

## 《ノート》

## カルチトニン RIA kit の基礎的, 臨床的研究

## Fundamental and Clinical Study for Calcitonin RIA kit

福永 仁夫\* 中島 言子\* 滋野 長平\* 土光 茂治\*  
山本 逸雄\* 森田 陸司\* 鳥塚 莞爾\*

Masao FUKUNAGA\*, Kotoko NAKAJIMA\*, Chohei SHIGENO\*, Shigeharu DOKOH\*,  
Ituo YAMAMOTO\*, Rikushi MORITA\* and Kanji TORIZUKA\*

\* Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto

## I. はじめに

近年, 骨, カルシウム (Ca) 代謝に関する研究の進歩は, 著しく, それにつれて, Ca 調節ホルモン, つまりカルチトニン (CT), 副甲状腺ホルモンおよびビタミン D の測定は, 各種 Ca 代謝に異常を呈する疾患に必須のものとなった. CT は, 魚, 鳥, 両生類, は虫類では ultimobranchial body より, ヒトでは甲状腺の C 細胞より分泌されるポリペプチド・ホルモンで, 32 個のアミノ酸よりなり, その 1 位と 7 位のアミノ酸は, SS 結合しており, アミノ酸配列および生物学的活性の多少は, 種属特異性が強い. CT の主要な作用は, 骨吸収を抑制することにより, 血中 Ca 値の低下をきたすことと, 腎尿細管に作用してリン (P) 利尿を起こすことである.

血中 CT の測定は, 以前には bioassay 法にて行なわれていたが, 再現性および感度共に不満足であった. ヒト血中 CT の測定に十分感度の良い radioimmunoassay (RIA) 法は, 1968 年, Defetos らにより, 初めて開発され, Ca 代謝の異常を呈する疾患の病態解明に, 有益な情報を提供してき

た<sup>1)</sup>. 本邦では, Morita らが初めて CT の RIA に成功したが<sup>2)</sup>, 一部の施設でしか測定がなされていないのが現状である<sup>3,4)</sup>. そのため, CT の RIA Kit の開発が強く待望された. 今回, CT の RIA Kit (第一ラジオアイソトープ社) を使用する機会が得られたので, 基礎的および臨床的検討を行なうと共に, その有用性について報告する.

## II. 対象と方法

## 1) 対象

対象として, 正常者 56 例, 透析中の慢性腎不全症 46 例, 原発性副甲状腺機能亢進症 9 例, 特発性副甲状腺機能低下症 2 例, 骨粗鬆症 14 例, 骨軟化症およびクル病 3 例, 高 Ca 血症を合併した悪性腫瘍 3 例, 血中 Ca 値が正常な悪性腫瘍 34 例, 甲状腺髄様癌 15 例, 他の組織型の甲状腺癌 17 例, 橋本病 10 例, 甲状腺腫 31 例を用いた. なお, 甲状腺疾患の診断は, すべて組織学的に確かめられたものである.

## 2) 検体の採取および保存

検体は, 早朝, 空腹時に採血後, 直ちに遠沈分離し, 測定まで血清を  $-20^{\circ}\text{C}$  にて保存し, 頻回の凍結, 融解は避けた.

## 3) 特異性の検討

合成ヒト CT のフラグメントは, 11—32, 17—

\* 京都大学医学部附属病院放射線核医学科

受付: 54 年 12 月 6 日

最終稿受付: 55 年 2 月 21 日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部附属病院放射線核医学科

福永 仁夫

**Key words:** Calcitonin, Medullay thyroid cancer, Tumor marker, Radioimmunoassay

**Table 1** Assay procedure of calcitonin RIA Kit.

Sample	0	100	0 $\mu$ l
Standard CT	100	0	0
Phosphate Buffer	100	100	200
Antibody	100	100	0
↓			
Incubate at 4°C for 1 day			
↓			
Add $^{125}$ I-CT	100 $\mu$ l		
↓			
Incubate at 4°C for 1 day			
↓			
Add 2nd Antibody	100 $\mu$ l		
↓			
Incubate at 4°C overnight			
↓			
Add Phosphate Buffer	500 $\mu$ l		
↓			
Centrifuge (2,000xg) at 4°C for 30 min.			
↓			
Aspirate Supernatant			
↓			
Count			

32, 21—32 (ペプチド研究所) を使用し, 他種の CT としては, サケ CT (Sandoz), プタ CT (Armour) およびウナギ CT (東洋醸造) を使用し, アッセイ系での交叉反応の有無を検討した。

#### 4) Ca 負荷試験

Ca Gluconate 15 mg/kg を 4 時間かけて点滴静注し, 注射前, 注射後 1, 2, 3, 4 時間目に採血し, その血中 CT 濃度を測定した。

#### 5) 測定手順

standard は, 合成ヒト CT (ペプチド研究所) を用い, 標識ホルモンには, ヒト CT の 1, 7 位の SS 結合を, CC 結合に変換した合成ヒト CT の analogue を使用した。抗体は, native なヒト CT にてウサギに免疫して得られた抗血清を用いた。assay は非平衡系にて行ない, bound と free は 2 抗体法にて分離した。

測定手順は, Table 1 に示すように, standard 用には, CT 濃度 0~6,400 pg/ml の standard 100  $\mu$ l, リン酸緩衝液 100  $\mu$ l, 抗体 100  $\mu$ l を, 検体測定用には, 血清 100  $\mu$ l, リン酸緩衝液 100  $\mu$ l, 抗体 100  $\mu$ l を, assay 系における非特異的結合また

は  $^{125}$ I-CT の damage の評価用には, リン酸緩衝液 300  $\mu$ l を, それぞれ 4°C, 1 日間 incubate する。次いで,  $^{125}$ I-CT 100  $\mu$ l を加え, さらに 1 日間, incubate する。その後, 第 2 抗体 100  $\mu$ l を加え, 4°C で 1 晩放置した後, リン酸緩衝液 500  $\mu$ l を加え, 2,000×g にて遠沈する。上清を除去後, 沈渣をカウントする。standard, 検体および非特異的結合用のチューブのカウントから, 次式, {standard または 検体の沈渣カウント (B) - 非特異的結合のカウント (N)} ÷ {0 pg/ml の standard の沈渣カウント (B<sub>0</sub>) - 非特異的結合のカウント (N)} を, 計算する。

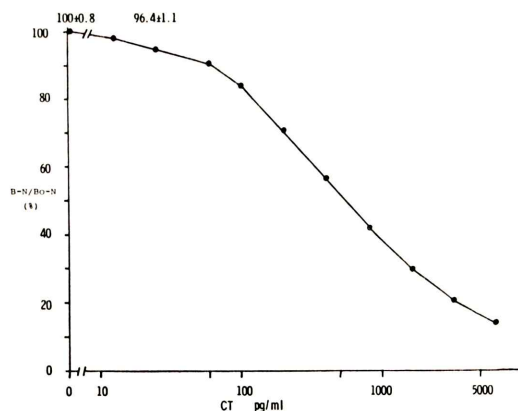
### III. 結果

#### 1. standard curve

代表的な standard curve を, Fig. 1 に示す。CT 濃度 0 pg/ml の B-N/B<sub>0</sub>-N の点と統計学的に有意に異なる B-N/B<sub>0</sub>-N は 96.4±1.1% であり, その濃度は 25pg/ml であり, この濃度を最小検出感度とした。

#### 2. reproducibility

異なる 3 種類の濃度の検体について, 5 回測定し, 同一 assay 内および異なる assay 間の再現性を検討した。Table 2 に示すように intra-assay の変動係数 (CV) は, 2.6~5.7% であり, inter-assay の CV は, 4.9~15.0% であった。



**Fig. 1** Representative radioimmunoassay standard curve for calcitonin.

Table 2 Reproducibility.

No. of Assay	Mean (ng/ml)	SD	CV (%)	
1. Intra-assay	5	0.134	0.007	5.0
	5	0.240	0.006	2.6
	5	0.622	0.035	5.7
2. Inter-assay	5	0.148	0.022	15.0
	5	0.566	0.038	6.7
	5	5.30	0.26	4.9

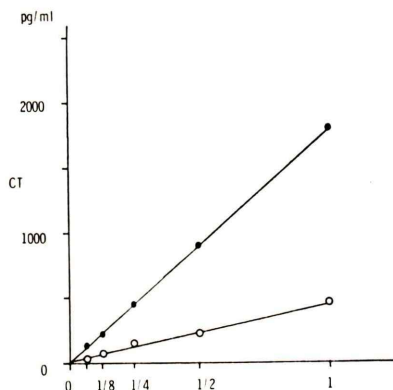


Fig. 2 Dilution test of sera in patients with high calcitonin concentration.

Closed circle: Medullary thyroid cancer.  
Open circle: Chronic renal failure.

### 3. dilution test

CT 高値の甲状腺髄様癌および慢性腎不全症の血清を, リン酸緩衝液にて希釈し, その直線性を検討した. Fig. 2 に示すように, 良好な直線性を示した.

### 4. recovery test

2 種類の CT 値の異なる血清に, 種々の濃度 (25~1,600 pg/ml) の standard CT を添加し, 実測値と理論値との相関を検討した. Fig. 3 に示すように, 実測値と理論値はよく一致した.

### 5. specificity

本 assay 系における, ヒト CT のフラグメント, 11—32, 17—32, 21—32 の inhibition の検討では, (1—32) CT と (11—32) CT とはやや平行性を認めたが, (17—32), (21—32) CT とは平行性は観察されなかった (Fig. 4). サケ, ブタ, ウナギ CT と

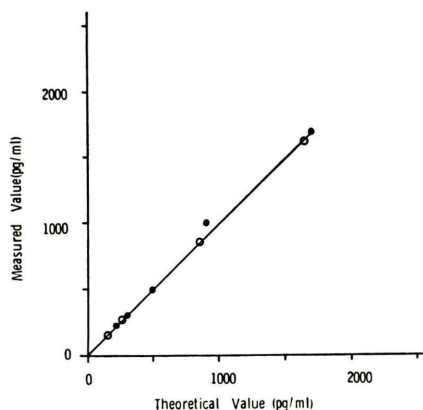


Fig. 3 Recovery test.

は, 100 ng/ml までの濃度では, なんら交叉反応を認めなかった.

### 6. 正常者および各種疾患患者の血中 CT 値

正常者56例の血中 CT 値は, 全例 89 pg/ml 以下に分布し,  $30 \pm 20$  pg/ml (平均±標準偏差) を示し, 34例 (60%) が測定感度以上であった (Fig. 5).

人工透析中の慢性腎不全症では, 46 例中 42 例 (92%) が, 正常者よりも高値であった.

原発性副甲状腺機能亢進症では 9 例中 8 例が, 特発性副甲状腺機能低下症では 2 例中 2 例が, 骨粗鬆症では 14 例中 11 例が正常 CT 値を示した.

クル病および骨軟化症の 3 例では, 2 例が CT 高値を示した.

悪性腫瘍例では, 高Ca血症を合併した 3 例中 2 例が CT の高値を示した. 血中 Ca 値が正常な 34 例では, 9 例に CT 高値を認めた. うち 200 pg/ml 以上の値を示した 4 例の悪性腫瘍は, 脂肪肉腫, 肺癌 (扁平上皮癌), 悪性黒色腫, 悪性リンパ腫であった.

甲状腺疾患のうち, 甲状腺髄様癌 15 例では, 全例 CT の高値 (210~13,600 pg/ml) を認めた. 他の組織型の甲状腺癌, 橋本病および甲状腺腫では, 全例 120 pg/ml 以下の CT 値を示し, 明らかに髄様癌と区別が可能であった (Fig. 6).

### 7. Ca 負荷試験

正常者 5 例と甲状腺髄様癌患者 6 例について, Ca 負荷試験を行ない, 血中 CT の変動を検討し

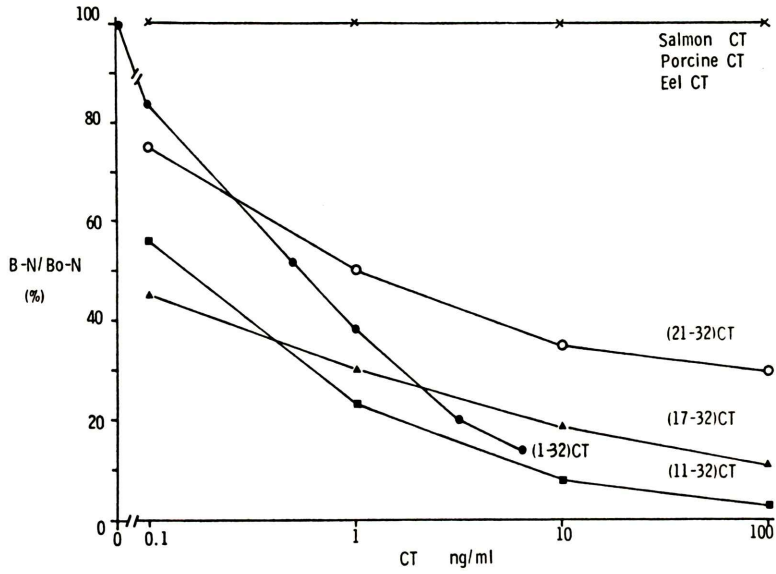


Fig. 4 Specificity test, using salmon, porcine, eel and human calcitonin.

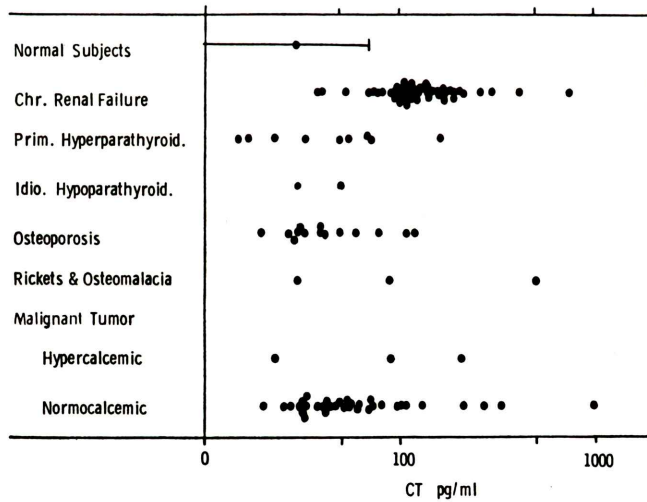


Fig. 5 Serum calcitonin values in normal subjects and patients with various diseases including with chronic renal failure, primary hyperparathyroidism, idiopathic hypoparathyroidism, osteoporosis, rickets and osteomalacia, and both hypercalcemic and normocalcemic malignant tumor.

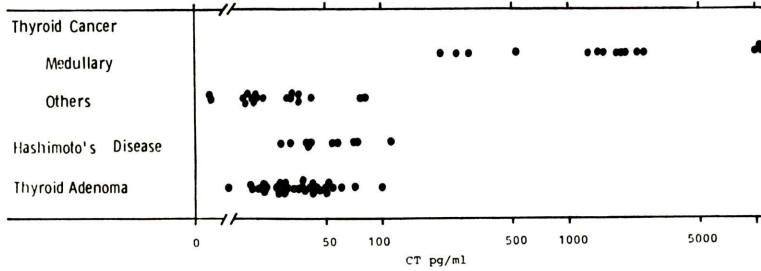


Fig. 6 Serum calcitonin values in patients with various thyroid diseases including with medullary thyroid cancer, other thyroid cancer, Hashimoto's disease and thyroid adenoma.

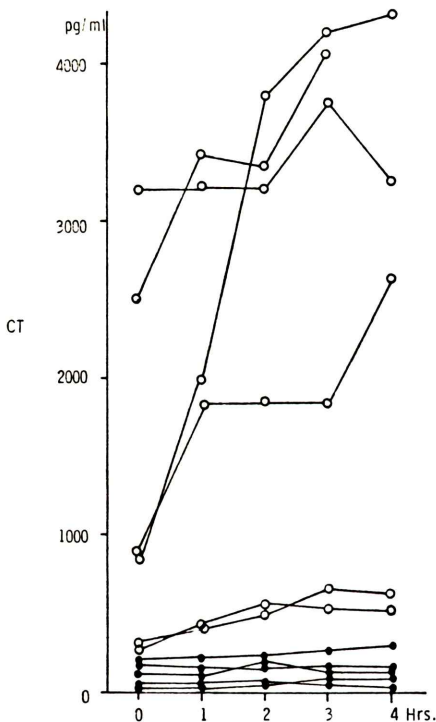


Fig. 7 Changes of serum calcitonin concentration following calcium infusion test (Ca 15 mg/kg/4 hrs.) in normal subjects (closed circle) and patients with medullary thyroid cancer (open circle).

た。正常者では、全例 CT の頂値は 300 pg/ml 以下を示したのに対し、甲状腺髄様癌患者では、強い CT の反応が認められた(Fig. 7)。

8. 甲状腺髄様癌の家族発生例の検索

甲状腺髄様癌患者の家族に、甲状腺腫を認めた

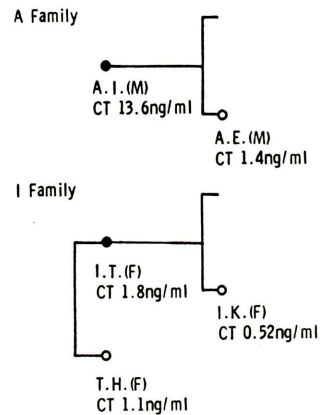


Fig. 8 Family study among members with familial medullary thyroid cancer.  
Closed circle: Incipient.  
Open circle: Member with thyroid goiter.

2 家系について、血中 CT 値を測定した。Fig. 8 に示すように、A 家系ではその長男に、I 家系では長女および妹に、血中 CT の高値を認めた。甲状腺髄様癌と診断され、手術が施行され、組織学的に確認された。

9. 甲状腺髄様癌患者の術後の経過観察

手術により甲状腺髄様癌が完全に摘除されたか、あるいは腫瘍の残存があるのかを知るために、手術前後の血中 CT 値の測定を行なった。Fig. 9 に示すように、腫瘍が完全に摘除可能であった 4 例では、術後 CT 値は正常に復したが、残り 3 例では術後依然として CT 値は高く、腫瘍の残存、転移が強く考えられた。

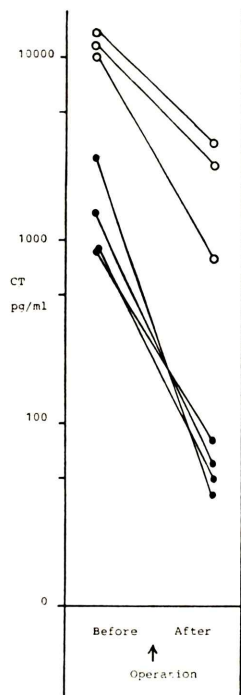


Fig. 9 Changes of serum calcitonin concentration following thyroid operation in patients with medullary thyroid cancer.

Closed circle: Complete removal of tumor.

Open circle: Residual or/and metastatic tumor.

#### IV. 考 案

CTは、32個のアミノ酸よりなるペプチド・ホルモンであるが、種属によりそのアミノ酸配列は、著しく異なる。現在まで、ヒト、サケ、ブタ、ウシ、ウナギのCTのアミノ酸構造が決定されているが、種属間には生物学的活性だけでなく、免疫学的活性にも大きな差違が認められる<sup>5-9)</sup>。したがって、ヒト血中のCTをRIA系で測定する場合、ヒトCTを用いた homologous な系で行なうことが必須である。ヒトCTのRIAは1968年、Deftosらにより報告されて以来<sup>1)</sup>、欧米では数多くの施設で測定されている<sup>10-14)</sup>。しかし、本邦では限られた施設でしかCTの測定は行なわれていない<sup>2-4)</sup>。その原因として、抗体産生に必要な十分量のヒトCTが手に入らなかったことによる。近年、Ca、骨代謝に対する関心が強くなると共に、

簡便で、再現性の良い、CTの測定Kitの開発が待望された。今回、第一ラジオアイソトープ研究所より、ヒトCT測定用のRIAKitが作られ、その基礎的、臨床的検討を行なう機会が得られたので、その有用性を検討した。

本Kitの特徴は、標識ホルモンとして native なヒトCTの1,7位のSS結合を、CC結合に変換した analogue を使用していることである。native なヒトCTは、ヨード標識化により、不安定なことが知られており、その原因は、1,7位のSS結合のためと考えられていた。SS結合をCC結合に変換した合成 analogue が、物理的にも化学的にも安定であることが知られている<sup>15)</sup>。したがって、このCC結合のCT analogue のヨード標識物は、免疫学的にも安定なことが期待される。事実、incubation中の<sup>125</sup>I-CTの damage を、CT濃度0 pg/ml、抗体(-)の非特異的結合の沈渣カウントとして評価した場合、<sup>125</sup>I-CTの damage は、total countの1.9~2.1%を常時示し安定であることが確認された。

本 assay 系の<sup>125</sup>I-CT analogue に対して、ヒトCTと甲状腺髄様癌患者血中のCTとは、同一の competition を示し、この系で測定されるCTは、内因性のCTと区別できない免疫学的態度をとり、ヒト血中CTの測定が十分可能であることが認められた。

ヒト血中には、intactな(1-32)CTのほかに、種々の分子量のCTが存在することが報告されている<sup>16)</sup>。したがって、CTのRIA系で使用する抗体の antigenicity の部位を知ることが、ヒト血中のCT値を評価するのに重要である。本Kitの抗体は、フラグメントの交叉反応から、CTの(1-16)の部位に、最も強い affinity を示した。つまり、主として、CTのN末端部分を測定していることがわかる。サケ、ブタ、ウナギCTとは、全く交叉反応を示さなかった。

本Kitの assay sensitivity は、25 pg/ml であり、この成績は従来の報告に匹敵するものであり<sup>3,4)</sup>、十分実用に耐えるものであった。

正常者のCT値は、30±20 pg/ml であり、全例

89 pg/ml 以下に分布し, 60% の正常者の測定が可能であった. 正常者の血中 CT 値は, 100 pg/ml 以下という報告が大部分であり, 本 Kit での正常値もこれら報告と同様であった.

intra および inter-assay の変動係数 (CV) は, それぞれ 2.6~5.7% と 4.9~15.0% であり, recovery も良好で, 満足される結果が得られた.

腎不全症では, 従来より血中 CT の高値が知られている<sup>17,18)</sup>. 今回, 著者らのデータでも 92% の腎不全症患者の血中 CT が高値を認めた. その原因として, 二次性副甲状腺機能亢進症に基づく Ca, P 代謝異常やビタミン D 代謝異常のほか, CT の腎での不活化が障害され, 血中に inactive な CT のフラグメントが存在し, これが CT の RIA にて測定される可能性が考えられるが, 本態は不明である.

原発性副甲状腺機能亢進症の CT 値は, 一例を除いて正常値を示した. この疾患では, CT 値は高いという報告もあり<sup>19)</sup>, 一致をみない. ただ, 原発性副甲状腺機能亢進症のような慢性の高 Ca 血症状態では, 急性の Ca 上昇とは異なり, CT の分泌の set point が正常より高くなっていることが考えられる. これらの点の解明が今後必要であろう.

血中 Ca が低値である特発性副甲状腺機能低下症では, 血中 CT が正常値であった. 低 Ca 血症では, CT の分泌の低下が予測されたが, 本 Kit の測定では, 測定感度以上を示し, CT の分泌は正常なことが示された.

クル病および骨軟化症では, 3 例中 2 例に CT の高値を認めたのが注目される. 特に, 500 pg/ml を示した 1 例は, 新生児クル病の患者で, 生後 3 か月ごろから低 Ca 血症, テタニー, レ線上クル病性変化を認め, 活性型ビタミン D 剤の投与により, 血中 Ca 値が正常化した症例である. 血中 CT の高値が, その病態に関与している可能性があり, 現在, 経過観察中である.

閉経後骨粗鬆症では, 14 例中 12 例が正常値を示した. 閉経後骨粗鬆症の原因として, エストロゲンの欠乏による骨吸収保護作用の低下, 二次性副

甲状腺機能亢進症の存在, 1, 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> の欠乏に基づく腸管からの Ca 吸収の障害などが考えられるが, CT のレベルについての報告は少ない.

Morita らは, 老人では, CT の basal 値は正常であるが, Ca 負荷に対する CT の反応性が, 若年者に比して低下していると述べている<sup>20)</sup>. この加齢による CT 分泌の低下が, 骨粗鬆症の発現に関与しているか否かは不明である. われわれの今回の骨粗鬆症の basal CT 値も, 同様に 14 例中 11 例が正常値を示した.

高 Ca 血症を合併した悪性腫瘍では, 3 例中 2 例が, CT の高値を示した. 悪性腫瘍時にみられる高 Ca 血症は, その発現は突発的で, しかも急激な Ca の上昇を示すので, 原発性副甲状腺機能亢進症などの慢性的な高 Ca 血症とは異なり, 高 Ca 血に反応して甲状腺 C 細胞からの CT の分泌が亢進しているものと考えられる<sup>21)</sup>. 血中 Ca 値が正常な悪性腫瘍では, 34 例中 19 例に, 血中 CT の高値を認めた. 悪性腫瘍に, CT の高値を認めるという報告が数多くみられる<sup>22~25)</sup>. Pearse は, 甲状腺 C 細胞は, 発生学上 APUD 系に属しており, APUD 系の腫瘍は CT 分泌能があると推測している<sup>26)</sup>. したがって, CT はこれら腫瘍の tumor marker として利用可能であり, 経過観察に有用であろう.

甲状腺疾患のうち, 甲状腺髄様癌は血中 CT 値の高値 (210 pg/ml 以上) を示した. 他方, 他の甲状腺疾患は全例 120 pg/ml 以下の値を示し, 明らかに鑑別が可能であった. CT の測定は, 甲状腺髄様癌の診断に必須である<sup>27~31)</sup>. CT の分泌は, Ca, ガストリン, グルカゴンなどにより刺激されるが, これらの負荷試験を行えば, 正常者と髄様癌患者とは反応の強さが異なるので, basal CT 値が高くない症例の確診が可能である<sup>32~33)</sup>. しかも, 家族発生例の早期の髄様癌患者の発見や, 術後の経過観察にも利用でき, きわめて有用な方法である.

## V. 結 論

### 1) カルチトニン RIA Kit の基礎的, 臨床的検

討を行なった。再現性は良好で、測定感度は 25 pg/ml であった。抗体は、ヒト CT の (1—16) の部位に、antigenicity をもち、甲状腺髄様癌患者血中の内因性 CT は standard CT と免疫学的に同一の態度を示した。正常値は、 $30 \pm 20$  pg/ml (平均土標準偏差) であり、全例 6—89 pg/ml の範囲に分布し、正常者の約 60% が検出可能であった。

2) 甲状腺疾患のうち、髄様癌のみに CT の高値が認められ、他の甲状腺癌、橋本病、腺腫との鑑別が可能であった。髄様癌では、Ca 負荷時に強い CT の反応が観察された。血中 CT の測定は、髄様癌の診断、家族発生例の早期発見、術後の経過観察に有用であることが示された。

3) その他 CT 高値は、慢性腎不全症、クル病および骨軟化症、高 Ca 血症を合併した悪性腫瘍および一部の Ca 値正常の悪性腫瘍に認められた。

4) 本 Kit は基礎的、臨床的検討より、十分、実用に耐えるものと思われた。

本 Kit をご提供戴いた、第一ラジオアイソトープ研究所に、深謝致します。

## 文 献

- Deftos LJ, Lee MR, and Potts JT Jr: A radioimmunoassay for thyrocalcitonin. *Biochemistry* **60**: 293-299, 1968.
- Morita R, Fukunaga M, Yamamoto I, et al: Radioimmunoassay for human calcitonin employing synthetic calcitonin M: Its clinical application. *Endocrinol Japon* **22**: 419-426, 1975
- Adachi I, Abe K, Tanaka M, et al: Plasma human calcitonin (hCT) levels in normal and pathologic conditions, and their responses to short calcium or tetragastrin infusion. *Endocrinol Japon* **23**: 517-526, 1976
- Okada Y, Morimoto S, Onishi T, et al: Radioimmunoassay of human calcitonin using labeled (Asu 1, 7)-human calcitonin analogue. *Endocrinol Japon* **25**: 617-622, 1978
- Neher R, Riniker B, Marier R, et al: Human calcitonin. *Nature* **220**: 984-986, 1968
- Guttman von St, Pless J, Huguenin RL, et al: Synthese von Salm-Calcitonin, einem hochaktiven hypocalcämischen Hormon. *Helv Chim Acta* **52**: 1789-1795, 1969
- Potts JT Jr, Niall HD, Keutman HT, et al: The amino acid sequence of porcine thyrocalcitonin. *Proc Nat Acad Sci* **59**: 1321-1328, 1968
- Brewer HBJr, and Roman R: Amino acid sequence of bovine thyrocalcitonin. *Proc Nat Acad Sci* **63**: 940-947, 1968
- Otani M, Yamauchi H, Meguro T, et al: Isolation and characterization of calcitonin from pericardium and esophagus of eel. *J Biolchem* **79**: 345-352, 1976
- Clark HB, Boyd GW, Byfield PGH, et al: A radioimmunoassay for human calcitonin. *Lancet* **2**: 74-77, 1969
- Tashjian AH Jr, Howland BG, Melvin KEW, et al: Immunoassay of human calcitonin. Clinical measurement, relation to serum calcium and studies in patients with medullary carcinoma. *N Engl J Med* **283**: 890-895, 1970
- Sturtridge WC, and Kumar MA: Assay of calcitonin in human plasma. *Lancet* **1**: 725-726, 1968
- Gudmundsson TV, Galante L, Woodhouse NJY, et al: Plasma calcitonin in man. *Lancet* **1**: 443-445, 1969
- Silva OL, Snider RH, and Becker KL: Radioimmunoassay of calcitonin in human plasma. *Clin Chem* **20**: 337-339, 1974
- Orimo H, Yamauchi H, Ohyama T, et al: Radioimmunoassay and immunological properties of eel calcitonin. *Gen Comp Endocrinol* **31**: 482-485, 1977
- Deftos LJ, Roos BA, Bronzert D, et al: Immunochemical heterogeneity of calcitonin in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* **40**: 409-412, 1975
- 福永仁夫, 山本逸雄, 森田陸司, 他: 腎不全における Calcitonin の Radioimmunoassay. *骨代謝* **9**: 350-354, 1976
- Deftos LJ, Roos BA, Knecht GL, et al: Calcitonin secretion, in *Endocrinology of Calcium Metabolism*, Copp DH, and Talmage RV. eds. *Excerpta Medica, Amsterdam*, 1978, p134-142
- Parthemore JG: Calcitonin secretion in primary hyperparathyroidism. *ibid*, p408
- Morita R, Yamamoto I, Fukunaga M, et al: Changes in sex hormones with reference to bone mass associated with aging. *Endocrinol Japon* **1** (Supp): 15-22, 1979
- Morita R, Fukunaga M, Dokoh S, et al: Differential diagnosis of hypercalcemia by measurement of parathyroid hormone, calcitonin, and 25-hydroxy-vitamin D. *J Nucl Med* **19**: 1225-1230, 1978
- Silva OL, Becker KL, Doppman J, et al: Ectopic secretion of calcitonin by oat cell carcinoma. *N Engl J Med* **290**: 1122-1124, 1974
- Coombs RC, Hillyard C, Greenberg PB, et al:



- Plasma immunoreactive calcitonin in patients with non-thyroid tumors. *Lancet* **1**: 1080-1083, 1974
- 24) Silva OL, Becker KL, Primack A, et al: Increased serum calcitonin levels in bronchogenic cancer. *Chest* **69**: 495-499, 1976
- 25) 福永仁夫, 土光茂治, 山本逸雄, 他: Calcitonin の Radioimmunoassay の臨床的研究—hypercalcitonemic state について—. *骨代謝* **11**: 189-194, 1978
- 26) Pearse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryonic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem* **17**: 303-313, 1969
- 27) Tubiana M, Milhaud G, Coutris G, et al: Medullary carcinoma and thyrocalcitonin. *Brit Med J* **4**: 87-89, 1968
- 28) Jackson CE, Tashjian AHJr, and Block MA: Detection of medullary thyroid cancer by calcitonin assay in families. *Ann Intern Med* **78**: 845-852, 1973
- 29) Deftos LJ: Radioimmunoassay for calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *JAMA* **277**: 403-406, 1974
- 30) Goltzman D, Potts JTJr, Ridgeway EC, et al: Calcitonin as a tumor marker. Use of the radioimmunoassay for calcitonin in the postoperative evaluation of patients with medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* **290**: 1035-1039, 1974
- 31) 森田陸司, 福永仁夫, 山本逸雄, 他: 甲状腺疾患における Calcitonin の Radioimmunoassay. *骨代謝* **9**: 346-349 1976
- 32) Parthemore JG, Bronzert D, Robert G, et al: A short calcium infusion in the diagnosis of medullary thyroid calcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* **39**: 108-111, 1974
- 33) 森田陸司, 福永仁夫, 山本逸雄, 他: Peptide hormone と Analogues. [化学構造, 作用, 臨床応用] *Calcitonin. 日本臨床* **34**: 751-755, 1976