

《原 著》

血清 free T₄ index および free T₃ index と T₄/TBG 比および T₃/TBG 比の相関について

今野 則道* 今 寛* 萩原 康司** 田口 英雄**
南 良次** 小島 孝志** 沖田 芳夫**

要旨 正常人、甲状腺機能異常症、妊婦、thyroxine-binding globulin (TBG) 減少症について、血清 free thyroxine index (FT₄I), free triiodothyronine index (FT₃I), T₄/TBG および、T₃/TBG を算出し、FT₄I と T₄/TBG, FT₃I と T₃/TBG の相関関係をしらべた。正常人の T₄/TBG, T₃/TBG は、それぞれ $3.8 \pm 0.7 \mu\text{g T}_4/\text{mg TBG}$, $53.6 \pm 8.6 \text{ ng T}_3/\text{mg TBG}$ であり、甲状腺機能亢進症では、 11.4 ± 3.5 および 216 ± 15.2 で、正常人にくらべて、有意に高く ($p < 0.001$)、甲状腺機能低下症では、 0.8 ± 0.9 および 14.4 ± 4.0 で、有意に低かった ($p < 0.001$)。対象全体についての FT₄I と T₄/TBG の相関は、 $r = 0.94$ ($P < 0.001$) であり、FT₃I と T₃/TBG では $r = 0.98$ ($p < 0.001$) で、共に極めて高かった。この傾向は、甲状腺機能異常症でも同様であったが、正常人では、FT₄I と T₄/TBG では $r = 0.39$ ($p < 0.02$), FT₃I と T₃/TBG では $r = 0.23$ (NS) で、極めて低かった。血中遊離甲状腺ホルモン濃度と FT₄I および FT₃I の相関も、対象全体、甲状腺機能異常症について検定した場合、 $r = 0.76 \sim 0.97$ と高いが、正常人では $r = 0.65 \sim 0.69$ で、比較的低かった。以上から、T₄/TBG, T₃/TBG は、甲状腺機能異常症を正常人から区別するためのパラメーターとして、臨床上有用であると考えられた。また、T₄/TBG, T₃/TBG は、甲状腺機能異常症では FT₄I, FT₃I と同様、血中 free T₄, free T₃ 濃度の変動を間接的に反映していることが示唆された。しかし正常人では、この点は明らかでなく、正常人において T₄/TBG, T₃/TBG を FT₄I, FT₃I 同様、血中遊離甲状腺ホルモン濃度の間接的指標として用いるには、慎重でなくてはならないと考えられる。

I. はじめに

血中 free thyroxine index (FT₄I) および free triiodothyronine index (FT₃I) は甲状腺機能異常の診断上、free T₄ および free T₃ 濃度を間接的に示す指標として広く用いられている^{1~4)}。一方血中 thyroxine-binding globulin (TBG) 濃度が radioimmunoassay で測定されるようになり、血中 T₄:TBG 比が free T₄ や FT₄I との間に極めて高い相関関係をもつことが報告されている⁵⁾。今回著者らは、FTI と T₄:TBG 比の関係、

および、FT₃I と T₃:TBG 比の関係を、甲状腺機能異常症、正常人について検討した。

II. 対象および測定方法

正常男子40名(年令35~48才)，未治療甲状腺機能亢進症15名，甲状腺機能低下症13名，妊婦(3rd trimester)15名，TBG 減少症4名の計87名を対象とした。これらの血中 resin T₃ uptake (RTU)₃ 値、T₄, T₃ および TBG 濃度は、すべて同時測定によって求めた。RTU₃ は Triosorb kit (Abbott Laboratories) によって、また、T₄, T₃ は commercial RIA kit (ダイナボット RI 研究所) を、TBG は RIA-gnost TBG (Behringwerke) を用いて測定した。正常人血清での Within-assay の CV は、T₄ で、3.3%，T₃ で 4.0%，TBG で 2.2%，RTU₃ で 2.2% であった。FT₄I, FT₃I の算出方法は、前述した通りである³⁾。血中 free T₄、および free T₃ 濃度

* 北海道社会保険中央病院内科

** 北海道社会保険中央病院放射線科

受付：54年5月11日

最終稿受付：54年10月3日

別刷請求先：札幌市豊平区中の島1条8-3(〒062)

北海道社会保険中央病院内科

今野 則道

Table 1 Serum thyroxine-binding globulin (TBG) and thyroid hormone concentrations in normal adult men, pregnants and the patients with thyroid functional abnormalities.

	RT ₃ U (%)	TBG (mg/L)	T ₄ (μg/dl)	T ₃ (ng/dl)	FT ₄ I	FT ₃ I	T ₄ /TBG (μg T ₄ /mg TBG)	T ₃ /TBG (ng T ₃ /mg TBG)
normal (40)*	29.7**	26.0	9.5	135	9.3	133	3.8	53.6
	± 2.6	± 5.3	± 1.6	± 14.3	± 1.4	± 9.8	± 0.7	± 8.6
hyperthyroid (15)	45.9	21.4	23.5	439	36.6	693	11.4	216
	± 6.3	± 6.0	± 6.5	± 158	± 6.3	± 27.3	± 3.5	± 15.2
	(0.001)‡	(0.02)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.001)
hypothyroid (13)	20.9	30.7	2.4	48	1.7	30.0	0.8	14.4
	± 2.3	± 4.9	± 1.6	± 32.3	± 1.3	± 5.5	± 0.9	± 4.0
	(0.001)	(0.01)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.001)
pregnant (3rd trimester) (15)	18.6	63.5	13.2	150	8.2	87	2.1	23.8
	± 1.7	± 8.3	± 1.4	± 23	± 0.8	± 14.8	± 0.3	± 3.6
	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.02)	(0.05)	(0.001)	(0.001)	(0.001)
decreased TBG	42.8	12.2	2.0	55	2.9	78	1.6	45.1
	43.2	11.2	2.8	60	4.0	86	2.5	53.6
	45.1	3.1	1.4	—	2.1	—	4.5	—
	37.6	8.2	5.0	90	6.3	113	6.1	110

* Number of subjects.

** Mean ± S.D.

‡ Probability that the value in the test group is identical with the corresponding value in the normal.

度は平衡透析法により測定した^{6,7)}。ただし、血中 free, T₄, free T₃ 濃度は、前述した対象の一部と、これ以外の正常男子、甲状腺機能異常者、TBG 減少症患者について測定した。

III. 測定結果

正常男子、甲状腺機能亢進症および低下症、妊婦、TBG 減少症の測定結果はTable 1 に示す通りである。RT₃U, T₄, T₃, FT₄I および FT₃I のいずれも、甲状腺機能亢進症では高く、甲状腺機能低下症では有意に低かった。正常男子の血清 TBG 濃度は 26.0±5.3 mg/L (mean±SD) で、甲状腺機能亢進症では 21.4±6.0 mg/L と有意に低く ($p < 0.001$)、甲状腺機能低下症では 30.7±4.9 mg/L で、正常男子にくらべ、有意に高かった ($p < 0.01$)。妊婦では、63.5±8.3 mg/L と著しく高かった ($p < 0.001$)。正常男子の T₄/TBG は 3.8±0.7 ($\mu\text{g T}_4/\text{mg}$

TBG) であり、T₃/TBG は 53.6±8.6 (ng T₃/mg TBG) であった。甲状腺機能亢進症の T₄/TBG, T₃/TBG は、それぞれ、11.4±3.5 および 216±15.2 で、正常男子に比して著しく高く ($p < 0.001$)、また、甲状腺機能低下症のそれは、それぞれ、0.8±0.9, 14.4±4.0 で有意に低かった ($p < 0.001$)。また、今回対象とした甲状腺機能異常症の T₄/TBG, T₃/TBG, FT₄I および FT₃I のいずれも、正常範囲に入るものは、全くなかった。一方妊婦では、T₄/TBG は 2.1±0.3, T₃/TBG は 23.8±3.6 で共に正常男子と比較して、有意に低かった。TBG 減少症では、RT₃U は高く、T₄, T₃ は共に低く、FT₄I も低下していたが、FT₃I では、一例は正常範囲内にあったが、二例は正常値以下であった。また TBG 減少症の T₄/TBG は、4 例中例 2 が正常範囲内にあり、T₃/TBG は、一例が正常範囲より高い値を示した。

Table 2 Summary of the results of correlation coefficient in normal, hyperthyroid and hypothyroid subjects

	TBG with T ₄	TBG with T ₃	TBG with 1/RT ₃ U	T ₄ /TBG with FT ₄ I	T ₃ /TBG with FT ₃ I	free T ₄ with FT ₄ I	free T ₃ with FT ₃ I
Normal (40)‡	0.61**	0.61**	0.78**	0.39*	0.23†	(20) 0.65**	(20) 0.69**
Hyperthyroid (15)	0.32†	-0.01†	0.32†	0.77**	0.91**	(10) 0.90***	(10) 0.78**
Hypothyroid (15)	0.09†	0.13†	0.86**	0.87**	0.98***	(10) 0.79**	(10) 0.76**
Combined (83)##	—	—	0.80**	0.94***	0.98***	(55) 0.97***	(55) 0.96***

Number of subjects. ## Combined data includes normal subject, hyperthyroidism, hypothyroidism, pregnant and the patients with TBG deficiency.

†: NS, * p<0.02, ** p<0.01, *** p<0.001.

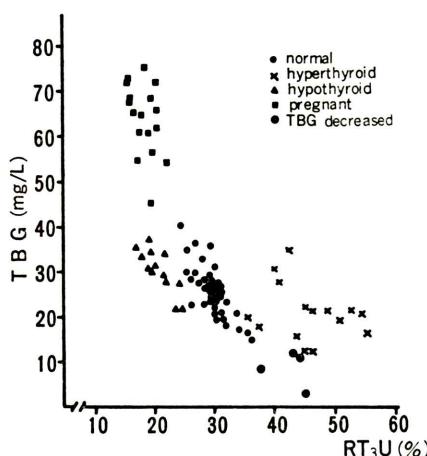


Fig. 1 Plots of serum TBG concentration against resin T₃ uptake value in all subjects studied (normal, hyperthyroid, hypothyroid, pregnant and the patients with decreased TBG).

RT₃U と、血中 TBG 濃度の関係をみるために、正常男子、甲状腺機能異常症、妊婦および TBG 減少症のすべてを含めて (combined data)，両者をプロットした(Fig. 1)。TBG 濃度と RT₃U の逆数の相関を、正常人、甲状腺機能異常症、Combined data, について、それぞれ算出した(Table 2)。正常人の TBG と 1/RT₃U の相関係数 $r=0.78$ 、甲状腺機能低下症では $r=0.86$ で、いずれも推計学的に有意であったが、甲状腺機能亢進症では $r=0.32$ で低かった。

TBG 濃度と血中甲状腺ホルモン濃度との相関関係をみると、正常男子では、TBG と T₄ との間の相関係数 $r=0.61$ であり、TBG と T₃ の $r=0.61$ で、共に有意であった。しかし、甲状腺機

能異常症では、これらの関係は極めて低かった (Table 2)。

次に、T₄/TBG と FT₄I, T₃/TBG と FT₃I の相関をしらべた (Fig. 2, 3)。Combined data では、T₄/TBG と FT₄I の相関係数 $r=0.94$, T₃/TBG と FT₃I では $r=0.98$ で、いずれも極めて高かった ($p < 0.001$)。これらの相関を、正常人、甲状腺機能異常症に分けて、検討した (Table 2)。T₄/TBG と FT₄I, および T₃/TBG と FT₃I との相関は、甲状腺機能異常症では、有意に高かったが、正常男子では、それぞれ、 $r=0.39$, $r=0.23$ と著しく低かった (Fig. 4)。

遊離甲状腺ホルモン濃度と FT₄I 及び FT₃I との間の相関をみると (Table 2), free T₄ と FT₄I, および free T₃ と FT₃I のいずれの相関も combined data では、それぞれ、 $r=0.97$, $r=0.96$ と著しく高かった。さらに、これらの相関は、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症でも、高かったが、正常人では、 $r=0.65$, $r=0.69$ と、甲状腺機能異常症にくらべて、低かった。

IV. 考 察

血中の TBG 濃度測定は、各方面で試みられているが、その正常値は一定していない^{5,8~13)}。これは恐らく、測定方法自体の差異による以外に、標準 TBG が得られていない点、TBG 濃度の年齢差などによるものと思われる。今回の TBG 濃度の正常範囲は 35~48 歳の男子で 15~38 mg/L であり、これは Chopra ら⁹⁾, Levy ら⁸⁾, Bastomsky ら¹²⁾の報告に近く、また、著者らと同じキットを用いて測定した遠藤らの報告に近かった¹³⁾。また

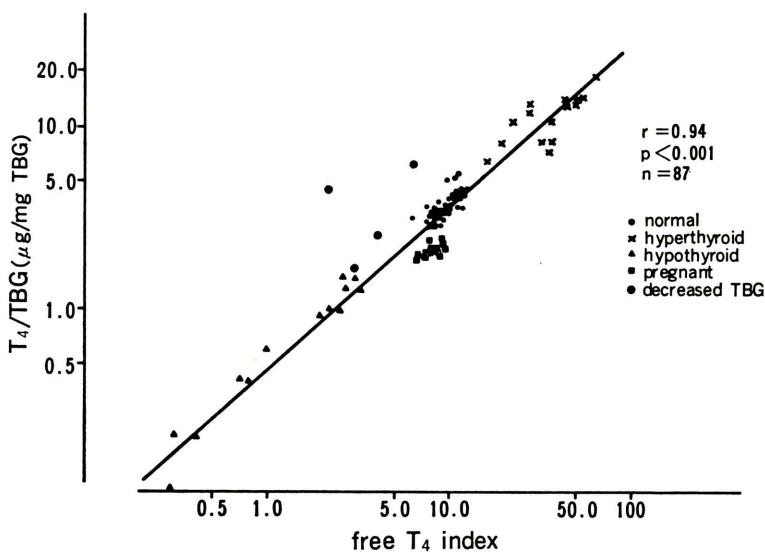


Fig. 2 Correlation between T_4/TBG and free T_4 index (FT₄I) with respect to all subjects studied. Note that each value is plotted on log-log paper.

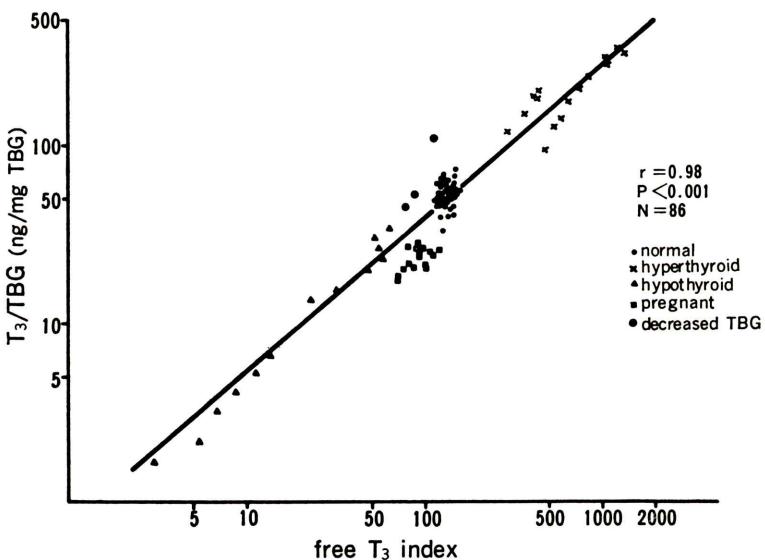


Fig. 3 Correlation between T_3/TBG and free T_3 index (FT₃I) with respect to all subjects studied. Note that each value is plotted on log-log paper.

遠藤らによると、血中 TBG 濃度の正常値には性差はなかったとしている¹³⁾。したがって、今回著者らが男子で得た正常値は、そのまま、性差を考慮することなく、成人の正常範囲として用いて良いと思われる。甲状腺機能異常症の TBG 濃度を

みると、機能亢進症では、正常人より低く、機能低下症では、高かった。これは Chopra らの報告に一致し⁹⁾、TBG capacity の変動にも一致している^{2,14)}。また、正常人の TBG 濃度は、血中 T_4 、 T_3 濃度のいずれとも、有意な正の相関関係にあ

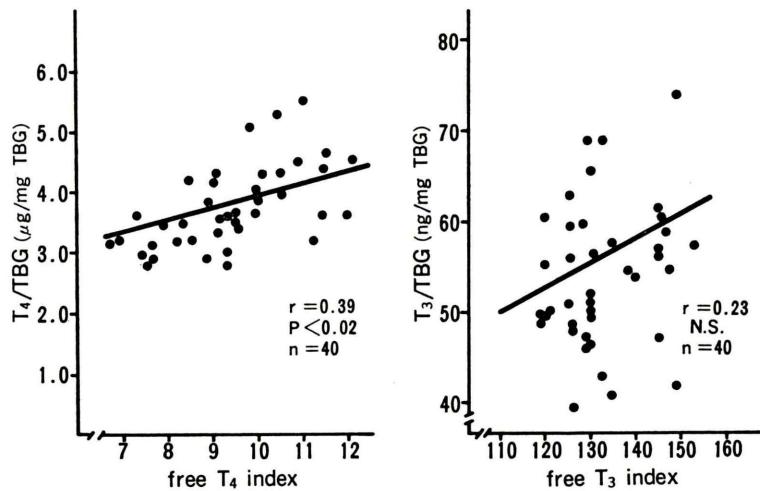


Fig. 4 Correlation of T₄/TBG with FT₄I and T₃/TBG with FT₃I in normal adult men.

った。これは、TBG と T₄ との間にのみ相関があるとする Hesch ら¹¹⁾、Burrows ら¹⁶⁾の見解と異なるが、この原因は明らかでない。さらに、甲状腺機能異常症では、TBG と血中甲状腺ホルモン濃度との間に相関はなく、Lecureuil らの報告⁵⁾に一致している。

血中 TBG 濃度と TBG capacity との間には、高い相関関係があるとされている^{8,10,15)}。また、Maximal TBG capacity や Free TBG capacity と RT₃U との間に、反比例の関係があることが知られているから^{2,3)}、1/RT₃U と TBG と濃度との間にも、相関関係のあることが予想される。RT₃U と TBG の間の関係について、Levy らは、種々の TBG 濃度をもつ euthyroidism について、両者の間に双曲線様の関係が得られるが、この関係は、甲状腺機能異常症では、当てはまらないとしている⁸⁾。著者らが得た TBG 濃度と 1/RT₃U の相関をみると、正常人、甲状腺機能低下症では、両者の間に有意な正の相関があったが、反面、甲状腺機能亢進症では $r=0.32$ と著しく低かった。甲状腺機能亢進症では、血中 T₄ の血漿蛋白に結合する分布の割合の中で、TBG に結合する T₄ 分画が、正常人、妊婦、甲状腺機能低下症にくらべて、低いことが知られている^{2,14)}。また、内因性 T₄ 濃度の低い甲状腺機能低下症では、T₄ 濃度に比

例して、TBG 結合 T₄ 量が上昇するが、血中 T₄ 濃度が正常範囲以上になると、TBG 結合 T₄ 量はプラトーになることも知られている¹⁴⁾。したがって、甲状腺機能亢進症では、RT₃U を規定する因子として、TBG 以外の血漿蛋白、すなわち、Albumin, Thyroxine-binding prealbumin (TBPA), 血中甲状腺ホルモン濃度等を考慮する必要があると考えられる。

今回の検討によって、T₄/TBG と FT₄I との間に極めて高い相関が得られた。これは Lecureuil らの報告⁵⁾に一致している。さらに、同様な関係が T₃/TBG と FT₃I との間にも存在することが明らかになった。これらの相関関係は、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症を分けて検定した場合でも、依然として有意に高かった。これに対し、正常人では、T₄/TBG と FT₄I, T₃/TBG と FT₃I のいずれの相関も、著しく低かった。FT₄I, FT₃I は、それぞれ、free T₄, free T₃ との間に高い相関をもつことから、血中遊離甲状腺ホルモン濃度の間接的指標として、臨床上用いられている^{1~4)}。しかし、これらの相関は、正常人では、幾分低下することが知られている^{4,17)}。著者らも、正常人、甲状腺機能異常症について、別々に相関係数を算出し、同様の結果を得た。この事実は、正常人の FT₄I, FT₃I は、甲状腺機能異常症における程、

free T₄, free T₃ を正確に反映していないことを意味している。したがって、正常人では、FT_{4I}, FT_{3I} と T_{4/TBG}, T_{3/TBG} のいずれが、より正確に free T₄, free T₃ を反映しているかは明らかでなく、これは、free T₄, free T₃ 濃度との直接比較の上に立って明らかにされることで、現在検討中である。一方、甲状腺機能異常症では、FT_{4I} と T_{4/TBG}, FT_{3I} と T_{3/TBG} の間に、高い相関があったから、T_{4/TBG}, T_{3/TBG} は FT_{4I}, FT_{3I} 同様、血中のfree T₄, free T₃ の変動を比較的正確に反映しているものと考えて良いかも知れない。

最後に、今回対象とした甲状腺機能異常症では、T_{4/TBG}, T_{3/TBG} は、すべて正常範囲外にあつたから、T_{4/TBG}, T_{3/TBG} は、甲状腺機能異常症と、正常人の区別に、臨床上有用なパラメーターであると考えられる。

最後に RIA-gnost TBG を提供下されたヘキストージャパン株式会社に謝意を表します。

文 献

- 1) Clark F, Horn DB: Assessment of thyroid function by the combined use of the serum protein-bound iodine and uptake of ¹³¹I-triiodothyronine. *J Clin Endocr Metab* **25**: 39, 1965
- 2) 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 Endocr Metab* **31**: 166, 1970
- 3) 今野則道: free triiodothyronine indexについて. 日内分泌誌 **50**: 711, 1974
- 4) Sawin CT, Chopra D, Albano J, et al: The triiodothyronine (T₃) index. *An Inter Med* **88**: 474, 1978
- 5) 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
- 6) 今野則道, 萩原康司, 今 寛: Equilibrium dialysisによる血清 free thyroxine 測定法. 核医学 **10**: 487, 1973
- 7) 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
- 8) Levy RP, Marshall JS, Velayo NL: Radioimmunoassay of human thyroxine-binding globulin (TBG). *J Clin Endocr Metab* **32**: 372, 1971
- 9) Chopra IJ, Solomon DH, Ruey SH: Competitive ligand-binding assay for measurement of thyroxine-binding globulin (TBG). *J Clin Endocr Metab* **35**: 565, 1972
- 10) Gershengorn MC, Larsen PR, Robbins J: Radioimmunoassay for serum thyroxine-binding globulin: results in normal subjects and in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Endocr Metab* **42**: 907, 1976
- 11) Hesch RD, Gatz J, McIntosh CHS, et al: Radioimmunoassay of thyroxine-binding globulin in human plasma. *Clin Chim Acta* **70**: 33, 1976
- 12) Bastomsky CH, Kalloo H, Frenkel-Leith DB: A simple ligand-binding assay for thyroxine-binding globulin on reusable sephadex columns. *Clin Chim Acta* **74**: 51, 1977
- 13) 遠藤啓吾, 笠木寛治, 高坂唯子, 他: Radioimmunoassayによる血中 TBG 濃度測定の基礎的検討ならびに臨床的意義について, 核医学 **16**: 677, 1979
- 14) 今野則道, 杉山静子, 萩原康司: Cellulose acetate 電気泳動法による thyroxine-binding globulin capacity の測定. ホト臨床 **21**: 337, 1973
- 15) DeNayer, Luypaert B: Thyroxine-binding globulin (TBG) assay by radial immunodiffusion. *Horn Metab Res* **10**: 314, 1978
- 16) Burrows AW, Shakespear RA, Hesch RD, et al: Thyroid hormones in the elderly sick: T₄euthyroidism. *Brit Med J* **4**: 437, 1975
- 17) Anderson BG: Free thyroxine in serum in relation to thyroid function. *JAMA* **203**: 577, 1968

Summary

Correlations of Free T₄ Index with T₄: TBG Ratio and of Free T₃ Index with T₃: TBG Ratio

Norimichi KONNO*, Hiroshi KON*, Kooji HAGIWARA**, Hideo TAGUCHI**,
Ryoji MINAMI**, Takashi KOJIMA** and Yoshio OKITA**

Department of Medicine, Department of Radiology**,
Hokkaido Central Hospital for Social Health Insurance, Nakanoshima, Sapporo, Japan*

Simultaneous measurements of serum resin T₃ uptake (R T₃ U), thyroxine (T₄), triiodothyronine (T₃) and thyroxine-binding globulin (T B G) concentrations were made in normal adult male, hyper- and hypothyroid patients, pregnants as well as in the patients with decreased T B G and the correlations of free T₄ index (F T₄ I) with T₄: T B G ratio and of free T₃ index (F T₃ I) with T₃: T B G ratio were investigated.

Serum T B G concentration by radioimmunoassay was 26.0 ± 5.3 mg/L (mean \pm S.D.) in 40 normal subjects; it was significantly higher in hypothyroidism as well as in pregnants (3rd trimester) (30.4 ± 4.9 mg/L, $p < 0.01$, 63.5 ± 8.3 mg/L, $p < 0.001$, respectively) and it was significantly lower in hyperthyroidism (21.4 ± 6.0 mg/L, $p < 0.02$).

The calculated T₄: T B G and T₃: T B G ratios in normal subjects were 3.8 ± 0.7 $\mu\text{gT}_4/\text{mg TBG}$ (range 2.4–5.2) and 53.6 ± 8.6 ngT₃/mg TBG (36.4–70.8), respectively. These ratios were significantly higher in hyperthyroidism (11.4 ± 3.5 , $p < 0.001$, 216 ± 15.2 , $p < 0.001$ respectively) and lower in hypothyroidism (0.8 ± 0.9 , $p < 0.001$, 14.4 ± 4.0 , $p < 0.001$, respectively) compared with those in normal control. In pregnants, both T₄/

T B G and T₃/T B G were slightly but significantly lower than the control.

When all of the subjects above were combined, strikingly high correlation was obtained between F T₄ I and T₄/T B G ($r = 0.94$, $p < 0.001$). The same is true for F T₃ I and T₃/T B G ($r = 0.98$, $p < 0.001$). These correlations were still high in hyper- and hypothyroidism, while in normal subjects, the correlations were worse; for F T₄ I on T₄/T B G, $r = 0.39$ ($p < 0.02$); and for F T₃ I on T₃/T B G, $r = 0.23$ (NS).

The relations of serum free thyroid hormone indices and free thyroid hormone concentrations were also examined. The correlation coefficients of F T₄ I on free T₄ and F T₃ I on free T₃ in normal subjects were relatively lower than those in thyroid functional abnormalities.

These results indicate that T₄/T B G and T₃/TBG would be useful for discriminating the thyroid functional abnormalities from normal and these parameters appear to reflect the serum free thyroid hormone concentrations in hyper- and hypothyroidism but not in normal subject.

Key words: free thyroid hormone indices, thyroxine-binding globulin, thyroid hormone, TBG ratio, thyroid status