

# 新しい in vitro test—“Res-O-Mat ETR” Diagnostic Kit— による甲状腺機能検査法について

中 川 昌 壮 井 上 純 一

## I. はじめに

1957 年 Hamolsky らにより、患者赤血球への  $^{131}\text{I}$ -tri-iodothyronine ( $^{131}\text{I}$ -T<sub>3</sub>) の結合の度合が、その甲状腺機能によく相関するという現象の発見<sup>1)</sup>に端を発し、患者血清を in vitro で  $^{131}\text{I}$ -T<sub>3</sub> と incubate し、結合蛋白と結合しないものを resin sponge に吸着させ、その率でもって表現される  $^{131}\text{I}$ -T<sub>3</sub> resin sponge uptake ( $^{131}\text{I}$ -T<sub>3</sub> RSU) が開発された<sup>2)</sup>。RI を人体内に投与することなく、少量の被検血清を用いた in vitro での簡便な操作で甲状腺機能に相関の高い指標が得られる検査法として非常に広く普及し、日常診療上多くの利益をもたらして来た。さらに、competitive protein binding analysis (CPBA) の考え方を用いて、血中 thyroxine の微量定量に成功してから、直接的に甲状腺ホルモン濃度を測定することが出来、すぐれた甲状腺機能の表現と見なすことが出来るようになった<sup>3)~5)</sup>。

一方、血液中でのホルモンの存在様式として、結合蛋白と結合したものと結合しないで遊離な状態のもの2通りがあるが、これら両者の存在はホルモンとその結合蛋白との濃度により質量作用の法則の支配を受ける化学反応によるからである。

この遊離ホルモンの1つである遊離サイロキシン (free thyroxine: F-T<sub>4</sub>) の濃度は甲状腺機能の指標として非常にすぐれたものであることがすでに認められているが、その測定は必ずしも簡便ではない<sup>6)~8)</sup>。そこで、Clark ら<sup>9)</sup>により蛋白結合ヨード (protein bound iodine: PBI) と  $^{131}\text{I}$ -T<sub>3</sub> resin sponge uptake の値とから Free Thyroxine Index を算出する方法が考案され、その in-

dex も上記の F-T<sub>4</sub> によく相関していて、F-T<sub>4</sub> に代わり得る1つの指標であることがわかった。さらに、CPBA 法により血中サイロキシン濃度の測定が可能になるに及んで PBI にかえてその濃度をつかって T<sub>7</sub> value や Res-O-Mat F-T<sub>4</sub> Index などの index が提案されるに到っている。

最近、この F-T<sub>4</sub> Index に相当する Effective Thyroxine Ratio (ETR) を1回の試験管内操作で測定出来る kit が Mallinckrodt 社で開発された<sup>10), 11)</sup>。それが Res-O-Mat ETR Diagnostic Kit である。第一ラジオアイソトープ研究所の好意で検討をする機会が与えられたので、少数例ではあるが若干の見解について報告する。

## II. 検索対象ならびに方法

1. 検索対象：健康対照群として当科勤務の職員 12 名の血清を用いた。男 4 名、女 8 名で年齢分布は 20~42 才である。また、当科外来ならびに入院の甲状腺疾患々々者血清を主体に検索し、さらに、妊婦血清は本院産婦人科受診中の妊婦 10 名より採取した。著者が 1966 年発見した Thyroxine-binding Globulin (TBG) 欠損家系<sup>12)</sup>のうち、欠損症 2 例、減少症 1 例の合計 3 症例についても検討を加えた。

### 2. 方法

上記検索対象の同一時期の血清について Res-O-Mat ETR, Res-O-Mat T<sub>3</sub> TBC Index および Res-O-Mat T<sub>4</sub> の三者を測定し、さらに、後二者から Res-O-Mat F-T<sub>4</sub> Index を算出した。

#### (1) Res-O-Mat ETR Diagnostic Kit とその操作法

##### 1) 構成：(図 1)

- |                            |      |
|----------------------------|------|
| ① インキュベーションバイアル            | 12 本 |
| ② レジンストリップ                 | 12 枚 |
| ③ 標準血清 (真空凍結乾燥品)           | 2 本  |
| ④ サイロキシン抽出用アルコール (30 ml)   | 1 本  |
| ⑤ マイクロピペット (内容容積 0.005 ml) |      |

熊本大学医学部第 3 内科教室

(主任：長島秀夫教授)

受付：47 年 9 月

別刷請求先：熊本市本荘町 1 丁目 1 番 1 号

熊本大学医学部第 3 内科 (〒860)

中 川 昌 壮

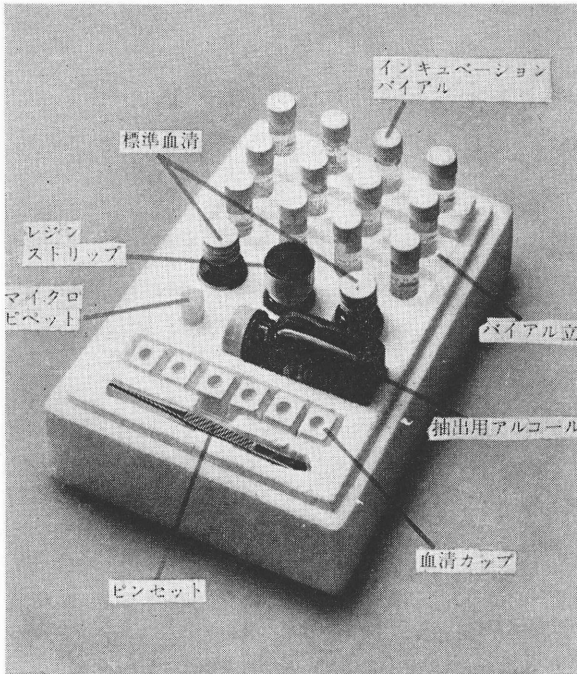


図 1 Res-O-Mat ETR Diagnostic Kit

- |                                 |      |
|---------------------------------|------|
| 硝子製毛細管)                         | 15 本 |
| ⑥ 血清カップ (プラスチック製)               | 12 個 |
| ⑦ ピンセット                         | 1 本  |
| ⑧測定用チューブ (ウェルタイプシンチレーションカウンター用) | 1 本  |
- 2) 操 作

- i) 保存上の注意
- ① 血清: 1 日以内に使用する場合場合は冷蔵庫保存で良いが、それより後に使用する場合場合は凍結保存が必要である。
- ② kit: 0~5°C に保存し、凍結させてはいけない。
- ii) 準 備
- ① kit および被検血清の温度: 測定開始に先立ち、冷蔵庫中あるいは deep freezer 内に保存してある kit および血清を早目に持ち出し、時間をかけて室温にもどす。凍結状態の血清は溶けたら、しずかによく混和する。
- ② 操作時の温度: 操作は室温で行ない、全行程は約 2 時間を要するが、室温は 20~25°C が望ましい。とくに、インキュベーション中の反応温度は 25°C 以下が望ましい。
- ③ 標準血清の調整: 凍結乾燥した標準血清の入ったバイアル内に蒸留水 2.0 ml を加え、時々しずかに振盪しながら 5~10 分かけて完全に溶解する。はげしく振って泡沫をつくるのは好ましくない。
- iii) 本操作 (図 2)
- ① 抽出用アルコールを 2.0 ml づつ遠沈管にとる。
- ② その中に被検血清または標準血清の 1.0 ml を徐々に滴下しながら、試験管を振って混和する。アルコールの蒸発を防ぐためにすぐ密栓をする。
- ③ 同じピペットを用い、⑦の操作のために 血清 約 0.1 ml を血清カップに分注する。(必要量は 0.005 ml であるので 1 滴でも足りる)
- もし、検体数多くて⑦の操作にとりかゝるまでに 20 分以上も時間がかゝる場合には、血清が蒸発、濃縮する

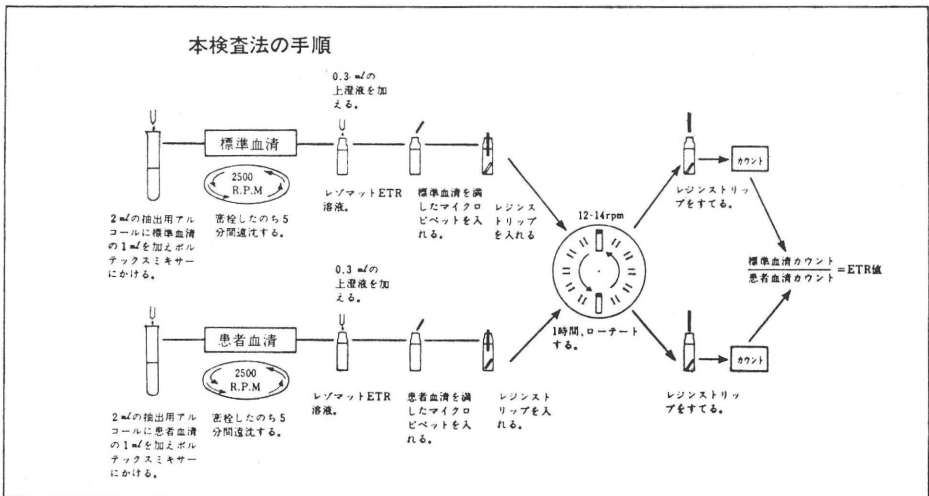


図 2 Res-O-Mat ETR kit の操作図

ので、この③の操作は⑦の操作の前で行なう方がよい。

④ ②の操作を済ませた遠沈管を vortex mixer またはサーモミキサーで 15 秒間攪拌混和する。この振盪条件は  $T_4$  の抽出率に影響を及ぼすので全試料を同一条件で行なうことが必要である。

⑤ 2500 rpm で 5 分間遠沈する。

⑥ 上清 0.3 ml を正しくピペットにとり、Res-O-Mat ETR 測定用バイアルに注入する。

⑦ ピンセットを用いてマイクロピペットをとり出し血清カップに分注された血清に 45 度以下の角度でその先端をふれさせると、毛細管現象で血清はその内腔を上昇し、他端に達して内腔を充滿する。それを確認して、そのマイクロピペットを同一人のバイアルに入れる。

⑧ ピンセットを用いてレジンストリップを 1 枚ずつバイアルに入れ、密栓をして、ローテーターにとりつけて、室温で回転させながら 1 時間インキュベートする。回転数は 1 分間 12~14 回、時間は 1 時間  $\pm$  5 分とする。

⑨ インキュベーション終了後、ピンセットを用いてバイアルよりレジンストリップを引き出し、バイアルの口のふちで水分を十分きって捨てる。

⑩ 各バイアル中の放射能を well-type scintillation counter で 1 分間測定する。

iv) 計算と判定

① 計算：次式により ETR 値を算出する。

$$\text{ETR 値} = \frac{\text{標準血清用バイアルの net cpm}}{\text{患者血清用バイアルの net cpm}}$$

② 判定：maker 提供の使用説明書によれば、甲状腺機能は下記の通り判定される。

ETR 値	甲状腺機能
<0.86	低下症 (hypothyroid)
0.86-1.13	正常 (euthyroid)
>1.13	亢進症 (hyperthyroid)

(2) Res-O-Mat T3 TBC Index

(3) Res-O-Mat T4

(4) Res-O-Mat F-T4 Index

説明書の指示どおり測定し、(4) の計算は次式によつた。

$$\text{Res-O-Mat F-T4 Index} = \frac{\text{Res-O-Mat T4 } (\mu\text{g}\%) }{\text{Res-O-Mat T3 TBC Index}}$$

(2), (3), (4) の成績の判定は、使用説明書に記載の数値によつたが、それは次表のごとくである。

	hypo- thyroid	eu- thyroid	hyper- thyroid
Res-O-Mat T3 TBC Index	>1.13	1.13-0.87	0.87>
Res-O-Mat T4 ( $\mu\text{g}\%$ )	< 5.0	5.0 -13.7	13.7 <
Res-O-Mat F-T4 Index	< 4.4	4.4 -15.7	15.7 <

### III. 成績ならびに考察

#### 1. 基礎的検討

##### (1) 添加血清量の検討

本 kit による検査法の特徴はサイロキシン抽出液以外に被検患者血清そのものを添加し、その血清蛋白の Thyroxine-binding Capacity (TBC) を反応系に関連させることである (図 3)。この TBC のうち、とくに、TBG のそれは種々の病態時に変化し、甲状腺機能とは必ずしも平行しないことはよく知られている。そのうち最も顕著なものが TBG 欠損症である。そこで、本検査法が甲状腺機能を正しく反映するものであるためには、添加する血清の至適量を決めることが非常に大事なことを考えられる。maker の検討によれば、その至適量は 0.005 ml であり、マイクロピペットの容量をその量に調整してある。その根拠は、図 4 に示すように、健康人や甲状腺機能正常の妊婦や TBG 欠損症例など euthyroid のものの値が hyperthyroid や hypothyroid などの甲状腺機能異常のものの値ときれいに分離することにある。この点について著者も追試をこゝろみた。

健康者、妊婦、甲状腺機能亢進症および低下症例の血清については同様な検討を 2 回行なった。第 1 回目は添加する血清量を 0.0025, 0.005, 0.01 ml の 3 段階に変えて検討し、第 2 回目は以上の症例に TBG 欠損症 2 例減少症 1 例を追加し、さらに、血清量も 0.001, 0.0025, 0.005, 0.01, 0.02 の 5 段階にして検討した。

その結果は図 5a, b に示すとおり ① 健康者、甲状腺機能亢進症、低下症の血清では、この範囲の添加血清量ではほぼ一定の値を保ち、また、② TBG 欠損症および減少症の血清では添加血清量の増加につれて ETR 値も増加した。妊婦血清による成績を除くこれら 2 点は Mal-linckrodt 社のデーターと異なる結果となったが、甲状腺機能正常者と異常者の分離は、添加血清量が第 1 回目の検討では 0.005 ml、第 2 回目では 0.01 ml のときもともきれいであり、0.005 と 0.02 ml ではやゝ劣る。説明書記載の正常値 0.86-1.13 の範囲 (図中 --- 線の範囲) を目やすとすれば、0.01 と 0.02 ml で甲状腺機

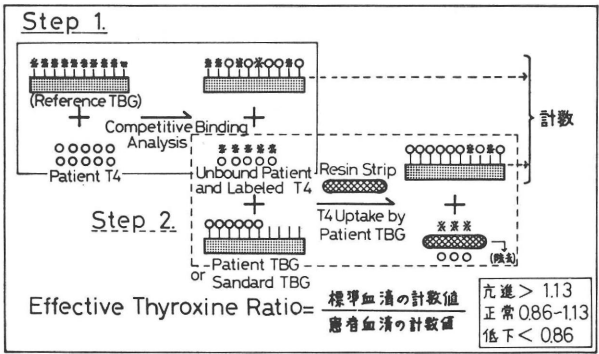


図 3 Res-O-Mat ETR Test の測定原理

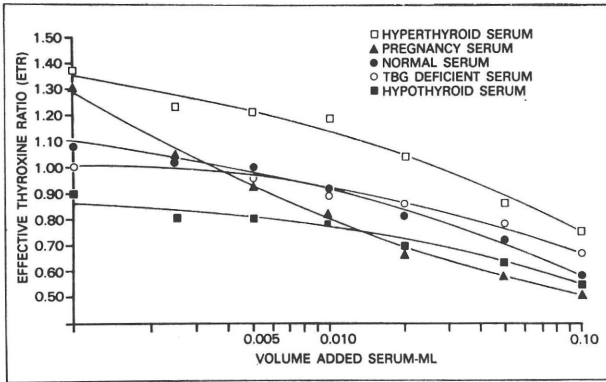


図 4 Effect of various serum aliquots on Effective Thyroxine Ratio.  
(Mallinckrodt 社説明書より)

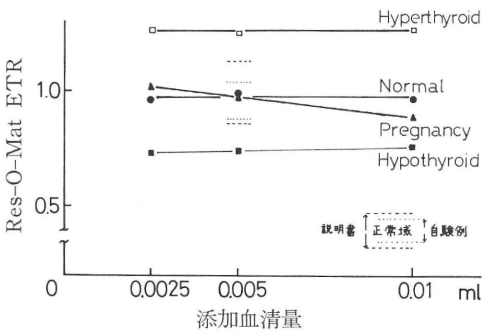
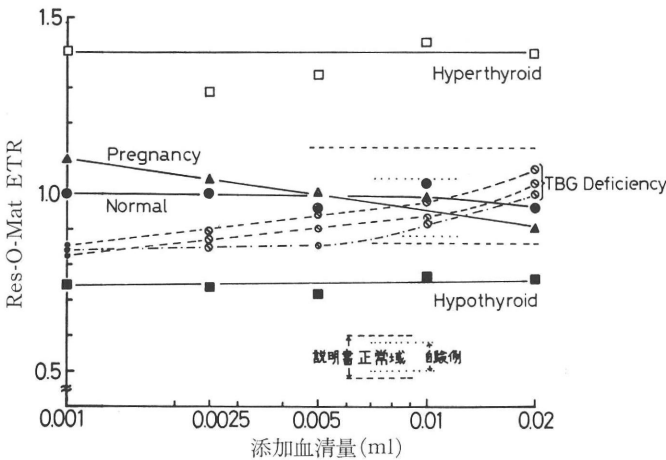


図 5 添加血清量による影響の検討  
a 第 1 回



b 第 2 回



能正常者がその範囲に入り、著者の求めた健常者血清による Mean±2 SD の 0.88-1.04 (図中…線の範囲) を用いれば 0.01 ml の場合のみ上記の条件が全うされる。したがって、以上の検討の成績に限定するならば 0.005 ml よりも 0.01 ml の方が妥当と考えられるが、検討の例数の少ないため、断定は差し控え、説明書で指示されている 0.005 ml 使用の場合でもそれほどの差が認められず、この量の使用も許容され则认为る。

なお、TBG 欠損症の場合、その血清添加量の増量とともに ETR 値の上昇した理由は、標準血清の添加量を増すことはバイアル中に加える TBG の有意の増量をひきおこし、結合型の <sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> が増えることになってバイアル中に残存するカウントが増加することになるが、しかし、TBG 欠損症の血清は添加量を少々増やしてもバイアル中の TBG は増加せず、したがってバイアル中に残存するカウントにはさほど変化を与えないため、添加量の増量とともに ETR 値算出式の分子は増加するが、分母はほぼ一定で変化しないからであると考えられる。

(2) 反応温度の検討

本検査法は室温で操作するよう指示されており、そのことは本法の簡便化に役立っているが、室温も季節によりかなり変化する。当地での室温の変動を考慮して、反応温度が 10℃ から 30℃ 位の範囲の変化で ETR 値がどのような影響を受けるかを検討した。

その結果は図 6 に示すように、正常対照血清と甲状腺機能低下症の血清ではほぼ一定で温度による影響は認められなかった。妊婦血清と甲状腺機能亢進症の血清では 10℃ と 20℃ ではほぼ一定の値であったが、30℃ になるとかなり低下することが認められた。したがって 30℃ の反応温度は妥当でなく、この成績だけで上の限界を明確に指摘することは出来ないが、説明書に記載されているとおり 25℃ 位までが良いと考えられる。

(3) 再現性の検討

同一血清について、同じ時期か異なる時期のいずれかの時期に 2 回測定し、また、サイロキシシン抽出に用いる

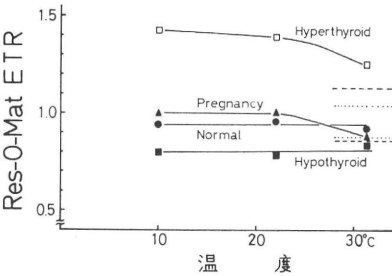


図 6 反応温度による影響の検討

表 1 再現性の検討

No.	症例	性	年 令	測 定 値		第 2 回測定値 第 1 回測定値 × 100
				第 1 回	第 2 回	
1.	M. K.	女	53	1.41	1.39	98.6%
2.	T. T.	女	45	1.25	1.25*	100
3.	J. N.	女	22	1.15	1.13*	98.3
4.	K. K.	男	27	1.14	1.10	96.5
5.	A. Y.	女	39	1.00*	0.98*	98
6.	A. M.	女	50	0.99	1.00	101.0
7.	Y. Y.	女	34	0.97	1.00	103.1
8.	S. F.	男	26	0.97	0.99	102.1
9.	M. M.	女	20	0.95	0.97*	102.1
10.	Y. U.	女	22	0.95	0.91	95.8
11.	S. N.	男	42	0.94	0.94	100
12.	K. S.	女	29	0.93	1.00	107.5
13.	T. T.	女	45	0.88	0.88	100
14.	M. S.	男	63	0.84	0.82	97.6
						M=100.04
						SD= 3.04

\* T<sub>4</sub> 抽出のとき血清 0.5 ml, アルコール 1.0 ml 使用.

被検血清の量とアルコールの量を指定通りの量を用いた場合といずれも半量 (血清は 0.5 ml, アルコール 1.0 ml) を用いた場合とで ETR 値の再現性はどうかを検討した。

その結果は表 1 に示すとおり、再現性は良好であり、また、半量用いても ETR 値に影響はないことがわかり被検血清の少ない時や節約することが必要な時に半量使用は便利であることがわかった。

2. 臨床的検討

(1) 正常対照血清による正常値: 男性 4 名, 女性 8 名 その年令分布は 20 才から 42 才までの 12 名の健常人血清について検討した (図 7)。その ETR 値の分布範囲は 0.91~1.04 で、平均値 (M) は 0.96, 標準偏差 (SD) は 0.04 であり、M±2 SD をとると 0.96±0.08, すなわち 0.88~1.04 となった。この値は maker の説明書に記載された数値と比較して上限が低かった。このことは甲状腺機能正常と考えられる他種甲状腺疾患, TBG 欠損症, 妊婦およびその他の疾患々者血清について求めた ETR 値についてもいえることであり、外国人と本邦人との差であるかも知れない。

上記の正常対照群のうち 10 名 (男性 4 名, 女性 6 名, 20~42 才) の血清について、同時に Res-O-Mat T 3 T-BC Index, Res-O-Mat T 4 (μg%) ならびに両者から

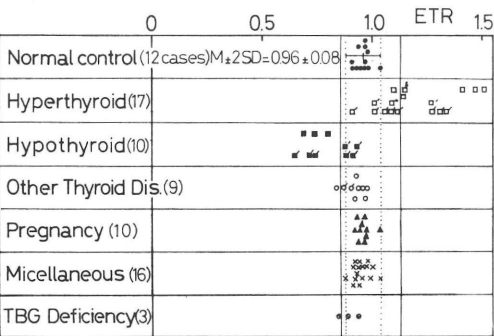


図 7 正常対照者および甲状腺疾患を中心とする各種疾患々々における ETR 値

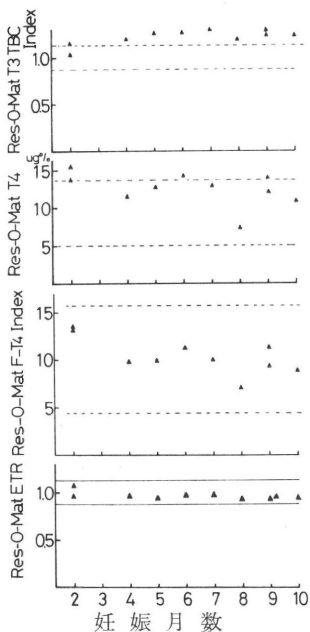


図 8 妊婦血清における検討

Res-O-Mat F-T 4 Index を測定,算出した. それぞれの  $M \pm 2SD$  は T 3 TBC Index では  $0.98 \pm 0.1$ , T 4 では  $7.9 \pm 3.8$  および F-T 4 Index では  $8.1 \pm 4.7$ であった. すべて maker から示された正常値と比較して上界が低かった.

(2) 妊婦血清についての検討: 妊娠月数のまちま치의異なる妊婦 10 名より得た血清について (1) と同様の検討を行ない, 妊娠月数の順に並べて表示した (図 8). その結果, T 3 TBC Index は妊娠 2 ヶ月の 1 例を除き全例正常域より高値を, すなわち, 機能低下と同じ傾向を示し, T 4 は 3 例が高値, 4 例が上限かそれに近い値をとり, 一般的に機能亢進の傾向をとりやすいことが認められた. しかし, F-T 4 Index で見ると全例正常域内にあり, 臨床的な euthyroid という判断に一致した. これら血清の ETR 値も全く正常域内の分布であり, 本法が非常にすぐれた指標であることが明らかである.

(3) TBG 欠損症例の血清についての検討: さきに報告<sup>12)</sup>した TBG 欠損家系中より, TBG 欠損症の男性 2 名および減少症の女性 1 名から採取した血清について (1) (2) と同様の検討を行なった. その結果をまとめると表 2 の如くなる. T 3 TBC Index は明らかに低値をとり, 甲状腺機能亢進状態と誤まって判断されるような値であり, 一方, T 4 は明らかな機能低下症と誤診されるような低値をとりながら, F-T 4 Index は正常域内であり, ETR 値も TBG 減少症の女性で下限を僅かに割る値であるほか 2 名では正常域内に入った. この TBG 欠損症のうち 1 例 (K T.) は以前は機能亢進症であったが, 血清採取時はその症状は認められず, ほかの 2 例とともに理学的には euthyroid と判断され, これら F-T 4 Index および ETR 値の結果はそれと一致した.

(4) 甲状腺機能亢進症例の血清についての検討: 未治療症例 6 名, 抗甲状腺剤による治療中のもの 10 例, 同剤長期服用後機能正常化したもの 1 例 (図 7 □ 印), 計 17

表 2 TBG 欠損症の血清の測定値

症 例			Res-O-Mat T3 TBC Index	Res-O-Mat T4 μg%	Res-O-Mat F-T4 Index	Res-O-Mat ETR	Maximum TBC Binding Capacity* μg%
K.	T.	男	0.53	4.7	8.9	0.94	0.24
A.	M.	男	0.52	3.9	7.5	0.89	0.35
S.	T.	女	0.62	3.3	5.3	0.85	2.45
正常値 { 説明書記載 自験例 ( $M \pm 2SD$ )			1.13~0.87	5.0~13.7	4.4~15.7	0.86~1.13	19.95±7.82
			1.08~0.88	4.1~11.7	3.4~12.8	0.88~1.04	

\* 1968 年測定, (文献 13)

例について検討した (図 7). 未治療例の ETR 値は 6 例中 5 例は高値をしめし、ほとんどのものは亢進症と判定されたが、治療例は 10 例中 6 例は正常域内に分布し臨床的にはなお若干異常である所見と矛盾した. そこで著者の自験例より算出した  $M \pm 2SD$  である  $0.88 \sim 1.04$  を正常域とすると、未治療例全例が亢進と判定され、治療例も異常例が増え、臨床所見と合いやすくなる. 著者のかつての検討<sup>13)</sup>によれば、健康対照群の遊離サイロキシン濃度の  $M \pm 2SD$  を正常域にとると、甲状腺機能亢進症も低下症も、治療の有無を問わず、明らかに正常域外に分布し、異常群と正常群ときわめて明確に分離出来ることが認められている. ETR 値は後述する如く、 $F-T_4$  あるいは  $F-T_4$  Index によく相関し、甲状腺機能のすぐれた表現であるが、そのためには多数例から本邦人としての正常値を出す必要があると考える.

(5) 甲状腺機能低下症例の血清についての検討: 甲状腺機能低下症の未治療例 3 例、乾燥甲状腺ないし  $T_3$  による治療中のもの 7 例について検討した (図 7). 未治療例は全例低下症と判定されたが、治療例では 7 例中 4 例が正常と判定された. (4) で述べたと同じく、正常域を自験例の  $M \pm 2SD$  の下界で判定すると、7 例中 5 例が低下あるいは境界領域と判定される.

(6) Res-O-Mat  $T_3$  TBC Index と Res-O-Mat ETR との関係 (図 9): 同一血清で両者を測定した 52 検体での相関係数は  $r = -0.56$  ( $p < 0.005$ ), 回帰直線は  $y = -0.47x + 1.46$  であったが、著しくかけ離れた分布をする TBG 欠損症例を除くと、 $r = -0.77$  ( $p < 0.005$ ),  $y = -0.74x + 1.75$  となる.

両者の関係図上注目されることは、上述の TBG 欠損症例と妊婦の分布であり、ともに臨床的には甲状腺機能は正常であって、ETR 値は 1 例を除いて正常であるにかかわらず前者は  $T_3$  TBC Index の小さい方に、後者は高い方に偏在する. これら 2 群では甲状腺機能と無関係に TBG の capacity が変動するためであり、前者は遺伝的 (先天的) に TBG の欠損ないしは減少のため表現の上では機能亢進と同様の態度をとり、後者は妊娠の際の女性ホルモン作用のため TBG の増加を来し、表現の上では低下に似た態度をとる. これらの結果、甲状腺機能の指標としては ETR の方が  $T_3$  TBC Index より正しい.

(7) Res-O-Mat  $T_4$  と Res-O-Mat ETR との関係 (図 10): 同一血清について両者を測定出来た 59 検体について両者の関係をみると、相関係数  $r = +0.84$  ( $p < 0.005$ ) であり、有意で高い相関を示した. 回帰直線は

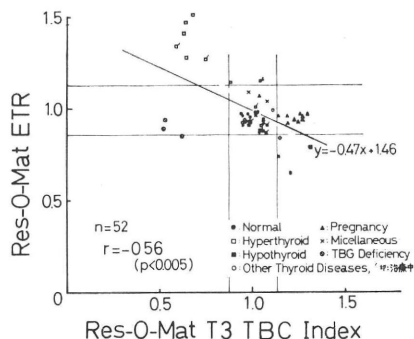


図 9 Res-O-Mat  $T_3$  TBC Index と Res-O-Mat ETR との関係

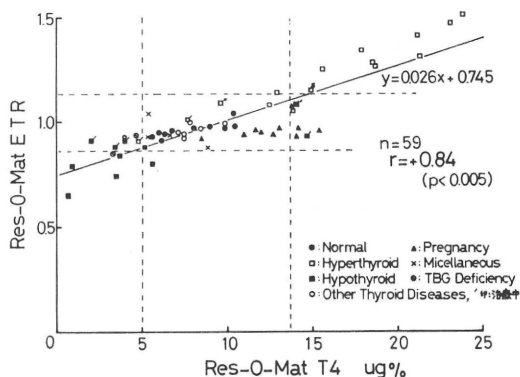


図 10 Res-O-Mat  $T_4$  と Res-O-Mat ETR との関係

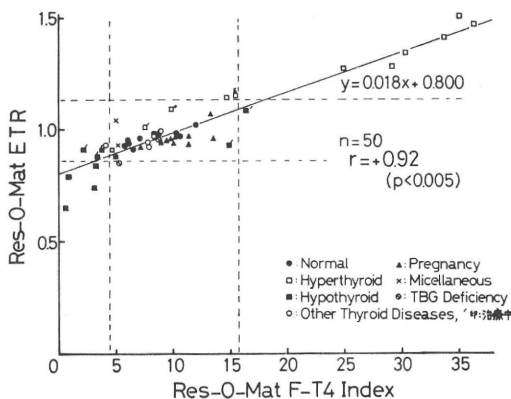


図 11 Res-O-Mat  $F-T_4$  Index と Res-O-Mat ETR との関係

$y = 0.026x + 0.745$  であった.

この関係図においても、ETR が正常でありながら、 $T_4$  が正常域外に分布する例が認められ、とくに、 $T_4$  の高値に偏るものに妊婦例が多いのが注目され、また、 $T_4$  の低値を示すものに TBG 欠損症が認められた. これら

のことより、血中  $T_4$  濃度でもなお甲状腺機能の正しい指標としての限界を有するといえる。

(8) Res-O-Mat F-T $_4$  Index と Res-O-Mat ETR との関係 (図 11): 同一の血清につき Res-O-Mat T $_3$  TBC Index, Res-O-Mat T $_4$  および Res-O-Mat ETR の三者を測定しえた 48 検体につき Res-O-Mat F-T $_4$  Index を算出し、Res-O-Mat ETR との関係を見ると、相関係数  $r=+0.92$  ( $p<0.005$ ) で回帰直線は  $y=0.018x+0.800$  であった。この  $r=+0.92$  という値は (6), (7) でみた  $r$  よりも有意に高く、したがって ETR の値は F-T $_4$  Index にもっとも関係の深い指標であることが明らかとなった。ちなみに、本研究対象者における F-T $_4$  Index と T $_3$  TBC Index 及び T $_4$  との相関係数を求めてみると前者では  $r=-0.61$  後者では  $r=+0.91$  であった。

従来からの多くの報告や著者自身の検討<sup>13)</sup>から血中遊離サイロキシン (F-T $_4$ ) 濃度は最も良い甲状腺機能の指標であること、その濃度と血中遊離サイロキシン指標 (F-T $_4$  Index) との相関が高いことがみとめられているので、結局この ETR 値はすぐれた甲状腺機能の指標であるといつてよい。著者は F-T $_4$  濃度と ETR 値との直接的な関係は未検討であるが、Mincey ら<sup>11)</sup>は  $r=+0.98$  というきわめて高い相関性を証明している。

ここで新しく開発された甲状腺機能検査用 in vitro test としての ETR 測定値と従来から用いられて来た  $^{131}\text{I-T}_3$  resin sponge uptake ( $^{131}\text{I-T}_3$  RSU) あるいは  $^{131}\text{I-T}_3$  resin strip uptake を応用した TBC Index および血中  $T_4$  濃度、さらに、両測定値から算出する F-T $_4$  Index (T $_7$  value および Res-O-Mat F-T $_4$  Index をふくむ) との比較をしてみると、TBP、とくに TBG の capacity の異常のある病態のときには  $^{131}\text{I-T}_3$  RSU, TBC Index も  $T_4$  濃度も正しい甲状腺機能を反映しない。すなわち、男性ホルモン、避妊薬服用や腎疾患、重症肝疾患では TBG 欠損症と同様 TBG が減少するために  $^{131}\text{I-T}_3$  RSU, TBC Index では亢進症と判定されるのに  $T_4$  濃度は低値を示し、妊娠や女性ホルモン治療では TBG 増加症と同様 TBG が増加するために  $^{131}\text{I-T}_3$  RSU, TBC Index は低下症と判定されるのに  $T_4$  濃度は高値を示すというふうに、これら両測定値単独では false positive に判定されるような場合でも F-T $_4$  Index と ETR 値は正常値を示す。実際の面からみれば、2 度の測定操作を要する F-T $_4$  Index よりも 1 回の操作ですむ ETR の方が好都合であることは当然である。

たゞ、この ETR 値も Effective Thyroxine Ratio と

いう 1 つの index であるということであり、血中の遊離サイロキシン濃度によく相関するといっても、その濃度それ自体ではない。また、臨床例によっては血中サイロキシン濃度または PBI の値が必要な場合もあると考えられる。

したがって、この ETR 値はその信頼度の高いことと簡便な操作ですむという点より甲状腺機能異常の診断にあたり非常に便利な検査法であると結論づけられるが、最初の甲状腺機能の診断の場合には従来どおり  $^{131}\text{I-T}_3$  RSU と  $T_4$  の測定も併用し、血中サイロキシン濃度と同時に TBG 異常などのチェックを兼ねて行なった上で治療などによる経過を追求する時にはこの ETR の測定だけで良いように考えられる。

## V. 結 論

新しく甲状腺機能診断の in vitro test 用に開発された Res-O-Mat ETR Diagnostic kit を用いて基礎的ならびに臨床的検討を行ない、つぎの結果をえた。

1. 本キットの反応系に添加すべき血清量としては、0.005~0.01 ml が妥当である。
2. インキュベーションの際の反応温度は 30°C では誤りを生じ、25°C 以下であることが望ましい。
3. 再現性の検討では、14 検体の 2 回測定による標準誤差は 3% であり、再現性は良好であり、サイロキシン抽出に用いる血清とアルコールの量は半量でも結果に差は認められない。
4. ETR の正常値は 12 検体についての平均値と標準偏差が 0.96 と 0.08 で、 $M\pm 2\text{SD}$  は 0.88~1.04 となり、説明書記載の値と比べて上界が低かった。
5. 甲状腺機能正常の妊婦および TBG 欠損症では、T $_3$  TBC Index と  $T_4$  が異常であるのに ETR は正常域にあった。
6. ETR と T $_3$  TBC Index,  $T_4$  および F-T $_4$  Index との相関係数はそれぞれ -0.56, +0.84 および +0.92 (すべて  $p<0.005$ ) であった。

以上の結果、本法はすぐれた甲状腺機能の指標である F-T $_4$  Index と有意で非常に高い相関のある値を 1 回の操作で求めることが出来、簡便で信頼度の高い検査法であるといえる。

(昭和 47 年 2 月 11 日第 7 回九州核医学研究会において発表した)

稿を終るにあたり、妊婦血清については本学産婦人科水元、宮川先生に、TBG 欠損家系血清については岡山大学医学部小坂内科湯本先生の御協力をいただいたこと

を記し、深謝致します。また、Res-O-Mat ETR kit の提供その他の便宜を与えていただいた第一ラジオアイソトープ研究所に感謝致します。上野行子、山田礼子嬢の助力に謝意を表します。

### 参考文献

- 1) Hamolsky, M. W., Stein, M. & Freedberg, A. S.: The thyroid hormone-plasma protein complex in man, II. A new in vitro method for study of "uptake" of labeled hormonal components by human erythrocyte, *J. Clin. Endocrinol.*, 17: 33-44, 1957.
- 2) Mitchell, M. L. & O'Rourke, M. E.: Resin uptake of radiothyroxine in sera from non-pregnant women, *J. Clin. Endocrinol.*, 18: 1437-1439, 1958.
- 3) Murphy, B. E. P. & Pattee, C. J.: Determination of thyroxine utilizing the property of protein binding, *J. Clin. Endocrinol.*, 24: 187-196, 1964.
- 4) Murphy, B. E. P.: The determination of thyroxine by competitive protein-binding analysis employing an anionexchange resin and radiothyroxine, *J. Lab. Clin. Med.*, 66: 161-167, 1965.
- 5) Murphy, B. E. P., Pattee, C. J. & Gold, A.: Clinical evaluation of a new method for the determination of serum thyroxine, *J. Clin. Endocrinol.*, 26: 247-256, 1966.
- 6) Osorio, C., Jackson, D. J., Gartside, J. M. & Goulden, A. W.: The assessment of free thyroxine in plasma, *Clin. Sci.*, 23: 525-530, 1962.
- 7) McIntosh, H. W. & Thorson, S. C.: An ultrafiltration method for measuring serum free thyroxine concentration, *Clin. Res.*, XVIII: 720-721, 1970.
- 8) Oppenheimer, J. H., Squef, R., Surks, M. I. & Hauer, H.: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium analysis and electrophoretic techniques. Alterations in non-thyroidal illness, *J. Clin. Invest.*, 42: 1769-1782, 1963.
- 9) Clark, I. F. & Horn, D. B.: Assessment of thyroid function by combined use of serum protein-bound iodine and resin uptake of triiodothyronine, *J. Clin. Endocrinol.*, 25: 39-45, 1965.
- 10) Mincey, E. K., Thorson, S. C. & Brown, J. L.: A new in-vitro blood test for determining thyroid status-the effective thyroxine ratio, *Clin. Biochem. J.*, 4: 286-291, 1971.
- 11) Mincey, E. K., Thorson, S. C., Brown, J. L., Morrison, R. T. & McIntosh, H. W.: A new parameter of thyroid function-The effective thyroxine ratio, *J. Nucl. Med.*, 13: 165-168, 1972.
- 12) 中川昌壮, 木下陽, 湯本泰弘: Thyroxine-Binding Globulin (TBG) Activity 欠損並に減少症の一家系について, *日内分泌誌*, 43: 248, 1967.
- 13) 中川昌壮: Thyroxine-Binding Globulin の Thyroxine 結合能より見た甲状腺機能について, *臨床病理*, 16: 817-822, 1968.

## Summary

### The Thyroid Function Test with the New in-vitro Diagnostic Kit —“Res-O-Mat ETR Test”—

Shoso NAKAGAWA and Junichi INOUE

*The Third Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical  
School, Kumamoto. (Chief: Prof. Hideo NAGASHIMA)*

Recently we have made the some basic and clinical studies on the evaluation of thyroid function with Res-O-Mat ETR diagnostic kit, which was newly developed as the thyroid function test by Mallinckrodt Chemical Works.

Results were summarized as follows:

1) The amount of patient and standard serum introduced into the reactive vials is 0.005-0.01 ml, which are shown by the investigation to be the proper volume for excellent discriminations between euthyroid-hyperthyroid and euthyroid-hypothyroid sera.

2) The test should be performed below 25°C.

3) The reproducibilities of ETR in the same and the different kits are fairly good.

4) The values of ETR for 12 normal control sera are  $0.96 \pm 0.04$  (mean  $\pm$  one standard deviation).

5) The ETR in the sera of the euthyroid pregnant and TBG deficient patients are distributed within normal limit, while their T3 TBC Index and T<sub>4</sub> concentrations are almost abnormal.

6) The correlation coefficients between ETR and T3 TBC Index, ETR and T<sub>4</sub> concentration, ETR and Free T<sub>4</sub> Index are respectively -0.56, +0.84 and +0.92.

On the basis of these results, the authors can conclude that the Res-O-Mat ETR test is simple but more reliable than the other in-vitro thyroid function tests, because the single test procedure can provide us with an indication of “free” or “effective” thyroxine which is proved to be closely correlated with Free Thyroxine concentration or Free Thyroxine Index.