

《原 著》

血中 free thyroxine の間接的指標としての free thyroxine index, T_4 /TBG 比および T_4 /unbound TBG 比の比較

今野 則道* 森川 清志** 今 寛* 萩原 康司***
田口 英雄*** 沖田 芳夫***

要旨 正常人62名, 甲状腺機能異常症58名(未治療37名, 治療中21名), 非甲状腺疾患19名, 妊婦18名の血清について T_3U (Triosorb-S), T_4 (RIA), free T_4 (FT $_4$, Amerlex RIA kit), TBG (RIA), TBG capacity (cellulose acetate 電気泳動法) を測定し, free T_4 index (FT $_4$ I, $T_4 \times T_3U$ ratio), T_4 /TBG, T_4 /unbound TBG を算出し, これら3者の FT $_4$ の間接的指標としての臨床上的有用性を比較検討した. Unbound TBG は $\left(1 - \frac{T_4 \times T_4 \text{ bound to TBG } (\%) }{TBG \text{ capacity}}\right)$ から算出した. FT $_4$ (RIA) と FT $_4$ (平衡透析) との相関は良好であり ($r=0.94$, $n=43$, $p<0.001$), TBG 濃度と TBG capacity との相関も高かった ($r=0.77$, $n=157$, $p<0.001$).

1) FT $_4$ I, T_4 /TBG および T_4 /unbound TBG と FT $_4$ (RIA) との相関係数は, それぞれ 0.89, 0.87 および 0.86 であったが, これを対象別にみると, 甲状腺機能異常症にくらべ, 正常人, 非甲状腺疾患 (NTI) および妊婦では低かった.

2) FT $_4$ と FT $_4$ I, T_4 /TBG および T_4 /unbound TBG との回帰直線の勾配は, 甲状腺機能異常症では, 正常人, NTI, および妊婦にくらべ, より急峻であった.

3) 各指標と FT $_4$ との一致度をみると, 甲状腺機能異常症では, いずれも FT $_4$ と良く一致した. また妊婦では FT $_4$ I が FT $_4$ の分布にもっとも良く一致した. 一方 NTI では, いずれの指標も FT $_4$ の分布とは良く一致しなかった.

以上から FT $_4$ I, T_4 /TBG および T_4 /unbound TBG のいずれも甲状腺機能異常では, その FT $_4$ の変動を反映するが, TBG 増多症では FT $_4$ I が FT $_4$ の間接的指標として, よりすぐれており, また NTI では, いずれも FT $_4$ の間接的指標としての有用性は低いことが示唆された.

I. はじめに

血中 free thyroxine (FT $_4$) 濃度の間接的指標として, free T_4 index (FT $_4$ I) および T_4 と thyroxine-binding globulin (TBG) の比 (T_4 /TBG) が広く用いられている¹⁻⁸⁾. さらに, 最近, T_4 と free TBG

capacity の比についても, FT $_4$ の間接的指標としての有用性が報告されている⁹⁾. 血中 FT $_4$ の測定は従来平衡透析法によって行われてきたが¹⁰⁻¹²⁾, 最近 RIA が導入され, その測定はきわめて容易になった¹³⁻¹⁷⁾. したがって上記の FT $_4$ の間接的指標の臨床的有用性は以前にくらべて高いとは言えないかも知れない. しかしこれらの指標を用いることによって, FT $_4$ の変動と同時に, T_4 および血中甲状腺ホルモン結合蛋白あるいは TBG 濃度の変動をも知ることができることから, 日常の甲状腺疾患診断上, これらの指標の臨床的有用性は依然として大きいものと考えられる. 以下は, FT $_4$ I, T_4 /TBG および T_4 /unbound TBG を, FT $_4$

* 北海道社会保険中央病院内科

** 北海道大学医学部第一内科学教室

*** 北海道社会保険中央病院放射線科

受付: 56年12月10日

最終稿受付: 57年2月12日

別刷請求先: 札幌市豊平区中の島一条八丁目 (☎062)

北海道社会保険中央病院内科

今野 則道

と比較することによって、その臨床上的有用性について比較検討を加えてみた。

II. 対象および測定方法

対象は正常人 62 名、未治療甲状腺機能亢進症 18 名、未治療甲状腺機能低下症 19 名、治療中の甲状腺機能異常症 21 名、非甲状腺疾患々々者 (NTI) 19 名、妊婦 18 名の計 157 名であった。正常人は年齢 26~59 歳の男女各 31 名で、いずれも当院成人病予防健診のため来院した者の中から、異常を認めないものを厳密に選んだ。正常人からの採血は空腹時 0830 hr から 0900 hr の間に行われた。未治療甲状腺機能異常症は、当院甲状腺外来にて診断されたものであり、甲状腺機能低下症 19 名の中には、TSH のみが上昇している subclinical hypothyroidism¹⁸⁾ 6 名を含めた。治療中甲状腺疾患々々者のうち、11 名は propyl-thiouracil 投与中の甲状腺機能亢進症であり、10 名は T₄ による補充療法中の甲状腺機能低下症であった。NTI としては、肝硬変症 7 名、悪性腫瘍 4 名、糖尿病 2 名、腎不全 2 名、潰瘍性大腸炎 1 名、心不全 1 名、特発性浮腫 1 名、肺不全 1 名を含めた。妊婦はすべて 3rd trimester であった。採血後血清はただちに分離し、測定時まで -20° にて凍結保存した。

血中 triiodothyronine (T₃) uptake (T₃U) は Triosorb-S (Abbott Laboratories) を、T₄, T₃ は RIA-kit (ダイナボット RI 研究所) を、TBG は Riagnost-TBG (Behringwerke) を用いて測定した。TSH は h-TSH-kit (第一ラジオアイソトープ研究所) を、FT₄ は Amerlex free T₄ RIA kit (科研化学) を用いて測定した。平衡透析法による FT₄ の測定は Sterling らの方法¹⁰⁾ に準じ、すでに報告した方法によった¹²⁾。TBG capacity, 内因性 T₄ の TBG における分布の割合は、cellulose acetate 膜電気浮動法により、すでに報告した方法を用いて測定した¹⁹⁾。この際用いた ¹²⁵I-T₄ の比放射能は 1200 μ Sci/ μ g (科研化学) 以上であった。FT₄I は T₃U ratio \times T₄ (μ g/dl), T₄/TBG は T₄ (μ g/dl), TBG (μ g/ml) から算出した。Unbound TBG (μ g/ml) は TBG capacity (μ g/dl), TBG (μ g/ml), T₄

(μ g/dl), 内因性 T₄ の TBG における分布の割合 (%) から下記の式にて算出した。

unbound TBG

$$= \text{TBG} \left(1 - \frac{\text{T}_4 \times \text{内因性 T}_4 \text{ の TBG 分布}}{\text{TBG capacity}} \right)$$

正常人血清を用いた際の within-assay CV および, between assay CV は、すべての測定系において、それぞれ 5% 以下、10% 以下であった。推計学的検定は student's t-test によった。

III. 結 果

各対象群の測定結果は Table 1 に示したとおりである。TBG 濃度の正常値は 21.0 ± 4.3 μ g/ml (mean \pm S.D.) であり、これを男女別にみると男子 (31 名) で、 19.8 ± 4.3 μ g/ml, 女子 (31 名) で 22.2 ± 3.9 μ g/ml で男女間に有意差はなかった。TBG 濃度の正常範囲は 12.5~29.5 μ g/ml とした。FT₄ (RIA) の正常値は 1.16 ± 0.22 ng/dl で、正常範囲は 0.65~2.00 ng/dl であった。内因性 T₄ の TBG における分布の割合の正常値は $80.9 \pm 5.8\%$ であり、TBG capacity の正常値は 26.7 ± 6.5 μ g/dl であった。算出した unbound TBG 濃度の正常値は 15.7 ± 3.3 μ g/ml であった。甲状腺機能亢進症では、T₃U, T₄, T₃, FT₄, FT₄I, T₄/TBG, および T₄/unbound TBG のいずれも正常値に比し有意に高かった。一方 TBG 濃度および TBG capacity は正常値との間に有意差はなかったが、内因性 T₄ の TBG における分布の割合および unbound TBG 濃度は正常値にくらべて有意に低かった。甲状腺機能低下症では T₃U, T₄, T₃, FT₄, FT₄I, T₄/TBG および T₄/unbound TBG のいずれも正常人に比し有意に低く、また、TBG 濃度は有意に高かった。しかし TBG capacity は正常人との間に有意差はなかった。T₄ の TBG における分布の割合および unbound TBG 濃度は正常値に比し有意に高かった。妊婦では T₃U は正常人に比し低く、T₄, T₃, TBG 濃度, TBG capacity, unbound TBG 濃度および内因性 T₄ の TBG における分布の割合のいずれも正常値に比し有意に高かった。妊婦の FT₄ は正常人にくらべて低かったが、

Table 1 Summary of results obtained in various states of thyroid function.

	T ₃ U (%)	T ₄ (μg/dl)	T ₃ (ng/dl)	TSH (μU/ml)	TBG (μg/ml)	FT ₄ (ng/dl)	T ₄ bound to TBG (%)	TBG capacity (μg/dl)	unbound TBG (μg/ml)	FT ₄ I	T ₄ (μg/dl) TBG (μg/ml)	T ₄ (μg/dl) unbound TBG (μg/ml)
Normal (62)**	29.3 ± 3.2*	8.1 ± 1.5	116 ± 20	<4.8	21.0 ± 4.3	1.16 ± 0.22	80.9 ± 5.8	26.7 ± 6.5	15.7 ± 3.3	8.0 ± 1.2	0.39 ± 0.075	0.53 ± 0.113
Hyper- thyroidism (18)	46.4 ± 6.7 §(0.001)	23.4 ± 6.4 (0.001)	476 ± 162 (0.001)	<0.75	24.0 ± 4.3 (NS)	6.76 ± 4.20 (0.001)	65.8 ± 9.8 (0.01)	29.6 ± 4.0 (NS)	11.8 ± 2.6 (0.01)	33.8 ± 6.8 (0.001)	0.94 ± 0.226 (0.001)	1.83 ± 0.52 (0.001)
Hypo- thyroidism (19)	23.4 ± 3.4 (0.01)	3.9 ± 2.1 (0.001)	80 ± 33 (0.01)	6.0— 173.0	28.0 ± 2.6 (0.01)	0.56 ± 0.36 (0.001)	86.2 ± 3.8 (0.01)	27.9 ± 4.8 (NS)	24.5 ± 3.9 (0.001)	3.1 ± 2.0 → (0.001)	0.14 ± 0.085 (0.001)	0.17 ± 0.12 (0.001)
Treated thyroidal disorders (21)	29.2 ± 4.0	9.9 ± 3.8	147 ± 67	<10.0	26.6 ± 3.0	1.40 ± 0.41	81.6 ± 6.9	24.5 ± 6.4	18.1 ± 3.4	9.7 ± 4.1	0.37 ± 0.12	0.59 ± 0.28
Non- thyroidal illnesses (19)	28.6 ± 3.9	8.0 ± 2.4	91 ± 32	<7.0	24.8 ± 3.9	0.94 ± 0.38	84.2 ± 5.8	26.2 ± 6.3	17.9 ± 2.7 ←	7.6 ± 2.2 ←	0.33 ± 0.081 ←	0.43 ± 0.155 ←
Pregnancy (3rd tri- mester)	16.6 ± 1.4 (0.001)	12.2 ± 1.6 (0.01)	161 ± 31 (0.01)	0.47— 5.6	61.8 ± 8.0 (0.001)	0.83 ± 0.10 (0.01)	91.5 ± 3.5 (0.001)	47.2 ± 3.0 (0.001)	36.0 ± 5.3 (0.001)	6.7 ± 0.7 (0.05)	0.20 ± 0.021 (0.01)	0.33 ± 0.034 (0.01)

* mean ± S.D. ** number of cases. § probability that the value in the test group is identical with the corresponding value in the normal group.

すべて正常範囲内にあった。また FT_4I もすべて正常範囲内にあったが、 T_4/TBG 、 $T_4/unbound\ TBG$ は有意に低く、 T_4/TBG の全例および $T_4/unbound\ TBG$ の16例が正常範囲以下であった。治療中の甲状腺疾患および NTI は均一な標本とは考えられないため、正常値との差異についての検定は行わなかった。NTI の19名中、TSH 値は一例 ($7.0\ \mu U/ml$) を除きすべて $3.6\ \mu U/ml$ 以下であった。また19名のうち、 T_4 濃度が正常下限 ($5.0\ \mu g/dl$) 以下であった例が2名あり、その FT_4 は、それぞれ $0.4\ ng/dl$ 、 $0.6\ ng/dl$ で正常値以下であった。その他の17名はすべて正常 T_4 濃度を示したが、そのうち4名の FT_4 は正常範囲以下であった。NTI の低 FT_4 を示した6例の FT_4I 、 T_4/TBG 、 $T_4/unbound\ TBG$ をみると、いずれにおいても低 T_4 値を示した2例が正常範囲以下であった。

正常人15名、甲状腺機能亢進症8名、甲状腺機能低下症7名、NTI 4名、妊婦9名の計43名について、血中 FT_4 を平衡透析法で測定し、これを RIA による FT_4 と比較すると、両者の相関は $r=0.935$ ($p<0.001$, $n=43$) であった。TBG 濃度と TBG capacity との間の相関係数は $r=0.766$ ($p<0.001$, $n=157$) であった。Unbound TBG 濃度と $1/T_3U$ ratio との間の相関係数は $r=0.926$

($p<0.001$, $n=157$) であった (Fig. 1)。TBG, unbound TBG, FT_4 , T_4 各測定値から、TBG の分子量を60,000としてTBGの T_4 に対する association constant を計算すると正常人で $1.89 \times 10^{10}/M$ であった。

FT_4I 、 T_4/TBG および $T_4/unbound\ TBG$ と FT_4 (RIA) の相関を対象全体について検討した (Fig. 2)。おのおのの相関係数はそれぞれ、 $r=0.892$, 0.873 , 0.861 でいずれも有意であった ($p<0.001$, $n=157$)。これらの相関を各対象群について別々に検討した (Table 2)。甲状腺機能異常ではこれらの相関係数は $r=0.72\sim0.92$ であったが、正常人では $r=0.50\sim0.55$ で低かった。また妊婦では $r=0.47\sim0.62$ であり、NTI では $r=0.65\sim0.81$ であった。

FT_4I 、 T_4/TBG 、 $T_4/unbound\ TBG$ と FT_4 濃度との間の回帰直線を各対象群についてしらべた (Fig. 3)。いずれの指標においても、甲状腺機能異常症の回帰直線の勾配は、対象全体のそれによく一致した。これに対し、正常人、NTI および妊婦では、その勾配はゆるやかであった。すなわち FT_4I と FT_4 の間では、対象全体の勾配は0.23であり、正常人では0.09、NTI で0.14、妊婦では0.07であった。 T_4/TBG と FT_4 との間では、対象全体の勾配は8.39であり、正常人で1.58、NTIで

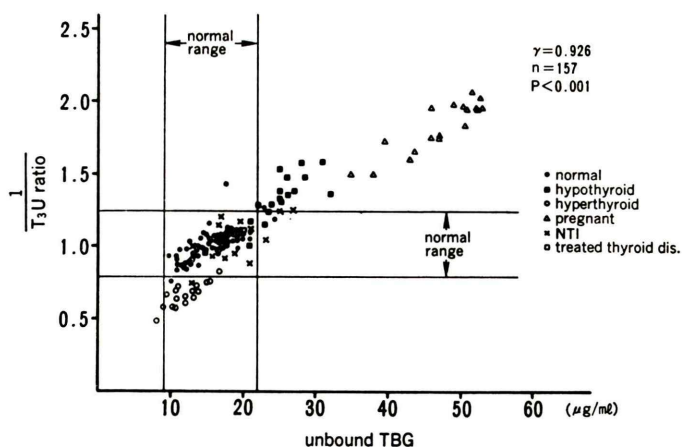


Fig. 1 Relation between reciprocal of T_3 uptake (T_3U) ratio and unbound TBG concentration.

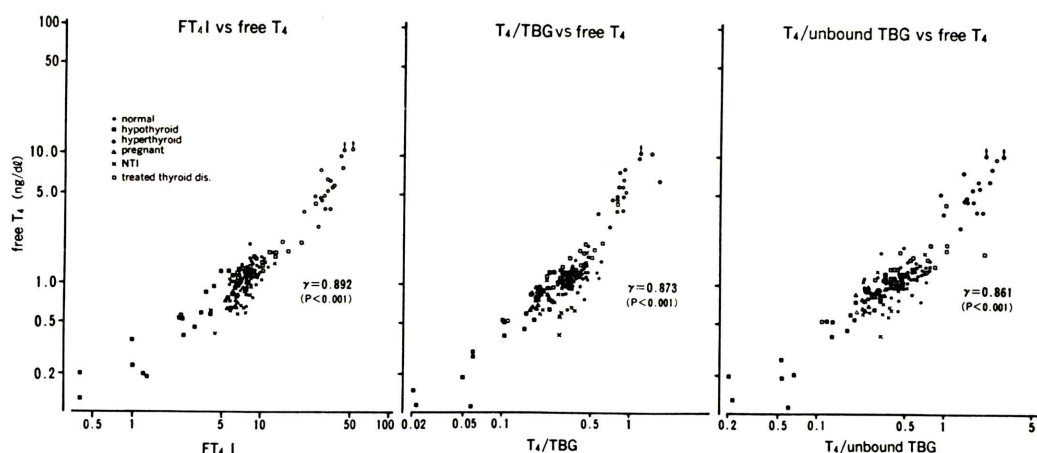


Fig. 2 Correlation of values for free T_4 concentration in serum with values for FT_4I , T_4/TBG and $T_4/unbound\ TBG$ in all subjects studied. (The scales are logarithmic, but the units are arithmetic.)

Table 2 Correlation coefficients between free T_4 concentration and three indirect parameters of serum free T_4 in various states of thyroid function.

	Normal (62)*	Hyper- thyroidism (18)	Hypo- thyroidism (19)	Treated thyroidal disorders (21)	Non- thyroidal illnesses (19)	Pregnancy (3rd tri- mester) (18)	Total (157)
Free T_4 vs. FT_4I	0.50	0.85	0.92	0.90	0.81	0.47**	0.89
Free T_4 vs. T_4/TBG	0.55	0.90	0.92	0.88	0.65	0.32	0.87
Free T_4 vs. $T_4/unbound\ TBG$	0.52	0.72	0.94	0.81	0.75	0.55**	0.86

* number of cases. ** $p < 0.05$, other rs; $p < 0.01$.

3.02, 妊婦で 3.11 であった。 $T_4/unbound\ TBG$ と FT_4 との間では、対象全体で 2.25, 正常人で 1.06, NTI で 1.85, 妊婦で 1.74 であった。

$1/T_3U$ ratio と T_4 , TBG と T_4 , unbound TBG と T_4 の関係を全測定値について示した (Fig. 4~6). Fig. 4 は縦軸に T_4 を、横軸に $1/T_3U$ ratio を示した。また FT_4I は縦軸と横軸の比としてあらわされ、正常範囲は 2 本の斜めの線の間で示した。甲状腺機能亢進症では全例の FT_4I が正常範囲以上であり、これらの FT_4 もすべて正常範囲以上であった。甲状腺機能低下症 19 名中 15 名の FT_4I

は正常範囲以下で、このうち 12 名の FT_4 は正常範囲以下であった。 FT_4I が正常範囲内にあった甲状腺機能低下症 4 名の FT_4 は、すべて正常値を示した。妊婦の FT_4I は全例正常範囲内にあり、これは FT_4 と一致した。NTI では FT_4I が正常以下を示した例が 2 名あり、この FT_4 はやはり正常以下であった。また FT_4I が正常値以上を示した 3 名の FT_4 は正常範囲内にあった。このほかに NTI で FT_4I が正常値を示しながら FT_4 が正常以下であった例が 4 名あった。Fig. 5 は縦軸に T_4 , 横軸に TBG を示し、 T_4/TBG は両者の比

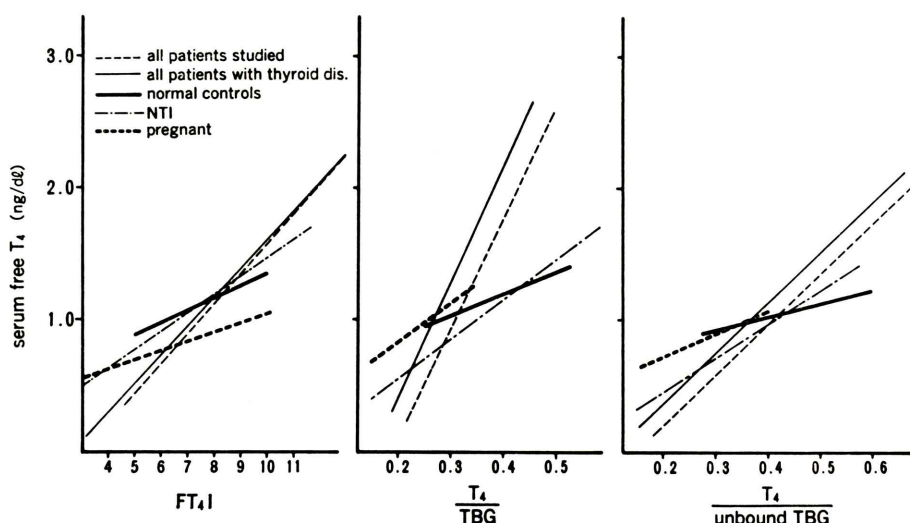


Fig. 3 Comparison of the linear regression lines obtained for free T_4 vs. FT_4I , free T_4 vs. T_4/TBG and free T_4 vs. $T_4/unbound\ TBG$ in different groups of patients.

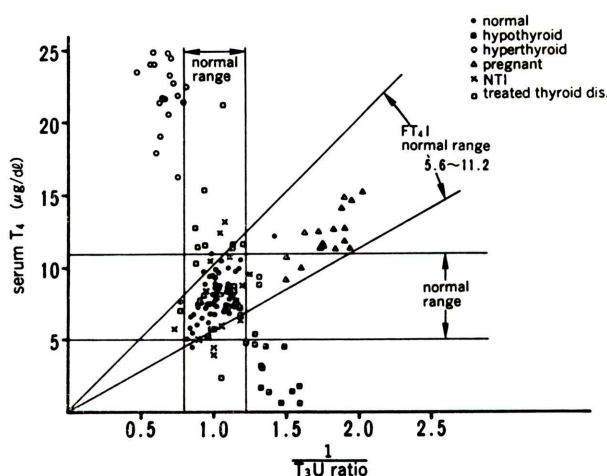


Fig. 4 Serum T_4 concentration, reciprocal of T_3U ratio and FT_4I in all subjects studied.

として示した。甲状腺機能亢進症の T_4/TBG は全例正常値以上であった。甲状腺機能低下症 19 例中 14 名の T_4/TBG は正常以下で、このうち 12 名の FT_4 は正常以下であった。また正常 T_4/TBG を示した 5 名の FT_4 は、いずれも正常値を示した。妊婦の T_4/TBG は全例正常以下であった。NTI 19 名中 3 名が低 T_4/TBG 値を示し、そのうち、2 名の FT_4 濃度は正常値以下であった。し

かし T_4/TBG が正常範囲内にありながら、 FT_4 が正常以下を呈した例が 16 名中 4 名あった。Fig. 6 は $T_4/unbound\ TBG$ を示した。甲状腺機能亢進症全例の $T_4/inbound\ TBG$ は正常範囲以上であった。 $T_4/unbound\ TBG$ が正常以下を示した甲状腺機能低下症は 19 名中 15 名で、このうち 12 名の FT_4 が正常以下であり、 $T_4/unbound\ TBG$ が正常であった 3 名の FT_4 は全例正常であった。

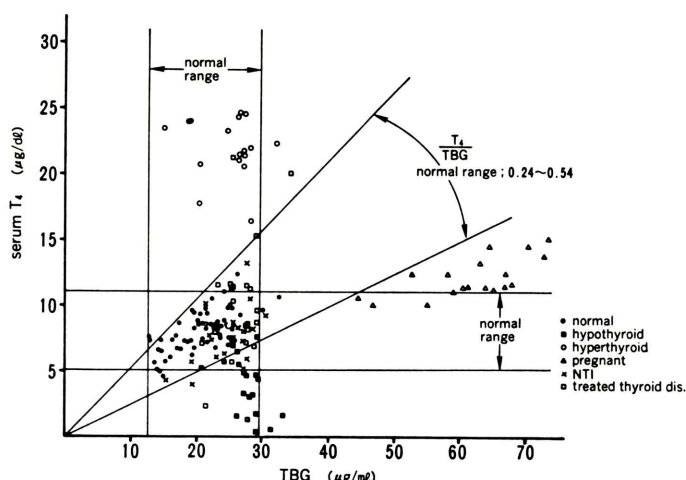


Fig. 5 Serum T_4 concentration, TBG level and T_4 /TBG ratio in all subjects studied.

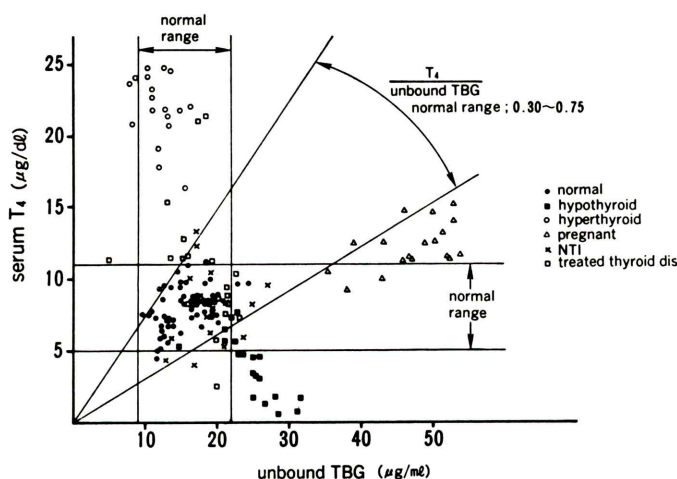


Fig. 6 Serum T_4 , unbound TBG concentrations and T_4 /unbound TBG ratio in all subjects studied.

妊婦では2名以外はすべて低 T_4 /unbound TBG を示した。NTI で T_4 /unbound TBG が正常以下であった例は19名中3名で、このうち2名の FT_4 が正常以下であった。 T_4 /unbound TBG が正常値を示した16名中、4名の FT_4 が正常範囲以下であった。治療中の甲状腺疾患について、上記の点を見ると FT_4I では21名中3名が異常値を示し、このうち2名の FT_4 値が異常値であった。 T_4 /TBG については21名中2名が正常範囲外にあり、

このいずれも正常範囲外の FT_4 濃度を示した。また T_4 /unbound TBG が正常範囲外にあった例は5名で、このうち3名は異常 FT_4 濃度を示した。

IV. 考 察

FT_4 の間接的指標として以前から用いられているものに FT_4I があり¹⁻³⁾、TBG 濃度の測定が可能になってからは、 T_4 /TBG 比も FT_4 の間接的指

標として臨床的に広く使用されている⁶⁻⁸⁾。今回は、これらの二者に T_4 /unbound TBG を加えて、その臨床的有用性を比較検討した。今回用いた unbound TBG または unsaturated TBG 濃度の算出方法は、TBG の免疫学的および生物学的活性の間に解離がないことを前提にしている。TBG 分子には microheterogeneity が存在することが知られている²⁰⁾。Gärtner らによると、TBG の各分画間の T_4 に対する affinity constant の間には大きな差異はないとしている²¹⁾。以前から、TBG 濃度と TBG capacity との間には高い相関々係のあることが知られており²²⁻²⁴⁾、筆者らもこれを確認した。また今回算出した T_4 に対する TBG の affinity constant も過去の報告一致している^{11,25)}。さらに unbound TBG と $1/T_3U$ ratio 間にみられた高い正の相関は、free TBG capacity についての過去の報告に一致している^{3,19)}。以上の事実から今回用いた unbound TBG 濃度の算出方法はきわめて妥当であると考えられる。

今回得た FT_4 濃度は、RIA (Amerlex) によって測定したもので、これは平衡透析法による FT_4 ときわめて良く相関した。本 kit の FT_4 値が平衡透析法によるそれと一致することは、すでに報告されている^{17,26,27)}。さらに Midgley らは、本法による FT_4 値は TBG 濃度の影響をうけないことを報告している²⁷⁾。したがって今回の検索にこの FT_4 値を用いる点について、大きな異論はないであろう。

FT_4I , T_4/TBG および T_4 /unbound TBG のいずれも、対象全体について FT_4 との相関をみると、きわめて高く、しかも三者の相関係数の間に差異はなかった。しかし、これを各対象群別にみると、 FT_4 との相関係数には大きな差異があり、正常人、NTI および妊婦では、三指標と FT_4 との相関係数は、甲状腺機能異常症のそれに比し低いことが明らかになった。 FT_4 濃度を平衡透析法で測定した場合でも、正常人および NTI では、 FT_4I と FT_4 との相関が低くなくとされており^{2,4,8,14)}、今回得た結果と一致している。われわれは先に FT_4I と T_4/TBG の相関は、対象全体ではきわめて高い

のに反し、正常人では低いことを報告した⁸⁾。今回得た結果からは、 FT_4I , T_4/TBG および T_4 /unbound TBG のいずれも正常人では FT_4 に対し低い相関を有し、しかも三者間にとくに優劣はなかった。さらにこの傾向は NTI および妊婦でも同様であった。一方各指標と FT_4 との間の回帰直線の勾配をみると、正常人、NTI および妊婦にくらべ、甲状腺機能異常症における勾配はより急峻であった。これは甲状腺機能異常症にくらべ、正常人、NTI および妊婦では、 FT_4 の変動がより大きくこれらの間接的指標に反映されることを示している。Bayer らも FT_4I と FT_4 について同様な報告をしている¹⁶⁾。彼らはこの原因を T_3U の測定上の限界で説明している。しかし回帰直線勾配の差異は T_4/TBG , T_4 /unbound TBG と FT_4 との間にもみられ、単に測定上の限界のみでは説明されないであろう。以上の対象群の間にみられた相関係数、回帰直線勾配の相異の原因は明らかでない。しかし臨床上これら三種類の FT_4 の間接的指標のいずれを用いる場合でも、正常人、NTI および妊婦と甲状腺機能異常症とでは、各指標の FT_4 を反映する感度および相関の程度に差異のあることに留意すべきであろう。

各対象群での各指標と FT_4 との一致度をみると、甲状腺機能異常では、未治療、治療中を問わず、いずれの指標も FT_4 値と良く一致した。これに反し、妊婦では各指標と FT_4 との一致度に大きな差異があった。今回得た妊婦の FT_4 濃度は、全例正常範囲内にあり、平衡透析法による FT_4 値の結果に一致している^{1-3,5)}。この際の FT_4I はすべて正常範囲内にあり、これは FT_4 値の分布と良く一致した。これに対し、 T_4/TBG および T_4 /unbound TBG では、いずれも正常下限から正常以下に分布していて、 FT_4 濃度の分布には一致しなかった。Burr らは TBG 濃度が高い場合でも FT_4I にくらべ T_4/TBG の方が、より対象の euthyroidism を反映するとし、 FT_4 の間接的指標として T_4/TBG 比の有用性を強調しているが²⁸⁾、今回の結果からは、これを確認できなかった。今回の対象には低 TBG 濃度の症例を含めなかったが、低 TBG 血

症では T₄/TBG が異常に高くなり, FT₄ を正確に反映しないことが知られている^{9,23,28}). 一方家族性 TBG 低下症の FT₄I は正常下限から正常範囲内に分布し, FT₄ の分布と一致することが報告されている^{3,30}). 以上を総合すると, TBG 濃度に大きな変動がある場合には, FT₄I の方が T₄/TBG および T₄/unbound にくらべて, よりすぐれた FT₄ の間接的指標であると考えられる。

NTI においては FT₄I と FT₄ とが解離する例のあることが知られている^{29,31,32}). Chopra らは, 低 T₄ 値を示す NTI では, 平衡透析法による FT₄ 濃度が正常または正常以上を示すのに反し, FT₄I 値は低値を示すことを報告している²⁹). Kaptein らは, この点について, 用いる RIA の種類によっては, 平衡透析法による FT₄ と一致しないものがあるとしている³²). さらに Stockigt らは, Amerlex free T₄ kit を用いた場合, 低 T₄ 値を示す NTI の FT₄I は, 低値を示すことを報告している³³). したがって, 今回の結果に基づいて NTI 群での三者の FT₄ の間接的指標の有用性を比較することは難しい。ただし, NTI では, いずれの指標を用いても, FT₄ との一致度は低く, とくに低 T₄ 血症を示す NTI では, 三者いずれも正常値以下であった。これらを考え合わせると, NTI では, これら三指標の有用性は, 甲状腺疾患におけるほど高いものとは言えないであろう。

最後に Amerlex free T₄ kit および ¹²⁵I-T₄ を提供下さった科研化学株式会社に感謝致します。また各種測定に協力された南良次, 小島孝志 (北海道社会保険中央病院放射線部) および三浦錦一 (同検査部) の諸氏に感謝致します。

文 献

- 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
- Anderson BG: Free thyroxine in serum in relation to thyroid function. *JAMA* **203**: 577, 1968
- 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
- Sawin CT, Chopra D, Albano J, et al: The free triiodothyronine (T₃) index. *Ann Int Med* **88**: 474, 1978
- 今野則道: Free triiodothyronine index について. *日内分泌誌* **50**: 711, 1974
- Burr WA, Ramsden DB, Evans SE, et al: Concentration of thyroxine-binding globulin: value of direct assay. *Brit Med J* **i**: 485, 1977
- 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 radioimmunoassays. *Cli Chim Acta* **87**: 373, 1978
- 今野則道, 今 寛, 萩原康司, 他: 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. *核医学* **17**: 37, 1980
- 中川 毅, 信田憲行, 竹田 寛他: ラジオイムノアッセイによる TBG 測定の臨床的意義. *核医学* **18**: 809, 1981
- Sterling K, Brenner MA: Free thyroxine in human serum: simplified measurement with the aid of magnesium precipitation. *J Clin Invest* **45**: 153, 1966
- Yamamoto T, Doi K, Ichihara K, et al: Reevaluation of measurement of serum free thyroxine by equilibrium dialysis based on computational analysis of the interaction between thyroxine and its binding proteins. *J Clin Endocr Metab* **50**: 882, 1980
- 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
- Ashkar FS, Buehler RJ, Chan T, et al: Radioimmunoassay of free thyroxine with prebound anti-T₄ microcapsules. *J Nucl Med* **20**: 956, 1979
- Chopra IJ, Van Herle AJ, Chua Teco GN, et al: Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses: A comparison of measurements by radioimmunoassay, equilibrium dialysis, and free thyroxine index. *J Clin Endocr Metab* **51**: 135, 1980
- Witherspoon LR, Shuler ST, Garcia MM, et al: An assessment of methods for the estimation of free thyroxine. *J Nucl Med* **21**: 529, 1980
- Mayer MF, McDougall IR: Radioimmunoassay of free thyroxine in serum: comparison with clinical findings and results of conventional thyroid-function tests. *Clin Chem* **26**: 1186, 1980
- 第24回日本内分泌学会甲状腺分科会プログラムおよび抄録集 1981
- Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, et al: Grades of hypothyroidism. *Br Med J* **i**: 657, 1973

- 19) 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. ホと臨床 **21**: 337, 1973
- 20) Marshall JS, Pensky J, Williams S: Studies on human thyroxine-binding globulin V111. Isoelectric focusing evidence for microheterogeneity of thyroxine-binding globulin. Arch Biochem Biophys **156**: 456, 1973
- 21) Gärtner R, Henze T, Horn K, et al: Thyroxine-binding globulin: investigation of microheterogeneity. J Clin Endocr Metab **52**: 657, 1981
- 22) Levy RP, Marshall JS, Velayo NL: Radioimmunoassay of human thyroxine-binding globulin (TBG). J Clin Endocr Metab **32**: 372, 1971
- 23) Chopra IJ, Solomon DH, Ho RS: Competitive ligand-binding assay for measurement of thyroxine-binding globulin (TBG). J Clin Endocr Metab **35**: 565, 1972
- 24) 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
- 25) Woeber KA, Ingbar SH: The contribution of thyroxine-binding prealbumin to the binding of thyroxine in human serum, as assessed by immunoadsorption. J Clin Invest **47**: 1710, 1968
- 26) 西川光重, 稲田満夫, 内藤公一他: 平衡透析後高感度 RIA による血中 Free T₄ 濃度の測定. 核医学 **18**: 1091, 1981 (abstract)
- 27) Midgley JE, Whitworth AS, Wilkins TA: A unique method for the direct RIA of free-T₄, used to measure free-T₄ levels in euthyroid subjects with abnormally high and low TBG. Clin Chem **27**: 1071, 1981 (abstract)
- 28) Burr WA, Evans SE, Lee J et al: The ratio of thyroxine to thyroxine-binding globulin in the assessment of thyroid function. Clin Endocr **11**: 333, 1979
- 29) Chopra IJ, Solomon DH, Hepner GW, et al: Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses. Ann Intern Med **90**: 905, 1979
- 30) Konno N: Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and free thyroid hormone indices in patients with familial thyroxine-binding globulin deficiency. Endocrinol Japon **23**: 313, 1976
- 31) Wood SG, Cyrus J, Samols E: Low T₄ and low FT₄I in seriously ill patients: concise communication. J Nucl Med **21**: 432, 1980
- 32) Kaptein EM, Macintyre SS, Weiner JM, et al: Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness: comparison of eight methods. J Clin Endocr Metab **52**: 1073, 1981
- 33) Stockigt JR, De Garis M, Csicsmann J, et al: Limitations of a new free thyroxine assay (Amerlex free T₄). Clin Endocr **15**: 313, 1981

Summary

Free Thyroxine Index, T₄: TBG Ratio, and T₄: Unbound TBG Ratio: Which is the Best Parameter for Indirect Measurement of Serum Free Thyroxine Concentration?

Norimichi KONNO, Kiyoshi MORIKAWA*, Hiroshi KON, Kohji HAGIWARA,
Hideo TAGUCHI and Yoshio OKITA

Department of Internal Medicine and Radiology, Hokkaido Central Hospital for Social Health Insurance

**1st Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan*

A measurement of free thyroxine index (FT₄I) (T₄ multiplied by T₃ uptake ratio), T₄: thyroxine-binding globulin (TBG) ratio (T₄/TBG) and T₄: unbound TBG ratio (T₄/uTBG) was evaluated for their clinical use as an indirect measure of serum free T₄ (FT₄) concentration. Serum T₄, T₃U (Triosorb-S), TBG (Riagnost TBG, Behringwerke) and FT₄ (Amerlex kit, Amersham-radiochemical center) concentrations and TBG capacity (cellulose acetate electrophoresis) were measured in 62 normal subjects, 18 patients with hyperthyroidism, 19 patients with hypothyroidism including 6 sub-clinical hypothyroidism, 21 patients with treated thyroidal disorders, 19 patients with non-thyroidal illnesses (NTI) and 18 pregnant (3rd trimester). Unbound TBG level was calculated by the equation of $uTBG = (1 - \frac{T_4 \times T_4 \text{ bound to TBG } (\%) }{TBG \text{ capacity}})$.

FT₄ was also measured by equilibrium dialysis method in 43 sera; the correlation coefficient between FT₄ by RIA and equilibrium dialysis was highly significant ($r=0.935$, $p<0.001$). The correlation coefficient (r) between TBG concentration and TBG capacity was 0.766 ($p<0.001$, $n=157$). There was also a highly significant correlation between unbound TBG concentration and reciprocal of T₃U ratio ($r=0.926$, $p<0.001$, $n=157$).

The correlation coefficients of FT₄ (RIA) with FT₄I, T₄/TBG and with T₄/uTBG were all highly

significant ($r=0.89$, 0.87 and 0.86 respectively) when the data from all subjects were analyzed together. However, when the data from each group was analyzed separately, the r was lower in normal subjects ($r=0.50-0.55$), in NTI ($r=0.65-0.81$) and in pregnancy ($r=0.47-0.62$) as compared with that for the thyroidal disorders ($r=0.72-0.92$). The linear regression line between FT₄ and three indirect parameters of FT₄ showed that the line for patients with thyroidal disorders had a steeper slope than that for other groups.

The distribution of FT₄I, T₄/TBG and T₄/uTBG agreed well with FT₄ in thyroidal disorders but not in NTI. In pregnancy where FT₄ concentration was all within the normal range, FT₄I agreed well with FT₄, while T₄/TBG and T₄/uTBG gave lower values than the normal ranges.

These results indicate that a) FT₄I, T₄/TBG and T₄/uTBG are similar in their ability to distinguish between hyperthyroid, normal and hypothyroid persons. b) FT₄I is superior to T₄/TBG and T₄/uTBG as an indirect measure of FT₄ in the persons with high TBG concentration. c) In NTI, these parameters are less useful for assessing the FT₄ concentration indirectly.

Key words: free T₄, free T₄ index, T₄: TBG ratio, T₄: unbound TBG ratio, thyroid status, diagnostic aids.