

《原 著》

ラジオイムノアッセイによる TBG 測定の臨床的意義

中川 育* 信田 憲行** 竹田 寛* 平野 忠則*
田口 光雄*

要旨 Radioimmunoassay (RIA-gnost TBG) により血中 TBG の測定を行い、その臨床的価値を検討した。成人の正常値は $19.7 \pm 1.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ (mean \pm SD) に分布した。甲状腺機能亢進症、亜急性甲状腺炎、肝硬変症、sick patient ではそれぞれ 18.1 ± 3.5 , 22.8 ± 4.9 , 20.3 ± 7.0 , $15.3 \pm 3.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、正常値に比し有意の差を認めず、甲状腺機能低下症、妊婦、胞状奇胎はそれぞれ 23.3 ± 2.7 ($p < 0.001$), 46.2 ± 6.1 ($p < 0.001$), $34.5 \pm 6.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($p < 0.01$) に分布し、有意の高値を示し、TBG 減少症は $0.4 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し有意 ($p < 0.001$) の低値を示した。本法による TBG 濃度と電気泳動法による TBG capacity との間には良好な相関関係 ($r = 0.967$) が認められた。平衡透析により測定した free T₄ と T₄/TBG, T₄/レゾマット T₃, T₄/free TBG capacity との間の相関係数はそれぞれ $r = 0.937$, $r = 0.951$, $r = 0.963$ であった。TBG の測定は特に TBG 減少症、胞状奇胎の診断、肝疾患その他 sick patient のホルモン結合の判定に有用と思われた。

I. 緒 言

甲状腺ホルモンは血中でその大部分がサイロキシン (T₄) 結合蛋白即ち thyroxine-binding globulin (TBG), thyroxine-binding prealbumin (TBPA) および albumin と結合し、微量の 1 部が遊離型 (free) で存在し、この遊離型ホルモンが末梢での代謝に関与する活性型ホルモンであると云われる¹⁻⁶⁾。この遊離型ホルモン量を決定する因子は総ホルモン量と T₄ 結合蛋白量の両者であり¹⁾、各種甲状腺疾患、または血清蛋白に異常を来たす各種疾患、状態でこの両者は変動して遊離型ホルモンに影響をおよぼす。従って、実際の臨床診断において遊離型ホルモンまたはその指標を求ることは甲状腺機能診断として重要であるが、また、それを決定する因子となっている総ホルモン濃度、T₄ 結合蛋白の濃度を知ることは疾患の病態生理の把握、鑑別診断上重要である。

T₄ 結合蛋白の中でも TBG は最も甲状腺ホル

モンに対する親和性が高く、ホルモン結合反応におよぼす影響が大きい。この TBG の測定は従来電気泳動法による T₄ 最大結合能 (capacity)^{1,5,6,8,20)} によって間接的に測定されて来た。しかし、この測定は操作が繁雑で長時間を要するのみでなく、測定値の再現性に往々問題があり、日常検査には適していない。ここにラジオイムノアッセイ (RIA) による測定法が開発されたことは臨床診断および研究のために価値が高い。本研究ではアリグノスト TBG キットによる測定値についてその臨床的意義を検討した。

II. 方法および対象

RIA による TBG の測定はアリグノスト TBG キットを用いた。使用説明書⁹⁾に従い、標準血清および患者血清の各 $20 \mu\text{l}$ を試験管にとり、¹²⁵I-TBG 溶液を $200 \mu\text{l}$ 抗 TBG 血清 $200 \mu\text{l}$ を添加、攪拌し、2.5 時間インクベーションし、その後ポリエチレンリコール溶液 1ml を添加、攪拌して遠沈し、上清を吸引除出した。沈渣の放射能をウエルカウンターで測定して TBG 濃度 $0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の標準血清の放射能との比 B/B_0 (%) を算出し、標準曲線を作成し、検体の B/B_0 % を標準曲線と対比して TBG 濃度を読みとった。

TBG の最大 T₄ 結合能 (TBG capacity) および T₄

*三重大学医学部放射線医学教室

**三重大学附属病院中央放射線部

受付：55年 7月 8日

最終稿受付：56年 3月 4日

別刷請求先：三重県津市江戸橋 2-174 (514)

三重大学医学部放射線医学教室

中川 育

の TBG への生理的分布率の測定を濾紙電気泳動法によって測定した^{5,6)}。即ち glycine-acetate buffer PH 8.6 を用い、陽極槽の水面を陰極槽の水面より 12 mm 高くなるように buffer の量を調節し、reverse flow electrophoresis を行なった。TBG capacity の測定には tracer 量の ¹²⁵I-T₄、および、非放射能 T₄ (半井化学、特級試薬) を 200 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ の濃度になるように添加した被検血清を試料として電気泳動を行ない、その後濾紙を乾燥させて、ラジオオートグラフィにより TBG, TBPA, albumin の位置を知り、濾紙を切断してそれぞれの蛋白に結合した T₄ の放射能を計測して、TBG に結合した T₄ の割合を求めた。総 T₄ 量 (200 $\mu\text{g} + \text{SPAC T}_4$ 値) に TBG に結合した T₄ の割合を乗することにより、TBG capacity 算出される。T₄ の TBG への生理的分布率の測定には、tracer 量の ¹²⁵I-T₄ のみを添加した試料を同様に電気泳動して TBG に結合した T₄ の割合を求め、SPAC T₄ により求めた総 T₄ 濃度を乗じて、生理的に TBG に結合された T₄ 濃度を算出した。更に、TBG capacity と生理的に TBG に分布した T₄ 濃度との差から不飽和の TBG 濃度 (free TBG capacity) を算出した。

平衡透析による血中 free T₄ 濃度の測定を Sterling 法³⁾ の変法を用いて行なった⁵⁻⁷⁾.

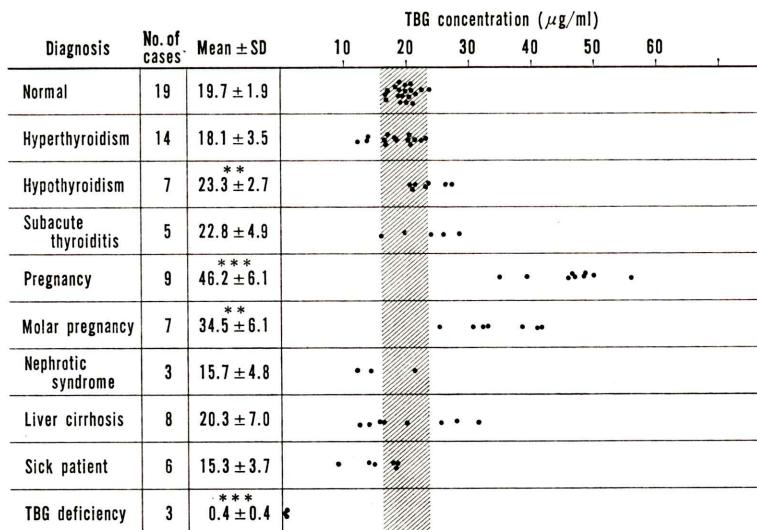
総 T₄ 濃度の測定は SPAC T₄ キットにより行ない、この測定値を ng/ml に変換して、リアグノスト TBG によって測定した TBG 濃度 (μg/ml) との比から T₄/TBG 指数を算出した。また、レゾマット T₃ 値により T₃ 摂取率を測定し、T₄ との比 (T₄/レゾマット T₃ 値) より free T₄ index を算出した。

対象とした症例は20才以上の正常人19例、甲状腺機能亢進症14例、甲状腺機能低下症7例、亜急性甲状腺炎5例、妊娠5ヶ月以上の妊婦9例、胞状奇胎7例、ネフローゼ症候群3例、肝硬変症8例、悪性腫瘍、腎不全、再生不良性貧血等の慢性重症疾患(sick patients)6例、TBG減少症3例を含み、合計81例である。

III. 結 果

1) 正常人および各種疾患または状態におけるTBG濃度の分布

Fig. 1 に示す如く、19例の正常人における TBG 濃度は $19.7 \pm 1.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ (mean \pm SD) に分布した。mean \pm 2SD を正常域とすると $15.9 \sim 23.5 \mu\text{g}/\text{ml}$



*** $P < 0.001$ ** $P < 0.01$

Fig. 1 TBG concentration in various physiological and pathological status.

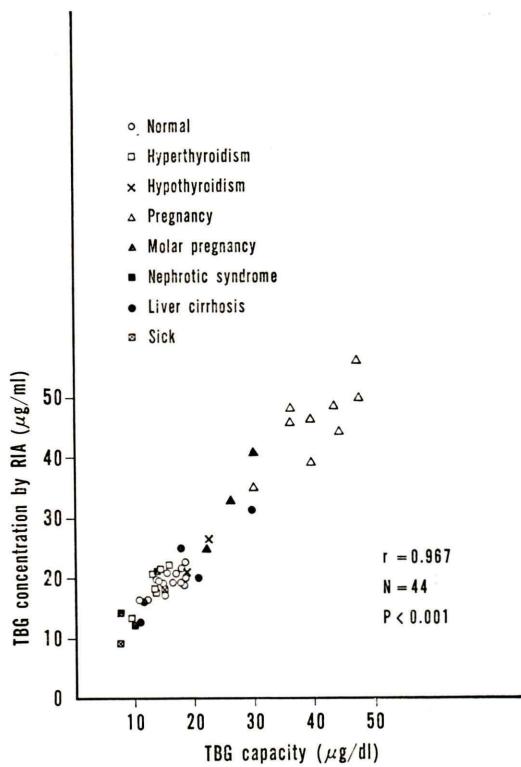


Fig. 2 Correlation between TBG concentration as measured by radioimmunoassay and by TBG capacity.

となる。甲状腺機能亢進症では $18.1 \pm 3.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、14例中3例に正常域より低値を示すものがあったが、正常人に比し有意の差を認めなかった。甲状腺機能低下症では $23.3 \pm 2.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、有意の高値 ($P < 0.01$) を示した。亜急性甲状腺炎は $22.8 \pm 4.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、5例中3例が高値を示したが正常人に比し有意の差は認めなかった。妊婦および胞状奇胎はそれぞれ $46.2 \pm 6.1 \mu\text{g}/\text{ml}$, $34.5 \pm 6.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、いずれも有意（それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$ ）の高値を示した。ネフローゼ症候群は $15.7 \pm 4.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、3例中2例が正常域より低値を示したが有意の差を認めず、肝硬変症では $20.3 \pm 7.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ と低値から高値まで広い分布が認められ、sick patient では $15.3 \pm 3.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、6例中3例が低値を示したが有意の差を認めなかった。TBG

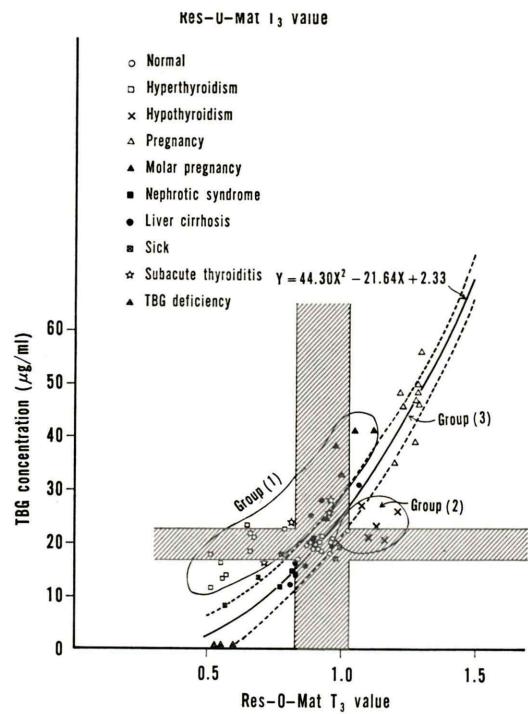


Fig. 3 Correlation between TBG concentration and Res-O-Mat T_3 value.

欠損症は $0.4 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、著しく有意の低値 ($p < 0.001$) を示した。

2) RIA による TBG 濃度と TBG capacity との関係

TBG capacity を測定した44例について RIA による TBG 濃度と TBG capacity との関係を Fig. 2 に示す。両者間には良好な相関関係 ($r = 0.967$) が認められ、推計学的にも著しく有意 ($p < 0.001$) であった。

3) TBG 濃度と T_3 摂取率との関係

TBG 濃度とレゾマット T_3 値を測定した68例について、両測定値を比較した成績を Fig. 3 に示す。TBG 濃度とレゾマット T_3 値はほぼ平行した変動を示したが ($r = 0.816$)、疾患によってはかなり異なる変動がみられた。これら症例のうち、血中に T_4 が負荷され、一次的に T_4 が増加する甲状腺機能亢進症、胞状奇胎、亜急性甲状腺炎の21例を group (1) とし、 T_4 が一次的に低下する

Diagnosis	No. of cases	Mean \pm SD	T ₄ /TBG index			
			10	20		
Normal	19	4.2 \pm 0.5	•••••			
Hyperthyroidism	14	12.7 \pm 5.9	••••••••••
Hypothyroidism	7	0.6 \pm 0.5	•••			
Subacute thyroiditis	5	5.5 \pm 1.7	••••	..		
Pregnancy	9	2.1 \pm 0.2	•••			
Molar pregnancy	7	5.9 \pm 1.6	•••••	..		
Nephrotic syndrome	3	3.8 \pm 1.5	•••	..		
Liver cirrhosis	6	3.7 \pm 1.2	•••	..		
Sick	6	3.1 \pm 0.5	•••			

*** P < 0.001 ** P < 0.01 * P < 0.05

Fig. 4 T₄/TBG index in various physiological and pathological status.

甲状腺機能低下症の7例をgroup (2)とし、正常人および甲状腺疾患を伴わざ二次的にT₄が増加或いは減少する妊婦、ネフローゼ症候群、肝硬変症、sick patients、TBG減少症の40例をgroup (3)として分類した。group (3)における両測定値間には著しく良好な相関関係 ($r=0.948$)が認められたが、やや曲線の傾向がみられた。従って回帰曲線を推定すると1次回帰、2次回帰、全回帰共に0.5%の危険率で有意の回帰性が認められ、その回帰曲線は $Y=44.30X^2-21.64X+2.33$ となった。標準誤差は3.88となり、回帰曲線の上下に点線で示した。group (1)は全例回帰曲線の左上に分布し、しかも、亜急性甲状腺炎の1例を除いて標準誤差の範囲外に分布した。group (2)はすべて回帰曲線の右下に分布し、7例中4例が標準誤差の範囲外に分布した。

4) 各種疾患または状態におけるT₄/TBG指数の分布 (Fig. 4)

正常人ではT₄/TBG指数は 4.2 ± 0.5 (mean \pm SD)に分布し、mean \pm 2SDを正常域とすると3.2~5.2となる。甲状腺機能亢進症は 12.7 ± 5.9 に分布し、著しく有意の高値 ($p < 0.001$)を示し、甲状腺機能低下症は 0.6 ± 0.5 に分布し著しく有意の低値 ($p < 0.001$)を示した。亜急性甲状腺炎は

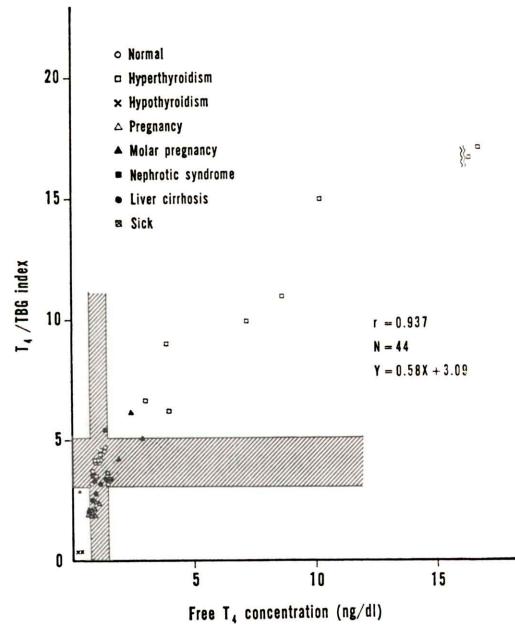


Fig. 5 Correlation between T₄/TBG index and free T₄ concentration measured by equilibrium dialysis.

5.5 ± 1.7 に分布し、5例中2例が正常域より高値を示したが有意の差を認めかかった。妊婦は 2.1 ± 0.2 に分布し、全例低値を示し、推計学的にも有意 ($p < 0.001$)であった。胞状奇胎は 5.9 ± 1.6

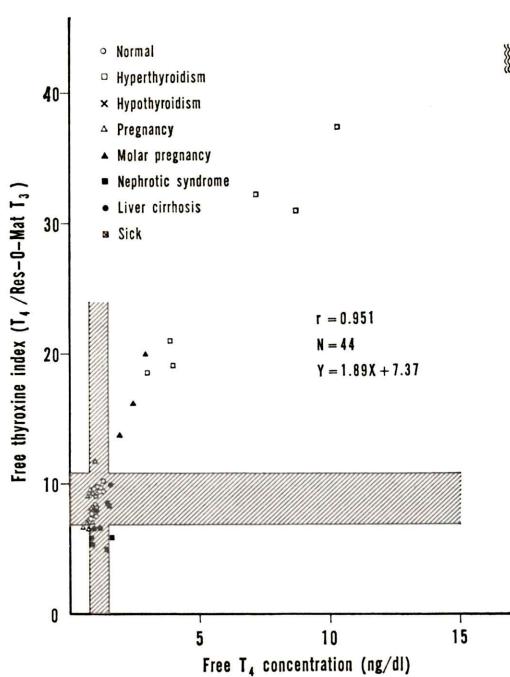


Fig. 6 Correlation between free T_4 index ($T_4/\text{Res-O-Mat } T_3$ value) and free T_4 concentration measured by equilibrium dialysis.

に分布し有意の高値 ($p < 0.05$) を示した。ネフローゼ症候群および肝硬変症はそれぞれ 3.8 ± 1.5 , 3.7 ± 1.2 に分布し、有意の差を認めなかつたが、やや高値を示すもの、低値をするものが含まれていた。sick patient では 3.1 ± 0.5 に分布し、有意の低値 ($p < 0.001$) を示した。

5) T_4/TBG 指数と free T_4 濃度との関係

Fig. 5 に T_4/TBG 指数と平衡透析で測定した free T_4 濃度との関係を示す。両者間には良好な相関関係 ($r = 0.937$) が認められたが、全般にやや下に凹となる曲線の関係が認められた。また、胞状奇胎は free T_4 が全例高値を示すのに対し、 T_4/TBG 指数は 3 例中 2 例が正常域と重なり、妊婦は free T_4 が正常低値を示すのに対し、全例とも明らかな低値を示した。

6) $T_4/\text{レゾマット } T_3$ 値による free T_4 index と free T_4 濃度との関係

両者の関係を Fig. 6 に示すが、一層良好な相関関係 ($r = 0.951$) が認められた。しかも、free T_4

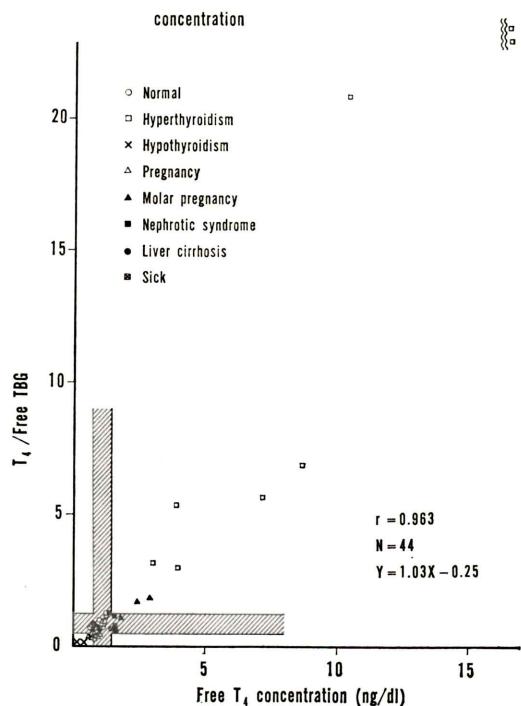


Fig. 7 Correlation between $T_4/\text{free TBG}$ capacity and free T_4 concentration measured by equilibrium dialysis.

index は妊婦ではほぼ正常域に入り、胞状奇胎では全例高値を示し、よく free T_4 と平行した。しかし、ネフローゼ症候群、肝硬変症、sick patient の 1 例において、free T_4 が正常域に分布するのに対し free T_4 index が明かに低値を示すものがあった。また、軽度ながら全般に下に凹を示す曲線の傾向が認められた。

7) $T_4/\text{free TBG}$ capacity と free T_4 濃度との関係

SPAC T_4 で求めた T_4 値を電気泳動で求めた free TBG capacity で除して算出した free T_4 index を free T_4 濃度と比較した成績を Fig. 7 に示す。両者間には著しく良好な相関関係 ($r = 0.963$) が認められ、しかも、Fig. 5, Fig. 6 でみられた曲線の関係は認められなかった。

IV. 考 案

TBG は血中に微量に存在するため、一般の比色法などでは測定され得ず、放射性 T_4 および大

量の T_4 を添加した血清を電気泳動にかけて、TBG の最大 T_4 結合能を測定することにより定量されて来た^{1,5,6,8,20)}。ラジオイムノアッセイによる TBG の測定は Levy ら¹⁰⁾の報告以来種々の方法が検討されて来ているが^{11~13)}、操作の簡便性、再現性のよい点等で電気泳動法とは比較にならない。

本研究で用いたアリゲノスト TBG キットによる測定は、検体の稀釀を必要としないこと、インクベーション時間が 2.5 時間と短いこと、ポリエチレン glycol による簡便な B.F 分離法が用いられていること、検体が 20 μl の少量で測定できることなどの特徴を有し、優れた測定法と思われる。

各種疾患患者から得た検体について本法によつて測定した TBG の値を TBG capacity と比較すると両者間には良好な相関関係 ($r=0.967$) が認められた。これは本法の免疫学的反応によつて測定された TBG 濃度が、本来 TBG が有する甲状腺ホルモンの binding site の濃度に比例することを示し、本法で得られた測定値が生体におけるホルモン結合反応の判定にも用いられ得ることを示す。

TBG capacity を測定した 44 例について TBG capacity と TBG 濃度との比から TBG 1 mg 当りに結合される T_4 量を算出すると $8.2 \pm 1.1 \mu g T_4/mg$ TBG となつた。 T_4 の分子量を 777, TBG の分子量を 60,000 として T_4 :TBG のモル比を算出すると 0.63:1 となつた。Gershengorn ら¹¹⁾ は同様に TBG capacity と RIA で測定した TBG 濃度の比から T_4 と TBG は 1:1 のモル比で結合するという成績を報告している。また、Levy ら¹⁰⁾ は同様にして、 T_4 と TBG のモル比は 1:2 という結果を得ている。従来、純化した TBG の研究^{18,19)} から T_4 の 1 分子と TBG の 1 分子とが結合すると考えられている。これら T_4 と TBG の結合モル比の相違の原因は明かでないが、試みに TBG 濃度の正常値を比較すると、本研究の正常値の平均は $19.7 \mu g/ml$ であり、同じキットを用いて測定された他の研究²¹⁾においても $22.4 \pm 4.1 \mu g/ml$ と報告されているが、Gershengorn ら¹¹⁾ は

$14.8 \pm 4.6 \mu g/ml$ と低い値を得、また、Levy ら¹⁰⁾ は平均値 $34 \mu g/ml$ と高い値を報告しているので、RIA による TBG の測定値の差が 1 つの原因と考えられる。一方、TBG Capacity についても本研究で測定した 12 例の正常人の平均値は $16.6 \mu g/dl$ で、従来報告されている $19.5 \mu g/dl$ ⁶⁾, $21.0 \mu g/dl$ ²⁰⁾ 等の値よりやや低値となっていることから、全般的に TBG capacity がやや低値となつている可能性も推察される。試みに TBG Capacity の正常値を $20 \mu g/dl$ とし、TBG 濃度を $15 \mu g/ml$ とすると、モル比はほぼ 1:1 となる。これら測定値の差については原因が更に追求されるべきと考えられるが、特に TBG 検定用の標準品の作成が望まれる。

各種疾患における TBG 濃度の分布において、甲状腺機能亢進症では正常人に比して有意の差を認めなかつたが、14 例中 3 例が正常域より低値を示した。この 14 例のうち 8 例について測定した TBG capacity は $12.9 \pm 2.0 \mu g/dl$ に分布し、正常人 12 例で測定した TBG capacity の値 $16.6 \pm 1.7 \mu g/dl$ に比し有意 ($p < 0.001$) の低値を示した。従来、甲状腺機能亢進症の TBG Capacity は低値となると報告^{4~6,8,20)} されており、RIA による成績でも有意の低値を示すという報告^{10,21)} がみられる。甲状腺機能低下症では有意の高値 ($p < 0.01$) を示したが、この成績は従来の TBG capacity の測定成績^{4,20)} と一致する。亜急性甲状腺炎の中に軽度 TBG 濃度の増加するものが認められたが、更に症例を重ねて検討する要があると思われる。妊婦および胞胎では高値を示し、従来からの TBG capacity による知見²²⁾ とよく一致した。ネフローゼ症候群は 3 例中 2 例が正常域より低値を示し、また、肝硬変症では軽度の低値から高値まで広い分布が認められ、有意の差を認めなかつた。他の報告でも低値を示すという成績^{10,21)} と高値を示すという成績¹⁴⁾ があり、種々の変動を伴なうと思われる。Fig. 2 に示した TBG 濃度と TBG capacity との関係においては肝硬変症においても両測定値はよく平行した。sick patient では有意の差を認めなかつたが半数が正常域より明らかに

低値を示した。これら TBG 濃度が低値を示した症例では T_4 値も低下を示した。TBG capacity によつても nonthyroidal illness で TBG が低下することが報告されている²³⁾。TBG 減少症の 3 例はいずれも $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の値を示した。

Fig. 3 で行なった group 分類は血中における甲状腺ホルモンの負荷状態によって分類した。即ち group (1) は TBG の如可にかかわらず血中に甲状腺ホルモンが負荷された状態をまとめたものである。このうち亜急性甲状腺炎では甲状腺組織が破壊されて貯蔵されていたホルモンが血中に漏れ出ると考えられ、胞状奇胎では *human chorionic gonadotropin* の刺激による甲状腺ホルモンの増加が報告されている¹⁷⁾。group (2) は血中に甲状腺ホルモンが一次的に、欠乏した状態であり、group (3) は甲状腺疾患を伴なわず、血清蛋白、特に TBG の変動に伴ない、2 次的に甲状腺ホルモンが変動する疾患、状態をまとめたものである。

この group (3) は euthyroid の状態であり、この場合は TBG 濃度と free TBG 濃度は理論的にはほぼ平行して変動するはずである。これは T_4 と TBG との間の結合反応が質量作用の法則に従った可逆平衡にある¹⁾ ことから説明される。即ち、 T_4 と TBG との間の反応は

$$(\text{free } T_4) = \frac{(TBG \cdot T_4)}{K \cdot (\text{free } TBG)} \quad \dots \dots \dots \quad (1)$$

で示される。ここで (free T₄) は free T₄ のモル濃度, (TBG·T₄) は T₄ を結合した TBG のモル濃度, (free TBG) は不飽和 TBG のモル濃度, K は T₄ と TBG との間の平衡恒数を示す。euthyroid の状態では free T₄ は正常域にあるため, これをおよそ一定と考えると (TBG·T₄) と (free TBG) の比が一定となり, 従って (TBG·T₄) と (free TBG) の和である (TBG) は (TBG·T₄) とも (free TBG) とも比例することになる*. Fig. 3 で group (3) の相関係数 ($r=0.948$) は全症例の相関係数 ($r=0.816$) に比し, 明らかに良好であったのはこの理

$*(\text{TBG} \cdot T_4) / (\text{free TBG}) = A$ とすると

$$(TBG \cdot T_4) + (\text{free TBG}) = (1+A)(\text{free TBG})$$

$$= (1+1/A)(TBG \cdot T_4)$$

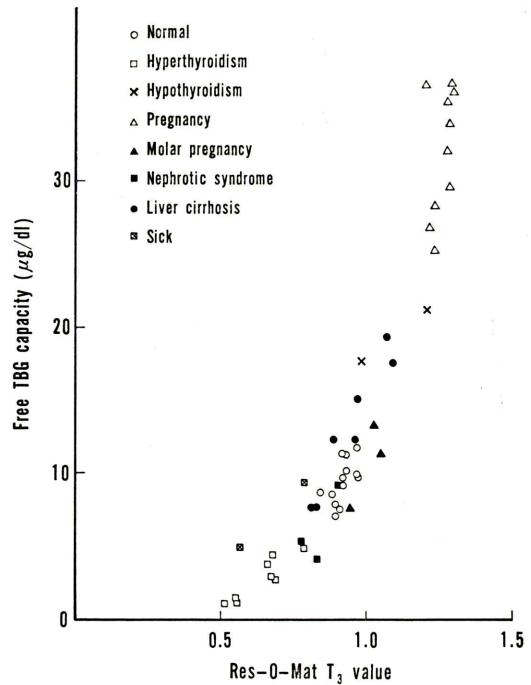


Fig. 8 Correlation between free TBG capacity and Res-O-Mat T_3 value.

由によるとと思われる。しかしながら、全体的にやや上に凹をした曲線の傾向がみられ、回帰曲線の回帰分析により著しく有意の回帰性が認められた。また、この回帰曲線は原点からかなり離れた点（レゾマット T_3 値 0.33）で X 軸と交叉した。これらの点は euthyroid の group (3) では TBG 濃度が free TBG 濃度を反映するレゾマット T_3 値と比例関係にあるという理論的予想とやや異なる。

Fig. 8 に free TBG capacity を実測した各種疾患49例について free TBG capacity とレゾマット T_3 値との関係を示すが、同様の原点を離れた X 軸上で交叉する曲線上の分布が認められ、この free TBG 濃度とレゾマット T_3 値が正しく比例関係がないことが上記 group (3) における TBG とレゾマット T_3 値が比例関係ないことの原因となっていると考えられた。Levy らは同様の euthyroid group において TBG 濃度と Triosorb sponge 摂取率 (Abbott 社) との関係を検討し、

同様の曲線の傾向を認めている¹⁰⁾。これらの成績は T_3 レジン摂取率が free TBG を反映するものであるが、その正確さに限界のあることを示すと思われる。レゾマット T_3 では、特に、TBG 濃度が 0 に近い TBG 減少症でもレゾマット T_3 値は 0.5 以下にならないこと、妊婦で free TBG capacity が 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ から 37 $\mu\text{g}/\text{dl}$ まで変化してもレゾマット T_3 値は殆んど変化のない点などが特徴であり、恐らく TBG 以外の結合蛋白、或いは non-specific binding 等の因子も関与していると思われるが、その原因は明らかでない。

日常診療においてはホルモン量のみならずホルモンと結合蛋白との結合反応が鑑別診断、或いは病態生理の判定に重要であることは論を持たない。従来、この目的にホルモン量と T_3 摂取率を対比させて判定が行なわれて来たが、著しい変化のある典型的な場合以外は判定に困難を伴なうことが多かった。Fig. 3 に示される TBG 濃度と T_3 摂取率との関係から考察して、TBG の測定は次の場合に更に有用な診断的情報を提供すると思われる。

1) 一次性に T_4 増加或いは減少する group (1) および group (2) と二次性に T_4 が変動する group (3) の鑑別に有用である。group (1) は TBG のうち $\text{TBG} \cdot \text{T}_4$ の割合が異常に増加し、free TBG の割合が減少した状態であり、group (3) の回帰曲線の上に方布する。group (2) はその逆の状態で回帰曲線の下に分布する。

2) TBG 減少症の診断、その程度の判定が容易となる。 T_3 摂取率では或る程度以下の TBG の減少はその程度の判定が困難である。

3) T_4 が一次的に増加する group (1) のうち、TBG が増加する疾患又は状態の診断に有用である。胞状奇胎、亜急性甲状腺炎のうち TBG の増加する例などがこの例で、これら疾患および状態では T_4 および free T_4 はともに上昇し、 T_3 摂取率はほぼ正常域に分布する。TBG を測定してその増加を知ることにより、TBG が正常または低下するバセドー氏病と鑑別される。妊婦に合併したバセドー氏病においても同様の状態が考えられ

る。

4) 二次的に T_4 が変動する group (3) に属するネフローゼ症候群、肝硬変症、sick patient 等において、異常な血中ホルモン値を正しく理解するため TBG の測定は有用である。

Burr ら¹⁵⁾ は T_4/TBG 指数が甲状腺機能の指標として価値が高いと報告している。Fig. 4 に示す T_4/TBG 指数の分布において、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症はよく正常域から分離されたが、亜急性甲状腺炎と胞状奇胎の約半数が正常域に分布した。これら疾患は一次的に T_4 が増加する group (1) に属する状態で血中ホルモンによる甲状腺機能の指標としては高値となることが期待される。妊婦が全例とも明らかな低値を示したこと、sick patient が有意の低値を示したこととも甲状腺機能の指標としては優れていると言えない。

Fig. 5 に示す T_4/TBG 指数と平衡透析による free T_4 との間には良好な相関関係 ($r=0.937$) が認められたが、Fig. 6 に示す $T_4/\text{レゾマット } T_3$ 値による free T_4 index と free T_4 との間には一層良好な相関 ($r=0.951$) が認められた。しかも、胞状奇胎では free T_4 および free T_4 index が 3 例とも高値を示すのに対し、 T_4/TBG 指数は 2 例が正常域に入り、また、妊婦では free T_4 が正常低値に、free T_4 index が正常域に分布するのに対し、 T_4/TBG 指数は明らかな低値を示した。以上の成績は free T_4 index が T_4/TBG 指数より一層実測 free T_4 に平行することを示唆する。しかしながら、Fig. 5, Fig. 6 にみられるように free T_4 index, T_4/TBG 指数とともに、free T_4 との間に曲線の関係が認められ、更に、free T_4 index ではネフローゼ症候群、肝硬変症、sick patient の 1 部に free T_4 が正常域にあるのにもかかわらず低値を示すものがあった。

以上の成績は (1) 式に示す TBG と T_4 との間の結合反応から次のように説明される。本来、free T_4 は $(\text{TBG} \cdot \text{T}_4)$ と (free TBG) の比に比例するものである。ここで T_4 の大部分は TBG に結合されているため、 $(\text{TBG} \cdot \text{T}_4)$ を (total T_4) で近似し、

(free TBG) をレゾマット T_3 値で置換した T_4 /レゾマット T_3 値は free T_4 の index となり得る。しかし、(free TBG) を TBG 濃度に置換した T_4 /TBG 指数は必ずしもよい free T_4 の index とはならないはずである。先に Fig. 3 でのべた euthyroid の group (3) では TBG 濃度は (free TBG) とほぼ平行した変動を示すので問題はないとしても、この平行関係は group (1) および group (2) では成り立たないはずである。特に影響が大きいのは group (1) で、この場合、TBG 濃度は free TBG 濃度に比して相対的に高いため、 T_4 /TBG 指数は低値となる。胞状奇胎、亜急性甲状腺炎で正常域との分離が悪く、甲状腺機能亢進症も低値となるために、free T_4 との間に曲線の関係がみられたと考えられる。

一方、 T_4 /レゾマット T_3 値は free T_4 index として理論的にはよいが、Fig. 8 に示すようにレゾマット T_3 は free TBG を反映はするが、正しく比例関係にないために限界がある。特に free TBG が低下する例でレゾマット T_3 値が 0.5 以下に下らない点に問題があり、これらの例では free T_4 index は free T_4 に比して低値となる。Fig. 6 でネフローゼ症候群、sick patient、肝硬変症の一部に低値を示すものがあり、また、甲状腺機能亢進症が曲線の傾向を示したのも free T_4 に比して free T_4 index が低値となったためと考えられる。なお、TBG 減少症の 3 例の free T_4 index は 5.0 ± 0.7 に分布し、12例の正常人の測定値 8.8 ± 1.0 に比し有意の低値 ($p < 0.001$) を示した。一方この TBG 減少症例の free T_4 は 1.31 ± 0.15 (ng/dl) に分布し、同様の正常値 1.07 ± 0.17 (ng/dl) に比し有意の差を認めなかった。トリオソルブキットで測定した T_3 摂取率と PBI から算出した free T_4 index と free T_4 との間にも同様の曲線の関係が認められている^{5,16)}。なお、本研究で用いた TBG 減少症の TBG はいずれも $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で RIA による測定感度の限界にあり、これを分母とする T_4 /TBG 指数は誤差が大きいため、比較の対象に入れなかった。

(1) 式に示される T_4 と TBG との反応から最も

直接的な free T_4 の index と考えられる T_4 /free TBG を算出すると、Fig. 7 に示す如く、free T_4 との間に最も良好な相関関係 ($r=0.963$) が認められ、他の index に認められた曲線の傾向は認められなかった。しかし、free TBG を電気泳動で測定することは日常検査としては繁雑で適さず、free T_4 の指標としては最近開発された RIA 法による free T_4 の測定が期待される。

以上の検討から RIA による TBG の測定値は各種疾患、状態におけるホルモン結合に関する病態生理の把握および鑑別診断には直接的な情報を提供して価値が高いが、 T_4 /TBG 指数は甲状腺機能の指標として特に優れたものではないと考えられた。

V. ま と め

- 1) リアグノスト TBG キットにより各種患者血清中の TBG を測定し、その臨床的価値を検討した。
- 2) 20 才以上の正常人における正常値は $19.7 \pm 1.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ (mean \pm SD) に分布した。
- 3) 各種症例において、本法による TBG の測定値と電気泳動で測定した TBG capacity との間には良好な相関関係が認められた。 $(r=0.967)$
- 4) TBG 濃度を T_3 レジン摂取率と対比することにより、甲状腺機能異常に伴ない T_4 が一次性に増加、或いは減少する疾患群と、血清蛋白の変動に伴ない T_4 が二次性に変動する疾患群の鑑別が可能であった。
- 5) TBG 濃度の測定は TBG 減少症の診断、バセドー氏病と胞状奇胎の鑑別、妊婦に合併した甲状腺機能亢進症の診断、sick patient の異常 T_4 濃度の臨床的解釈などに有益と思われた。
- 6) free T_4 index としては T_4 /TBG 指数よりも T_4 /レゾマット T_3 値の方が優れていると思われた。理論的に導かれる T_4 /free TBG capacity は最もよく free T_4 濃度と平行した。

終りにキットの提供を受けたヘキストジャパン株式会社に謝意を表します。

文 献

- 1) Robbins J, Rall JE: Proteins associated with the thyroid hormones. *Physiol Revs* **40**: 415-489, 1960
- 2) 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**: 1679-1689, 1965
- 3) Sterling K, Brenner MA: Free thyroxine in human serum: Simplified measurement with the aid of magnesium precipitation. *J Clin Invest* **45**: 153-162, 1966
- 4) Oppenheimer JH, Squef R, Surks MI et al: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alterations in non-thyroidal illness. *J Clin Invest* **42**: 1769-1782, 1963
- 5) 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**: 166-179, 1970
- 6) 中川 豊: 血中遊離型 thyroxine に関する研究(第2編), 各種疾患における血中遊離型 thyroxine 量並びにその臨床的意義に関する研究. *内科病函* **20**: 381-396, 1973
- 7) 中川 豊, 信田憲行, 松村 要, 他: Radioimmunoassay による血中遊離型サイロキシンの測定. *核医学* **18**: 385-400, 1981
- 8) Tanaka S, Starr P: Clinical observations on serum globulin thyroxine-binding capacity, using a simplified technique. *J Clin Endocrinol Metab* **19**: 84-91, 1959
- 9) ベーリングヴェルケ社: リアグノスト TBG 使用説明書.
- 10) Levy RP, Marshall JS, Velayo NL: Radioimmunoassay of human thyroxine-binding globulin (TBG). *J Clin Endocrinol Metab* **32**: 372-381, 1971
- 11) Gershengorn MC, Larsen PR, Robbins J: Radioimmunoassay for serum thyroxine-binding globulin: Results in normal subjects and in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* **42**: 907, 1976
- 12) Hesch RD, Gatz J, McIntosh CHS et al: Radioimmunoassay of thyroxine-binding globulin in human plasma. *Clin Chim Acta* **70**: 33-42, 1976
- 13) Kägedal B, Källberg M: Determination of thyroxine-binding globulin in human serum by single radial immunodiffusion and radioimmunoassay. *Clin Chem* **23**: 1694-1699, 1977
- 14) 清水直容, 吉田尚義, 木野内喬, 他: 血清 thyroxine binding globulin (TBG) 測定の臨床的研究. *内科* **44**: 281-285, 1979
- 15) Burr WA, Ramsden DB, Evans SE et al: Concentration of thyroxine-binding globulin: value of direct assay. *Br Med J* **1**: 485-488, 1977
- 16) 中川 豊: 血中遊離型 thyroxine に関する研究(第3編) free thyroxine index の算出法に関する研究. *内科病函* **21**: 1-10, 1974
- 17) Kenimer JG, Hershman JM, Higgins HP: The thyrotropin in hydatidiform moles is human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* **40**: 482-491, 1975
- 18) Marshall JS, Pensky J: Studies on thyroxine-binding globulin (TBG) III. Some physical characteristics of TBG and its interaction with thyroxine. *Arch Biochem Biophys* **146**: 76-83, 1971
- 19) Green AM, Marshall JS, Pensky J et al: Studies on thyroxine-binding globulin. IV. The interaction of thyroxine with thyroxine-binding globulin. *Biochim Biophys Acta* **278**: 117-124, 1972
- 20) Inada M, Sterling K: Thyroxine transport in thyrotoxicosis and hypothyroidism. *J Clin Invest* **46**: 1442-1450, 1967
- 21) 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**: 677-684, 1979
- 22) Galton VA, Ingbar SH et al: Alterations in thyroid hormone economy in patients with hydatidiform mole. *J Clin Invest* **50**: 1345-1354, 1971
- 23) Bellabarba D, Inada M, Versanoaharon N, et al: Thyroxine transport and turnover in major non-thyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* **28**: 1023-1030, 1968

Summary

Clinical Evaluation of TBG Concentration Measured with Radioimmunoassay Kit

Tsuyoshi NAKAGAWA*, Noriyuki SHINODA**, Kan TAKEDA*,
Tadanori HIRANO* and Mitsuo TAGUCHI*

*Department of Radiology, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie, Japan

**Central Clinical Division of Radiology, Mie University Hospital, Tsu, Mie, Japan

Serum thyroxine-binding globulin (TBG) was measured with a radioimmunoassay (RIA) Kit (RIA-gnost TBG). The TBG concentration in 19 adult normals was $19.7 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD). The serum TBG levels of $18.1 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$ in hyperthyroidism, $22.8 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ in subacute thyroiditis, $20.3 \pm 7.0 \mu\text{g/ml}$ in liver cirrhosis and $15.3 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ in sick patients were not significantly different from normals. The levels of $23.3 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ in hypothyroidism ($p < 0.01$), $46.2 \pm 6.1 \mu\text{g/ml}$ in pregnancy ($p < 0.001$) and $34.5 \pm 6.1 \mu\text{g/ml}$ in molar pregnancy ($p < 0.01$) were significantly higher than that in normals. The level of $0.4 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ in TBG deficiency was significantly lower ($p < 0.01$) than that in normals. The serum TBG level by RIA correlated well with the maximum binding capacity of serum TBG for thyroxine (TBG capacity) ($r = 0.967$).

In various cases without thyroid diseases (euthyroid group), the TBG concentration correlated with the value for Res-O-Mat T_3 ($r = 0.948$), though there was a curvilinear relationship. This relationship was altered in hyperthyroidism, subacute thyroiditis and molar pregnancy in which

sera were overloaded with thyroxine (T_4) so that concentrations of unoccupied binding sites on TBG (free TBG concentration) were more decreased than expected from normal TBG concentrations. Hypothyroidism was also separated from the curvilinear relationship in euthyroid group indicating that free TBG concentrations were more increased relative to slightly increased TBG concentrations.

Comparisons of various indices for free T_4 with the free T_4 concentration as measured with equilibrium dialysis revealed that $T_4/\text{free TBG}$ correlated best with the free T_4 concentration ($r = 0.963$) and that $T_4/\text{Res-O-Mat } T_3$ value ($r = 0.951$) correlated better than T_4/TBG ($r = 0.937$) with the free T_4 concentration.

Measurement of the TBG concentration was considered useful in the diagnosis of TBG deficiency, in differentiating molar pregnancy from Graves' disease and for correct understanding the hormone-binding in liver diseases and other non-thyroidal illness.

Key words: TBG, Radioimmunoassay, Free T_4 index