

Triiodothyronin-¹³¹I Resin Sponge Uptake (Triosorb Kit)について

安 河 内 浩 *

甲状腺はヨードの critical organ であることから RI トレーサー研究を応用して ¹³¹I の摂取率を測定することが、甲状腺疾患の診断に大きな貢献をしているし、現在 RI トレーサーの医学利用ではもっとも価値ある検査法の1つでもある。

この方法は非常に手軽であり、従来の生化学的、生理学的の検査法に比べればはるかに正確であり、また投与する RI がカプセル化して取り扱いが非常に便利になったので多くの病院や研究所で行なわれているが、2~3の欠点もある。

1つは放射性薬品を患者に直接投与するために、それによる被曝を考慮しなければならないことである。被曝量はX線検査等と比較して大差なく、その臨床価値に比べればほとんど問題にならない程度であるが、X線同様に漸次使用頻度が増加しているので、国民線量の面よりも被曝量は少ないにこしたことはない。ことに妊娠の疑いをもたれる患者や小児の場合はこの点が問題になる。第2は正常の状態における人体の無機ヨードの摂取が非常に少ないので、ヨード成分を多量にとるような食事をした場合に、甲状腺のヨード出納がある程度飽和して、トレーサーとして与えた ¹³¹I の摂取が非常に抑制され、診断上非常に低下した結果をもたらすことがあることがある¹⁾。

これらの点は無論患者の監視を厳重にすることや他の検査法である程度のことはわかるが、さらに他の検査法が要求されていた。

Triiodothyronin は流血中で血清と赤血球に分配されて結合しているが、主としてグロブリンと結合し、赤血球およびアルブミンとの結合はより弱いことがわかり、これを甲状腺の機能検査に応用された²⁾。すなわち甲状腺機能が亢進すると循環 triiodothyronin は増加し、ほぼ飽和に達するが、赤血球側の結合 triiodothyronin はさほど増加するに至らない。したがって ¹³¹I で標識した triiodothyronin を加えれば大半は赤血球と結合する。

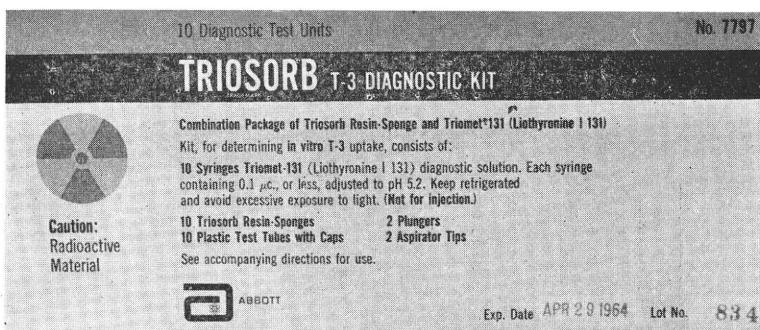
これを生理食塩水で血清を洗い流して赤血球と結合した ¹³¹I-triiodothyronin の量を測定すれば血中 triiodothyronin の量と正の相関を示し、間接的に甲状腺機能が測定される。もちろん甲状腺機能低下症の場合には反対に附加 ¹³¹I-triiodothyronin の多くは血清中のグロブリンと結合し、生理食塩水により洗い流されて赤血球と結合して残った ¹³¹I-triiodothyronin の量は比較的少ないわけである。このように附加した ¹³¹I-triiodothyronin の量と赤血球に結合して残った ¹³¹I-triiodothyronin の量の比をとれば甲状腺機能の亢進の度合と正の相関を示す。この方法はヨード食品の直接の影響が比較的少なく、割合に正確であり、優れた甲状腺機能検査法として利用されてきた^{3,4)}。

しかし赤血球を洗浄する操作が相当面倒であり、また操作中に溶血をおこしたり、incubation の温度等が厳格である必要や、ヘマトクリットによる補正の必要等があり従来の ¹³¹I 摂取率ほどは一般化するに至っていないかった。

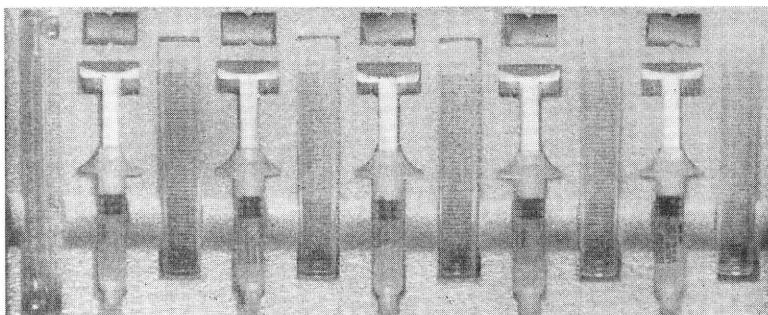
この点を改良するためにイオン交換樹脂の作用に着目し、⁵⁾ さらに赤血球の代りにイオン交換樹脂の特殊スポンジの応用について研究がされてきた⁶⁾。すなわち血液の代りに一定量の血清をとり、それに ¹³¹I-triiodothyronin を加えて、赤血球の代りとなるイオン交換樹脂スポンジを入れて一定時間 incubate した後にスポンジを洗浄し、そこに残った放射能の附加 ¹³¹I-triiodothyronin の放射能に対する比を求めれば、前記の赤血球摂取率と同じような傾向がみられる。

この方法では洗浄が非常に簡単であり、また操作中の溶血の心配もなく、血清を一定量もちいるためヘマトクリットによる補正の必要もなく操作が非常に簡易化された。さらに最近使用法をさらに簡略化されたものがキットとして市販され、当教室でも使用する機会をえたので主としてその使用上の経験に臨床結果を加えて報告する。

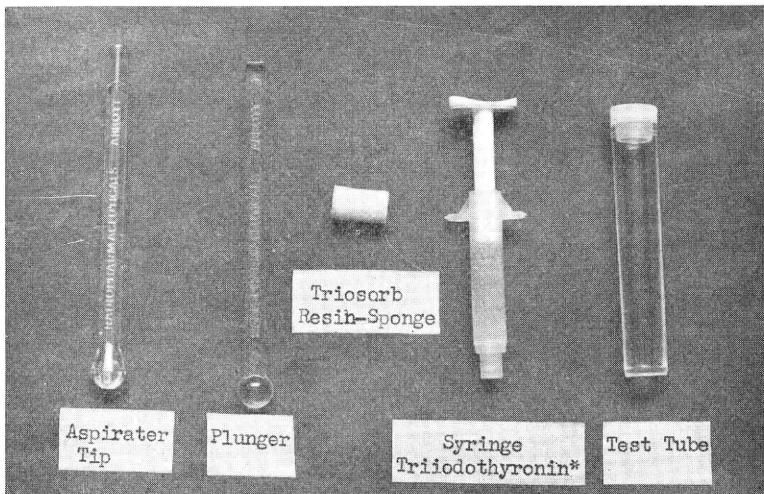
* H. Yasukochi: 東京大学放射線医学教室（主任・宮川正教授）。



a. 表 面



b. 内 部



c. 部 品

Fig. 1. Triosorb 診断キット

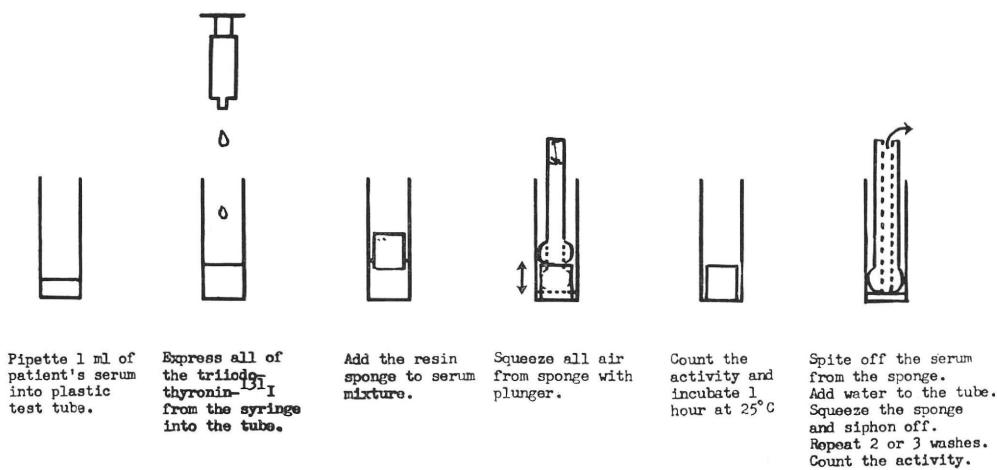


Fig. 2. 検査手技

方 法

Fig. 1 に示すごときキットになっており、検査方法は Fig. 2 に示すとく、キットの試験管に分離した患者の血清 1ml をとり、注射器に入っているほぼ $0.1\mu\text{c}$ の ^{131}I -triiodothyronin を追加し、さらにスポンジを入れる。次いでぼう (plunger) で液をスポンジに吸着させて 25°C 1時間 incubate する。この間にウエル型シンチレーションカウンター等で試験管内の放射能を測定数が 1万以上になる位測定しておく、この net count を A cpm とする。

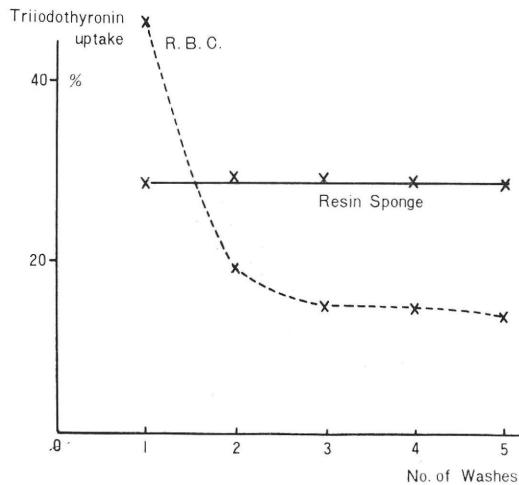


Fig. 3. 洗浄回数のトリオソルブ摂取率法と赤血球摂取率法の結果への影響

しかるのち吸引器に吸引棒 (siphon tip) をつけスポンジに吸収した液体を吸引し、さらに水道水で2~3回スポンジを上記の操作で洗う。スポンジに残った放射能を同じく測定数が1万以上になる位測定してその net count を B cpm とする。そうすれば結果は、

$$\text{Triosorb 摂取率 (25°C 1時間)} = A/B \times 100 (\%)$$

で表わされる。

洗浄の回数は Fig. 3 に赤血球摂取率と比較して示してあるごとく1回でもよいが、簡単であるので2~3回が望ましい。

この間の所要時間は incubate の時間を除けば準備に約1分、最初の測定は assay date なれば1分以下、洗浄に1分、最後の測定に約3~5分であり、操作も非常に簡単である。

基礎実験

1. キットの試薬の量

キット中の10本の triosorb の量は元来既述のごとく1本ずつ測定すれば各々異なる値を示しても検査結果には問題はないわけであるが、assay month の異なる10組のキットについて各10本の ^{131}I -triiodothyronin の量のバラツキを測定したところ Table 1 に示すとく非常に少ない。Table 1 はすべて1組の平均値を100に計算して最大のものと最少のものと標準偏差を示してある。これは後にのべるように検査センター等で多数を処理するようになったきい、1本ずつ事前に測定せずに標準線

源を利用できるようになるのではないかと考えられ、普及化の1つの利点となると思う。

Table 1. キット内の注射器にある RI 量の均一性

Assay Month	Maximum count	Minimum count	standard deviation
Sept. '63 No. 1	102.47	97.48	1.60
Oct.	102.37	97.28	1.70
	103.10	97.02	1.97
Nov.	103.49	94.66	2.70
	104.00	98.77	1.39
Dec.	102.83	96.95	1.39
	102.58	98.00	1.50
Jan. '64	104.38	96.54	2.57
Feb.	102.50	96.97	1.97
	102.78	95.83	3.37
Mar.			

2. 摂取率に影響を与える因子

血清の triiodothyronin 量以外で摂取率に影響を与える基礎的因子は血清の状態、溶血の混入、血清の量 incubation の温度と時間、血清の保存の問題等が考えられる。これらについてまず実験を試みた。

a. 抗凝固剤の影響

本来血清をとるのであるから乾燥注射器で採血するのがよいが、抗凝固剤を使って採血するような検査を同時に行なう場合、同時に採血してもよければ非常に便利があるのでこれを検討する。

Table 2. 抗凝固剤の結果への影響

Anticoagulant	Cases							mean	standard deviation
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7		
none	19.5	32.7	31.3	23.0	17.1	25.5	26.1	25.0	5.3
heparin	17.0	34.4	29.0	28.5	17.0	24.9	23.5	24.8	6.0
double oxal.	17.7	28.4	32.5	21.6	26.4	25.3	23.5	23.6	5.3
ACD	17.5	29.2	30.6	23.5	18.2	26.8	30.0	25.1	5.1

同一被験者より血液約 10ml をとり、それを乾燥試験管、ヘパリン試験管、二重修酸試験管、ACD 液試験管に分配し、一定時間後に遠沈しておののより血清を分離し、triosorb 摂取率を測定し Table 2 にまとめた。ここに示すごくいずれも有意の差は考えられず、同様に評価してよいと思われる。

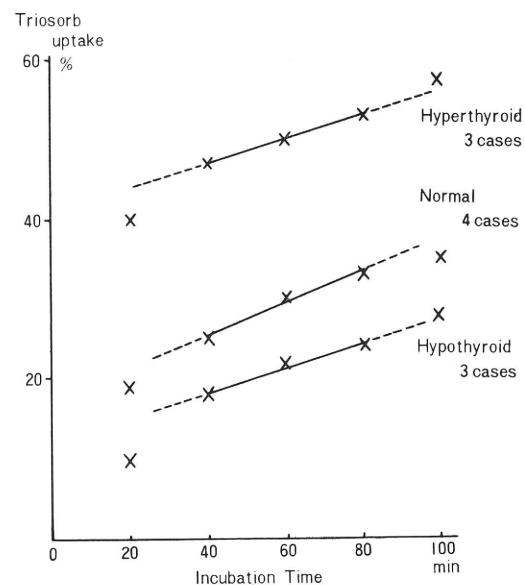


Fig. 4. Incubation 時間の影響

b. Incubation の時間

Incubation の時間が摂取率に与える影響を調べるために、甲状腺機能亢進症3例、正常4例、甲状腺機能低下症3例につき 25°C で 20~100 分間 incubate したもののについておのおの平均値を求めたところ Fig. 4 に示すごとく、いずれも 40~80 分についてはほぼ一次式の関係がはっきりした。この間の摂取率 R は、

$$R = A_1 + k_1(t - 60) \quad t: \text{incubation 時間 (分)}$$

として表わされる。R₁ の値は機能亢進症では 0.16、正常例では 0.20、機能低下症では 0.15 となりさほどの差はない。したがって 10 分以内の差であれば 1 分間に 0.2% を加減しても問題はないと思われる。他のデータと比較するのには補正をして 1 時間値をだすのがよい。

c. Incubation の温度

Incubation の温度についても同様の考察を行なった結果 Fig. 5 に示す。やはり 20°C ないし 30°C の間では一次式が成り立ち、

$$R = A_2 + k_2(T - 25) \quad T: \text{incubation 温度 (°C)} \quad \text{となる。Incubation の時間はいずれも 1 時間である。}$$

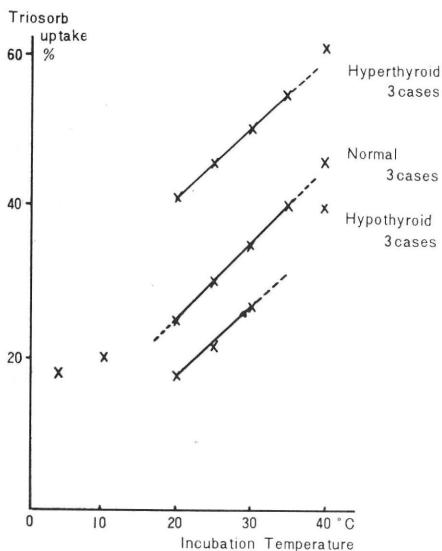


Fig. 5. Incubation 温度の影響

k_2 の値は機能亢進症では 0.9、正常例では 1.0、機能低下症では 0.9 であり、時間の場合同様 20°C ないし 30°C であれば 1°C について 1% の補正をして 25°C の値を出すことが望ましい。この場合正常例の Fig. 5 でみられるように 20°C 以下では急に k_2 の値が低くなるので必ず 20°C 以上で incubate する必要がある。

d. 血清の量

これについては 1 例のみについて血清の量を 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4 ml として各 4 点をとり同一条件で検査を

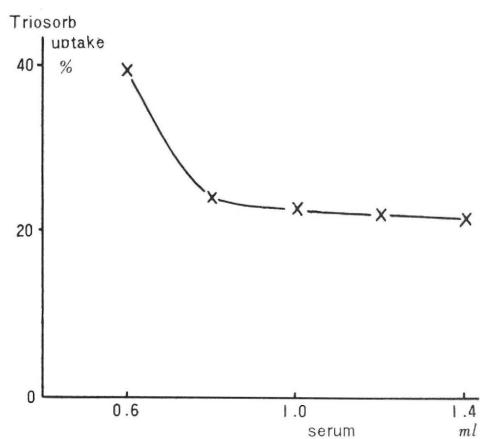


Fig. 6. 血清量の影響

した。理論的には血清量に差があれば測定値を血清の ml 数で表わした値で補正をすればよいわけであるが、この結果では Fig. 6 に示すごとく 0.8 ml ~ 1.2 ml ではむしろ補正しないほうが一致した。この点からみると血清量は 10% 以内の誤差であれば測定値にさしたる差はないと考えてよい。

e. 血清の保存日数

本来は新鮮な血清と assay date に近い試料をもつて検査を行なうべきであるが、この条件を満足することは現在の輸入状態では相当の無駄を考慮に入れなければならないし、また同時に 10 検体単位で集めることは施設によっては必ずしも容易ではない。この場合試薬は triiodothyronin の安定性も相当問題があるし、また同時に有効期間内でも ^{131}I の放射能強度が減弱するためにカウント数による誤差を 10% 以下におさえるには比較的長い時間測定しなければならないことになる。これは保温等の問題も入ってくるので実際には検査結果が不確実になる。したがって血清を保存しておいて試薬のきた日またはその許容期間内のなるべく早い時期に検査をしなければならない。

血清は普通の冷蔵庫で保存可能であれば非常に便利である。これを調べるために、各患者についてサンプルを 2 つずつとり、1 サンプルは 24 時間以内に、他は普通の冷蔵庫 (4°C) に一定期間内保存して、測定結果を比べてみた結果 Fig. 7 のごとくなつた。実際は毎週試薬を入手できるので 1 週間保存できればよいわけであるが、このような検査の機会が少ない診療所での都合等を考慮して調べたところ 1 カ月ぐらいはほとんど摂取率のバラ

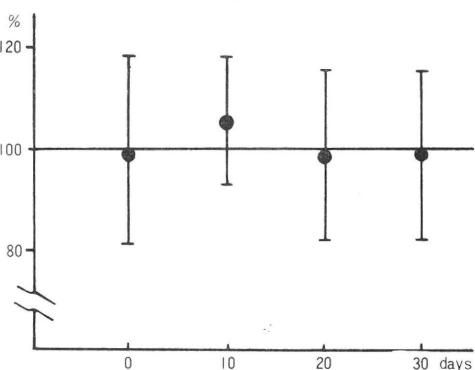


Fig. 7. 血清の保存期間の影響 (保存 0 日 54例, 10日 8例, 20日 27例, 30日 20例)

ツキに差をみとめなかった。したがって2週ぐらいであれば血清をためておくことは問題にならないと考えられ、この検査の利点の1つと考えられる。

臨床結果

昭和38年9月より6カ月間に当科へ甲状腺検査のために来科した患者約300名のうち、診断が病理診断で確定した甲状腺腫と臨床診断がまず確実である機能異常等についてトリオソルブ摂取率の検討を行なった。症例は甲状腺機能亢進症41例、正常21例、結節性甲状腺腫26例、悪性甲状腺腫28例、びまん性甲状腺腫7例、甲状腺炎13例、甲状腺機能低下症3例および妊娠2ないし3カ月のもとの21例である。

検査は主として従来の¹³¹I摂取率と比較したが、一部はBMRおよびPB¹³¹Iとの比較も行なった。

1. 疾患における検査結果

Table 3に各疾患別の平均値および標準偏差を示してあるが、甲状腺機能亢進症のうち前処置のないものの21例で44%、正常21例では27%、結節性甲状腺腫21例で29%、悪性甲状腺腫26例で29%、びまん性甲状腺腫7例で29%、甲状腺炎13例で26%、甲状腺機能低下症3例で22%および妊娠初期21例で20%となっている。

このうち結節性甲状腺腫、悪性甲状腺腫、びまん性甲状腺腫および甲状腺炎は標準偏差を考慮に入れると正常例とtriosorb摂取率に有意の差がみられないで、これらを正常例で代表させ、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症と比較して¹³¹I摂取率との相関図をFig. 8に示す。

Table 3. 各甲状腺疾患におけるトリオソルブ摂取率と¹³¹I摂取率(平均値と標準偏差)

diseases	Case	Triosorb uptake	¹³¹ I uptake (24 hours)
Hyperthyroidism	21	44±12.3	53±22.1
"(3 months after ¹³¹ I therapy)	9	41±10.0	34±28.9
"(Antithyroid drugs treatment)	11	37±14.2	45±25.7
Normal	21	27±6.5	16±6.5
Struma nodosa	26	29±3.5	20±8.6
" maligna	28	29±4.5	14±8.2
" diffusa	7	29±2.8	17±7.1
Thyroiditis	13	26±3.9	27±16.1
Hypothyroidism	3	22±2.9	2±0.8
Pregnancy (2-3M)	21	20±3.1	— —

もちろんこれら3者の機能の変化によって相当の差がみられるがすでに報告されているほど⁷⁾はっきりと分かれてはいないようと思われた。むしろこれらの例では¹³¹I摂取率のほうが1, 2の例外を除いて機能亢進症と正常例の差がみられるくらいである。

甲状腺機能亢進症では¹³¹I治療後3カ月の例9例と抗甲状腺剤投与中の例11例について比較してあるが、いず

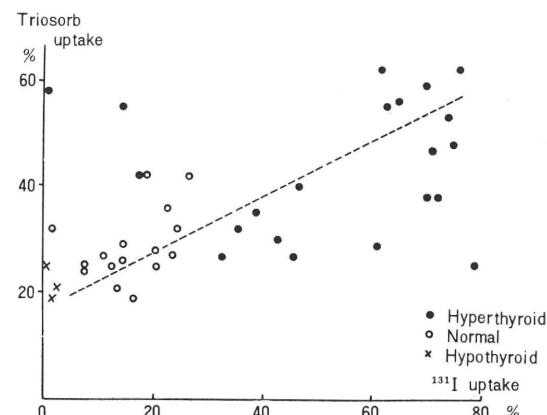


Fig. 8. トリオソルブ摂取率と¹³¹I摂取率の関係

れも例数が少ないのではっきりはいえない。しかし¹³¹I治療後の例では表に示すごとくtriosorb摂取率の低下がみられないで、¹³¹I摂取率は低下している。一方抗甲状腺剤投与中の例ではtriosorb摂取率が低下しているのに¹³¹I摂取率は低下していない。これらは少数例であるのでたまたまこのようになったのか、なんらかの原因があるのか目下検討中である。

最後に妊娠初期にtriiodothyroninの赤血球摂取率が

減少することは本法でも同様であり⁸⁾、ここに21例について行なった結果は20%となり平均値としては甲状腺機能低下症よりも低い。しかしこれが妊娠診断の目的に使用しうるか否かは疑問があり、本論文の目的でもないので結果のみを併記しておく。

2. 基礎代謝率・PB¹³¹I等との関係について

¹³¹I摂取率と基礎代謝率の関係をFig. 9に示してある。また赤血球摂取率とPB¹³¹Iとの関係をTable 4に示してあるがいずれも少数であるので一応のせるにとどめた。

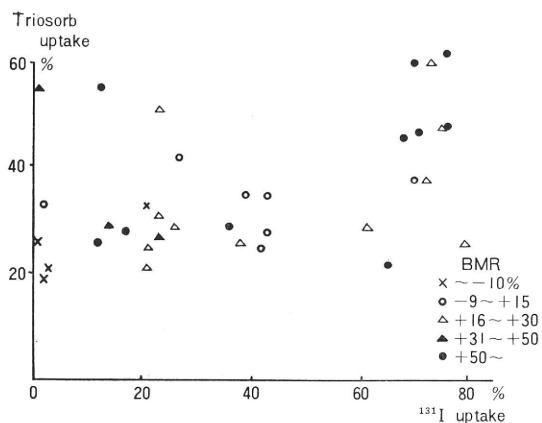


Fig. 9. トリオソルブ摂取率 ^{131}I 摂取率
および基礎代謝率の関係

Table 4. トリオソルブ摂取率、赤血球
摂取率および PB ^{131}I の関係

Case No.	RBC uptake	Triosorb Uptake	PB ^{131}I
1	19%	41%	$2.3 \times 10^{-4}\%$
2	22	40	3.4
3	17	38	2.5
4	17	28	0.7
5	18	22	0.8
6	18	27	0.7
7	21	34	0.8
8	13	23	1.4
9	18	32	1.6
10	16	28	1.4
11	15	37	1.4
12	15	23	1.4
13	22	31	1.4
14	10	16	0.7
15	11	14	1.2

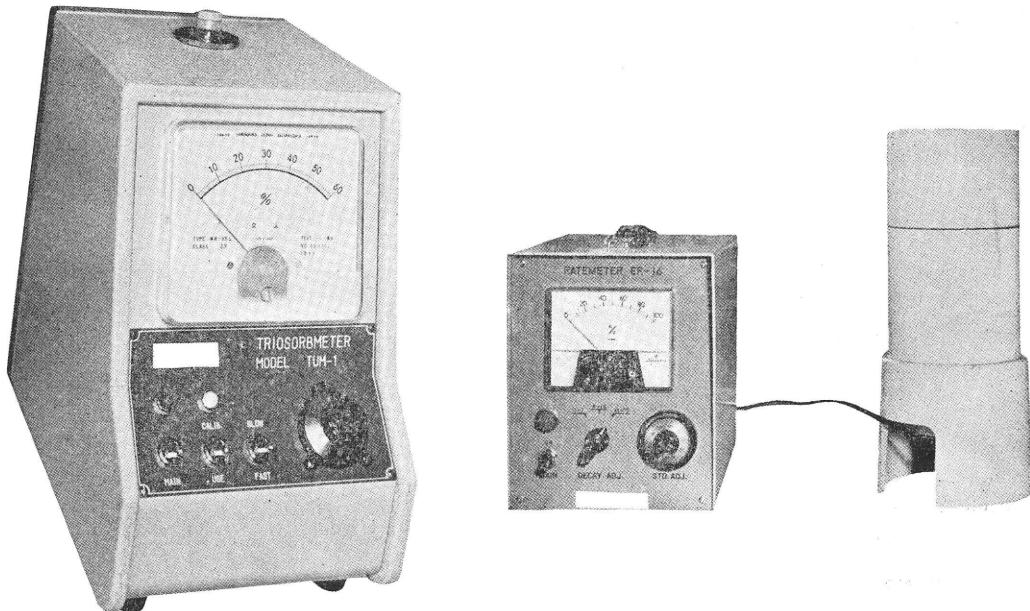


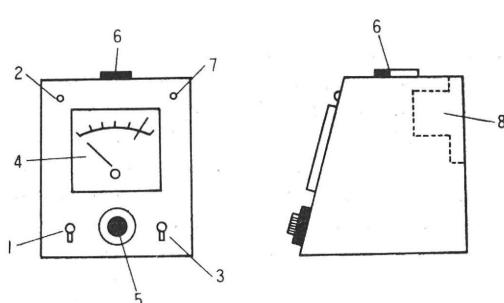
Fig. 10. 市販測定器の例

考 案

Triiodothyroninの赤血球摂取率測定法はtriiodothyroninの結合予備能を利用して甲状腺機能検査に利用するので患者に直接放射性物質を投与しないでよいという点と、従来の ^{131}I 摂取率に比べればヨード食品の影響を直接はうけないという点で非常に優れた検査法であるが、その準備、操作等の条件が厳格でありまた繁雑であるのであ

まり一般化しなかった。しかし赤血球の代りに合成樹脂の特殊スponジを利用した本法は、その結果はほぼ同じであり、かつ操作が非常に単純化簡易化されている。

まずキットの RI の量が非常に少なく 1 本について $0.1 \mu\text{c}$ またはそれ以下となっているので法規上でも少數なれば放射性物質としての取り扱いをする必要がないほどであり、多くのセンターで測定器のみ用意すれば血清のみで非常に簡単に甲状腺機能を測定できる。そのため



1. 主スイッチ
2. 「使用 O.K.」のランプ
3. 標準線源と洗浄前 RI の較正
4. 零調整
5. 標準線源較正目盛
6. 自働スイッチつきの試験管入れ
7. 「読み O.K.」のランプ
8. 他目的のための鉛カバー

Fig. 11. 測定器の一案

専用の測定器が1, 2設計されているのでその写真を図示するがいずれも価格的な制限があるために測定部は計数方式でなく *ratemeter* 方式を使用している。このことは試料を測定器に入れてから目盛をよむまでの時間がわかれにくいため非常に不便である。したがって試料を入れて一定時間たち指針がある程度動かなくなつたときになんらかの指示があり、そのときの目盛をよむ等の附属品がとくに RI 測定に慣れていない場合は不可欠になる。Fig. 10 に簡単にデザインしたものを参考までに示す。

後部のカバーは ¹³¹I 摂取率も測定できるように考慮したものである。もちろん RI の使用を許可された施設では計数方式のウェル型シンチレーションカウンターで一定数以上の計数をするようにすればよい。

これらの場合キット中の各試料の RI 量が非常に一定していることは一般化のさい標準線源の使用の可能性など非常な利点となる。

臨床的には各甲状腺腫、甲状腺炎と正常例の間には ¹³¹I 摂取率等と同じく差はみられないが機能亢進グループ、正常グループ、低下症グループの間に割合にはっきりした差がみられる。しかしこの場合に他の検査法たとえば基礎代謝率や ¹³¹I 摂取率等とその価値の優劣を問うべきではなく、それらの検査法も併用できればより望ましいものと考えられる。

だが、とくに本法は患者に放射性物質を与えることなく、血清のみあれば検査をすることができる点および ¹³¹I 摂取率や基礎代謝と比べても操作が簡単である点は

独特の利点であり、妊娠婦や小児のごとく放射性物質を投与したくない場合や、検査の間、一定の体位を保つことが困難な場合などでは唯一の甲状腺機能検査法と考えられる。

また RI 検査としての設備等も必要がないことが多いので ¹³¹I 摂取率や基礎代謝と同じく普及するものと想像される。

結論

Triosorb キットを使用して主としてその基礎的データを揃え、臨床結果を附加した。

1. キットの RI は非常に揃っており、このことは標準線源を使うなど操作の簡易化、保温の一定化等に大変便利である。

2. 採血は抗凝固剤の使用に関係なく、その検査室で都合のよいように同時採血が可能である。

3. Incubate の時間、温度等について検討したが、1 時間、25°C を標準とした場合 ±10 分、±5°C であれば補正可能があるので、標準の条件におおむね結果を出すことが望ましい。

4. 血清量の精度は10%以内であればさほど問題にならない。また血清の保存は普通冷蔵庫(4°C)で約1カ月は十分できる。

5. 臨床的には甲状腺機能亢進症では44±12%，正常例では27±7%，甲状腺機能低下症では22±3%であり他の検査法と比較しても充分価値ある検査法と考えられる。

6. 測定器について 1,2 言及した。

以上のごとく本法は操作が簡単なこと、測定条件がさほど厳格である必要がなくまた臨床的には患者に放射性物質を投与する必要がないという利点をもつてゐる。さらに臨床検査が甲状腺機能検査法として相当の価値を示しているので今後大いに普及すべき検査法と考える。

本論文の要旨は23回日本医学放射線学会にて報告した。稿を終えるにあたり、宮川 正教授のご校閲に深謝する。

文献

1. Maglotti, M. F., Humon, I. F. & Hierschbiel, E.: The effect of disease and drugs on the twenty-four hour ¹³¹I thyroid uptake, Amer. J. Roent., 81: 47, 1959.

2. Hamolsky, M. W., Stein, M. & Freedberg, A. S.: The thyroid-hormone-plasma-protein complex in man. II. a new in vitro method for study of 'uptake' of labeled hormonal components by human erythrocytes, *J. Clin. Endocrin.*, **17**: 33, 1957.
3. Hamolsky, M. W., Golodetz, A. & Freedberg, A. S.: The plasma protein-thyroid hormone complex in man. III. further studies on the use of the in vitro red blood cell uptake of ^{131}I -l-triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function, *J. Clin. Endocrin.*, **19**: 103, 1959.
4. 木下文雄, 与那原良夫, 桐生泰好, 齊藤 浩, 荒井 寿朗, 吉浜英世: I-131-triiodothyronin 赤血球摂取率による甲状腺機能検査, 日本医学放射線学会誌, **23**: 1393, 1964.
5. Mitchell, M. L.: Resin uptake of radiothyroxin in sera from nonpregnant and pregnant women, *J. Clin. Endocrin.*, **18**: 1437, 1958.
6. Mitchell, M. L., Hardin, A. B. & O'Rourke, M. E.: In vitro resin sponge uptake of triiodothyronine I-131 from serum in thyroid disease and in pregnancy, *J. Clin. Endocrin.*, **20**: 1474, 1960.
7. 木下文雄, 与那原良夫, 桐生泰好, 齊藤 浩, 荒井 寿朗, 吉浜英世: I-131-triiodothyronine resin sponge uptake による甲状腺疾患の診断, 日本医学放射線学会誌, **23**: 1393, 1964.
8. 吉村克俊: 妊婦の T_3 -Resin Sponge Uptake について, 23回日本医学放射線学会総会, 盛岡, 1964.

* * *

* * *

* * * *