

# 甲狀腺刺戟 호르몬 分泌에 對한 Dopaminergic Control에 關한 研究

서울大學校 醫科大學 內科學敎室

金明德·李正相·高昌舜  
李文鎬·金應振

= Abstract =

## A Study on the Dopaminergic Control of T.S.H. Secretion

Myung Duk Kim, M.D. Jung Sang Lee, M.D., Chang-Soon Koh, M.D.,  
Munho Lee, M.D. and Eung Jin Kim, M.D.

Dept. of Int. Med., College of Med., Seoul National University

To elucidate the dopaminergic control of T.S.H. secretion, we analyzed the pattern of T.S.H. secretion in seven normal controls and nine primary hypothyroid subjects, before and after single or combined administration of specific dopaminergic receptor blocker, metoclopramide, and specific dopaminergic receptor stimulant, bromergocryptine(CB-154).

The results obtained were as follows:

- 1) There was a significant rise in T.S.H. levels after intravenous injection of metoclopramide (10mg) in hypothyroid subjects. But there was no significant rise in T.S.H. levels in normal controls. The T.S.H. response to metoclopramide varied considerably, being large in mild cases and small in severely hypothyroid subjects.
- 2) There was a significant fall in T.S.H. levels after oral administration of bromergocryptine (2mg) in hypothyroid subjects, but there was no significant fall in T.S.H. levels in normal controls.
- 3) There was no significant fluctuation in T.S.H. levels after combined administration of both metoclopramide and bromergocryptine.
- 4) There was no significant fluctuation in T.S.H. levels after intravenous injection of normal saline(2ml) in both hypothyroid and normal subjects.
- 5) There was no significant change in serum T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> after administration of metoclopramide and bromergocryptine respectively and serially.

These data support the fact that there is a dopaminergic control in the secretion of T.S.H. in the human.

### I. 緒 論

甲狀腺刺戟 호르몬의 分泌가 Triiodothyronine(T<sub>3</sub>) 과 Thyroxine(T<sub>4</sub>)에 의한 Negative Feedback 機轉<sup>1,2</sup> 과 視床下部로부터 分泌되는 TRH<sup>3-5</sup>에 의해서 調節 本 研究의 一部는 東亞製藥株式會社의 研究費로 이루어진 것임

된다는 事實은 이미 잘 알려져 있지만 神經內分泌學的인 調節機轉에 對해서는 아직 分明히 究明되지 못했다.

1974年 Miyai<sup>6</sup> 등은 選擇의 受容體로 Dopamine 受容體를 刺戟하는 Bromergocryptine(CB-154)<sup>7</sup>을 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에게 經口投與한 後 2時間부터 末梢血液에서 甲狀腺刺戟 호르몬이 顯著하게 減少하는 것을 觀察하였고, 그 이후 1977年 Scanlon<sup>8</sup> 등은 選擇的으로 Dopamine 受容體를 遮斷하는 Metoclopram-

ide<sup>9,10</sup>) (Mexolon)<sup>®</sup>를 正常人과 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에게 經口投與한 後 後者에게서는 30分부터 甲狀腺刺戟호르몬이 顯著하게 增加하였지만 前者에서는 전혀 變化가 없는 것을 觀察하였다. 著자들은 甲狀腺刺戟호르몬의 分泌가 Dopaminergic Control을 받는가를 究明하고자 正常人 및 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에게 Metoclopramide(Mexolon)<sup>®</sup>와 Bromergocryptine(CB-154)을 사용하여 甲狀腺刺戟호르몬 및 甲狀腺호르몬值의 變動을 觀察하여 몇가지 結果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

## II. 研究對象 및 方法

### 1. 研究對象

著자들은 1978年 4월부터 1978年 8月 사이에 서울大學校病院 內科에 來院하였던 原發性 甲狀腺機能低下症 患者 9名과 一般身體檢査 및 甲狀腺機能檢査上 전혀 異常이 發見되지 않은 醫科大學生 6名과 修練醫 1名 總 16名을 對象으로 하였다. 正常人 7名中 2名은 女子였고, 나머지 5名은 男子였으며, 이들의 平均年齡은 27歲(26~28歲)였다.

患者 9名은 모두 女子였으며 平均年齡은 39歲(23~46歲)로 이들中 4名은 比較的 重症이었고, 나머지 5名은 比較的 輕症의 原發性 甲狀腺機能低下症이었다 (Table 1 參照).

### 2. 研究方法

患者 및 正常人에서 모든 檢査는 午前 8時부터 午後 2時 사이에 空腹 및 臥位狀態에서 시행했고, 各各의 檢査사이에는 3日以上の 間격을 두었으며, 患者들에선 모든 治療를 5週以上 中斷한 後 시행했다. 採血한 靜脈血은 血清을 分離하여 -20°C에 保管하였다가 一時에 測定하였다. 血清 Thyroxine(T<sub>4</sub>)은 競合의 蛋白結合法 (Tetrasorb Kit, Abbott Laboratories)으로, 血清 Triiodothyronine(T<sub>3</sub>)은 放射免疫法(T<sub>3</sub>RIA Kit, Asherham, England)으로, 그리고 血清 甲狀腺刺戟호르몬은 二重抗體法(TSH RIA Kit, Daiichi Radioisotope Laboratories, Ltd.)으로 測定하였다.

#### 1) Metoclopramide 投與詳

午前 8時에 空腹臥位狀態에서 靜脈血을 7cc 採取한 後 即時 Metoclopramide 10mg(2cc)을 靜脈注射하고 20分, 60分, 120分에 各各 5cc씩 그리고 180分에는 靜脈血을 7cc 採取하여 Metoclopramide 投與前과 投與後 180分에 採血한 血液에선 甲狀腺刺戟호르몬과 Thyroxine 및 Triiodothyronine을 測定하였고, 20分, 60分 120分에 採血한 血液에선 甲狀腺刺戟호르몬만 測定하

Table 1. Case profile of hypothyroid and euthyroid subjects

Case No.	Age/ Sex	Diagnosis	T <sub>4</sub> (μg/dl)	T <sub>3</sub> RIA (ng/dl)	TSH (μg/dl)
1.	46F	P. I. H	2.2	30	260
2.	42F	R. I. H	3.9	45	220
3.	43F	P. I. H	1.8	20	215
4.	41F	R. I. H	4.1	35	165
5.	36F	P. I. H	6.7	70	33
6.	44F	P. I. H	5.9	60	47
7.	34F	P. I. H	5.2	48	25
8.	38F	R. I. H	5.7	55	55
9.	23F	P. I. H	6.8	75	30
10.	26M	Normal	11.5	128	2.0
11.	28F	Normal	8.5	92	6.9
12.	28M	Normal	8.4	118	4.3
13.	28M	Normal	13.1	107	1.4
14.	26M	Normal	11.5	131	3.8
15.	26M	Normal	9.5	100	2.9
16.	26M	Normal	10.0	110	4.8

P. I. H.; Primary Idiopathic Hypothyroidism.  
R. I. H.; Radioiodine Induced Hypothyroidism.

였다.

#### 2) 生理식염수 投與詳

午前 8時에 空腹臥位狀態에서 靜脈血을 7cc 採取하고 생리식염수 2cc를 Placebo로 投與한 後 60分, 120分에 各各 5cc씩, 180分에는 靜脈血을 7cc 採取하여, 생리식염수 投與前과 投與後 180分에 採血한 血液에선 甲狀腺刺戟호르몬과 Thyroxine 및 Triiodothyronine을 測定하였고, 60分과 120分에 採血한 血液에선 단지 甲狀腺刺戟호르몬만 測定하였다.

#### 3) Bromergocryptine(CB-154) 投與群

午前 8時에 空腹臥位狀態에서 靜脈血을 7cc 採取한 後 즉시 Bromergocryptine 2mg을 經口投致하고 120分, 240分에 各各 5cc씩 360分에는 靜脈血을 7cc 採取하여 Bromergocryptine 投與前과 投與後 360分에 採血한 血液에선 甲狀腺刺戟호르몬과 Thyroxine 및 Triiodothyronine을 測定하였고, 120分과 240分에 採血한 血液에선 단지 甲狀腺刺戟호르몬만 測定하였다.

#### 4) Bromergocryptine (CB-154)으로 前處置한 後 Metoclopramide 投與群

午前 8時에 空腹臥位狀態에서 靜脈血을 7cc 採取하고 즉시 Bromergocryptine 2mg을 經口投與한 後 120分에 靜脈血을 5cc 採取하고 즉시 Metoclopramide 10mg을 靜脈注射한 後 20分, 60分에 各各 5cc씩, 120

分에는 靜脈血을 7cc 採取하여 Bromergocryptine 投與  
前과 Metoclopramide 投與後 120분에 採取한 血液에선  
甲狀腺刺戟호르몬과 Thyroxine 및 Triiodothyronine  
을 測定하였고, Bromergocryptine 投與後 120분과  
Metoclopramide 投與後 20分 및 60분에 採血한 靜脈血  
에선 단지 甲狀腺刺戟호르몬만 測定하였다.

### III. 成 績

#### 1. Metoclopramide 投與群

1) 重症 原發性 甲狀腺機能低下症 (Table 2. Fig. 1)  
Metoclopramide 10mg (2cc)을 靜脈으로 投與하기 前  
과, 投與後 20分, 60分, 120分, 180分の 血清 甲狀腺  
刺戟호르몬의 平均値는 各各  $215 \pm 39 \mu\text{u/ml}$ ,  $258 \pm 41$   
 $\mu\text{u/ml}$ ,  $345 \pm 62 \mu\text{u/ml}$ ,  $340 \pm 71 \mu\text{u/ml}$ ,  $353 \pm 60 \mu\text{u/ml}$   
로 投與前 甲狀腺刺戟호르몬의 平均値에 比해 各各 統  
計學的으로 有意하게 增加하였다. ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ,  
 $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ )

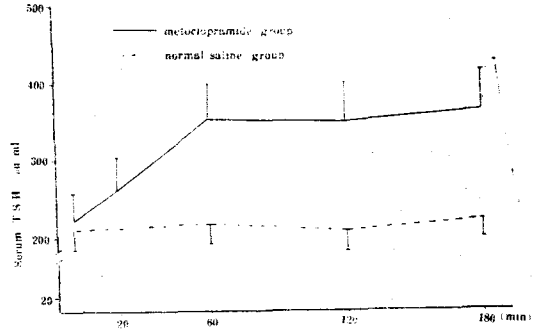
그러나 生理식염수 2cc 를 Placebo 로 投與한 群에서  
는 投與하기 前과 投與後 60分, 120分, 180分の 血清  
甲狀腺刺戟호르몬의 平均値가 各各  $204 \pm 43 \mu\text{u/ml}$ ,  
 $213 \pm 31 \mu\text{u/ml}$ ,  $205 \pm 52 \mu\text{u/ml}$ ,  $215 \pm 36 \mu\text{u/ml}$  로 投與

**Table 2.** T. S. H. response to metoclopramide and normal saline in severe hypothyroid subjects

1) Metoclopramide group. unit: $\mu\text{u/ml}$					
Case No.	Time (min)				
	0	20	60	120	180
1.	260	310	430	420	430
2.	220	260	350	380	370
3.	215	250	310	280	300
4.	165	210	290	280	310
Mean $\pm$ S. D	$215 \pm 39$	$258 \pm 41$	$345 \pm 62$	$340 \pm 71$	$353 \pm 60$

2) Normal Saline group unit: $\mu\text{u/ml}$				
Case No.	Time (min)			
	0	60	120	180
1	240	210	280	240
2	230	240	235	250
3	200	230	180	210
4	145	170	125	163
Mean $\pm$ S. D	$204 \pm 43$	$213 \pm 31$	$205 \pm 52$	$215 \pm 36$



**Fig. 1.** T. S. H. response to metoclopramide and normal saline in severe hypothyroid subjects.

前 甲狀腺刺戟호르몬의 平均値에 比해 統計學的으로 有  
意한 變化를 觀察할 수 없었다. ( $P > 0.1$ ,  $P > 0.1$ ,  $P >$   
 $0.1$ )

또한 Metoclopramide 를 投與하던 날과 생리식염수  
를 投與하던 날의 基底甲狀腺刺戟호르몬의 平均値사이  
에는 統計學的으로 有意한 差가 없었다. ( $P > 0.1$ )

#### 2) 輕症 原發性 甲狀腺機能低下症 (Table 3. Fig. 2)

**Table 3.** T. S. H. response to metoclopramide and normal saline in mild hypothyroid subjects

1) Metoclopramide group. unit: $\mu\text{u/ml}$					
Case No.	Time (min)				
	0	20	60	120	180
5.	33	50	72	65	70
6.	47	70	90	85	90
7.	25	45	50	55	55
8.	55	70	95	100	105
9.	30	58	60	65	55
Mean $\pm$ S. D	$38 \pm 13$	$59 \pm 11$	$73 \pm 19$	$76 \pm 18$	$75 \pm 22$

2) Normal Saline group unit: $\mu\text{u/ml}$				
Case No.	Time (min)			
	0	60	120	180
5	35	36	24	31
6	44	48	44	63
7	24	27	21	29
8	65	50	70	50
9	38	32	55	39
Mean $\pm$ S. D	$42 \pm 15$	$39 \pm 10$	$43 \pm 21$	$42 \pm 14$

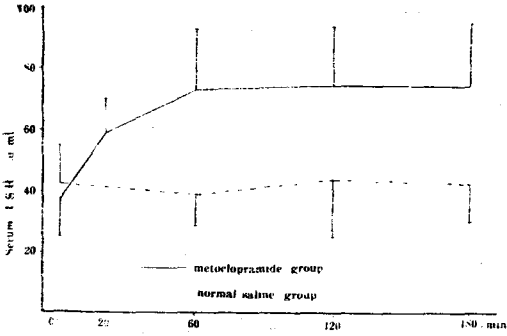


Fig. 2. T.S.H. response to metoclopramide and normal saline in mild hypothyroid subjects.

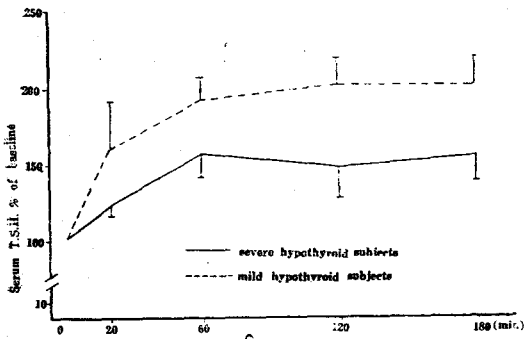


Fig. 3. Comparison of T.S.H. responses to metoclopramide between mild and severe hypothyroid subjects.

Metoclopramide 10mg(2cc)을 靜脈으로 投與하기 前과 投與後 20分, 60分, 120分, 180分의 血清 甲狀腺刺戟호르몬의 平均値는 各各  $38 \pm 13 \mu u/ml$ ,  $59 \pm 11 \mu u/ml$ ,  $73 \pm 19 \mu u/ml$ ,  $76 \pm 18 \mu u/ml$ ,  $75 \pm 22 \mu u/ml$ 로 投與前 甲狀腺刺戟호르몬의 平均値에 比해 各各 統計學的으로 有意하게 增加하였다. ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ )

그러나 생리식염수 2cc를 Placebo로 投與한 群에서는 投與前과 投與後 60分, 120分, 180分의 血清 甲狀腺刺戟호르몬의 平均値가 各各  $42 \pm 15 \mu u/ml$ ,  $39 \pm 10 \mu u/ml$ ,  $43 \pm 21 \mu u/ml$ ,  $42 \pm 14 \mu u/ml$ 로 投與前 甲狀腺刺戟호르몬의 平均値에 比해 各各 統計學的으로 有意한 變化를 觀察할 수 없었다. ( $P > 0.1$ ,  $P > 0.1$ ,  $P > 0.1$ )

또한 Metoclopramide를 投與하던 날과 생리식염수를 投與하던 날의 基底甲狀腺刺戟호르몬의 平均値 사이에는 統計學的으로 有意한 差가 없었다. ( $P > 0.1$ )

3) 正常人 (Table 4. Fig. 4)

Table 4. T.S.H. response to metoclopramide and normal saline in euthyroid subjects

1) Metoclopramide group		unit: $\mu u/ml$				
Case No.	Time (min)					
	0	20	60	120	180	
10.	2.0	1.8	2.0	2.3	1.7	
11.	6.9	5.6	8.0	6.0	5.4	
12.	4.3	3.1	5.2	3.0	3.0	
13.	1.4	2.3	1.0	1.9	2.0	
14.	3.8	5.0	4.8	5.2	2.3	
15.	2.9	2.2	2.6	2.4	2.7	
16.	4.8	5.4	4.1	5.6	5.4	
Mean $\pm$ S.D	3.7 $\pm$ 1.9	3.6 $\pm$ 1.7	4.0 $\pm$ 2.4	3.8 $\pm$ 1.8	3.3 $\pm$ 1.5	

2) Normal Saline group		unit: $\mu u/ml$			
Case No.	Time (min)				
	0	60	120	180	
10.	2.3	2.1	1.9	1.9	
11.	6.2	5.6	5.4	5.2	
12.	3.8	5.0	4.0	4.4	
13.	1.8	2.0	1.5	1.9	
14.	4.2	3.8	4.5	4.3	
15.	2.5	2.4	2.2	3.0	
16.	3.8	4.7	4.2	4.8	
Mean $\pm$ S.D	3.5 $\pm$ 1.4	3.7 $\pm$ 1.5	3.4 $\pm$ 1.5	3.6 $\pm$ 1.3	

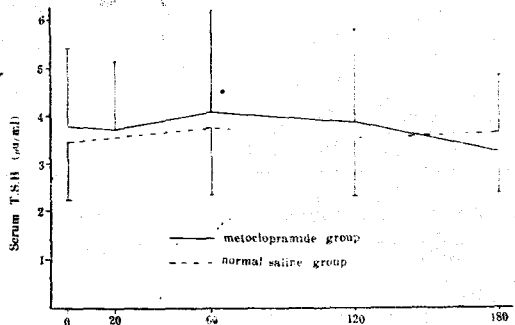


Fig. 4. T.S.H. responses to metoclopramide and normal saline in euthyroid subjects.

Metoclopramide 10mg(2cc)을 靜脈으로 投與하기 前과 投與後 20分, 60分, 120分, 180分의 血清 甲狀腺刺戟호르몬의 平均値는 各各  $3.7 \pm 1.9 \mu u/ml$ ,  $3.6 \pm 1.7$

$\mu\text{u/ml}$ ,  $4.0 \pm 2.3 \mu\text{u/ml}$ ,  $3.8 \pm 1.8 \mu\text{u/ml}$ ,  $3.3 \pm 1.5 \mu\text{u/ml}$  로 投與前 甲狀腺刺戟 호르몬의 平均値에 比해 各各 統計學的으로 有意한 變化가 없었으며 ( $P > 0.1$ ,  $P > 0.1$ ,  $P > 0.1$ ,  $P > 0.1$ ), 생 리 식 염 수 2cc 를 Placebo 로 投與했을 때는 投與하기 前과 投與後 60分, 120分, 180分의 血清 甲狀腺刺戟 호르몬의 平均値가 各各  $3.5 \pm 1.4 \mu\text{u/ml}$ ,  $3.7 \pm 1.5 \mu\text{u/ml}$ ,  $3.4 \pm 1.5 \mu\text{u/ml}$ ,  $3.6 \pm 1.3 \mu\text{u/ml}$  로 投與前 甲狀腺刺戟 호르몬의 平均値에 比해 各各 統計學的으로 有意한 變化가 없었다. ( $P > 0.1$ ,  $P > 0.1$ ,  $P > 0.1$ )

또한 Metoclopramide 를 投與하던 날과 생 리 식 염 수 를 投與하던 날의 基低 甲狀腺刺戟 호르몬의 平均値 사이 에는 統計學的으로 有意한 差가 없었다. ( $P > 0.1$ )

4) 甲狀腺機能低下症 患者들에게 Metoclopramide 를 靜脈으로 投與한 後의 甲狀腺刺戟 호르몬의 增加는 重症보다 輕症에서 훨씬 顯著했다. (Fig. 3) 各各의 患者 들에서 Metoclopramide 를 投與한 後 最高로 增加한 甲狀腺刺戟 호르몬値를 基低値에 對한 百分率로 表示했 을 경우, 그들의 基低 Triiodothyronine 値 ( $r = +0.71$ ,  $P < 0.02$ , Fig. 5) 및 基低 Thyroxine 値 ( $r = +0.89$ ,  $P < 0.001$  Fig. 6)와 各各 統計學的으로 有意한 陽의 相 關關係를 나타냈다.

2. Brmergocryptine (CB-154) 投與群 (Table 5, Fig. 7)

Bromergocryptine 을 投與한 後 末梢血液에서의 甲

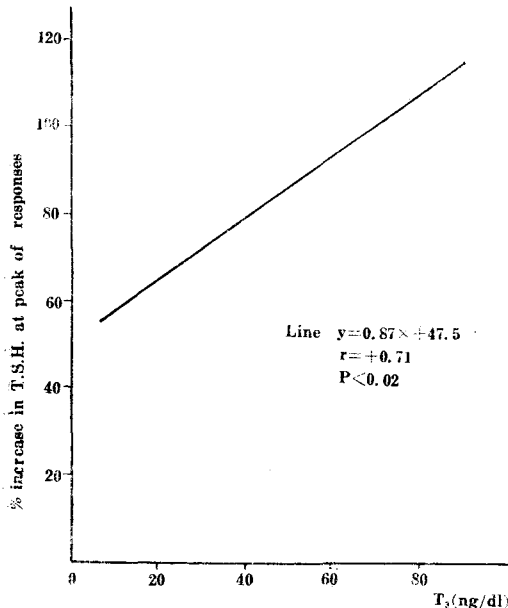


Fig. 5. Peak T.S.H. values as % response over basal values against  $T_3$  values.

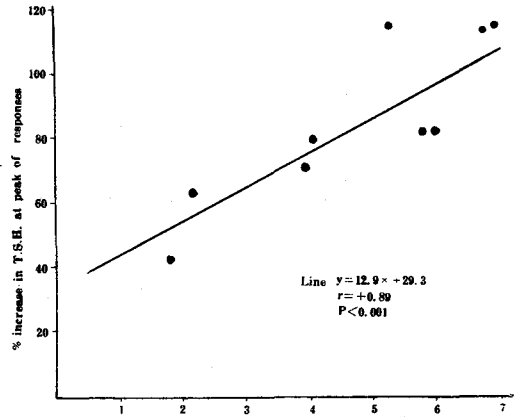


Fig. 6. Peak T.S.H. values as % response over basal values against  $T_4$  values.

Table 5. T.S.H. response to bromergocriptine in hypothyroid and euthyroid subjects.

Case No.	unit: $\mu\text{u/ml}$			
	Time (min)	0	120	240
1.	240(100)	200( 83)	200( 83)	145( 60)
2.	225(100)	195( 87)	135( 60)	178( 79)
5.	36(100)	23( 64)	15( 42)	13( 36)
6.	48(100)	24( 50)	11( 23)	12.5( 26)
7.	27(100)	20( 74)	10( 37)	10( 37)
10.	1.8(100)	2.0(111)	2.2(122)	2.0(111)
11.	6.5(100)	7.0(108)	5.6( 86)	6.8(105)
12.	4.5(100)	3.1( 69)	4.8(107)	5.0(111)
13.	2.0(100)	2.2(100)	1.6( 80)	2.1(105)
14.	4.4(100)	4.9(111)	3.8( 86)	4.4(100)

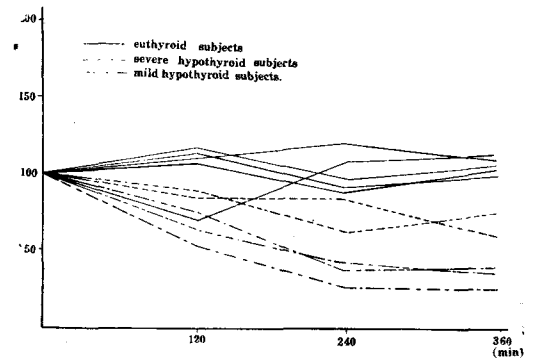


Fig. 7. T.S.H. response to bromergocryptine in hypothyroid and euthyroid subjects.

狀腺刺戟 호르몬의 變化는 原發生 甲狀腺機能低下症 患者들에서는 投與後 120分에 5例 모두에서 顯著하게 減

**Table 6.** T. S. H. response to bromergocryptine plus metoclopramide in hypothyroid and euthyroid subjects

Case No.	Time				
	-120*	0**	20	60	120
1.	250 (100)	220 (88)	240 (96)	260 (104)	240 (96)
2.	22 (100)	170 (77)	200 (91)	200 (91)	210 (96)
5.	28 (100)	20 (71)	23.5 (84)	29 (104)	40 (143)
6.	45 (100)	48 (107)	44 (98)	62 (138)	58 (129)
7.	30 (100)	22 (73)	24 (80)	44 (147)	42 (152)
10.	2.4 (100)	2.3 (96)	2.3 (96)	3.0 (125)	2.8 (117)
11.	6.3 (100)	5.9 (94)	5.2 (83)	6.4 (102)	5.0 (79)
12.	4.1 (100)	4.0 (98)	5.2 (127)	3.0 (73)	4.5 (110)
13.	1.7 (100)	1.9 (112)	2.3 (135)	2.0 (118)	2.5 (147)
14.	4.0 (100)	3.7 (93)	4.5 (113)	3.6 (90)	4.4 (100)

\* Bromergocryptine was administered per os.  
 \*\* Metoclopramide was injected intravenously.

少, 240分 및 360分까지 계속 減少했으며 重症보다 輕症에서 훨씬 顯著하게 減少했다. 그러나 正常人에서는 1(Case 12)例를 제외하고 4例 모두에서 뚜렷한 減少를 보이지 않았다.

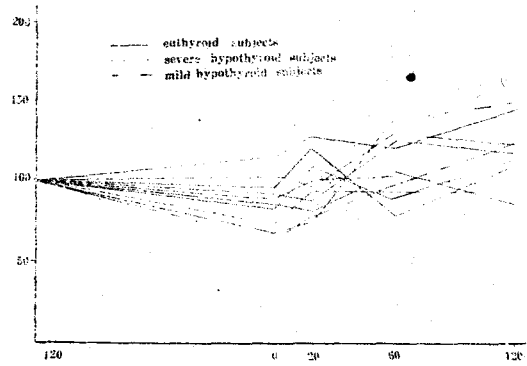
3. Bromergocryptine (CB-154)으로 前處置한 後 Metoclopramide 投與群(Table 6. Fig. 8).

**Table 7.** Serum T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> changes before and after administration of various drugs

1) T <sub>3</sub> change	Mean±S. D.(unit:ng/dl)				
	Basal	Metoclopramide	Bromergocryptine	Bromergocryptine plus Metoclopramide	Normal Saline
Hypothyroidism	49±18	53±13	51±13	46±10	47±17
Normal Control	112±14	108±19	119±20	107±24	115±15

2) T <sub>4</sub> change	Mean±S. D.(unit:µg/dl)				
	Basal	Metoclopramide	Bromergocryptine	Bromergocryptine plus Metoclopramide	Normal Saline
Hypothyroidism	4.7±1.8	4.5±1.4	5.0±2.0	4.8±1.6	4.9±1.3
Normal Control	10.4±1.7	11.1±2.2	10.7±2.5	9.8±2.0	10.6±1.9



**Fig. 8.** T. S. H. response to bromergocryptine plus metoclopramide in hypo- and euthyroid subjects.

原發生 甲狀腺機能低下症 患者들에서는 Bromergocryptine을 投與한 後 120분에 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬이 減少했으며, Metoclopramide를 投與한 後에 약간 增加하는 추세를 보였으나 Metoclopramide를 단독으로 投與했을 때와 같은 顯著的 增加는 보이지 않았고, 正常人들에서는 Bromergocryptine 및 Metoclopramide를 投與했을 때 뚜렷한 增加나 減少를 보이지 않았다.

4. 血中 Triiodothyronine(T<sub>3</sub>) 및 Thyroxine(T<sub>4</sub>) 値의 變化(Table 7).

Metoclopramide와 Bromergocryptine을 各各 或은 함께 投與했을 때와 생리식염수를 投與했을 때 血中 Triiodothyronine 및 Thyroxine 値는 各各의 基低值들에 比해 統計學的으로 有意한 增加나 減少를 보이지 않았다.

#### IV. 考 按

最近 各種 腦下垂體호르몬에 對한 神經內分泌學的인 調節機轉에 關해서 많은 研究가 進行되고 있으며 特히 成長호르몬<sup>12~17)</sup>과 乳汁分泌호르몬<sup>18)~20)</sup>의 경우는 Dopaminergic Control 을 받는 것이 確實해졌다. 甲狀腺刺戟호르몬은 아직 分明히 究明되지는 않았지만 이것도 역시 Dopaminergic Control 을 받을 것으로 생각된다. 이러한 研究는 대부분 選擇의 由로 Dopamine 受容體를 遮斷하거나 或은 刺戟시키는 藥劑들을 사용하여 시행되었으며, 前者에 속하는 代表的인 것들로는 Metoclopramide (Mexolon<sup>®</sup>)와 Pimozide 등이며, 後者에 속하는 것들로는 L-dopa, Dopamine, Bromergocryptine (CB-154) 등이 있다.

Stephen<sup>21)</sup> (1972) 등은 L-dopa 로 治療를 받던 Parkinson 病 患者들과 받지 않던 患者들에게 TRH 를 投與한 後 甲狀腺刺戟호르몬을 末梢血液에서 測定하였던바 前者에선 甲狀腺刺戟호르몬의 增加가 없었던데 비해 後者에선 顯著하게 增加하는 것을 觀察하였고, Collu<sup>22)</sup> (1975) 등은 Pimozide 를 正常人에게 投與한 後 甲狀腺刺戟호르몬이 增加하는 것을 觀察하였으며, Besses<sup>23)</sup> (1975) 등은 正常人들에게 Dopamine 을 靜脈注射하면서 TRH 를 投與했을 때 甲狀腺刺戟호르몬의 增加가 두드러지게 減少하는 것을 觀察했다. 또한 Miyai<sup>6)</sup> (1974) 등은 Bromergocryptine (CB-154) 을 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에게 經口投與한 後 2時間부터 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬이 현저하게 減少하는 것을 報告하였고, Scanlon<sup>8)</sup> (1977) 등은 Metoclopramide 를 正常人과 甲狀腺機能低下症 患者들에게 投與한 後 後者에서는 30분부터 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬이 顯著하게 增加하였지만, 前者에서는 전혀 變化가 없었던 것을 觀察하였으며, 이렇게 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에서 Dopamine 受容體를 選擇의 由로 遮斷하는 Metoclopramide 를 投與했을 때 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬이 增加하는 것은 自然的으로 일어나는 生理的 變化가 아니고 人間에게 甲狀腺刺戟호르몬의 分泌를 調節하는 Dopaminergic Control 이 分泌를 抑制하는 方向으로 作用하고 있기 때문이며, 한편 正常人에서 增加되지 않았던 것은 血液속에 Thyroxine (T<sub>4</sub>)과 Triiodothyronine (T<sub>3</sub>)의 농도가 높으므로 Negative Feedback 機轉에 의해서 甲狀腺刺戟호르몬의 分泌가 抑制되었기 때문이라고 했으며, 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에서 Metoclopramide에 의한 甲狀腺刺戟호르몬의 分泌정도는 末梢血液속의 Thyroxine (T<sub>4</sub>)과 Triiodothyronine (T<sub>3</sub>)의 농도와 정비례한다고 주장하였다.

Delitala<sup>24)</sup> (1977)는 正常人 5명과 原發性 甲狀腺機能低下症 患者 5명에게 Dopamine 을 靜脈注射한 後 正常人 및 患者 모두에서 60분부터 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬이 減少하였고, Metoclopramide 로 前處置한 경우에는 전혀 이러한 감소가 보이지 않았으며, 단순히 5% 포도당용액만 注射하였을 때도 전혀 變化가 없는 것을 觀察했다. 반면 Shaw<sup>25)</sup> (1977) 등은 重症 Parkinson 病 患者 9명에게 Bromergocryptine (CB-154) 을 投與한 後 TRH 를 投與한 結果 部分的으로는 甲狀腺刺戟호르몬의 分泌가 減少되었지만 統計學的인 意義는 없었으며, 腦下垂體와 視床下部에서의 甲狀腺刺戟호르몬에 對한 Dopaminergic Control 은 무시할만한 것이라고 主張하였다.

甲狀腺刺戟호르몬의 分泌에 影響을 미치는 因子들中에서 첫째는 Triiodothyronine 과 Thyroxine 에 의한 Negative Feedback 機轉<sup>17~22)</sup>이며, 가장 強力한 因子이다. Apostolos<sup>26)</sup> 등에 의하면 長期間 甲狀腺호르몬 製劑로 治療를 받던 患者들은 腦下垂體에서 甲狀腺刺戟호르몬을 分泌하는 機能이 抑制되어 있고 投藥을 中斷한 後 대개 2週내지 5週가 지나면 原狀態로 돌아온다고 報告했으며, 著者들의 경우에서도 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에게 治療를 5週이상 中斷한 後 모든 檢査를 施行했다.

둘째는 TRH이며, 生理的으로 視床下部에서 分泌되는 것 뿐만 아니라 生合成된 TRH<sup>3-5)</sup>도 역시 甲狀腺刺戟호르몬의 分泌에 強한 影響을 미친다.

셋째는 低溫에 露出되었을 때이며, Fisher와 Odell<sup>27)</sup> (1969)에 의하면 出生 직후에 甲狀腺刺戟호르몬이 上昇되며, 또한 出生後 3時間내지 4時間이 지난 後에 低溫에 露出되었을 때도 甲狀腺刺戟호르몬이 上昇한다고 報告하였고, Wilber와 Baum<sup>28)</sup> (1970)은 低溫에서 心臟手術을 받은 1個月에서 13個月된 7명의 新生兒들 中에서 6명에서 甲狀腺刺戟호르몬이 上昇하는 것을 觀察했다.

넷째로는 抗甲狀腺劑이며, 이것은 末梢血液에서 Thyroxine 과 Triiodothyronine 을 減少시키므로 次發적으로 腦下垂體에서 甲狀腺刺戟호르몬의 分泌가 促進된다. 그의 Adams와 Maloof<sup>29)</sup> (1970) 등에 의하면 Estrogen은 投與後 24時間내지 36時間에 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬을 3배에서 10배까지 增加시켰다고 報告하고 있다. 甲狀腺機能低下症이 最初로 記述되었을 때는 "All or None" Phenomenon으로 생각되었으나, 最近에는 여러가지 診斷方法이 發展됨에 따라 "graded" Phenomenon이라는 것이 밝혀졌다.

Evered<sup>30)</sup> (1973) 등은 原發性 甲狀腺機能低下症을 臨床症狀 및 血清 甲狀腺刺戟호르몬의 농도와 血液속의 抗甲狀腺抗體의 有無에 따라 顯性 甲狀腺機能低下症

輕症 甲狀腺機能低下症, 潛在性 甲狀腺機能低下症 및 自家免疫性 疾患등의 4等級으로 나누었으며, 著者들의 경우에서는 9명의 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들中 4名은 顯性 甲狀腺機能低下症이 있고 나머지 5名은 輕症 甲狀腺機能低下症 이었다.

著者들은 이들을 各各 重症 및 輕症 甲狀腺機能低下症으로 命名하여 分類하였고, Metoclopramide를 投與했을때 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에 있어서는 投與後 20분에 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬이 統計學的으로 有意하게 增加되어 나타났고, 60분까지 계속 增加되다가 그 이후부터는 180분까지 別 變化없이 增加된 狀態가 유지되었으며, 重症보다 輕症에서 더욱 顯著하게 增加되어 나타났다. 반면 正常人들에서는 甲狀腺機能低下症 患者들에서와는 달리 뚜렷한 增加나 減少를 보이지 않았다.

또한 甲狀腺機能低下症 患者들에서 Metoclopramide를 投與한 後 最高로 增加한 甲狀腺刺戟호르몬值를 基底值에對한 百分率로 表示했을 경우 그들의 基底 Thyroxine值 및 基底 Triiodothyronine值와는 各各 統計學的으로 有意한 陽의 相關關係를 나타냈다. 한편 正常人에서 Metoclopramide投與後에 甲狀腺刺戟호르몬의 增加가 나타나지 않았던 것은 Scanlon 등이 說明하는 바와 마찬가지로 末梢血液에서 Thyroxine과 Triiodothyronine 이 높으므로 이것들에 의한 Negative Feedback 機轉으로 分泌가 抑制된 것으로 생각되며, Bromergocryptine을 投與한 경우 甲狀腺機能低下症 患者 5例 모두에서 投與後 120분에 甲狀腺刺戟호르몬이 末梢血液에서 顯著하게 減少했고, 240분 및 360분까지 계속 減少했으며, 重症보다 輕症에서 더욱 현저하게 減少했다. 그러나 正常人에서는 1例(Case 12)를 제외하고 4例에서 모두 뚜렷한 增加나 減少를 나타나지 않았고, Bromergocryptine으로 前處置를 한 後 Metoclopramide를 投與했을 때는 甲狀腺機能低下症 患者들에서는 Bromergocryptine을 投與한 後 120분에 末梢血液에서 甲狀腺刺戟 호르몬이 減少했고 Metoclopramide를 投與한 後에 약간 增加하는 추세를 보였으나, Metoclopramide를 단독으로 投與했을 때와 같은 현저한 增加는 나타나지 않았으며, 正常人에서는 Bromergocryptine 및 Metoclopramide를 投與했을 때 뚜렷한 增加나 減少를 보이지 않았다. 한편 Metoclopramide와 Bromergocryptine을 各各 或은 함께 投與했을 때와 생리식염수를 投與했을 때 正常人 및 甲狀腺機能低下症 患者들에서 Triiodothyronine值와 Thyroxine 値는 各各의 基充值들에 비해 統計學的으로 有意한 增加나 減少를 보이지 않았다.

이상의 成績을 綜合해보면, 甲狀腺刺戟호르몬의 分泌가 Dopaminergic Control을 받는다는 事實을 알 수

있었으나, 研究對象이 적으므로 이에 대해서는 앞으로 더 많은 研究와 追試가 있어야 하겠다.

### V. 結 論

1978年 4月부터 1978年 8月사이에 서울大學校病院 內科에 來院하였던 原發性 甲狀腺機能低下症 患者 9名과 一般身體檢査 및 甲狀腺機能檢査上 전혀 異常이 發見되지 않은 醫科大學生 6名과 修練醫 1名 總 16名을 對象으로 Dopamine 受容體를 選擇的으로 遮斷하는 Metoclopramide와 Dopamine 受容體를 選擇的으로 刺戟하는 Bromergocryptine(CB-154)을 各各 或은 함께 投與해서 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. Metoclopramide(Moxolon®) 10mg을 靜脈으로 注射했을때 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에서는 投與後 20분에 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬이 統計學的으로 有意하게 增加되었으며, 60분에도 계속 增加되었다. 그 이후 180분까지 계속 增加된 狀態를 維持했으며, 重症보다 輕症에서 더욱 顯著하게 增加되어 나타났다. 그러나 正常人에서는 이러한 增加가 나타나지 않았다.

2. Bromergocryptine(CB-154)을 2mg 輕口投與했을 때 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에서는 投與後 120분에 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬이 顯著하게 減少되었고, 240분 및 360분까지 계속 減少되었으며, 重症보다 輕症에서 더욱 顯著하게 減少되어 나타났다.

그러나 正常人에서는 이러한 減少가 나타나지 않았다.

3. Bromergocryptine(CB-154) 2mg을 輕口投與한 後 120분에 Metoclopramide (Mexolon®) 10mg을 靜脈 注射했을 때 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들에서는 Bromergocryptine을 投與한 後 120분에 末梢血液에서 甲狀腺刺戟호르몬이 減少했으며, Metoclopramide를 投與한 後에 약간 增加하는 추세를 보였으나, Metoclopramide를 단독으로 投與했을 때와 같은 顯著한 增加는 나타나지 않았으며, 正常人들에서는 Bromergocryptine 및 Metoclopramide를 投與했을 때 뚜렷한 增加나 減少는 보이지 않았다.

4. 생리식염수 2mL를 靜脈注射했을 때 原發性 甲狀腺機能低下症 患者들 및 正常人들에서 甲狀腺刺戟호르몬이 末梢血液에서 뚜렷한 增加 내지 減少는 보이지 않았다.

5. Metoclopramide와 Bromergocryptine을 各各 或은 함께 投與했을 때 및 생리식염수를 投與했을 때 血中 Triiodothyronine 및 Thyroxine 値는 各各의 基底值들에 비해 統計學的으로 有意한 增加나 減少를 보이지



않았다.

이상의 結果에서 甲狀腺刺戟 호르몬의 分泌가 Dopaminergic Control을 받는다는 事實을 알 수 있었다. 本 研究를 實施함에 있어 物心兩面으로 협조해주시는 東亞 製藥에 謝意를 표하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Vale, W., Burgus, R., Guillemin, R.: *Competition between thyroxine and TRF at the pituitary level in the release of TSH. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 125:210, 1967.
- 2) Chopora, I.J., Solomon, D.H. and Guadalupe N. Chua Teco: *Thyroxine: Just a Prohormone or a Hormone Too? J. Clin. Endocr. Metab.*, 36:1050, 1973.
- 3) Bowers, C.Y., Schally, A.V., Schalch, D.S., Gual, C., Kastin, A.J., Folkers, K.: *Activity and specificity of synthetic thyrotropin releasing factor on plasma thyrotropin levels in man. J. Clin. Endocr. Metab.*, 31:109, 1970.
- 4) Fleischer, N., Burgus, R., Vale, W., Dunn, T. and Guillemin, R.: *Preliminary observations on the effect of synthetic thyrotropin releasing factor on plasma thyrotropin levels in man. J. Clin. Endocr. Metab.*, 31:109, 1970.
- 5) Hall, R., Amos, J., Garry, R., Buxton, R.L.: *Thyroid stimulating hormone response to synthetic thyrotropin releasing hormone in man. Br. Med. J.*, 2:274, 1970.
- 6) Miyai, K., Onish, T., Hosokawa, M., Ishibash, K., Kumahara, Y.: *Inhibitor of thyrotropin and prolactin secretion in primary hypothyroidism by 2-br-alpha-ergocryptine. J. Clin. Endocr. Metab.*, 40:30, 1975.
- 7) Corrodi, H., Fuxe K., Kokfelt, T., Lidbrink, P. & Umgerstedt, U.: *Effect of ergot drugs on central catecholamine neurones: evidence for a stimulation of central dopamine neurones: J. Pharm. Pharmac.* 25:409, 1973.
- 8) Scanlon, M.F., Weightman, D.R., Mora, B., Heath, M., Shale, D.J., Snow M.H.: *Evidence for dopaminergic control of thyrotropin secretion in man. Lancet*, 84:421, 1977.
- 9) Jenner, P., Marsden, C.D., Peringer E.: *Behavioural and biochemical evidence for cerebral dopamine receptor blockade by metoclopramide in rodents. J. Pharm. Pharmac.*, 27:275, 1975.
- 10) Jacoby, H.I. and Brodie, D.A.: *Gastrointestinal actions of metoclopramide. Gastroenterology*, 52:676, 1967.
- 11) Odell, W.D., Wilber, I.F. and Utiger, R.D.: *Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. Rec. Prog. Horm. Res.*, 28:47, 1967.
- 12) Boyd, A.E., III, Harold E. Lebovitz, and John B. Pfeifer: *Stimulation of human growth hormone secretion by L-dopa. N.E.J.M.*, 283:1425, 1970.
- 13) Eddy, R.L., Hones, A.L., Chakmakjian Z.H. and Silverthorne M.C.: *Effect of levodopa(L-dopa) on human hypophyseal trophic hormone release. J. Clin. Endocr. Meta.*, 33:709, 1971.
- 14) Mins, R.B., Stein, R.B. and Bethuen J.E.: *The effect of a single dose of L-dopa on pituitary hormones in acromegaly. J. Clin. Endocr. Metab.*, 37:34, 1973.
- 15) Chiodini, P.G., Liuzzi, A., Botalla, L., Cremascoli G. and Silbestri F.: *Inhibitory effects of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. J. Clin. Endocr. Metab.*, 38:200, 1974.
- 16) Liuzzi A., Chiodini, P.G., Botalla, L., Cremascoli, G. Müller E.E. and Silbestri F.: *Decreased plasma growth hormone levels in acromegalics following CB-154(2-Br-Ergocryptine) administration. J. Clin. Endocr. Metab.*, 38:910, 1974.
- 17) Klaus Johansen: *Glucose-suppressible growth hormone release after L-dopa administration to normal subjects. Metabolism*. 22:773, 1973.
- 18) Lutterback, P.M., Pryor, J.S., Varga, L., Wernner R.: *Treatment of nonpuerperal galactorrhoea with an ergot alkaloid. Br. Med. J.*, 3:228, 1971.
- 19) Varga, L., Lutterback, P.M., Pryor, J.S., Wernner, R. and Erb, H.: *Suppression of puerperal lactation with an ergot alkaloid: a*

- double blind study. Br. Med. J.* 27:43, 1972.
- 20) Seppala, M., Hirvonen, E., Ranta T.: *Bromocryptine treatment of secondary amenorrhea. Lancet*, 1:1154, 1976.
- 21) Stephen W. Spaulding, Gerard N. Burrow, Richard Donabedian and Melvin Van Woert: *L-dopa suppression of thyrotropin releasing hormone response in man. J. Clin. Endocr. Metab.*, 35:182, 1972.
- 22) Collu, R., Jequier, J.C., Lebeuf, G., Letarte, J. and Ducharme J.R.: *Endocrine effects of pimozide, a specific dopaminergic blocker. J. Clin. Endocr. Metab.*, 41:981, 1975.
- 23) Besses, G.X., Burrow, G.N., Spaulding, S.W., Donabedian, P.K.: *Dopamine infusion acutely inhibits the TSH and prolactin response to TRH. J. Clin. Endocr. Metab.*, 41:985, 1975.
- 24) Delitala G.: *Dopamine and TSH secretion in man. Lancet*, 85:760, 1977.
- 25) Shaw, K.M., Lees, A.J., Stern G.M.: *Bromocryptine and Thyroid-Stimulating-Hormone secretion. Lancet*, 85:1128, 1977.
- 26) Apostolos G., Vagenakis, Lewis E., Brauervermon, Fereidoun Azizi, Gary I. Portnay, and Sidney H. Ingbar: *Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid suppression therapy. N.E.J.M.*, 299:681, 1975.
- 27) Fisher D.A. and Odell W.D.: *Acute release of thyrotropin in the newborn. J. Clin. Invest.* 48:1670, 1969.
- 28) John F. Wilber and David Baum: *Elevation of plasma TSH during surgical hypothermia. J. Clin. Endocr.* 31:372, 1970.
- 29) Adams L. and Maloof, F.: *The effect of estrogen on the serum level of thyrotropic hormone in humans, J. Clin. Invest.*, 49:1a, 1970.
- 30) Evered, D.C. Ormston, B.J. Smith, P.A. Hall, R. Bird T.: *Grades of Hypothyroidism. Br. Med. J.*, 1:657, 1973.