

# 各種 甲狀腺疾患에서 合成 TRH 靜注後 血中 TSH 變動에 關한 研究\*

서울大學校病院 內科

崔 成 在 · 金 光 源 · 李 文 鎬

= Abstract =

## TSH Response to the Intravenous Administration of Synthetic TRH in Various Thyroid Diseases.

Sung Jae Choi, M.D. Kwang Won Kim, M.D. and Munho Lee M.D

*Dept. of Int. Med., Seoul National University Hospital.*

Serum TSH levels were measured by radioimmunoassay before and after intravenous administration of synthetic thyrotropin-releasing hormone (TRH) to 15 normal subjects and 55 patients with primary thyroid disease (14 patients with euthyroidism, 24 patients with thyrotoxicosis and 17 patients with hypothyroidism) to evaluate pituitary TSH reserve and its diagnostic availability.

The observed results were as follows.

1. In normal subjects, serum TSH responses to synthetic TRH were  $3.2 \pm 1.0$  at 0 min (baseline TSH level),  $8.0 \pm 4.0$  at 10 min,  $11.7 \pm 5.0$  at 20 min,  $13.7 \pm 7.1$  at 30 min,  $9.7 \pm 5.0$  at 60 min.,  $5.2 \pm 2.0$  at 120 min. and  $3.6 \pm 0.4 \mu\text{U/ml}$  at 180 min. Serum TSH peaked at 20~30 minutes and returned nearly to baseline at 180 minutes.

2. In euthyroid group, serum TSH responses to synthetic TRH were  $3.3 \pm 1.6$  at 0 min,  $8.6 \pm 8.0$  at 10 min,  $10.9 \pm 8.5$  at 20 min,  $12.5 \pm 8.4$  at 30 min,  $9.0 \pm 5.9$  at 60 min,  $5.6 \pm 2.6$  at 120 min and  $3.5 \pm 1.3 \mu\text{U/ml}$  at 180 min. No significant difference revealed between euthyroid group and normal subjects ( $p > 0.05$ ).

3. In hyperthyroid group, serum TSH responses to synthetic TRH were  $1.5 \pm 0.6$  at 0 min,  $2.2 \pm 0.8$  at 10 min.,  $2.3 \pm 1.0$  at 20 min.,  $2.4 \pm 1.5$  at 30 min.,  $2.1 \pm 1.1$  at 60 min.,  $1.9 \pm 0.2$  at 120 min. and  $1.5 \pm 0.8 \mu\text{U/ml}$  at 180 min., No response to TRH showed.

4. In hypothyroid group, mean values of serum TSH response to synthetic TRH were 42.0 at 0 min., 60.6 at 10 min., 124.8 at 20 min., 123.0 at 30 min., 101.6 at 60 min., 64.3 at 120 min. and  $15.5 \mu\text{U/ml}$  at 180 min., Patients with primary hypothyroidism showed an exaggerated TSH response to synthetic TRH despite their high basal TSH.

5. Side effects attending synthetic TRH administration were transient nausea (59.0%), desire to micturate (59.0%), feeling of flushing (19.7%), dizziness (45.9%), metallic taste (9.8%) and headache (19.7%). Any side effect didn't show in 16.4%. These symptoms began almost immediately after TRH intravenous injection and lasted several minutes, and not related to dose or response in the person experiencing it.

\*本論文의 要旨는 1975年 10月 27次 大韓內科學會 學術大會에서 發表하였음.

It can be concluded that TRH stimulation test would be useful as a means of detecting early or marginal forms of hypothyroidism and hyperthyroidism in the absence of abnormalities in conventional indices of thyroid function.

緒 論

甲狀腺호르몬의 分泌는 甲狀腺에서 分泌되는 thyroxine( $T_4$ )과 triiodothyronine( $T_3$ ), 腦下垂體에서 分泌되는 thyrotropin(TSH) 및 視床下部에서 分泌되는 thyrotropin-releasing factor 또는 hormone(TRF 또는 TRH) 三者의 되먹이 機轉에 의해 調節된다. TRH는 視床下部에서 分泌되어 神經腦下垂體-門靜脈血管系(neural hypophyseal-portal blood vessel system)를 통하여 腦下垂體에 作用하여 特異적으로 TSH를 放出시키며 그 構造는 最近 pyroglutamyl-histidyl-proline amide로 밝혀졌고<sup>1,2)</sup> 여러 學者들<sup>3,4)</sup>에 의해 合成되었다.

腦下垂體의 TSH 放出豫備能을 間接적으로 測定하는 方法은 抗甲狀腺制나<sup>5)</sup>  $T_3$ 投與後<sup>6,7)</sup>  $^{131}I$  甲狀腺攝取率 또는 PBI의 變化를 보는 檢査가 있으나 이 檢査法들은 비교적 長時間이 걸리고 이들에 影響을 주는 沃素의 超過 및 不足등의 非腦下垂體要因들 때문에 結果를 解釋하는데 難點이 있다.

合成 TRH는 正常人에서 靜注後 즉각적으로 血中 TSH를 上昇시키는 잘 알려진 사실이다<sup>8-12)</sup>. 이러한 TSH反應은 腦下垂體 TSH 放出豫備能을 直接的으로 評價할 수 있는 方法으로서 原發性 甲狀腺機能低下症

과 腦下垂體나 視床下部에 의한 甲狀腺機能低下症의 鑑別診斷 및 一般甲狀腺機能檢査에서 正常으로 나타나 는 輕度の 甲狀腺호르몬의 缺乏 또는 超過를 보이는 患者의 診斷에 有用하다<sup>13-18)</sup>.

著者들은 正常對照群 및 各種 原發性 甲狀腺疾患 患者群에게 合成 TRH 靜注後 血清 TSH 變動을 測定하여 腦下垂體 TSH 放出豫備能을 觀察하고 그 診斷의 價値를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

對象 및 方法

1) 對 象

1974年 10월부터 1975年 9월까지 서울大學病院 內科에 來院한 사람을 對象으로 하였다. 正常對照群은 甲狀腺疾患을 앓은 病歷이 전혀 없고 甲狀腺機能에 影響을 주는 藥劑를 投與받지 않은 15名의 健康한 男女(男 3名, 女 12名)를 對象으로 하였으며, 甲狀腺疾患群은 原發性 甲狀腺疾患患者로 臨床症狀 및 症勢와 各種 甲狀腺機能檢査(24時間  $^{131}I$  甲狀腺攝取率, 血清  $T_3$  resin 攝取率, ETR 및 血清 TSH 值등)로 確診된 15名의 正常甲狀腺機能群, 24名의 甲狀腺機能亢進群과 17名의 甲狀腺機能低下群을 對象으로 하였으며 各群의 性別, 年齡, 身長, 體重 및 甲狀腺機能檢査는 表 1과 같다.

Table 1. Characteristics of Normal Subjects and Patients with Various Thyroid Diseases.

Group	Number	Age	Height(cm)	Weight(kg)	ETR	$T_3RU$ (%)
Normal control	15	33.3±13.5	159.3±6.6	53.6±7.9	1.01±0.29	29.5±3.9
	(M 3 F 12)	(18~55)	(152~175)	(44~69)	(0.91~1.12)	(22.3~36.6)
Euthyroid	14	36.3±8.9	157.7±7.4	51.9±12.4	1.02±0.01	29.8±3.5
	(M 2 F 12)	(15~53)	(148~178)	(34~87)	(0.94~1.13)	(24.8~33.2)
Hyperthyroid	24	37.0±10.9	161.1±8.0	53.2±7.4	1.12±0.10	38.4±9.2
	(M 7 F 17)	(14~54)	(150~176)	(35~65)	(0.89~1.23)	(27.0~51.5)
Hypothyroid	17	41.8±10.2	160.2±5.5	58.8±8.0	0.90±0.01	24.8±3.71
	(M 4 F 13)	(22~62)	(150~172)	(45~81)	(0.79~1.00)	(20.2~33.8)

All values are expressed as Mean±SD(ranges).

2) 方法

Hall 등<sup>8)</sup>과 같이 굵지않은 狀態에서 200  $\mu$ g의 合成 TRH(Hoechst)를 靜注하기 前 및 靜注後 10分, 20分, 30分, 60分, 120分 및 180分에 採血하여 各各의 血清 TSH 值를 測定하였고 血清 TSH의 放射免疫測定은 Ordeil 등<sup>19)</sup>의 二重抗體法을 利用하여 高等<sup>20)</sup>이 報告한 바와 같이 하였다.

成 績

1) 正常對照群

15名의 正常對照群에서 合成 TRH를 靜注後 血清 TRH의 反應은 基本値가 3.2 $\pm$ 1.0, 10分後에는 8.0 $\pm$ 4.0, 20分後에는 11.7 $\pm$ 5.0, 30分後에는 13.7 $\pm$ 7.1, 60分後에는 9.7 $\pm$ 5.0, 120分後에는 5.2 $\pm$ 2.0 및 180分後에는 3.6 $\pm$ 0.4  $\mu$ U/ml 로써 靜注後 20~30分에 血清 TSH는 最高値를 보이며 180分에는 거의 基本値로 돌

아음을 볼 수 있었다(表 1, 그림 2).

2) 甲狀腺疾患群

1. 正常甲狀腺機能群

14名의 正常甲狀腺機能群에서 血清 TSH反應은 基本値가 3.3 $\pm$ 1.6, 10分後에는 8.6 $\pm$ 8.0, 20分後에는 10.9 $\pm$ 8.5, 30分後에는 12.5 $\pm$ 8.4, 60分後에는 9.0 $\pm$ 5.9, 120分後에는 5.6 $\pm$ 2.6 및 180分後에는 3.5 $\pm$ 1.3  $\mu$ U/ml로 正常對照群과 統計學上 有意한 差異가 없는 反應을 보였다(P>0.05, 表 2, 그림 2).

2. 甲狀腺機能亢進群

24名의 甲狀腺機能亢進群에서 血清 TSH의 反應은 基本値가 1.5 $\pm$ 0.6, 10分後에는 2.2 $\pm$ 0.8, 20分後에는 2.3 $\pm$ 1.0, 30分後에는 2.4 $\pm$ 1.5, 60分後에는 2.1 $\pm$ 1.1 120分後에는 1.9 $\pm$ 0.2 및 180分後에는 1.5 $\pm$ 0.8  $\mu$ U/ml로 合成 TRH 靜注에 대해 거의 血清 TSH의 反應을 보이지 않았다(表 2, 그림 2).

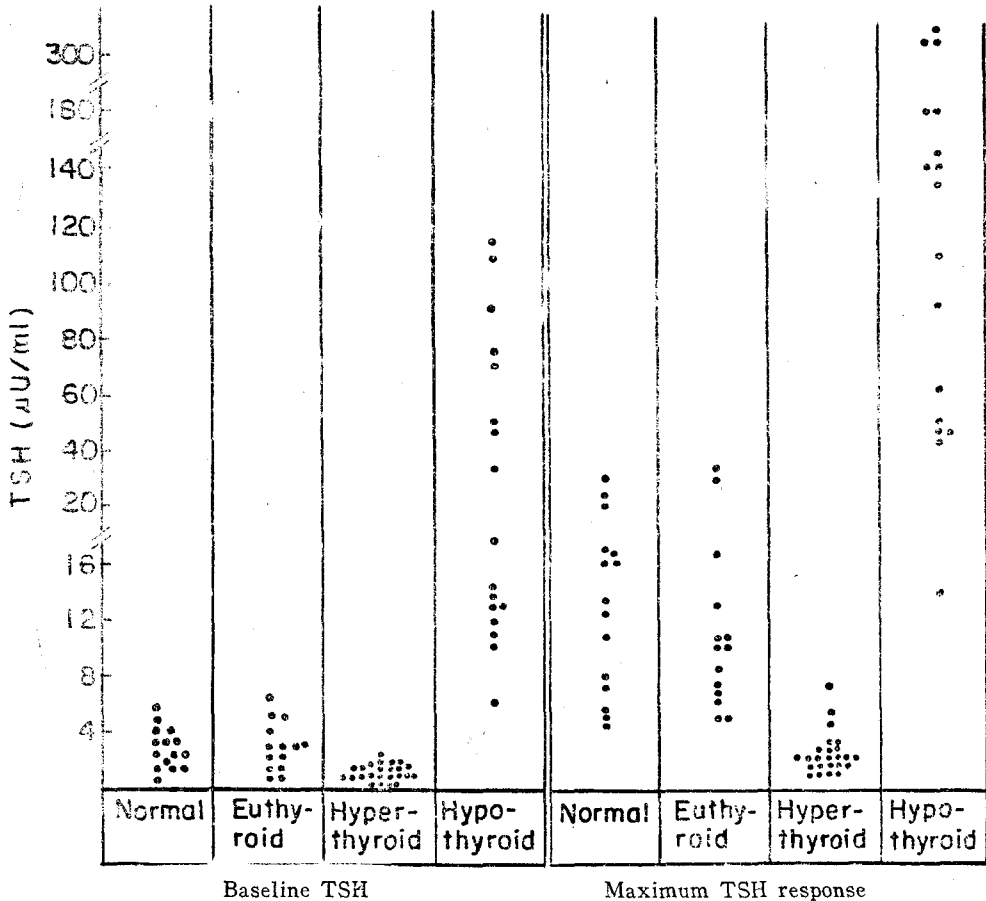
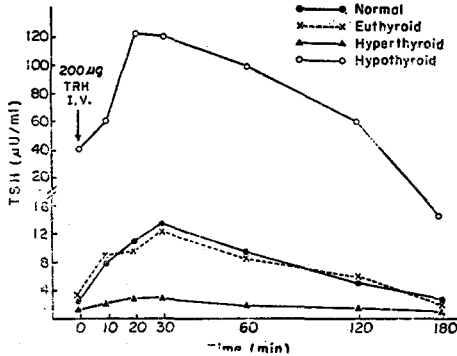


Fig. 1. Baseline TSH and Maximum TSH response to intravenous injection of synthetic TRH (200 $\mu$ g) in normal subjects and patients with various thyroid diseases.

**Table 2. Serum TSH Changes after Synthetic TRH(200 $\mu$ g I.V.) in Normal Subjects and Patients with Various Thyroid Diseases**

Group	Time(min)						
	0	10	20	30	60	120	180
Normal control	3.2 $\pm$ 1.0 (1.0~6.0)	8.0 $\pm$ 4.0 (2.2~17.1)	11.7 $\pm$ 5.0 (2.7~19.8)	13.7 $\pm$ 7.1 (4.7~34.0)	9.7 $\pm$ 5.0 (3.1~23.0)	5.2 $\pm$ 2.0 (2.5~9.8)	3.6 $\pm$ 0.4 (2.7~5.1)
Euthyroid	3.3 $\pm$ 1.6 (1.0~6.7)	8.6 $\pm$ 8.0 (2.0~36.0)	10.9 $\pm$ 8.5 (3.0~24.0)	12.5 $\pm$ 8.4 (4.6~33.0)	9.0 $\pm$ 5.9 (3.1~22.0)	5.6 $\pm$ 2.6 (2.2~13.4)	3.5 $\pm$ 1.3 (1.0~5.6)
Hyperthyroid	1.5 $\pm$ 0.6 (0.8~2.8)	2.2 $\pm$ 0.8 (1.0~4.1)	2.3 $\pm$ 1.0 (1.0~4.5)	2.4 $\pm$ 1.5 (1.2~7.7)	2.1 $\pm$ 1.1 (1.0~6.6)	1.9 $\pm$ 0.2 (1.0~3.2)	1.5 $\pm$ 0.8 (0.9~3.2)
Hypothyroid	42.0 (6.3~115.0)	60.6 (9.8~130.0)	124.8 (16.5~330.0)	123.0 (14.0~320.0)	101.6 (13.0~320.0)	64.3 (7.8~152.0)	15.5 (6.6~110.0)

All values are expressed as Mean $\pm$ SD(ranges.)



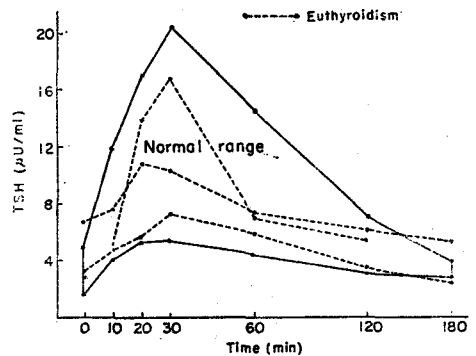
**Fig. 2.** Mean value of TSH responses to intravenous injection of synthetic TRH in normal subjects and patients with various thyroid diseases.

### 3. 甲狀腺機能低下群

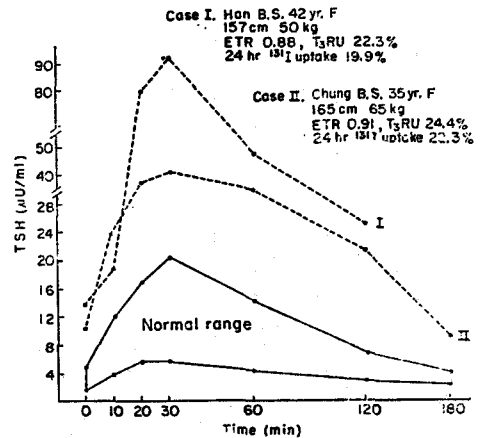
17명의 甲狀腺機能低下群에서 血清 TSH反應의 平均值는 基本値가 42.0, 10分後에는 60.6, 20分後에는 124.8, 30分後에는 123.0, 60分後에는 101.6, 120分後에는 64.3 및 180分後에는 15.5  $\mu$ U/ml로 基本血清 TSH 値가 현저히 上昇됐음에도 불구하고 正常對照群에 비해 현저히 上昇된 血清 TSH의 反應을 보였다 ( $P < 0.01$ , 表 2, 그림 2).

各群의 基本血清 TSH 値와 合成 TRH 靜注後 血清 TRH 變動의 最高値는 그림 1에서 보는 바와 같고 代表的인 例들을 그림 3, 4, 5에 圖示하였다.

一般甲狀腺機能檢査에서 正常으로 나타나는 輕度の 甲狀腺機能低下症 및 甲狀腺機能亢進症도 TRH 刺戟試驗으로 容易하게 鑑別되었다(그림 4, 6). 그림 4에서 보이듯이 症例 I, II는 臨床症勢 및 症狀과 一般甲狀腺



**Fig. 3.** Effect of TRF on serum TSH in euthyroidism(non-toxic goiter).



**Fig. 4.** Effect of TRF on serum TSH in primary hypothyroidism.

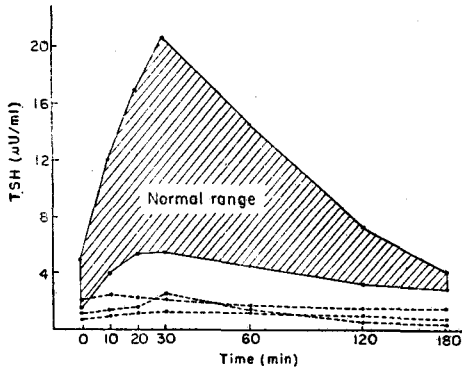
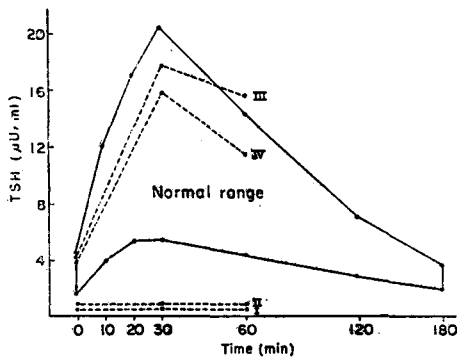


Fig. 5. Effect of TRF on serum TSH in thyrotoxicosis.



TFT case	T <sub>3</sub> RU (%)	T <sub>4</sub> (μg%)	T <sub>7</sub>	<sup>131</sup> Iuptake (24hrs) / T <sub>3</sub> suppression test (24hrs) (%)
I	30.8	12.5	3.76	73.8/66.6
II	30.6	13.7	4.19	48.4/43.4
III	29.7	11.3	3.36	24.5/4.45
IV	25.9	4.5	1.16	64.5/7.5

Fig. 6. Comparison between T<sub>3</sub> suppression test and TRH stimulation test

Table 3. Side Effects of Intravenous TRH (200μg) in 61 Patients and Controls

Side effect	%
Nausea	59.0(36/61)
Desire to micturate	59.0(36/61)
Feeling of flushing	19.7(12/61)
Headiness	45.9(28/61)
Metallic taste	9.8( 5/61)
Headache	19.7(12/61)
None	16.4(10/61)

機能檢査所見이 正常範圍이었으나 TRH 刺戟試驗에 대한 血清 TSH의 反應이 현저히 上昇된 反應을 보여 甲狀腺機能低下症으로 쉽게 診斷할 수 있었고, 그림 6에서 症例 I, II도 臨床症勢 및 症狀이 거의 없고 一般甲狀腺機能檢査上 正常으로 나타났으나 TRH 刺戟試驗에 대한 血清 TSH의 反應이 거의 보이지 않아 甲狀腺機能亢進症으로 容易하게 診斷할 수 있었으며 T<sub>3</sub> 抑制試驗도 同一한 結果를 보였다.

### 3) 合成 TRH 靜注에 대한 副作用

表 3과 같이 惡心(59.0%), 尿意(59.0%), 紅潮感(19.7%), 眩氣症(45.9%), 金屬性 맛(9.8%) 및 頭痛(19.7%) 등이 靜注後 數秒에서 數分사이에 輕하게 一過性으로 나타났으며 아무런 症狀도 나타내지 않은 경우는 16.4%이었다.

## 考 案

TRH는 1969년에 그 構造가 pyroglutamyl-histidyl-proline-amide로 밝혀졌으며<sup>1,2)</sup> 이 tripeptide는 여러 學者들에 의해 쉽게 合成되었다<sup>3,4)</sup>. 合成 TRH를 靜注하면 血清 TSH 値는 2~10分後에 上昇하기 시작하여 15~30分에 最高値에 도달하여 2~3時間 後에는 基本血清 TSH 値로 돌아오고 著者들의 成績에서도 같은 結果를 보였다. 이러한 反應으로 腦下垂體 TSH 放出豫備能을 알 수 있어 甲狀腺, 腦下垂體 및 視床下部의 疾患을 評價하는데 有用함이 證明되었고<sup>8-11, 18, 21)</sup> 또한 血清 T<sub>3</sub> 値도 TRH 靜注後 2時間에 最高値로 上昇되어 甲狀腺豫備能의 同時評價에 도움을 주므로<sup>14, 15)</sup>, TRH 刺戟試驗은 甲狀腺機能의 評價에 간편하고 안전하고 感受性이 예민하고 신빙성이 높은 檢査方法으로 一般甲狀腺機能檢査에서 正常으로 나타나는 輕度의 甲狀腺ホル몬의 缺乏 또는 超過를 보이는 患者의 診斷에 有用하다<sup>13-16)</sup>. 著者들의 成績에서도 그림 4, 6에서 보듯이 一般甲狀腺機能檢査에서 正常으로 나타나는 甲狀腺機能亢進症 및 機能低下症을 TRH 刺戟試驗으로 쉽게 鑑別診斷할 수 있었다.

合成 TRH에 대한 血清 TSH 反應은 Synder 등<sup>11)</sup> 및 Haigler 등<sup>21)</sup>이 證明한 바와 같이 분명히 用量에 따라 增加되며 血清最高 TSH 反應은 合成 TRH를 400~500 μg을 注射할때로 報告하고 있다.

Synder 등<sup>11)</sup>의 年齡, 身長 및 體重이 비슷한 男女를 比較한 研究에 의하면 正常女子에서 血清 TSH 反

應은 正常男子에 비해 有意한 差異를 보이지 않았으나 Ormston 등<sup>16)</sup> 및 Bowers 등<sup>22)</sup>에서는 正常女子에서 正常男子에 비해 현저한 血清 TSH 反應이 上昇되어 있음을 보았고 이것은 女子에서 血清 Estrogen 値가 높기 때문이라 하였으나 이들의 報告에서는 身長 및 體重 이 비슷한 男女를 對象으로 하지 않았으며 또한 甲狀腺 ホルモン에 影響을 주는 避妊藥이나 其他 藥劑를 服用했는지 여부에 대한 언급이 없어 확실치 않다. 그러나 性別에 따른 差異는 臨床的으로 문제가 되지 않는다.<sup>21)</sup>

年齡이 增加함에 따라 血清 TSH 反應이 현저히 減少됨을 Synder 등<sup>11)</sup>이 報告했는데 이러한 年齡의 影響은 아직 확실치 밝혀지지 않았으나 臨床的으로 TRH 投與에 대한 血清 TSH 反應을 해석하는 데는 年齡別 正常範圍를 定하여 判斷基準을 세우는 것이 중요하다.

合成 TRH 를 毎日 反復投與하면 血清 TSH 反應이 鈍化되어 나타나는데 이것은 아마 甲狀腺 ฮอร์โมน分泌가 小量 增加하여 陰性되먹이機轉에 의한 것으로 추측되며<sup>21)</sup>, 最小限 三日間隔으로 投與하면 鈍化된 反應이 일어나지 않는다<sup>11)</sup>.

原發性 甲狀腺機能低下症은 基本血清 TSH 値가 增加됨에도 小量의 TRH 投與에 血清 TSH 反應이 현저히 上昇되어 나타나는데, 이것은 TSH 의 基本分泌가 높음에도 많은 腦下垂體 TSH 放出豫備能을 가졌음을 나타낸다. 이러한 合成 TRH 에 대한 예민한 感受性은 甲狀腺機能低下症의 動物에서도 TRH synthetase 가 低下됨과 마찬가지로 사람에서도 視床下部에서 TRH 分泌가 低下됨을 暗示한다<sup>23)</sup>.

原發性 甲狀腺機能亢進症에서는 基本血清 TSH 値가 正常에 비해 현저히 減少되고 TRH 投與에도 거의 反應을 하지 않는다. 이러한 사실은 아마도 增加된 甲狀腺 ฮอร์โมน이 TRH 에 대한 腦下垂體 thyrotrope 細胞의 反應을 抑制하고 循環中인 TRH 의 消失率을 增加시키기 때문이라 하였다<sup>21)</sup>. Fleischer 등<sup>10)</sup>도 L-thyroxine 을 0.3mg 以上 投與時 合成 TRH 靜注에 대한 血清 TSH 反應이 損傷됨을 報告하였다.

腦下垂體 및 視床下部의 疾患에서는 合成 TRH 投與에 대한 血清 TSH 反應은 正常인 경우. 反應을 안하는 경우와 反應이 遲延되어 나타나는 여러 형태가 있고, 腦下垂體 疾患에 의한 甲狀腺機能低下症은 基本血清 TSH 値도 正常보다 낮고 TRH 靜注에도 血清 TSH 反應이 거의 없고, 視床下部 疾患에 의한 甲狀腺機能低下症에서는 基本血清 TSH 値는 正常보다 낮지만 靜注한 TRH 에 대한 TSH 反應은 正常으로 나타난다.<sup>18, 27, 28)</sup> Hershman 등이<sup>23, 24)</sup> 55명의 腦下垂體 및 視床下

部 疾患患者들에서 合成 TRH 에 대한 血清 TSH 反應을 研究한 成績을 보면 腦下垂體 TSH 放出豫備能이 部分約으로 缺乏된 患者는 33%이고 完全히 缺乏된 患者는 13%이나 이들 缺乏된 患者들中 단지 28%에서만 甲狀腺機能低下症을 보였다. 그러므로 TRH 靜注에 대하여 血清 TSH 의 上昇이 損傷된 경우에 궁극적으로 甲狀腺機能低下症이 되리라는 것을 豫見할 수 없다고 報告하였다.

合成 TRH 를 投與하면 TSH 放出에 비례하여 prolactin 放出이 일어나며<sup>11, 22)</sup>, 末端肥大症患者 및 慢性腎不全患者에서 成長ホルモン을 放出시키고<sup>32)</sup>, 實驗管内의 腦下垂體<sup>33)</sup> 및 소의 腦下垂體에서도<sup>34)</sup> 成長ホルモン을 放出시킨다. 그러므로 合成 TRH 는 TSH 放出에 特異的인 것이 아니다. Hershman 등<sup>23)</sup>은 合成 TRH 의 非特異的 放出效果에 대하여 두가지 說明을 提案하고 있다. 첫째는 合成 TRH 는 腦下垂體의 여러 細胞의 受容體와 相互作用하여 細胞內 cyclic AMP 를 增加시켜 TSH 나 prolactin 및 가끔 成長ホルモン을 放出시키고 둘째는 tripeptide 인 合成 TRH 는 特異約인 活性化된 TRH 로 變形되어 作用한다고 하였다.

長期間 또는 大量的의 cortisol 投與로 合成 TRH 에 대한 反應度를 低下시키는 cortisol 이 視床下部의 腦下垂體에 직접적인 影響에 의한 것으로 暗示된다<sup>25, 26)</sup>. Cushing 증후군환자에서도 역시, 같은 反應이 報告되었다<sup>26, 27)</sup>.

合成 TRH 를 靜注하면 대략 2/3의 사람에서 靜注後 3分以內에 가볍고 一時的 惡心, 眩氣症, 紅潮, 頭痛 및 尿意가 나타나는데 이것은 合成 TRH 의 用量에는 無關하고 대부분 靜注한 사람에서 일정히 나타난다고 報告하였다<sup>21, 22)</sup>. 著者들의 成績에서도 비슷한 結果를 보였다.

Bassiri 등<sup>35)</sup>의 TRH 代謝 및 排泄에 대한 研究를 보면 TRH 는 血中에서 매우 빨리 消失되어 靜注後 20分後에는 90% 以上이 消失됨을 보았다. Leppälüoto 등<sup>36)</sup>의 TRH 排泄에 관한 報告에서는 靜注한 合成 TRH 는 매우 신속하게 尿中에서 測定할 수 있어 靜注後 15~30分後에 尿中의 TRH 値는 血中 TRH 値의 500倍 以上이고 靜注後 15分後에는 血中 TRH 는 거의 測定되지 않는다고 하였다.

## 結 論

腦下垂體 TSH 放出豫備能을 評價하고 그 診斷約 價値를 보기 위하여 合成 TRH 를 15명의 正常對照群과

55名의 原發性 甲狀腺疾患者(14名의 正常甲狀腺機能群 24名의 甲狀腺機能亢進群 및 17名의 甲狀腺機能低下群)에 靜注後 血清 TSH 를 測定하며 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 15名의 正常對照群에서 合成 TRH 를 靜注後 血清 TSH 의 反應은 基本値가  $3.2 \pm 1.0$ , 10分後에는  $8.0 \pm 4.0$ , 20分後에는  $11.7 \pm 5.0$ , 30分後에는  $13.7 \pm 7.1$ , 60分後에는  $9.7 \pm 5.0$ , 120分後에는  $5.2 \pm 2.0$  및 180分後에는  $3.6 \pm 0.4 \mu\text{U/ml}$  로써 靜注後 20~30分에 血清 TSH 는 最高値를 보이며 180分에는 거의 基本値로 돌아올을 볼 수 있었다.

2. 14名의 正常甲狀腺機能群에서 血清 TSH 反應은 基本値가  $3.3 \pm 1.6$ , 10分後에는  $8.6 \pm 8.0$ , 20分後에는  $10.9 \pm 8.5$ , 30分後에는  $12.5 \pm 8.4$ , 60分後에는  $9.0 \pm 5.9$ , 120分後에는  $5.6 \pm 2.6$  및 180分後에는  $3.5 \pm 1.3 \mu\text{U/ml}$  로 正常對照群과 統計學上 有意한 差異가 없었다 ( $P > 0.05$ ).

3. 24名의 甲狀腺機能亢進群에서 血清 TSH 의 反應은 基本値가  $1.5 \pm 0.6$ , 10分後에는  $2.2 \pm 0.8$ , 20分後에는  $2.3 \pm 1.0$ , 30分後에는  $2.4 \pm 1.5$ , 60分後에는  $2.1 \pm 1.1$ , 120分後에는  $1.9 \pm 0.2$  및 180分後에는  $1.5 \pm 0.8 \mu\text{U/ml}$  로 合成 TRH 靜注에 대해 거의 血清 TSH 의 反應을 보이지 않았다.

4. 17名의 甲狀腺機能低下群에서 血清 TSH 反應의 平均値는 基本値가 42.0, 10分後에는 60.6, 20分後에는 124.8, 30分後에는 123.0, 60分後에는 101.6, 120分後에는 64.3 및 180分後에는  $15.5 \mu\text{U/ml}$  로 基本血清 TSH 値가 현저히 上昇됨에도 불구하고 正常對照群에 비해 현저히 上昇된 血清 TSH 의 反應을 보였다 ( $P > 0.01$ ).

5. 合成 TRH 靜注에 대한 副作用으로 惡心(59.0%) 尿意(59.0%), 紅潮感(19.7%), 眩氣症(45.9%), 金屬性 맛(9.8%) 및 頭痛(19.7%) 등이 靜注後 數秒에서 數分사이 에 輕하게 一過性으로 나타났으며 아무런 症狀도 나타나지 않은 경우는 16.4%이었다.

TRH 刺戟試驗은 一般甲狀腺機能檢査에서 正常範圍로 나타나는 輕度の 또는 早期甲狀腺機能低下症 및 亢進症患者의 診斷에 有用한 檢査方法으로 結論지을 수 있었다.

## REFERENCES

1) Nair, R.M.G., Barrett, J.F. & Bowers, C.Y.: Structure of porcine thyrotropin releasing hormone. *Biochemistry*, 9:1103, 1970

- 2) Burgus, R., Dunn, T.F. & Desiderio, D.: Characterization of bovine hypothalamic hypophysiotropic TSH-releasing factor. *Nature(Lond)*, 226:321, 1970
- 3) Folkers, K., Enzmann, F. & Böler, J.: Discovery of modification of the synthetic tripeptide-sequence of the thyrotropin releasing hormone having activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 37:123, 1969
- 4) Baugh, C.M., Krundieck, C.L. & Hershman, J.M.: Synthesis & biological activity of TRH. *Endocrinology*, 87:1015, 1970.
- 5) Studer, H., Wiss, F. & Jff, H.W.: A TSH reserve test for detection of mild secondary hypothyroidism. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 24:965, 1964
- 6) Ikkos, D.G., Lakka-Papadodima, E. & Dalles, K.: A new test of the reserve capacity of the pituitary to secrete thyrotrophic hormone(TSH-reserve test). *J. Clin. Endocr. Metab.*, 31:98, 1970
- 7) Stein, R.B. & Nicoloff, J.T.: Triiodothyronine withdrawal test—a test of thyroid pituitary adequacy. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 32:127, 1971
- 8) Hall, R., Amos, J., Garry, R. & Buxton, J.L.: Thyroid stimulating hormone response to synthetic TRH in man. *Br. Med. J.*, 2:274, 1970
- 9) Bowers, C.Y., Schally, A.V. & Schalch, D.S.: Activity & specificity of synthetic TRH in man. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 39:352, 1970
- 10) Fleischer, N., Burgus, R., Valve, W., Dunn, T. & Guillemin, R.: Preliminary observations on the effect of synthetic TRH on plasma thyrotropin levels in man. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 31:109, 1970
- 11) Synder, P.J. & Utiger, R.D.: Response to TRH in normal man. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 34:380, 1972
- 12) Hershman, J.M. & Pittmann, J.A. Jr.: Response to synthetic TRH in man. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 31:457, 1970
- 13) Ormston, B.J., Kilborn, J.R., Garry, R., Amos,

- J. & Hall, R.: *Further observations on the effect of synthetic TRH in man. Br. Med. J.*, 2:199, 1971
- 14) Shenkman, W., Mitsuma, T., Suphawai, A. & Hollander, C.S.: *Triiodothyronine & TSH response to TRH. A new test of thyroid & pituitary reserve. Lancet.* 1:111, 1972
- 15) Hollander, C.S., Mitsuma, T., Shenkann, L., Woolf, P. & Gershengorn, M.C.: *TRH-Evidence for thyroid response to intravenous injection in man. Science.* 1:209, 1972
- 16) Ormston, B.J., Garry, R., Cryer, R.J., Besser, G.M. & Hall, R.: *TRH as a thyroid function test. Lancet.* 2:10, 1971
- 17) Lawton, N.F., Ekins, R.P. & Nabarro, J.D.M.: *Failure of pituitary response to TRH in euthyroid Graves' disease. Lancet.* 2:14, 1971
- 18) Fleischer, N., Lorente, M., Kirkland, J., Clayton, G. & Calderon, M.: *Synthetic TRH as a test of pituitary thyrotropin reserve. J. Clin. Endocr. Metab.*, 34:617, 1972
- 19) Odell, W.D., Wilber, I.F. & Utiger, R.D.: *Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. Rec. Prog. Horm. Res.*, 23:47, 1967
- 20) 高昌舜, 李弘揆, 盧興圭, 李文鎬: 甲狀腺刺激素之放射免疫測定法. 大韓核醫學會雜誌, 第6卷 第2號, (103), 1972
- 21) Haigler, E.D. Jr., Pitmann, J.A. Jr., Hershman, J.M. & Baugh, C.M.: *Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic TRH. J. Clin. Endocr. Metab.*, 33:573, 1971
- 22) Bowers, C.Y., Friesen, H.G., Hwang, P., Guyda, H.J. & Folkers, K.: *Prolactin & thyrotropin release in man by synthetic TRH. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 45:1033, 1971
- 23) UCLA conference: *Thyroid physiology in health & disease. Ann. Int. Med.*, 81:68, 1974
- 24) Hershman, J.M.: *Clinical application of TRH. N. Engl. J. Med.*, 290:886, 1974
- 25) Wilber, J.F. & Utiger, R.D.: *The effect of glucocorticoid on thyrotropin secretion. J. Clin. Invest.*, 48:2096, 1969
- 26) KuKu, S.F., Child, D.F., Nader, S. & Fraser, T.R.: *Thyrotropin & prolactin responsiveness to TRH in Cushing's disease. Clin. Endocr.*, 4:437, 1975
- 27) Otsuki, M. & Sakoda, M.: *TRF induced TSH response in several endocrine disorders. Hypothalamic hypophysiotrophic hormones. p. 332, Excerpta Medica Amsterdam, 1973*
- 28) McLaren, E.H., Hendricks, S. & Pimstone, B.L.: *Thyrotropin responses to intravenous TRH in patient with hypothalamic & Pituitary disease. Clin. Endocr.*, 3:113, 1974
- 29) Kaplan, S.L., Grumbach, M.M., Friesen, H.G. & Coston, B.H.: *TRH effect on secretion of human pituitary prolactin & thyrotropin in Children & in idiopathic hypopituitary dwarfism. J. Clin. Endocr. Metab.*, 35:825, 1972
- 30) Iric, M. & Tsushima, T.: *Increase of serum growth hormone concentration following TRH injection in patient with acromegaly or gigantism. J. Clin. Endocr. Metab.*, 35:97, 1972
- 31) Faglia, G., Beck-Pecoz, P. & Ferrari, C.: *Plasma growth hormone response to TRH in patient with acromegaly. J. Clin. Endocr. Metab.*, 36:1259, 1973
- 32) Gonzalez-Barcelona, D., Kastin, A.J. & Schalch, D.S.: *Responses to TRH in patient with renal failure & after infusion in normal man. J. Clin. Endocr. Metab.*, 36:117, 1973
- 33) Carlson, H. & Mariz, I.: *TRH-A releasing factor for GH in perfused rat pituitary (Abstract) in the endocrine society, Program of the 55th annual meeting.*
- 34) Convey, E.M., Tucker, H.A. & Smith, V.G.: *Bovine prolactin, growth hormone, thyroxine & corticoid response to TRH. Endocr.*, 92:471, 1973
- 35) Bassiri, R.M. & Utiger, R.D.: *Metabolism & excretion of exogenous TRH in humans. J. Clin. Invest.*, 52:1616, 1973
- 36) Leppäluoto, J., Virkkunen, P. & Lybeck, H.: *Elimination of TRH in man. J. Clin. Endocr. Metab.*, 35:377, 1972