

《ノート》

Immophase TBG radioimmunoassay test system による Thyroxine-Binding Globulin の測定

Measurement of Serum Thyroxine-Binding Globulin by Immophase
TBG Radioimmunoassay Test System

海瀬 信子* 海瀬 和郎* 吉田 克己* 貴田岡博史*
深沢 洋* 山本 蒔子* 桜田 俊郎* 斉藤慎太郎*

Nobuko KAISE, Kazuro KAISE, Katsumi YOSHIDA, Hirofumi KITAOKA,
Hiroshi FUKAZAWA, Makiko YAMAMOTO, Toshiro SAKURADA
and Shintaro SAITO

The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai

I. はじめに

Thyroxine-binding globulin (TBG) は、血清中の thyroxine (T_4) の約 75%¹⁾ を結合しており、またこの血清 TBG 濃度は、種々の薬剤、性ホルモン、甲状腺機能、先天的な素因、および年齢などにより影響をうける^{2,3)} ことが知られている。血清 TBG の測定については、従来、maximal T_4 -binding capacity の測定が用いられて来たが⁴⁾、近年、TBG の radioimmunoassay (RIA) が開発されてより⁵⁾、これが広く行なわれる様になってきた。

今回我々は、Immophase TBG radioimmunoassay test system (Immophase TBG RIA test) の提供を受け、試用する機会を得たので、その測定経験と基礎的ならびに臨床的成績について報告する。さらに Free T_4 の Index の 1 つとされる T_4 /TBG ratio を算出し、Free T_4 値と比較し、その臨床応

用についても検討したので報告する。

II. 方 法

本法による TBG 測定の原理は、内因性の TBG に $^{125}\text{I}-T_4$ を結合させ、この TBG- $^{125}\text{I}-T_4$ 結合物をさらに抗 TBG 抗体に結合させるという、いわゆるサンドイッチ法である。また Bound と Free fraction (B・F) の分離には、抗 TBG 抗体をガラス微粒子に化学的に結合させた固相法を用いている。

1) キットの構成

(1) 多孔性のガラス微粒子に抗 TBG 抗体を化学的に結合させたもの (0.02% BSA を含む 0.3M phosphate buffer-0.15M saline 浮遊液)。

(2) $^{125}\text{I}-T_4$ (0.1% BSA を含む, 0.3M phosphate buffer-0.15M saline 溶液。凍結乾燥品。使用時 1 バイアルを 5 ml の再蒸留水で溶解する)。

(3) TBG 標準品 (あらかじめ希釈された標準血清の凍結乾燥品。使用時それぞれ 3 ml の再蒸留水で溶解する)。TBG 濃度が、0, 10, 20, 40 および 60 $\mu\text{g/ml}$ のもの。

(4) TBG コントロール血清 (あらかじめ希釈された血清の凍結乾燥品。使用時それぞれ 3 ml

* 東北大学医学部第 2 内科

受付: 55 年 11 月 19 日

最終稿受付: 56 年 2 月 2 日

別刷請求先: 仙台市星陵町 1-1 (☎980)

東北大学医学部附属病院第 2 内科

海瀬 信子

Key words: TBG, T_4 /TBG ratio, Free T_4 , Thyroid function, Pregnancy TBG deficiency

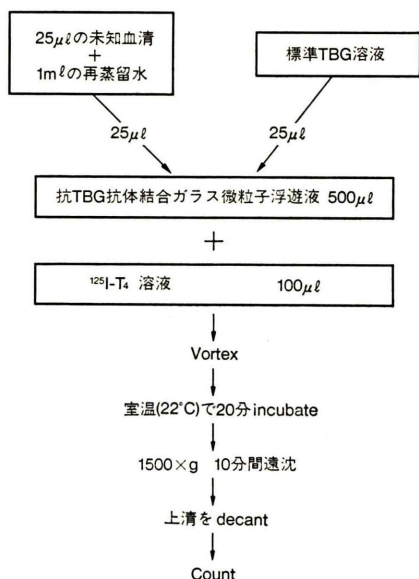


Fig. 1 Assay Procedure.

の再蒸留水で溶解する). TBG が低および高濃度のもの.

2) 測定法

Fig. 1 に示すごとく, まず未知検体の 25 μ l を 1 ml の再蒸留水に希釈し, その 25 μ l を, あるいは標準 TBG またはコントロール血清溶液の 25 μ l を試験管にとる. そこに抗 TBG 抗体結合ガラス微粒子浮遊液の 500 μ l および, 125 I-T₄ 溶液の 100 μ l を加え, 室温 (22°C) で 20 分間 incubate する. その後 1500 \times g で 10 分間遠沈し, 上清を decant する. 沈渣の放射能を count し, TBG 濃度が 60 μ g/ml の標準溶液の c.p.m. (B₆₀) を 100 とした場合の, それぞれの標準溶液の百分率 (B/B₆₀) を求めて, 標準曲線を作製する. これより未知検体の B/B₆₀ から, その濃度を読みとる.

血清 Total T₄ (T T₄) の測定には T₄ RIAKit (ダイナボット社) を, free T₄ (FT₄) の測定には Immophase FT₄ 125 IRIA test system (コーニング社) を, T₃ レジン摂取率 (RSU) には Triosorb test (ダイナボット社) を, および maximal T₄-binding capacity の測定には, reverse flow electrophoresis⁶⁾ を, また対照とする TBG の RIA としては RIA

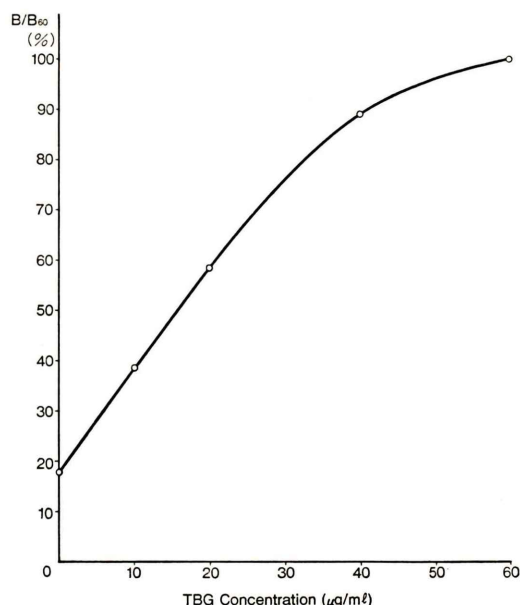


Fig. 2 Standard Curve.

gnost TBGkit (ヘキスト社) をそれぞれ用いた.

III. 対象

正常者 40 例 (男性 8 例, 女性 32 例), 甲状腺機能亢進症 50 例 (男性 11 例, 女性 39 例), 原発性甲状腺機能低下症 20 例 (男性 4 例, 女性 16 例), 妊娠 3 ~ 9 ケ月の妊婦 20 例, および家族性 TBG 減少症 7 例 (男性 4 例, 女性 3 例) をそれぞれ対象とした.

IV. 測定成績

1) 基礎的検討

(1) 標準曲線

Fig. 2 に本法による代表的な標準曲線を示す. 60 μ g/ml の TBG 濃度の bound c.p.m. を, 100% とすると TBG 0 μ g/ml では 18% と低下し, 良好な標準曲線が得られた.

(2) Incubation 時間ならびに温度の検討

Fig. 3 に incubation 温度が室温 (22°C) の際に incubation 時間をそれぞれ 5 分, 10 分, 20 分, 30 分, 60 分とした場合の結果を示す. 10 分ではほぼ良好な値であり, 20 分, 30 分および 60 分ではほぼ同様の曲線が得られた. 5 分ではやや bound

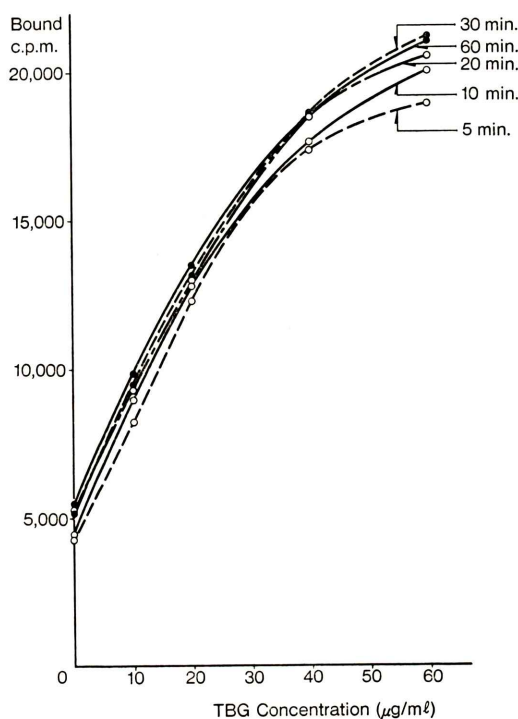


Fig. 3 Influence of Incubation Time on TBG Assay.

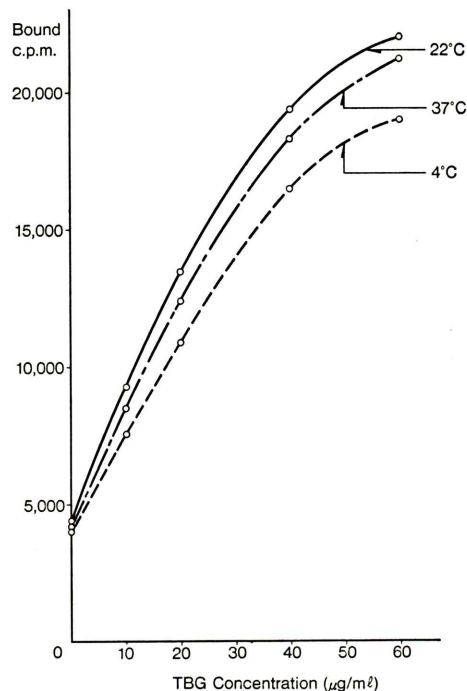


Fig. 4 Influence of Incubation Temperature on TBG Assay.

Table 1 Intraassay variation

Assay No.	Sample 1 Serum TBG (μg/ml)	Sample 2 Serum TBG (μg/ml)	Sample 3 Serum TBG (μg/ml)
1	16.0	22.3	41.6
2	15.0	21.3	41.0
3	15.4	22.8	40.8
4	15.0	21.3	40.3
5	16.0	21.0	40.5
6	15.5	19.0	40.3
7	16.3	22.0	41.5
8	16.5	22.1	39.4
9	15.8	25.7	39.7
10	15.6	22.8	39.5
Mean	15.7	22.0	36.8
IS.D.	0.43	1.6	1.8
c.v.(%)	3.0	7.0	4.8

Table 2 Interassay variation

Lot No.	Sample 1 Serum TBG (μg/ml)	Sample 2 Serum TBG (μg/ml)	Sample 3 Serum TBG (μg/ml)
1	14.9	29.6	33.7
2	15.4	27.4	33.2
3	15.5	28.7	35.3
4	16.7	30.5	34.5
5	17.5	29.2	35.5
6	19.0	28.1	32.5
7	16.3	27.0	35.2
8	14.8	27.7	32.8
9	15.3	25.3	35.3
10	14.7	27.8	33.7
Mean	16.0	28.1	34.2
IS.D.	1.3	1.4	1.0
c.v.(%)	8.2	4.9	3.1

c.p.m. の低下が認められた。

Fig. 4 に incubation 時間を20分とし, incubation 温度を 4°C, 22°C および 37°C とした場合の

結果を示す。4°C では bound c.p.m. の低下が認められたが, 22°C および 37°C では共に良好な値であった。

Table 3 Recovery test

Added ($\mu\text{g/ml}$)	Measured TBG ($\mu\text{g/ml}$)	Estimation of Added TBG ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (%)
0	16.0		
10	25.4	9.4	94
20	35.4	19.4	97
40	57.2	41.2	103
		Mean	98

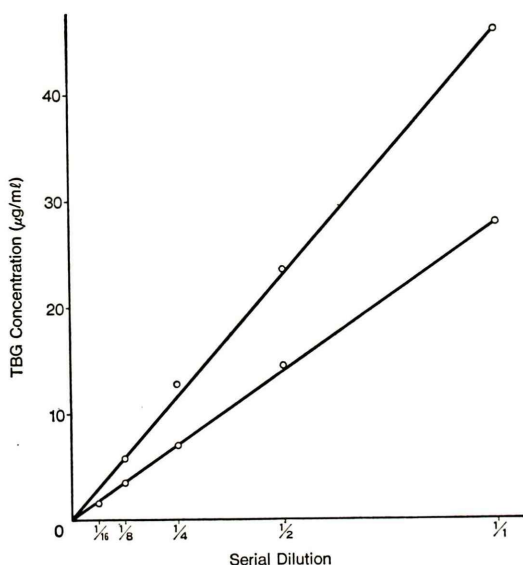


Fig. 5 Dilution Test.

以上より、incubation 時間は10分間でも十分であるが、多数検体を処理するため、全体に平均した incubation 時間を得る必要があることから incubation 時間を20分間とし、incubation 温度は室温 (22°C) として以下の測定を行った。

(3) Intraassay variation および interassay variation の検討

Table 1 に示すごとく、血清 TBG 濃度が低、中および高濃度の3種の血清を用い、同一 lot 内にて10回同時測定して、intraassay variation を検討した。変動係数 (c.v.) は、3.0~7.0% と良好な結果を得た。また同じく血清 TBG 濃度が、低、中および高濃度の3種の血清を用い、それぞれ異なる lot および日時で10回測定して、interassay

variation を検討した。Table 2 に示すごとく、c.v. は、3.1~8.2% と良好であった。

(4) 回収率の検討

血清 TBG 濃度が 16 $\mu\text{g/ml}$ の血清に、10, 20 および 40 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の標準 TBG 溶液をそれぞれ加えて、回収率を検討した。Table 3 に示すごとく、回収率はそれぞれ、94%、97% および 103%、平均 98% と良好であった。

(5) 希釈試験

血清 TBG 濃度がそれぞれ 45.8 および 27 $\mu\text{g/ml}$ の2種の血清を 0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の標準 TBG 溶液を用いて 1/2~1/16 に希釈して測定した。Fig. 5 に示すごとく希釈直線は 0 点に向う直線を示し、良好な結果であった。

2) 臨床成績

(1) 血清 TBG 濃度

Fig. 6 に、対象とした正常者、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、妊婦および家族性 TBG 減少症における血清 TBG 濃度を示した。正常者では 16.8~31.7 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、平均 $24 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D.) であった。平均 \pm 2 S.D. を正常範囲とすると、16.6~31.4 $\mu\text{g/ml}$ が正常範囲となった。甲状腺機能亢進症では $20 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$ と正常者よりやや低値を示し ($p < 0.01$)、甲状腺機能低下症では $30 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$ と正常者より高値を示した ($p < 0.01$)。妊婦では $40 \pm 7.7 \mu\text{g/ml}$ と著明に高値を示した ($p < 0.01$)。家族性 TBG 減少症では、測定感度以下が4例、他の3例はそれぞれ 8.1, 6.0, 2.2 $\mu\text{g/ml}$ と著明な低値を示した。

(2) TT₄, RSU および maximal T₄-binding capacity と血清 TBG 濃度の相関

Fig. 7 に正常者、妊婦および家族性 TBG 減少症における血清 TT₄ と血清 TBG 濃度との関係を示す。相関係数は $r = 0.93$ と両者は良く相関した。

Fig. 8 に正常者、妊婦および家族性 TBG 減少症における RSU と血清 TBG 濃度との関係を示す。血清 TBG 濃度が高値の妊婦例では、TBG 濃度が 40 $\mu\text{g/ml}$ 以上となると、RSU 値が、TBG 濃度と反比例して低下せず、関連しなくなる傾向

にあった。これらの例を除いたものでは、相関係数は $r = -0.9$ と負の相関を示した。

Fig. 9 に正常者、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症および妊婦における maximal T_4 -binding capacity と血清 TBG 濃度との関係を示す。相関係数は $r = 0.90$ と良好な相関を示し、本法で測定した TBG 濃度は maximal T_4 -binding capacity をよく反映した。

(3) RIAgnost TBG Kit による TBG 濃度と本法による TBG 濃度との相関

Fig. 10 に正常者、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、妊婦および家族性 TBG 減少症における、RIAgnost TBG Kit による TBG 濃度と本法による TBG 濃度との相関を示す。相関係数は $r = 0.91$ と良好な相関を示し、相関直線 $y = 0.84x + 0.08$ とほぼ 0 点に向う直線であった。

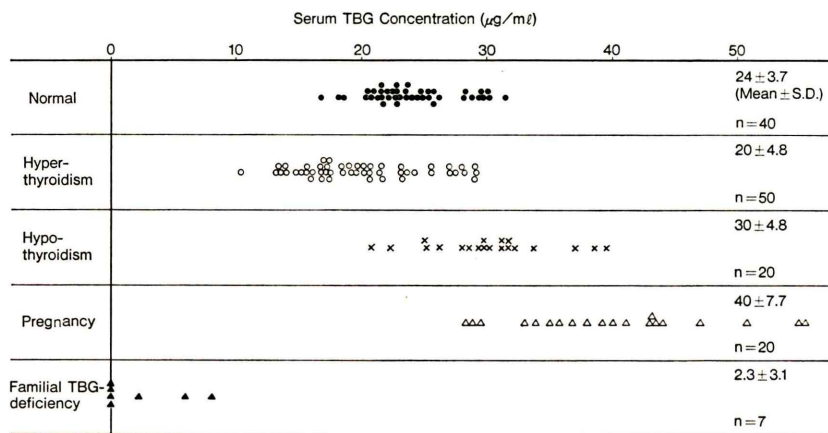


Fig. 6 Serum TBG Concentration.

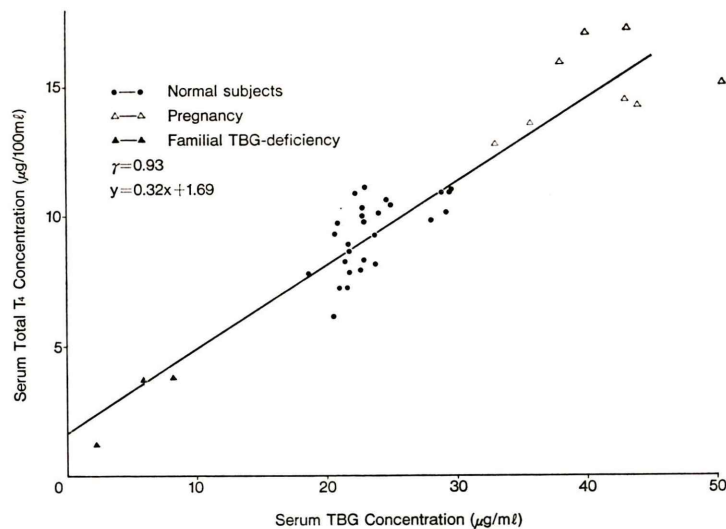


Fig. 7 Correlation between Serum TBG Concentration and Serum Total T_4 Concentration.

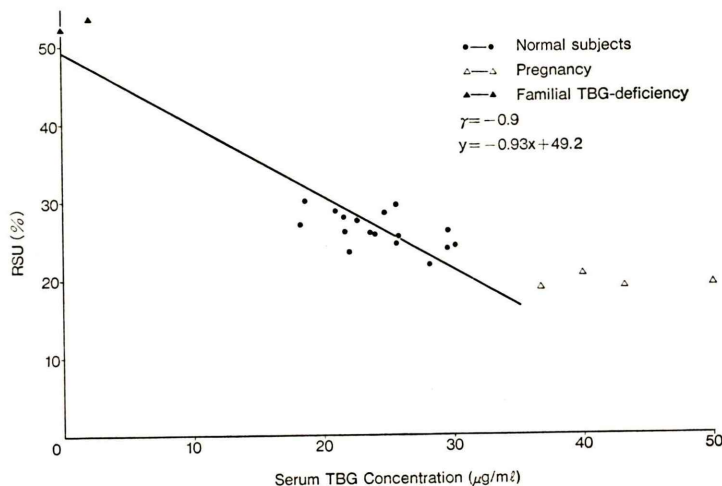


Fig. 8 Correlation between Serum TBG Concentration and RSU (Coefficient of Correlation does not included the high TBG Pregnant Patients).

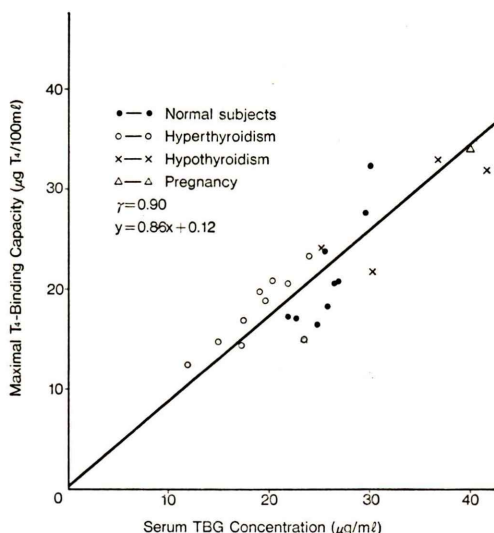


Fig. 9 Correlation between Serum TBG Concentration and Maximal T₄-Binding Capacity.

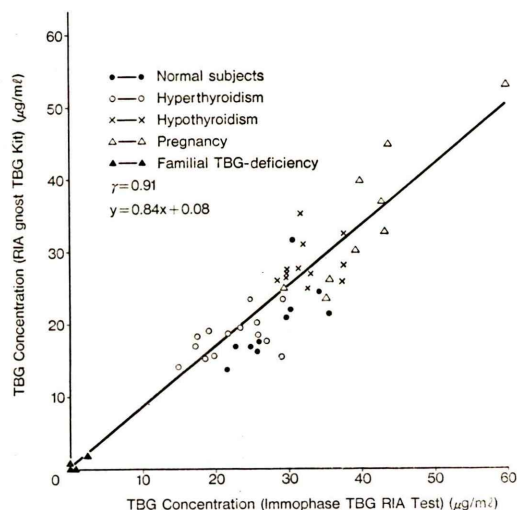


Fig. 10 Correlation between TBG Concentration Obtained by Immophase TBG RIA Test and the One by RIAgnost TBG Kit.

(4) T₄/TBG Ratio, および FT₄ と T₄/TBG Ratio との相関

T₄/TBG ratio は FT₄ をよく反映する Index の 1 つとして臨床的に用いられることがある⁷⁾. 本法で測定した血清 TBG 値より算出した T₄/TBG ratio を Fig. 11 に示す. 正常者では $0.39 \pm 0.053 (\times 10^{-2})$ (Mean \pm S.D.) であり, 平均 \pm 2S.D. を正

常値とすると $0.284 \sim 0.496 (\times 10^{-2})$ となる. 甲状腺機能亢進症では $1.10 \pm 0.314 (\times 10^{-2})$ および甲状腺機能低下症では $0.05 \pm 0.033 (\times 10^{-2})$ と, よく甲状腺機能を反映し, また甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症で正常値を示した例は認められなかった. 妊婦では $0.37 \pm 0.043 (\times 10^{-2})$ と全例正常値を示し, 家族性 TBG 減少症では 1 例






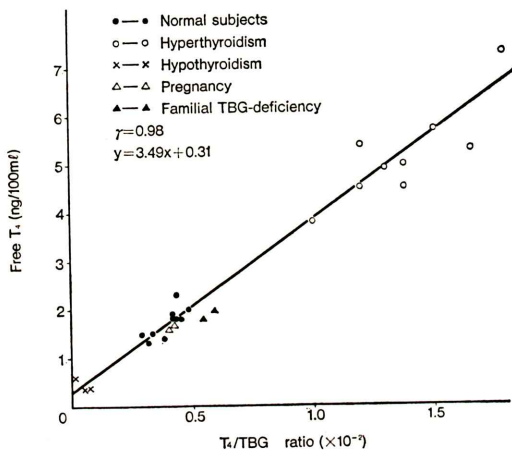
	T ₄ /TBG Ratio ($\times 10^{-3}$)
	0 0.5 1.0 1.5 2.0
Normal	 0.39 ± 0.053 (Mean \pm S.D.) n=27
Hyper-thyroidism	 1.10 ± 0.314 n=49
Hypo-thyroidism	 0.05 ± 0.033 n=15
Pregnancy	 0.37 ± 0.043 n=8
Familial TBG-deficiency	 0.54 ± 0.053 n=3

Fig. 11 T₄/TBG Ratio.Fig. 12 Correlation between T₄/TBG Ratio and Free T₄.

が正常値, 他の2例はやや高値を示した。

Fig. 12にImmophase FT₄ ¹²⁵I-RIA Test systemにより測定したFT₄とT₄/TBG ratioの関係を示す。相関係数は $r=0.98$ と良好な相関を示し, 本法により算出したT₄/TBG ratioも良好なT₄のIndexになり得るものと思われた。

V. 考 案

TBGの測定には電気泳動を用いたmaximal T₄-binding capacityの測定が用いられていたが^{4,6)}, 手技が繁雑であり, 多数の検体を処理することは

困難であった。しかし1971年Levyらが⁵⁾, そのRIAを報告して以来, 以後, 広く用いられる様になった。今回試用したImmophase TBG RIA testは, TBGの持つT₄結合能を応用し, ¹²⁵I-TBGを使用するかわりに, より安定と思われる¹²⁵I-T₄を使用し, 内因性のTBGに¹²⁵I-T₄を結合させ, このTBG-¹²⁵I-T₄結合物をさらに抗TBG抗体に結合させるという, いわゆるサンドイッチ法を用いていることが特徴である。またB.F.の分離には, 抗TBG抗体をガラス微粒子に化学的に結合させた固相法を用いているため, ただ遠沈するだけで十分であり, 簡便である。本法に用いる被検検体量は25 μ lと少量であり, 測定操作も簡単で, incubationは室温で行え, incubation時間は20分と短時間である。Intraassay variation, interassay variation および回収率も満足すべき結果であった。また希釈試験も良好な結果を示した。本法は60 μ g/mlと高濃度のTBGまで直接に測定することが可能であるが, 今回測定した対象例におけるTBGの最高濃度は, 55.3 μ g/mlと, 60 μ g/ml以上の例は認められず, TBGが高濃度のものの希釈を, 実際に必要とする場合は少ないものと思われた。

今回測定した正常者のTBG濃度は 24.0 ± 3.7 μ g/mlであり, 平均 \pm 2S.D.を正常域とすると, 正常域は16.6~31.4 μ g/mlとなった。これはBurr

らの⁸⁾ $11.2 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ (男性) および $12.5 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$ (女性) や Gershangorn らの⁹⁾ $14.8 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ に比して高値であり, Cavarieri らの¹⁰⁾ $21.5 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ や以前我々が報告した¹¹⁾ $22.6 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$ と同様の値であり, Levy らの⁵⁾ $34 \mu\text{g/ml}$ (20~48) に比して低値であった。しかし広く用いられている TBG の標準品は現在のところないと思われるので³⁾, 厳密な意味で他の報告と比較することは困難であろう。

血清 TBG の値は甲状腺機能に影響され^{2,5,8,12)}, 甲状腺機能亢進症ではやや低く, 甲状腺機能低下症ではやや高いとされているが, 今回測定した結果も甲状腺機能亢進症では $20 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$ とやや低く, 甲状腺機能低下症では $30 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$ とやや高値であった。

成績は示さなかったが, 内因性の T_4 が TBG の測定値に与える影響を検討するため, TBG 濃度が $25 \mu\text{g/ml}$ の血清に T_4 を加え, T_4 濃度を $2.3 \sim 22.3 \mu\text{g/ml}$ まで段階的に増加させると, TBG の測定値は $25 \mu\text{g/ml}$ から $22.2 \mu\text{g/ml}$ までしだいに低下した。この結果より本 Kit においては, 高濃度の T_4 が TBG の測定値に影響を与える可能性があるものと思われた。しかし今回測定した甲状腺機能亢進症の例では, 血清 T_4 は $15.5 \mu\text{g/100 ml}$ から $24 \mu\text{g/100 ml}$ に広く分布し, 血清 T_4 があまり高値でない例においても, TBG 値はやや低値を示した。

妊婦やエストロゲン投与では血清 TBG 濃度が高値となるが^{2,5,13,14)}, 今回測定した妊婦の結果も $40 \pm 7.7 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した。また家族性 TBG 減少症では $2.3 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ と著明な低値を示した。これらの例のうち測定感度以下であった4例は男性例であり, 測定可能であった3例は女性例であったことは, 本症は X 伴性優性遺伝で, 男性では完全な TBG 欠損を呈し, 女性では部分的な欠損を示すことがあるという我々の報告に¹⁵⁾ 一致した。

TT_4 濃度は TBG 濃度に影響されるが, 甲状腺機能が正常な, 正常者, 妊婦および家族性 TBG

減少症では TT_4 と TBG 濃度は良好な相関を示し, TBG が増加するに従い TT_4 も増加することが認められた。また RSU は free の thyroxine binding protein の指標とされているが¹⁶⁾, 甲状腺機能が正常な例ではよく TBG 濃度と相関した。しかし TBG が高濃度となると, RSU はしだいに一定の値となり, 相関直線からはずれる場合も認められた。

Maximal T_4 -binding capacity と本法による TBG 濃度は良く相関し, その比は $8.6 \mu\text{g } T_4/\text{mg TBG}$ であったが, これは TBG の分子量をほぼ 63,000 として¹⁷⁾, モル比にすると 1:1.5 となった。この値は Levy らの報告した⁵⁾ 1:2 (T_4 : TBG) よりは高く, また Gershangovrn らの⁹⁾ の報告した 1:1 (T_4 : TBG) よりは低かったが, なぜこの様な差があるのかは現在のところ不明である。

RIAgnost TBG Kit により測定した TBG 濃度と本法による TBG 濃度はよく相関した。

$T_4/\text{TBG ratio}$ は $T_4 \times \text{RSU}$ ¹⁸⁾ と共に FT_4 を反映する指標の1つと報告されているが⁷⁾, 本法により測定した TBG 濃度より算出した $T_4/\text{TBG ratio}$ も甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症および妊婦では甲状腺機能をよく反映した。家族性 TBG 減少症では, TBPA 等他の T_4 -binding protein に分布する T_4 量が増加するため $T_4/\text{TBG ratio}$ が高値を示す例があったものと思われた。

Radioimmunoassay により測定した FT_4 と $T_4/\text{TBG ratio}$ も良く相関し, 本法により算出した $T_4/\text{TBG ratio}$ も FT_4 をよく反映する指標の1つとなり得ると思われた。

これまで, 妊婦や種々の薬剤の使用, 各種疾患などで TBG に変化のおきる場合や²⁾, 家族性 TBG 異常症, さらにこれらに甲状腺機能の異常を伴った場合には, 血中総ホルモン量を測定しても甲状腺機能を正確に把握することは困難であった。しかし TBG 濃度を直接測定することにより, TBG 濃度の変化を容易に知ることが出来, また $T_4/\text{TBG ratio}$ を用いることにより, 甲状腺機能の変化も知ることが出来ると考えられる。さらに各種病態の解明や甲状腺ホルモンの代謝等を知る

上にも TBG の radioimmunoassay は有用な方法となることと思われた。

VI. 結 語

1) Immophase TBG radiomunoassay test を用いて血清 TBG 濃度を測定した。Intraassay variation, interassay variation, 回収率, 希釈曲線は良好であり, 有用な方法と思われた。

2) 正常者40例における血清 TBG 濃度は $24 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ で, 甲状腺機能低下症および妊婦では高値を, また甲状腺機能亢進症および家族性 TBG 減少症では低値を示した。

3) 妊婦, 家族性 TBG 減少症を含む甲状腺機能正常者での TT_4 と TBG 濃度, RSU と TBG 濃度は良く相関した。また maximal T_4 -binding capacity と TBG 濃度も良く相関した。

4) 本法により測定した TBG 濃度より算出した T_4/TBG ratio はよく甲状腺機能を反映し, FT_4 とも良く相関した。

本測定に使用した Kit はコーニング株式会社の好意により提供されたものである。

吉永馨教授の御校閲を感謝いたします。

文 献

- 1) Woeber KA, Ingbar SH: The Contribution of Thyroxine-Binding Prealbumin to the Binding of Thyroxine in Human Serum, as Assessed by Immunoabsorption. *J Clin Invest* **47**: 1710, 1968
- 2) Oppenheimer JH: Role of Plasma Proteins on the Binding, Distribution and Metabolism of the Thyroid Hormones. *New England J Med* **278**: 1153, 1968
- 3) Hesh RD, Gatz J, Pape J, et al: Total and Free Triiodothyronine and Thyroid-Binding Globulin Concentration in Elderly Human Persons. *Europ J Clin Invest* **6**: 139, 1976
- 4) Robbins J: Reverse-Flow Zone Electrophoresis. A Method for Determining the Thyroxine-Binding Capacity of Serum Protein. *Arch Biochem Biophys* **63**: 461, 1956
- 5) Levy RP, Marshall JS, Velayo NL: Radioimmunoassay of Human Thyroxine-Binding Globulin (TBG). *J Clin Endocrinol Metab* **32**: 372, 1971
- 6) 前田蓮十: Cellulose Acetate Membrane による Thyroxinebinding Protein の測定法. *日内分泌誌* **42**: 1302, 1966
- 7) Harvey RF: Indices of Thyroid Function in Thyrotoxicosis. *Lancet* **2**: 230, 1971
- 8) Burr WA, Ramsden DB, Evans SE, et al: Concentration of Thyroxine-Binding Globulin: Value of Direct Assay. *Brit Med J* **19**: 485, 1977
- 9) Gershengorn MC, Larsen PR, Robbins J: Radioimmunoassay for Serum Thyroxine-Binding Globulin: Results in Normal Subjects and in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* **42**: 907, 1976
- 10) Cavalieri RR, McMahon FA, Castle JM: Preparation of ^{125}I -Labelled Human Thyroxine-Binding Globulin and Its Turnover in Normal and Hypothyroid Subjects. *J Clin Invest* **56**: 79, 1975
- 11) 海瀬信子, 海瀬和郎, 山本蒨子, 他: RIA gnost TBG キットによる Thyroxine-Binding Globulin (TBG) の測定. *核医学* **16**: 777, 1979
- 12) Inada M, Sterling K: Thyroxine Transport in Thyrotoxicosis and Hypothyroidism. *J Clin Invest* **46**: 1442, 1967
- 13) Parslow ME, Oddie TH, Fisher DA: Evaluation of Serum Triiodothyronine and Adjusted Triiodothyronine (Free Triiodothyronine Index) in Pregnancy. *Clin Chem* **23**: 490, 1977
- 14) 桜田俊郎, 山口 徹, 山本蒨子, 他: TBG 減少症の1家系における血清中の Total および Free Thyroxine および Triiodothyronine とこれに対する Estrogen の影響について. *日内分泌誌* **49**: 1198, 1973
- 15) 桜田俊郎, 山口 徹, 吉田克己, 他: 甲状腺機能低下症を伴った TBG 欠損症の1例における Thyroxine および Triiodothyronine の代謝について. *日内分泌誌* **49**: 1354, 1973
- 16) Osorio C, Jackson DJ, Gartside JM, et al: The Uptake of ^{131}I by Red Cells in Relation to the Binding of Thyroid Hormones by Plasma Proteins. *Clin Sci* **21**: 355, 1961
- 17) Marshall JS, Pensky J, Green AM: Studies on Human Thyroxine-Binding Globulin. VI. The Nature of Slow Thyroxine-Binding Globulin. *J Clin Invest* **51**: 3173, 1972
- 18) Howarth PJ, McLagan, NF: Clinical Application of Serum-Total-Thyroxine Estimation, Resin Uptake and Free-Thyroxine Index. *Lancet* **1**: 224, 1969