

《ノート》

## TBG RIA キット (コーニング) の臨床的検討

Clinical Evaluation of Thyroxine Binding Globulin (TBG)  
Ligand Partitioning Sandwich Assay栗原 重子\* 小池 幸子\* 日下部きよ子\* 出村 博\*  
秋庭 弘道\*\*Shigeko KURIHARA\*, Sachiko KOIKE\*, Kiyoko KUSAKABE\*,  
Hiroshi DEMURA\* and Hiromichi AKIBA\*\*\*Radioassay Department, \*\*Division of Nuclear Medicine,  
Radiology Department, Tokyo Womens Medical College

## I. はじめに

サイロキシン結合グロブリン (以下 TBG) は分子量約 60000 のインター  $\alpha$  グロブリンであり血中で主として甲状腺ホルモンの輸送蛋白として重要な役割をはたしている。従来血中 TBG 値の測定は TBG の  $T_4$  結合能を指標とする間接法に限られていた。しかし TBG の分離ならびに精製技術の進歩に伴って、1971年に Levy<sup>1)</sup>らは初めて TBG の直接測定法であるラジオイムノアッセイ (以下 RIA) 法を開発した。その後 TBG 測定は Chopra<sup>2)</sup>らの competitive ligand binding assay 法, Gershengorn<sup>3)</sup>らの RIA 法で開発され臨床面に広く応用される様になった。今回著者らは Corning 社から ligand partitioning sandwich assay 法による TBG RIA キットを入手する機会を得た。そこで甲状腺機能の診断における TBG 値の有用性に

ついて検討し、2, 3 の知見を得たので報告する。

## II. 測定原理

患者の血清 TBG ならびに既知濃度の標準TBGをすべて過剰に存在する抗 TBG 抗体に結合させる。つぎに  $^{125}\text{I}-T_4$  を抗体に結合した TBG と添加した緩衝液中のウシ血清アルブミン (以下BSA) の両者間に分配する。 $^{125}\text{I}-T_4$  は TBG の量が多いほど、抗体-TBG 複合体への結合が増加し、BSA への結合は減少する。

この配位分配サイドイッチ法—ligand partitioning sandwich assay—を原理とする RIA 法である。

## III. 対 象

本院の健康正常者74例 (男性39例, 女性35例), 外来および入院患者で臨床症状および諸検査により診断された甲状腺機能亢進症56例 (亢進群19例, 正常群27例, 低下群10例), 橋本病22例 (正常群14例, 低下群8例), 末端肥大症 14 例, クッシング病 7 例, 慢性腎不全21例, TBG 減少症 5 例, 慢性 B 型肝炎11例,<sup>4)</sup> 肝細胞癌10例である。

**Key words:** TBG, Radioimmunoassay, Ligand Partitioning, Sandwich Assay, Thyroid disease

\* 東京女子医科大学病院アジオアッセイ科

\*\* 同 放射線科

受付: 56年3月19日

最終稿受付: 56年5月12日

別刷請求先: 東京都新宿区市ケ谷河田町 10 (☎ 162)

東京女子医科大学病院アジオアッセイ科

栗原 重子

## IV. 方 法

## 1) TBG 値の測定

測定方法はキットに添付されている使用書にしたがった, そして全対象者の TBG 値を測定した.

2) 遊離サイロキシン指数 (以下 FT<sub>4</sub>I) の算出

①  $T_4 (\mu\text{g/dl}) \times \text{Triosorb-s}(\%) \times 1/100$  (以下  $T_4 \times \text{Triosorb-s}$ )

②  $T_4 (\mu\text{g/dl}) \div \text{TBG} (\mu\text{g/ml}) \times 10$  (以下  $T_4/\text{TBG}$ )  
の式から算出した.

## (3) TBG 値と甲状腺機能検査値との関係

全対象者を甲状腺疾患群 (甲状腺機能亢進症と橋本病の各群を含む) と非甲状腺疾患群 (正常者, 末端肥大症, クッシング病, 慢性腎不全, 慢性 B 型肝炎, 肝細胞癌, TBG 減少症) に分類して, 2 群における TBG 値と  $T_4$  値, TBG 値と  $T_3$  値, TBG 値と  $T_4/\text{TBG}$  値,  $T_4/\text{TBG}$  値と  $T_4 \times \text{Triosorb-s}$  値との関係について検討した. なお  $T_3$  (RIA 法) と TSH (RIA 法) キットは栄研社製,  $T_4$  (RIA 法)

キットは科研社製, Triosorb-s ( $T_3$  uptake 法) キットはダイナボット社製を使用した.

## V. 結 果

## (1) TBG 値 (Table 1, Fig. 1)

正常者の TBG 値は  $21.3 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$  (平均値  $\pm$  SD) であった. 甲状腺機能亢進症の TBG 値は亢進群  $15.2 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ , 正常群  $21.9 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ , 低下群  $27.4 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$  で亢進群から低下群への移行に伴い漸増した. 各群の平均 TBG 値は正常者に比較して亢進群が有意に低値, 正常群が有意差無し, 低下群が有意に高値であった. また各群の TBG 値は亢進群の 73.6%, 正常群の 85.1%, 低下群の 70% が正常範囲 (平均値  $\pm 2$  SD) に入っており, 各群間の分布は大きな重なりを示した. 橋本病の TBG 値は正常群  $21.0 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$  低下群  $27.3 \pm 8.7 \mu\text{g/ml}$  で正常群から低下群への移行に伴い上昇した. 各群の平均 TBG 値は正常者に比較して正常群が有意差無し, 低下群が有意に高値

Table 1 Serum TBG values, thyroid test values and FT<sub>4</sub> I values in normals and various diseases

Case	N	T <sub>3</sub> ng/dl	T <sub>4</sub> μg/dl	TSH μU/ml	Triosorb-S (T.S) %	TBG μg/ml	FT <sub>4</sub> I	
							T <sub>4</sub> /TBG	T <sub>4</sub> × T.S
Normal	74	142 ± 24 <sup>*1</sup>	8.2 ± 1.6	4.0 ↓	28.0 ± 2.8	21.3 ± 3.4	4.0 ± 0.9	2.3 ± 0.4
Hyperthyroidism								
hyperthyroid	19	540 ± 84	18.7 ± 2.2	0.5 ± 0	43.0 ± 4.0	15.2 ± 2.8 <sup>(5)*2</sup>	12.6 ± 2.3 <sup>(5)</sup>	8.1 ± 1.3 <sup>(5)</sup>
euthyroid	27	153 ± 19	7.7 ± 1.1	1.1 ± 0.9	27.5 ± 3.2	21.9 ± 4.4 <sup>(1)</sup>	3.6 ± 0.9 <sup>(1)</sup>	2.1 ± 0.3 <sup>(2)</sup>
hypothyroid	10	128 ± 37	2.2 ± 1.2	58.9 ± 35.2	22.0 ± 1.2	27.4 ± 3.2 <sup>(5)</sup>	0.8 ± 0.5 <sup>(5)</sup>	0.5 ± 0.3 <sup>(5)</sup>
Hashimoto disease								
euthyroid	14	146 ± 32	7.9 ± 1.9	1.2 ± 1.1	28.5 ± 2.7	21.0 ± 3.7 <sup>(1)</sup>	3.8 ± 1.1 <sup>(1)</sup>	2.2 ± 0.6 <sup>(1)</sup>
hypothyroid	8	69 ± 43	2.0 ± 1.5	66.6 ± 28.9	22.4 ± 1.9	27.3 ± 8.7 <sup>(5)</sup>	0.7 ± 0.4 <sup>(5)</sup>	0.4 ± 0.3 <sup>(5)</sup>
Acromegaly	14	140 ± 24	7.8 ± 1.9	0.5 ± 0	28.2 ± 6.3	21.3 ± 5.8 <sup>(1)</sup>	4.3 ± 3.1 <sup>(1)</sup>	2.2 ± 0.6 <sup>(1)</sup>
Cushing disease	7	146 ± 23	7.0 ± 1.4	1.5 ± 1.0	24.8 ± 3.5	24.2 ± 4.0 <sup>(2)</sup>	3.0 ± 0.8 <sup>(4)</sup>	1.7 ± 0.5 <sup>(4)</sup>
Chronic renal failure	21	110 ± 34	6.5 ± 1.9	1.6 ± 1.8	28.3 ± 4.2	20.1 ± 3.2 <sup>(1)</sup>	3.2 ± 0.9 <sup>(5)</sup>	1.8 ± 0.5 <sup>(5)</sup>
Chronic hepatitis B	11		8.1 ± 2.6		24.5 ± 3.6	31.5 ± 8.1 <sup>(5)</sup>	2.5 ± 0.5 <sup>(5)</sup>	1.9 ± 0.5 <sup>(3)</sup>
Hepatocellular carcinoma	10		7.8 ± 1.3		25.0 ± 3.8	23.6 ± 4.4 <sup>(1)</sup>	3.5 ± 0.7 <sup>(1)</sup>	1.9 ± 0.4 <sup>(3)</sup>
Difficiency TBG	5	88 ± 17	2.7 ± 1.2	1.6 ± 0.9	51.7 ± 10.2	0 (N=3), 7.2, 12.0	4.3, 3.4	1.3 ± 0.5 <sup>(5)</sup>

\*1 mean ± SD

\*2 significance

(1)  $p < 0.05$  (ns)

(4)  $0.001 < p < 0.01$

(2)  $0.02 < p < 0.05$

(5)  $p < 0.001$

(3)  $0.01 < p < 0.02$

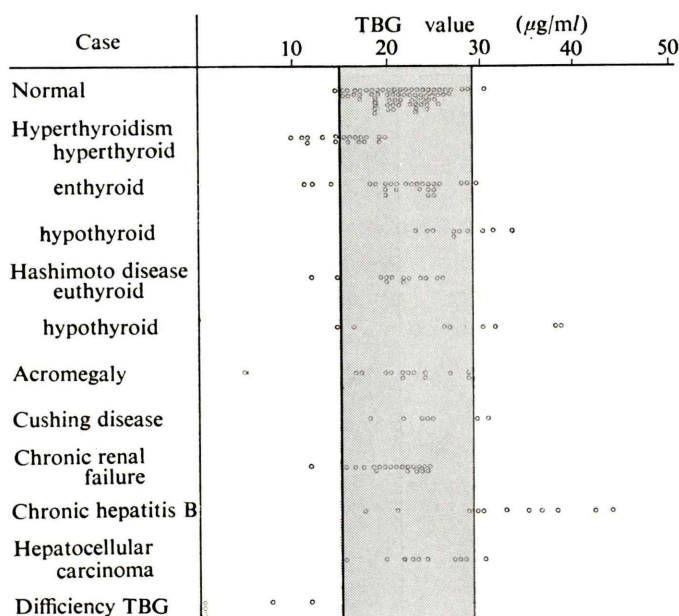


Fig. 1 Serum TBG values in normals and various diseases.

であった。また各群の TBG 値は正常群の 85.7% 低下群の 50% が正常範囲に入っており、各群間の分布は大きな重なりを示した。末端肥大症の TBG 値は  $21.3 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$  で正常者とは有意差がなかった。クッシング病の TBG 値は  $24.2 \pm 4.0 \mu\text{g/ml}$  で正常者に比較して有意に高値であった。慢性腎不全の TBG 値は  $20.1 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$  で正常者とは有意差がなかった。慢性 B 型肝炎の TBG 値は  $31.5 \pm 8.1 \mu\text{g/ml}$  で正常者に比較して有意に高値であった。また分布は  $17.0 \sim 43.2 \mu\text{g/ml}$  と広範囲であった。肝細胞癌の TBG 値は  $23.6 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$  で正常者とは有意差がなかった。また分布は  $15.0 \pm 30.0 \mu\text{g/ml}$  で 1 例を除いて正常範囲にあった。TBG 減少症 5 例の TBG 値は  $0 \mu\text{g/ml}$  が 3 例と、 $7.2, 12.0 \mu\text{g/ml}$  でいずれも異常低値を示した。

## 2) $T_4/\text{TBG}$ 値 (Table 1, Fig. 2)

正常者の  $T_4/\text{TBG}$  値は  $4.0 \pm 0.9$  (平均値  $\pm$  SD) であった。甲状腺機能亢進症の  $T_4/\text{TBG}$  値は亢進群  $12.6 \pm 2.3$ , 正常群  $3.6 \pm 0.9$ , 低下群  $0.8 \pm 0.5$  で亢進群から低下群への移行に伴い漸減した。そして亢進群では全例が異常高値、正常群では 1 例

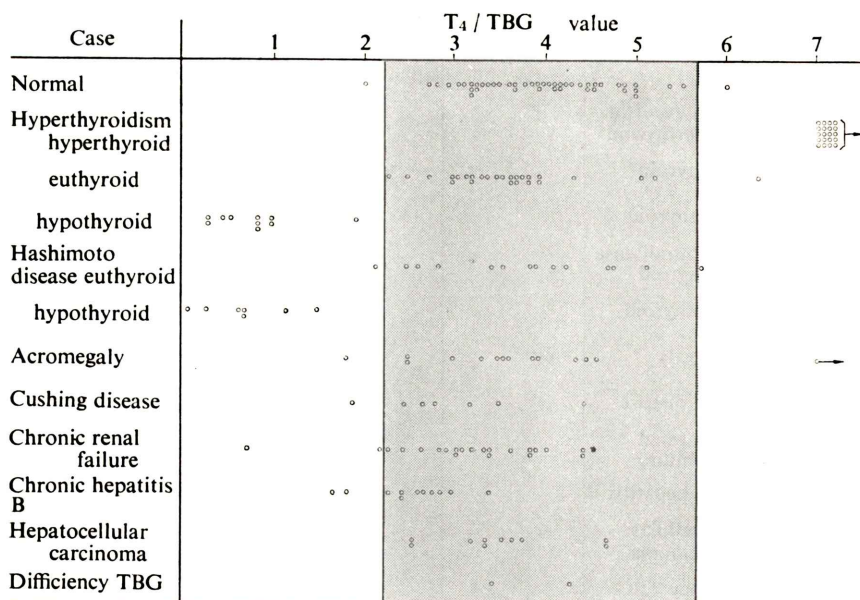
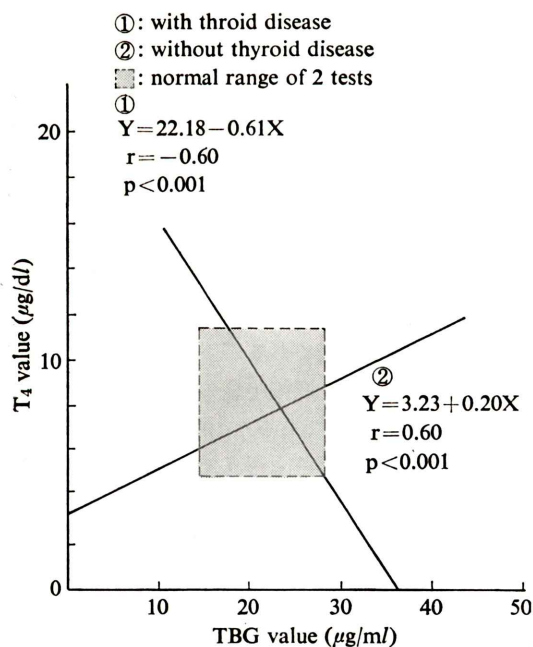
を除いてすべて正常値、低下群では全例が異常低値であり、各群間の分布は重ならず分離した。橋本病の  $T_4/\text{TBG}$  値は正常群  $3.8 \pm 1.1$ , 低下群  $0.7 \pm 0.4$  で正常群から低下群への移行に伴い低下した。また各群間の分布は重ならず分離した。末端肥大症の  $T_4/\text{TBG}$  値は  $4.3 \pm 3.1$  で 2 例を除いてすべて正常値であった ( $p > 0.05$ )。クッシング病の  $T_4/\text{TBG}$  値は  $3.0 \pm 0.8$  で 1 例を除いてすべて正常値であるが、正常者に比較して有意に低値であった。慢性 B 型肝炎の  $T_4/\text{TBG}$  値は  $2.5 \pm 0.5$  で 2 例を除いてすべて正常値であるが正常者に比較して有意に低値であった。肝細胞癌の  $T_4/\text{TBG}$  値は  $3.5 \pm 0.7$  で全例正常値であった ( $p > 0.05$ )。TBG 減少症の  $T_4/\text{TBG}$  値は 3.4 と 4.3 でいずれも正常値であった (残り 3 例の  $T_4/\text{TBG}$  値は TBG  $0 \mu\text{g/ml}$  のため計算不能)。

## 3) TBG 値と甲状腺機能検査値との関係

### (1) TBG 値と $T_4$ 値との関係 (Fig. 3)

正常者では有意性がなかった。甲状腺疾患群では TBG 値の広範囲の濃度において負の有意な相関があった (相関係数  $-0.60$ ,  $p < 0.001$ )。非甲状腺



Fig. 2 T<sub>4</sub>/TBG values in normals and various diseases.Fig. 3 Correlation between serum TBG and T<sub>4</sub> values in subjects with or without thyroid disease.

腺疾患群では TBG 値の広範囲の濃度において正の有意な相関があった (相関係数 0.60,  $p < 0.001$ ).

#### (2) TBG 値と T<sub>3</sub> 値との関係 (Fig. 4)

正常者では有意性がなかった。甲状腺疾患群では負の有意な相関があった (相関係数 -0.56,  $p < 0.001$ )。非甲状腺疾患群では正の有意な相関があった (相関係数 0.45,  $p < 0.001$ )。

#### (3) TBG 値と Triosorb-S 値との関係 (Fig. 5)

正常者では負の有意な相関があった (相関係数 -0.83,  $p < 0.001$ )。甲状腺疾患群と非甲状腺疾患群ではいずれも負の有意な相関があった (相関係数 -0.86, -0.83,  $p < 0.001$ )。

#### (4) T<sub>4</sub>/TBG 値と T<sub>4</sub> × Triosorb-S 値との関係 (Fig. 6, Table 1)

正常者では正の有意な相関があった (相関係数 0.82,  $p < 0.001$ )。甲状腺疾患群と非甲状腺疾患群ではいずれも正の有意な相関があった (相関係数 0.96, 0.73,  $p < 0.001$ )。またこの関係で特に問題になる差を示した疾患は TBG 減少症であった。この疾患の T<sub>4</sub>/TBG 値は 3.4, 4. と全く正常値であ

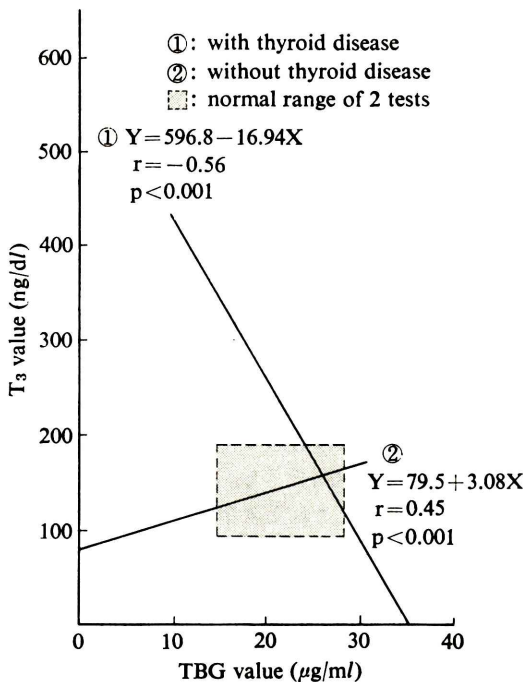


Fig. 4 Correlation between serum TBG and  $T_3$  values in subjects with or without thyroid disease.

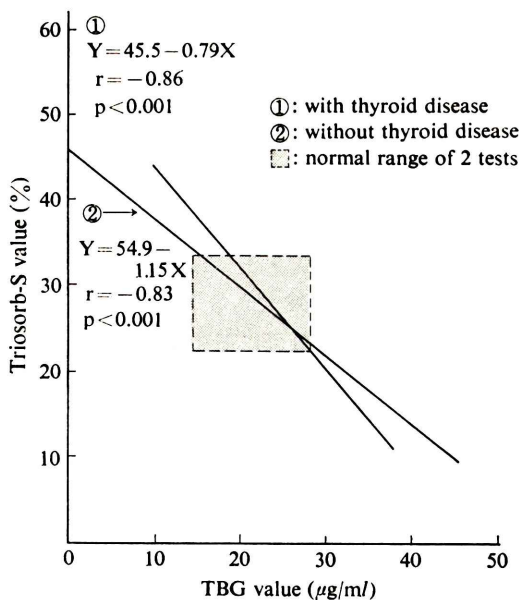


Fig. 5 Correlation between serum TBG and Triosorb-S values in subjects with or without thyroid disease.

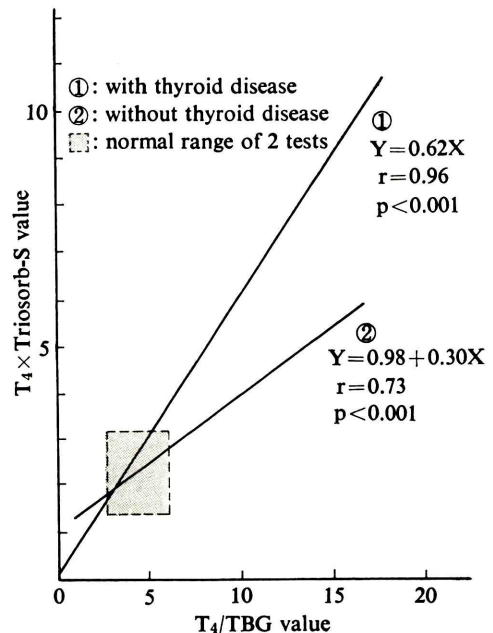


Fig. 6 Correlation between  $T_4/TBG$  and  $T_4 \times$  Triosorb-S values in subjects with or without thyroid disease.

るが、これに対応する  $T_4 \times$  Triosorb-S 値は 1.5, 1.3 と正常下限の領域値であった。また TBG  $0 \mu\text{g/ml}$  を示した 3 例の  $T_4 \times$  Triosorb-S 値は正常下限値 (1.7, 1.5) と異常低値 (0.4) であった。

## V. 考 察

著者らは Corning 社の TBG RIA キットを使用して患者の血中 TBG 値を測定して以下の知見を得た。

正常者の TBG 値は  $21.3 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$  であった。この値は Chopra ら<sup>2)</sup>の  $28.5 \mu\text{g/ml}$  よりもかなり低く、また Burr ら<sup>6)</sup>の男性  $11.2 \mu\text{g/ml}$ 、女性  $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、Gershengorn ら<sup>3)</sup>の  $14.8 \mu\text{g/ml}$  よりもかなり高値であった。このように測定者によりかなりの相違が生じているが、これは TBG の分離精製<sup>7,8)</sup>にはいくつかの方法があるが、いまだに国際的に認められた標準品がないことが大きな原因になっていると考えられる。

甲状腺機能亢進症で亢進群の TBG 値は  $15.2 \pm$

2.8  $\mu\text{g/ml}$  で正常者とは有意な低値を示し、正常群、低下群への移行に伴い漸増した。この傾向は Chopra ら<sup>2)</sup>の甲状腺機能亢進症の TBG 値は PTU 治療に伴い上昇したという報告と一致した。橋本病で正常群の TBG 値は  $21.0 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$  で正常者とは有意差がなく、また低下群への移行に伴い上昇した。以上の甲状腺疾患における TBG 値は治療により変動することが推察されたが、甲状腺機能亢進群と正常群、あるいは正常群と低下群における TBG 値の分布は大きな重なりを示し、甲状腺機能診断における TBG 単独測定の意義は低いと考える。

末端肥大症の TBG 値は  $21.3 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$  で正常者とは有意差がなく、仁瓶ら<sup>9)</sup>の有意に高値であるとの報告とは一致しなかった。クッシング病の TBG 値は  $24.2 \pm 4.0 \mu\text{g/ml}$  で正常者に比し有意の高値を示した。慢性腎不全の TBG 値は  $20.1 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$  で正常者とは有意差がなく、中谷ら<sup>10)</sup>の高度の蛋白尿をもった本症例では有意に低値であるとの報告とは一致しなかった。著者らは透析を必要としない患者を対象にしたが、今後さらに患者の条件を限定して検討する必要性が示唆された。

慢性 B 型肝炎の TBG 値は  $31.5 \pm 8.1 \mu\text{g/ml}$  で正常者に比し有意の高値を示した。本症例の TBG 値の分布は正常低値域から完全な異常高値域までと広範囲であり、TBG 値が肝機能の状態によって変動することが示唆された。肝細胞癌の TBG 値は  $23.6 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$  で正常者とは有意差がなく Gershengorn ら<sup>3)</sup>の有意に高値であったとの報告とは一致しなかった。彼らの報告では 19 例の TBG 値の分布は  $9.4 \sim 58.5 \mu\text{g/ml}$  と非常に広範囲であり、またその 12 例で thyroxine binding prealbumin (以下 TBPA) の顕著な低下を認めた。この TBPA は半減期が 2 日以内であるために肝実質障害で最も鋭敏に減少する蛋白の一つである<sup>11)</sup>といわれている。以上から肝細胞癌においては肝実質障害の程度により、TBG 値は大きく異なることが推察された。

TBG 減少症の TBG 値は  $0 \sim 12.0 \mu\text{g/ml}$  に分布

し全例異常低値内にあった。これより本疾患における TBG 測定の重要性が示唆された。

正常者の  $T_4/\text{TBG}$  値は  $4.3 \pm 0.9$  であった。甲状腺機能亢進症ならびに橋本病の  $T_4/\text{TBG}$  値は亢進群、正常群、低下群への移行に伴い漸減し、各群間の分布は  $T_4/\text{TBG}$  値の正常範囲を境として重ならず分離した。また非甲状腺疾患の  $T_4/\text{TBG}$  値は若干例を除いて正常範囲内にあった。以上から  $T_4/\text{TBG}$  値は従来の  $\text{FT}_4\text{I}$  に匹敵する指数として十分に使用できることが示唆された。

TBG 値と  $T_4$  値、TBG 値と  $T_3$  値との関係は甲状腺疾患群では負の有意な相関、非甲状腺疾患群では正の有意な相関を示し、両疾患群では丁度逆の関係にあった。これより甲状腺疾患の治療の際に TBG 値の動きには注意が必要であると考ええる。

TBG 値と Triosorb-S 値との関係は、甲状腺疾患群と非甲状腺疾患群ではいずれも負の高い有意な相関があった。Triosorb-S 値はサイロキシン結合蛋白 (以下 TBG) に結合している甲状腺ホルモン量を間接的に測定した値である。その TBP の大半が TBG<sup>6,12)</sup>であり、この TBG 値と Triosorb-S 値に高い相関を示したことは、TBG 値の増減は Triosorb-S 値を大きく変動させることを示唆した。

$T_4/\text{TBG}$  値と  $T_4 \times \text{Triosorb-S}$  値との関係は甲状腺疾患群と非甲状腺疾患群ではいずれも正の有意な相関を示したが、甲状腺疾患群の方がより高い相関を示した。しかし TBG 減少症において  $T_4/\text{TBG}$  値は正常、 $T_4 \times \text{Triosorb-S}$  値は低めの傾向にあり両者に差を認めた。 $T_4/\text{TBG}$  値は血中の総サイロキシンが TBP である TBG, TBPA, Albumin (以下 Alb) の各分画に正常の比率で結合している際に、その値は最も甲状腺機能を反映すると考えられる。しかし TBG 減少症では TBG 値が顕著に低く、総サイロキシンの TBPA, Alb との結合比は正常者に比較して顕著に高い状態にあった<sup>6,12)</sup>。この状態において  $T_4/\text{TBG}$  値が甲状腺機能を反映しているか問題が残された。

## VI. 結 語

TBG 測定の有用性について臨床的検討を試み



た。甲状腺疾患の診断には単独での TBG 測定値よりは  $T_4$  値との関連比  $T_4/TBG$  値としてその有用性を特に認めた。単独での TBG 測定は TBG 減少症においてその有用性を認めた。また肝疾患において TBG 値が広範囲に分布していることが示唆され、その関係については今後さらに検討する価値が十分にあると考えられた。

#### 文 献

- 1) Levy RP, Marshall JS, Velayo NL: Radioimmunoassay of human thyroxine-binding globulin (TBG). *J Clin Endocr Metab* **32**: 372-381, 1971
- 2) Chopra IJ, Solomon DH, HO RS: Competitive ligand-binding assay for measurement of thyroxine-binding globulin (TBG). *J Clin Endocr Metab* **35**: 565-573, 1972
- 3) 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**: 907-911, 1976
- 4) 真弓 忠, 吉澤浩司, 宮川侑三: B 型肝炎ウイルス感染の基礎と臨床. *日本医師会雑誌* **83**: 691-712, 1980
- 5) コーニング株式会社, Pamphlet TBG RIA キット
- 6) Burr WA, Ramsden DB, Evans SE, et al: Concentration of thyroxine-binding globulin: value of direct assay. *Brit Med J* **19**: 485-488, 1977
- 7) Giorgio NA, JR, Tabachnick M: Thyroxine-protein interactions. *J Biol Chem* **243**: 2247-2259, 1968
- 8) Marshall JS, Pensky J, Williams S: Studies on human thyroxine-binding globulin VIII. Isoelectric focusing evidence for microheterogeneity of thyroxine-binding globulin. *Arch Biochem Biophys* **156**: 456-462, 1973
- 9) 仁瓶禮之, 村田善晴, 池田 靖, 他: TBG ラジオイムノアッセイ法による血中 TBG 値の臨床的意義. *ホルモンと臨床* **27**: 1083-1090, 1979
- 10) 中谷清美, 小豆沢瑞夫, 網野信行, 他: Thyroxine binding globulin (TBG) radioimmunoassay の基礎的検討と臨床応用. *ホルモンと臨床* **27**: 813-818, 1979
- 11) 平山千里, 川崎寛中: 内科セミナー LG<sub>4</sub> 肝の循環. 代謝, 酵素, 代謝に関する検査, 永井書店(株), 大阪, 1979, p. 115
- 12) Prince HP, Ramsden DB: A new theoretical description of the binding of thyroid hormones by serum proteins. *Clin Endocr* **7**: 307-324, 1977