200 μ g の間において用量反応相関を示して増加した。TSH の極大上昇は TRF 投与後15—30分にあり、以後漸減した。
- 2) TRF の点滴あるいは経口投与においても血中 TSH は上昇を示したが、極大上昇は単回静脈内投与に比し時間的に遅れかつ高値が持続した。
- 3) TRF 投与により PBI は上昇する症例としない症例があった。T₃RSU は全例変化しなかった。

これらの事実より、TRF 投与の簡便性、TRF 吸収の確実性、TSH 反応の安定性より、TRF test としては単回静脈内投与を行なうことにした。また投与量としては用量反応関係で上限に達しておらず、最少有効量よりも大量であり、radioimmunoassay で確実に測定しうる範囲内の TSH 変動を来たす TRF 量として 50—100 μ g を用いることにした。

B) 内分泌疾患における TRF の効果

- 1) 下垂体腺腫あるいは頭蓋咽頭腫では TRF に反応するものと、しないものがあり、TRF に無反応なものは罹病期間が長く、かつ甲状腺機能低下を示すものが多かった。
- 2) 甲状腺機能亢進症では一般に TRF 投与前の血中 TSH は測定値以下であり、かつ TRF に対し大多数は無反応であったが、一部には反応を示すものも見られた。この TRF に対する反応形式と甲状腺機能指標及び臨床症状との間に相関を認めなかった。
- 3) 原発性甲状腺機能低下症では TRF 投与前、すでに血中 TSH レベルは高値を示したが、TRF 投与により、TSH はさらに増加し、かつ高値を持続した。
- 4) Cushing's syndrome 及び副腎皮質ホルモン長期投与症例では、TRF に対する血中 TSH の増加反応はほとんど認められなかった。ステロイドホルモンは TSH 分泌をも抑制することを明らかにした。

5) 70才以上の健常高齢者における TRF に対する TSH 反応は若年健常者のそれと差を認めず、老人においても少なくとも下垂体 TSH 分泌系については正常であることを明らかにした。

以上のごとく本研究は TRF test の臨床的意義について研究したものであるが、従来下垂体機能検査法では TSH 分泌予備能を正確に知ることは困難であったが、下垂体に直接作用し TSH 分泌を来たす合成 TRF が入手できるようになり、それを利用した“TRF test”は下垂体 TSH 分泌の予備能を知る検査として極めて有用であることを示したものである。とくに TRF 投与量を変えることによって負荷の強さを調節でき、下垂体 TSH 分泌の完全障害と部分的障害をある程度区別できる可能性のある点より他の下垂体機能検査法よりもすぐれているといえ、臨床診断学上価値ある業績と認める。

よって、本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。