

《ノート》

# ラジオイムノアッセイによる血中 reverse $T_3$ ( $rT_3$ ) の測定と 各種甲状腺機能状態における $rT_3$ 値の分布 および $T_3$ , $T_4$ , FTI との相関

Measurement of Reverse Triiodothyronine ( $rT_3$ ) by Direct Radioimmunoassay:  
Serum  $rT_3$  Distribution and Correlation with Triiodothyronine ( $T_3$ ),  
Thyroxine ( $T_4$ ) and free Thyroxine Index (FTI) in Various Thyroid Economy

分校 久志\* 一柳 健次\* 久田 欣一\*\*

Hisashi BUNKO, Kenji ICHIYANAGI and Kinichi HISADA

Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University,  
13-1 Takara-machi, Kanazawa, 920 Japan

## 1. はじめに

近年、血中甲状腺ホルモンの大部分を占めるサイロキシン( $T_4$ )の代謝に関する研究の進展とともに、血中 3,3',5'-triiodothyronine (reverse  $T_3$ ,  $rT_3$ ) のラジオイムノアッセイ (RIA) による測定や、種々の甲状腺状態における  $rT_3$  値に関する報告がみられるに至っている<sup>1)~5)</sup>。 $rT_3$  は通常の 5' deiodination による 3,3',5-triiodothyronine ( $T_3$ ) と脱ヨード部位が異なるのみであり、 $T_4$  から末梢における 5 deiodination によってそのほとんど全部が生成され、量的にほぼ  $T_3$  と同量が生成される<sup>6),7)</sup>。また、 $rT_3$  は生物学的活性を有せず、その血中からの metabolic clearance rate は  $T_3$  の約 3 倍とされている<sup>6),7)</sup>。末梢における  $T_4$  から  $T_3$ ,  $rT_3$  への転換は種々の疾患において変動し、 $T_3$  と  $rT_3$  は鏡像的 (reciprocal) な変化を示すと報告されているが<sup>5),6),8)~13)</sup>、その機序、調節の詳細についてはまだ不明の点が多い。

\* 金沢大学医学部核医学教室

受付: 53 年 5 月 18 日

最終稿受付: 53 年 7 月 20 日

別刷請求先: 金沢市宝町 13-1 (☎ 920)

金沢大学医学部核医学教室

分校 久志

今回、著者らは RIA による  $rT_3$  測定用キット (ダイナボットラジオアイソトープ研究所製) を入手し使用する機会を得たので、その基礎的検討による  $rT_3$  RIA キットの評価とともに、正常および各種甲状腺疾患例における血中  $rT_3$  値の分布および他の甲状腺機能検査値との相関について検討し、その意義について考察したので報告する。

## 2. 方法および対象

### 2.1 $rT_3$ RIA キット構成および測定操作

$rT_3$  RIA キットはダイナボットラジオアイソトープ製の 50 検体用を使用した。キット構成は (1)  $rT_3$ -<sup>125</sup>I 液 5.5 ml (比放射能 3000~5000  $\mu$ Ci/ $\mu$ g, 放射能濃度 0.09  $\mu$ Ci/ml 以下) 1 バイアル, (2) 抗  $rT_3$  希釈血清 (ANS を含む) 20.5 ml 1 バイアル, (3)  $rT_3$  標準品 (2,000 pg/ml) 2 ml 1 バイアル, (4)  $rT_3$  free serum 7 ml 1 バイアル, (5) 25% ポリエチレングリコール (PEG) 液 60 ml 1 バイアルであり、いずれも凍結品で使用時室温に戻し使用する。検量線は (3) を (4) で倍数希釈し、0.0, 3.1~200 ng/dl までとして使用した。測定操作は Fig. 1 に示すご

**Key words:** radioimmunoassay, reverse triiodothyronine, distribution, correlative study, various thyroid economy.

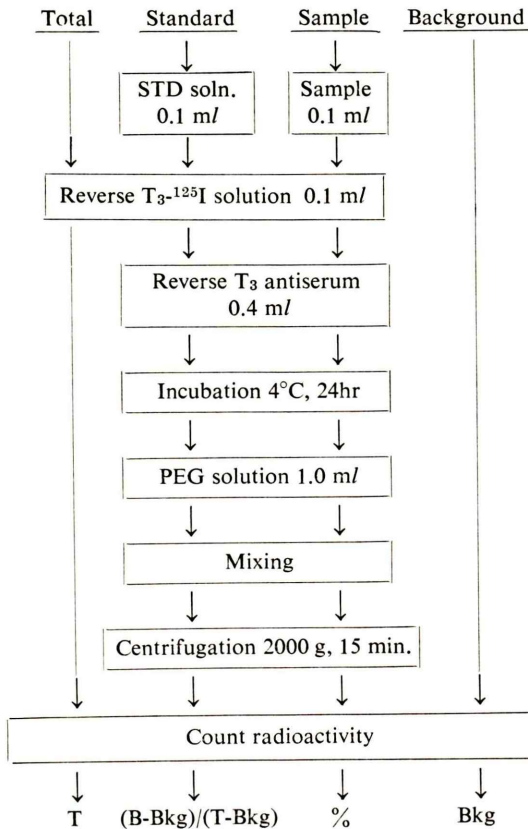


Fig. 1 Procedure of reverse T3 radioimmunoassay.

とく 4°C, 24 時間 インキュベーションを標準とした。全測定は duplicate にて行なった。

## 2.2 検討項目および対象結果

rT<sub>3</sub> RIA キットの基礎的評価として、測定条件の相違、T<sub>3</sub> との交叉性、再現性、回収率、希釈測定時の変化について検討した。正常および未治療甲状腺機能亢進症、methylmercaptoimidazole (MMI) または propylthiouracil (PTU) 投与中の甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、妊娠例について正常範囲の決定および各疾患での血中 rT<sub>3</sub> 値の分布について検討し、また、これらの例で rT<sub>3</sub> 値と T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FTI 値との相関について比較検討した。T<sub>3</sub> は T<sub>3</sub> RIAKIT II (ダイナポットラジオアイソトープ研究所) を用い、T<sub>4</sub> は Res-O-Mat T<sub>4</sub> (第一ラジアアイソトープ研究所) を用いて測定した。FTI は Triosorb (ダイナポットラ

ジオアイソトープ研究所) 値×T<sub>4</sub> 値÷100 により算出した。以上の検討の対象は正常例 27 例、未治療および抗甲状腺剤治療中の甲状腺機能亢進症 54 例、未治療および補充療法中の甲状腺機能低下症 18 例、甲状腺癌 11 例、妊娠例 9 例、その他 6 例の計 125 例である。これらの例で一部の検査を行っていない例は関連の検討の該当項目より除外した。

## 3. 結果

### 3.1 インキュベーション条件の変化

測定条件は前記のごとく、4°C, 24 時間を標準としたが、迅速化の可能性を検討するため、同一測定キットを用いて 22°C, 24 時間, 2 時間, 37°C, 2 時間のインキュベーションにおける標準曲線の変動を検討した。同一インキュベーション時間では、温度の高い場合低濃度部の結合率低下と高濃度部の結合率上昇がみられ、同一温度 (22°C) の場合は 24 時間インキュベーションは 2 時間に比し全体的な結合率の増加がみられた。温度上昇、時間短縮のいずれも低濃度部と高濃度部での結合率の差は減少した。これらの変化はインキュベーション温度より時間の影響が大であった。(Fig. 2)。以上の結果は、本キットでは短時間インキュベーションで温度を高めても十分反応が進まないことを示している。

### 3.2 交叉性および希釈測定

T<sub>3</sub>800 ng/dl までの市販キット中の標準品 (T<sub>3</sub>-RIAKIT に付属のもの) を用いて測定した結果、全範囲にわたって rT<sub>3</sub> 0 ng/dl の結合率に比し約 15% の結合率の低下を認めたが、T<sub>3</sub> 濃度の変化による結合率の変化はほとんど認めなかった。(Fig. 3)。

rT<sub>3</sub> 高濃度検体を rT<sub>3</sub> free 血清で希釈測定した場合、希釈倍数の増加とともに測定値は低値を示す傾向を認めたが、その相対的な測定値の変化は希釈倍数の増加とともに減少する傾向がみられた (Table 1)。

### 3.3 回収率および再現性

rT<sub>3</sub> 50ng/dl の検体 A に 100 ng/dl の rT<sub>3</sub> を等

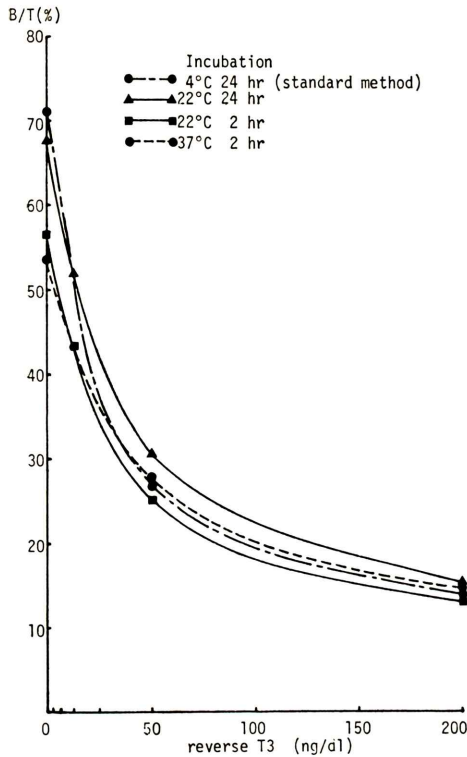


Fig. 2 Effect of incubation temperature and time on standard curve.

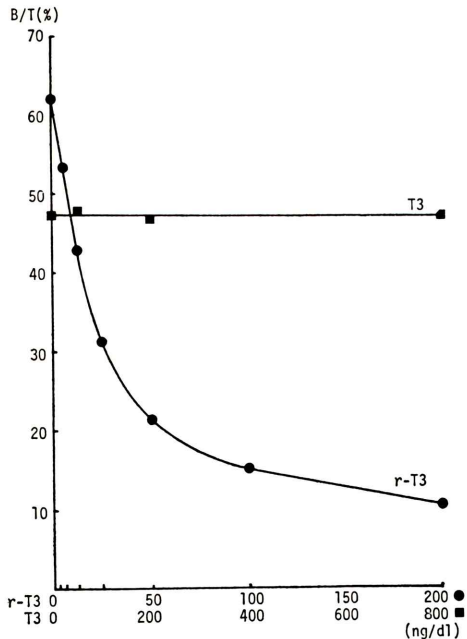


Fig. 3 Cross reactivity of reverse T<sub>3</sub> (r-T<sub>3</sub>) with T<sub>3</sub>

Table 1 Effect of dilution on measured rT<sub>3</sub> values  
Sample A

dilution	measured (ng/dl)	corrected (ng/dl)	relative value
1/1	GT 200	—	—
1/2	GT 200	—	—
1/4	148	592	1.42
1/8	61	488	1.17
1/16	26	416	1.00

Sample B

dilution	measured (ng/dl)	corrected (ng/dl)	relative value
1/1	GT 200	—	—
1/2	120	240	1.20
1/4	50	200	1.00

GT: greater than

Table 2 Recovery of rT<sub>3</sub> radioimmunoassay

n	A (75.0 ng/dl)	recovery (%)
1	72.5	96.7
2	72.6	96.8
3	66.2	88.3
mean recovery		93.9
n	B (18.8 ng/dl)	recovery (%)
1	18.7	99.5
2	18.7	99.5
mean recovery		99.5

量混合し 75 ng/dl とした時, および rT<sub>3</sub> 12.6ng/dl の検体 B に 25 ng/dl の rT<sub>3</sub> を等量混合し 18.8 ng/dl とした時のそれぞれの計算値に対する回収率は平均 93.9% および 99.5% と良好であった. (Table 2).

同一アッセイ内で濃度の異なる検体をそれぞれ 8 重測定した時の再現性は中濃度部 (77 ng/dl) で C.V.=1.0% と最も良好であり, 3 種類の平均でも C.V.=3.0% ときわめて良好であった. 同様に 3 種類の検体でそれぞれ 4 回の異なるアッセイで測定した時の再現性も中濃度部 (43 ng/dl) で C.V.=8.5% と最も良好であり, 全体でも平均 C.V.=14.2% と良好な値を示した (Table 3).

### 3.4 正常および各甲状腺状態における rT<sub>3</sub> 値の分布

医療短大学生有志 11 例を含む 27 例の正常者で



**Table 3** Reproducibility of rT<sub>3</sub> radioimmunoassay  
(A) Intraassay reproducibility

n	A (ng/dl)	B (ng/dl)	C (ng/dl)
1	25.7	77.0	161
2	26.3	77.3	154
3	24.9	76.0	162
4	27.2	78.2	175
5	26.5	76.0	157
6	27.0	77.0	157
7	27.0	77.3	153
8	27.2	77.3	154
mean	26.5	77.0	159
S.D.	0.88	0.78	7.7
C.V. (%)	3.3	1.0	4.8

mean C.V.=3.0%

(B) Interassay reproducibility

n	A (ng/dl)	B (ng/dl)	C (ng/dl)
1	23	45	125
2	19	43	114
3	26	44	140
4	29	38	100
mean	24	43	120
S.D.	4.9	3.6	19.6
C.V. (%)	20.3	8.5	16.3

mean C.V.=14.2%

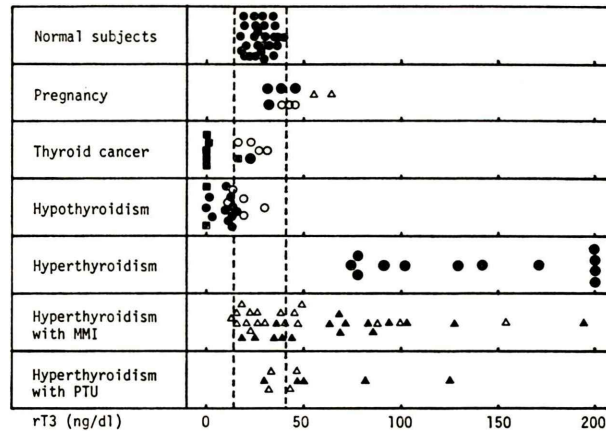
の rT<sub>3</sub> 値は 17~40 ng/dl に分布し、平均 27.4±6.6 (S.D.) ng/dl であった。この分布より ±2 S.D. を正常範囲とすると 14~41 ng/dl となり、この範囲に正常者の全例が含まれた。11 例の未治療甲状腺機能低下症では 0~15 ng/dl に分布し、平均 9.3±5.5 (S.D.) ng/dl であった。この内 1 例のみ上記正常値下限に分布した。11 例の未治療甲状腺機能亢進症では 74~416 ng/dl に分布し、平均 148.1±108.9 (S.D.) ng/dl であった。9 例の妊娠例中 3 例は甲状腺末 40~140 mg 投与、2 例は MMI 5~10mg 投与にて甲状腺機能正常となっている例を含むが、これらは 31~64 ng/dl に分布し、平均 43.3±11.4 (S.D.) ng/dl と正常例よりも明らかに高値を示す傾向を認めた。分化型甲状腺癌で甲状腺全摘および <sup>131</sup>I 大量治療を行なった後 T<sub>3</sub> 50~100 μg のみで replacement を行なっている 5 例では rT<sub>3</sub> 値は 3 例で 0 ng/dl、他の 2 例はそれぞれ 0.6 および 1.1 ng/dl であったが、この内前者

は著明な肺転移があり、<sup>131</sup>I 大量治療を 2 回行なった後も T<sub>4</sub> 2.4 μg/dl を示し、ホルモン産生性転移巣がまだ存在すると考えられている例であり、後者は転移巣は検出されていないが全摘術後より検査 3 週間前まで甲状腺末投与を受けていた。この例では T<sub>4</sub> は 0 μg/dl であった。甲状腺癌で亜全摘のみ行なった例、甲状腺全摘および <sup>131</sup>I 大量治療後甲状腺末で replacement を行なっている例では 5 例全例が rT<sub>3</sub> 正常値 (平均 23.6±6.4 (S.D.) ng/dl) であった。全摘術後再発を認めた例では T<sub>3</sub> 25 μg 投与時で rT<sub>3</sub> 16 ng/dl、T<sub>4</sub> 3.0 μg/dl、T<sub>3</sub> 108 ng/dl と T<sub>4</sub>、rT<sub>3</sub> の増加傾向がみられるた。

甲状腺機能亢進症で MMI 5~45 mg 投与中の 34 例では rT<sub>3</sub> 値は 13~194 ng/dl に分布し、平均 56.9±43.7 (S.D.) ng/dl であったが、この分布は PTU 100~300 mg 投与中の 9 例における平均 54.2±32.6 ng/dl (30~125 ng/dl) と著変は認められなかった。MMI 20 mg 投与中で rT<sub>3</sub> 低値 (13 ng/dl) の 1 例は TSH 21 μU/ml と上昇し、臨床的にも軽度機能低下症状を認めた例であった。MMI 投与例中、T<sub>3</sub> または T<sub>4</sub> 高値を認めた 16 例では rT<sub>3</sub> は平均 70.3±46.6 (S.D.) ng/dl と T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> ともに正常化している 18 例の平均 43.3±37.9 (S.D.) ng/dl より有意に高値を認めた。PTU 投与例でも同様の傾向がみられた (それぞれ平均 66.8±42.0 (S.D.) ng/dl、38.5±8.1 (S.D.) ng/dl)。

甲状腺機能低下症で乾燥甲状腺末 30~130 mg 投与例では rT<sub>3</sub> は 11~30 ng/dl、平均 18.3±8.1 (S.D.) ng/dl と正常~低値に分布した。これに対し、T<sub>3</sub> 投与例では 2 例とも rT<sub>3</sub> 0 ng/dl であり、この例での T<sub>4</sub> はそれぞれ 0.7、0 μg/dl と低値であった。(Fig. 4, Table 4)

眼窩腫瘍の 1 例では T<sub>3</sub> 163 ng/dl、T<sub>4</sub> 9.6 μg/dl、FTI 3.25、TSH 検出感度以下と甲状腺機能検査値および臨床的にも正常甲状腺機能であったが、rT<sub>3</sub> 55 ng/dl と軽度高値を認め、また、クモ膜下出血による一過性の二次性甲状腺機能低下症では、甲状腺ホルモン低値 (T<sub>3</sub> 53 ng/dl、T<sub>4</sub> 3.3 μg/dl、FTI 1.11、TSH 検出感度以下) にもかかわらず rT<sub>2</sub> 54 ng/dl と軽度高値を認め、2 週間後 T<sub>4</sub>、FTI 正常



**Fig. 4** Distribution of rT<sub>3</sub> value according to various thyroid economy. MMI=methylmercaptoimidazole, PTU=propylthiouracil. ●=normal and untreated subjects, △=MMI or PTU treated patients, ▲=MMI or PTU treated patients with high T<sub>3</sub> and/or high T<sub>4</sub>, ■=T<sub>3</sub> administration, ○=deccicated thyroid administration. Dashed line shows normal range of rT<sub>3</sub> (mean±2S.D.).

**Table 4** Distribution of rT<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and FTI values in various thyroid economy

Category	rT <sub>3</sub> (ng/dl)		T <sub>3</sub> (ng/dl)		T <sub>4</sub> (μg/dl)		FTI*	
	mean	S.D. (n)	mean	S.D. (n)	mean	S.D. (n)	mean	S.D. (n)
Normal	27.4	6.6 (27)	130.7	31.4 (15)	8.2	1.6 (15)	2.63	0.69 (14)
Hypothyroidism								
Untreated	9.3	5.5 (11)	98.8	48.1 (11)	3.2	1.0 ( 7)	0.75	0.26 ( 6)
+D.T.	18.3	8.1 ( 5)	146.6	57.6 ( 5)	6.1	3.0 ( 4)	1.75	0.91 ( 4)
+T <sub>3</sub>	0.0	— ( 2)	296.0	— ( 2)	0.4	— ( 2)	0.08	— ( 2)
Hyperthyroidism								
Untreated**	148.1	108.9 (11)	408.4	123.3 ( 9)	17.9	1.2 ( 5)	7.97	1.84 ( 5)
+MMI	56.9	43.1 (34)	204.9	72.1 (34)	10.4	3.8 (32)	3.55	1.88 (32)
+PTU	54.2	32.6 ( 9)	200.8	52.6 ( 9)	11.7	3.9 ( 8)	3.63	2.13 ( 8)
Thyroid Cancer								
+D.T.	23.6	6.4 ( 5)	188.8	57.6 ( 5)	—	—	—	—
+T <sub>3</sub>	0.3	0.6 ( 5)	198.6	60.5 ( 5)	1.8	1.5 ( 4)	0.42	0.34 ( 4)
Recurrence	16	— ( 1)	108	— ( 1)	3.0	— ( 1)	0.95	— ( 1)
Pregnancy	43.3	11.4 ( 9)	215.3	61.1 ( 9)	12.3	2.7 ( 9)	2.39	0.66 ( 9)
Normal range of rT <sub>3</sub> =14–41 ng/dl (mean±2S.D.)								

\* FTI (free thyroxine index) was calculated from following equation:  $FTI = T_4 (\mu g/dl) \times T_3 \text{ RSU (Triosorb, \%)/100}$ .

\*\* Patients with T<sub>3</sub> greater than 800 ng/dl and/or T<sub>4</sub> greater than 20 μg/dl (both upper limits of the assay) were excluded.

Following abbreviations are same throughout this paper: D.T.=desiccated thyroid, T<sub>3</sub>=triiodothyronine, T<sub>4</sub>=thyroxine, MMI=methylmercaptoimidazole, PTU=propylthiouracil.

化, T<sub>3</sub> 軽度増加傾向 (T<sub>3</sub> 68 ng/dl, T<sub>4</sub> 7.8 μg/dl, FTI 2.30) を認めた時点で rT<sub>3</sub> 41 ng/dl と正常上限値まで低下を認めた (Table 5).

以上の各群での rT<sub>3</sub> 値と T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FTI 値との相関を Table 6 に示す. 全症例では各甲状腺機能検査値とよく相関し, FTI, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> の順で相関が良好であった (それぞれ  $\gamma=0.835, 0.749, 0.690$ ) 正常例では各甲状腺機能検査値とはほとんど相関を認めなかったが, これは各測定値が正常範囲内で狭い分布を示し, 大きく異なった値が存在しなかったためと考えられる. 未治療甲状腺機能低下症では T<sub>4</sub>, FTI と良好な相関を認めた (それぞれ  $\gamma=0.876, 0.959$ ) が, T<sub>3</sub> とはあまり相関は認められなかった. 乾燥甲状腺未投与中の機能低下症で

**Table 5** Serum rT<sub>3</sub> and other thyroid function results in orbital tumor patient (S.U.) and transient secondary hypothyroidism after subarachnoidal hemorrhage patient (A.S.).

Patient	rT <sub>3</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>3</sub> -RSU	T <sub>4</sub>	FTI	TSH
S.U.	55	163	39.1	9.6	3.25	N.D.*
A.S. (initial)	54	53	33.7	3.3	1.11	N.D.
A.S. (after improvement)	41	68	29.5	7.8	2.30	—
Unit	ng/dl	%	μg/dl	—	μU/ml	

\* N.D.=not detected.

は各甲状腺機能検査値ともほぼ同様の良好な相関を認めた. 未治療甲状腺機能亢進症では各検査値ともあまり相関は認められなかった. これは T<sub>3</sub> 800 ng/dl 以上, T<sub>4</sub> 20 μg/dl 以上の検出限界を越えた例を除外したため, 正常例の時と同様, 変動幅が小さかったためと考えられる. MMI, PTU 投与中の甲状腺機能亢進症では両者とも T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> FTI の順に相関は良好となり, とくに T<sub>4</sub> では両者同等であるが FTI では PTU 例の方がより rT<sub>3</sub> とよく相関した ( $\gamma=0.933$ ). T<sub>3</sub> との相関は両者ともあまり認められなかったが, とくに PTU 例において低い相関であった. 甲状腺癌例では T<sub>3</sub> replacement のみ行っている例も含めたため, T<sub>3</sub> との相関は認められないが, T<sub>4</sub>, FTI との相関は良好であった (それぞれ  $\gamma=0.868, 0.916$ ). 妊娠例では各甲状腺機能検査値ともあまり相関は認められなかった (Table 6).

#### 4. 考 案

ラジオイムノアッセイによる血中 rT<sub>3</sub> の測定は 1974 年 Chopra<sup>1)</sup> の報告以来, いくつかのそれぞれ独自に開発した RIA が報告されている<sup>2)-5)</sup>.

rT<sub>3</sub> の RIA においては T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> およびこれらの代謝産物と考えられる 3,3'-diiodothyronine (T<sub>2</sub>) な

**Table 6** Correlation of serum rT<sub>3</sub> with T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and FTI in various thyroid economy.

Category	Correlation Coefficient		
	T <sub>3</sub> (n)	T <sub>4</sub> (n)	FTI (n)
Normal	0.151 (15)	0.298 (15)	-0.045 (14)
Hypothyroidism			
Untreated	0.584 (11)	0.876 ( 8)	0.959 ( 7)
+D.T.	0.801 ( 5)	0.851 ( 4)	0.840 ( 4)
Hyperthyroidism			
Untreated*	0.416 ( 9)	-0.103 ( 5)	0.419 ( 5)
+MMI	0.495 (34)	0.748 (32)	0.814 (32)
+PTU	0.394 ( 9)	0.743 ( 8)	0.933 ( 8)
Thyroid Cancer	0.001 (11)	0.868 ( 6)	0.916 ( 6)
Pregnancy	0.060 ( 9)	0.424 ( 9)	0.492 ( 9)
Whole Patient	0.690 (105)	0.749 (93)	0.835 ( 91)

\* Patients with T<sub>3</sub> greater than 800 ng/dl and/or T<sub>4</sub> greater than 20 μg/dl (both upper limits of the assay) were excluded. n=number of patients included in the statistics.



どとの交叉性, すなわち抗体の特異性をもっとも問題となる. T<sub>4</sub> との交叉性は一般に 0.1% 以下, T<sub>3</sub> とは 0.02% 以下と報告されているが, 3,3'-T<sub>2</sub> とは Chopra は 10%, Ratcliffe らは 3.9% と高い交叉性を報告している<sup>1)-3)</sup>. 今回の検討では T<sub>3</sub> のみ交叉性を検討したが, 800 ng/dl まで結合率の変化は認めず, 全体に rT<sub>3</sub> 0 ng/dl の結合率より約 15% 低値を示した. この全体的な結合率の低下は使用した T<sub>3</sub> 標準品中に rT<sub>3</sub> が混在していた可能性も考えられるが詳細は不明である. 同じ測定キットを用いた Takagi ら<sup>14)</sup>, および満間<sup>15)</sup>の結果でも T<sub>4</sub>, 3,3'-T<sub>2</sub> と 0.009% 以下, T<sub>3</sub> と 0.0001% 以下と交叉性を認めず, 抗体の特異性は高いものと思われる. 本測定キットでは, 4°C, 24 時間のインキュベーションが標準となっており, この条件で標準曲線上最も広い結合率の分布を認め, 高温短時間インキュベーションによる迅速処理は標準曲線における結合率の差が少なくなり不相当であると思われる. 本測定キットでは標準曲線からも推定されるごとく, 再現性は中濃度部でもっとも良好であり, 全体としてもアッセイ間で平均 C.V. 3.0%, 14.2% と良好であった. 希釈測定にて倍数の増加とともに測定値が低値を示したが, この原因の一つとして高濃度部では僅かの結合率の差が実測値の上で大きな差となってくる点, および <sup>125</sup>I-rT<sub>3</sub> の specific activity が低かった可能性も考えられる<sup>14)</sup>. 再現性の結果からも, 本測定キットの検出限界 200 ng/dl を越える例では rT<sub>3</sub> の実測値として 50~100 ng/dl になるように希釈測定することが望ましいと考えられる. 回収率は平均 96.7% ときわめて良好であった. 以上の結果より, 本測定キットは信頼性の高い測定法であると考えられた.

今回の 27 例の正常者における rT<sub>3</sub> 値は平均 27.4±6.6 (S.D.) ng/dl と同一キットを用いた Takagi ら<sup>14)</sup>, 他の測定法による満間<sup>15)</sup>, 稲田ら<sup>16)</sup>, Kaplan ら<sup>5)</sup> の報告とよく一致する値であったが, Berman ら<sup>4)</sup>, Chpra<sup>1)</sup>, Ratcliffe ら<sup>2)</sup> はより高い値(平均値で 35~60 ng/dl)を報告し, また Hüfner ら<sup>3)</sup> は 20.4±9.1 (S.D.) ng/dl とより低い値を報告

しており一定していない. これは抗体および標準 rT<sub>3</sub> の相違によると思われるが, 現在のところ, 標準的な測定法はなく, また相互の測定法での比較も行なわれていないため, 正常値の決定は注意を要するが, 著者らの測定法では一応平均値の ±2 S.D. をとって 14~41 ng/dl を正常範囲とした. この値は満間<sup>15)</sup>の結果とよく一致している.

血中 rT<sub>3</sub> はその大部分が末梢における T<sub>4</sub> の 5-deiodination によって産生され, 甲状腺からの分泌は rT<sub>3</sub> 産生率の 2.5% と僅かである<sup>6)</sup>. Gavin ら<sup>7)</sup> は正常例と T<sub>4</sub> による補充療法を行なっている甲状腺機能低下症例において rT<sub>3</sub> と T<sub>3</sub> の産生率, 代謝速度を測定し, 両群で有意の差を認めず, rT<sub>3</sub> の産生率は T<sub>3</sub> の 1.4~1.7 倍, 代謝速度は 3.4~4.3 倍の値を報告しており, Chopra<sup>6)</sup> の報告とほぼ一致した値を示している. Kaplan ら<sup>5)</sup> は T<sub>4</sub> 補充療法中の甲状腺機能低下症では血中 rT<sub>3</sub> 値が投与 T<sub>4</sub> 量と相関するとしている. 今回の結果では甲状腺機能低下症, 甲状腺癌全摘術後例で T<sub>3</sub> による補充療法では全例 rT<sub>3</sub> は著明低値を示し, これに対し乾燥甲状腺未投与例では rT<sub>3</sub> は軽度低値から正常値に分布した. これを T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FTI との相関よりみると T<sub>4</sub>, FTI との相関が最も良好であり, rT<sub>3</sub> が主に T<sub>4</sub> からの末梢での脱ヨード化により産生されることを示している<sup>5)-7), 16)</sup>. さらに正常, 未治療甲状腺機能亢進症, 妊娠例を除き rT<sub>3</sub> と T<sub>4</sub>, FTI, とくに後者との相関がもっとも良好であった点は, 同様に末梢で代謝される遊離型 T<sub>4</sub> より rT<sub>3</sub> が産生されることを示していると考えられる.

正常例では相関はきわめて悪かったが, これは前述のごとく各測定値が狭い範囲に分布したためと考えられ, 必ずしも T<sub>4</sub> から rT<sub>3</sub> が産生されることを否定するものではない. むしろこの場合, 甲状腺からの T<sub>4</sub> 分泌による血中 T<sub>4</sub> 値の相違よりも個々の例での末梢における rT<sub>3</sub> 産生そのものの相違, そして / または代謝速度の相違<sup>17)</sup> が相対的に大きかったためではないかと考えられる. すなわち, 血中 rT<sub>3</sub> 値を決定する要因として血中 T<sub>4</sub>, とくに遊離型 T<sub>4</sub> の絶対量が第一であり, これに

末梢での conversion の量的変化, そして / または,  $rT_3$  代謝速度の相違が第二の修飾因子として加わるといふ二重構造が考えられる. 長滝ら<sup>17)</sup>は甲状腺からの  $rT_3$  分泌を因子としてあげているが, 正常例ではあまり問題にならないと考えられる<sup>6)</sup>. 同様に未治療甲状腺機能亢進症において  $T_4$ , FTI との相関が悪い理由としては  $T_4$  20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  の測定限界を越える例では希釈測定をしていないため相関より除外したため, また, 妊娠例においては甲状腺機能亢進症, 低下症合併例を含めたためと考えられる. 前者では希釈測定による  $T_4$  値を用いれば相関はより良好となることが期待される.  $rT_3$  は TBG とよく結合する<sup>16)</sup>とされており, 今回の妊娠例における  $rT_3$  高値は  $T_3$ ,  $T_4$  高値, トリオソルブ低値を伴っていることから TBG 増加による影響と考えられる<sup>4), 5)</sup>.

血中  $rT_3$  は甲状腺機能亢進症以外にも, 種々の急性熱性疾患<sup>9), 11), 13)</sup>, 飢餓<sup>8), 9)</sup>, 神経性食思不振症<sup>15)</sup>, 肝硬変<sup>6), 9)</sup>, 慢性腎不全<sup>9)</sup>, 外科手術<sup>10)</sup>, 急性心筋梗塞<sup>5)</sup>, 分娩時<sup>19)</sup>, dexamethasone<sup>12)</sup>, PTU<sup>5)</sup>, propranolol<sup>20)</sup> 投与などで高値を示し, この時血中  $T_3$  は鏡像的に低値を示すことより, これらの例では末梢での  $T_4$  から  $T_3$ ,  $rT_3$  への変換に際し, 生物学的活性のない  $rT_3$  産生増加へと shift されることが考えられている. 同様に臍帯血, 羊水でも  $rT_3$  著明高値が報告されている<sup>1), 2), 5)</sup>. 今回の検討でもクモ膜下出血による一過性の二次性甲状腺機能低下症では, はじめ  $T_3$ ,  $T_4$  低値にもかかわらず  $rT_3$  54  $\text{ng}/\text{dl}$  と軽度高値であり,  $T_4$  正常化後で  $T_3$  63  $\text{ng}/\text{dl}$  と前回より僅かに増加した時点では  $rT_3$  が正常上限 (41  $\text{ng}/\text{dl}$ ) へと鏡像的に減少しており, この例でも上記各疾患と同様に末梢での  $T_4$  から  $rT_3$  への転換が増加していたことが考えられる. また, 眼窩腫瘍の一例でも同様の機序で  $rT_3$  高値を示したと考えられるが,  $T_3$  正常であり, 治療に伴う  $rT_3$ ,  $T_3$  の経過が不明であるため, 断定的ではなく, 今後さらに検討が必要と考えられる.

Kaplan ら<sup>5)</sup>は  $T_4$  投与中の甲状腺機能低下症に抗甲状腺剤投与を行ない, PTU では  $rT_3$  と  $T_3$  の鏡像的な変化がみられるが methimazole ではこ

のような変化がみられなかったと報告している. 今回の結果では, PTU または MMI 投与中の甲状腺機能亢進症では  $rT_3$  値は両群で明らかな差異はみられず, また両群の  $T_3$  または  $T_4$  高値例においても  $rT_3$  値の差異は明らかではなかった.  $T_3$ ,  $T_4$  正常化例では PTU 投与群で MMI 投与群に比し僅かに低値を認めたが後者の標準偏差が大きく, 必ずしも一定の傾向があるとは言い難い. しかしながら, これらの例でも  $rT_3$  と FTI との相関が良好であった点は,  $rT_3$  が  $T_4$  代謝をよく反映しているものと考えられ, また, 前述の二重構造の第一の要因がより大きく影響しているためと考えられる. 以上の結果は血中  $rT_3$  の測定が末梢における  $T_4$  の“有効な”代謝を知る上で不可欠のものであり, 従来の  $T_3$ ,  $T_4$ , FTI とともに各種甲状腺疾患や, いわゆる low  $T_3$  症候群<sup>16)</sup> のホルモン代謝の評価に重要であることを示している.

## 5. 結 論

今回使用した RIA による  $rT_3$  測定キットは再現性 (アッセイ内平均 C.V. 3.0%, アッセイ間平均 C.V. 14.2%), 回収率 (96.7%), 特異性も良好で信頼性の高い測定法であると考えられた.

正常値は平均  $27.4 \pm 6.6$  (S.D.)  $\text{ng}/\text{dl}$  で 14~41  $\text{ng}/\text{dl}$  を正常範囲とした. 甲状腺機能低下症, 亢進症, 妊娠例ではそれぞれ  $9.3 \pm 5.5$  (S.D.)  $\text{ng}/\text{dl}$ ,  $148.1 \pm 108.9$  (S.D.)  $\text{ng}/\text{dl}$ ,  $43.3 \pm 11.4$  (S.D.)  $\text{ng}/\text{dl}$  であった.

$T_3$ ,  $T_4$ , FTI との相関は全例でそれぞれ  $\gamma = 0.690$ ,  $0.749$ ,  $0.835$  と後 2 者, とくに FTI とよく相関し,  $rT_3$  が末梢で遊離型  $T_4$  より産生されることを示していると考えられた. 甲状腺機能低下症, 甲状腺癌全摘術後例で投与例で  $T_3$  は血中  $rT_3$  は著明低値または検出されず,  $T_4$ , FTI 値とよく相関し, 同様に  $rT_3$  の末梢における産生を示した. MMI または PTU 投与例では両者の  $rT_3$  値に明らかな差異は認められなかった.

クモ膜下出血による一過性の二次性甲状腺機能低下症では  $T_3$  と  $rT_3$  の鏡像的な変化がみられ, 末梢での  $T_4$  代謝の shift によると考えられた.



血中 rT<sub>3</sub> 値を決定する要因として第一に血中遊離型 T<sub>4</sub> 量が主であり、これに末梢での rT<sub>3</sub> 産生量、そして / または、代謝速度の変化が第二の修飾因子として加わる二重構造が考えられた。血中 rT<sub>3</sub> 測定は末梢での T<sub>4</sub> 代謝の評価に有用であると考えられた。

謝辞：今回の検討に際して rT<sub>3</sub> 測定用キットを提供いただいたダイナボットラジオアイソトープ研究所に感謝の意を表します。また正常血清採取に御協力いただいた金沢大学医学部医療技術短期大学部診療放射線技術学科学学生有志ならびに同科安東醇教授に感謝の意を表します。

本論文の内容の一部は日本核医学会 第 23 回 東海地方会、第 32 回 北陸地方会 合同地方会（昭和 53 年 3 月、豊明市）において報告した。

## 文 献

- 1) Chopra IJ: A radioimmunoassay for measurement of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>). *J Clin Invest* **54**: 583-592, 1974
- 2) Ratcliffe WA, Marshall J and Ratcliffe JG: The radioimmunoassay of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) in unextracted human serum. *Clin Endocrinol* **5**: 631-641, 1976
- 3) Hufner M, and Grussendorf M: Radioimmunoassay for 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>, RT<sub>3</sub>) in unextracted human serum. *Clin Chem Acta* **69**: 497-504, 1976
- 4) Burman KD, Dimond RC, Wright FD, et al: A radioimmunoassay for 3, 3', 5'-L-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>): Assessment of thyroid gland content and serum measurements in conditions of normal and altered thyroidal economy and following administration of thyrotropin releasing hormone (TRH) and thyrotropin (TSH). *J Clin Endocrinol Metab* **44**: 660-672, 1977
- 5) Kaplan MM, Schimmel M, and Utiger RD: Changes in serum 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) concentrations with altered thyroid hormone secretion and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* **45**: 447-456, 1977
- 6) Chopra IJ: An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) in man. *J Clin Invest* **58**: 32-40, 1976
- 7) Gavin L, Castle J, McMahon F, et al: Extra-thyroidal conversion of thyroxine to 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) and to 3, 5, 3'-triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **44**: 733-742, 1977
- 8) Vagenakis AG, Burger A, Portnay GI, et al: Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. *J Clin Endocrinol Metab* **41**: 191-194, 1975
- 9) Chopra IJ, Chopra U, Smith SR, et al: Reciprocal changes in serum concentrations of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) and 3, 3', 5 triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* **41**: 1043-1049, 1975
- 10) Burr WA, Griffiths RS, Black EG, and Hoffenberg R: Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation. *Lancet* **2**: 1277-1279, 1975
- 11) Burger A, Nicod P, Suter P, et al: Reduced active thyroid hormone levels in acute illness. *Lancet* **1**: 653-655, 1976
- 12) Burr WA, Ramsden DB, Griffiths RS, and Black EG: Effect of a single dose of dexamethasone on serum concentrations of thyroid hormones. *Lancet* **2**: 58-61, 1976
- 13) Wartofsky L, Burman KD, Dimond RC, et al: Studies on the nature of thyroidal suppression during acute falciparum malaria: Integrity of pituitary response to TRH and alterations in serum T<sub>3</sub> and reverse T<sub>3</sub>. *J Clin Endocrinol Metab* **44**: 85-90, 1977
- 14) Takagi A, Isozaki Y, Kurata K, et al: A radioimmunoassay for measurement of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>). *核医学* **15**: 275-281, 1978
- 15) 満間照典：ラジオイムノアッセイによる人血清 3,3', 5' triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) の測定. *核医学* **15**: 605-611, 1978
- 16) 稲田満夫：Reverse T<sub>3</sub> 総合臨床 **27**: 667-673, 1978
- 17) 長滝重信, 内村英正, 池田 斉, 他：各種疾患における 3, 3', 5'-L-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) の血中濃度とその調節機序. *日内泌会誌* **53**: 446, 1977
- 18) Snyder SM, Cavalieri RR, Goldfine ID, et al: Binding of thyroid hormones and their analogues to thyroxine-binding globulin in human serum. *J Biol Chem* **251**: 6489-6494, 1976
- 19) 水野正彦, 長滝重信, 神保利春, 他：妊娠, 分娩による血中 reverse triiodothyronine (rT<sub>3</sub>) 濃度の変化. *日内泌会誌* **53**: 444, 1977
- 20) Verhoeven RP, Visser TJ, Doctor R, et al: Plasma thyroxine, 3, 3', 5-triiodothyronine and 3, 3', 5'-triiodothyronine during adrenergic blockade in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **44**: 1002-1005, 1977