

輕度 甲狀腺機能亢進症患者에서 TRH 刺戟試驗과 T₃抑制試驗과의 比較研究

서울大學校病院 內科

崔 成 在 · 高 昌 舜

= Abstract =

TRH Stimulation Tests Compared with T₃ Suppression Tests in Patients With Marginal Hyperthyroidism.

Sung Jae Choi M.D. and Chang-Socn Koh M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital

TRH stimulation tests and T₃ suppression tests were done in 13 patients with clinically suspected mild or early hyperthyroidism who were all conventional thyroid function tests gave results within the accepted normal range.

The results were as follows

1. 6 patients with normal T₃ suppression test revealed normal TRH stimulation test and could be easily diagnosed as euthyroidism.
2. 7 patients with abnormal T₃ suppression test exhibited no TSH response to TRH stimulation test and could be easily diagnosed as hyperthyroidism.

The TRH stimulation test is a single, sensitive and reliable test of thyroid function and can well replace T₃ suppression test in the diagnosis of marginal hyperthyroidism.

I. 緒 論

最近 甲狀腺機能檢査方法의 發達로 甲狀腺疾患의 診斷에는 별 어려움이 없다. 그러나 輕度の 甲狀腺ホル몬의 缺乏 또는 超過에 의한 경우에는 日常甲狀腺機能檢査에서 거의 正常으로 나타나 아직 診斷上 곤란한 점이 있다.

TRH(Thyrotropin releasing hormone)의 構造가 밝혀지고^{1,2)} 合成이 可能해진 以來^{3,4)} 많은 研究가 報告되었다. 合成 TRH는 正常人에서 靜注後 즉각적인 血中 TSH上昇은 잘 알려진 사실로^{5~9)} 이러한 TSH反應은 日常甲狀腺機能檢査에서 거의 正常으로 나타나는 輕度の 甲狀腺機能低下症 및 亢進症의 診斷에 매우

*本論文의 要旨은 1976年 10月 第28次 大韓內科學會 學術大會에서 發表하였음.

有用하다^{10~17)}. 輕度の 甲狀腺機能亢進症患者의 診斷으로는 T₃抑制試驗이 있으나 TRH 刺戟試驗에 비해 여러 短點이 있다^{16, 18, 19)}.

이에 著者들은 臨床的으로 甲狀腺機能亢進症이 疑心되나 日常甲狀腺機能檢査에서 거의 正常으로 나타나는 13例에 TRH 刺戟試驗과 T₃抑制試驗을 施行하여 몇가지 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

II. 對象 및 方法

1) 對 象

1975年 10月부터 1976年 9月까지 서울大學病院 內科에 來院한 사람中 甲狀腺機能에 影響을 주는 藥劑를 服用한 적이 없고 臨床的으로 原發性 甲狀腺機能亢進症이 疑心되나 日常甲狀腺機能檢査(24時間 ¹³¹I 甲狀腺攝取率, T₃ Resin 攝取率, 血清 總 T₄(T₄), 血清 總 T₃

Table 1. Relationship between conventional TFT, T₃ suppression test and TRH stimulation test in patients with marginal hyperthyroidism

Case	Age	Sex	T ₃ RU (%)	T ₄ (ug/dl)	T ₇	T ₃ RIA (ng/dl)	131 I uptake (24hrs)		TSH (uU/ml) · Time (min)		
							initial	after T ₃	0'	30'	60'
1	32	F	30.8	12.5	3.76	—	73.8	66.6	0.5	0.6	0.5
2	13	F	30.6	13.7	4.19	180	48.4	43.4	1.0	1.0	1.0
3	26	F	30.3	13.2	3.99	230	64.1	67.2	1.5	3.2	1.5
4	36	F	33.4	14.0	4.68	232	66.0	62.0	1.0	1.4	1.4
5	22	F	34.3	14.4	4.93	235	51.0	60.0	1.0	1.2	1.0
6	16	F	34.8	14.6	5.06	225	31.4	39.0	1.0	1.6	1.0
7	39	F	35.6	14.7	5.22	238	72.6	66.0	1.4	1.0	1.0

Table 2. Relationship between conventional TFT, T₃ suppression test and TRH stimulation test in patients with euthyroidism which show clinically suspicious hyperthyroidism.

Case	Age	Sex	T ₃ RU (%)	T ₄ (ug/dl)	T ₇	T ₃ RIA (ng/dl)	131 I uptake (24hrs)		TSH (uU/ml) · Time (min)		
							initial	after T ₃	0'	30'	60'
1	14	F	29.7	11.3	3.36	—	24.5	4.5	4.6	18.0	16.0
2	62	F	25.9	4.5	1.16	115	64.5	7.5	4.0	16.0	11.5
3	14	F	33.0	9.5	3.13	195	59.5	28.3	9.8	20.0	21.0
4	45	F	30.5	5.0	1.52	47	34.5	5.5	7.3	17.0	14.5
5	22	M	32.6	11.5	3.75	160	51.5	19.5	1.1	18.0	7.2
6	12	F	29.9	12.5	3.74	181	43.0	2.0	4.0	15.5	9.6

Table 3. Normal values of thyroid function tests in SNUH.

T ₃ RU%	T ₄ μg/dl	T ₇	T ₃ ng/dl	¹³¹ I uptake(24hrs)%	TSH μU/ml
23~32	4.5~12.5	1.5~4.5	60~195	10~45	1.3~8.0

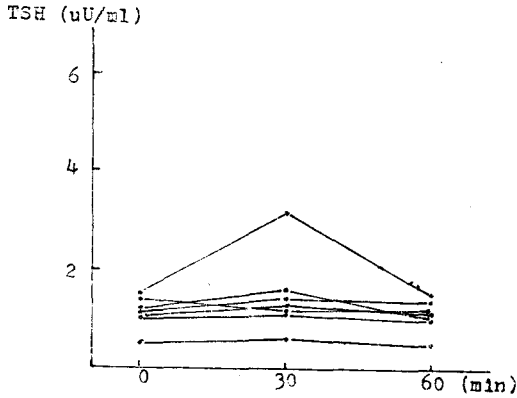


Fig. 1. Serum TSH response to TRH (200ug I.V.) in patients with non-suppressible thyroid uptake by T₃.

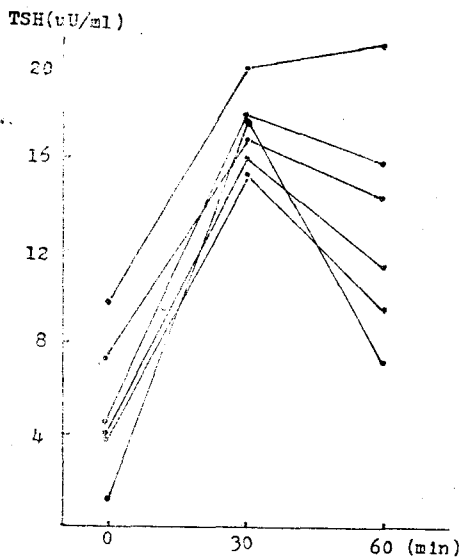


Fig. 2. Serum TSH response to TRH(200 ug I.V.) in patients with suppressible thyroid uptake by T₃.

(T₃) 및 TSH 值)에서 거의 正常으로 나타나는 13例(女 13例, 男 1例)를 對象으로 하였다(表 1, 2).

2) 方法

TRH 刺戟試驗은 Hall 등⁹⁾과 이미 著者들이¹⁷⁾ 報告한 바와 같이 굹지않은 狀態에서 200 μg의 合成 TRH

(Hoechst)를 靜注하기 前 및 靜注後 30分과 60分에 採血하여 各各의 血清 TSH 值를 測定하였고, T₃抑制試驗은 triiodothyronine을 每日 100 μg씩 一週日間 投與前後 24時間 ¹³¹I 甲狀腺攝取率을 測定하여 triiodothyronine 投與前보다 50% 以上 減少한 경우를 正常으로 보았다^{18, 19)}.

24時間 ¹³¹I 甲狀腺攝取率, T₃ Resin 攝取率, 血清 總 T₄, 血清 總 T₃ 및 TSH 는 이미 報告한 方法에 의해 測定하였고^{20~23)} 本病院의 正常値는 表 3과 같다.

Ⅰ. 成 績

1. T₃抑制試驗에서 T₃投與前後 24時間 ¹³¹I 甲狀腺攝取率의 有意한 差異가 없어 (p>0.1) 甲狀腺機能의 抑制力이 없는 7例는 基本血清 TSH 值가 모두 2.0 μU/ml 以下이었고 TRH 刺戟試驗에서도 血清 TSH 의 反應이 거의 없어 容易하게 甲狀腺機能亢進症으로 確診할 수 있었고(表 1, 그림 1), 抗甲狀腺藥劑投與로 뚜렷한 臨床的 好轉이 있었다.

2. T₃抑制試驗에서 24時間¹³¹I 甲狀腺攝取率이 T₃投與前보다 50%以上 減少하여 甲狀腺機能의 抑制力이 있는 6例에서는 TRH 刺戟試驗에서도 모두 正常血清 TSH 反應을 보여 正常甲狀腺機能症으로 確診할 수 있었고(表 2, 그림 2), 抗甲狀腺劑投與없이 觀察한 臨床經過에서도 별 다른 惡化를 보이지 아니하고 단지 神經安靜劑 등으로만 治療해서 뚜렷한 症勢나 症狀의 好轉이 있었다.

Ⅳ. 考 案

合成 TRH 는 正常人에서 靜注後 즉각적으로 血中 TSH 를 上昇시키는 잘 알려진 사실이며^{5~9)} 이러한 T-SH 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으로 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^{5~8, 15, 16)}, 또한 血清 T₃ 值도 TRH 靜注後 2時間에 最高值로 上昇되어 甲狀腺豫備能의 同時評價에 도움을 주므로^{11, 12)} 日常甲狀腺機能檢査에서 거의 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하므로 TRH 刺戟試驗은 甲狀腺機能의 評價에 간편하고, 안전하고, 감수성이 예민하고, 신빙성이 높은 檢査方法으로 報告되었다^{10~12)}.

合成 TRH 를 靜注하면 대략 2/3의 人에서 靜注後 3分以內에 가볍고 一時的인 惡心, 眩氣症, 紅潮感, 頭痛 및 尿意가 나타나고 TRH 用量에는 無關하게 대개 일정한 人에서 나타난다.⁶⁾ 이미 著者들이¹⁷⁾ 報告한 바도 비슷한 成績을 보였으며 臨床적으로 별 문제가 되지 않는다.

原發性 甲狀腺機能亢進症에서 基本血清 TSH 値가 正常에 비해 減少되고 TRH 投與에도 거의 反應을 하지 않는다. 이러한 사실은 아마도 增加된 甲狀腺홀몬이 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을 增加시키기 때문이라고 하였으나¹⁶⁾ 아직 確實한 機轉은 알려지지 않았다.

Fleischer 등도⁷⁾ L-thyroxine 을 0.3 mg 以上 投與時 TRH 靜注에 대한 血清 TSH 反應이 損傷됨을 報告하였고, Snyder 등과²⁴⁾ Wilber 등의²⁵⁾ 報告에서도 甲狀腺홀몬의 血中濃度를 變化시키지 않는 範圍內에서 小量의 甲狀腺홀몬投與時에도 TRH 刺戟試驗이 陰性으로 나타남이 證明되었다.

輕度の 甲狀腺機能亢進症의 診斷으로는 T₃抑制試驗이 있으나^{18,19)} TRH 刺戟試驗에 비해, 첫째 前者는 檢査期일이 7日정도 필요하나 後者는 단지 60分뿐이 필요치 아니하며, 둘째 後者의 경우는 前者처럼 老人이나 T₃中毒症 및 심한 心臟疾患患者 등에 위험가능성이 있는 甲狀腺홀몬의 投與가 필요치 아니하며, 셋째 後者는 患者가 投藥하는 등의 協助가 필요치 아니하며, 넷째 後者는 同位元素의 投與가 必要치 않은 長點이 있다¹⁹⁾. 특히 T₃中毒症이 점차 많이 發見되어^{26,27)} 이러한 患者에 T₃抑制試驗의 過程으로 T₃의 投與는 더욱 심한 中毒症을 야기하므로 T₃放射免疫測定이 가능치 아니하고 TSH 만 測定할 수 있는 病院에서는 TRH 刺戟試驗만으로도 간편하게 T₃中毒症을 診斷할 수 있다.

V. 結 論

臨床적으로 甲狀腺機能亢進症이 疑心되나 日常甲狀腺機能檢査에서 거의 正常으로 나타나는 13例에 TRH 刺戟試驗과 T₃抑制試驗을 施行하고 이 두 檢査方法의 長短點을 比較하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. T₃抑制試驗에 正常으로 나타나는 6例는 모두 TRH 刺戟試驗에도 正常으로 正常甲狀腺機能症으로 確診할 수 있었다.

2. T₃抑制試驗에서 異常으로 나타나는 7例는 모두 TRH 刺戟試驗에 대한 血清 TSH 反應이 없어 容易하게 甲狀腺機能亢進症으로 確診할 수 있었다.

이상과 같은 成績으로 보아 TRH 刺戟試驗은 T₃抑制試驗에 비해 간편신속하고 患者에 별 부담없이 輕度 또는 早期의 甲狀腺機能亢進症을 診斷할 수 있는 有用한 檢査方法이라 할 수 있다.

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., Krumdieck, C.L. & Hershtman, J.M.; *Synthesis & biological acting of TRH. Endocrinology*, 87:1015, 1970.
- 5) Hall, R., Amos, J., Garry, R. & Buxton, J.L.; *Thyroid stimulating hormone response to synthetic TRH in man. Br. Med. J.*, 2:274, 1970.
- 6) Bowers, C.Y., Schally, A.V. & Schalch, D.S.; *Activity & specificity of synthetic TRH in man. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 39:352, 1970.
- 7) 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.
- 8) Synder, P.J. & Utiger, R.D.; *Response to TRH in normal man. J. Clin. Endocr. Metab.*, 34:380, 1972.
- 9) Hershman, J.M. & Pittmann, J.A., Jr.; *Response to synthetic TRH in man. J. Clin. Endocr. Metab.*, 31:457, 1970.
- 10) Ormston, B.J., Kilborn, J.R., Garry, R., Amos, J. & Hall, R.; *Further observations on the eff-*

- ect of synthetic TRH in man. *Br. Med. J.*, 2: 199, 1971.
- 11) Shenkman, L., Mitsuma, T., Suphawai, A. & Hollander, C.S.; *Triiodothyronine & TSH response to TRH. A new test of thyroid & pituitary reserve. Lancet* 1:111, 1972.
- 12) Hollander, C.S., Mitsuma, T., Shenkman, L., Woolf P. & Gershengorn, M.C.; *TRH-Evidence for thyroid response to intravenous injection in man. Science*, 1:209, 1972
- 13) Ormston, B.J., Gary, R.J., Besser, G.M. & Hall, R.; *TRH as a thyroid function test. Lancet*, 2:10, 1971.
- 14) Lawton, N.F., Ekins, R.P. & Nabarro, J.D.M.; *Failure of pituitary response to TRH in euthyroid Graves' disease. Lancet*, 2:14, 1971.
- 15) Fleischer, N., Lorente, M., Kirkland, J., Clayton, G. & Calderon, M.; *Synthetic TRH as a test of pituitary thyrotropin reserve. J. Clin. Endocr. Metab.*, 43:517, 1972.
- 16) 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.*, 32:573, 1971.
- 17) 崔成在, 高行一, 李弘揆, 高昌舜: 各種 甲狀腺疾患에서 的 TRH 刺戟試驗에 關한 研究. 大韓內科學會學術大會抄錄集, 808, 1975.
- 18) Werner, S.C.; *A new & simple test for hyperthyroidism employing l-triiodothyronine & the 24 hours ^{131}I uptake method. Bull. N. Y. Acad. Med.*, 31:137, 1955.
- 19) Burke, G.; *The T_3 suppression test. Am. J. Med.*, 42:600, 1967.
- 20) 大韓核醫學會學術部: 韓國人에서 的 放射性 沃素 (^{131}I) 的 甲狀腺攝取率檢査의 標準化에 關한 研究 大韓核醫學會雜誌, 5:73, 1971.
- 21) 高昌舜, 李弘揆, 盧興圭, 李文鎬: 甲狀腺刺戟실험 的 放射免疫測定法. 大韓核醫學會雜誌, 6:103, 1972.
- 22) 具寅書, 高昌舜, 李文鎬: 甲狀腺機能亢進症의 臨床 的 診斷에 關한 研究. 大韓核醫學會雜誌, 7:15, 1973.
- 23) 李鉉雨, 高昌舜, 李文鎬: 各種 甲狀腺疾患에서 的 血中 T_3 放射免疫測定 的 診斷 的 意義. 大韓核醫學會雜誌, 9:31, 1975.
- 24) Synder, P.J. & Utiger, R.D.; *Inhibition of thyrotropin response to TRH by small quantities of thyroid hormones. J. Clin. Invest.*, 51:2077, 1972.
- 25) Wilber, J., Jaffer, A., Jacobs, L., Utiger, R. & Freinkel, N.; *Inhibition of TRH stimulated TSH secretion in man by a single oral dose of thyroid hormone. Horm. Metab. Res.*, 4:508, 1972.
- 26) Sterling, K., Refetoff, S. & Selenkow, H.A.; *T_3 thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels. J.A.M.A.*, 213:571, 1970.
- 27) Hollander, C.S., Nihei, N., Burday, S.Z., Mitsuma, T., Shenkman, T. & Blum, M.; *Clinical & laboratory observations in cases of triiodothyronine toxicosis confirmed by radioimmunoassay. Lancet*, 1:609, 1972.

