

《ノート》

血中フリー T₃ 測定 of 臨床的意義について

(特に寛解期バセドウ病患者を中心に)

Clinical Evaluation of Serum Free T₃ Measurement
(Mainly on the Patients in Remission from Graves' Disease)原口 和貴^{*,†} 赤須 文人^{*} 会田 薫^{*} 望月 裕文^{*}
金丸 良文^{*} 女屋 敏正^{**}Kazutaka HARAGUCHI^{*}, Fumito AKASU^{*}, Kaoru AIDA^{*}, Hirofumi
MOCHIZUKI^{*}, Yoshifumi KANEMARU^{*} and Toshimasa ONAYA^{*}**The Third Department of Internal Medicine, University of Yamanashi Medical School,
Tamaho, Yamanashi, Japan*

I. 結 言

甲状腺ホルモンは、血中では大部分が甲状腺ホルモン結合蛋白と結合しており、一部のみが遊離型をとっている。甲状腺ホルモン結合蛋白は TBG (thyroxine binding globulin), TBPA (thyroxine binding prealbumin) および albumin である。おのおの、甲状腺ホルモンに対する結合の割合や親和性が異っており、サイロキシシン (T₄) は TBG, TBPA, albumin に結合し、トリヨードサイロニン (T₃) は主として TBG に結合する¹⁾。また、遊離 T₄ (FT₄) と遊離 T₃ (FT₃) の総 T₄, 総 T₃ に対する割合は正常者では、おのおの約 0.03% と 0.3% であるともいわれている²⁾。

さて、末梢において標的細胞に入り核を介して

そのホルモン作用を現わすのは遊離型ホルモンであると考えられている。このため真の代謝状態を反映する遊離型ホルモン測定することが重要と考えられる。

従来、微量の FT₃ の測定には操作が複雑な透析法³⁾ が用いられてきたが、近頃、アマシャム薬品社より、RIA を用いた操作の簡便なキットが開発された。今回、われわれは、このキットの提供を受けたので、バセドウ病患者における FT₃ 測定の意義について、寛解期におけるバセドウ病患者を中心に考察を行った。

II. 対象および方法

1. 対 象

対象は正常者 49 名 (男 29 名, 女 20 名), バセドウ病患者 80 名 (男 29 名, 女 51 名), 甲状腺機能低下症患者 48 名 (男 20 名, 女 28 名) であった。バセドウ病患者のうちわけは、未治療バセドウ病患者 20 名 (男 3 名, 女 17 名) と治療中のバセドウ病患者 29 名 (男 11 名, 女 18 名), および抗甲状腺剤の服用を数

* 山梨医科大学第三内科

** 同 教授

† 同 助手

受付: 59 年 1 月 9 日

最終稿受付: 59 年 3 月 9 日

別刷請求先: 山梨県中巨摩玉穂村下河東郡 ☎ 409-38)

山梨医科大学第三内科

原 口 和 貴

Key words: Free triiodothyronine, Radioimmunoassay, Graves' disease, Triiodothyronine analogue.

か月にわたり中止しても依然として T_4 , T_3 の正常範囲内にあるもの, すなわち従来の基準でいうところの寛解期パセドウ病患者 31 名 (男 15 名, 女 16 名) であった。

2. 方法

T_3 , T_4 , TBG, FT_4 , TSH はおのおの市販の RIA キットを用いて測定した。血中 FT_3 はアマレックス FT_3 RIA キットを用いて測定した。

a) 測定原理

本法ではトレーサーとして ^{125}I - T_3 誘導体を用いている。 ^{125}I - T_3 誘導体は血中 TBG とはほとんど結合せず, キット中の抗 T_3 抗体とのみ結合する。したがって, 一定のインキュベーション時間内に血中の FT_3 と ^{125}I - T_3 誘導体は競合的に抗 T_3 抗体と結合する。この ^{125}I - T_3 誘導体と抗 T_3 抗体の結合物を遠心分離し, 放射性活性を測定して logit-log 変換をして血中 FT_3 を測定する。

b) キット (100 テスト用) の内容

以下の試薬により構成される。

1) 標準 FT_3 (7 バイアル, 凍結乾燥品)

蒸留水 2 ml を加えて溶解するとき, おおの, 0, および約 0.6, 1.6, 3.1, 6.3, 12.0, 23.0 pg/ml の FT_3 濃度となる。

2) ^{125}I - T_3 誘導体 (1 バイアル, トリス緩衝液, pH 7.8, 55 ml, 赤色)

3) 抗 T_3 抗体 (1 バイアル, リン酸緩衝液 pH 7.4, 55 ml, 青色): 抗体は高分子微粒子にコーティングされている。

c) キットの操作法

1) 標準血清または検体 100 μ l をチューブに分注する。

2) ^{125}I - T_3 誘導体 500 μ l を混和する。

3) 抗 T_3 抗体 500 μ l を混和する。

4) チューブを覆い 37°C の水浴中で 2 時間インキュベートする。

5) チューブを 1,500 g 以上で遠心し, ^{125}I - T_3 誘導体と抗 T_3 抗体, 結合物を沈澱せしめる。

6) 上澄をデカンテーションし, チューブを反転して, 備えつけの紙パッドの上に静置した後, カウントする。

III. 結果

1. キット

同一キット内で FT_3 の低濃度と高濃度の 2 検体をそれぞれ 20 回測定したところ, アッセイ内変動の変動係数は, 平均濃度 2.03 pg/ml で 10.1%, また, 平均濃度 7.11 pg/ml で 5.3% であった。

2. 臨床的検討

a) 正常者および各種甲状腺疾患患者における FT_3 濃度

		FT ₃ Pg/ml
NORMAL SUBJECTS		3.43 ± 0.93 [※] (49)
UNTREATED GRAVES'		18.73 ± 6.73 (11: ≤25pg/ml, 9: >25pg/ml)
TREATED GRAVES'		4.42 ± 1.87 (29)
GRAVES' IN REMISSION		3.94 ± 1.27 (20)
HYPOTHYROIDISM ^{※※}		2.87 ± 0.93 (48)

※ = Mean ± SD () = NO. of patients

※※ Untreated and treated patients are included.

Fig. 1 Serum free T_3 concentration in various states.

Table 1 Correlation between FT₃ and other thyroid parameters in normal subjects and Graves' disease

	Graves' disease
T ₃	0.927**
T ₄	0.735**
FT ₄	0.812**

**p<0.01

正常者および各種甲状腺疾患患者における FT₃ 濃度は Fig. 1 に示すごとくで、49名の正常者の血中 FT₃ 濃度は 1.8~5.6 pg/ml に分布し、その平均値は 3.43 ± 0.93 pg/ml (Mean \pm SD) であり、 ± 2 SD よりもとめた範囲に 93.8% が含まれていた。男女別の平均値は男 3.92 ± 0.25 pg/ml, 女 3.44 ± 0.17 pg/ml で、男がやや高めであった。未治療バセドウ病患者 20 名における血中 FT₃ 濃度は 5.1~2.5 pg/ml 以上に分布しており、治療中のバセドウ病患者 29 名の血中 FT₃ 濃度は 1.85~10.6 pg/ml に分布していた。一方、治療を中止し、数か月経過しても血中 T₃, T₄ の正常であるいわゆる寛解期バセドウ病患者 31 名のうち、FT₃ を測定し得た 21 名の FT₃ 濃度は 2.05~6.03 pg/ml に分布していた。

b) バセドウ病患者における FT₃ と他の甲状腺

ホルモンおよび TBG との相関

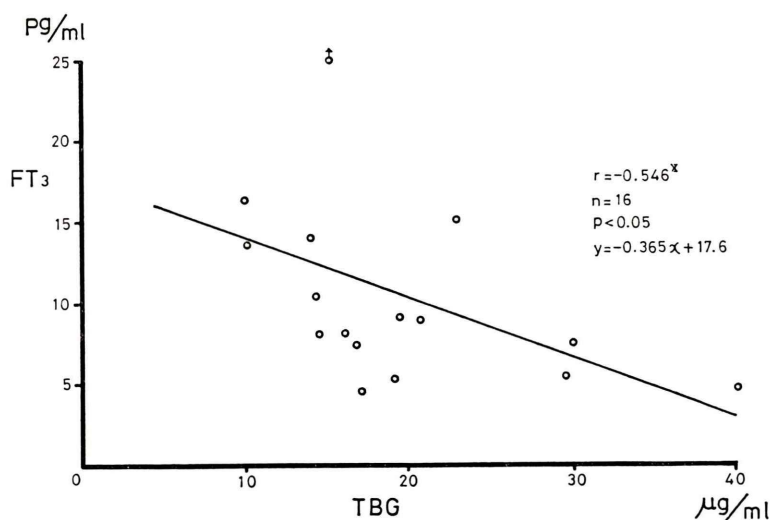
血中 FT₃ は T₄, T₃, FT₄ と良好な有意の相関を示し、Table 1 に示したように、その相関係数はおおの 0.735, 0.927, 0.812 であり、T₃ との相関が最も強く、次いで FT₄, T₄ の順であった。TBG と FT₃ は有意の逆相関を示し、相関係数は -0.546 であった (Fig. 2)。

c) 各種甲状腺疾患患者の % FT₃

血中 FT₃ の総 T₃ に対する割合を % で表わしたものが %FT₃ である。Fig. 3 に示したように、未治療バセドウ病群で %FT₃ は最も高く、次いで T₃ > 200 ng/dl の高値をとるバセドウ病群で高く、正常者群および甲状腺機能低下症群では低く、両群の間に有意の差をみとめなかった。寛解期バセドウ病群の %FT₃ は平均 0.317 で、正常群および治療により euthyroid に維持されている群との間に有意の差をみとめなかった。

d) 各種甲状腺症患患者の FT₃/FT₄

血中 FT₄ に対する FT₃ の割合を、各種甲状腺疾患別にまとめて Fig. 4 に示した。FT₃/FT₄ は未治療バセドウ病群で最も高く、次いでバセドウ病治療群、正常者群と順次低下し、甲状腺機能低下症群で再び上昇している。また、寛解期バセドウ病群の FT₃/FT₄ は 4.31 ± 0.41 であり、正常者

**Fig. 2** Correlation between FT₃ and TBG in Graves' disease.

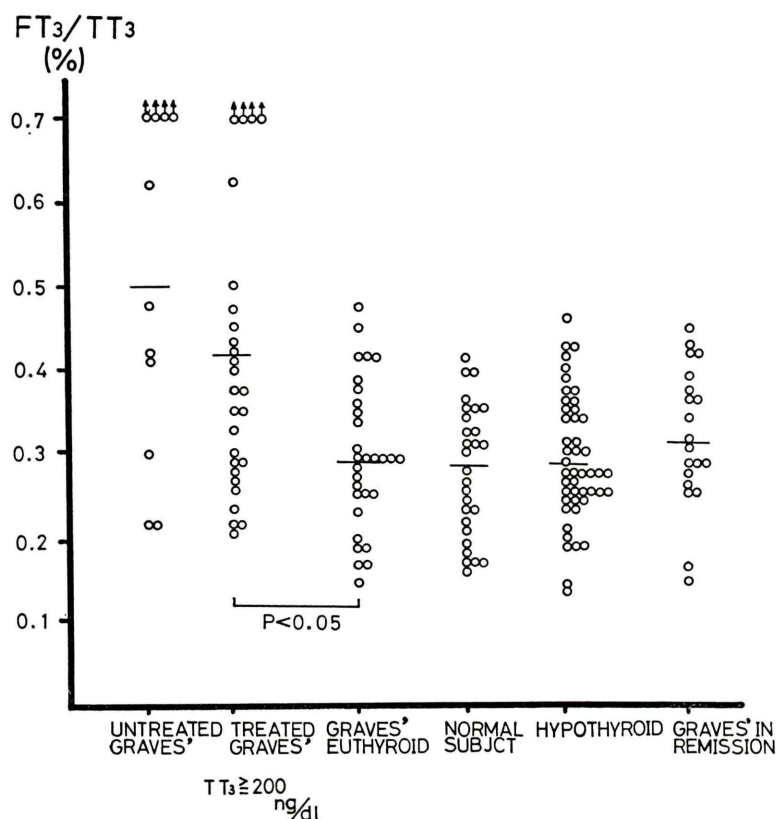


Fig. 3 Ratio of FT₃ to T₃ in various states.

群およびバセドウ病治療群で T₃, T₄ の正常群との間に有意の差をみとめなかった。

e) 寛解期バセドウ病群における TRH テスト結果と甲状腺ホルモン

投薬中止後数か月間にわたり寛解期にあるバセドウ病群31名に対して TRH (500 μg, i.m.) 負荷テストを行い、各甲状腺ホルモンと TSH 頂値との関連をみた。Figs. 5, 6, 7 はおのおの T₃, FT₄, FT₃ との相関をみたものでもとに有意の逆相関を示しているが、FT₃ との逆相関が最も強い。また、TSH 頂値 10 μU/ml 以下を TRH テスト低反応群とすると、その FT₃ の平均値は 5.18 ± 0.38 (SE) pg/ml で、約半数が FT₃ の正常値よりやや高めであり、TSH 頂値 10~40 μU/ml の TRH テスト正常反応群の FT₃ の正常値 3.29 ± 0.202 (SE) pg/ml との間に 0.01 以下の危険率で、有意の差を有し

ていた。また、前述のように FT₃/FT₄, %FT₃ が寛解期バセドウ病で正常化することから、両者と TSH 頂値との相関を求めたが、一定の傾向は得られなかった。以上の結果をまとめたのが Table 2 である。

IV. 考 察

現在、甲状腺機能の指標としては T₃, T₄ が広く用いられている。しかし、前述のように理論的に遊離型ホルモンの方が代謝状態をよりよく反映するはずであり、簡便なキットの実用化が待たれていた。

今回、われわれはアマシャム薬品社のアマレックス FT₃ RIA キットを用いて FT₃ 測定の持つ臨床的意義について検討した。

アマレックス FT₃ RIA キットは、TBG と結合

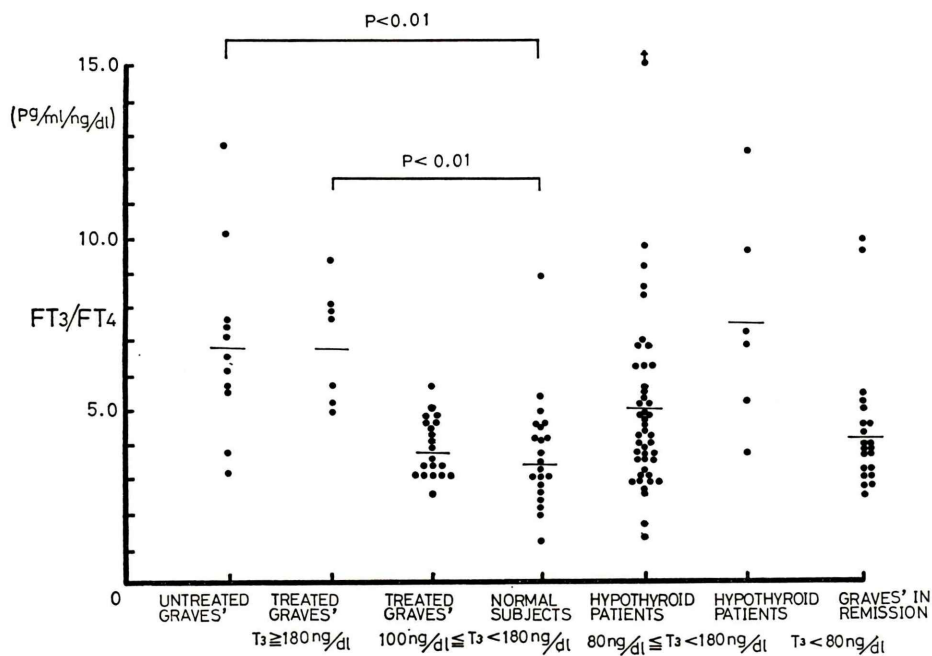


Fig. 4 Ratio of FT₃ to FT₄ in various states.

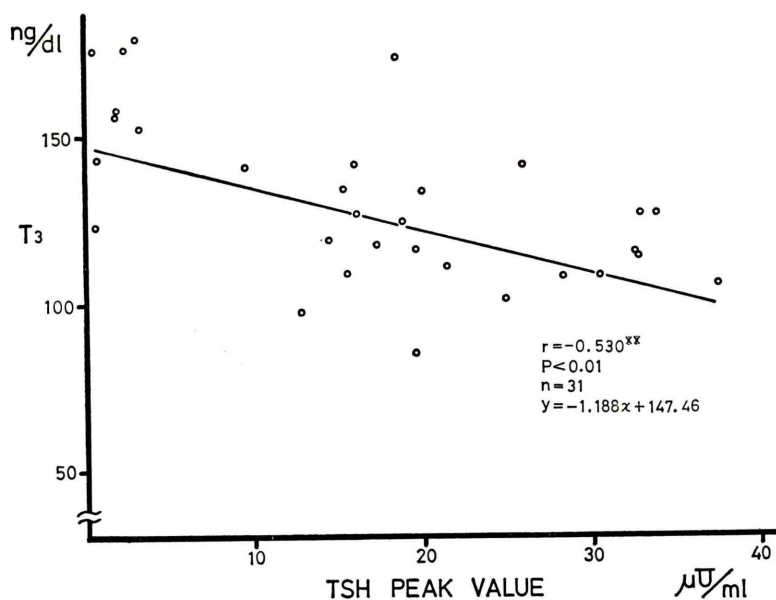


Fig. 5 Correlation between T₃ and TSH response to TRH in patients with Graves' disease during remission.

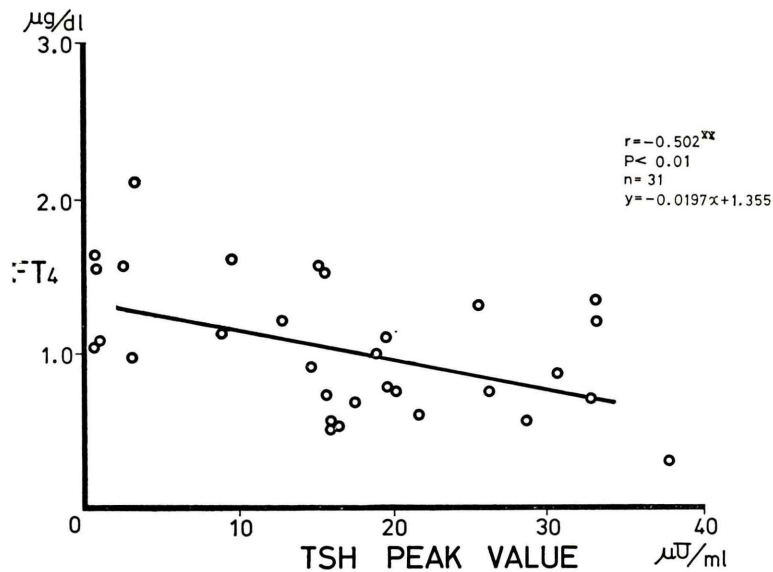


Fig. 6 Correlation between FT_4 and TSH response to TRH in patients with Graves' disease during remission.

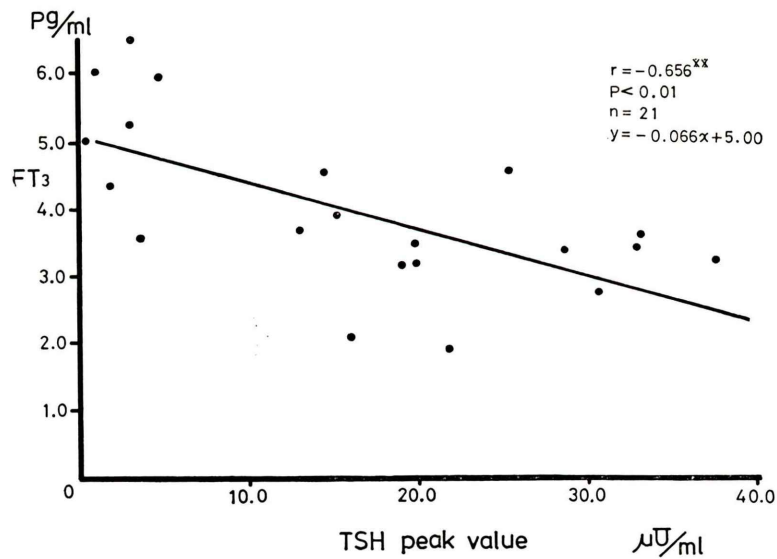


Fig. 7 Correlation between FT_3 and TSH response to TRH in patients with Graves' disease during remission.

しない ^{125}I - T_3 誘導体を用いているために抗原と抗体を同時に検体に加える事ができる。そのため操作が簡便であり、アッセイ内変動もほぼ満足できるものであった。

Table 1 に示したように、バセドウ病患者において、血中 FT_3 は従来の甲状腺ホルモン検査の値と良好な相関を示した。

血中 FT_3 は甲状腺からの T_3 , T_4 の分泌の程度、

Table 2 Correlation between various thyroid parameters and TSH response to TRH in patients with Graves' disease during remission

	r	n	p
T ₃	-0.530	31	p<0.01
T ₄	-0.363	27	NS
T ₃ /T ₄	-0.210	26	NS
FT ₄	-0.502	31	p<0.01
Amerlex			
FT ₃	-0.656	21	p<0.01
%FT ₃	-0.315	20	NS
FT ₃ /FT ₄	-0.299	18	NS

末梢での T₄ から T₃ への脱ヨード反応⁴⁾, 血中での TBG との結合の程度⁵⁾, 末梢での細胞内外での distribution の仕方によって決定されると考えられる。

一方, バセドウ病は各種刺激物質^{6,7)} により甲状腺ホルモンを血中で一定に保つホメオスターシスが失われた状態であり, この状態では甲状腺内の含有 T₃/T₄ の増加⁸⁾, 末梢での T₄ から T₃ への脱ヨード酵素活性の増加^{9,10)} などが起こることが知られている。これを TBG との関連で考えてみると, バセドウ病患者血中に増加した T₄ は T₃ よりも強い親和性をもって TBG と結合するため, T₃ を結合し得る free TBG は減少する¹¹⁾。さらに, 甲状腺機能亢進症時には, TBG 自体も減少し¹²⁾, 甲状腺より多量に放出された T₃ はより遊離型をとるものと考えられる。こうしてバセドウ病群では生体に最も影響を及ぼす FT₃ が一層高められる機序が存在し, ホメオスターシスが完全に崩壊する。われわれの成績からも, 1) FT₃ と TBG がバセドウ病群で逆相関を持っていること。2) %FT₃ がバセドウ病群で有意に高いこと。3) FT₃/FT₄ がバセドウ病群では高くなることなど, FT₃ を通してバセドウ病の病態が理解される。

しかし, 現在までのところ, 何ら合併症のない甲状腺疾患で従来の T₃, T₄ に代えて FT₃ を測定することの積極的意義づけはなされていない。換言すると, FT₃ の有用性はいわゆる non thyroidal illness (NTI) での低 T₃ 症候群と, TBG 欠損症, あるいは減少症¹³⁾, 妊娠等の TBG 増加時に限ら

れているといっても過言ではない。そこでわれわれは寛解期バセドウ病患者を対象として TRH テストを行い検討した。結果はすでに Table 2 に示した通りである。寛解期にあるバセドウ病群の中に TRH テストに反応しない群があることは, 日常診療上しばしば経験することである。このような例では TRH テストが最も代謝状態を反映すると考えられている。FT₃ は TRH テストの TSH 頂値と, 例数のバラツキはあるが, 最も高い相関を示し, さらに, TRH テスト低反応群の半数で FT₃ が高値をとっていた。このことは FT₃ が代謝状態の鋭敏なパラメーターであり, 負荷試験に頼らずに寛解状態を判断する有力な手段であることを示している。

おわりに

われわれはバセドウ病患者の FT₃ がバセドウ病の病態を如実にあらわし, 寛解期バセドウ病診断に有用であることを示した。

文 献

- 1) Ingbar SH: Text Book of Endocrinology, Williams RH, eds. WB Saunders Company, Philadelphia, 1981, p 126
- 2) Larsen PR: Triiodothyronine: review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man. *Metabolism* 21: 1073-1092, 1972
- 3) Sterling K, Brenner MA: Free thyroxine in human serum. *J Clin Invest* 45: 153-163, 1966
- 4) Braverman LE, Ingbar SH, Terling KS: Conversion of thyroxine to triiodothyronine in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 49: 855-864, 1970
- 5) Oppenheimer JH, Squef R, Surks MI, et al: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alterations in nonthyroidal illness. *J Clin Invest* 42: 1769-1782, 1963
- 6) Kriss JP, Lcshakoov VP, Chien JR, et al: Isolation and identification of the long acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial edema. *J Clin Endocrinol Metab* 24: 1005-1028, 1964
- 7) Onaya T, Kotani M, Yamada T: New in vitro tests to detect the thyroid stimulator in sera from hyperthyroid patients by measuring colloid droplet formation and cyclic AMP in human thyroid slices.

- J Clin Endocrinol Metab 36: 859-866, 1973
- 8) Larsen PR: Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves' disease: Correlation with presurgical treatment, thyroid status and iodine content. J Clin Endocrinol Metab 41: 1098-1104, 1975
 - 9) Abuid J, Larsen PR: Triiodothyronine and thyroxine in hypothyroidism: Comparison of acute changes during therapy with antithyroid agents. J Clin Invest 54: 201-208, 1974
 - 10) Kaplan MM: Changes in particulate subcellular component of hepatic thyroxine 5'-monodeiodinase in hyperthyroid and hypothyroid rats. Endocrinology 105: 548-554
 - 11) 田口英雄, 萩原康司, 今野則道: 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. 核医学 20: 775-783, 1983
 - 12) 女屋敏正: Euthyroid state とは…… free T_4 および TBG からみた考察. 信州医誌 30: 333, 1982
 - 13) Smals AGH, Ross AH, Kloppenborg PWC: Dichotomy between serum free triiodothyronine and free thyroxine concentrations in familial thyroxine binding globulin deficiency. J Clin Endocrinol Metab 53: 917-922, 1981