

甲狀腺刺戟ホルモンの 放射免疫測定

第1編 各種 甲狀腺疾患에 있어서 血中 TSH의 變動

서울大學校 醫科大學 內科學教室

高昌舜 · 李弘揆 · 盧興圭 · 李文鎬

=Abstract=

Radioimmunoassay of Human Thyrotropin

Part 1. Plasma TSH levels in various thyroid functions

Chang Soon Koh, M.D., Hong Kyu Lee, M.D. Heung Kyu Ro, M.D. and Munho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

The radioimmunoassay of human thyrotropin was performed in various thyroid states, utilizing the anti-h-T.S.H. antibody and purified human thyrotropin supplied from National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, Bethesda, Ma., U.S.A., and human thyrotropin standard-A obtained from National Institute for Biologic Standards, Mill Hill, London, England. ¹²⁵I labelled h-TSH was prepared after the Chloramine-T method of Greenwood et al.

This double antibody system had a assay sensitivity of about 1.0 μU/ml of plasma HTS-A and could detect the plasma h-TSH level in the euthyroid patients.

Plasma h-TSH level of the normal 26 Korean was 1.1±0.83 μU/ml, and that of the 8 hypothyroidisms were 8.3 to 67.5 μU/ml. In hyperthyroidisms, no cases showed the plasma h-TSH levels over 1.0 μU/ml. Between the hypothyroidism and euthyroidism, no overlap is noticed on plasma h-TSH levels.

A case of transient hypothyroid state identified by determination of plasma h-TSH level is presented. These results revealed that the radioimmunoassay of h-TSH in plasma could be a sensitive method to diagnose the hypothyroidism, if not caused by a pituitary disease.

I. 緒 論

甲狀腺刺戟ホルモン(human thyrotropin, human thyroid stimulating hormone, h-TSH)의 血中濃度の 測定은 甲狀腺疾患의 研究 및 臨床의 利用에 그 重要性이 增大되고 있으며,¹⁻³⁾ 특히 惑者는 甲狀腺機能低下症의 診斷에 必須不可缺한 것이라고 主張한 바도 있다.³⁾

1960年代初 Yalow 와 Berson⁴⁾에 依하여 開發된 放射免疫測定法(radioimmunoassay)은 一種의 competitive protein binding assay이며, 이 原理는 이미 國內에서도

本研究의 一部는 1972年度 文敎部 研究費로서 이루어졌음.

잘 소개된 바⁵⁾와 같이 抗原(및 放射性同位元素標指抗原)과 抗體間의 特異的 結合反應을 利用하여 微量을 測定할 수 있게 한 것이다. 이 放射免疫測定法에 依한 微量性分의 測定은 거의 모든 단백질과 其他 物質(면역성을 가지는 물질)의 측정에 적용되고 있으며, 國內에서도 insulin, 成長ホルモン, digitoxin, cortisol, α fetoprotein, angiotensin II 등에서 利用되어 그 경험이 報告된 바 있다.⁶⁻¹⁰⁾

甲狀腺刺戟ホルモン은 腦下垂體에서 分泌되는 glycoprotein으로 그 分子量이 28,000정도이며, 사람의 TSH는 다른 動物의 그것과 면역학적 特性이 다르기 때문에 항체의 生産과 標指ホルモンの 제조는 사람의 것을 사용하여야 한다.

著者들은 이 甲狀腺홀몬의 放射免疫測定을 韓國人에서 실시하고, 그 方法과 그의 診斷的 價値의 測面에서 成績을 分析하여 그 結果를 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

材 料

1. 標準 甲狀腺刺戟홀몬: 英國 National Institute for Biologic Standards, Mill Hill에서 공급된 human thyrotropin standard A (HTS-A)를 사용하였다.
2. 標指用 純粹 甲狀腺刺戟홀몬: 美國 National Institute of Arthritis and Metabolic Dis. (NIAMD) Bethesda, Ma에서 供給받은 것을 사용 하였다.
3. 抗一甲狀腺刺戟홀몬 rabbit serum; 이것은 NIAMD에서 공급받았다.
4. 抗一 rabbit gamma globulin goat serum; 日本 Dainabot社에서 공급받아 이용하였다.
5. Na ¹²⁵I; 英國 Radiochemical center, Amersham, 에서 공급받았으며, carrier free 한 完원劑가 없는 것을 使用하였다.
6. Human chorionic gonadotropin; Ayerst Co, USA의 APL을 사용하였다.
7. Sephadex G-75; Pharmacia, Upsalla, Sweden의 제품을 사용하였으며, bovine serum albumin은 Daiichi, Tokyo의 crystalline form을 희석 이용하였다.

對 象

甲狀腺疾患이 없는 正常成人韓國人(18~58歲) 26例와 서울大學 附屬病院 同位元素診療室에서 觀察한 17例의 甲狀腺機能亢進症 및 8例의 確診된 甲狀腺機能低下症에 對해 그 血中 T.S.H.를 測定하였고, 1例의 甲狀腺機能亢進症患者에서 治療中 一過性 機能低下症의 發現을 관찰하였다.

試料는 heparinized syringe에 血液를 채취한 뒤, 곧 원침하여 plasma를 얻어 -16°C에 측정시까지 보관하였다.

方 法

1. h-T.S.H. 放射免疫測定.

試料의 測定은 Odell 등¹¹⁾의 方法에 따라 다음의 方式으로 二重으로 처리하여 실시하였다. 완충액(buffer)으로는 0.01 M phosphate- 0.15 M NaCl, 0.5% phenol, pH 7.8을 사용하였고, 各 反應物은 10×75 mm의 시험관에 다음의 순서로 加하였다.

- ① Buffer, sufficient to make final volume, 1 ml.

- ② 0.1 MEDTA., 100 lambda.
- ③ 10 international units of human chorionic gonadotropin; 100 lambda.
- ④ Plasma to be assayed, 300 lambda.
- ⑤ ¹²⁵I-T.S.H. (10,000 cpm or more); 100 lambda.
- ⑥ Anti-h-TSH, at dilution of 1 : 20,000, 100 lambda.

標準曲線을 作成하기 위하여는 試料대신 human thyrotropin standard A (HTS-A)을 前記한 完충액으로 100 μU/ml에서 0.2 μU/ml의 농도가 되도록 희석하였다.

試料를 넣은 시험관은 4°C에서 5日間 incubate하여 반응이 평형에 도달하게 한 다음, 100 lambda의 goat anti rabbit antiserum을 加하고, 4°C에서 다시 24시간 incubation하고, 3,000 rpm에서 30分間 원침하여, 시험관의 全放射能을 well type scintillation counter에서 計測하고, 그 상충액을 버린다음 沈澱의 放射能을 計測하였다.

2. ¹²⁵I-TSH의 製作

標指 TSH의 製作은 Greenwood 등¹²⁾의 Chloramine-T法을 다음과 같이 變形실시하였다.

2 mCi의 Na ¹²⁵I가 든 polyvial에 희석액(Diluent)으로 0.4 M PO₄-0.15 M NaCl. pH 7.5을 25 lambda 넣고, 純粹 h-TSH 20 μg/10 lambda(0.01 M-PO₄-0.15 M NaCl. pH 7.8 완충액에 희석되어 보존된 것)를 넣은 다음, 25 lambda의 Chloramine-T (25 mg/10 ml of 0.01 M PO₄-0.15 M NaCl, pH 7.8)를 넣어 30秒間 反應시킨후, 50 lambda의 Na₂S₂O₅ (25 mg/10 ml of same buffer)를 넣어 반응을 정지시켰다. 이 반응물을 Sephadex-G-75 column에 옮기고, 0.01 M-PO₄-0.15 M NaCl pH 7.8의 완충액으로 유출시켰다. 이 유출물은

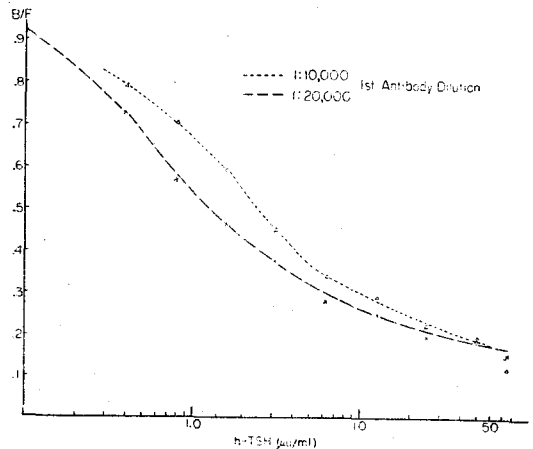


Fig. 1. Standard curves obtained by different antibody dilutions.

2% bovine serum albumin 이 든 上記완충액 50 lambda 가 든 시험관에 0.5 ml 씩 받았다.

Sephadex column 은 mouthpiece 부분을 절단하여 제거한 serologic pipette 를 이용하여, 0.01 M PO₄-0.15M NaCl pH 7.8에 24시간 평형시켜 두었던 Sephadex G-75를 넣어 만들었고, 이 column 은 1 cc 의 2% bovine serum albumin 으로 씻고, 과량의 bovine serum albumin 은 30 ml 의 上記 완충액으로 씻어 제거하였다.

3. 稀釋試驗

TSH 測定値와 血漿稀釋에 의한 단백질 농도 減少와의 關係를 보기 위하여 確診된 甲狀腺機能低下症 患者 (K.M.H.)의 血漿을 연속적으로 희석하고, 그 測定値를 稀釋倍數와 比較 관찰하였다.

III. 成 績

標準曲線

著者들이 얻은 標準曲線의 하나는 Fig. 1 과 같다. 여기에 表示된 antiserum dilution 은 原抗血清 稀釋倍數를 表示하고 있으며, 1:20,000의 稀釋된 농도로도 標準曲線을 얻을 수 있었다. 이 曲線의 測定限界는 약 0.5 μU/ml (of h-TSH)이나 1.0 μU/ml 以下에서는 一般的으로 試料의 二重處理時의 沈澱物, 放射能計測에 차이가 커서 그 precision 이 적어 큰 意味가 없었고, h-TSH 농도가 25 μU/ml 以上에서도 曲線의 단곡도가 적어져서 오차가 증가하므로 測定範圍는 2 μU/ml 에서 20 μU/ml 이 가장 좋았다.

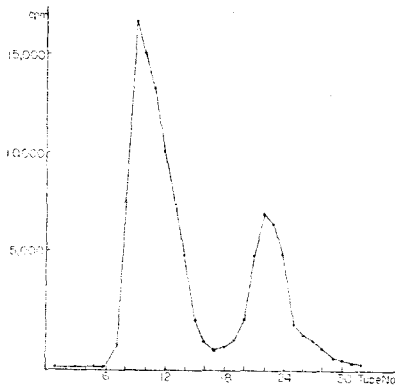


Fig. 2. Elution pattern of radioactivity from Sephadex G-75 column chromatography, each tube contains 0.5 ml of aliquots.

h-TSH 의 標指

Sephadex G-75 column 에서의 標指 h-TSH 의 流出

樣狀은 Fig.2 에서 보는 것과 같으며, 3.5 ml 에서 放射能이 나타나기 始作하여 7.5 ml 에 걸쳐 첫 peak 속 에 나타났다. 以後 11 ml 에 나타나는 peak 는 成長ホルモン에서 관찰된 바와 같이⁷⁾ ฮอร์โมน에 結合되지 못한 ¹²⁵I의 無機分이다.

한번 만들어 둔 ¹²⁵I-h-TSH 는 시간이 흐름에 따라 파괴되며 ¹²⁵I가 遊離되는데, 著者들의 成績으로는 20日 ~1個月後 無機沃素의 peak 가 有機 ¹²⁵I-h-TSH peak 와 거의 同量으로 增加함을 볼 수 있었다. (Fig. 3)

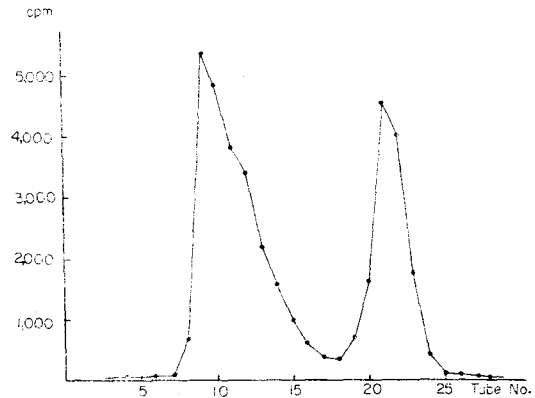


Fig. 3. Elution pattern of radioactivity from sephadex column, when reperfired by sephadex G-75 chromatography 1 Mo. after preparation of ¹²⁵I-h-TSH by chloramine-T. method. Note the enormous free ¹²⁵I in 2nd peak, which was originally absent.

稀釋試驗

稀釋試驗의 結果는 Fig. 4에서 보는 바와 같이 그 稀釋倍數와 測定値 사이에 直線關係를 나타내었다. 이것은 試料內의 단백질(血中 蛋白)에 의한 非特異的 反應이 문제가 되지 않음을 나타낸 것으로 해석된다.

血中 h-TSH 濃度

正常的 甲狀腺機能을 維持하는 26例의 成人에서 血漿 甲狀腺刺戟ホルモン농도는 1.1 ± 0.83 μU/ml (Mean ± 1 S.D.)이었으며, 이 중 12例에서는 1.0 μU/ml 以下이었고, 최고 4.5 μU/ml 의 値를 나타내었고, 표준편차의 3배를 上限으로 할때 그 정상한계는 3.6 μU/ml 가 되었다.

甲狀腺機能亢進症 17例中 13例는 0.5 μU/ml 以下の 血中 h-TSH 値를 보여 測定可能値 以下에 屬하였으며, 나머지 4例도 1.0 μU/ml 以下の 値를 나타내었다. 소위 hypothalamic hypothyroidism 으로 의심되는 患者는

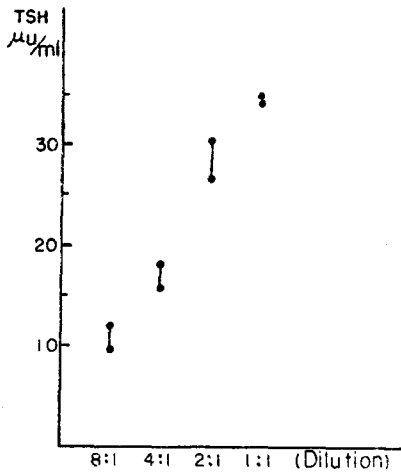


Fig. 4. Relationship between sample dilution and determined h-TSH concentration.

경험하지 못하였다.

甲狀腺機能低下症 8例에 對한 관찰은 Table 1과 같다. 즉 全例에서 血漿 TSH 值의 上昇을 볼 수 있었으며, 正常機能狀態와의 差異는 뚜렷하였다(Fig. 5). 그러나 甲狀腺機能亢進症과 正常과의 鑑別은 血漿 h-TSH의 測定만으로 不可能하였다.

Methimazole 治療에 依한 一過性 甲狀腺機能低下症의 1例:

患者는 43歲된 女性으로 1972年 7月 特徵인 甲狀腺機能亢進症의 症狀를 主訴로 서울大學 附屬病院 同位元素 診療室을 來訪하였다. 이때 24 hrs, RAI uptake; 60.1%, T₃ resin uptake.; 37.4% T₄; 17.0 μg/dl. BM R; +55%로도 甲狀腺機能亢進症과 附合하였고, 七月

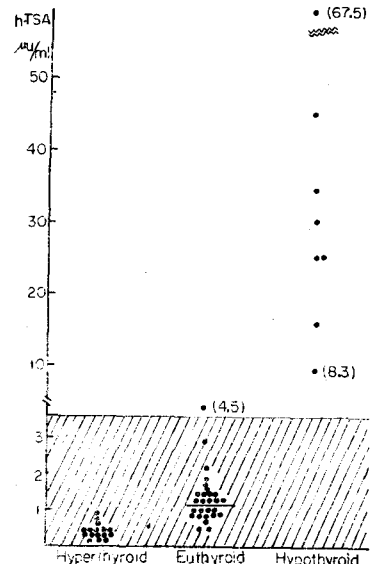


Fig. 5. Plasma h-TSH levels in various thyroid states. Shaded area is upper limit of Mean+3S.D. of normal.

八日 ¹³¹I 4 mCi를 경구 투여하여 치료하였다. 이후 20日 後부터 methimazole 20~30 mg/day를 使用하였으며, 10月 6日에는 15 mg을 使用하고 있었다. 患者의 全身狀態는 크게 好轉되어 있었으며, 反사의 지연, 추위에 대한 과민성, 또는 피부의 건조증 機能低下症의 症狀는 볼 수 없었으나, 血漿 TSH는 30 μU/ml로 上昇되어 있었다.

投藥中止 4日後 血漿 TSH는 6.5 μU/ml로 低下하였고 다시 10日 後에는 1.0 μU/ml로 나타났다. 이때 RAI uptake 62.4% T₃ resin uptake 34.2%, T₄ 9.8

Table 1. Plasma TSH levels in hypothyroidism

| Case | Age | Sex | Cause of hypothyroidism | 24 hrs RAI uptake(%) | B.R.R.(%) | T ₃ resin uptake(%) | T ₄ (μg/dl) | TSH (μU/ml) |
|--------|-----|-----|-------------------------|----------------------|-----------|--------------------------------|------------------------|-------------|
| C.Y.L. | 57 | F | idiopathic | 0.6 | -6 | 19.3 | 1.0 | 8.3 |
| S.K.S. | 50 | F | postirradiation | N.D. | N.D. | 21.2 | 4.0 | 25 |
| P.U.H. | 43 | F | idiopathic | N.D. | N.D. | 27.6 | 0.3 | 25 |
| J.J.S. | 48 | F | idiopathic | 0.6 | -20 | 23.9 | 5.6 | 45 |
| K.Y.J. | 47 | F | idiopathic | 1.9 | -28 | 17.1 | 1.0 | 67.5 |
| K.M.H. | 30 | F | postirradiation | N.D. | -13 | 21.4 | 2.8 | 34 |
| C.S.J. | 32 | F | postirradiation | N.D. | N.D. | 20.8 | 4.5 | 16 |
| A.S.H. | 30 | F | postirradiation | N.D. | N.D. | 20.0 | 0.2 | 30 |

μg/dl BMR +52%로 初期의 機能亢進상태와 유사한 所見을 보였으며, 患者도 機能亢進의 症狀을 다시 呼訴하였다.

이 예는 甲状腺機能低下症이 特徴적으로 나타나기 前에도 血漿 TSH의 上昇이 先行하여 上昇됨을 보여 주고 있으며, 血漿 TSH의 測定이 甲状腺機能亢進症의 治療經過를 관찰하는 좋은 手段이 될 수 있음을 보여 주었다.

V. 考 按

h-TSH의 放射免疫測定은 1963年 Condliffe¹⁹⁾에 의하여 高純度의 h-TSH가 만들어 지게 됨에 따라 같은 해에 Utiger¹⁵⁾등에 의해서 抗-h-TSH 抗體의 生産이 가능하여 저서, 곧 放射免疫測定이 開發되었다. 한편 Werner 등¹²⁾과 Pascasio 등¹⁴⁾은 bovine TSH에 對한 抗體를 만들고, 이 抗體는 사람의 TSH와 交叉反應을 일으킬 수 있어서, 血中 TSH를 測定할 수 있다고 하였으나, 그후 이런 事實은 否定되었고¹⁵⁾, bovine TSH에 對한 抗體가 人體에서의 h-TSH의 作用을 억제하는 효과가 있음은 인정되었으나, 그 感度는 h-TSH에 의한 것에 비해 수십배 이상 낮다고 하였다¹⁶⁾.

한편 luteinizing hormone 및 human chorionic gona-

dotropin과 h-TSH 사이에 交叉反應이 있음이 알려져 있으며, 著者들이 제공받은 抗體를 使用할때 이 반응을 억제하기 위하여 human chorionic gonadotropin을 反應液內에 첨가하여야 한다고 하였다¹⁶⁾. 그러나 著者들이 使用한 標指用 h-TSH는 Odell 등이 開發한 放射免疫測定法과 同一한 것으로 H-CG나 LH活性이 없었으므로, 反應에 依해 ¹²⁵I가 標指된 HCG나 LH가 같이 沈澱될 가능성은 없어서, 이에 따른 오류는 임신 말기등의에는 문제가 되지 않는다¹⁸⁾.

h-TSH에 對한 ¹²⁵I의 標指는 現實적으로 著者의 h-TSH 放射免疫測定의 限界과정이었으나, 著者들이 成長ホルモン에 對한 報告⁷⁾에서 詳述한 바와 같이 chloramine-T法에 의해 쉽게 시행할 수 있었다. 한편 ¹³¹I의 使用이 標指 TSH의 decay catastrophe나 다른 原因에 의한 變性이 적게 일어난다고 하였으며, Odell 등도 ¹³¹I를 추천하고 있으나 著者들은 오히려 ¹²⁵I를 使用하여 제작한 ¹²⁵I-TSH를 약 1個月까지 Sephadex G-75 column chromatography에 의해 다시 純粹化시켜 使用할 수 있어서 現實적으로 좋은 것으로 생각되었다.

현재까지 發表된 h-TSH의 放射免疫測定法은 모두 Condliffe의 h-TSH preparation을 使用하여 제조한 抗 h-TSH 血清을 利用한 것으로 著者들이 使用한 Odell 등이 發展시킨 方法과 大同小異하며, 그 測定感度も

Table 2. T.S.H. Concentration in blood (Unit/ml)²⁰⁾

| Method | Author | Euthyroid | Primary hypothyroidism | Hyperthyroidism |
|---|--|--|---|---|
| Colloid droplet | de Robertis (1948) del Conte and Goldenberg (1955) | 2.5×10 ⁻⁴ to 5×10 ⁻⁴ 5×10 ⁻⁵ to 5×10 ⁻⁴ | 5×10 ⁻² | low in 4 cases |
| Stasis tadpole | di George et al (1957) | Undetectable to 1×10 ⁻³ | | exophthalmos |
| ¹³¹ I uptake in mouse | Querido and Lameyer (1956) | 2×10 ⁴ to 1.3×10 ⁻³ | 1×10 ⁻¹ | |
| ¹³¹ I release in guinea-pig | Adams and Purves(1957) | 1.2×10 ⁻⁵ | 1×10 ⁻³ to 2.5×10 ⁻³ | delayed response |
| ¹³¹ I release in mice | McKenzie(1958) | 1.66×10 ⁻⁴ | 1.6×10 ⁻² to 6.4×10 ⁻² | delayed response. |
| ¹³¹ I discharge-in thyroid slice | Kirkham and Irvine(1963) | 1.3×10 ⁻⁴ | 1×10 ⁻⁵ to 1.7×10 ⁻⁴ | |
| Radioimmunoassay | Utiger(1965) Odell et al(1965) Odell et al(1967) Lemarchand-Veraud and Vannotti(1965) Mayberry et al (1971) Hershman and Pittman(1971) | ≤5×10 ⁻⁵ ≤3×10 ⁻⁵ ≤3×10 ⁻⁵ 3.6×10 ⁻⁵ 1.0×10 ⁻⁵ to 1.9×10 ⁻⁴ 3.9×10 ⁻⁵ | 6×10 ⁻⁵ to 2.3×10 ⁻³ 2.5×10 ⁻² 1.2×10 ⁻⁴ to 6.3×10 ⁻² 2.4×10 ⁻⁴ to 8×10 ⁻³ | undetectable undetectable <3×10 ⁻⁵ 1×10 ⁻⁵ to 1.19×10 ⁻⁴ |
| | Author | 1.1×10 ⁻⁵ (4.5×10 ⁻⁵) | 8.7×10 ⁻⁵ to 6.7×10 ⁻⁴ | ≤1.0×10 ⁻⁵ |

대개 1.0 $\mu\text{U/ml}$ 정도이며, 著者들의 成績도 이와 다를 바 없는 것이었다.

甲狀腺의 正常機能, 機能亢進症 및 機能低下症에서 血中 h-TSH 농도는 報告者와 方法에 따라 다르나, 이를 綜合하면 Table 2와 같다.

著者들의 成績은 Odell 등의 그것과 유사하며, 其他 放射免疫測定法으로 시행한 著者들의 成績과도 큰 차이를 나타내지 않았다.

Table 2에서 보는 바와 같이, 生物學的인 測定法에 의한 血中 TSH 値와 放射免疫測定法에 그것 사이에는 대개 큰 차이가 있다. 이 차이는 TSH 分子內의 鏈絡 活性를 나타내는 곳과 生物學的 活性를 나타내는 곳이 다르기 때문으로 해석되고 있으며²¹⁾, 뇌하수체 또는 혈청내에 TSH의 生物學的 活性를 증가시킬 수 있거나 또는 鏈絡학적 活性를 억제시킬 수 있는 어떤 물질이 있기 때문으로 의심되기도 한다. 著者들의 測定方法은 稀釋試驗으로 稀釋도와 測定値사이에 直線關係를 보여, 최소한 非特異的 反應이 測定値에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

血中の TSH 値가 增加되는 것은 原發性 甲狀腺機能低下症, 또는 放射性沃素, 抗甲狀腺劑 또는 手術에 의한 甲狀腺機能低下症과 심한 酸素결핍에 의한 正常機能의 endemic goiter²²⁾ 및 TSH를 生産하는 腦下垂體 또는 기타의 腫瘍등의 條件을 생각할 수 있다. 한편 Hashimoto 氏 甲狀腺炎에서도 血中 h-TSH는 上昇될 수 있으며, Mayberry 등²³⁾은 臨床的으로 正常機能狀態에 있는 甲狀腺機能亢進症의 治療經過中에도 上昇이 일어날 수 있다고 보고하였다. 또한 최근 Emerson 등²⁴⁾을 視床下部의 T.S.H. releasing factor의 非正常的 分泌에 의한 T.S.H. 分泌과다가 일어남을 보고하고 있다.

著者들은 8例의 甲狀腺機能低下症 全例에서 血中 TSH 値의 上昇을 관찰하였으며, 正常機能狀態와의 區別이 뚜렷하여 Mayberry²¹⁾ 등 및 Hershman 등이²⁵⁾ 주장한 바와 같이 이의 診斷에 좋은 試驗方法이 될 수 있음을 확인하였다. 著者의 8例中 T_3 resin uptake 및 T_4 値는 各各 2例 및 3例가 正常範圍에 속하였으므로, 이 우열은 쉽게 알아볼 수 있었다. 著者들이 경험한 1例의 甲狀腺機能亢進症患者 治療中 나타난 一過性 機能低下症의 診斷例은 Mayberry 등²³⁾의 報告와 一致하며, h-TSH의 測定이 治療經過를 觀察하는 좋은 手段이 될 것임을 암시하였다.

VI. 結 論

著者들은 美國 NIAMD에서 공급된 抗-h-TSH 抗

體와 純粹 h-TSH 및 HTS-A를 利用하여, Chloramine-T法에 따라 標指한 ^{125}I -h-TSH를 使用하여 h-TSH의 放射免疫測定을 시행하였다. 이 測定法의 測定感度は 약 1.0 $\mu\text{U/ml}$ 이었으며, 標指홀몬은 製造後 시간이 경과함에 따라 無機沃素로 파괴되어 遊離는 量이 增加하였다.

26例의 韓國人 正常 甲狀腺機能狀態의 成人에서 血漿內 h-TSH 値는 $1.1 \pm 0.83 \mu\text{U/ml}$ 을 나타내었고, 機能亢進症에서는 17例 全例가 1.0 $\mu\text{U/ml}$ 以下の 値를 나타내었다.

甲狀腺機能低下症 8例에서의 血漿 h-TSH는 크게 增加되어 있었으며, 이의 測定은 흔히 利用되는 T_3 resin uptake 및 血淸 T_4 値에 비해 診斷的 價値가 높았다. 또한 血漿 h-TSH의 測定은 甲狀腺 機能亢進症의 治療經過中 甲狀腺機能低下症의 發現을 알아내는 좋은 試驗法이 될 것으로 평가되었다.

<本 論文의 作成은 主로 美國 NIAMD 및 pituitary agency의 抗-TSH 抗體 및 純粹 h-TSH의 供給에 힘입어 이루어졌으며 HTS-A를 공급해준 英國 National Institute for Biologic standards, Mill Hill에 대해 깊이 감사하는 바이다. 또한 실험을 성공리에 進行시키게한 서울大學附屬病院 同位元素室의 徐壹澤君에게 깊은 사의를 표한다>

REFERENCES

- 1) Ontjes, D.A. and Ney, R.L.: *Tests of anterior pituitary function. Metabolism* 21:159, 1972.
- 2) I.N. Rosenberg: *Evaluation of the thyroid function. New Engl. J. Med.* 286:924, 1972.
- 3) Utiger, R.D.: *Thyrotrophin radioimmunoassay: another test of thyroid function. Ann. Intern. Med.* 74:627, 1971.
- 4) Yalow, R.S. and Berson, S.A.: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest.* 39:1157, 1960.
- 5) Kurata, K.: *The principles and the method of the radioimmunoassay. Kor. J. Nucl. Med.* 4:11, 1970.
- 6) 이홍규, 고창순, 이문호: 甲狀腺 機能亢進症에서의 經口的 糖負荷試驗時 血漿 Insulin의 變動. 大韓核醫學會 雜誌 제5권 1號. (65) 1971.
- 7) 이영우, 이홍규, 고창순, 이문호: 사람 成長홀몬의 방사면역측정에 관한 연구. 大韓核醫學會雜誌 제6권 1호. (17) 1972.

- 8) 성호경, 이장규, 이현식, 조석진: 임신이 血漿 Renin 活性的 反應에 미치는 영향. 제11次 大韓核醫學會 學術大會 抄錄集. 1972. p.15.
- 9) 김기호, 최영길, 김동집, 민병석, 전중휘: Radio-stereoassay에 의한 plasma cortisol의 측정. 第11次 大韓核醫學會 學術大會 抄錄集. 1972. p.15.
- 10) 이진오, 유건, 김정룡, 한심석, 이장규: 原發性 肝癌에 있어서 방사면역 分析法에 의한 血清 α -fetoprotein 定量 및 二重 擴散法에 의한 결과와의 比較. 第24次 대한내과학회 초록집. p.28. 1972.
- 11) Odell, W.D., Wilber, I.F. and Utiger, R.D.: Studies of thyrotrophin physiology by means of radioimmunoassay. *Rec. Prog. Horm. Res.* 23:47, 1967.
- 12) Greenwood, F.C., Hunter, W.M. and Glover, J.S.: The preparation of ^{131}I -labelled human growth hormone of high specific activity. *Biochem. J.* 89:114, 1963.
- 13) Werner, S.C., Seegal, B.C. and Osserman, E.F.: Immunologic and biologic characterization of antisera to beef thyrotrophin preparation. *J. Clin. Invest.* 40:92, 1961.
- 14) Pascasio, F.M., and Selenkow, H.A.: Immunologic and biologic properties of thyrotrophin antisera. *Endocrinology* 71:254, 1962.
- 15) Utiger, R.D., Odell, W.D. and Condliffe, P.G.: Immunologic studies of purified human and bovine thyrotrophin. *Endocrinology* 73:359, 1963.
- 16) Odell, W.D., Wilber, J.F. and Paul, W.E.: Radioimmunoassay of human thyrotrophin in human serum. *J. Clin. Endocr.* 25:1179, 1965.
- 17) Personal communication to Dr. Odell, W.D.
- 18) Odell, W.D., Rayford, P.L. and Ross, G.T.: Simplified, partially automated method for radioimmunoassay of human thyroid stimulating, growth, luteinizing and follicle stimulating hormones. *J. Lab. Clin. Med.* 70:973, 1967.
- 19) Condliffe, P.G.: Purification of human thyrotrophin. *Endocrinology* 72:893, 1963.
- 20) Condliffe, P.G. and Robbins, J.: Pituitary thyroid stimulating hormone and other thyroid stimulating substances. in "Hormones in Blood" 2nd ed. (eds) Gray, C.H. and Bacharach, A.L. Acad. Press. London. 1967.
- 21) Hershman, J.M.: Molecular heterogeneity of human thyrotrophin. in "Program of American Thyroid Association" 45th meeting, Chicago, Ill. Nov. 13, 1969, p.31.
- 22) Buttfeld, I.H., Hetzel, B.S. and Odell, W.D.: Effect of ionized oil on serum thyrotrophin determined by immunoassay in endemic goiter subjects. *J. Clin. Endocr.* 28:1664, 1968.
- 23) Mayberry, W.E., Gharib, H., Bilstad, J.M. and Sizemore, G.W.: Radioimmunoassay of human thyrotrophin: clinical value in patients with normal and abnormal thyroid function. *Ann. Intern. Med.* 74:471, 1971.
- 24) Emerson, C.H. and Utiger, R.D.: Hyperthyroidism and excessive thyrotrophin secretion. *New Engl. J. Med.* 287:328, 1972.
- 25) Hershman, J.M. and Pittman, J.A.: Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotrophin in man. *Ann. Intern. Med.* 74:481, 1971.