各種 甲狀腺疾患에서의 血中 T_3放射免疫測定의 診斷的 意義

서울大學校 醫科大學 內科學敎室

李 鉉 雨·高 昌 舜·李 文 鎬

=Abstract=

The Clinical Significance of Serum Triiodothyronine Measured by Radioimmunoassay in Various Thyroid Diseases

Hyon-u Lee, M.D., Chang-Soon Koh, M.D., Munho Lee, M.D.

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

In an attempt to establish the diagnostic value of serum triiodothyronine and to correlate it with pathophysiologic mechanisms of thyroid hormones in various thyroid disorders, the author measured the serum triiodothyronine levels by means of radioimmunoassay and compared them with other thyroid function tests.

This study was carried out in 152 cases with various thyroid functions; 28 cases as control, 51 cases of hyperthyroidism, 50 cases of euthyroidism and 23 cases of hypothyroidism. The results obtained were as follows:

1. The serum T_3 level in normal control group ranged between 131±34 ng/dl.

2. The serum T_3 levels ranged between 306±97 ng/dl in hyperthyroidism 138±32 ng/dl in euthyroidism and 60±27 ng/dl in hypothyroidism. The significant differences between these groups were noted in this study.

3. In 5(9.9%) out of 51 cases with hyperthyoidism and 9(39.1%) of 23 cases with hypothyroidism, the serum T_3 were measured to be in normal range. Accordingly, the diagnostic value of the measurement of serum T_3 with hyperthyroidism was justifiable, but with hypothyroidism, it was less creditable than that of serum thyrotropin.

4. There was little significant difference between the diagnostic value of serum thyroxine and triiodthyronine levels in various thyroid disorders. However, T_4/T_3 ratio was decreased in patients with untreated hyperthyroidism because of more elevation of T_3 than T_4. Consequently, the serum T_3 was more sensitive than T_4 in some thyroid disorders.

5. The serum T_3 level was much more sensitive and showed prompt shift in its level during the course of treatment on the patient with various thyroid disorders. And the measurement of serum T_3 was a good index for the evaluation of the thyroid function.

From these results obtained, the measurement of serum T_3 by means of radioimmunoassay is a good way to understand the status of thyroid function with various thyroid disorders and evaluate the effects of the treatment given on these patients.

緖 論

3, 5, 3′-triiodo-L-thyronine(T_3)은 1952年 Gross와 Pitt-Rivers에 依해서 최초로 사람의 血淸에서 證明되었다[1]. 그 후 T_3에 對한 關心度가 높아짐에 따라 여러 學者들에 依하여, T_3는 甲狀腺機能에서 重要한 役割을 하며, 甲狀腺홀몬代謝에서는 thyroxine(T_4)보다 作用도 强力하고 作用時間도 더 빠르다는 것이 밝혀졌다[2,3].

Lerman 等[4]은 甲狀腺機能低下症 患者의 治療時 T_3는 thyroxine(T_4)보다 거의 3~4倍의 效果를 가진다고 報告하였다. 한편 甲狀腺疾患의 硏究 및 臨床的 利用面에서 T_3의 重要性이 增加함에도 不拘하고, 甲狀腺홀몬의 生理 및 病態生理學的인 T_3의 正確한 作用機轉이 確實히 밝혀지지 않은 原因은 血淸內 T_3測定技術이 불충분하였기 때문이었다.

最近에 Sterling 等이 chromatography에 의한 血中 T_3値의 測定方法을 開發함으로써 全甲狀腺홀몬에 關한 영향의 約 50%以上이 血中 T_3에 依하여 作用을 받음이 證明되었고 이 홀몬機能의 重要性이 많이 밝혀지게 되었다[5,6]. 그러나 이들의 方法은 操作이 複雜하고 T_3値가 實質値보다 높게 測定된다는 것이 밝혀졌다[7~9].

最近에 Gharib 等이 T_3放射免疫測定法(radioimmunoassay: RIA)을 開發하여 극히 微量의 T_3를 더욱 정확하게 測定할 수 있게 되었다[12~14]. 이에 따라 T_3의 生理的 作用은 더욱더 分明하게 되었으며, 甲狀腺疾患의 治療 경과중 甲狀腺機能의 변화에 따르는 T_3의 意義가 특히 크다는 사실이 밝혀지고 있다[15].

著者는 各種 甲狀腺疾患에 있어서 T_3의 診斷的 價値 및 治療경과중 甲狀腺機能 狀態의 變動에 따르는 T_3値의 變化를 觀察하고 甲狀腺의 病態生理面에서의 역할을 추구하고자 다른 甲狀腺機能檢査法과 比較觀察하여 所期의 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

對象 및 方法

對 象

1974年 1月부터 1974年 10月까지 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科 同位元素 診療室을 찾아온 各種 甲狀腺疾患 患者中 放射免疫測定法에 依하여 血中 T_3를 測定할 수 있었고 各 理學的 所見을 體系的으로 觀察하여 甲狀腺疾患의 診斷에 必要한 基礎代謝率, 血淸 thyroxine(T_4), ^{131}I 甲狀腺 攝取率, T_3-resin 攝取率, Effective Thyroxine Ratio(ETR) 및 TSH-放射免疫測定 等을 檢査할 수 있었던 152例를 對象으로 하였으며 各 疾患別 分類는 다음과 같았다.

1. 正常對照群 : 身體檢査上 正常이라고 인정되는 韓國人으로서 甲狀腺機能檢査上 正常機能으로 判明된 20歲에서 35歲까지의 男子 17例 女子 11例 計 28例를 對象으로 하였다.

2. 甲狀腺機能亢進症群 : 臨床的으로 甲狀腺機能이 亢進되어 있었고 甲狀腺機能檢査上 機能 亢進이 확실한 51例를 對象으로 하였다. 即 未治療甲狀腺機能亢進症 35例, 放射性沃素 또는 抗甲狀腺劑(methimazole)로써 治療中 아직 臨床的 또는 甲狀腺機能檢査上 機能이 持續的으로 亢進되어 있는 患者 11例, 그리고 治療後 正常甲狀腺機能(euthyroidism)이었으나 一定期間後 再發하여 甲狀腺機能이 亢進된 患者 5例를 包含시켰다.

3. 正常甲狀腺機能群 : 臨床的으로나 機能檢査上 甲狀腺機能亢進 또는 低下가 없는 患者 50例를 對象으로 하였다. 即 非毒性 瀰慢性 甲狀腺腫 18例, 非毒性 結節性 甲狀腺腫 8例, 그리고 甲狀腺機能亢進症 患者中 放射性沃素 또는 抗甲狀腺劑로 治療後 正常甲狀腺機能으로된 24例를 包含시켰다.

4. 甲狀腺機能低下症群 : 臨床的 所見이나 甲狀腺機能檢査上 甲狀腺機能 低下가 分明한 患者 23例로써 特發性 原發性 甲狀腺機能低下症 7例와 甲狀腺機能亢進症의 治療中 併發되었던 機能低下症 16例를 對象으로 하였다.

方 法

1. 血中 T_3値의 測定은 Dainabot Radioisotope Laboratory에서 製作된 T_3 radioimmunoassay Kit를 使用하여 아래와 같이 本硏究室의 諸條件에 맞춰서 하였으며, T_3와 TBG의 blocking agent로는 ANS(8-anilino-1-naphthalene-sulfonic acid)을 使用하였다.

試藥準備는 다음의 方法으로 하였다.

① 緩衝液은 蒸溜水 56 ml로 5倍로 稀釋시켜 0.1 M Borate buffer와 0.1% BSA(Bovine Serum Albumin)와 ANS가 되게 하고

② Charcoal-dextran working suspension 稀釋緩衝液 10 ml을 stock suspension에 添加하여 4°C에 保管하였으며 使用前에 充分히 흔들었다.

③ T_3標準溶液

標準曲線을 作成하기 위하여 T_3標準量(8 ng/ml)을 점차 稀釋하여 下記와 같이 여러 濃度의 T_3溶液을 만들었다.

標準溶液 No.	加하는 T_3溶液	緩衝液	만들어지는 T_3 濃度
1	(—)	(—)	8.0 ng/ml
2	1.0 ml of No.1	1.0 ml	4.0 ng/ml
3	1.0 ml of No.2	1.0 ml	2.0 ng/ml
4	1.0 ml of No.3	1.0 ml	1.0 ng/ml
5	1.0 ml of No.4	1.0 ml	0.5 ng/ml
6	(—)	1.0 ml	0

測定方法

① 反 應

모든 試料의 測定은 보통 放射免疫測定時와 같이 二重方式[18]에 따라 處理하여 實施하였다.

가. 각 試驗管에 緩衝液 1.0 ml 씩 加한다. 標準曲線을 위한 12個 試驗管에는 緩衝液 0.8 ml와 T_3 free 血清 0.2 ml 을 加한 다음

나. 各 試驗管에 血清試料 0.1 ml 을 加하고 標準曲線을 爲한 12個 試驗管에는 上記한 바와 같은 T_3標準溶液 0.1 ml 씩 濃度가 낮은 順序부터 加한다. (標準溶液 No.6→No. 1).

다. 各 試驗管에 T_3-125溶液 0.1 ml 씩 加하고 흔든다.

라. 各 試驗管에 T_3 antiserum(rabbit) 0.1 ml 씩 加하고 흔든다.

마. 全放射能 計測하기 爲한 3~5試驗管을 擇하여 緩衝液 1.2 ml 와 T_3-125溶液 0.1 ml 을 加하여 下記 ② 바에서 測定한다.

바. Parafilm 으로 試驗管을 덮고 흔든다.

사. 4°C±2°C 에서 20~24時間 동안 incubation 시킨다.

② 沈澱物의 分離 및 全放射能에 대한 比率 測定

가. incubation 後 各 試驗管에 稀釋된 charcoal-dextran suspension(4°C) 0.2 ml 씩 加하고 조금 흔들어

나. "Vortex" mixer 로 3~5초간 잘 混合시킨 후 4°C 20分 放置시키고

다. 4~10°C 에서 20分間 3000 rpm 에서 遠沈시켜 그 上層液을 버려서

라. 各 試驗管에 있는 沈澱物의 放射能을 計測하였다.

마. 全放射能 計測을 爲하여는 試驗管의 放射能을 計測하여 平均値를 算出하였다.

바. 다음 公式을 利用하여 沈澱物 %을 算出한다.

沈澱物%(Free antigen)

$$=\frac{\text{沈澱物 放射能(cpms}-\text{Background(cpm)}}{\text{全放射能(cpm)}-\text{Background(cpm)}}\times 100$$

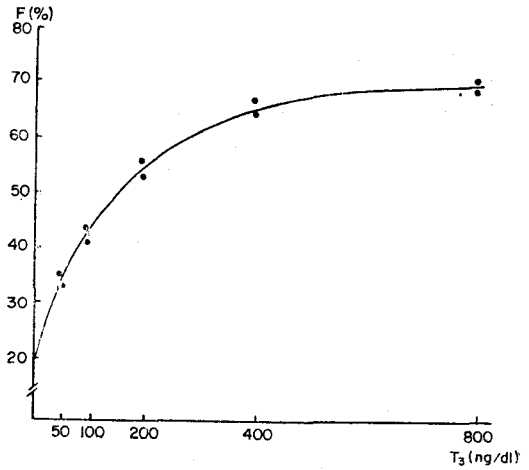

Fig. 1. Standard curve of T_3 radioimmunoassay.

사. 標準曲線에 依하여 T_3濃度를 얻을 수 있었다.

③ 標準曲線

著者들이 얻은 T_3放射免疫測定時의 典型的인 標準曲線은 第1圖와 같았으며 이 標準曲線의 測定限界는 25~400 ng/dl 사이에서 正確한 測定値를 얻을 수 있었다.

2. 血中 TSH radiommunoassay

TSH—放射免疫測定은 이미 本教室 同位元素室에서 發表한 方法으로 하였다[19]. 即 美國 NIAMD에서 供給된 抗-h-TSH 抗體와 純粹 h-TSH 및 HTSA(human thyroxine standard-A)를 利用하여, Chloramine T 法에 따라 標指한 ^{125}I-h-TSH를 使用하여 TSH의 放射免疫測定을 하였는데 正常 韓國人 TSH 値는 2.5~6μU/ml 이었다.

3. Effective Thyroxine Ratio(ETR) 測定

ETR은 TBG의 結合能 및 血清 T_4濃度를 同時에 反映시키는 것으로 血清內 free thyroxine incex 가 될 수 있는데 著者는 Mallinckrodt 社에서 製作된 Res-O-Mat ETR Kit를 利用하였으며 正常範圍는 0.86~1.13이다.

4. T_3 resin 攝取率(T_3RU) 및 血中 T_4測定

T_3-resin sponge攝取率 測定은 Abbott社의 Triosorb-125 Kit를 使用하였으며 (正常値 : 23~32%) 血中 T_4 値는 역시 Abbott 社에서 製作된 Tetrasorb-125 Kit를 使用하였다[20](正常値 6~13μg/dl).

成 績

各種 甲狀腺疾患 및 正常對照群을 對象으로 血中 T_3

Table 1. Comparison of serum RIA T_3 and T_4 concentrations in various thyroidal conditions(Mean±S.D)

Clinical Status	No.	T_4/T_3	T_4(μg/dl)	T_3(ng/dl)	(Range)
Normal control	(28)	79.2±26.6	10.4±2.5	131±34	(64~200)
male	17			134±29	
female	11			126±26	
Euthyroid	(50)			(138±32)	
Nodular nontoxic goiter	8	83.5±13.4	9.8±2.5	124±34	(64~175)
Diffuse nontoxic goiter	18	53.7±16.0	8.5±2.5	154±25	(84~200)
*Posttreatment	24	65.6±27.4	8.9±2.7	136±31	(93~190)
Hyperthyroid	(51)			(306±97)	
Untreated	35	59.7±24.3	16.9±5.0	309±111	(157~625)
During treatment	11	79.2±41.2	20.5±3.5	290±90	(104~438)
Recurred	5	30.5±16.1	12.3±6.9	310±68	(256±401)
Hypothyroid	(23)			(60±27)	
Primary idiopathic	7	78.3±54.6	4.6±3.8	69±31	(24~120)
After radioiodine therapy	16	107.7±79.3	5.0±3.4	56±25	(25~100)

* Treated with radioiodine and methimazole

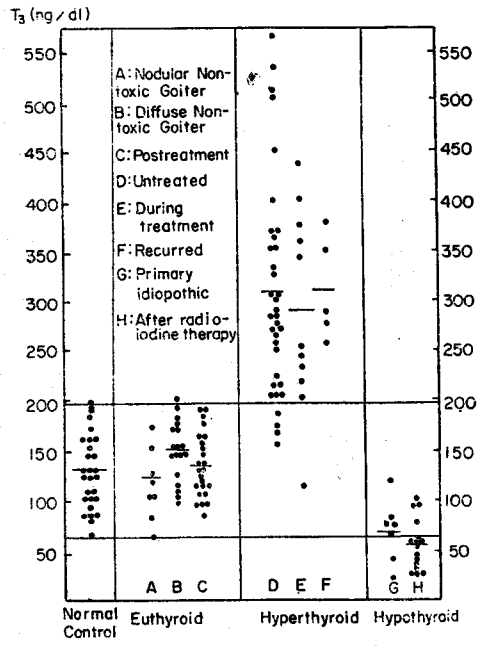

Fig. 2. Serum RIA T_3 concentration in euthyroid, hyperthyroid, hypothyroid and normal control subjects.(The indicated area represent the mean±ISD in 28 normal subjects.)

値를 放射免疫測定法(RIA)로 測定하여 血中 TSH, 血中 T_4, T_3-Resin 攝取率, ETR 및 ^{131}I-甲狀腺攝取率과 比較 觀察하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

正常 및 各種 甲狀腺疾患에서의 血中 T_3値：(第1表 및 第2圖)

1) 28例의 正常對照群에서 血中 RIA T_3値는 131±34ng/dl(64~200 ng/dl)이었으며 17名은 男子로 134±29 ng/dl 이었고, 11名은 女子로 126±26 ng/dl 로써 性別間의 有意한 差異는 없었다. 正常에서의 95% confidence limit 는 63~199 ng/dl 이었다.

2) 各種 甲狀腺疾患群에 있어서의 血中 RIA T_3値는 第1表 및 第2圖에서 보는 바와 같다. 51例의 甲狀腺機能亢進症群에서의 血中 RIA T_3値는 306±97 ng/dl 이었으며 이중 5例만이 正常範圍內에 屬하였다. 甲狀腺機能亢進症 35例는 309±111 ng/dl, 治療中인 甲狀腺機能亢進症 11例에서는 290±90 ng/dl 이었으며 再發한 5例에서는 310±68 ng/dl 로써 三者間의 有意한 差異는 없었다.

3) 50例의 正常甲狀腺機能群에서의 血中 RIA T_3値는 138±32 ng/dl 로써 1例를 除外한 全例에서 正常範圍內에 屬하였다. 이 中 非毒性 結節性 甲狀腺腫患者 8例와 非毒性 瀰慢性 甲狀腺腫 患者 18例의 血中 RIA T_3値를 比較해 본 結果 各各 124±34 ng/dl, 154±25 ng/dl 로써 어느 정도의 差異는 있었으나 統計學的인 有意한 差異는 아니었다. 한편 治療後 正常機能 24例에서는 136±31 ng/dl 으로 역시 有意한 差異는 없었다.

4) 甲狀腺機能低下症群 23例에서의 血中 T_3値는 60±27 ng/dl 이었으며, 이중 9例(39.1%)는 正常範圍에 屬

Table 2. Laboratory findings in various thyroid diseases

Clinical Status	RAIU(%)	ETR	TSH(μU/ml)	T_3 RU(%)	T_4(μg/dl)	T_3(ng/dl)
Euthyroid						
Nodular nontoxic goiter	34.2±15.7	1.01±0.09	—	28.5±9.8	9.8±2.5	124±34
Diffuse nontoxic goiter	38.7±10.6	0.92±0.07	—	30.1±5.7	8.5±2.5	154±25
*Posttreatment	—	1.00±0.05	3.2±2.0	31.1±4.8	8.9±4.8	136±31
Hyperthyroid						
Untreated	70.8±12.5	1.21±0.1	2.5±1.7	47.9±8.1	16.9±5	309±111
During treatment	65.0±9.2	1.23±0.17	2.8±1.2	43.4±6.1	20.5±3.5	290±90
Recurred	52.6±5.1	1.10±0.05	2.1±1.3	38.4±7.1	12.3±6.9	310±68
Hypothyroid						
Primary idiopathic	12.3±19.6	0.90±0.1	116.7±92.2	24.2±4.1	4.6±3.8	69±31
After radioiodine therapy		0.89±1.02	58.7±48.2	24.5±3.2	5.0±3.4	56±25

(Mean±S.D)

RAIU : radio active iodine uptake T_3RU : T_3 resin uptake
ETR : effective thyroxine ratio
* : Treated with radioiodine and methimazole

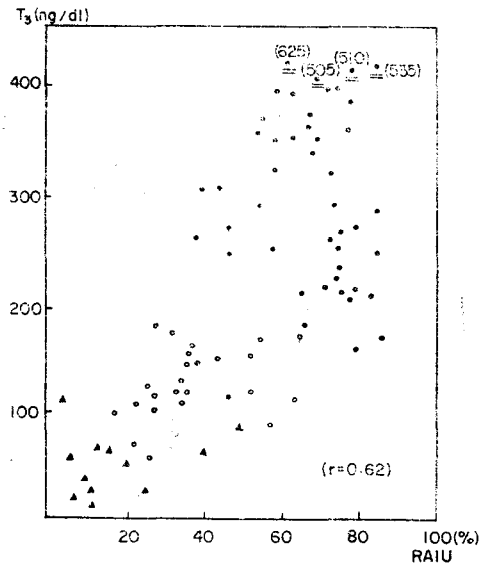

Fig. 3. Correlation between serum T_3 and 24 hours radioactive iodine uptake (RAIU).
(● Hyperthyroid, ○ Euthyroid, ▲ Hypothyroid)

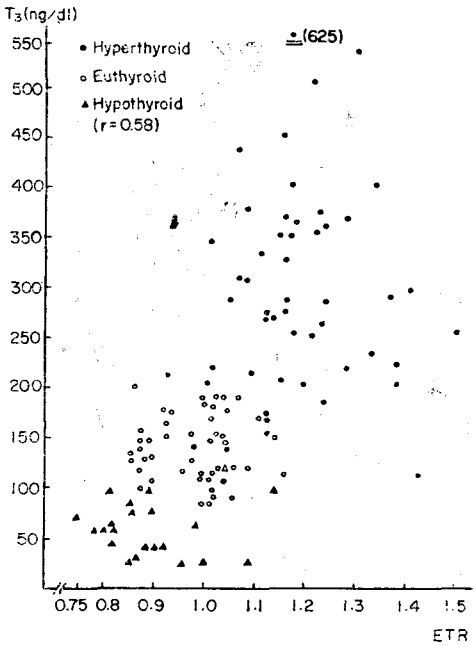

Fig. 4. Correlation between serum T_3 and effective thyroxine ratio (ETR).

하였고 14例(60.9%)에서는 正常範圍 以下에 들었다. 이中 7例의 特發性 및 16例의 治療後 機能低下群에서의 血中 T_3値는 各各 69±31 ng/dl 및 56±25 ng/dl 로써 有意한 差異가 없었다.

5) 各種 甲狀腺疾患에서의 各種 甲狀腺機能檢査 成績은 第2表에서와 같다.

^{131}I 甲狀腺 攝取率은 甲狀腺疾患別 差異는 있었으나 subgroup 間의 有意한 差異는 없었다.

ETR에서는 正常機能과 機能亢進群에서는 正常範圍에 있었거나 範圍以上에 屬하였으나, 甲狀腺機能低下症일때는 ETR의 平均値가 正常範圍에 있어서 診斷的 信賴度는 적었다.

TSH 値는 正常 또는 機能亢進群에서는 有意한 차이는 없으나, 機能低下症에서는 TSH의 增加가 顯著하였

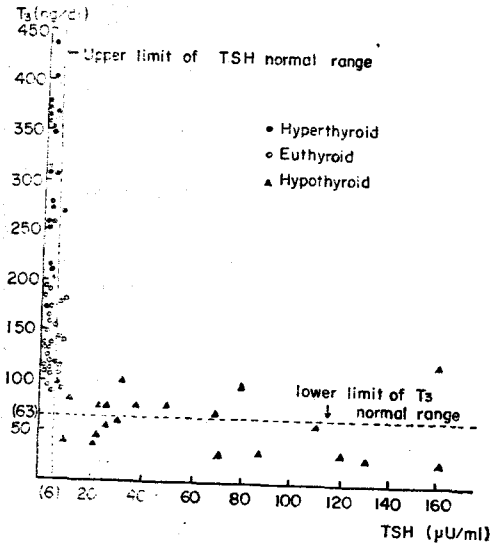

Fig. 5. Correlation between serum T_3 and TSH.

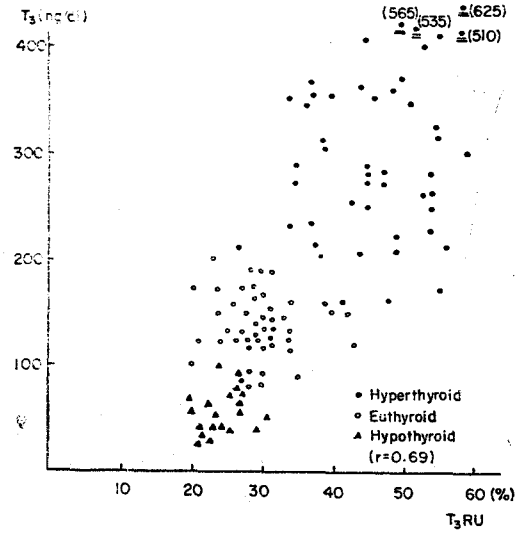

Fig. 6. Correlation between serum T_3 and T_3 resin uptake (T_3 RU).

다. 역시 subgroup 간의 有意한 差異는 없었다.

T_3 Resin 攝取率 및 T_4値도 各 機能群別로는 差異는 있으나 subgroup 間의 差異는 없었다.

各種 甲狀腺疾患에서의 血中 T_3値와 其他 甲狀腺機能檢査와의 相關關係

血中 T_3値와 24時間 ^{131}I 甲狀腺攝取率間의 相關關係는 第3圖와 같으며 兩者間에 有意한 相關關係를 보여주었다(γ=0.62).

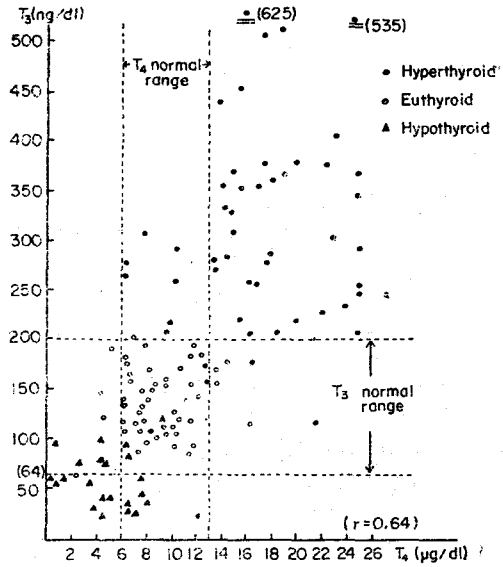

Fig. 7. Correlation between serum T_3 and serum T_4 levels.

血中 T_3値와 ETR 間의 相關關係는 第4圖와 같으며 有意한 相關關係를 보여 주었고(γ=0.58), 同時에 ETR은 甲狀腺機能低下症에서는 勿論 甲狀腺機能亢進症에서 正常範圍內에 屬하는 例가 많았음을 알 수 있었다.

血中 T_3値와 TSH 間의 相關關係는 第5圖와 같으며, 全例의 甲狀腺機能低下症인 경우는 TSH 上昇이 顯著하여 TSH 正常範圍의 上限以上에 屬하였고 反面에 血中 T_3値는 21例의 甲狀腺機能低下症에서 10例가 正常範圍에 屬함을 볼 수 있다.

血中 T_3値와 T_3-resin 攝取率間의 相關關係는 第6圖와 같으며 역시 有意한 相關關係를 보여주었다(γ=0.69).

血中 T_3値와 血中 T_4의 相關關係는 第7圖와 같으며 有意한 相關關係를 보여주는 同時에(r=0.64) 甲狀腺機能亢進症에서 血中 T_3値는 4例에서 正常範上에 屬한 反面 血中 T_4値는 8例가 正常範圍에 屬하였고, 甲狀腺機能低下症에서는 T_4, T_3値가 모두 正常範圍에 屬하는 例가 많았다.

T_4/T_3比 (T_4/T_3 ratio)

正常對照群 및 各種 甲狀腺疾患에서의 T_4/T_3比는 第1表에서와 같다.

正常對照群에서의 T_4/T_3比는 79.2±26.6인 反面 未治療 甲狀腺機能亢進症 患者에서는 正常보다 낮아 5명

Table 3. Comparison of serial changes of T_3 and other in vitro thyroid function test including TSH after treatment in the patient with thyroid diseases

Case No.	Name	Age	Sex	Interval	ETR	TSH(μU/ml)	T_4(μg/dl)	T_3(ng/dl)	T_4/T_3	Treatment
1	G.S.L.	45	M	0	1.44		25.0	320		*5 mCi, MZ 30mg
				5 month	1.08	2.4	23.1	213	57.6	
				1 week	1.18	4.5	15.2	170		
				2 week	1.05	3.3	13.7	145		
				1 week	0.98		7.6	130	60	
2	Y.D.N.	34	M	0	0.79		2.7	75	36	DT 1 grain
				2 day	0.84		4.6	148	31	
				2 day	0.90		5.0	270	18.5	
3	S.K.Y.	23	F	0	0.87	88	6.5	30	216.6	5 mci, MZ 30mg D/C
				2 day	0.89	20	8	38	210.5	
				2 day	0.93	12	9.7	52	186.5	
				3 day	0.92		9.7	173	56	
				1 week	1.06		10.5	290	36.2	
4	C.S.K.	39	M	0	1.29		25	367	73.4	MZ D/C 30 mg
				4 month	0.82		1.3	60	21.6	
				2 day	0.86		7.0	132	53	
				4 day	0.95		9.2	172	53.4	
5	K.S.S.	34	M	0	1.07	1.4	11.9	192	31.6	MZ D/C 20mg
				1 month	1.16	2.4	14.3	352	40.6	
6	S.S.K.	35	F	0	0.96	130	7.0	25	212	5mci, MZ D/C 30 mg
				1 week		23	6.4	275	22	

MZ: methimazole, D/C: discontinue, DT: desiccated thyroid * radioactive iodine

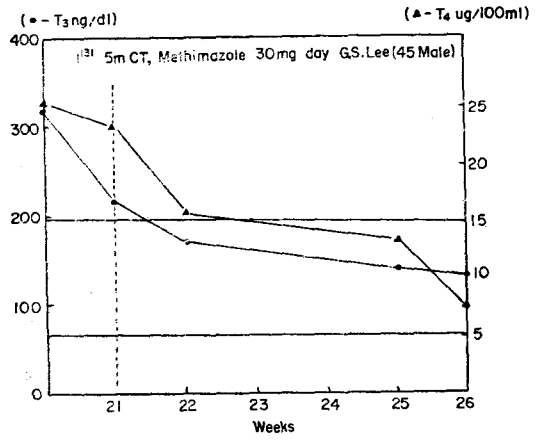

Fig. 8. Response of serum T_3 and serum T_4 levels to treatment of a patient with hyperthyroidism with radioactive iodine and antithyroidal agent.

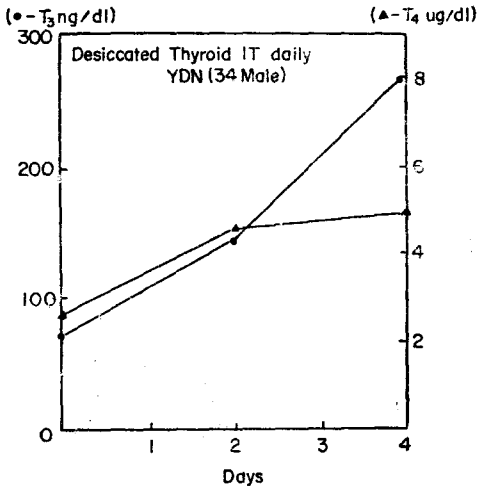

Fig. 9. Response of serum T_3 and T_4 levels to treatment of a patient with hypothyroidism with desiccated thyroid.

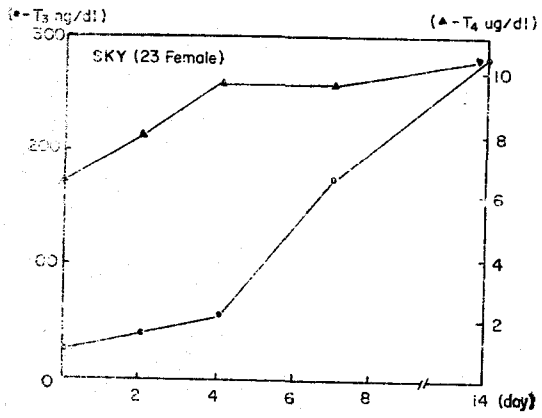

Fig. 10. Response of serum T_3 and T_4 levels to discontinue the medication in posttreatment hypothyroid patient.

7±24.3으로써 兩者間의 有意한 差異가 있었다($p<0.01$).

治療中 持續的인 甲狀線機能亢進群에서는 T_4/T_3比가 79.2±1.2로써 大部分이 正常範圍內에 屬하였다. 甲狀腺機能亢進症으로 再發한 경우인 5例에서는 30.5±16.1로써 正常對照群에 比해 더욱 현저한 減少를 볼 수 있었으며, 이때 다른 甲狀腺機能檢査 即 放射性沃素攝取率, T_3 resin 攝取率, T_4, ETR 等은 모두 正常範圍의 上限에 屬하였고 反面 T_3는 顯著히 增加하였으며 특히 ETR과 T_4의 增加에 比하여 T_3의 相對的인 增加가 두렷하였다는 것을 알 수 있었다.

特發性 原發性 甲狀腺機能低下症과 治療後에 併發된 甲狀腺機能低下症 患者에서의 T_4/T_3比는 3.2~216사이의 範圍에서 상당한 變動이 많았으나 各各 78.3±54.6, 107.6±79.3으로써 後者에서 더 큰 値를 보였으나 양자간의 有意한 差異는 없었다.

正常 甲狀腺機能群中 甲狀腺機能亢進症患者, 治療後 機能이 正常으로 된 群에서는 T_4/T_3比가 65.6±27.4였으며, 非毒性 結節性 甲狀腺腫과 非毒性醱慢性 甲狀腺腫에서의 T_4/T_3比는 各各 83.5±13.4와 53.7±16으로써 양자간의 有意한 差異가 있었다($p<0.01$).

治療 및 臨床經過에 따른 血中 T_3의 變化

6例의 甲狀腺疾患에서 治療經過中 血中 T_3, T_4, TSH, ETR 및 T_4/T_3比의 變化를 比較觀察한 成績은 第3表와 같다.

甲狀腺機能亢進症 患者인 第1例에서 放射性沃素와 抗甲狀腺劑(methimazole)에 依한 治療中의 血淸內 T_3와 T_4의 變化는 第8圖와 같다. 治療 始作後 初期에는 T_4의 減少에 대한 相對的인 T_3의 減少가 顯著함을 볼 수 있었으며 나중에는 양자간이 평행하게 감소하였다.

原發性 甲狀腺機能低下症患者인 第2例에서는 desiccated thyroid로써 治療中 血中 T_4 및 T_3의 變化를 보면(第9圖), 治療始作後 4日間의 T_4增加(增加率：185%)에 對한 相對的인 T_3의 增加(增加率：360%)가 顯著하였고 여기에 따르는 T_4/T_3의 減少를 볼 수 있었다.

第3例는 甲狀腺機能亢進症 患者로써 藥劑治療中 甲狀腺機能이 低下되어 治療中斷後의 變化를 보인 例로써(第10圖) T_3의 增加가 T_4의 增加에 比해 敏感함과 同時에 이에 따른 T_4/T_3比의 有意한 變化를 볼 수 있었다.

第4, 5, 6例에서도 類似한 結果를 얻었으며 특히 第5例에서는 再發한 甲狀腺機能亢進症 患者에서도 T_3의 增加가 顯著함을 보여 주었다.

考 按

1960年代 初 Yalow와 Berson[10]이 抗原과 抗體의 特異的 競合的 蛋白結合測定法인 放射免疫測定法을 開發하고, 最近에 Brown等[11]이 家兎에 T_3-protein conjugate 또는 사람의 thyroglobulin(TG)으로 免疫시켜 特異的인 anti-T_3 antibody(抗體)를 發見함에 따라 T_3放射免疫測定法이 發達되어 臨床的 意義 또는 診斷的 利用度가 增加되었으나 사람의 血淸 T_3의 直接的인 免疫測定法에는 몇가지 技術的으로 어려운 點이 있었다[22]. 그 理由로는 첫째, 血淸內 T_3量은 極히 적으며, 둘째 血淸內에는 T_3와 類似한 홀몬이 比較的 많이 存在하고, 셋째로는 測定하고자 하는 홀몬과의 親和力이 比較的 强한 蛋白質인 TBG(thyroxine binding globulin)이 存在하기 때문이다.

Opphenheimer等[21]은 Sephadex column을 利用한 血中 T_3의 測定値는 下限値가 거의 6 ng/dl까지 檢出可能하다고 하였다. 著者들이 T_3測定에 使用한 kit로서도 거의 그 정도까지는 가능하였고 특히 測定限界를 25 ng/dl로 하면 더욱 높은 敏感度를 보여 滿足할 만한 結果를 얻을 수 있었다.

各種 甲狀腺疾患에서 여러 著者들이 報告한 放射免疫測定法의 血中 T_3値는 第4表와 같다.

正常 및 甲狀腺疾患에서의 血中 T_3値는 著者마다 상당한 差異를 보이고 있다. 著者들이 얻은 正常 및 甲

Table 4. T_3 Values in various labaratories(by RIA: ng/dl)

Authors	Euthyroid	Hyperthyroid	Hypothyroid
Gharib et al	218±55	760±289	103±43
Chopra et al	100~170	100~1300	Undetectable
Mitsuma et al	138±23	494±265	62±9
Lieblich et al	145±25	429±146	99±24
Larsen	110±25	546±442	39±21
Oppenheimer et al	146±24	665±289	44±26
Lee et al	138±32	306±97	60±27

* Mean±S.D.

狀腺機能低下症群에서의 T_3値의 結果는 Mitsuma 等[13]의 報告와 거의 類似하였으나 Gharib[12], Lieblich[23] Oppenheimer[22]等이 報告한 T_3値보다 比較的 낮은 傾向을 보이고 있으며 특히 甲狀腺機能低下症에서는 正常範圍에 드는 患者가 많았다. 甲狀腺機能亢進症에서 著者들이 測定한 血中 T_3値는 다른 報告보다 낮은 傾向이었으나 만족할 만한 변동의 차이는 보여 주었다.

T_3의 結合蛋白質인 TBG와 T_3를 置換시켜 T_3抗體와 T_3를 結合시킴으로써, 放射免疫測定을 正確히 하고자 T_3 TBG結合 抑制 物質을 使用하는데 最近에 여러 學者들이[15~17] 報告한 物質로는 thyroxine, tetrachlorthyroxine, dilantin, salicylate 等이 있는데, 著者가 使用한 抑制物質은 ANS(8-anilino-*l* naphthalene sulfonic acid)로써 1972年 Chopra 等이[25] 처음 使用하였었다.

代置法 또는 column 및 paper 色層分析法을 利用하여 測定되는 T_3値는 放射免疫測定法에 依한 T_3値보다 높게 測定된다. Murphy와 Pattee가 TBG를 發見한 後[26], Nauman 等이[5] 代置法을 利用하여 T_3測定을 하였고, 이어 Sterling 等이[6] 色層分析法을 利用하였다. 後者는 먼저 column 色層分析法으로 血淸에서 iodothyronine을 分離한 다음 paper 色層分析法으로 T_3 및 T_4를 分離하는 方法으로 Sterling 等이 이 方法을 利用하여 報告한 T_3平均値는 220 ng/dl 였고 Wahner 等은[27] 243 ng/dl 로 報告하여 비슷한 結果를 보였다. Larsen等은[28] 放射免疫測定法에 依한T_3値는 Sterling의 方法에 依한 T_3値의 約 60~70%라고 報告하였다. 이와 T_3値가 實質値보다 높게 測定되는 理由는 不完全한 分離[8,9] 및 生體內에서는 勿論 試驗管內에서도 T_4가 抽出後 脫沃素化되어 T_3로 轉換되기 때문이라고 알려져 있다[7,28].

正常對照群의 血中 T_3値의 平均値는 131±34 ng/dl (63~199 ng/dl)로써 상당히 넓은 範圍로써 이는 앞으로 더욱 많은 例의 測定이 必要할 것 같다.

Robbins 等에[32] 의하면 사람의 血淸內 T_3運搬은 보통 一次的으로 TBG에 結合하여 運搬된다고 하였다. T_3의 TBG에 對한 親和力은 T_4의 約 $\frac{1}{2}$~$\frac{1}{6}$ 이며 albumin에 對해서도 T_4보다 結合力이 弱하다.

T_3는 TBPA(Thyroxine binding prealbumin)에도 結合하나 albumin에 結合하는 T_3量보다는 훨씬적다는 것이 電氣泳動法에 依하여 밝혀졌다[33].

Sterling 等이 血中 T_3測定方法을 開發한 後 生體內에서 T_4는 T_3로 轉換한다는 것을 여러 學者들이 實驗을 通하여 報告하였다. 即 Braverman 等은 11名의 甲狀腺이 없는 患者(athyreotic subject)에게 合成 Sodium T_4을 經口投與後 Sterling 方法으로 T_3를 測定하였더니 T_3値가 2.4~6.8 ng/dl 임을 經驗하였다[7]. 또 Sterling 等과 Pittman 等은 ^3H 또는 ^{14}C tyrosyl T_4를 利用하여 生體內에서 T_4는 T_3로 轉換한다는 것을 證明하였다[34~37]. 以上의 硏究 結果 1日 代謝되는 T_4의 約1/3은 脫沃素化되어 T_3로 되며, 每日 T_4가 79 μg이 代謝過程을 밟는다면 每日 約 22 μg의 T_3가 T_4에서 轉換되어 形成됨이 밝혀졌다. 每日 形成되는 T_3量은 33 μg 으로 T_3의 2/3는 T_4에서 轉換됨을 意味하며 同時에 나머지 11 μg 은 直接 甲狀腺에서 分泌됨을 알 수 있다. 따라서 正常人에서 全 甲狀腺홀몬 效果의 50%는 血中 T_3에 依하여 作用을 받는다.

前記한 事實은 T_4가 홀몬으로서의 作用을 하기 위해서는 T_3로 轉換해야만 한다는 可能性을 提示한다. 따라서 thyroxine은 어느 組織에 作用하기 위해서는 T_3로 轉換해야 한다는 所謂 "prohormone"이 아닌가 하고 主張한는 學者들도 있다[31,38].

第1表에서 이미 알 수 있듯이 T_3放射免疫測定値는 變動이 많지만, 未治療 甲狀腺機能亢進症에서의 血中 T_3値는 正常人群에 比해 월등 높아서 309±111 ng/dl이었다. 그리고 臨床的 所見 또는 다른 甲狀腺機能檢査上의 甲狀腺機能亢進의 程度에 따라 血中 T_3는 有意한 相關關係로 敏感하게 變化한는 것을 알 수 있다. 同時에 甲狀腺機能亢進症群에서는 T_3의 增加가 T_4의 增加보다 相對的으로 크다는 것을 알 수 있으며 이것은 T_4/T_3比의 減少에 依한여 더욱 뒷받침 해준다. 即 28例의 正常對照群에서의 T_4/T_3比는 79.2±26.6이었고 35例의 未治療 甲狀腺機能亢進症에서는 5.97±24.3으로서 양자간에는 統計的으로 有意한 差異가 있었다($P<0.01$) T_3의 相對的인 增加는 두가지 理由에 依한 것으로 첫째는 甲狀腺機能亢進症에서 TSH나 LATS 等의 促進物質의 分泌로 甲狀腺內 iodine이 缺乏되어 이것이 直接

T_3値를 增加시키는 機轉이 되며, 둘째로는 T_4에서 T_3로의 轉換이 促進되기 때문이다. 이것은 Woeber 等과[39] Nicoloff 等의[29] 實驗報告에서 證明되었다. 따라서 血中 T_3는 甲狀腺호론 分泌機能의 尺度가 될 수 있다. 이를 보기 위하여 Larsen 等이[4] 4例의 甲狀腺檢能亢進症 患者에게 methimazole 또는 prophylthiouracil을 投與하여 T_4/T_3比를 觀察하였다. 이 實驗에서 投與前의 T_4/T_3比는 37.3±6.5인 反面 投與後 3日後의 T_3/T_4比는 平均 65로써 有意한 增加를 볼 수 있었다($P<0.025$).

著者들은 이와 같은 結果를 1例에서 觀察하여 보았으며(第8圖), 治療初期에는 T_3의 相對的인 增加가 있었으며 그후는 T_4, T_3는 平行狀態로 減少되었다. 以上의 結果에서 T_3는 甲狀腺호론分泌의 程度를 反映하기 때문에 甲狀腺疾患의 治療에도 큰 意義를 지닌다.

Methimazole과 propilthiouracil 治療에 對한 T_3變化도 다르다고 報告하였는데[41] 이의 理由로써 propylthiouracil은 甲狀腺호론 合成을 抑制하는 作用 以外에 T_4 deiodination도 抑制시켜 末梢에서 T_4에서 T_3로의 轉換도 低下시키기 때문이다.

Sterling 等은 T_4는 增加안되고 T_3만 增加되면서 甲狀腺中毒症 症狀을 보인 例를 報告하였는데 대개 毒性 彌慢性 甲狀腺腫, 毒性 結節性 甲狀腺腫 또는 治療後 再發된 甲狀腺機能亢進症 患者였다. 이 경우 T_4, TBG, T_3 resin 攝取率은 正常이었고 自律性 甲狀腺機能을 나타내었다. 이런 例를 T_3中毒症이라 하였으며[37] 初期의 甲狀腺機能亢進症 患者의 約 4~10%는 T_3中毒症을 거친다고 하였다.

正常 甲狀腺機能群에서의 血中 T_3値는 138±32ng/dl이었으며 1例를 除外한 全例가 正常範圍(131±68 ng/dl:mean±2S.D)에 屬하였다. 8例의 非毒性 結節性 甲狀腺腫과 彌慢性 甲狀腺腫에서의 T_3値는 124±34 ng/dl 및 154±25 ng/dl 였고 同時에 T_4/T_3比는 各各 83.5±13.4, 55.7±16.0로써 T_3値는 有意한 差異는 없었으나 ($0.01<P<0.1$) T_4/T_3比는 有意한 差異가 있음을 알았다($P<0.01$). 양자 甲狀腺腫에서의 差異에 對해서는 意義를 發見할 수가 없었고 報告된 바도 없으나 다만 Pharaoh 等에[42,43] 依해 endemic goiter에서 甲狀腺內 iodination이 低下되면서 T_4의 減少, TSH의 增加된 狀態에서 T_3가 優先的으로 分泌되어 T_3가 正常 또는 약간 增加하여 euthyroidism으로 維持시키는데 T_3가 關與할 것이라는 報告만 있을 뿐이다.

7例의 特發性 原發性 甲狀腺機能低下症 및 16例의 治療後에 併發한 甲狀腺機能低下症에서의 血中 T_3値는 (第1表, 第2圖) Larsen 等의[28] 報告와 같이, 血中 T_3値가 正常範圍에 屬하였던 例가 甲狀腺機能亢進症群에 比해 顯著히 많았다. 따라서 甲狀腺機能低下症에서는 血中 T_3値의 診斷的 價値는 적었던 反面에 TSH 測定은 甲狀腺機能低下症 診斷에서 血中 T_3値 보다 더욱 有用한 것을 알 수 있다(第5圖).

甲狀腺機能低下症群中 特發性 및 治療後 甲狀腺機能低下症에서의 血中 T_3値 및 T_4/T_3比는 各各 99±31ng/dl, 56±25 ng/dl 및 78.3±54.6, 107.7±79.3으로서 T_4/T_3比는 正常範圍, 또는 이보다 높아 Chopra 等이[44] 甲狀腺機能低下症에서는 T_4/T_3比가 減少한다는 報告와 一致하지 않았다. 甲狀腺機能低下群에서 T_4/T_3比가 減少하는 理由는 高濃度의 thyrotropin에 依하여 아직 機能을 가지는 甲狀腺組織이 과도히 促進을 받기 때문 이라고 알려져 있다.

甲狀腺機能低下症 患者에게 thyroxine을 投與時 血中 T_3値도 조금 上昇하게 되는데[7] 이는 T_4에서 T_3로 轉換하기 때문이라고 Braverman 等은 報告하였다. 또 Surks와 Lieblich 等은[45] 正常機能을 가진 患者에게 T_3, T_4: T_3複合劑인 desiccated thyroid를 投與後, 血中 T_4値는 正常인 反面 血中 T_3値는 5時間內에 正常範圍보다 높아짐을 觀察하였다. 著者가 經驗한 1例의 甲狀腺低下症 患者(第3表의 第2例, 第9圖)에게 desiccated thyroid 1 grain을 投與後 2日間隔으로 血中 T_3値 및 血中 T_4値를 測定한 結果, 血中 T_3値의 優先的인 增加를 보았으며 4日後의 增加率을 보면 T_4는 185%인 反面, 血中 T_3値는 360%로써 顯著히 增加함을 보았다.

Thyrotrophin(TSH) 投與後에는 血中 T_3値의 上昇을 豫測할 수 있는데 이것은 Lieblich와 Larsen 等에 依하여 證明되었다[21~23]. 血中 T_3値가 102 ng/dl, 血中 T_4値가 7.2 μg/dl인 患者에게 bovine TSH 10 unit投與後 血中 T_3 및 T_4値를 測定하였더니 8時間後의 血中 T_4, T_3値는 各各 209 ng/dl(增加率 : 105%), 10.3 μg/dl(增加率 : 41%)이었으며 24時間後에는 各各 209 ng/dl, 12.6 μg/dl(72% 增加率)로써 初期에는 T_3가 T_4보다 빠르게 增加하였고 계속 投與時는 T_4와 T_3의 增加가 平行하여 血中 T_3値가 TSH에 依해 더욱 빨리 作用 받음을 意味한다. 따라서 TSH 反應檢査에서도 血中 T_3는 T_4보다 正確하고 敏感하여 有用한 指表가 될 수 있다.

또 Hollander 等은[46~48] 正常甲狀腺機能 患者에게 合成 TRH(Thyrotrophin Releasing Hormone) 投與後 60分에 血中 T_3의 增加를 觀察하여, 血中 T_3値는 TRH에 依한 腦下垂體 및 甲狀腺機能의 檢査에도 매우 有用함을 알 수 있다.

TBG를 增加시키는 境遇 特히 姙娠婦나 estrogen 投與時에 血中 T_3値의 上昇을 보게 되는데 이것은 生體內에서 T_3의 運搬에 TBG가 重要한 蛋白質임을 示唆한다. Hollander 等은 姙娠婦의 血中 T_3値의 變化를 觀察하였는바, 姙娠初期에는 200 ng/dl. 末期에는 300 ng/dl 였고 分娩時에는 420 ng/dl 임이 報告되었고[49] 反面에 胎兒의 cord 血淸의 T_3値는 100 ng/dl로 豫想値보다 減少되어 있어 結果的으로 T_4/T_3比의 顯著한 增加를 보였다. 姙婦에서의 血中 T_3値의 增加는 아마도 TBG 增加를 反映하는 것이며[22] 新生兒에서의 血中 TSH 增加는 아마도 血中 T_3値의 減少에 起因하는 것 같다[50].

以上의 結果 및 考察에서 著者는 放射免疫測定法에 대한 T_3가 各種 甲狀腺機能診斷에서 다른 甲狀腺機能檢査成績보다 優秀함을 알았으며 특히 甲狀腺 生理 및 病理現象을 動的으로 察觀하는데 理想的이고 敏感함은 알았다.

結　論

著者는 各種 甲狀腺疾患에서 放射免疫測定法에 依하여 血中 T_3値를 측정하여 그 診斷的 價値 및 各 甲狀腺機能狀態에 따른 血中 T_3의 意義를 보고자, 1974年 1月부터 1974年 10月까지 本敎室에 來訪한 甲狀腺疾患患者中 正常對照群 28例, 甲狀腺機能亢進症 51例, 正常 甲狀腺機能群 50例 및 甲狀腺機能低下症 23例를 對象으로 各 甲狀腺機能檢査와 比轉 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 正常對照群에서 血淸 RIA T_3値는 131±34 ng/dl로서 정상범위는 63~199 ng/dl에 있었다.

2. 各種 甲狀腺疾患에서의 血淸 RIA T_3値는 甲狀腺機能亢進症에서 306±97 ng/dl 正常甲狀腺機能群에서 138±32 ng/dl, 그리고 甲狀腺機能低下症에서는 60±27 ng/dl로써 甲狀腺 機能別 血淸 T_3値는 有意한 差異를 볼 수 있었다.

3. 甲狀腺機能亢進症에서는 51例中 5例(9.9%), 甲狀腺機能低下症에서는 23例中 9例(39.1%)에서 血淸 T_3値가 正常範圍內에 屬하여, 血淸 T_3値의 甲狀腺機能亢進症에서의 診斷的 價値는 대단히 좋았고, 甲狀腺機能低下症에서는 血中 TSH의 診斷的 價値보다 못하였다.

4. 甲狀腺疾患에서의 血淸 T_3와 T_4의 診斷的 價値는 유의한 差異는 없었으나 未治療 甲狀腺機能亢進症에서는 T_4에 比해 T_3의 相對的인 增加가 顯著하여 T_4/T_3比의 減少를 보였으며 甲狀腺機能低下症에서는 變動이 많았으나 T_4/T_3比는 增加하는 傾向이 있어 甲狀腺機能狀態에 따른 T_3의 變化는 T_4보다 더 敏感하였다.

5. 甲狀腺疾患의 治療 經過中에 있어서도 血中 T_3値는 매우 迅速한 變動을 보여 甲狀腺機能의 評價에 좋은 指針이 됨을 알 수 있다.

以上과 같이 血淸 放射免疫測定法에 依한 血中 T_3値는 甲狀腺 機能狀態의 評價 및 治療 經過觀察에 있어서의 意義가 크다고 할 수 있었다.

REFERENCES

1) Gross, J., and R. Pitt-Rivers.: *The identification of 3,5,3′ triiodothyronine in human plasma. Lancet. 1:439, 1952.*

2) Blackburn, C.M., W.M. McConhey, F.R. Keating, Jr., and Albert, A.: *Calorigenic effects of single intravenous doses of L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxedematous persons. J. Clin. Invest. 33:819, 1954.*

3) Trotter, W.R.: *Effect of 3,5,3′-L-triiodothyronine in myxedema. Lancet. 1:1045, 1952.*

4) Lerman, J.: *The physiologic activity of L-triiodothyronine. J. Clin. Endocr. 13:1341, 1953.*

5) Nauman, J.A., A. Nauman, and S.C. Werner.: *Total and free triiodothyronine in human serum. J. Clin. Invest. 46:1346, 1967.*

6) Sterling, K., D. Bellabarba, E.S., Newman, and M.A. Brenner.: *Determination of triiodothyronine concentration in human serum. J. Clin. Invest. 48:1150, 1969.*

7) Braverman, L.E., S.H. Ingbar, and K. Sterling.: *Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyreotic human subjects. J. Clin. Invest. 49:855, 1970.*

8) Larsen, P.R.: *Technical aspects of the estimation of triiodothyronine in human serum: evidence of conversion of thyroxine to triiodothyronine during assay. Metab. 20:609, 1971.*

9) Fisher, D.A., and J.H. Dussault.: *Contribution of methodogical artifacts to the measurement of T_3 concentration in serum. J. Clin. Endocrinol. Metab. 32:675, 1971.*

10) Yalow, R.S., and Berson, S.A.: *Immunoassay of endogenous plasma Insulin in man. J. Clin. Invest. 39:1157, 1960.*

11) Brown, B.C., R.P. Ekins, S.M. Ellis, and W.S. Reith.: *Specific antibodies to triiodothyronine hormone. Nature (Lond). 226:359, 1970.*

12) Charib, F., W.E. Mayberry, and R.J. Ryan.: *Radioimmunoassay for triiodothyronine; a preliminary report. J. Clin. Endocrinol. 31:364, 1970.*

13) Mitsuma, T., N. Gershengorn, J. Colucci, and C.S. Hollander.: *Radioimmunoassay of T_3 in unextracted human serum. J. Clin. Endocrinol. 33:364, 1971.*

14) Chopra, I.J., D.H. Solomon, and G.N. Beall.: *Radioimmunoassay for measurement of T_3 in human serum. J. Clin. Invest. 50:2033,1971.*

15) Chopra, I.J., J.C. Nelson, D.H. Solomon, and G.N. Beall.: *Production of antibodies specifically binding triiodothyronine and thyroxine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 32:299, 1971.*

16) Larsen, P.R.: *Inhibition of triiodothyronine (T_3) binding to thyroxine-binding globulin by sodium salicylate: its application to the immunoassay of T_3 in human serum. Metab. 20:976, 1971.*

17) Larsen, P.R.: *Salicylate induced increses in free triiodothyronine in human serum: evidence of inhibition of triiodo thyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin. J. Clin. Invest. 51:1125, 1972.*

18) Odell, W.D., Wilber, I.F., and Utiger, R.D.: *Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. Rec. Prog. Horm. Res. 23: 47, 1967.*

19) 高昌舜, 李弘癸, 盧興圭. 李文鎬：甲狀腺刺戟홀몬의 放射免疫測定法. 大韓核醫學會雜誌, 第6卷 第2號(103), 1972.

20) 具寅書, 高昌舜, 李文鎬：甲狀腺機能亢進症의 臨床的 診斷에 關한 硏究. 大韓核醫學會雜誌, 第7卷 第1號 (15), 1973.

21) Murphy, R.E.P., and Jachan, C.: *The determination of thyroxine by competitive protein binding analysis employing an anion-exchange resin and radiothyroxine. J. Lab. Clin. Med. 66:161, 1965.*

22) Larsen, P.R.: *Direct immunoassay of triiodothyronine in human serum. J. Clin. Invest. 51: 1939, 1972.*

23) Lieblich, J., Utiger, R.D.: *Triiodothyronine radioimmunoassay. J. Clin. Invest. 51:157, 1972.*

24) Mitsuma, T., N Nihei, M.S. Gershengorn, and C.S. Hollander.: *Serum triiodothyronine: measurments in human serum by radioimmunoassay with corroboration by gas-liquid chromatography. J. Clin. Invest. 50:2679, 1971.*

25) Chopra, I.J., and R.W. Lam.: *Use of 8-anilino-1-naphthalene-sulphonic acid (ANS) in radioimmunoassay of T_3 in unextracted serum. Clin. Res. 20:216, 1972.*

26) Murphy, B.E.P., and Pattee, C.J.: *Determination of thyroxine utilization the property of protein binding. J. Clin. Endor. 24:187, 1964.*

27) Wahner, H., and C.A. Gorman.: *Interpretation of serm triiodothyronine levels measured by the Sterling technique. N. Engl. J. Med. 284: 225, 1971.*

28) Larsen, P.R.: *Triiodothyronine: Review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man. Metab. 21 No. 11, 1972.*

29) Nicoloff, J.T., Low, J.C., Dussault, J.H., and Fisher, P.A.: *Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man. J. Clin. Invest. 51:474, 1972.*

30) Bellabarba, D., and K. Sterling.: *Formation of esters of thyroxine and triiodothyronine during alcoholic extraction. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29:1510, 1969.*

31) Chopra, I.J., Solomon, D.H., and Chua Teco, G. N.: *Thyroxine: just a prohormone or hormone too? J. Clin. Endocrinol. Metab. 36:1050, 1973.*

32) Rall, J.E., Robbins, J., and Lewallen, C.G.: *The thyroid, In Pincus, G., Thiman, K., and Astwood, E. (Eds): The hormones, New York, Academia. p. 59, 1964.*

33) Davis, P.J., Handwerger, B.S., and Gregerman, R.I.: *Thyorid hormone binding by human serum prealbumin. J. Clin. Invset. 51:515, 1972.*

34) Sterling, K., Brenner, M.A., and Newman, E.S.: *Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects. Science. 169:1099, 1970.*

35) Pittman, C.S., Chambers, J.B., Jr., and Read, V.H.: *The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triidothyronine in normal man. J. Clin. Invest. 50:1187,1971.*

36) Chopra, I.J., Solomon, D.H.: *Triiodothyronine in health and disease in endocrinology. Exerpta Medica Foundation. pp. 1163-1170, 1974.*

37) Chopra, I.J., Dussault, I.H., Fisher, D.A. et. al.: *The sources of circulating triiodothyronine in man. Clin. Res. 19:560, 1971.*

38) Sterling, K., Brenner, M.A., Newman, E.S., Odell, W.D., and Bellabarba, D.: *The significance of triiodothyronine in maintenance of euthyroid status after treatment of hyperthyroidism. J. Clin. Endocr. 33:729, 1971.*

39) Woeber, K.A., Sobel, R.J., Ingbar, S.H., and Sterling, K.: *The peripheral metanolism of triiodothyronine in normal subjects and in patients with hyperthyrodism. J. Clin. Invest. 49:643, 1972.*

40) Larsen, P.R.: *Acute changes in triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroid patients treated with antithyroid drugs. Clin. Res. 20:431, 1972.*

41) Schwartz, H.L., Surks, M.I., and Oppenheimer, J.H.: *Effect of 6-propyl-2-thiouracil on the peripheral conversion of L-thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3). Abstract No. 132, The Endocrine Society, Program of the Fifty-Third Meeting, June, 1971.*

42) Pharaoh, P.O.D., Lawton, N.F., Ellis, S.M., Williams, E.S., and Ekins, R.P.: *The role of triiodothyronine in the maintenance of euthyroidism in endemic goiter. Clin. Endocrinol. 2: 193, 1973.*

43) Stevenson, C., Silva, E., and Pineda, G.: *Thyroxine and triidothyronine: effect of iodine on the serum concentrations and disposal rates in subjects from on endemic goiter area. J. Clin. Endocrinol. Meta. 38:310, 1974.*

44) Chopra, I.J., J'S. Cornell., Hershman, J.M., and Solman, O.H.: *Thyroid physiology in health and disease. Ann. Int. Med. 144:68, 1974.*

45) Surks, M.I., Schadlaw, A.R., and Oppenheimer, J.H.: *A new radioimmunoassay for L-triiodothyronine: Measurement in thyroid disease and in patient maintained on hormonal replacement. J. Clin. Invest. 51:3104, 1972.*

46) Hollander, C.S. Mitsuma, T., Shenkman, L., Woolf, P., and Gershengorn, M.C.: *Thyrotropin releasing hormone: Evidence for thyroid response to intravenous injection in man. Scinece. 175:209, 1972.*

47) Greer, M.A., and Rockie, C.: *Effect of thyrotrophin and the iodine content of the thyroid on the triiodothyronine: Thyroxine ratio of newly synthesized iodothyronines. Endocrin. 85 :244, 1969.*

48) Sanchez-Franco, F., Garcia, M,D., Cacicedo, L, Maryin-Zorro, A., and Escobar, F. et. al.: *Transient lack of thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormone in treated hyperthyroid patients with normal or low serum thyroxine and triiodothyronine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:1098, 1974.*

49) Hotellung, D.R., and Sherwood, L.M.: *The effects of pregnancy on circulating triiodothyronine. J. Clin. Endocrinol. 33:783, 1071.*

50) Fisher, D.A., and Odell, W.: *Acute release of thyrotrophin in the newborn. J. Clin. Invest. 48:1670, 1969.*

51) Sterling, K., Refetoff, S., and Selenkow, H.A.: *Thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels. J. Am. Med. Assoc. 213:571, 1970.*

52) Hollander, C.S., Shenkman, L., Mitsuma, T., Blum, M., Kustin, A.J., and Anderson, D.J.: *Hypertriiodothyroninemia as a premonitory manifestation of thyrotoxicosis. Lancet. 2:731, 1971.*

53) Sterling, K.: *Free thyroxine and triiodothyronine. CRC. Lab. Sci. 2:223, 1972.*