

《原 著》

血中 free triiodothyronine の間接的指標としての free T_3 index
および T_3 :TBG 比の有用性の比較検討

田口 英雄* 萩原 康司* 今野 則道*

要旨 FT_3 の間接的指標としての FT_3I , T_3 /TBG 比の臨床上的有用性を種々の病態について比較検討した。対象は正常人40名, 甲状腺機能亢進症26名, 甲状腺機能低下症36名, 正常妊婦16名, 低 TBG 症 5 名, 正常 T_3 非甲状腺疾患 (NTI) 10名, 低 T_3 NTI 14名の計147名であった。対象全体についての FT_3I と FT_3 , T_3 /TBG 比と FT_3 との相関係数はそれぞれ $r=0.98$ ($p<0.001$), $r=0.92$ ($p<0.001$) であった。これらの相関を対象群別にみると FT_3I と FT_3 との相関関係は, 低 T_3 NTI 以外で有意であり ($r=0.67-0.97$), また T_3 /TBG 比と FT_3 との関係は低 TBG 症および低 T_3 NTI 以外で有意であった ($r=0.60-0.88$)。各対象群での FT_3 と FT_3I および T_3 /TBG 比との一致度をみると, 甲状腺機能異常では, 両指標とも FT_3 の分布に一致した。しかし, 高 TBG 症では T_3 /TBG 比は FT_3 を低く, 低 TBG 症では T_3 /TBG 比は FT_3 を高く見積もる傾向を示した。この場合 FT_3I は FT_3 の変動に良く一致した。また低 T_3 NTI では両指標とも FT_3 の分布に一致しなかった。以上から 1) 甲状腺機能異常では FT_3I , T_3 /TBG 比のいずれも FT_3 の間接的指標になり得る。2) TBG 異常症では FT_3I の方がよりすぐれた指標である。3) NTI 特に低 T_3 NTI では, いずれの指標も FT_3 を正しく反映しない。これら 3 点が結論された。

I. はじめに

血中甲状腺ホルモンの生物学的活性は遊離型ホルモンによって発現されると考えられている¹⁾。血中 free thyroxine (FT_4) の測定は Radioimmunoassay (RIA) の導入により比較的容易になったが^{2,3)}, 一方 free triiodothyronine (FT_3) については, 依然として平衡透析法が標準的方法として用いられている⁴⁻⁹⁾。しかし, 平衡透析法は日常の臨床的検査法としては, 容易でないことから, これに代わる方法として free T_3 index (FT_3I) が用いられている¹⁰⁻¹³⁾。事実, FT_3I は正常人, 甲状腺機能異常および妊婦において FT_3 の変動を良く反映するとされている¹⁰⁻¹³⁾。最近 T_4 -結合グロブリン (TBG) の

RIA による測定が可能になって以来, T_3 /TBG 比も FT_3I との間に有意な相関関係をもつことを先に報告した¹⁴⁾。したがって T_3 /TBG 比も FT_3 の間接的指標になり得ることが予想される。以下は FT_3 の間接的指標としての FT_3I および T_3 /TBG 比の臨床上的有用性を種々の病態について比較検討した。

II. 対象および測定方法

対象として, 正常人40名 (男20名, 女20名, 年齢 39~59 歳), 未治療甲状腺機能亢進症 14 名, propylthiouracil (PTU) 服用中甲状腺機能亢進症 12 名, 未治療甲状腺機能低下症 18 名, T_4 服用中甲状腺機能低下症 18 名, third trimester 正常妊婦 16 名, TBG 減少症 5 名, 正常 T_3 濃度の非甲状腺疾患患者 (NTI) 10 名, 低 T_3 NTI 14 名の計 147 名を用いた。甲状腺機能異常の診断は一般的甲状腺機能検査法によった。NTI の原因疾患として, 肝疾患 7 名, 悪性腫瘍 8 名, 糖尿病 4 名, 心疾患

* 北海道社会保険中央病院放射線部, 内科

受付: 58 年 2 月 21 日

最終稿受付: 58 年 4 月 12 日

別刷請求先: 札幌市豊平区中の島一条八丁目 (☎ 062)

北海道社会保険中央病院放射線部

田口 英雄

Table 1 Thyroid function test data (mean \pm S.D.) in normal subjects and various groups of patients under study

Group (n)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (μ g/dl)	T ₃ uptake ratio ^a	TBG (μ g/ml)	Free T ₃ index ^b	T ₃ /TBG ratio ^c	%FT ₃ (%)	FT ₃ (pg/dl)	%FT ₃ /T ₃ U ratio
Normal (40)	117 \pm 20	8.6 \pm 1.6	0.98 \pm 0.11	20.8 \pm 4.5	114 \pm 14	5.75 \pm 0.98	0.330 \pm 0.053	379 \pm 53	0.338 \pm 0.031
Hyperthyroid (14)	459 \pm 198 ^d	24.6 \pm 7.3 ^d	1.59 \pm 0.16 ^d	20.4 \pm 5.1	750 \pm 393 ^d	24.32 \pm 13.24 ^d	0.567 \pm 0.115 ^d	2765 \pm 1892 ^d	0.353 \pm 0.075
Hyperthyroid on PTU (12)	188 \pm 63 ^d	10.0 \pm 2.3 ^e	1.02 \pm 0.16	22.1 \pm 5.3	200 \pm 89 ^d	9.27 \pm 4.93 ^d	0.341 \pm 0.098	652 \pm 329 ^e	0.331 \pm 0.069
Hypothyroid (18)	67 \pm 24 ^d	3.6 \pm 2.1 ^d	0.82 \pm 0.11 ^d	24.3 \pm 5.0 ^d	55 \pm 20 ^d	2.83 \pm 1.03 ^d	0.278 \pm 0.049 ^d	185 \pm 67 ^d	0.343 \pm 0.054
Hypothyroid on T ₄ (18)	115 \pm 20	9.7 \pm 1.6	1.06 \pm 0.09	17.6 \pm 1.5 ^e	123 \pm 24	6.70 \pm 1.32 ^f	0.357 \pm 0.050	409 \pm 80	0.341 \pm 0.058
Euthyroid with high TBG (16)	167 \pm 28 ^d	12.2 \pm 1.8 ^d	0.55 \pm 0.05 ^d	62.1 \pm 8.0 ^d	91 \pm 9 ^d	2.69 \pm 0.35 ^d	0.196 \pm 0.031 ^d	322 \pm 54 ^d	0.352 \pm 0.048
Euthyroid with low TBG (5)	74 \pm 21 ^d	4.7 \pm 1.1 ^d	1.45 \pm 0.08 ^d	9.5 \pm 3.5 ^d	106 \pm 27	10.37 \pm 7.24 ^d	0.532 \pm 0.034 ^d	368 \pm 119	0.367 \pm 0.015
NTI with low T ₃ (14)	54 \pm 9 ^d	6.2 \pm 1.3 ^d	1.04 \pm 0.13	20.7 \pm 5.3	58 \pm 9 ^d	2.74 \pm 0.59 ^d	0.451 \pm 0.119 ^d	238 \pm 47 ^d	0.453 \pm 0.077 ^d
NTI with normal T ₃ (10)	119 \pm 13	8.9 \pm 2.5	0.91 \pm 0.08	25.1 \pm 3.2 ^e	110 \pm 14	4.82 \pm 0.70 ^e	0.314 \pm 0.045	374 \pm 62	0.346 \pm 0.040

^a T₃ uptake (T₃U) ratio was expressed by T₃U (%) divided by the mean value for normal controls (30%).^b Free T₃ index was expressed by T₃ multiplied by T₃U ratio.^c T₃/TBG ratio was expressed by [T₃ (ng/dl)/TBG (ng/dl)] \times 10⁵.^d p < 0.001 vs. normal. ^e p < 0.01 vs. normal. ^f p < 0.025 vs. normal.

2名, 腎不全1名, 肺疾患1名, 潰瘍性大腸炎1名が含まれており, これらの対象は甲状腺ホルモン代謝に影響を与える薬剤を使用していないことを確認した. これら正常人以外の対象の年齢は23~72歳であった.

血中 T₄, T₃, TBG, TSH の測定は RIA によった^{15,16}. T₃ 摂取率 (T₃U) は Triosorb-S (Abbott Laboratories) によって測定した. T₃U ratio は一般的算出法によった^{10,16}. ただし NTI の T₃U については Bermudez らの方法¹¹) によっても算出した. FT₃I は T₃U ratio と T₃ の積から求めた. T₃/TBG 比は total T₃ (ng/dl) と TBG (μg/ml) の比から算出した.

平衡透析法による FT₃ の測定は Sterling および Brenner の方法⁶) に基づき, 先に報告した方法を用いた¹⁷). この際用いた [¹²⁵I]T₃ の比放射能は 800~1,200 μCi/μg (第一ラジオアイソトープ研究所) であった. また, bacteriostatic agent としてのチメロサルは用いなかった. 平衡透析法で %FT₃ を測定する場合, 用いる血清量を少なくした際, 測定値が低下することが知られている^{7,17}). 今回は血清 0.1 ml を用いたが, この場合の稀釈による %FT₃ の減少率を補正するために, assay ごとにコントロール血清での減少率を求め, これによって %FT₃ 値を補正した. 補正係数の平均値は 1.89 (1.81~1.92) であった.

T₄ を結合していない TBG 濃度 (free TBG) を 147 名中 94 名について測定した. free TBG は先に報告した方法で求めた³).

各ホルモン測定における inter-assay variation の変動係数は T₃; 6.8%, TBG; 8.6%, T₃U; 2.5%, %FT₃; 5.4% であった. また低 T₃ 血清 (20 ng/dl) の C.V. は 17.7% であった.

当施設における各ホルモン濃度の正常範囲は TSH; <4.8 μU/ml (最小検出濃度, 0.31 μU/ml), T₃; 80~175 ng/dl, T₄; 5.0~12.5 μg/dl, TBG; 12.6~32.4 μg/ml (最小検出濃度 2.0 μg/ml), FT₃I; 86~147, T₃/TBG; 3.68~7.94, %FT₃; 0.225~0.435 %, FT₃; 276~522 pg/dl であった.

推計学的検定は Student's t-test によった.

III. 結 果

1. 種々の病態における血中 FT₃, FT₃I および T₃/TBG

種々の病態における甲状腺機能検査結果 (Mean ± S.D.) および, 個々の測定値を Table 1, Fig. 1 に示した. FT₃, FT₃I および T₃/TBG 比の正常値はそれぞれ 379 ± 53 pg/dl, 114 ± 14 および 5.75 ± 0.98 であった. 未治療甲状腺機能亢進症では TBG を除いて T₄, T₃, T₃U, FT₃I, T₃/TBG 比, %FT₃, FT₃ のいずれも正常値に比し有意に高かった. 未治療甲状腺機能低下症 (TSH 6~150 μU/ml) では, FT₃ および FT₃I 測定値のうち一例が正常値を示し, 他は全て正常以下であり, T₃/TBG 比では 3 例が正常範囲にあり, 他の 15 例は正常範囲以下であった. PTU 服用中甲状腺機能亢進症 12 例中 6 例の FT₃, 8 例の FT₃I および T₃/TBG 比が正常以上であり, 他は正常であった. T₄ 服用中の甲状腺機能低下症では, 1 例の FT₃ および T₃/TBG 比, 3 例の FT₃I が正常範囲外に有り, その他は正常範囲内にあった.

Third trimester 妊婦では, TBG は著しく上昇した. この群の FT₃ は 1 例を除き, すべて正常範囲内にあった. また FT₃I では 16 例中 13 例が正常範囲内にあった. これに対し, T₃/TBG 比は全例が正常以下であった. 低 TBG 血症 (TBG < 12.1 μg/ml) 5 例の FT₃ は, 4 例が正常, 1 例が正常以下であり, この群の FT₃I も同様に 4 例が正常, 1 例が正常以下であった. 一方 T₃/TBG 比では, 3 例が正常以上, 1 例が正常, 1 例が正常以下で, 平均値 10.37 ± 7.24 は正常値に比し, 有意に高かった (p < 0.001).

24 例の非甲状腺疾患 (NTI) のうち, 14 例は低 T₃ (40~70 ng/dl), 10 例は正常 T₃ (105~150 ng/dl) であった. 低 T₃ NTI の FT₃ は 238 ± 47 pg/dl で, 正常値に比し有意に低く (p < 0.001), 14 例中 10 例の FT₃ は正常以下であった. この群の %FT₃ は 0.451 ± 0.119 % で正常値および正常 T₃ NTI の %FT₃ に比し有意に高かった. また, この群の T₃U ratio, TBG は正常値との間に有意差はなかった.

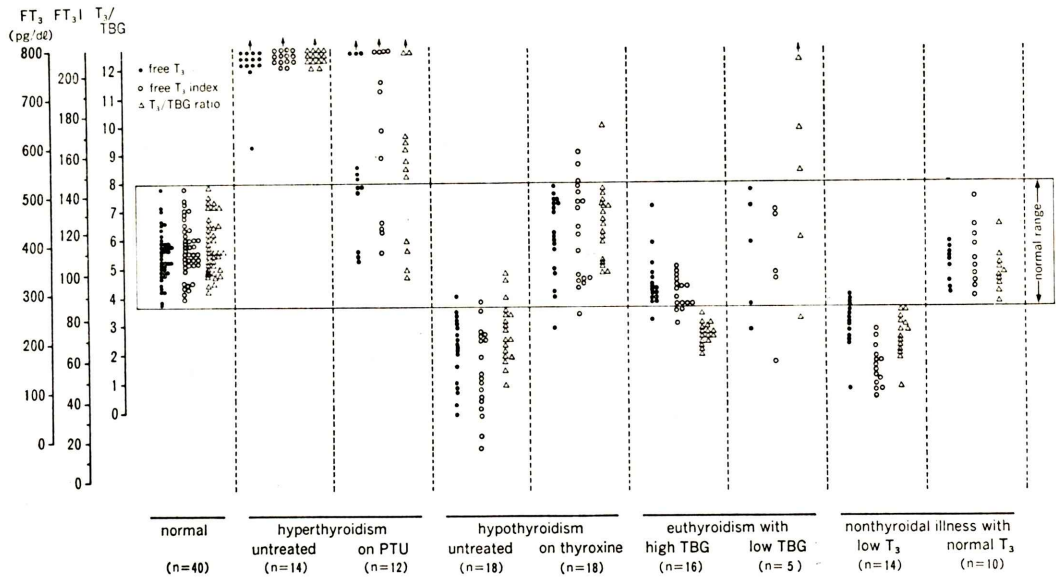


Fig. 1 Individual values for free T₃ (FT₃), free T₃ index (FT₃I), and T₃/TBG ratio in the various groups of patients under study. Arrows indicate values over 800 pg/dl for FT₃, over 200 for FT₃I, and over 12 for T₃/TBG ratio. Normal ranges for FT₃, FT₃I, and T₃/TBG ratio were 276–522 pg/dl, 86–147, and 3.68–7.94 respectively.

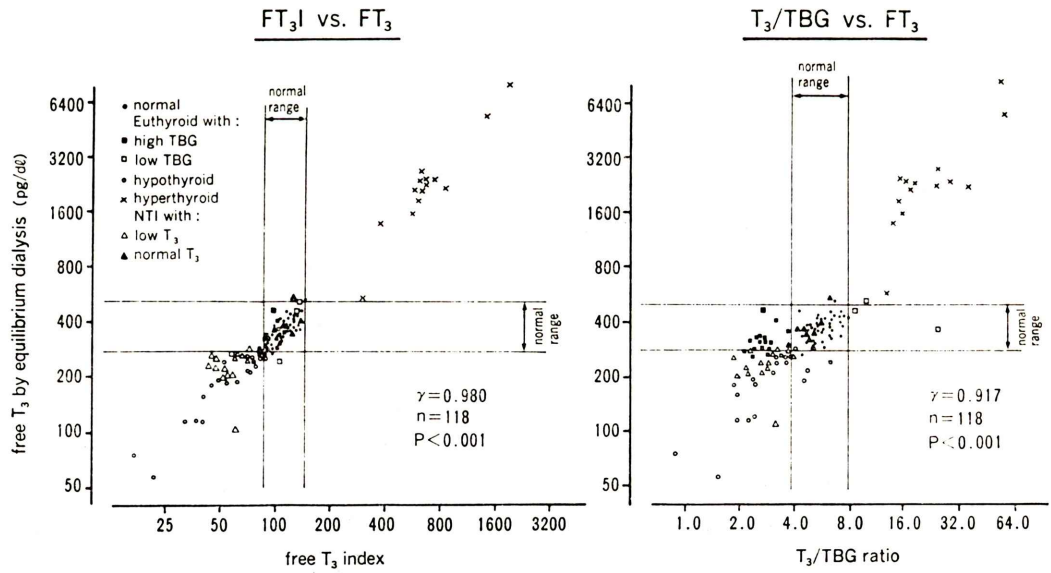


Fig. 2 Correlation of free T₃ index (FT₃I) with free T₃ (FT₃) and of T₃/TBG ratio with FT₃ in the various groups under study.

Table 2 Correlation coefficients for free T₃ (FT₃) by equilibrium dialysis with free T₃ index (FT₃I) and that with T₃/TBG ratio in various groups of patients

	Normal (40) ^a	Hyper- thyroid (14)	Hyper- thyroid on PTU (12)	Hypo- thyroid (18)	Hypo- thyroid on T ₄ (18)	Euthyroid with high TBG (16)	Euthyroid with low TBG (5)	NTI with low T ₃ (14)	NTI with normal T ₃ (10)	Total (147)
FT ₃ vs. FT ₃ I	0.75 ^e	0.97 ^e	0.89 ^e	0.95 ^e	0.68 ^e	0.73 ^e	0.89 ^b	0.18	0.67 ^b	0.98 ^e
FT ₃ vs. T ₃ /TBG	0.40 ^d	0.87 ^e	0.88 ^e	0.77 ^e	0.81 ^e	0.60 ^e	0.32	0.04	0.77 ^d	0.92 ^e

^a Number of cases. ^b p<0.05, ^c p<0.02, ^d p<0.01, ^e p<0.001.

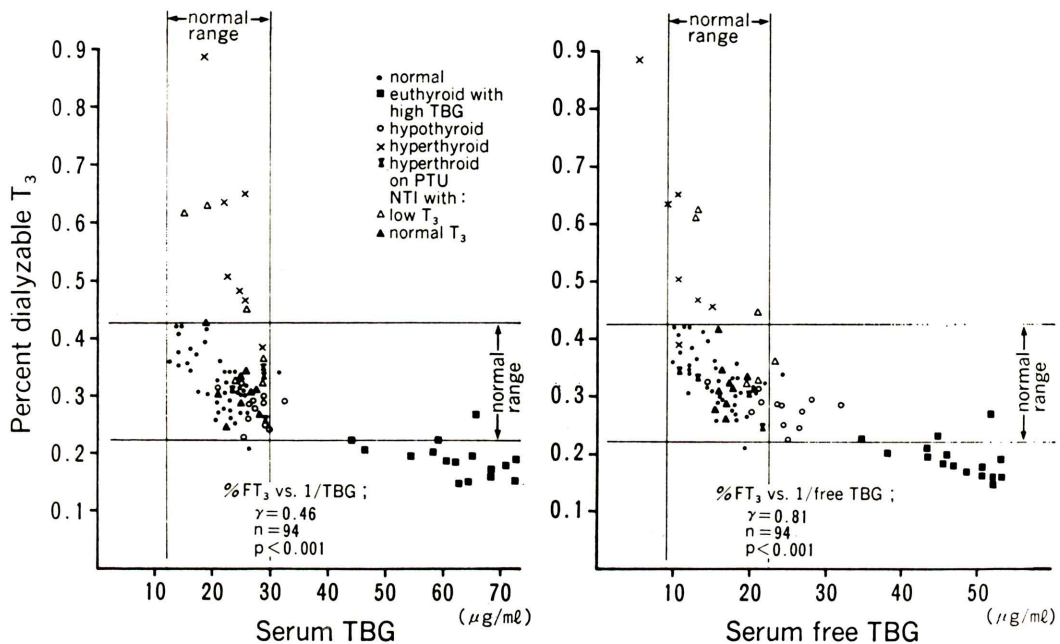


Fig. 3 Correlation of percent dialyzable fraction of T₃ (%FT₃) with total and free TBG concentration in the various groups of patients. The free TBG concentration was measured by the method described in Materials and Methods. Since both figures appear hyperbolic, the correlation coefficients were calculated by the least square method for the %FT₃ with the reciprocal of TBG and of free TBG concentrations.

低 T₃ NTI の FT₃I, T₃/TBG 比のいずれにおいても、全例が正常以下であった。この場合、FT₃I を Bermudez らの方法¹¹⁾で算出したが、58±11 であり、同様の方法で算出した正常 FT₃I 値 116±15 にくらべ有意に低かった (p<0.001)。正常 T₃ NTI の FT₃I, FT₃, T₃/TBG 比のいずれにおいても全例が正常値を示した。

2. FT₃I および T₃/TBG 比と FT₃ との相関関係

147 例全体についての FT₃I と FT₃ との相関係

数は、r=0.98 (p<0.001) であり、T₃/TBG 比と FT₃ とのそれは r=0.92 (p<0.001) であった (Fig. 2)。これを各群別にみると (Table 2), FT₃I と FT₃ との相関は低 T₃ NTI 群 (r=0.18, NS) 以外はすべて有意な正の相関を示した。低 T₃ NTI 群の FT₃I を Bermudez らの方法で算出した場合でも r=0.25 で、有意ではなかった。一方 T₃/TBG 比と FT₃ との相関関係については、低 T₃ NTI 群 (r=0.04, NS) および低 TBG 群 (r=0.32, NS) 以外

で、有意な正の相関を認めた。

3. T₃U ratio および TBG 濃度と %FT₃ との相関関係

FT₃, FT₃I および T₃/TBG のいずれも、その成分中に T₃を共通項として有している。そこで T₃以外の成分すなわち T₃U ratio, TBG の逆数、および %FT₃ 間の相関について分析した。T₃U ratio と %FT₃ との相関は $r=0.77$ ($n=147$, $p<0.001$) であった。この場合 NTI 群を除くと $r=0.84$ で相関関係により高くなった。また NTI 群のみについてみると、低 T₃ NTI では $r=0.57$ 、正常 T₃ NTI では $r=0.43$ で、いずれも有意でなかった。147 例中94例について free TBG 濃度を測定した。正常人40例の TBG の T₄ 最大結合能、内因性 T₄ の TBG における分布の割合、free TBG 濃度はそれぞれ $26.7\pm6.5 \mu\text{g T}_4/\text{dl}$, $80.9\pm5.8\%$ および $15.9\pm3.4 \mu\text{g/ml}$ であった。甲状腺機能亢進症の free TBG は $11.1\pm2.6 \mu\text{g/ml}$ ($n=7$) で正常人に比し有意に低く ($p<0.001$)、甲状腺機能低下症では $23.9\pm4.3 \mu\text{g/ml}$ ($n=12$)、妊婦では $47.5\pm5.2 \mu\text{g/ml}$ ($n=16$) で、いずれも有意に高かった ($p<0.001$)。一方正常 T₃ NTI の free TBG は $17.3\pm1.2 \mu\text{g/ml}$ ($n=9$)、低 T₃ NTI のそれは $18.7\pm3.9 \mu\text{g/ml}$ ($n=6$) で、いずれも正常値との間に差がなかった。次に %FT₃ と TBG および free TBG の逆数との相関を調べた (Fig. 3)。%FT₃ と TBG の逆数との相関は $r=0.46$ ($n=94$, $p<0.001$) であったのに対し、%FT₃ と free TBG の逆数との相関は $r=0.81$ ($n=94$, $p<0.001$) で、後者は明らかに高かった。また TBG 濃度と T₃U ratio の逆数の相関は $r=0.77$ ($n=94$, $p<0.001$) であり、free TBG と T₃U ratio の逆数との相関は $r=0.93$ ($n=94$, $p<0.001$) であった。

%FT₃ と T₃U ratio の比を各群別に算出した (Table 1)。正常群では 0.338 ± 0.031 であった。他の群の値も正常値との間に有意差はなかったが、低 T₃ NTI 群では 0.453 ± 0.077 で、この値は正常値より有意に高く ($p<0.001$)、又正常 T₃ NTI 群よりも高かった ($p<0.025$)。

IV. 考 察

今回の検索によって、FT₃I のみならず T₃/TBG 比も平衡透析法で得た FT₃ との間にきわめて高い相関関係のあることが明らかになった。%FT₃ は TBG 濃度あるいは TBG の最大結合能との間に有意な負の相関関係にあることがすでに報告されているから^{18,19}、T₃/TBG 比が FT₃ 値と良く相関することは予想されたところである。しかし %FT₃ と TBG 濃度の逆数との間の相関係数 ($r=0.46$) は、%FT₃ と T₃U ratio との間のそれ ($r=0.77$) にくらべ低かった。Baldet および Jaffiol によると、TBG を %FT₃ に対してプロットすると、TBG 軸についてほぼ垂直な群と、%FT₃ と TBG との間に負の相関をもつ群との2つに分けられるとしている¹⁹。今回の筆者らの結果も同様であった。この事実は %FT₃ と TBG との間の反比例の関係が高くなかった理由の一つになると考えられる。これに対し、%FT₃ と free TBG の逆数との相関はより高く ($r=0.81$)、したがって、%FT₃ は free TBG によって、より規定されていると考えて良であろう。in vitro あるいは in vivo で T₄ を増量すると %FT₃ が上昇する事実が報告されている^{17,20,21}。これらの条件下では TBG 濃度に変化は無いと考えてよく、単に TBG が T₄ によって、より飽和されているであろう。したがってこの場合の %FT₃ の上昇と、今回の筆者らの得た %FT₃ と free TBG との間の反比例の関係は良く一致すると考えられる。T₃U は主として free TBG capacity をあらわしているとされている²²。筆者らも free TBG 濃度についてこれを確認した。今回得た %FT₃ と T₃U ratio との間の相関係数 ($r=0.77$) は、free TBG の逆数との相関係数 ($r=0.81$) に一致していた。すなわち、T₃/free TBG 比の方が、T₃/TBG 比にくらべ FT₃ の間接的指標としてより適切であり FT₃I と同様の有用性をもつであろうと推察される。しかし free TBG の測定は臨床上容易ではなく一般的使用に適しているとは言えない。それ故今回は T₃/TBG 比と FT₃I との有用性の比較検討に論点を限定した。

甲状腺機能異常では、未治療、治療中のいずれにおいても T_3 /TBG 比は FT_3I 同様 FT_3 の変動を良く反映し、 FT_3 との相関も良好であった。したがって、これらの疾患では、 T_3 /TBG 比および FT_3I のいずれも FT_3 の間接的指標としての有用性に優劣は無いと考えられる。これに対し、血中 TBG レベルに大きな変動がある場合、両者間の有用性に差異が認められた。すなわち TBG が上昇している妊婦では、 FT_3 は正常範囲内にあり、これは過去の報告に一致している^{10,12,23,24}。 FT_3I も FT_3 と同様の分布を示したのに対し、 T_3 /TBG 比は全例が正常以下であり、 T_3 /TBG 比は FT_3 を低く見積もることを意味している。逆に低 TBG 血症 5 例では FT_3 , FT_3I は、ほぼ正常値を呈し筆者らの先の報告に一致した²⁵。これに対し本症の T_3 /TBG 比は有意に高く、低 TBG 血症の T_3 /TBG 比は FT_3 を高く見積もることになると考えられる。このような TBG 異常症における T_3 /TBG 比の有用性の限界は、 FT_4 の間接的指標としての T_4 /TBG 比のの限界にきわめて類似して^{3,26-29}、TBG が異常の場合は、 FT_3 の間接的指標としては FT_3I の方がより適切であると考えられる。

種々の非甲状腺疾患で血中 T_3 濃度が低下する事実は良く知られている^{11,30,31}。この場合の FT_3 濃度は正常から正常値以下に分布するとされている^{30,31}。今回の低 T_3 NTI 群の FT_3 も同様であった。本症では正常 T_3 NTI 群と異なり、 FT_3I , T_3 /TBG 比のいずれも FT_3 との相関は有意でなく、また両指標とも全例が正常範囲以下であった。 FT_3 の間接的指標の有用性は、少なくともその分布が FT_3 と近似していること、 FT_3 との間の相関が有意であることの二点が満たされている場合に評価されるべきものと考えられる。低 T_3 NTI 群では FT_3I および T_3 /TBG 比のいずれも FT_3 の分布に近似しているが、その相関は有意ではなく、この群での FT_3I , T_3 /TBG 比の高低は、必ずしも FT_3 の高低と一致しないことになる。したがって低 T_3 NTI では、 FT_3I , T_3 /TBG 比のいずれも FT_3 の変動を正確に反映しているとは言えない。この理由は明らかでないが、TBG および free TBG 濃

度は変動していなかったから、この点は除外できると考えられる。 $\%FT_3$ と T_3U ratio との間には高い正の相関関係があったことから、 $\%FT_3/T_3U$ ratio を算出したところ、この比は低 T_3 NTI 群においてのみ有意に高かった。つまりこの群では T_3 の dialyzable fraction の上昇の方が T_3U の上昇にくらべ、より大きいことを示している。最近 NTI において血中甲状腺ホルモンとその結合蛋白との結合を阻害する物質についての報告がみられる³²⁻³⁵。今回筆者らが求めた $\%FT_3/T_3U$ ratio の比は Oppenheimer らの報告した inhibitory ratio に類似している³⁴。彼らはこの inhibitory ratio が FT_3 の場合、 FT_4 程顕著ではないにしても、NTI において上昇するとしている。したがって今回の低 T_3 NTI 群でも、これら阻害物質の関与している可能性が十分考えられる。いずれにしても低 T_3 NTI では、 FT_3I , T_3 /TBG 比のいずれも FT_3 の間接的指標としての有用性は低いものと結論せざるを得ない。

本論文の要旨は第 22 回日本核医学会総会において発表した。

文 献

- 1) Robbins J, Rall JE: Proteins associated with the thyroid hormones. *Physiol Rev* **40**: 415, 1960
- 2) Chopra IJ, van Herle AJ, Chua Teco GN, et al: Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses: A comparison of measurements by radioimmunoassay, equilibrium dialysis, and free thyroxine index. *J Clin Endocrinol Metab* **51**: 135, 1980
- 3) 今野 則道, 森川 清志, 今 寛, 他: 血中 free thyroxine の間接的指標としての free thyroxine index, T_4 /TBG 比および T_4 /unbound TBG 比の比較. *核医学* **19**: 419, 1982
- 4) Oppenheimer JH, Squelc R, Surks MI, et al: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alteration in nonthyroidal illnesses. *J Clin Invest* **42**: 1769, 1963
- 5) Ingbar SH, Braverman LE, Dawber NA et al: A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration. *J Clin Invest* **44**: 1679, 1965

- 6) Sterling K, Brenner MA: Free thyroxine in human serum: simplified measurement with the aid of magnesium precipitation. *J Clin Invest* **45**: 153, 1966
- 7) Nauman JA, Nauman A, Werner SC: Total and free and triiodothyronine in human serum. *J Clin Invest* **46**: 1346, 1967
- 8) Princé HP, Ramsden DB: New theoretical description of the binding of thyroid hormones by serum proteins. *Clin Endocrinol* **7**: 307, 1977
- 9) Fresco G, Curti G, Biggi A, et al: Comparison of calculated and measured free thyroid hormones in serum in health and in abnormal states. *Clin Chem* **28**: 1325, 1982
- 10) 今野則道: Free triiodothyronine index について. *日内分泌誌* **50**: 711, 1974
- 11) Bermudez F, Surks MI, Oppenheimer JH: High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab* **41**: 27, 1975
- 12) Parslow ME, Oddie TH, Fisher DA: Evaluation of serum free triiodothyronine and adjusted triiodothyronine (free triiodothyronine index) in pregnancy. *Clin Chem* **23**: 490, 1977
- 13) Sawin CT, Chopra D, Albano J, et al: The free triiodothyronine (T_3) index. *Ann Intern Med* **88**: 474, 1978
- 14) 今野則道, 今 寛, 萩原康司, 他: 血清 free T_4 index および free T_3 index と T_4 /TBG 比および T_3 /TBG 比の相関について. *核医学* **17**: 37, 1980
- 15) 今野則道: 血中甲状腺ホルモン及び甲状腺刺激ホルモンの正規分布性について. *北海道医誌* **55**: 119, 1980
- 16) Konno N, Morikawa K: Seasonal variation of serum thyrotropin concentration and thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with primary hypothyroidism on constant replacement dosage of thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* **54**: 1118, 1982
- 17) 今野 則道, 萩原 康司, 田口 英雄, 他: 血中 free triiodothyronine の測定とその意義. *核医学* **11**: 497, 1974
- 18) Dussault JH, Fisher DA, Nicoloff JT, et al: The effect of alteration of thyroxine binding capacity on the dialyzable and absolute fraction of triiodothyronine in circulation. *Acta Endocrinol* **72**: 265, 1973
- 19) Baldet L, Jaffiol C: Clinical implication of the measurement of free thyroid hormones in thyroid disease. *Clin Endocrinol* **13**: 393, 1980
- 20) Yamamoto T, Doi K, Miyai K, et al: The influence of thyroxine on the serum free triiodothyronine concentration. *Clin Chim Acta* **67**: 223, 1976
- 21) Woeber KA, Hecker E, Ingbar SH: The effect of an acute load of thyroxine on the transport and peripheral metabolism of triiodothyronine in man. *J Clin Invest* **49**: 650, 1970
- 22) Hamada S, Nakagawa T, Mori T, et al: Re-evaluation of thyroxine binding and free thyroxine in human serum by paper electrophoresis and equilibrium dialysis, and a new free thyroxine index. *J Clin Endocrinol Metab* **31**: 166, 1970
- 23) Osathanondh R, Tulchinsky D, Chopra IJ: Total and free thyroxine and triiodothyronine in normal and complicated pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* **42**: 98, 1976
- 24) Yamamoto T, Amino N, Tanizawa O, et al: Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotropin, during and after normal pregnancy. *Clin Endocrinol* **10**: 459, 1979
- 25) Konno, N: Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and free thyroid hormone indices in patients with familial thyroxine-binding globulin deficiency. *Endocrinol Jpn* **23**: 313, 1976
- 26) Lecureuil M, Crouzat-reynes G, Besnard JC, et al: Correlation of free thyroxine index and thyroxine: thyroxine-binding globulin ratio with the free thyroxine concentration as measured by the thyroxine and thyroxine-binding globulin radioimmunoassay. *Clin Chim Acta* **87**: 373, 1978
- 27) Kallner G, Kågedal B, Ljunggren JG, et al: Clinical value of total T_4 and T_3 determinations in patients before and after correction for binding proteins. *Acta Med Scand* **204**: 369, 1978
- 28) Rootwelt K, Solberg HE: Free thyroxine, thyroxine/TBG ratio and other in vitro tests of thyroid function evaluated by discriminant analysis. *Scand J Clin Lab Med* **88**: 474, 1981
- 29) Attword EC, Atkin GE: The T_4 : TBG ratio: A re-evaluation with particular reference to low and high serum TBG levels. *Ann Clin Biochem* **19**: 101, 1982
- 30) Chopra IJ, Chopra U, Smith SR: Reciprocal changes in serum concentrations of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T_3) and 3, 3', 5-triiodothyronine (T_3) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* **41**: 1043, 1975
- 31) Chopra IJ, Solomon DH, Hepner GW, et al: Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* **90**: 905, 1979
- 32) Lutz JH, Gregerman RI, Spaulding SW, et al: Thyroxine binding proteins, free thyroxine and thyroxine turnover interrelationship during acute infectious illness in man. *J Clin Endocrinol Metab* **35**: 230, 1972

- 33) Woeber KA, Maddux BA: Thyroid hormone binding in nonthyroidal illness. *Metabolism* **30**: 412, 1981
- 34) Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN, et al: Evidence for a factor in the sera of patients with nonthyroidal disease which inhibits iodothyronine binding by solid matrices, serum proteins, and rat hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* **54**: 757, 1982
- 35) Chopra IJ, Solomon DH, Chua Teco GN, et al: An inhibitor of the binding of thyroid hormones to serum proteins is present in extrathyroidal tissues. *Science* **215**: 407, 1982

Summary

A Comparison of Measurements of Serum Free T₃ Concentration by Equilibrium Dialysis, Free T₃ Index, and T₃: TBG Ratio in Thyroidal and Nonthyroidal Illnesses

Hideo TAGUCHI, Koji HAGIWARA and Norimichi KONNO

Department of Radiology, and Internal Medicine, Hokkaido Central Hospital for Social Health Insurance, Nakanoshima, Sapporo, 062, Japan

The present study was undertaken to examine and compare the methods for measuring free T₃ (FT₃) by equilibrium dialysis, free T₃ index (FT₃I), and T₃: T₄-binding globulin (T₃/TBG) in euthyroid subjects and in patients with thyroidal and nonthyroidal illnesses (NTI). We evaluated each test in 40 healthy subjects, 26 patients with hyperthyroidism, 36 patients with hypothyroidism, 16 women in the 3rd trimester of pregnancy, 5 euthyroid subjects with low TBG, and 24 patients with NTI with normal or low serum T₃ concentration. Both FT₃I and T₃/TBG correlated significantly with FT₃ ($r=0.98$, $p<0.001$, and $r=0.92$, $p<0.001$, respectively) when the data from all subjects were analyzed together. When each group was analyzed separately, FT₃I still correlated significantly with FT₃ in all groups ($r=0.67-0.97$) except in the NTIs with low T₃ ($r=0.18$). The correlation of T₃/TBG with FT₃ was also significant in all groups ($r=0.60-0.88$) other than the euthyroid with low TBG ($r=0.32$)

and NTIs with low T₃ ($r=0.04$). Both FT₃I and T₃/TBG values agreed well with the FT₃ concentration in hyper- and hypothyroid subjects, whether treated or untreated. In euthyroidism with abnormal TBG concentration, FT₃I agreed well with FT₃. However, T₃/TBG gave a falsely lower FT₃ when the TBG level was high, and a falsely higher FT₃ when the TBG was low. In NTIs with normal T₃, both FT₃I and T₃/TBG agreed well with FT₃, but FT₃I and T₃/TBG values were all subnormal in NTIs with low T₃, where FT₃ ranged from normal to subnormal. These data suggest that 1) both FT₃I and T₃/TBG may be equally useful for an assessment of FT₃ level in hyper- and hypothyroidism, 2) FT₃I may be superior to T₃/TBG in euthyroidism with abnormal TBG concentration in serum, 3) neither FT₃I nor T₃/TBG may be valid for an indirect measure of FT₃ in NTIs with low serum concentration of T₃.

Key words: free T₃, free T₃ index, T₃: TBG ratio, thyroid status, diagnostic aids.