

《ノート》

血中遊離 T_3 測定 of 臨床的意義

—甲状腺疾患, 非甲状腺疾患患者における検討—

Clinical Significance of Serum Free T_3 Measurement
—Evaluation in Patients with Thyroidal Disease and Nonthyroidal Illness—

内村 英正* 秋元 直子* 三橋 知明* 久保田 憲*
葛谷 信明* 今井 康雄* 池田 斉* 松崎 宸*
高久 史磨*

Hidemasa UCHIMURA, Naoko AKIMOTO, Tomoaki MITSUHASHI, Ken KUBOTA,
Nobuaki KUZUYA, Yasuo IMAI, Hitoshi IKEDA,
Fukashi MATSUZAKI and Fumimaro TAKAKU

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

I. はじめに

甲状腺ホルモンがその生物学的作用を発揮するためには, 細胞膜を通過しなければならない. したがってホルモン作用と直接関係するのは, 結合蛋白に結合していない遊離型のホルモン (free hormone) であると考えられている¹⁾. 甲状腺機能低下症の治療に際しても, 血中の遊離ホルモン, なかでも遊離 T_3 濃度が臨床症状, 血中 TSH 濃度, TRH に対する TSH の反応などから, その指標として最も重要と考えられている^{2,3)}.

しかしながら, 遊離ホルモンの測定法は現在のところ, 手技が複雑な Sterling ら⁴⁾ による equilibrium dialysis の方法が最も信頼性のあるものと考えられており, われわれもこの原法にのっとり臨床的に有用な修飾法を発表⁵⁾ したが, 最近,

遊離ホルモンを RIA にて測定するきわめて簡便な方法が開発され実用化の段階となった. 今回これらのキットの一つとして血清遊離 T_3 を測定する Amerlex FT $_3$ キットを用いて, その臨床的意義を甲状腺疾患患者および非甲状腺疾患で血中 T_3 , T_4 濃度の低下した状態の患者について検討したので, その結果を報告する.

II. 対象と方法

1) 対象: 東大第三内科甲状腺外来受診の患者 196 名および当科に甲状腺疾患以外の疾患の診断, 治療を目的として入院した患者 97 名である. これらの患者の持つ主要疾患群名と患者数を Table 1 に示す.

2) 血中ホルモンの測定: 血中甲状腺ホルモン, TBG, TSH などの濃度は, 下記の RIA キットにより測定した.

T_4 ガンマコート T_4 (Clinical Assay)

T_3 T_3 リアキット II (Dinabott)

Key words: Free triiodothyronine, Thyroid function, Thyroid disease, Nonthyroidal illness.

* 東京大学医学部第三内科

受付: 59 年 3 月 5 日

最終稿受付: 59 年 7 月 27 日

別刷請求先: 東京都文京区本郷 7-3-1 (☎113)

東京大学医学部付属病院第三内科

内村 英 正

rT₃ rT₃ リアキット (Dinabott)
 TBG リアグノスト TBG (Hoechst)
 FT₄ アマレックス FT₄ (Amersham)
 FT₃ アマレックス FT₃ (Amersham)
 TSH TSH キット第一 (Daiichi RI)

III. 結 果

1. 甲状腺疾患について

1) 甲状腺疾患における FT₃

Table 1 Subjects

1. Thyroid disease	196
Graves' disease	134
untreated	31
treated	103
Hashimoto's thyroiditis	62
hypothyroid	8
euthyroid	54
2. Nonthyroid disease	97
diabetes mellitus	29
blood disease	11
lung disease	8
cardiovascular disease	14
autoimmune disease	8
liver disease	9
gastrointestinal disease	5
miscellaneous	13

Figure 1 に未治療および治療中のバセドウ病ならびに、甲状腺機能低下症における血中 FT₃ 濃度を示す。

未治療のバセドウ病では31例中2例のみが正常上限の値であったが、他は全て正常を上まわっていた。一方、治療中の患者では、全て血中 T₄, T₃ 濃度は正常範囲に入っているが、FT₃ は一部の患者で正常値を上まわるものがみとめられた。

甲状腺機能低下症では、未治療で血清 TSH 濃度の上昇していた8例の FT₃ は、4例は正常値、4例は低値を示した。一方、治療中の患者では、ほとんどが正常範囲内にあったが、この範囲をはずれるものも少数例みとめられた。

同一図の中に示される非甲状腺疾患患者の FT₃ については後に述べる。

2) FT₃ と T₄ との関係

Figure 2 は甲状腺疾患患者の血中 T₄ 濃度と FT₃ 濃度との関係を示したものである。FT₃ は T₄ 濃度と比較的良好な相関 ($r=0.689$, $p<0.001$, $n=204$) を示した。しかし、これらの患者の中でバセドウ病に関しては、血中 T₄ が正常範囲になった状態でもかなりの数の患者では FT₃ が正常よりも高値を示しているのが注目される。甲状腺機能

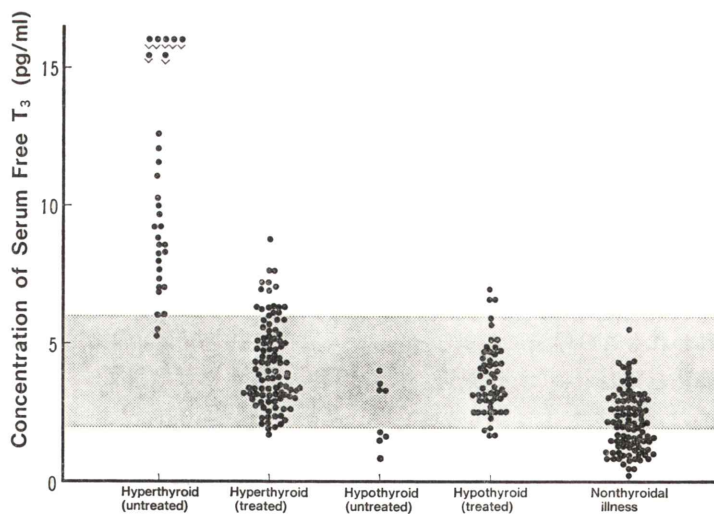


Fig. 1 Serum free T₃ concentrations in patients with various thyroidal diseases and nonthyroidal illness.

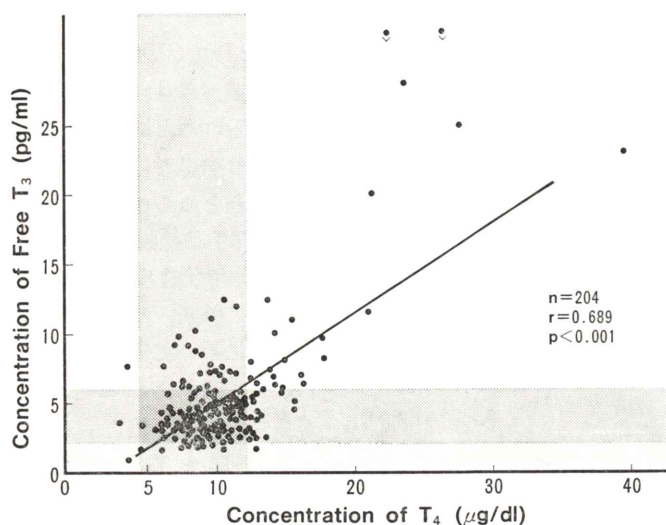


Fig. 2 Relationship between serum free T_3 and total T_4 concentrations in patients with thyroid diseases.

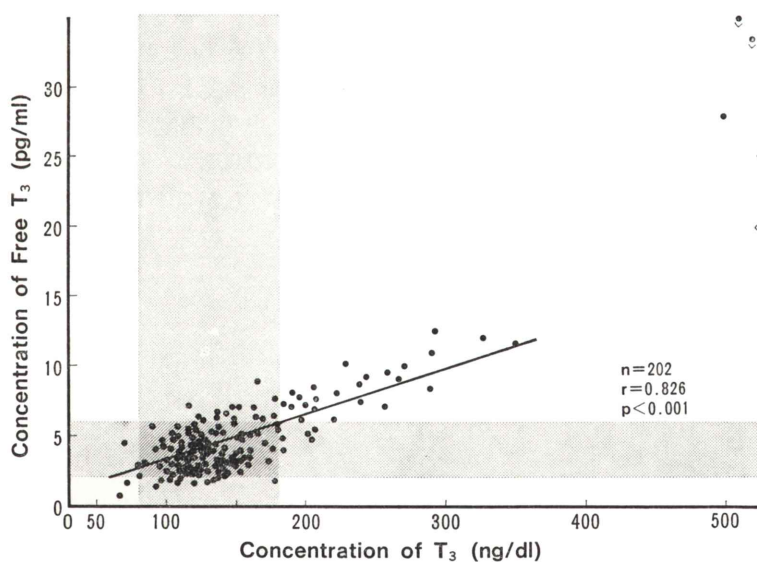


Fig. 3 Relationship between serum total T_3 and free T_3 concentrations in patients with thyroid diseases.

低下症の補充療法を行っている患者では、このようなことはみとめられなかった。

3) FT_3 と T_3 との関係

FT_3 と T_3 濃度との関係を Fig. 3 に示す。 FT_3 濃度は T_3 濃度ときわめて良好な相関 ($r=0.826$,

$p<0.001$, $n=202$) を示すが、 T_4 の場合と同様、 T_3 が正常範囲にありながら FT_3 が正常範囲をこえるバセドウ病の患者がみとめられた。

4) FT_3 と FT_4 との関係

FT_3 と FT_4 との関係を Fig. 4 に示す。血中 T_4

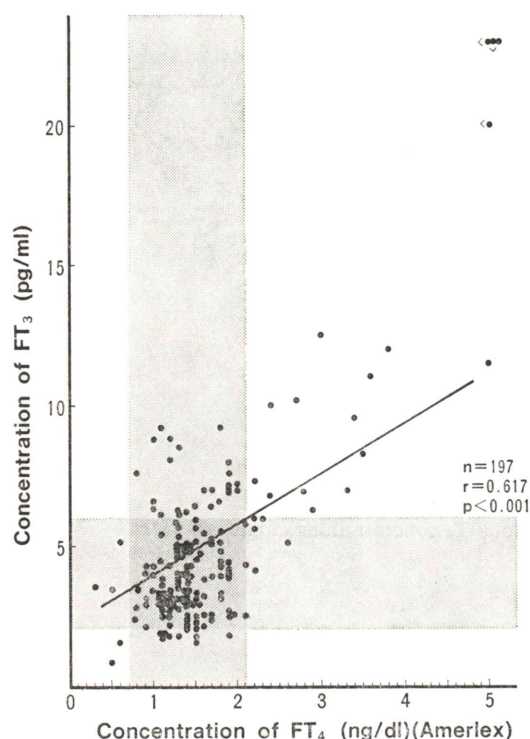


Fig. 4 Correlation between serum FT_3 and FT_4 in patients with thyroid diseases.

濃度との関係と同様に、比較的良好な相関関係 ($r=0.617$, $p<0.001$, $n=197$) を示している。また、すでに述べた T_3 あるいは T_4 と FT_3 との関係でみとめられたと同様に、 FT_4 が正常範囲に入ったバセドウ病患者においても、 FT_3 がまだ高値である例がみとめられた。

2. 非甲状腺疾患について

1) 非甲状腺疾患における FT_3

当科に診断、治療のために入院した非甲状腺疾患患者について甲状腺ホルモン濃度を調べてみた。Fig. 1 に示すようにその FT_3 濃度は、半数近くが正常値以下の値を示している。

2) FT_3 と T_4 との関係

Figure 5 は血中 T_4 濃度と FT_3 濃度との関係を示したものである。 T_4 濃度の正常な患者においても、 FT_3 濃度は正常範囲以下のものが42%近く存在する。また、low T_4 の患者では全て FT_3 は低値であることも明らかである。

3) FT_3 と T_3 との関係

血中 T_3 濃度と FT_3 との関係を Fig. 6 に示す。 FT_3 は血中 T_3 濃度との間にも良好な相関 ($r=0.510$, $p<0.001$, $n=97$) を示した。 T_3 濃度が正常範囲にありながら FT_3 濃度が正常以下を示す例

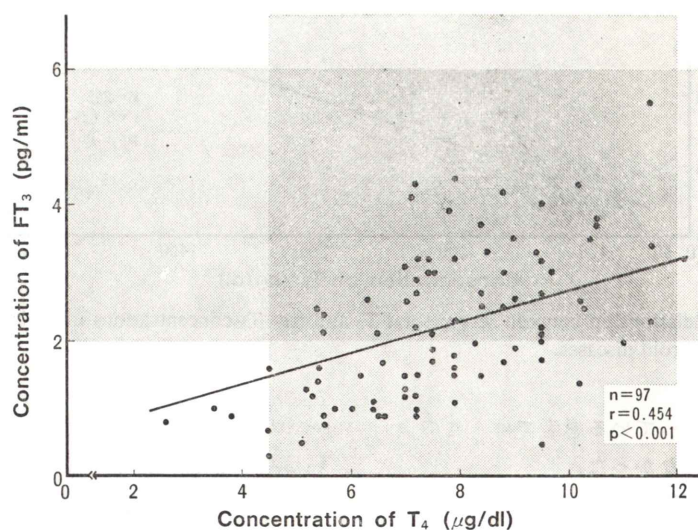


Fig. 5 Correlation between serum FT_3 and total T_4 concentrations in patients with nonthyroidal illness.

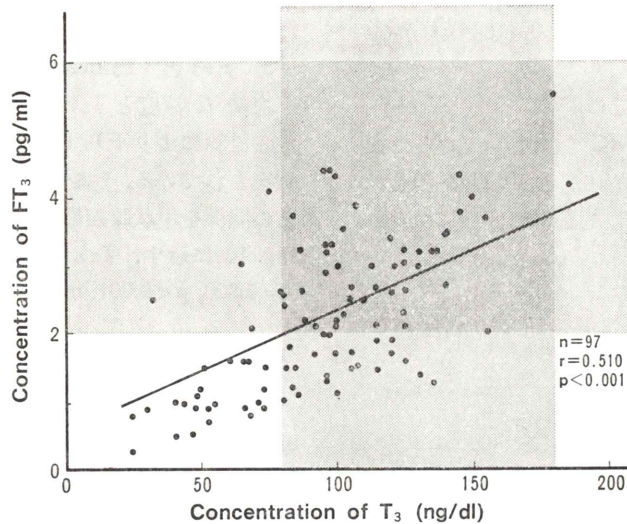


Fig. 6 Correlation between serum FT₃ and total T₃ concentrations in patients with nonthyroidal illness.

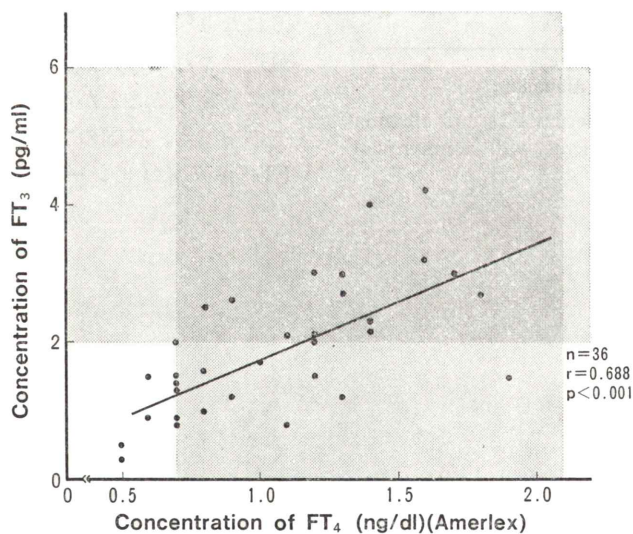


Fig. 7 Correlation between serum FT₃ and FT₄ concentrations in patients with nonthyroidal illness.

が約23%にみとめられた。

4) FT₃ と FT₄ との関係

FT₃ と FT₄ を同時に測定しえた36例の FT₃ と FT₄ との関係を Fig. 7 に示す。非甲状腺疾患患者においても FT₃ は FT₄ 濃度と良好な相関関係

($r=0.688$, $p<0.001$, $n=36$) を示すが、FT₄ が正常範囲にありながら FT₃ が低値を示す例が、T₃、T₄ の場合と同様にみとめられた。

5) FT₃ と血清アルブミンとの関係

非甲状腺疾患患者血中 FT₃ とアルブミン濃度

との関係を調べてみると Fig. 8 に示すごとく、かなり密接な相関 ($r=0.474$, $p<0.001$ $n=64$) がみとめられた。

6) FT_3 と血中 TBG との関係

これらの患者の血中 TBG を測定してみると血中アルブミン濃度とは異なり、血中 TBG 濃度は Fig. 9 に示すように、比較的正常範囲内に保たれ

ているが、 FT_3 は約半数で正常値を下まわっていた。

3. FT_3 と FT_3 Index (FT_3I) の関係

血清 T_3 濃度と T_3U あるいは T_3 と TBG の値から計算により FT_3 にかわるものとして FT_3I が考案されている。その一つである $T_3 \times T_3U$ と FT_3 との関係を甲状腺疾患患者について調べた結果を Fig. 10 に示す。 $T_3 \times T_3U$ は FT_3 と良好な関係 ($r=0.800$, $p<0.001$, $n=200$) をみとめた。

IV. 考 案

血中の遊離甲状腺ホルモンの測定は、従来から Sterling らの平衡透析法⁴⁾ が標準的かつ最も信頼性のある方法とされており、現在も常に標準法として比較される。

しかし操作上の繁雑さから、日常の測定法とはなりえなかった。近年、遊離甲状腺ホルモン濃度を RIA で比較的簡単に測定することができるようになり^{6,7)}、臨床応用が可能となった。さらに最近はこれらの方法がキット化され、きわめて容易に測定することが可能となった。これらのキットの中でも、英国のアマシャム社のアマレックス FT_3 キットのトレーサー (^{125}I - T_3x) は、 T_3 と

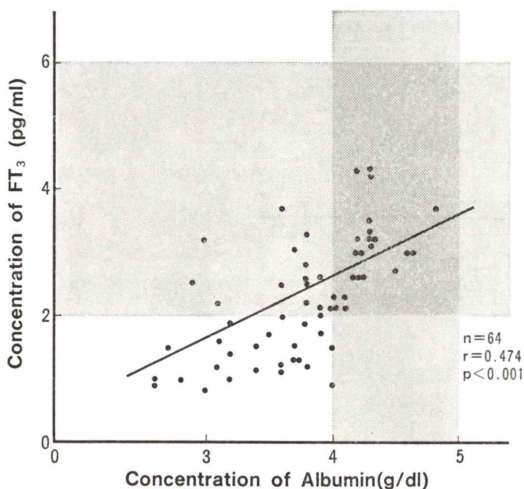


Fig. 8 Correlation between serum FT_3 and albumin concentrations in patients with nonthyroidal illness.

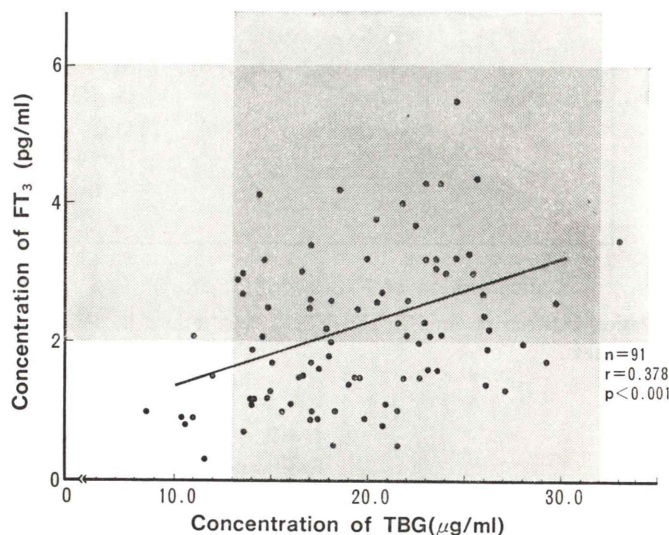


Fig. 9 Correlation between serum FT_3 and TBG concentrations in patients with nonthyroidal illness.

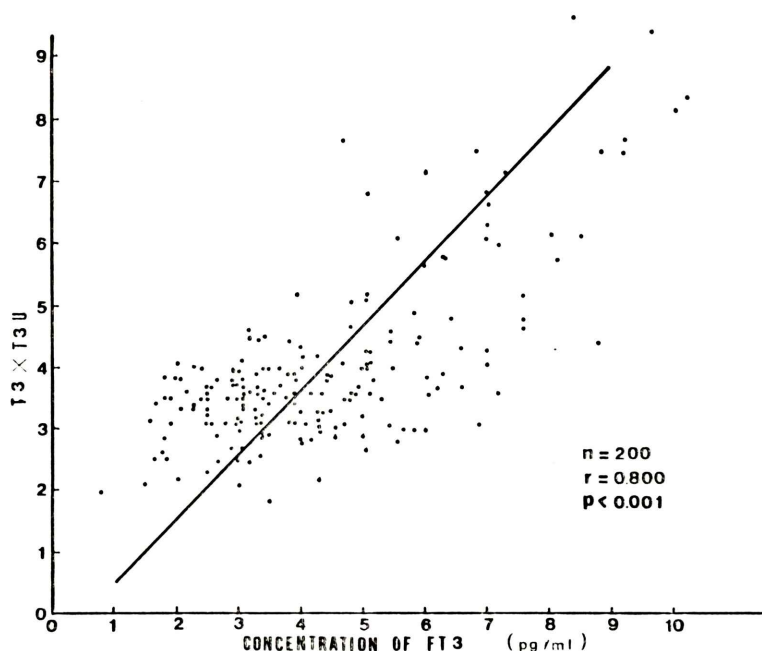


Fig. 10 Relationship between serum FT_3 concentrations and FT_3 index in patients with thyroid disease.

わめて類似する構造を持つ誘導体であるが、測定系に T_3 に特異的な抗体が同時に存在すれば、TBG とはほとんど結合せず T_3 に特異的な抗体とのみ結合する性質⁹⁾を有し、これを利用して血中の微量な遊離 T_3 を測定するものである。したがって、遊離甲状腺ホルモン濃度の測定の際に常に問題となってくる結合蛋白と遊離ホルモンとの動的平衡関係を考慮することなしに、直接、遊離甲状腺ホルモンを測定することが可能である点が特徴である。

本法の基礎的検討については、すでに吉田らの報告⁹⁾があり、平衡透析法と比較しても十分使用に耐えるものと考えられる。

甲状腺機能亢進症および低下症を含む甲状腺疾患の血中 FT_3 濃度については、原田ら¹⁰⁾がコーニング社のイモフェーズ FT_3 キットによる結果を報告している。今回の検討結果でも、 FT_3 は T_3 , T_4 , FT_4 濃度ときわめてよく相関するが、甲状腺機能亢進症の一部では治療により T_3 , T_4 , FT_4 が正常範囲まで低下したにもかかわらず、

FT_3 が正常値以上を示した例がみとめられた。これらの例について個々に調べてみると、全例15例のうち7例は、治療開始後ホルモンが低下しはじめ正常値に入ったばかりの時期のものであり、4例は薬物の量がなかなか維持量とならない難治性の患者であった。したがってこれら11例の患者は、血中 T_3 , T_4 濃度が正常ではあるが臨床的には hypermetabolic の状態を示していたものである。

甲状腺機能低下症の多くは補充療法を行っているものであるが、 FT_3 は T_3 , T_4 および FT_4 と平行して変化している。

甲状腺疾患患者に関しては、血中 FT_3 を測定する意義として、機能亢進症に対する薬物療法の指標として T_4 , T_3 と比べて全身の代謝状態をより反映するものと考えられる。

非甲状腺疾患患者では、全ての例で血中甲状腺ホルモン濃度は正常範囲ないしは正常以下を示し、ホルモン濃度としてはかなり狭い範囲での変化を観察している。その中には、血中 T_3 , T_4 が正常域に入っているにもかかわらず、 FT_3 が低値を示

す例が多数みとめられ、これらの患者はそれぞれの疾患が重篤で栄養状態がきわめて悪く、血清アルブミン濃度は不変のものから著しく低値のものまでみとめられるが、 FT_3 濃度は血中アルブミン濃度ときわめてよく相関している。

この点については、 FT_4 の測定に際しても血清アルブミン濃度がその測定値に影響するという報告^{11,12)}がある。われわれの検討結果でも血清アルブミン濃度が低い例では、 FT_3 も低値となっているが、アルブミン濃度が低い例でも FT_3 が正常域にある例もみとめられることから、 FT_3 の濃度がアルブミン濃度のみに依存していないことが明らかである。

非甲状腺疾患患者では全身の栄養状態により low T_3 , low T_4 の状態がしばしばみとめられるが、 FT_3 は T_3 の変化よりも早く変化を示す可能性を示唆するものと思われる。

非甲状腺疾患患者における FT_3 と TBG との間には有意の相関がみとめられた。これらの患者では、TBG が比較的正常に保たれていることが明らかとなったが、TBG が正常範囲にありながら FT_3 が低値を示した例がかなりみとめられた。このことは FT_3 は TBG 以外に血中甲状腺ホルモン結合蛋白である TBPA やアルブミンの濃度にも影響されることを示唆していると思われる。

FT_4 にかわるものとして FT_4 Index が考案され、日常の臨床に用いられている。 FT_3 に関しても同様に、 T_3 , T_3U あるいは TBG の値から FT_3 Index が算出される。今回、甲状腺疾患患者について $T_3 \times T_3U$ を算出し、 FT_3 値との関係を比較してみると、比較的良好な相関関係をみとめた ($r=0.800$, $p<0.001$, $n=200$)。したがって、この FT_3I は FT_4I 同様、日常臨床に利用できるが FT_3 は一項目のみの測定でよいという利点はある。

V. ま と め

1. 甲状腺疾患の血中 FT_3 は T_4 , T_3 , FT_4 とよく相関した。
2. 甲状腺機能亢進症のうち hypermetabolic の状態が残存しているものでは、 FT_3 が高い傾向を

示した。

3. 非甲状腺疾患においても FT_3 は T_4 , T_3 , FT_4 とよく相関した。

4. 非甲状腺疾患では FT_3 は、血中アルブミン濃度と相関し、血中 T_3 の低下よりも早期に低下する傾向が示唆された。

5. FT_3 は FT_3I ($T_3 \times T_3U$) と良好な相関関係を示した。

アマレックス FT_3 キットを提供してくださったアマシャム薬品に感謝いたします。また、本研究に際してご協力をしてくださった北里アッセイラボラトリーの佐藤誠也先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Oppenheimer JH: Role of plasma proteins in binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. *N Engl J Med* **278**: 1153-1162, 1968
- 2) Maeda M, Kuzuya N, Masuyama Y, et al: Changes in Serum Triiodothyronine, thyroxine and Thyrotropin During Treatment with Thyroxine in Severe Primary Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **43**: 10-17, 1976
- 3) Nagataki S, Uchimura H, Kuzuya N, et al: Physiological Significance of Serum FT_3 : Ideal Treatment of Hypothyroidism. *Jpn J of Medicine* **15**: 364-365, 1976
- 4) Sterling K, Brenner MA: Free thyroxine in human serum: Simplified measurement with the aid of magnesium precipitation. *J Clin Invest* **45**: 153-163, 1966
- 5) Uchimura H, Nagataki S, Tabuchi T, et al: Measurements of Free Thyroxine: Comparison of Percent of Free Thyroxine in Diluted and Undiluted Sera. *J Clin Endocrinol Metab* **42**: 561-566, 1976
- 6) Weeke J, Orskov H: Ultrasensitive radioimmunoassay for direct determination of free triiodothyronine concentration in serum. *Scand J Clin Lab Invest* **35**: 237-244, 1975
- 7) Yeo PPB, Lewis M, Evered DC: Radioimmunoassay of free thyroid hormone concentrations in the investigation of thyroid disease. *Clin Endocrinol* **6**: 159-165, 1977
- 8) Midgley JEM, Wilkins TA: Effect of Albumin Concentration on Equilibrium Radioimmunoassay of Serum Free Thyroxine with Labelled Thyroxine Analog (Amerlex Free T_4). *Clinical Chemistry* **29** (10): 1861-1863, 1983
- 9) 吉田克巳, 桜田俊郎, 野村 隆, 他: アマレックス

- FT_3 RIA キットによる血清 FT_3 の測定——平衡透析法： FT_3 Index との比較——. 核医学 20: 1497-1504, 1983
- 10) 原田裕美子, 坪井久保, 関東繁也: IMMOPHASEF T_3 RIA キットの基礎的ならびに臨床的検討. ホルモンと臨床 31: 107-114, 1983
- 11) Amino N, Nishi K, Nakatani K, et al: Effect of albumin concentration on the assay of serum free thyroxine by equilibrium radioimmunoassay with labeled thyroxine analogue (Amerlex Free T_4). Clin Chem 29: 321-325, 1983
- 12) Stockigt JR, White EL, Barlow JW: What do radioimmunoassay methods for free thyroxine using “unbound and analogues” actually measure? Lancet II: 712-713, 1982