

Effective Thyroxine Ratio(E.T.R)의 診斷的 價値*

서울大學校 醫科大學 內科學教室

李明哲 · 崔成在 · 盧興圭 · 李弘揆 · 高昌舜 · 李文鎬

=Abstract=

Diagnostic Evaluation of Effective Thyroxine Ratio

Myung Chul Lee, M.D., Sung Jae Choi, M.D., Heung Kyu Ro, M.D.,
Hong Kyu Lee, M.D., Chang-Soon Koh, M.D. and Munho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

The purpose of the present study is to evaluate the diagnostic value of the ETR test as compared to other thyroid function tests in normal persons, patients with thyroid disorders and patients with alterations of thyroxine-binding proteins.

The ETR values were obtained from 35 cases as normal control, 63 hyperthyroid patients, 56 euthyroid patients, 23 hypothyroid patients, 10 pregnant women, 5 women taking oral contraceptive medication, 8 liver cirrhosis patients and 4 nephrotic syndrome patients.

The results obtained were as follows.

1. The mean value of ETR obtained from the normal controls was 0.99 ± 0.06 .
2. The mean ETR values of various thyroid states were 1.25 ± 0.16 in hyperthyroidism, 0.99 ± 0.08 in euthyroidism and 0.82 ± 0.05 in hypothyroidism and significant difference was found between these groups.
3. Seven out of 63 hyperthyroid patients(11.1%) and 2 out of 23 hypothyroid patients(8.7%) had ETR values within normal range and among the 56 euthyroid patients 6 (10.7%) had ETR values outside normal range, so the diagnostic compatibility of ETR was 89.4% in thyroid diseases.
4. Even though the ETR value was well correlated with ^{131}I -thyroid uptake rate, serum T_3 resin uptake rate and serum T_4 , a high positive correlation was found ($r=0.79$) between ETR and T_7 .
5. The mean ETR values from patients with alteration in TBG binding capacity were 0.99 ± 0.05 in pregnant women, 0.98 ± 0.04 in women with oral contraceptive medication, 1.04 ± 0.09 in liver cirrhosis patients and 0.94 ± 0.02 in nephrotic syndrome patients and most of them (85.2%) had ETR values within normal range.

Our results, therefore, suggests that the ETR estimation does offer the simplest and most reliable single procedure for the screening and diagnosis of various thyroid diseases as a indirect indicator of serum-free thyroxine concentration without essential influence of changes in the thyroxine-binding proteins in serum.

* 本 論文의 要旨는 第27次 大韓內科學會 學術大會에서 發表하였음.

本 研究는 1975年度 서울大學校 醫科大學 附屬病院 臨床研究費로 이루어진 것임.

緒 論

甲狀腺機能을 알아내기 위하여는 종래 여러 가지 間接的인 體外機能檢査法들이 알려져 있다.

1960年 Ekins¹⁾가 最初로 競合的 蛋白質結合能(competitive protein binding analysis)을 利用하여 血中全 thyroxine(T_4)值을 測定한 以後, 血中 T_4 值測定은 甲狀腺機能狀態를 評價하는데 正確하고 좋은 檢査法이라는 많은 報告²⁻⁴⁾가 있었고 臨床的 利用度가 크게 增加하였다. 그러나 甲狀腺機能이 正常이면서도 血中 thyroxine 結合蛋白質 特히 TBG(thyroxine binding globulin) 濃度의 變化에 따라 血中 T_4 值도 比例하여 變化하므로 TBG의 增加 및 減少에 따라 甲狀腺機能 亢進 또는 低下症으로 誤診할 수도 있다.

따라서 甲狀腺機能狀態를 反映하는 指標로서는, TBG에 影響을 받지 않는 血中遊離 T_4 值을 測定하는 것이 가장 理想的이겠으나, 실제 血中遊離 T_4 值을 直接 測定하는 것은 dialysis(透析) 및 ultrafiltration 技術이 要하며 매우 複雜하고 어려우며 時間이 걸리므로 日常 甲狀腺機能檢査法으로서의 臨床的 利用度는 극히 制限되어 있다.^{5,10,11)}

그러므로 이런 檢査上 오류를 적게하기 爲하여 1965年 Clark와 Horn^{12,13)}은 遊離 T_4 係數(free T_4 index, FT_4 혹은 T_7 值)를 使用하게 되었는데 이것은 血中 T_4 值과 T_3 resin 攝取率의 算術的 相乘積으로 求한다. 이는 結合蛋白質의 異常을 矯正할 수 있고, 또한 이 係數는 血中遊離 T_4 值을 比例的으로 反映하여 甲狀腺機能狀態의 正確한 指標가 됨이 밝혀졌다.^{14,15)} 그러나 遊離 T_4 係數도 역시 間接的인 測定方法이며 血中 T_4 值과 T_3 resin 攝取率의 두가지 檢査를 하여야 한다는 複雜性을 지니고 있다.

最近에 Mincey 등과 Thorson 등^{16,17)}이 甲狀腺機能狀態를 推定하기 爲하여 T_4 의 競合的 蛋白質結合能和 T_3 resin 攝取率의 原理를 同時에 單一操作에 依해 遊離 T_4 係數와 같은 結果를 얻을 수 있는 檢査法으로써 effective throxine ratio(ETR)를 開發하게 되었다.

著者들은 各種 甲狀腺疾患, 妊娠婦, 避妊劑 投與 患者 肝硬化症 및 腎微候群患者에서 ETR을 測定하여 ETR의 診斷的 價値를 觀察하고 ¹³¹I 甲狀腺攝取率, T_3 resin 攝取率, 血中 T_4 值 및 T_7 值을 測定하여 各各을 比較觀察하여 所期의 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

對象 및 方法

對 象

檢査對象은 1974年 1月부터 1975年 5月까지 서울大 學校 醫科大學 附屬病院 內科 同位元素診療室을 찾아 온 各種 甲狀腺疾患患者 142例, 妊娠婦 10例, 經口避妊劑服用中 患者 5例, 肝硬化症 患者 8例, 腎微候群 患者 4例 및 正常對照群 35例 總204例를 對象으로 하였다. 이들은 各各 effective thyroxine ratio(ETR)를 測定하였고, 各 理學的 所見을 觀察하여 甲狀腺疾患의 診斷에 必要한 ¹³¹I 甲狀腺攝取率, T_3 resin 攝取率, 血中 T_4 值 T_7 值 및 TSH 放射免疫測定等을 檢査하였으며 各疾患別 分類는 다음과 같다.

1. 正常對照群: 理學的 所見 및 甲狀腺機能檢査上 正常인 18歲에서 36歲까지의 成人 35名을 對象으로 하였다.

2. 各種 甲狀腺疾患群: 臨床所見이나 各種甲狀腺機能檢査上 確診된 甲狀腺機能亢進症群 63例, 正常甲狀腺機能群 56例 및 甲狀腺機能低下症群 23例를 對象으로 하였다.

3. 其他 疾患群: 甲狀腺疾患의 症狀이 없고 血液 및 生化學檢査上 他臟器의 機能이 正常이라고 判明된 妊娠婦 10例, 經口避妊劑(estrogen)服用中인 患者 5例, 肝硬化症 患者 8例 및 腎微候群 患者 4例를 對象으로 하였다.

ETR 檢査方法

患者 被檢血清內 蛋白質을 alcohol로 變性시켜 T_4 를 分離시켜 放射性 T_4 로 標識된 reference TBG의 緩衝溶液이 들은 試驗管에 競合的 蛋白質結合能을 利用하여 反應시키고, 여기에 患者血清(TBG)을 添加하면 置換된 放射性 T_4 는 TBG中 結合안된 部位에 結合하며 遊離狀態의 放射性 T_4 는 ion 交換樹脂等으로 除去시킨다. 따라서 反應界 溶液에 남아 있는 放射性 T_4 는 患者의 T_4 濃度와 TBG結合能을 모두 反映하게 된다.

ETR 檢査는 Mallinckrodt社에서 製作된 Res-O-Mat ETR Kit를 室溫에서 利用하였고 方法은 下記의 順으로 하였으며, 同時에 標準血清으로도 同一方法으로 測定 하였다.

1. 遠心分離가 可能한 試驗管에 2ml의 抽出 alcohol을 넣고 pipet를 使用하며 1ml의 血清을 加하고,

2. 約 0.1 ml의 血清을 6.에서 使用하도록 plastic serum cup에 加한다.

3. 1에서의 血清 alcohol을 vortex-type mixer에서

約15抄間 混合시킨 후

4. 이 混合物를 凝集된 蛋白質이 試驗管下部에 沈澱 될때까지 2,500 rpm 으로 5分間 遠沈시키고

5. 0.3 ml 의 上層液을 標識된 Res-O-Mat ETR 溶液 試驗管에 加한다.

6. Forceps 으로 plastic serum cup 에 血清 micropipet 를 45° 以下の 角度로 두면서 micropipet 에 血清을 完全히 채우고, 이 micropipet 를 0.3 ml 上層液을 지닌 Res-O-Mat ETR 溶液에 加한다.

7. Forceps 로 Res-O-Mat strip 을 溶液試驗管에 加하고

8. 完全混合시키기 爲하여 試驗管을 [回轉器에 두고 12~14 rpm 으로 1時間동안 回轉시킨후

9. Forceps 으로 Res-O-Mat strip 을 주의하면서 除去시켜 버리고

10. 試驗管에 남은 溶液의 放射能을 測定한다.

11. 標準血清도 上記方法과 같이 處理하여 放射能을 測定하고 다음 公式을 利用하여 ETR 을 算出한다.

Effective thyroxine ratio (ETR)

$$= \frac{\text{標準血清放射能(cpm)}}{\text{患者血清放射能(cpm)}}$$

其他 甲狀腺機能檢査 方法

1. T₃ resin 攝取率, 血中 T₄ 值 및 遊離 T₄ 係數(free T₄ index, T₇ 值) : T₃ resin 攝取率의 測定은 Abbott 社에서 製作考按된 Triosorb-125 T₃ diagnostic kit 를 使用하였으며(正常值 : 23~32%), 血中 T₄ 值는 역시 Abbott 社에서 製作된 Tetrasorb-125 T₄ diagnostic kit 를 使用하였다.(正常值 6~13 μg/dl) 그리고 T₇ 值는 上記에서 얻어진 T₄ 值와 T₃ resin 攝取率의 相乘積으로 하였다(正常值 : 1.5~4.2).

2. 血中 TSH radioimmunoassay: TSH 의 放射免疫測定은 本敎室 同位元素室에서 發表한 方法으로¹⁸⁾ 美國 NIAMD 에서 供給된 抗-h-TSH 抗體와 h-TSH 및 HTSA(human thyroxine standard-A)를 利用하여 chloramine T 法에 따라 標識한 ¹²⁵I-h-TSH 를 利用하여 測定하였으며 正常韓國人 TSH 值는 2.5~6 μU/ml 이었다.

成 績

正常對照群, 各種 甲狀腺疾患, 妊娠婦, 經口避妊劑服用患者, 肝硬化症 및 腎徵候群 患者를 對象으로 ETR 을 測定하여 ¹³¹I-甲狀腺攝取率, T₃ resin 攝取率, 血中 T₄, T₇ 值 및 TSH 와 比較觀察하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

Table 1. Numbers and ETR values in 204 different patient categories

Patient Category	No.	ETR (Mean±S.D.)	Range
Normal control	35	0.99±0.06	0.86~1.13
Hyperthyroid	63	1.25±0.16	1.01~1.89
Euthyroid	56	0.99±0.08	0.86~1.16
Hypothyroid	23	0.82±0.05	0.73~0.90
Pregnancy	10	0.99±0.05	0.91~1.05
Estragen	5	0.98±0.04	0.96~1.01
Liver cirrhosis	8	1.04±0.09	0.92~1.16
Nephrotic syndrome	4	0.94±0.02	0.85~1.02

(204)

正常對照群, 各種甲狀腺疾患 및 TBG 에 影響을 미치는 疾患에서의 ETR 值

(第1表 및 第1圖)

1) 35例의 正常對照群에서 ETR 은 0.99±0.06(0.86~1.13)이었으며 95% confidence limit 는 0.87~1.11 이었다.

2) 各種 甲狀腺疾患群에서의 ETR 은 第1表 및 第1圖와 같다.

63例의 甲狀腺機能亢進症群에서는 ETR 이 1.25±0.16이었으며 이중 7例만이 正常範圍內에 屬하였고, 正常甲狀腺機能群 56例에서는 0.99±0.08로써 이중 4例는 正常範圍以上, 2例는 正常範圍以下에 屬하였다. 한편 23例의 甲狀腺機能低下症患者에서의 ETR 은 0.82±0.05였고 2例만 除外한 全例에서 正常範圍以下에 들었다.

3) 妊娠婦 10例, 經口避妊劑服用中 患者 5例, 肝硬化症 患者 8例 및 腎徵候群 患者 4例에서의 ETR 은 各各 0.99±0.05, 0.98±0.04, 1.04±0.09 및 0.94±0.02였으며 正常對照群과 有意한 差異가 없는 類似值를 얻었으며 3例의 肝硬化症患者와 1例의 腎徵候群患者를 除外한 全例에서 正常範圍에 屬하였다.

其他 甲狀腺機能檢査 結果 및 ETR 과의 相關關係

各種 甲狀腺疾患, 妊娠婦, 經口避妊劑服用中患者, 肝硬化病 및 腎徵候群 患者에서의 各種 甲狀腺機能檢査 成績은 第2表와 같다.

甲狀腺機能亢進症群에서는 各種 甲狀腺機能檢査 成績이 比較的 優秀하였다.

T₃ resin 攝取率은 正常甲狀腺機能群에서 56例中 14例(25%)에서 正常範圍밖이었고 23例의 甲狀腺機能低下症群에서는 10例가 正常範圍以上으로 診斷의 信賴度가 적었다.

한편 TSH 值는 正常과 機能亢進症群에서는 有意한

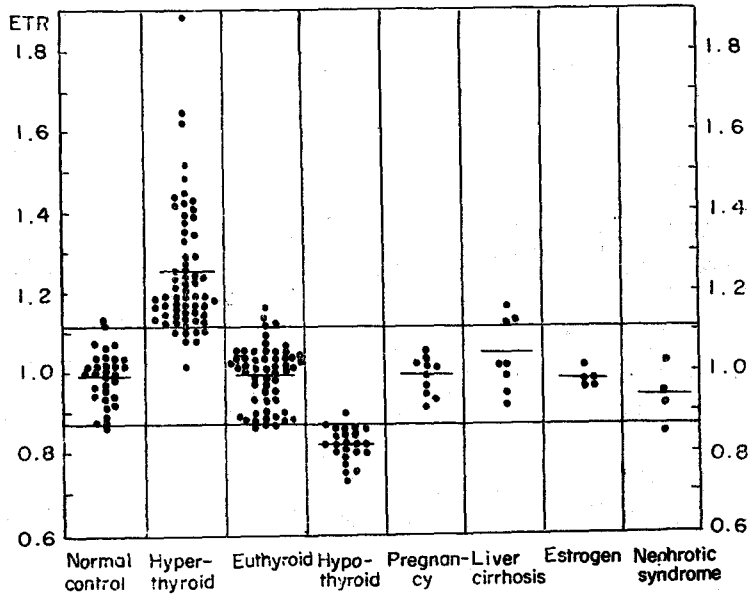


Fig.1. ETR values determined in different patient categories.

差異가 없었으나(各各 $2.7 \pm 1.6 \mu\text{U/ml}$ 및 $3.5 \pm 2.3 \mu\text{U/ml}$) 甲狀腺機能低下症群에서는 $68.9 \pm 58.3 \mu\text{U/ml}$ 로써 TSH 增加가 顯著하였다.

妊娠婦 및 經口避妊劑服用中患者에서의 甲狀腺機能檢査 結果를 보면 第2表에서 볼 수 있듯이, T_3 resin 攝取率은 各各 $25.7 \pm 3.2\%$ 및 $21.9 \pm 2.3\%$ 로 正常 甲狀腺機能群에 比하여 낮아져 있으며 兩者間에 統計的으로 有意한 差異가 있었다($p < 0.01$). 그리고 血中 T_4 値는 各各 $11.5 \pm 1.2 \mu\text{g/dl}$ 및 $13.3 \pm 0.9 \mu\text{g/dl}$ 로 正常 甲狀腺機能群에 比해 上昇되어 있으며 兩者間에 有意한 差異가 있었다($p < 0.01$).

腎微候群과 肝硬化症 患者에서의 T_3 resin 攝取率을 보면 各各 $31.0 \pm 4.7\%$ 와 $39.2 \pm 6.9\%$ 로써 모두 正常 甲狀腺機能群에 比해 뚜렷한 增加를 보였으며, 反面 T_4 値는 各各 $6.7 \pm 1.9 \mu\text{g/dl}$ 와 $4.9 \pm 1.5 \mu\text{g/dl}$ 로써 正常 甲狀腺機能群에 比해 顯著한 減少를 볼 수 있었다.

그러나 妊娠婦, 經口避妊劑服用中患者, 肝硬化症 및 腎微候群 患者의 T_7 値는 各各 2.9 ± 0.5 , 2.8 ± 0.01 , 1.9 ± 0.6 및 2.1 ± 0.7 로써 모두 正常 甲狀腺機能群의 T_7 値에 比해 差異가 없었다

各種 甲狀腺疾患에서 ETR 과 各種 甲狀腺檢能檢査와 의 相關關係를 보면 第2圖, 第3圖, 第4圖, 第5圖

Table 2. Values of ETR and other thyroid function studies in different patient categories

Patient Category	No.	RAIU(%)	T_3 RU(%)	T_4 ($\mu\text{g/dl}$)	T_7	TSH ($\mu\text{U/ml}$)	ETR
Hyperthyroid	63	67.0 ± 12.6	44.5 ± 8.2	17.7 ± 5.6	8.2 ± 3.4	2.7 ± 1.6	1.25 ± 0.16
Euthyroid	56	33.7 ± 8.3	29.7 ± 5.1	9.1 ± 2.7	2.7 ± 1.0	3.5 ± 2.3	0.99 ± 0.08
Hypothyroid	23	12.7 ± 8.1	24.1 ± 3.1	4.7 ± 2.9	1.2 ± 0.7	68.9 ± 58.3	0.82 ± 0.05
Pregnancy	10		25.7 ± 3.2	11.5 ± 1.2	2.9 ± 0.5		0.99 ± 0.05
Estrogen	5		21.9 ± 2.3	13.3 ± 0.9	2.8 ± 0.01		0.98 ± 0.04
Liver cirrhosis	8		39.3 ± 6.9	4.9 ± 1.5	1.9 ± 0.6		1.04 ± 0.09
Nephrotic syndrome	4		31.0 ± 4.7	6.7 ± 1.9	2.1 ± 0.7		0.94 ± 0.02

RAIU: Radioactive iodine uptake

T_3 RU: T_3 resin uptake

(Mean \pm S.D)

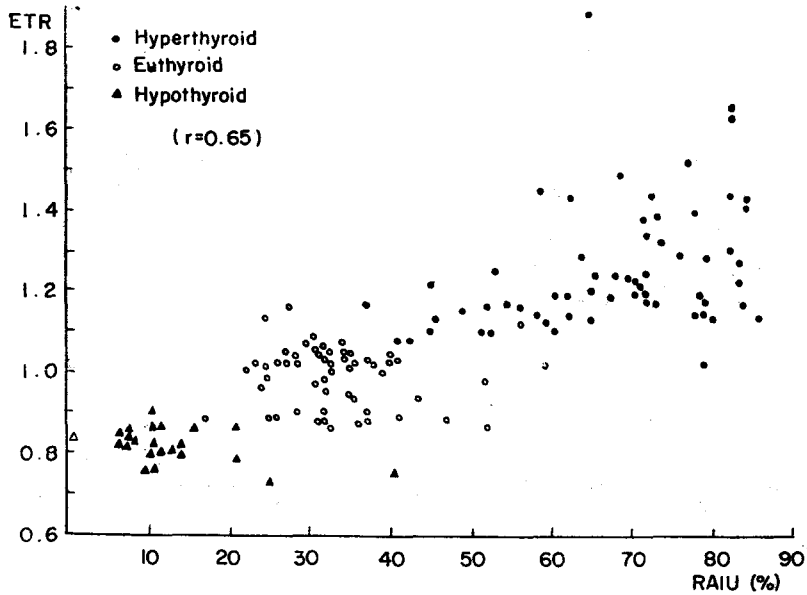


Fig. 2. Correlation between ETR and 24 hours radioactive iodine uptake (RAIU)

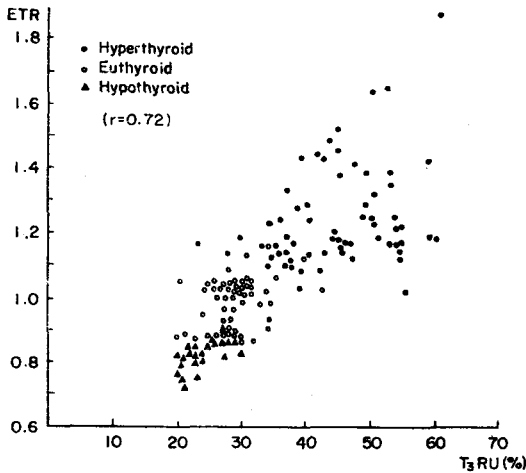


Fig. 3 Correlation between ETR and T₃ resin uptake(T₃RU).

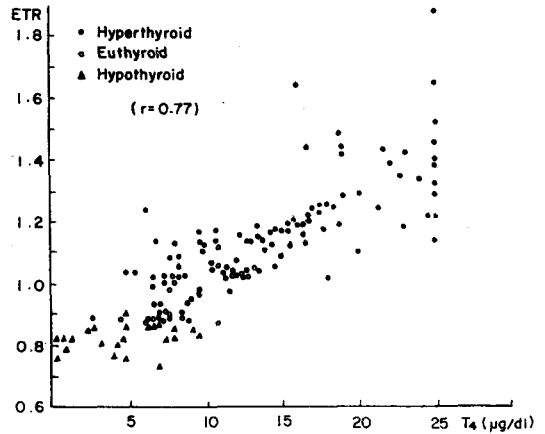


Fig. 4. Correlation between ETR and serum T₄ levels.

및 第 6 圖에서 보는 바와 같다.

먼저 ETR 과 24時間 ¹³¹I-甲狀腺攝取率間의 相關關係는 第 2 圖와 같으며 兩者間에 有意한 相關關係를 보여 주었다($r=0.65$).

ETR 과 T₃ resin 攝取率間의 相關關係는 第 3 圖와 같고 역시 有意한 相關關係이었으며 ($r=0.72$), ETR 과 血中 T₄值間의 相關關係도 $r=0.77$ 로써 統計學的으로 有意하였다(第 4 圖).

ETR 과 T₇值間의 相關關係는 $r=0.79$ 로써(第 5 圖) 各種 甲狀腺機能檢査中 제일 좋은 相關關係를 보여 줄을 알 수 있었다. ETR 과 TSH 值와의 關係는 第 6 圖에서 보는 바와 같다.

ETR 과 各種 甲狀腺機能檢査의 診斷的 信賴度와의 比較

各種 甲狀腺機能檢査間의 診斷的 信賴度를 比較해보면 第 3 表와 같다. 142例의 各種 甲狀腺患者에서의 T₃

resin 攝取率, 血中 T_4 值 및 T_7 值의 信賴度는 各各 81.0%(115/142), 81.7%(116/142) 및 85.2%(121/142) 인 反面, ETR 은 89.4%(127/142)로써 ETR 이 가장 正確性 있는 檢査法임을 알았다. 그리고 各種 甲狀腺 機能別의 ETR 正確度는 大差없었음을 알 수 있다.

著者들은 또한 많은 例의 甲狀腺疾患患者에서, 治療 經過中 ETR 의 變化를 其他 甲狀腺機能檢査와 比較觀察한 結果 ETR 은 治療의 反應에 따라 比較的 正確히 變化하여 甲狀腺機能狀態의 評價에 좋은 指針이 됨을 經驗하였다.

考 按

甲狀腺 hormone 은 血清內를 循環하는 3種의 蛋白

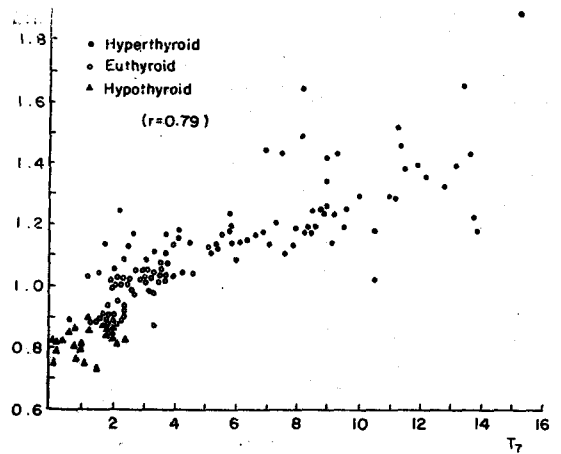


Fig. 5. Correlation between ETR and T_7 values.

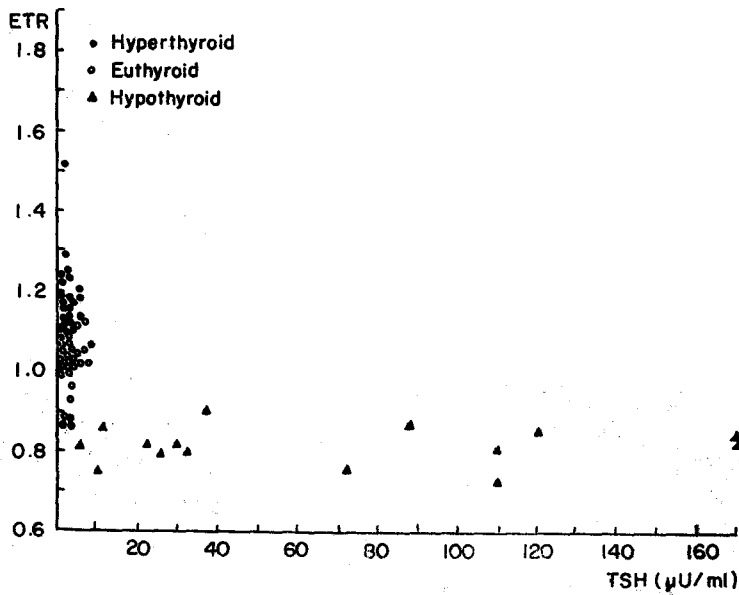


Fig. 6. Correlation between ETR and serum TSH level.

Table 3. Comparison of reliability of thyroid function tests in the diagnosis of thyroid disease

Thyroid Status	No.	T_3 RU		T_4		T_7		ETR	
		Correct	Incorrect	Correct	Incorrect	Correct	Incorrect	Correct	Incorrect
Hyperthyroid	63	60	3	54	9	56	7	56	7
Euthyroid	56	42	14	48	8	49	7	50	6
Hypothyroid	23	13	10	14	9	16	7	21	2
Total	142	115	27	116	26	121	21	127	15
Reliability (%)		81.0%		81.7%		85.2%		89.4%	

質과 결합하고 있는 바, hormone의 약 75~80%는 TBG(Thyroxine binding globulin)와, 약 15%는 TBPA(Thyroxine binding prealbumin)와 그리고 나머지 10%는 albumin과 결합하고 있어 TBG가 생리의므로 T_4 와 T_3 의 血中濃度を決定하는 중요한役割을 하고 있다는 것은 잘 알려져 있다.^{18,19)} 그리고 Robbins等²⁰⁾에 의하여 蛋白에 결합된 thyroxine과 遊離 thyroxine과의 關係, 即 TBG, albumin, TBPA에 결합되는 thyroxine量은 蛋白의 濃度, 結合하는 親和力 및 thyroxine濃도에 의하여 影響을 받는다는 것이 밝혀졌다.

正常甲狀腺機能狀態를 알 수 있는 가장 좋은 指標은 全甲狀腺 hormone이 아니라 遊離形態의 hormone으로써, 이것이 아마도 視床上部—腦下垂體系에서 feedback으로 調節作用을 하고 있는 것 같다. 正常狀態에서는 TBG結合部位의 거의 $\frac{2}{3}$ 가 T_4 나 T_3 로 結合되지 않는 部位이며, TBG濃度와 結合안된 部位의 數 및 比는 比例하여 變化된다.²¹⁾ TBG가 增加하는 境遇, 一時的으로 甲狀腺 hormone生産은 增加하는 反面, 絶對的 遊離 hormone濃도가 正常值가 될때까지 代謝排出率은 一時的으로 低下되게 된다.

TBG를 增加시키는 代表的인 例를 들면 妊娠, estrogen 또는 經口避妊劑投與時, 急性肝炎等⁴⁻⁶⁾이고 TBG를 減少시키는 境遇는 androgen投與時, 腎徵候群 또는 심한 肝硬化症^{7,9)}이며, Dilantin²²⁾이나 Salicylate²³⁾ 등의 藥物治療時는 甲狀腺 hormone이 TBG에 結合하는 것을 防害하여 T_4 나 T_3 測定時 低下된다는 것이 알려졌다. 따라서 遊離 hormone濃度を 直接測定하는 것이 甲狀腺機能狀態를 評價하는데 가장 理想的이었으나, 遊離 T_4 는 全 T_4 의 약 0.03%로써 極少量이며 또 測定方法이 複雜하고 費用도 많이 들어 測定上의 問題點이 많다.

臨床的으로 흔히 사용되는 甲狀腺機能檢査法으로써 T_3 攝取率²⁴⁾이 있는데, 이것은 血清 蛋白質 특히 TBG가 結合안된 部位에 標識된 T_3 를 結合시키는 能力을 測定하는 것이므로 原理的으로 結合안된 部位를 意味한다. 原來 이 檢査法은 1957年 Hamolsby等²⁴⁾이 血清과 赤血球에 對한 標識된 T_3 의 分布度로서 測定하였던바(T_3 赤血球攝取率), 血中酸度, 赤血球溶積(Hematocrit) 또는 操作中 正確도가 影響을 받는다는 短點으로 1958年 Mitchell²⁵⁾ 1965년에는 Herbert等²⁶⁾이 結合物으로써 赤血球대신 各各 ion交換 resin 및 charcoal을 開發하여 T_3 攝取率에 利用하게 되었다. 이미 本教室에서도 T_3 攝取率의 信賴度를 報告하였으나²⁷⁾ Murray等²⁸⁾은

各種 甲狀腺疾患에서의 信賴도가 73.5%라고 하였으며 Mitchell等²⁹⁾은 T_3 攝取率은 甲狀腺機能低下症에서 45%가 正常範圍에 屬하여 兩者間에 重疊되는 境遇가 많았다고 報告하였다. 著者들의 成績을 보면 甲狀腺機能亢進症에서는 44.5±8.2%, 正常甲狀腺機能群에서는 29.7±5.1% 그리고 甲狀腺機能低下症에서는 24.1±3.1%로써, 三者間의 有意한 差異가 있었으며 信賴도는 81.0%이었으나, 甲狀腺機能亢進症에서는 60例中 3例가 正常範圍에 屬한 反面 甲狀腺機能低下症에서는 13例中 10例가 正常範圍에 들어 後者間에는 診斷的 正確도가 적음을 알았다.

血中 T_4 測定은 1960年 Ekins¹⁾가 saturation analysis를 利用하여 定量한 以後 1964年 Murphy等²⁾에 의하여 비슷한 原理인 競合의 蛋白質結合能을 利用하여 全血中 T_4 值를 測定하는 簡便한 方法을 開發하여 甲狀腺機能檢査法으로 臨床에 널리 使用한 結果, TBG變化가 없는 境遇, 甲狀腺機能狀態를 잘 反映한다는 것이 알려졌다. 著者들의 成績은 甲狀腺機能亢進症에서 17.7±5.6μg/dl, 正常甲狀腺機能群에서 9.1±2.7μg/dl, 그리고 甲狀腺機能低下症에서는 4.7±2.9μg/dl로써 信賴도가 81.7%로써 T_3 resin攝取率에 비해 약간 正確도가 좋았다.

以上の T_3 resin攝取率과 全血中 T_4 值는 甲狀腺機能狀態를 比較的 잘 反映하나, TBG를 變化시키는 上記의 非甲狀腺疾患에서는 올바른 機能狀態를 알 수 없으므로 TBG變化에 影響을 안받고 血中遊離 T_4 濃度の 指標가 될 수 있는 것으로 T_7 值(遊離 T_4 係數)가 있겠다. Ingbar等³⁰⁾이 報告했듯이 T_7 值는 遊離 T_4 值와 密接한 關係가 있으며 著者들의 結果에서도 볼 수 있듯이(第2表) 甲狀腺機能亢進症에서 8.2±3.4, 正常甲狀腺機能群 2.7±1.0, 그리고 甲狀腺機能低下症에서 1.2±0.7로써 三者間에 有意한 差異가 있으며 信賴도도 높아 85.2%이었다. 또한 TBG變化를 일으키는 非甲狀腺疾患인 妊娠婦, 經口避妊劑服用患者, 肝硬化症 및 腎徵候群에서 T_7 值가 各各 2.9±0.5, 2.8±0.01, 1.9±0.6 및 2.1±0.7로써 大部分이 正常範圍에 들어 TBG에 影響을 안받음을 알았다.

著者들이 35名의 正常人에서 얻은 ETR 正常值는 0.87~1.11(Mean±2.S.D)로써 Mincey¹⁷⁾ 등의 0.87~1.12, Thorson等³⁰⁾의 0.87~1.12 및 製作會社에서 引用한 0.86~1.13과 거의 비슷한 類似值를 얻었다.

Thorson等³⁰⁾은 1972년에 410例의 各種 甲狀腺疾患患者에서 ETR의 診斷的價値를 其他甲狀腺機能檢査와 比較觀察한 結果, ETR의 診斷的 正確도는 99%였고

遊離 T_4 係數는 98%였다고 報告하였다. 그러나 診斷的 價値의 基準을 主觀的인 臨床診斷에 一致하는 百分率 (percent)로 求하였기 때문에 他著者들의 正確度보다 훨씬 높았다. 著者들이 얻은 ETR의 診斷的 價値는 89.4%로써 Thorson 等보다 낮으나 優秀한 成績을 얻었다. Mincey 等(1972年)¹⁷⁾은 ETR과 遊離 T_4 係數 및 遊離 T_4 濃度와는 $r=0.98$ 로써 거의 直線的인 相關關係가 있다고 報告하므로써 ETR은 遊離 T_4 值를 反映하는 좋은 檢査法임을 確信하였으며 뒤이어 Rudorff 等²¹⁾도 ETR과 遊離 T_4 濃度는 $r=0.91$ 로써 역시 直線的인 相關關係가 있다고 報告하였다.

Wellby 等²²⁾은 1973년에 28例의 正常甲狀腺機能群, 21例의 甲狀腺機能低下症群 그리고 27例의 甲狀腺機能亢進症群에서 ETR과 遊離 T_4 係數와의 相關關係를 觀察하였든바 各各의 甲狀腺機能群에서의 相關係數는 0.37, 0.85, 및 0.83으로써 甲狀腺機能低下症 및 甲狀腺機能亢進症群에는 統計學的인 有意한 相關關係가 있었다고 하였다. 著者들이 ETR과 T_4 值를 比較한 結果 相關係數는 $r=0.79$ 로써 Thorson 等²⁰⁾의 0.98보다는 뒤떨어지나, 其他 甲狀腺機能檢査와의 相關關係에 비해 가장 좋은 相關關係를 보여주었다(第5圖). 또한 第3表에서 보듯이 T_4 值는 121例中 21例에서 機能範圍以外에 屬하였으나 ETR은 15例에서 機能範圍에 屬하여 ETR이 T_4 值보다 더 正確하였음을 알 수 있다.

TBG의 變化를 일으키는 代表的인 例인 妊娠婦, 經口避妊劑服用患者, 肝硬化症患者 및 腎微候群에서, T_3 resin 攝取率 및 T_4 值는 正常範圍에 比하여 큰 變化를 하나(第2表), T_4 值는 全27例中 3例, ETR은 27例中 4例에서 正常範圍外에 屬하여 여러 著者들의 報告와 같이 ETR은 TBG變動에 影響을 받지 않아, TBG變化를 일으키는 狀態에 있는 患者에서 甲狀腺機能狀態를 올바르게 評價할 수 있는 좋은 檢査法임을 證明하였다.

妊娠中에서는 正常胎盤에서 甲狀腺을 刺戟하는 peptide인 human chorionic thyrotrophin이 나온다고 알려져 있으며²³⁾ ^{131}I 甲狀腺攝取率, 甲狀腺沃素排出率 TBG 等의 增加 및 T_3 , T_4 增加는 보통 妊娠 1個月에서 시작되어 分娩後 6週內에 正常範圍가 된다. 妊娠中에 T_4 가 增加하는 것은 TBG增加에 起因하나 TBG增加가, 直接 代謝作用에 關與하는 甲狀腺 hormone 量에 影響을 미치지지는 不分明하다. 理論的으로 TBG에 結合하는 T_4 가 增加할 경우에 T_4 代謝率이나 代謝活性型인 遊離 T_4 值가 減少하게 되어 均衡을 일으킬 것이라고 생각되나 실제 Dowling²⁴⁾ 等은 全 T_4 濃度가 增加함에 따라 甲狀腺 hormone 代謝絕對率은 變化하지 않

는다고 밝혀내었다. Kolendorf 等²⁵⁾은 妊娠婦에서 ETR을 測定한 結果 妊娠 初期와 末期에서 ETR의 差異는 없었으며, 또한 TBG와 甲狀腺 hormone 間의 反應에 影響을 줄 수 있는 藥劑인 Diphenylhydantoin, phenylbutazone, sulphamethiazole 및 Acetylsalicylic acid 等を 投與한 후 ETR의 變化를 觀察한 結果 여기서도 거의 ETR은 影響을 안받음을 알았다.

Murray 等²⁶⁾은 血中 T_4 值 單獨測定이 必要한 境遇에도 ETR이 有用하다는 흥미 있는 事實을 報告하였다. 即 T_4 治療도 甲狀腺機能이 正常인 患者에서 ETR이 正常範圍의 上限 또는 약간 增加되어 있음을 觀察하였으며 또한 TSH 刺戟檢査時에 血中 T_4 值 및 ^{131}I 甲狀腺攝取率이 增加하는 것과 같이 ETR도 비슷하게 增加한다고 報告하였다. 그러나 反對로 liothyronine으로 抑制檢査를 한 境遇에는 血中 T_4 值와 ETR減少는 甲狀腺 ^{131}I 攝取率만큼 뚜렷하지 않았다. 著者들은 많은 例의 甲狀腺疾患患者에서 放射性同位元素投與, 抗甲狀腺劑治療, 甲狀腺 hormone 投與 및 抗甲狀腺劑中斷에 의한 甲狀腺機能狀態에 따른 其他甲狀腺機能檢査와 ETR의 變化를 觀察한 바 ETR이 反復檢査로 甲狀腺機能變化를 評價하는데 有用한 指標가 됨을 經驗하였다.

以上の 結果 및 考按에서 著者는 ETR이 簡便하고 빠른 時間內에 利用할 수 있고 遊離 T_4 值를 反映하는 指標가 될 수 있는 單一檢査法으로써 各種 甲狀腺機能 診斷 및 screening에 有用하고 正確하며 특히 TBG를 變化시키는 各種 狀態에서 甲狀腺機能을 正確하게 評價할 수 있는 理想的인 檢査法임을 알았다.

結 論

著者等은 各種 甲狀腺疾患 및 TBG變化를 일으키는 各種 非甲狀腺疾患에서 ETR을 測定하여 그 診斷的 價値를 보고자, 1974年 1월부터 1975年 5월까지 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 來訪한 正常對照群 35例, 甲狀腺機能亢進症 63例, 正常甲狀腺機能群 56例, 甲狀腺機能低下症 23例 妊娠婦 10例, 經口避妊劑服用中患者 5例, 肝硬化症患者 8例 및 腎微候群患者 4例를 對象으로 ETR을 測定하였고, 이의 診斷的 價値를 觀察하기 위하여 各 甲狀腺機能檢査와 比較觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 正常對照群에서 ETR은 0.99 ± 0.06 으로써 正常範圍는 0.87~1.11이었다.

2. 各種 甲狀腺疾患別 ETR은 甲狀腺機能亢進症에

서 1.25 ± 0.16 , 正常甲狀腺機能群에서 0.99 ± 0.08 , 그리고 甲狀腺機能低下症에서는 0.82 ± 0.05 로써 甲狀腺機能別 ETR은 有意한 差異를 볼 수 있었다.

3. 甲狀腺機能亢進症에서는 63例中 7例(11.1%), 甲狀腺機能低下症에서는 23例中 2例(8.7%)만이 ETR이 正常範圍에 屬하였으며 正常甲狀腺機能群에서는 56例中 6例(10.7%)가 正常範圍外에 屬하여, 甲狀腺疾患에서의 ETR의 診斷的價値는 全體의으로 89.4%이었다.

4. ETR은 ^{131}I 甲狀腺攝取率, 血中 T_4 值 및 T_3 resin 攝取率과도 좋은 相關關係를 보이니 특히 T_4 值와는 $r=0.79$ 로써 가장 좋은 相關關係를 보여주었다.

5. 妊娠婦, 經口避妊劑服用中患者, 肝硬化症 및 腎徵候群에서의 ETR은 各各 0.99 ± 0.05 , 0.98 ± 0.04 , 1.04 ± 0.09 및 0.94 ± 0.02 로써 대부분(85.2%) 正常範圍이며 TBG變化에 影響을 받지 않음을 알았다.

以上の 結果에서 ETR은 簡便하고 遊離 T_4 係數가 될 수 있는 單一檢査法으로써 各種甲狀腺疾患 및 TBG가 變化하는 各種狀態에서, 甲狀腺機能을 正確하게 評價할 수 있고 screening에도 有用한 理想的인 檢査法임을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Ekins, R.P.: *The estimation of thyroxine in human plasma by an electrophoretic technique.* Clin. Chimica. Acta. 5:453, 1960.
- 2) Murphy, B.E.P. and Jachan, C.: *The determination of thyroxine by competitive protein binding analysis employing an anion-exchange resin and radiothyronine.* J. Lab. Clin. Med. 66:161, 1965.
- 3) Nakajima, H., Kuramochi, M., Horiguchi, T., and Kubo, S.: *A new and simple method for the determination of thyroxine in serum.* J. Clin. Endocr. Metab. 26:99, 1966.
- 4) Murphy, B.E.P., Pattee, C.J., and Gold, A.: *Clinical evaluation of a new method for the determination of serum thyroxine.* J. Clin. Endocr. Metab. 26:247, 1966.
- 5) Hollander, C. S., Scott, B.L., and Tschudy, D.: *Increased protein bound iodine and thyroxine binding globulin in acute intermittent porphyria.* N. Engl. J. Med., 277:995, 1967.
- 6) Cppenheimer, J.H.: *Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones.* N. Engl. J. Med., 1153-1162, 1968.
- 7) Vannotti, A., and Beraud, T.: *Functional relationships between the liver, the thyroxine-binding protein of serum and the thyroid.* J. Clin. Endor. Metab. 19:466, 1959.
- 8) Levy, R.P., Marshall, J.S., and Velayo, N.I.: *Radioimmunoassay of human thyroxine-binding globulin (TBG).* J. Clin. Endor. Metab. 32:372, 1971.
- 9) Ingbar, S.H., *Interaction of thyroid hormones with proteins of human plasma.* Ann. New York Acad. S. 86:440, 1960.
- 10) Sterling, K., Hegedus, A.: *Measurement of free thyroxine concentration in human serum.* J. Clin. Invest. 41:1031, 1962.
- 11) Oppenheimer, J.H., Squef, R., Surks, M.I., et al.: *Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alterations in nonthyroidal illness.* J. Clin. Invest. 42:1769, 1963.
- 12) Clark, F., Horn, D.B.: *Assessment of thyroid function by the combined use of the serum protein-bound iodine and resin uptake of ^{131}I -triiodothyronine.* J. Clin. Endocr. 25:39, 1965.
- 13) Howarth, P.J., and Maclegan, N.F., *Clinical application of serum total-thyroxine index.* Lancet. 1:224, 1969.
- 14) Wellby, M.L., and O'Halloran, M.W.: *Measurement of the plasma thyroxine level as a test of thyroid function.* Brit. Med. J. ii, 668, 1966.
- 15) Hamada, S., Tsuyoshi, N., Mori, T., et al., *Reevaluation of thyroxine binding and free thyroxine in human serum by paper electrophoresis and equilibrium dialysis, and a new free thyroxine index.* J. Clin. Endocr. 31:166, 1970.
- 16) Mincey, E.K., Thorson, S.C., and Brown, J.L.:

- A new in-vitro blood test for determining thyroid status—the effective thyroxine ratio. Clin. Biochem. 4:216, 1971.*
- 17) Mincey, E.K., Thorson, S.C., Brown, J.L., Morrison, R.T., and McIntosh, H.W.: *A new parameter of thyroid function—the effective thyroxine ratio. J. Nucl. Med. 13:165, 1972.*
- 18) Woeberg, K.A., and Ingbar, S.H.: *The contribution of thyroxine-binding prealbumin to the binding of thyroxine in human serum, as assessed by immunoabsorption. J. Clin. Invest. 47:1710, 1968.*
- 19) Oppenheimer, J.H.: *Plasma protein in distribution and metabolism of thyroid hormones. N. Engl. J. Med. 278:1153, 1968.*
- 20) Robbins, J., and Rall, J.E. II.: *Proteins associated with thyroid hormones. Physiol. Rev. 40:415, 1960.*
- 21) Sterling, K., and Tabachnick, M.: *Paper electrophoretic demonstration of thyroxine-binding prealbumin fraction in serum. Endocrinology. 68:1073, 1961.*
- 22) Oppenheimer, J.H., Fisher, L.V., Nelson, K.M., and Jailer, J.W.: *Depression of serum protein bound iodine level by diphenylhydantoin. J. Clin. Endocr. Metab. 21:252, 1961.*
- 23) Austin, F.K., Rubini, M.E., Meroney, W.H., and Wolff, J.: *Salicylates and thyroid function. J. Clin. Invest. 37:1131, 1958.*
- 24) Hamolsky, M.W., Stein, M., and Freeberg, 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 electrolyte. J. Clin. Endocr. 10:33, 1957.*
- 25) Mitchell, M.L.: *Resin uptake of radiothyroxine in sera from non-pregnant and pregnant women. J. Clin. Endocr. 18:1437, 1958.*
- 26) Herbert, V., et al.: *Adsorption of ¹³¹I-triiodothyronine (T₃) from serum by charcoal as an in vitro test of thyroid function. J. Lab. and Clin. Med. 66:814, 1965.*
- 27) 具寅書, 高昌舜, 李文鎔: 甲狀腺機能亢進症의 臨床的診斷에 關한 研究. 大韓核醫學會雜誌 第7卷 第1號, 1973.
- 28) Murray, I.P.C., Parkin, J., and Gubanyi, M.: *The "Effective Thyroxine Ratio" in the assessment of thyroid function. Med. J. of Aust. 1:1190, 1972.*
- 29) Mitchell, M.L., Harden, A.B., and O'Rourke, M.E.: *The in vitro resin sponge uptake of triiodothyronine ¹³¹I from serum in thyroid disease and in pregnancy. J. Clin. Endocr. 20:1474, 1960.*
- 30) Thorson, S.C., Mincey, E.K., McIntosh, H.W., and Morrison, R.J.: *Evaluation of a new in-vitro blood test for determining thyroid status: The effective thyroxine ratio. Brit. Med. J. 2:67, 1972.*
- 31) Rudorff, K. H., Herrmann, J., and Kruskemper, H. L.: *Zeitschrift fur klinische chemie und klinische Biochemie, 2:259, 1973.*
- 32) Wellby, M.L., O'Halloran, M.W., and Marshall, J.: *A comparison of effective thyroxine ratio and free thyroxine in serum. Clinica Chimica Acta. 45:255, 1973.*
- 33) Herschman, J.M., and Starnes, W.P.: *Extraction and characterization of a thyrotrophic material from the human placenta. J. Clin. Invest. 48:923, 1969.*
- 34) Dowling, J.T., Appleton, W.G., et al.: *Thyroxine turnover during human pregnancy. J. Clin. Endocr. 27:1749, 1967.*
- 35) Klauskolendorf, Kaj Siersbaek-Nielsen, Jens Molholm Hansen and Thorkild Fris.: *Evaluation of thyroid states with the "Effective Thyroxine Ratio". Acta Endocrinol. 77: 250, 1974.*