

妊産婦の血清 TSH 値と TRH に対する反応について —高感度測定法 (IRMA 法) による検討—

東邦大学医学部附属大森病院周産期センター・新生児学研究室

¹⁾ 東邦大学医学部第1産婦人科学教室

²⁾ 東邦大学医学部第1内科学教室

³⁾ SRL

布施 養善 清水 光政 宇賀 直樹 林 鴻程¹⁾
前田 光士¹⁾ 岡部 政廣³⁾ 小林 裕次³⁾ 金子 浩²⁾
関東 繁²⁾ 林 元子²⁾ 宮地 幸隆²⁾ 入江 実²⁾

Study on Serum TSH and its Response to TRH Measured by a High Sensitive Immunoradiometric Assay during and after Pregnancy

Yozen FUSE, Mitsumasa SHIMIZU, Naoki UGA,
Koutea LIN¹⁾, Mitsuo MAEDA¹⁾, Masahiro OKABE³⁾,
Yuji KOBAYASHI³⁾, Hiroshi KANEKO²⁾, Shigeru KANTO²⁾,
Motoko HAYASHI²⁾, Yukitaka MIYACHI²⁾ and Minoru IRIE²⁾
*Perinatal Center, Ohmori Hospital Department of Neonatology,
Toho University School of Medicine, Tokyo*

¹⁾The 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Toho University School of Medicine, Tokyo

²⁾The 1st Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo

³⁾SRL, Tokyo

概要 妊娠, 分娩に伴う下垂体, 甲状腺機能の変化を調べるために, 213例の正常妊婦において高感度測定法 (Immunoradiometric Assay) を用いて血中 TSH 濃度を測定した。さらに測定感度以下の血清 TSH 値を示した妊婦において, TRH 負荷試験を行い, 以下の結果を得た。

1. 正常妊婦の血清 TSH の平均値は妊娠, 産褥期を通して, 非妊婦人よりも低値であつた。
2. 1st trimester の血清 TSH 値は $0.81\mu\text{U/ml}$ で, 他の時期よりも低値であつた ($p < 0.001$)。
3. 血清 FT_4 は 1st trimester でやや上昇し, 妊娠経過と共に低下した。
4. 血清 FT_4 と HCG の間に 1st, 2nd trimester において正の相関を認めた。
5. 測定感度 ($0.1\mu\text{U/ml}$) 以下の血清 TSH 値を示した症例が 1st trimester で 77 例中 17 例 (22.1%), 3rd trimester で 128 例中 2 例 (1.6%) 存在した。
6. これらの症例はほとんど 2nd trimester 以降に血清 TSH 値は測定感度以上に上昇した。TRH 負荷試験で 1st trimester の 4 例中 2 例, 2nd trimester の 8 例中 1 例が無反応を示し, その血清 TSH 基礎値は $0.1\mu\text{U/ml}$ 以下であつた。

以上より, 妊娠とともに下垂体からの TSH 分泌は減少し, 特に妊娠初期には TRH に対する反応性も低下するが, 妊娠中期には回復していく。この原因としては, やや増加した FT_4 による negative feedback と考えられるが, 妊娠後期の FT_4 が低下する時期には TSH は上昇せず, 下垂体の感受性が変化している可能性を示唆するものと考えられた。

Synopsis With a new highly sensitive immunoradiometric assay (IRMA), serum thyrotropin (TSH) concentrations were determined in 213 healthy pregnant women. Serum free thyroxine (FT_4) and human chorionic gonadotropin (HCG) levels were also measured in the same individuals.

The mean serum TSH value in the 1st trimester was $0.81\mu\text{U/ml}$ and significantly lower than those of the

other three periods and non-pregnant women. Seventeen of 77 (22.1%) and 2 of 128 (1.6%) subjects in the 1st and 3rd trimester, respectively, had an undetectable serum TSH value ($<0.1\mu\text{U/ml}$) with normal or slightly elevated serum FT_4 levels and these pregnant women had no clinical signs or symptoms of thyrotoxicosis.

Significant positive correlations were found between serum FT_4 and HCG in the 1st and 3rd trimester.

In 13 subjects whose serum basal TSH values had been less than $0.1\mu\text{U/ml}$, the thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation test was performed. Two of 4 subjects in the 1st trimester and one of 8 subjects in the 2nd trimester did not respond to TRH and their serum TSH values before TRH administration were less than $0.1\mu\text{U/ml}$.

Although the exact mechanism of blunted TSH response to TRH is not clear, the feedback suppression of serum TSH by slightly elevated serum FT_4 concentrations may occur early in pregnancy. However, in the 3rd trimester serum FT_4 values fell below the reference range without an elevation of serum TSH. Other factors regulating the secretion of TSH during pregnancy can be postulated.

Key words: TSH IRMA • Free thyroxine • HCG • TRH test • Pregnancy

緒 言

妊娠による内分泌環境の変化は下垂体・甲状腺機能にも影響を及ぼし、血中TBG (Thyroxine Binding Globulin), 血中甲状腺ホルモン, TSH (Thyroid Stimulating Hormone) 濃度の変化が見られる。特に妊娠初期には甲状腺機能は活性化するとされている。血中甲状腺ホルモン濃度と下垂体からのTSH分泌との間にはnegative feedback機構が存在し、血中TSH濃度は末梢組織での甲状腺ホルモンによる代謝状態を反映する。妊娠に伴う血中TSH濃度の変化については相反する報告があり、この主な原因の一つは従来のRIA (Radioimmunoassay) の測定感度にあると考えられる。最近、IRMA (Immunoradiometric Assay) 法による高感度TSH測定法²²⁾が開発され、低濃度域での微細な変化を明らかにすることが可能となつた。本法を用いて妊婦の血中TSH濃度を測定した研究^{1)~4)6)12)}では、妊娠初期に測定感度以下のTSH濃度を示す例が少なからず存在することが報告されている¹⁾⁶⁾。そこで我々は正常健康妊婦を対象として、血清TSH, FT_4 (Free Thyroxine), HCG (Human Chorionic Gonadotropin)濃度を測定し、これらの妊娠経過に伴う変化と、ホルモン相互の関係を検討した。また、IRMA法で測定感度以下の血清TSH値を示した症例の血清TSH基礎値の妊娠経過による変化と、外因性TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) に対する反応性も検討した。

研究方法

1. 対象

昭和60年6月から12月の間に東邦大学医学部付属大森病院産婦人科を受診した妊婦213例を対象とした。これらの症例は下垂体、甲状腺疾患を始めとした内分泌疾患の既往、合併はなく、また順調な妊娠、分娩経過を辿つた。年齢は22~40歳、平均29.4歳で、初産婦95例、経産婦118例である。

2. 方法

1) 妊娠期間を3期に分け、1st trimesterは妊娠15週まで、2nd trimesterは16~27週、3rd trimesterは28~41週とし、産褥期は分娩後4~5週目の間とした。各期間の中で1回のみ、静脈血を採取し、直ちに血清を分離後、 -20°C で凍結し、ホルモン測定まで保存した。TSHはSucrosep TSH IRMA (Boots-Celltech), Free T_4 はAmerlex FT_4 Kit (Amersham), HCGはHCG RIA Kit (CIS)を用いて測定した。TSH IRMA法の再現性については、intraassayのC.V. (変動係数)は3.8~8.8%, interassayのそれは5.4~8.8%であつた。TSH測定系におけるHCGの干渉について調べるために標準TSH液にHCG濃度が各々1, 10, 100IU/mlとなるように添加し、無添加の場合と比較した。100IU/mlのHCG濃度においても、TSH低濃度域での干渉は認められなかつた。

TSH, FT_4 の正常値は、我々の検査室で用いている同じ測定法による健康非妊婦人の血清TSH, FT_4 値の平均値(標準偏差), TSH: 1.86 (1.06) $\mu\text{U/ml}$, FT_4 : 1.52 (0.24) ng/dlを使用した。

2) 初回採血時に血清TSH値が測定感度以下

($0.1\mu\text{U/ml}$)を示した症例は産褥期まで継続して血清 TSH, FT_4 を測定した。またこれらの症例に対して、合成 TRH (Protirelin, 田辺製薬)を $500\mu\text{g}$ 静脈内投与し、投与前、投与後15分、30分、60分に血清 TSH を測定した。TRH 負荷試験の判定基準は TSH の最大増加量が $5\mu\text{U/ml}$ 以上を正常反応、 $0.1\sim 5\mu\text{U/ml}$ を低反応、 $0.1\mu\text{U/ml}$ 以下を無反応とした。

採血および TRH 投与にあたっては、本人に検査の内容を説明し、同意を得て行つた。

統計学的有意差検定は Student の t test を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

成 績

1. 正常妊婦、褥婦の血清 TSH 値

血清 TSH 濃度は $0.1\mu\text{U/ml}$ 以下から $4.4\mu\text{U/ml}$ の範囲であつた。測定感度以下の値を示した例

の頻度は 1st trimester では77例中17例(22.1%), 2nd trimester では25例中 0 例, 3rd trimester では128例中 2 例(1.6%), 産褥期は25例中 0 例で、1st trimester に高かつた。

測定感度以下の値を $0.1\mu\text{U/ml}$ として各時期の血清 TSH 濃度を比較した。平均値(標準偏差)は、1st trimester では $0.81(0.78)\mu\text{U/ml}$, 2nd trimester では $1.30(0.67)\mu\text{U/ml}$, 3rd trimester では $1.19(0.79)\mu\text{U/ml}$, 産褥期は $1.34(0.69)\mu\text{U/ml}$ で、1st trimester の値が他の時期よりも低値であつた($p<0.001$)。また妊娠、産褥期間を通して、非妊婦人の値、 $1.86(1.06)\mu\text{U/ml}$ よりも低値を示した。

血清 TSH の平均値の妊娠週数毎の推移を見ると、1st trimester では $0.8\sim 0.83\mu\text{U/ml}$ で変わらず、2nd trimester では $1.28\sim 1.32\mu\text{U/ml}$ と上昇

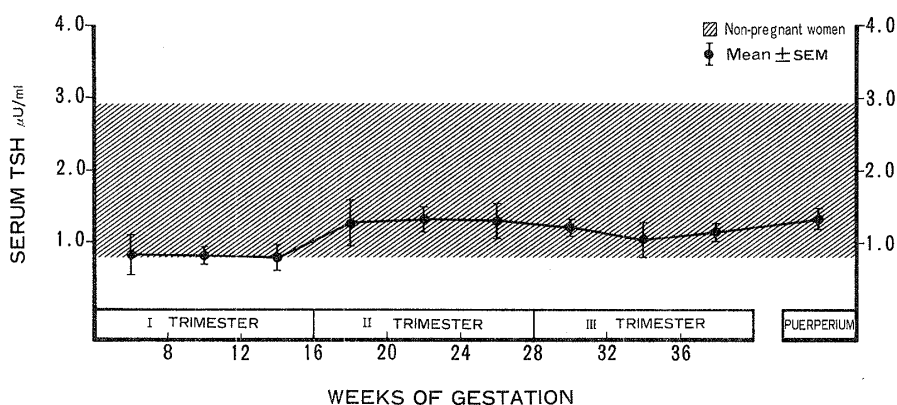


図1 Serum concentrations of TSH in normal pregnant women.

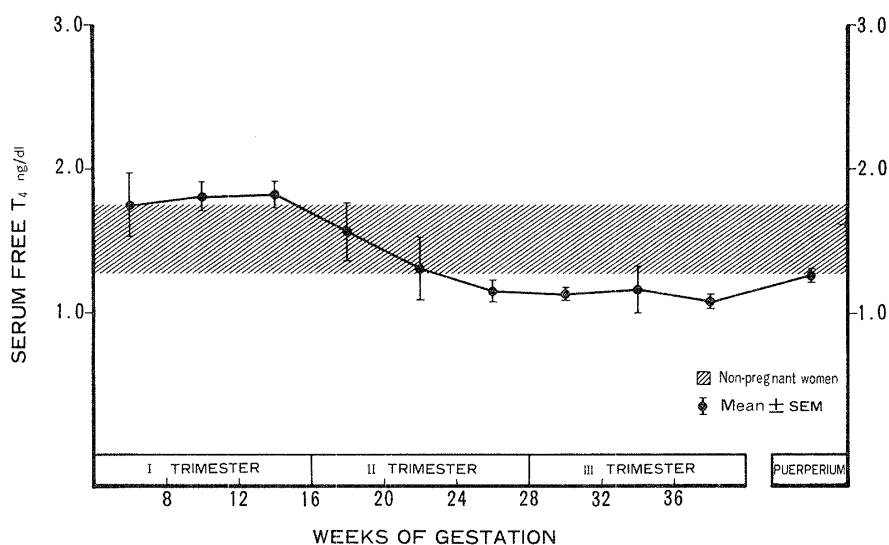


図2 Serum concentrations of FT_4 in normal pregnant women.

し、3rd trimester では一時、低下傾向を示すが、産褥期までほとんど変化しなかつた (図1)。

2. 正常妊婦、褥婦の血清 Free T_4 値の推移 (図2)

血清 FT_4 値は1st trimester ではやや高い傾向があり、徐々に低下していくが、23週までは正常非妊婦と差はなかつた。しかし24週以降、産褥期まで有意に低値となり、そのまま変わらなかつた。

3. 血清 TSH, FT_4 , HCG 値の間の相関 (図3)

1) 血清 TSH と FT_4 値との間には、どの時期においても相関はなかつた。

2) 血清 TSH と HCG 値との間には1st trimester において弱い負の相関を認めた。

3) 血清 FT_4 と HCG 値との間には、1st trimester, 2nd trimester において、正の相関を認めた。以上の相関関係は血清 TSH 値が測定感度以下の例を除いても認められた。

4. 血清 TSH が測定感度以下の値を示した妊婦の経過

1) 血清 TSH 基礎値の推移 (図4)

① 1st trimester の17例のうち、1例は追跡できず、1例は1st trimester のうちに $1.4\mu\text{U/ml}$ となり、その後も低下しなかつた。残り15例のうち、12例は2nd trimester に、3例は3rd trimester に血清 TSH を測定し、2nd trimester の1例 (図中□で示す)を除いて、すべて $0.1\mu\text{U/ml}$ 以上となつ

た。この症例は3rd trimester の30週までは $0.1\mu\text{U/ml}$ 以下であつたが、34週以降には上昇した。

また、2nd trimester で $0.1\mu\text{U/ml}$ であつた1例 (図中△で示す)は3rd trimester で再び $0.1\mu\text{U/ml}$ 以下となつた。

② 3rd trimester で測定感度以下の TSH 値を示した2例のうち、1例では追跡できず、他の1例では産褥期には $0.9\mu\text{U/ml}$ となつた。

2) 血清 FT_4 値の推移 (図5)

測定感度以下の血清 TSH 値を示した妊婦の血清 FT_4 値を正常妊婦の値と比較した。1st trimester では17例中13例が正常妊婦の mean+1SD 以内、3例が+2SD 以内で、1例が 4.8ng/dl (8週)と高値であつた。しかし、この症例は1st trimester のうちに 1.8ng/dl (12週)となつた。

3) TRH に対する反応性 (図6)

1st trimester に TRH 負荷試験を行つた4例中2例は無反応、1例は低反応、1例は正常反応であつた。無反応の2例のうち1例 (○で示す)

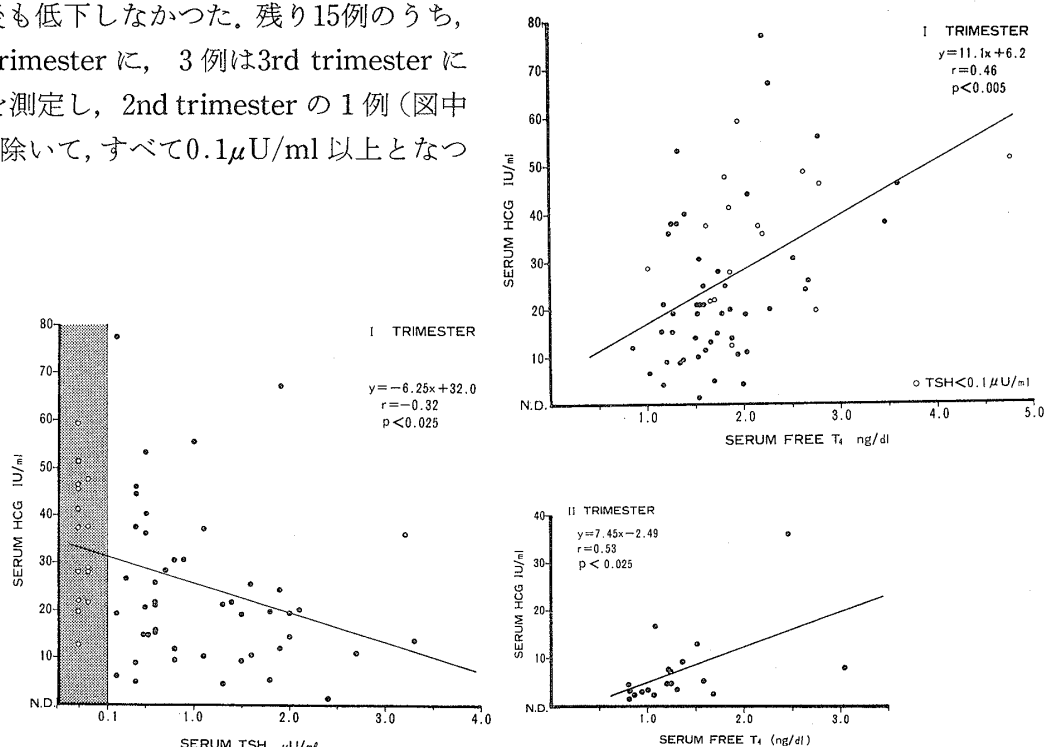


図3 Correlations between serum HCG and serum TSH (left), serum FT_4 (right) in the 1st and 2nd trimesters.

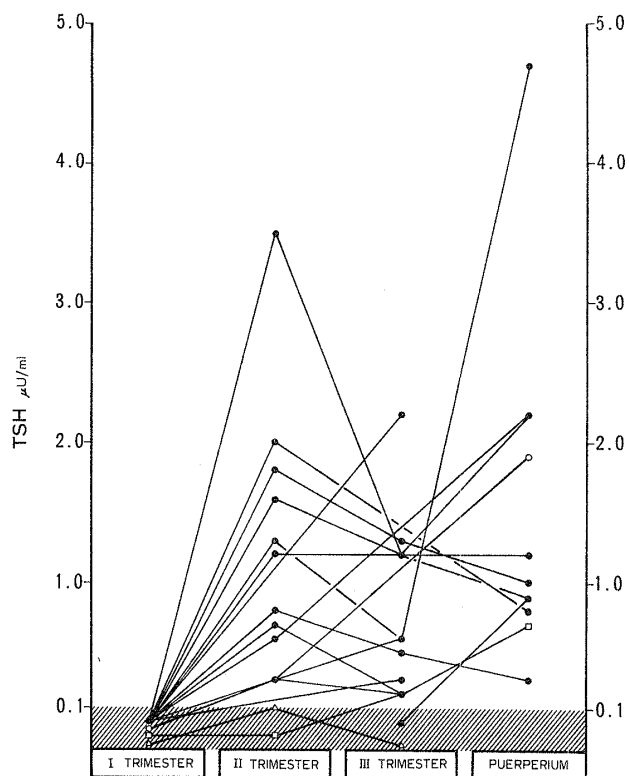


図4 Changes of serum basal TSH levels in the pregnant women who had undetectable serum TSH values.

は2nd trimester (16週) では TSH 基礎値が測定感度以上となつた。他の 1 例 (△で示す) は3rd trimester では低反応を示した。

2nd trimester では 8 例中 7 例が正常反応を示した。16週で無反応であつた 1 例 (□で示す) は 24週では低反応を示し、3rd trimester には TSH 基礎値は測定感度以上となつた。

3rd trimester に TRH 試験を行つた 2 例中 1 例は正常反応、1 例(1st trimester で無反応の例) は低反応であつた。

産褥期の 1 例は3rd trimester で TSH 値が測定感度以下であつたが、すでに基礎値は $0.9\mu\text{U/ml}$ となり、正常反応を示した。

血清 TSH が測定感度以下を示したこれら 17 例の妊産婦には甲状腺機能亢進症の症状は認められず、また 14 例は著者らの属する病院で分娩し、新生児に異常はなかつた。妊娠中に TRH 負荷試験を施行した 13 例のうち 8 例の新生児に甲状腺機能検査を早期新生児期に行い、全例、正常範囲内であつた。

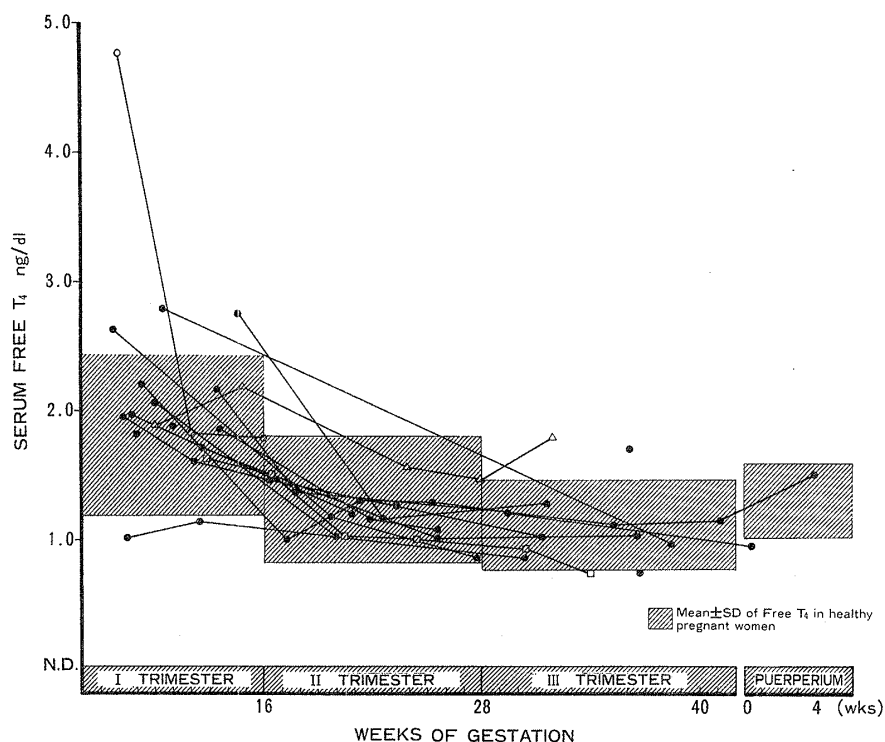


図5 Changes of serum FT_4 levels in the pregnant women who had undetectable serum TSH values.

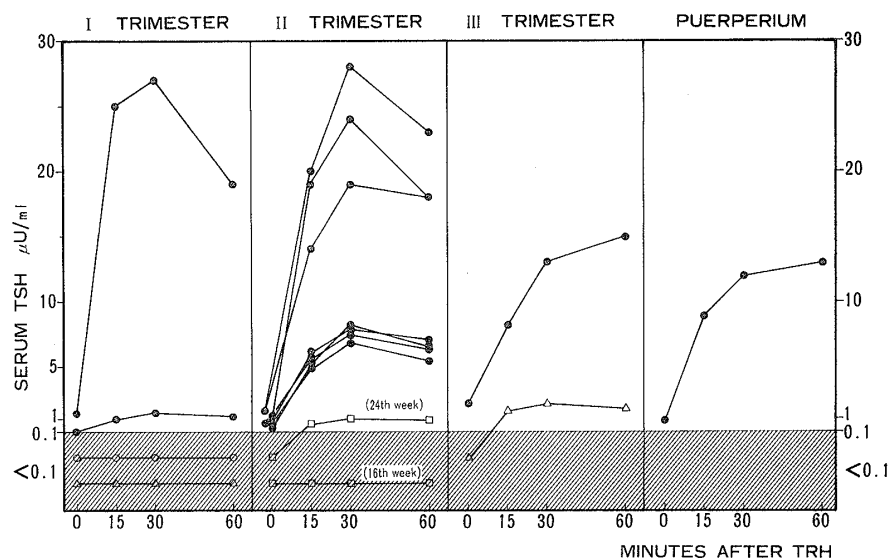


図6 TSH response to TRH in the pregnant women who had undetectable serum TSH values. The shaded area represents an undetectable level.

考 察

妊娠、産褥期の血清 TSH 濃度は、非妊婦人の値と比較して、差がないか、やや上昇し、また、妊娠経過に伴う変化は認められないとする報告が多い²⁷⁾。高感度 RIA 法を用いた longitudinal study のうち、Yamamoto et al.²⁷⁾の報告では妊娠中の血清 TSH 値は産褥期(分娩後23週まで)の値よりも低く、また妊娠8～15週の値は妊娠16～23週の値よりも有意に低値であり、Braunstein et al.¹⁴⁾の報告と同じであつた。Harada et al.¹⁷⁾も妊娠9～12週は他の時期および非妊婦人の値より低いとしている。しかし、Weeke et al.²⁶⁾の報告では、血清 TSH の平均値は1st trimester では産褥期(分娩後8～13週)と同じで、徐々に上昇し、2nd, 3rd trimester では有意に高くなつた。高感度測定法(IRMA 法)による今回の結果では、1st trimester の血清 TSH 値は他の時期および非妊婦人の値よりも低く、我々と同じ測定キットを用いた網野ら¹⁾、Gow et al.¹⁵⁾の報告とも一致する。他のキット(RIA-gnost TSH ultrasensitive, Hoechst)による報告では、吉田ら¹²⁾によると妊娠第1期の血清 TSH 値は非妊健康婦人の値よりも低い傾向にあつた。原ら³⁾は妊娠経過を3期に分けて血清 TSH 値を比較したが、明らかな変化はなく、また井上ら⁴⁾は妊娠月別平均値に有意差はなく、正常範囲内であるが、妊娠3～4カ月の時期に測定

感度以下の値を示す例を認めた。使用する測定キットの差や、対象症例の選択や妊娠時期の比較の違い、また longitudinal study か、cross-sectional study かによる違いなどによつて、このような結果の相違が認められるものと思われる。しかし、妊娠初期に血清 TSH 値が低下し、高感度法でも測定感度以下となる例が存在することは明らかである。この原因を測定系において同時期に著しく上昇する HCG と TSH との交差性とする報告者¹⁵⁾もあるが、我々や他の報告者¹⁾⁸⁾の行つた HCG 添加実験では、高濃度の HCG 存在下でも、TSH 値は軽度低下するが、測定感度以下とはならなかつた。

このような症例の経過を見ると、血清 TSH 基礎値は2nd trimester にはほとんどの例で測定感度以上となつた。さらに TRH に対する反応性は、1st trimester に低下し、また TSH 基礎値が測定感度以下の例は無反応か、低反応であつた。妊娠中の外因性 TRH に対する下垂体の反応性については、妊娠経過中、変化せず⁹⁾¹⁹⁾²⁰⁾、また非妊婦人と同じか⁹⁾²⁰⁾、あるいはやや低い²⁸⁾反応を示すとされている。しかし、Guillaume et al.¹⁶⁾は1st trimester (妊娠5～10週)で血清 FT₄値が対照例の Mean+2SD 以上に上昇している例では、TRH に対する反応性が低下していることを認めた。我々の症例では、測定感度以下の血清 TSH 値を

示した時の FT_4 値の多くは正常妊婦の Mean $\pm$ 1SD 以内であるが、明らかに上昇し、TRH に無反応の例もあつた。血清 FT_4 値と TSH 値との間に一定の関係は見出せなかつたが、血中甲状腺ホルモンは正常範囲内のわずかな増加によつても下垂体からの TSH 分泌を抑制することは知られており²⁴⁾、妊娠初期に上昇した FT_4 による negative feedback 機構によつて、下垂体からの TSH 分泌が抑制されている状態と考えられた。また、IRMA 法による血清 TSH 基礎値は妊婦においても、TRH に対する下垂体の反応性を良く予測し得ると思われた。

血清 FT_4 濃度の変化は、妊娠初期は正常から高値で、妊娠末期に向つて低下し、測定キットによりその低下の割合は異なるが¹⁵⁾、正常下限からやや低値となるとされ⁵⁾¹⁰⁾¹⁵⁾、我々の結果も従来の報告と一致した。しかし TSH は妊娠後期の FT_4 が低下している時期には上昇しなかつた。妊娠時の甲状腺刺激物質としては、下垂体性 TSH の他に HCG²¹⁾、hCT (human chorionic thyrotropin)⁹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁵⁾ が知られている。妊娠初期の血清 FT_4 値の上昇の原因として、同時期に血中濃度がピークに達する HCG を挙げる報告者¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁷⁾ もあるが、ヒト甲状腺組織を用いた測定系で精製 HCG に TSH 活性を認めなかつたこと¹¹⁾ などから否定的な見解¹⁰⁾ もある。今回の結果では血清 HCG 値は 1st, 2nd trimester で FT_4 値と間に正の相関を、また 1st trimester で TSH 値と負の相関を示した。前者については Guillaume et al.¹⁶⁾ の報告にもあり、HCG による FT_4 の上昇を表すものとされるが、HCG と TSH との関連については報告はなく、その意義は不明である。

妊娠初期に一過性に外因性 TRH に反応を欠く症例があることは、妊娠に伴つて下垂体の TRH、甲状腺ホルモンに対する感受性が変化することが推測される。妊娠中期には TRH の分泌が増加すること¹³⁾、胎盤に TRH 活性が存在すること²³⁾ なども報告されており、胎盤、視床下部、下垂体、甲状腺の相互の関連について、今後の検討が必要である。

本論文の要旨は第59回日本内分泌学会学術総会（昭和61

年 5 月、仙台）および 4th Asia Oceania Congress of Periatology（昭和61年 4 月、東京）において発表した。

文 献

1. 網野信行, 青笹美恵子, 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, 34: 345, 1986.
2. 網野信行, 青笹美恵子, 玉置治夫, 渡辺幸彦, 森 政雄, 館 純子, 市原清志, 遠藤雄一, 谷澤 修, 宮井 潔: TSH 高感度アッセイ: 各種測定法と臨床応用. ホと臨, 34(秋季増刊号): 113, 1986.
3. 原 秀雄, 長倉穂積, 九島健二, 佐藤龍次, 伴 良雄, 新谷博一, 野嶽幸正: 高感度血中 TSH 濃度測定法による健常妊婦の血中 TSH 濃度の検討. 日内分泌誌, 61(Suppl.): 944, 1985.
4. 井上 健, 高慶承平, 長谷川真, 鈴木晟時, 飯野史郎: 高感度測定法を用いた非甲状腺疾患および妊娠時における血中 TSH 濃度について. 日内分泌誌, 61(Suppl.): 1047, 1985.
5. 井上 健, 坂巻隆男, 長谷川真, 栗屋保男, 鈴木晟時, 飯野史郎, 松崎 浩, 武田重三: 妊娠時における甲状腺機能. ホと臨, 33(Suppl.): 173, 1985.
6. 金子 浩, 林 元子, 松井一雄, 関東 繁, 坪井久美子, 入江 実, 小林裕次, 佐藤恭子, 赤石清美: 低濃度 TSH 測定とその臨床的意義. 第 2 報. 日内分泌誌, 61(Suppl.): 1047, 1985.
7. 木村孔右: 妊娠母体・胎児・新生児における甲状腺機能の研究. 日産婦誌, 30: 1385, 1978.
8. 小西淳二, 飯田泰啓, 笠木寛治, 高坂唯子, 御前隆, 新井圭輔, 徳田康孝, 鳥越莞爾: 高感度 TSH アッセイの臨床応用に関する検討. ホと臨, 34(Suppl.): 125, 1986.
9. 中村 章: 妊娠時の甲状腺機能と絨毛性サイロトロピン (hCT) の意義に関する研究. 日内分泌誌, 53: 929, 1977.
10. 中山 洋, 足高善彦, 望月真人: 生殖現象と甲状腺機能に関する研究—特に妊娠・分娩・産褥時における甲状腺ホルモンの動態分析—. 日産婦誌, 38: 1578, 1986.
11. 竹内康人, 松浦脩治, 足高善彦, 望月真人: hCG の甲状腺刺激活性に関する検討. 日内分泌誌, 61: 1228, 1985.
12. 吉田克己, 坂垣洋一, 野村 隆, 米満京子, 桜田俊郎, 斎藤慎太郎: 高感度 TSH アッセイの臨床的応用. ホと臨, 34(Suppl.): 193, 1986.
13. Amino, N., Yamada, T., Mitsuma, T., Nogimori, T., Tanizawa, O., Kawashima, M., Kurachi, K. and Miyai, K.: Increase in plasma thyrotropin-releasing hormone in normal human pregnancy. J. Clin. Endocr. Metab., 53: 1288, 1981.

14. *Braunstein, G.D. and Hershman, J.M.* : Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 42 : 1123, 1976.
15. *Gow, S.M., Kellett, H.A., Seth, J., Sweeting, V.M., Toft, A.D. and Beckett, G.J.* : Limitations of new thyroid function tests in pregnancy. *Clin. Chim. Acta*, 152 : 325, 1985.
16. *Guillaume, J., Schussler, G.C. and Goldman, J.* : Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy : High free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH releasing hormone in the first trimester. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 60 : 678, 1985.
17. *Harada, A., Hershman, J.M., Reed, A.W., Braunstein, G.D., Dignam, W.J., Derzko, C., Friedman, S., Jewelewicz, R. and Pekary, A.E.* : Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 48 : 793, 1979.
18. *Hennen, G., Pierce, J.G. and Preychet, P.* : Human chorionic thyrotropin : Further characterization and study of its secretion during pregnancy. *J. Clin. Endocr.*, 29 : 581, 1969.
19. *Hershman, J.M., Kojima, A. and Friesen, H. G.* : Effect of thyrotropin-releasing hormone on human pituitary thyrotropin, prolactin, placental lactogen and chorionic thyrotropin. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 36 : 497, 1973.
20. *Kannan, V., Sinha, M.K., Devi, P.K. and Rastogi, G.K.* : Plasma thyrotropin and its response to thyrotropin releasing hormone in normal pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 42 : 547, 1973.
21. *Nisula, B.C., Morgan, F.J. and Canfield, R.E.* : Evidence that chorionic gonadotropin has intrinsic thyrotropic activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 59 : 86, 1974.
22. *Seth, J., Kellett, H.A., Caldwell, G., Sweeting, V.M., Beckett, G.J., Gow, S.M. and Toft, A.D.* : A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone : A replacement for the thyrotrophin releasing hormone test? *Br. Med. J.*, 289 : 1334, 1984.
23. *Shambaugh, G., Kubek, M. and Wilber, J.F.* : Thyrotropin-releasing hormone activity in the human placenta. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 48 : 483, 1979.
24. *Snyder, P.J. and Utiger, R.D.* : Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J. Clin. Invest.*, 51 : 2077, 1972.
25. *Tojo, S., Kanazawa, S., Nakamura, A., Kitagaki, S. and Mochizuki, M.* : Human chorionic TSH (hCTSH, hCT) during normal or molar pregnancy. *Endocrinol. Jpn.*, 20 : 505, 1973.
26. *Weeke, J., Dybkjaer, L., Granlie, K., Eskjaer Jensen, S.E., Kjaerulff, E., Laurberg, P. and Magnusson, B.* : A longitudinal study of serum TSH and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol.*, 101 : 531, 1982.
27. *Yamamoto, T., Amino, N., Tanizawa, O., Doi, K., Ichihara, K., Azukizawa, M. and Miyai, K.* : Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy. *Clin. Endocrinol.*, 10 : 459, 1979.
28. *Ylikorkala, O., Kivinen, S. and Reinilä, M.* : Serial prolactin and thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone throughout normal pregnancy. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 48 : 288, 1979.

(No. 6167 昭62・4・20受付)