

## 《使用経験》

TRITAB, TETRATAB による甲状腺機能の指標としての  
FTI 値の有用性：基礎的臨床的検討

分校 久志\*      窪田 昭男\*      久田 欣一\*      松平 正道\*\*  
松本 進\*\*      清水 満\*\*      山田 正人\*\*

## 1. はじめに

各種甲状腺疾患の診断や治療の経験観察に甲状腺ホルモンの測定は重要である。とくにサイロキシシン ( $T_4$ ) は血中甲状腺ホルモンの大部分を占め、トリヨードサイロニンに比して量的にも多く、また TBG, TBPA などの血中蛋白と結合して存在するため、invitro radioassay 開発の早期より direct saturation analysis (DSA) や competitive protein binding analysis (CPBA) により測定されてきた。最近では、より特異性の高い radioimmunoassay (RIA) による測定<sup>1)</sup> も行なわれるに至っている。また、 $T_4$  測定は甲状腺機能状態の推定に最も信頼できる指標であるとされている<sup>2)</sup>が、血中 TBG の変動に影響されるため生物学的効果と全  $T_4$  量は必ずしも一致しない。この点、甲状腺機能とよく平行する遊離型  $T_4$  を測定<sup>3)</sup> する必要があるがその測定は煩雑であり、通常はその指標として FTI (free thyroxine index),  $T_7$  値, ETR 値などが用いられている。

今回、著者らはシリケート錠を未結合  $T_4$  の分離に用いる TRITAB, TETRATAB を用いて  $T_7$

値と同様の意義を有する FTI 値を算出し、その臨床的有用性について検討したので報告する。併せて TRITAB, TETRATAB の基礎的検討結果についても報告する。

## 2.1 対象

今回の検討の対象は甲状腺機能亢進症21例、甲状腺機能正常例40例、甲状腺機能低下症13例の計74例である。また、別に17例の患者検体にて3人の測定者間での相関および再現性の検討を行なった。以上の症例の診断は臨床所見、経過、Triosorb, Res-O-Mat  $T_4$ ,  $T_3$ -RIA, TSH-RIA, TRH test などにより総合的に判定されたものである。

## 2.2 方法

TRITAB ( $T_3R$ ), TETRATAB ( $T_4R$ ) による測定法の概略を Fig. 1 に示す。測定法の詳細は他の報告を参照されたい<sup>4-8)</sup>。本法で最も注意すべき点は吸着に用いるシリケート錠を投入後の振とう操作を各試験管とも均一になるように十分に行なうこと、および上清を捨てる際に管壁に付着した部分を可及的多く除去し、残量が均一になるようにする点である。

## 2.3 検討項目

基礎的検討としてはシリケート錠への未結合  $^{125}I-T_3$  および  $T_4$  の吸着の時間的变化、遠心操作時の未結合  $^{125}I-T_3$ /全  $^{125}I-T_3$  率 (F/T) の変化および再現性、回収率について検討した。また、本法の使用経験のない3人の測定者での相互および Triosorb, Res-O-Mat  $T_4$  との相関、再現性を検討

\* 金沢大学医学部核医学教室

\*\* 同 付属病院アイソトープ部

受付：51年12月22日

最終稿受付：52年2月23日

別刷請求先：石川県金沢市宝町13-1 (〒920)

金沢大学医学部核医学教室

分校 久志

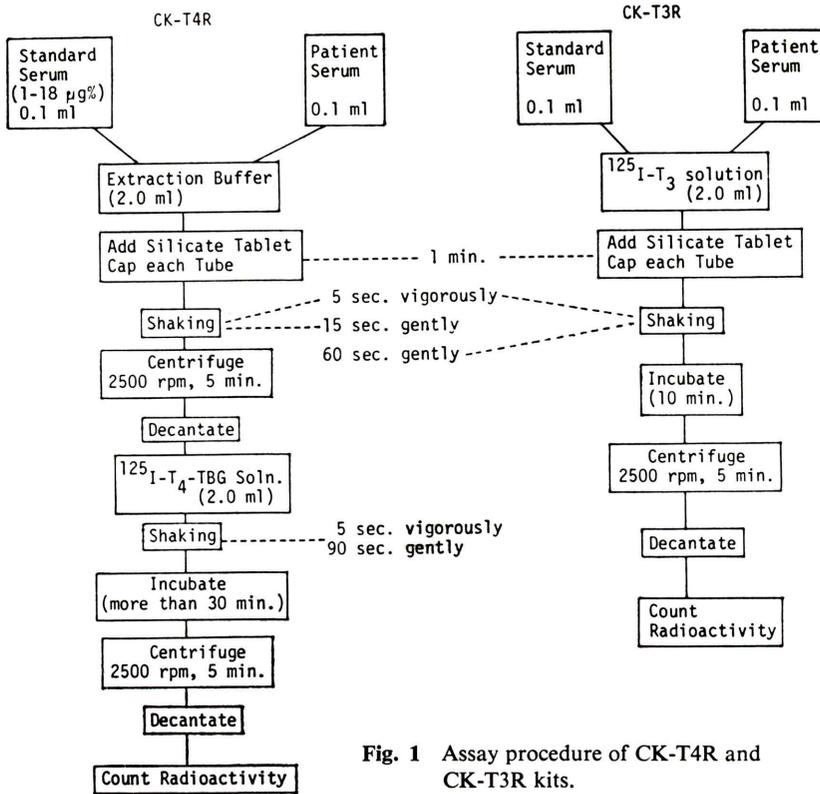


Fig. 1 Assay procedure of CK-T4R and CK-T3R kits.

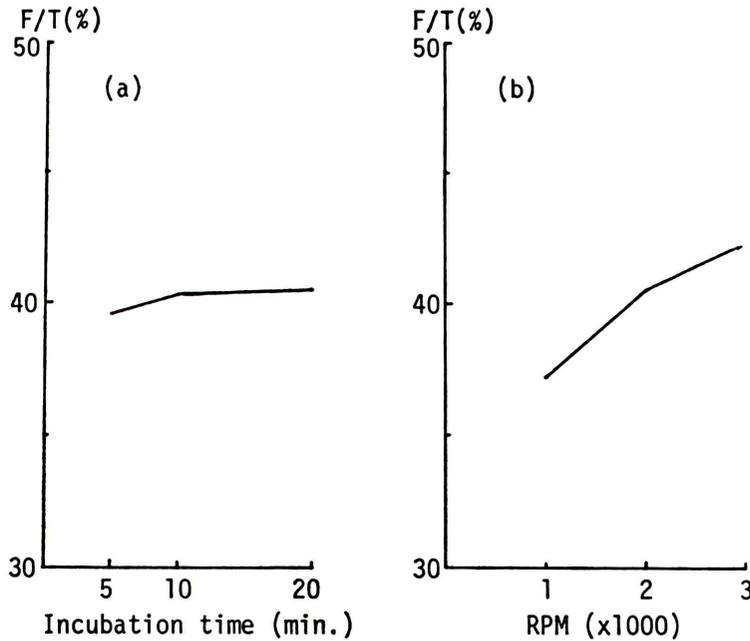


Fig. 2 Effect of incubation time (a) and centrifugation (b) on free <sup>125</sup>I-T<sub>3</sub> binding to silicate.

し、本法の操作性およびその信頼性について検討した。さらに本法で得たそれぞれの測定値について従来法との相関、正常値の決定およびその診断能力について検討した。T3R, T4R の同時測定を行なった 60 例については以下の方法で FTI 値を算出し、その診断能力、信頼性について検討を加えた。

$$FTI = T4R \times T3R / 100$$

### 3. 結 果

#### 3.1 シリケートへの吸着様態および遠心分離

T3R において未結合  $^{125}\text{I-T}_3$  のシリケートへの吸着率は10分以上のインキュベーションにてほとんど変化なく、5分と20分では0.9%の差異であった (Fig. 2 (a)). 遠心分離時の回転数を1,000～3,000 rpm と変化した場合、測定値は5.1%の変化を認めたが、2,000～3,000 rpm では1.8%の変化のみであった (Fig. 2 (b)). 同様に T4R においてインキュベーション時間を10～60分と変化した時、F/T はほぼ直線的に変化し、10, 30, 60分それぞれ53.9, 55.4, 58.3%であった (Fig. 3). また、本法での酸性バッファによる抽出効率は Table 1

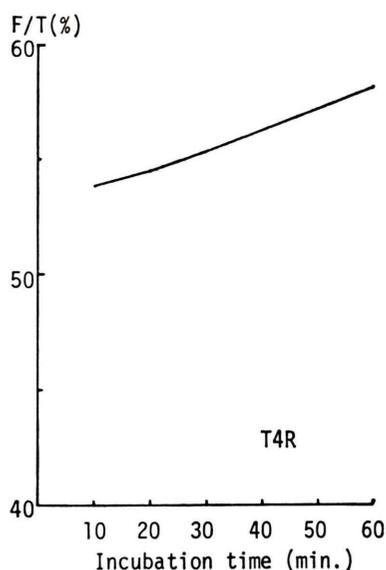


Fig. 3 Effect of incubation time on free  $^{125}\text{I-T}_4$  binding to silicate.

Table 1 Effect of extraction solution on measured  $T_4$  value.

Sample	Extraction solution	F/T (%)	Measured $T_4$ ( $\mu\text{g}\%$ )
S.K. (3.6 $\mu\text{g}\%$ )	0.2 ml	27.1	1.0 (0.3)
	0.5 ml	34.9	3.0
	1.0 ml	35.5	3.3
	2.0 ml	36.3	3.6

のごとく 1.0 ml と 2.0 ml にて 28.3% (0.3  $\mu\text{g}\%$ ) の差を認めたのみであった。

#### 3.2 再現性, 回収率

同一アッセイ内での低～高値を示す5種類の検体での再現性 (C. V.) は T3R で1.0～2.1%, 平均1.5% とときわめて良好であった。T4R では3.5～14.7%, 平均7.7%であったが、低濃度 (2.0  $\mu\text{g}\%$ ) の例を除くと平均6.0%と良好であり、C. V. のバラツキも少なかった。異なるアッセイ間での再現性 (C. V.) は T3R にて平均11.6%, T4R にて平均7.7% とほぼ満足できる値であった (Table 2 (A)).

T4R にて2種類の検体にそれぞれ3.0, 6.0  $\mu\text{g}\%$  の  $T_4$  を加え6.8, 6.0  $\mu\text{g}\%$  とした時の回収率は平均104.4 および93.3% であり、平均98.9% と良好であった (Table 2 (B)).

#### 3.3 異なる測定者間での再現性と相関

本法について未経験の3人の測定者に約20分間の説明を行なったのち、それぞれ異なる検体でアッセイ内の再現性を検討した結果を Table 3 に示す。T3R では測定者の相違による再現性 (C. V.) の変化は比較的少なく0.6～3.9% と良好であった。T4R では測定者 A で3.4% と良好であったが、他は2本のみ測定し得て再現性を算出できなかった例 (測定者 B) およびピペット操作ミスのため16.8% と不良であった例 (測定者 C) がみられた。それぞれの測定者間での相関は T4R では  $r=0.947\sim 0.973$  とときわめて良好であったが、T3R では測定者 B の値が悪く、A と C では  $r=0.948$  と良好であるが、他は0.715, 0.749 と不良であった。この相関は Triosorb, Res-O-Mat T4 との相関結果ともよく一致した (Fig. 4). なお、測定者 B の結果が不良である理由はエッペンドルフ型マイク

Table 2 Reproducibility and recovery.

## (A) Reproducibility

KIT	Intraassay Repr.				Interassay Repr.			
	No.	Mean (%)	S.D.(%)	C.V.(%)	No.	Mean (%)	S.D.(%)	C.V.(%)
CK-T3R	1	26.9	0.49	1.8	1	24.2	1.6	6.6
	2	38.1	0.50	1.3	2	29.8	4.1	13.8
	3	40.5	0.41	1.0	3	43.4	6.3	14.4
	4	42.6	0.59	1.4				
	5	48.1	1.00	2.1				
		Mean C.V.=1.5				Mean C.V.=11.6		
	No.	Mean ( $\mu\text{g}\%$ )	S.D. ( $\mu\text{g}\%$ )	C.V. (%)	No.	Mean ( $\mu\text{g}\%$ )	S.D. ( $\mu\text{g}\%$ )	C.V. (%)
CK-T4R	1	2.0	0.29	14.7	1	2.7	0.28	10.1
	2	5.6	0.35	6.2	2	15.8	0.82	5.2
	3	7.1	0.25	3.5				
	4	8.8	0.66	7.5				
	5	14.5	0.97	6.7				
		Mean C.V.=7.7				Mean C.V.=7.7		

## (B) Recovery (CK-T4R)

Sample A (6.8 $\mu\text{g}\%$ )			Sample B (6.0 $\mu\text{g}\%$ )		
No.	Measured ( $\mu\text{g}\%$ )	Recovery (%)	No.	Measured ( $\mu\text{g}\%$ )	Recovery (%)
1	7.1	105.2	1	6.0	100.0
2	7.4	109.6	2	5.4	90.0
3	6.9	102.2	3	5.4	90.0
		Mean Recovery=104.4			Mean Recovery=93.3

Table 3 Comparison of reproducibility among three different examiners.

KIT	Examinor	Sample	Mean	S.D.	C.V. (%)	n
CK-T3R	Mr. A	#1	43.6%	0.24%	0.6	4
	Mr. B	#2	44.4%	0.74%	1.7	4
	Mr. C	#3	39.1%	1.51%	3.9	4
CK-T4R	Mr. A	#1	5.3 $\mu\text{g}\%$	0.18 $\mu\text{g}\%$	3.4	4
	Mr. B	#2	6.7 $\mu\text{g}\%$	Failed	—	4
	Mr. C	#3	4.4 $\mu\text{g}\%$	0.74 $\mu\text{g}\%$	16.8	4

ロピペットの動作不良であった。

## 3.4 臨床例における相関, 正常値

著者らがルーチンに行なっている Res-O-Mat T4, Triosorb と T4R, T3R との相関は各々の測定法で測定可能域にある59例および76例についてそれぞれ  $r=0.932$ ,  $r=0.882$  と良好であり, 従来法に比し T4R は低値に, T3R は高値になる傾向

を認めた. 35例の正常甲状腺機能例での平均値は T4R で  $7.9 \pm 2.7$  (S.D.)  $\mu\text{g}\%$ , T3R で  $33.4 \pm 4.7$  (S.D.) % であった (Fig. 5, 鎖線で示す). 正常値は平均  $\pm 2$  S.D. とした場合, 両者とも機能低下症での重なりが大きくなるため, 臨床例での分布より T4R で  $4.0 \sim 13.0 \mu\text{g}\%$ , T3R で  $27 \sim 43\%$  とした. また T4R, T3R の両者より FTI 値を算出

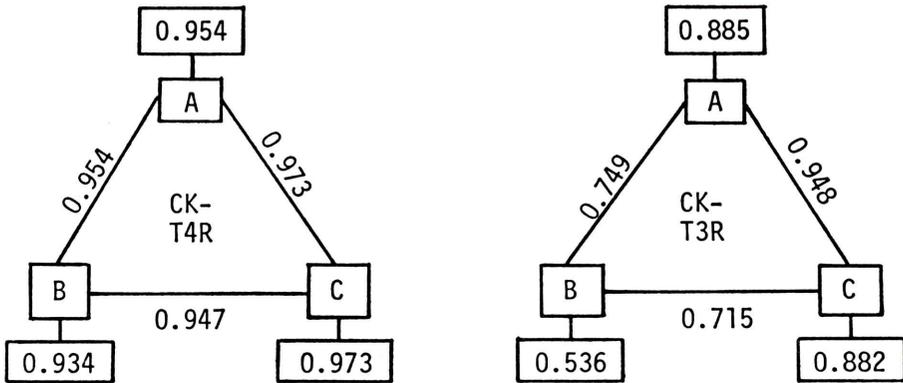


Fig. 4 Comparison of correlation coefficient among three different examiners and conventional methods. Each figure shows correlation coefficient between each two of three persons. Figures in box show correlation coefficient between CK-T4R (or T3R) and Res-O-Mat T4 (or Triosorb) values.

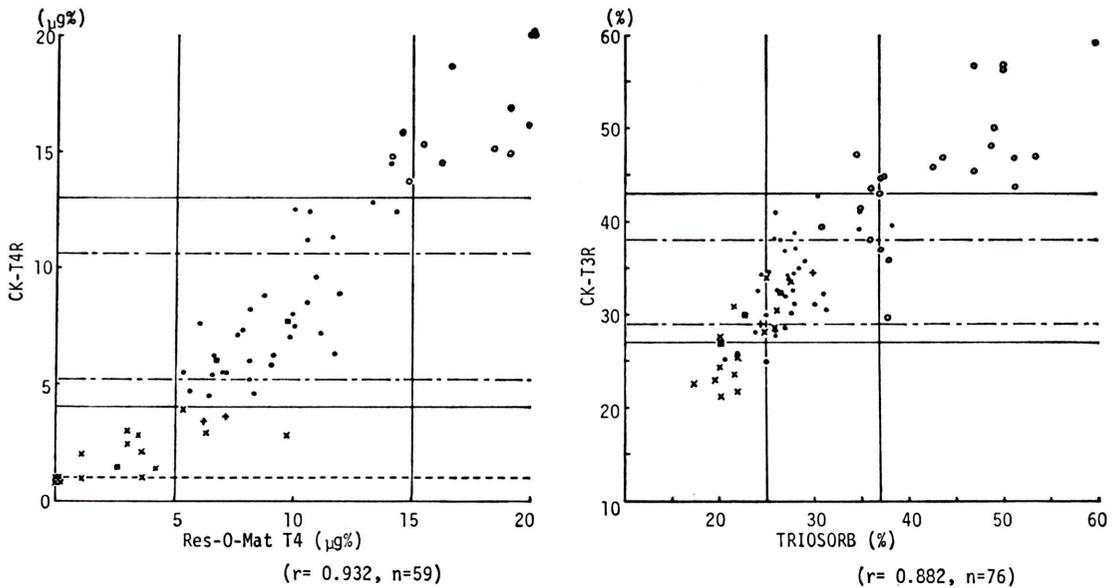


Fig. 5 Correlation of T<sub>4</sub> values between Res-O-Mat T<sub>4</sub> and CK-T<sub>4</sub>R value (left) and correlation of Triosorb and CK-T<sub>3</sub>R value (right).

○: hyperthyroidism, ○: euthyroid patients including thyroid medication, ■: euthyroid with high T<sub>3</sub> patients, +: euthyroid with low T<sub>3</sub> patients, ×: hypothyroidism. Chain line shows 1 S.D. of euthyroid patients and solid line shows normal range.

し Triosorb と Res-O-Mat T<sub>4</sub> より算出した FTI 値との相関をみると  $r=0.929$  とよく相関し、正常例では平均  $2.44 \pm 1.14$  (S. D.) となった。正常値は 1.0~5.7 と決定した (Fig. 6)。

以上の各正常値による診断と最終診断との一致率は T<sub>4</sub>R で 93.8%, T<sub>3</sub>R で 76.1%, T<sub>7</sub>R で 95.0% であった (Table 4)。またそれぞれの甲状腺機能状態別にみると機能低下症がいずれの方法でも最も低

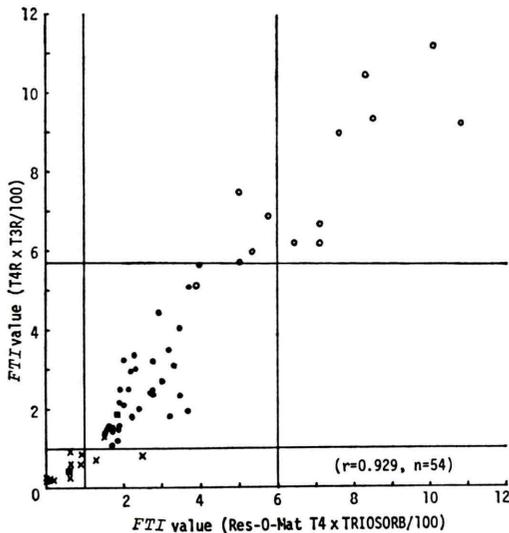


Fig. 6 Correlation of calculated  $T_7$  values between conventional resin method and silicate method. ○: hyperthyroidism, ●: euthyroid patients including thyroid medication, ■: euthyroid with high  $T_3$  patients, ×: hypothyroidism.

い sensitivity, specificity であったが, FTI ではほぼ92%と著明に改善した. さらに従来法での正常値による診断と比較すると, 従来法で誤診となり本法で正診へ変化した例は T4R, T3R, FTI でそれぞれ 6, 10, 6 例で, 逆に正診が誤診へ変化した例はそれぞれ 3, 7, 0 例であり, 明らかに本法, 特に FTI 値で診断率の改善を認めた (Table 5).

#### 4. 考 案

本法による  $T_3$  uptake test,  $T_4$  測定でレジンやセファデックスを用いる従来の方法と最も異なる点は特殊なシリケート錠を用いて未結合標識ホルモン (free) を分離する点である. シリケートへの free の吸着はきわめて速やかに行なわれ, 十数秒間で平衡に達すると考えられている<sup>9)</sup>. それゆえ, インキュベーション時間はきわめて短時間でよく, T3R で5分以上, T4R で30分以上ではほとんど吸着率に変化を認めないとされている<sup>4-6)</sup>. 著者

Table 4 Diagnostic accuracy of T4R, T3R and FTI values in various thyroid states. FTI was calculated by following formula:  $FTI = T4R \times T3R/100$ .

Thyroid State	T4R value ( $\mu\text{g}\%$ )			Total	Specificity	Sensitivity
	<4	4-13	13<			
HYPER	0	0	13	13	92.9%	100.0%
EU	3*	34	1	38	100.0%	89.5%
HYPO	13	0	0	13	81.3%	100.0%
Total	16	34	14	64		

Overall congruity=93.8%

\* including 1 patient of low  $T_4$  with high  $T_3$ .

Thyroid State	T3R value (%)			Total	Specificity	Sensitivity
	<27	27-43	43<			
HYPER	0	7	14	21	100.0%	66.7%
EU	4	34	0	38	72.3%	89.5%
HYPO	6	6	0	12	60.0%	50.0%
Total	10	47	14	71		

Overall congruity=76.1%

Thyroid State	FTI value			Total	Specificity	Sensitivity
	<1.0	1.0-5.7	5.7<			
HYPER	0	1	12	13	100.0%	92.3%
EU	1	34	0	35	94.4%	97.1%
HYPO	11	1	0	12	91.7%	91.7%
Total	12	36	12	60		

Overall congruity=95.0%

**Table 5** Comparison of changes in diagnosis according to normal range of T4R, T3R and T7R.

Diagnostic change	T4R	T3R	FTI
Incorrect → Correct	6	10	6
Correct → Incorrect	3	7	0
Incorrect → Incorrect	1	11	3

らの結果も T3R では同様に10分と20分のインキュベーションで0.2%の F/T の差を認めたにすぎない。しかし T4R では時間とともに F/T が増加し、30分と60分で2.9%の F/T の差を認めた点で従来の報告と異なっている。この差異はわずかではあるが T<sub>4</sub> と TBG およびシリケートとの間の displacement<sup>6)</sup> が起こっている可能性も考えられるが、詳細は不明である。いずれにしても T4R では時間的な誤差要因が入りこむ可能性は必ずしも否定できない。以上より著者らはインキュベーション時間を T3R で10分、T4R で30分とした。この場合、操作による時間的誤差をインキュベーション時間の±10%とすると T4R では F/T で0.5%程度の差異しか認めず、実際上は問題とはならないと言える。T4R では酸性バッファとシリケートにより抽出操作がアッセイ用試験管内で連続的に行なえる利点を有するが、抽出液量を 0.5, 1.0 ml とした時、測定値はそれぞれ 2.0 ml 時の 83%, 92%となる点、本法での抽出効率の低いことが予想され、相対的 TBG 過剰状態では測定値の誤差がより大きくなる可能性が考えられる。しかしながら、通常の測定においては再現性、回収率とも良好であり、特に問題とはならないであろう。本法で最も注意を要する点は、先に述べたごとく、振とう、遠心分離、デカンテーション時の再現性であり、各測定ごとにこれらを可及的一定条件に保つ必要がある。著者らの結果では操作を正しく行なった場合には測定者間の相関も良好であり、行ない易い測定法であると考えられる。

本法での正常値は各報告者によってわずかに差異を認めるが、ほぼ、一定の範囲内であり、T3R にて 30~50%、T4R にて 4.0~12.0 μg% である<sup>4-8)</sup>。著者らの結果では T3R にて 27~43% と多少低値

となったが、これは正常例で低値にでる例が多かったためと思われる。T4R では 4.0~13.0 μg% と従来の報告とほぼ一致した。FTI 値は小西ら<sup>4)</sup> が FTI-T<sub>12</sub> として報告しているものと同様の内様であるが、従来の T<sub>7</sub> 値と同じ算出法である点 FTI-T<sub>12</sub> の名称はまちがい易く単に FTI のみの方がよいと思われる。本法での最終診断との一致率は T3R, T4R, FTI の順に増加し、特に FTI で機能低下症の診断率の改善が著明であった。この点、従来の T<sub>7</sub> 値について言われているごとく、T3R または T4R の単独測定よりも両者の併用による FTI 値の算出がより有用である。しかしながら、FTI 値でも正常と機能亢進または低下症との重なりがわずかにみられる点、ボーダーラインの疑わしい例では T<sub>3</sub>, TSH 測定や TRH test により鑑別する必要がある<sup>2)</sup>。

また、本法では脂質<sup>4,6)</sup>、溶血<sup>6,8)</sup>、薬剤 (salicylate<sup>4)</sup>, diphenylhydantion<sup>4)</sup>, phenobarbital<sup>4)</sup>, halofenate<sup>7)</sup> など) および抗凝固剤<sup>10)</sup> (EDTA, 蔞酸塩) が測定値に影響を及ぼすとされているが、halofenate<sup>7)</sup>, EDTA, 蔞酸塩<sup>10)</sup> 以外は通常の濃度、使用量ではその影響は無視し得るようである<sup>4,6,8)</sup>。

## 5. 結 論

今回の検討により T3R, T4R の測定と FTI 値の算出に関して以下のごとく結論が得られた。

1) 本法では T3R で10分、T4R で30分のインキュベーションで測定可能であり、全操作時間は20テスト分にて T3R 30分、T4R 50分位であり、操作法も簡便である。

2) 再現性、回収率ともに良好であり、測定者間の相関も良好であった。

3) Triosorb, Res-O-Mat T4, およびこれらによる FTI 値との相関はそれぞれ  $r=0.882, 0.932, 0.929$  と良好であった。

4) 正常値は T3R, T4R, FTI 値でそれぞれ 27~43%, 4~13 μg%, 1.0~5.7 であり、この値による最終診断との一致率はそれぞれ 76.1%, 93.8%, 95.0% であった。FTI 値はそれぞれ単独使用より診断上有用であった。

今回の検討に際し、TRITAB, TETRATAB 各キットを提供いただいた中外製薬に謝意を表します。

本論文の内容の一部は日本核医学会第19回東海地方会、第27回北陸地方会合同地方会において報告した。

#### 文 献

- 1) 分校久志, 久田欣一: サイロキシン測定における手技の選択とその得失について—CPBA 法と RIA 法の比較考察. *Radioisotopes*, **25**: 608-613, 1976
- 2) Stahl TJ: Radioimmunoassay and the Hormones of Thyroid Function. *Sem Nucl Med*, **5**: 221-246, 1975
- 3) Snyder SM, Cavalieri RR, and Ingbar SH: Simultaneous Measurement of Percentage Free Thyroxine and Triiodothyronine: Comparison of Equilibrium Dialysis and Sephadex Chromatography. *J Nucl Med*, **17**: 660-664, 1976
- 4) 小西淳二, 中島信子, 森田陸司他: TRI-TAB, TETRA-TAB キットによる  $T_3$  摂取率および血中  $T_4$  濃度測定の基礎的検討ならびに臨床的評価. *ホと臨*, **24**: 449-462, 1976
- 5) 木下文雄, 前川 全, 船橋哲哉他: TRI-TAB および TETRA-TAB Kit による甲状腺機能検査. *核医学*, **13**: 45-56, 1976
- 6) 笠井正樹, 平田史朗, 佐藤誠也: 新しい甲状腺機能検査 TRI-TAB および TETRA-TAB の基礎的検討. *ホと臨*, **24**: 257-263, 1976
- 7) 井上 健, 宮本正浩, 長島則夫 他: TRI-TAB, TETRA-TAB を用いる新しい甲状腺機能検査法の基礎的ならびに臨床的検討. *ホと臨*, **24**: 377-381, 1976
- 8) 伴 良雄, 齊藤 隆, 中川誠司他: Tritab Kit を用いる甲状腺機能検査法の基礎的臨床的検討. *ホと臨*, **24**: 703-706, 1976
- 9) Foster LB, MacFadden DL: Evaluation of a new nonextraction technique for thyroxine measurement. *Clin Chem*, **18**: 741, 1972
- 10) Tetra-Tab manual, Nuclear-Medical Laboratories, Dallas, July 1975