

《ノート》

抗 T₄ 抗体封入マイクロカプセルを用いた RIA キット (Damon) による血清遊離サイロキシン測定法の検討

An Assessment of Measuring Serum Free Thyroxine with a RIA kit
utilizing Prebound Anti-T₄ Microcapsules (Damon)

浅津 正子* 佐々木康人** 星 賢二* 小野寺よう子*
千田 麗子* 関田 則昭* 染谷 一彦*

Masako ASATSU*, Yasuhito SASAKI**, Kenji HOSHI*, Yohko ONODERA*,
Reiko CHIDA*, Noriaki SEKITA* and Kazuhiko SOMEYA*

*The 3rd Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine

**Department of Radiology, Toho University School of Medicine

I. はじめに

血中甲状腺ホルモンは、大部分が輸送蛋白である TBG と結合して存在するが、実際にホルモン活性をもつものは、蛋白から遊離した Free T₄ (FT₄) であると言われている。したがって FT₄ の測定は、最もよく甲状腺機能を反映すると考えられる。しかし FT₄ は、血中 Total T₄ (TT₄) の約 0.03% と微量であるため、測定がむずかしく、臨床的に応用されることは少なかった。1962 年に Sterling ら¹⁾により、平衡透析による % free T₄ の測定がはじめられ、その後種々の改良が加えられ、透析操作に加えてゲル濾過法²⁾、限外濾過法³⁾、およびガスクロマトグラフ法⁴⁾を組み合わせた操作が行なわれているが、手技が煩雑なため日常検査にはとり入れられていない。最近種々の FT₄ RIA 法^{5~8)}が開発され、わが国でも治験が行われてい

る^{9~14)}が、われわれは Corning 社の FT₄ キットに引き続き、今回 Damon Diagnostics 社の遊離型サイロキシン測定キット（ミドリ十字社提供）を使用する機会を得たので、その基礎的検討と臨床応用について報告する。

II. 方 法

(1) 試 薬

Damon FT₄ RIA kit 中には、マイクロカプセルのリン酸バッファ生食懸濁液、標準 T₄ (0.1, 0.6, 1.3, 3.0, 5.0, 7.7 ng/dl), T₄ コントロール血清、洗浄液（ポリエチレンイミン水溶液）が含まれている。マイクロカプセル中には抗 T₄ 家兎血清が封入されており、抗 T₄ 抗体と共に ¹²⁵I-T₄ (放射能 <0.1 μCi, 比放射能 >4 mCi/μg) もあらかじめ含まれている。

(2) 測定原理と測定操作

Damon FT₄ RIA は、半透膜で覆われたマイクロカプセル中に、抗 T₄ 家兎血清を封入して用いる一種の固相法である。マイクロカプセルの製法、および測定原理について Halpern ら¹⁵⁾, Buehler

* 聖マリアンナ医科大学第3内科

** 東邦大学医学部放射線科

受付：56年2月10日

最終稿受付：56年5月6日

別刷請求先：太田区大森西5-21-16 (番号143)

東邦大学医学部放射線科

佐々木 康人

Key words: Free T₄, TBG, Non thyroidal diseases, thyroidal diseases.

ら¹⁶⁾, Ashaker ら¹⁷⁾は、下記のように記載している。

抗 T₄ 抗体、1,6-ヘキサンジアミン、スパン-85 を含む溶液をサイクロヘキサンとクロロホルム混合液に加えて、乳濁液を作る。直径 20-80μ の乳濁液粒子の表面に Chang ら¹⁸⁾の方法によりナイロンポリマーの半透膜を形成して、抗体を封じ込める。この半透膜は分子量 777 の FT₄ は通過できるが、分子量約 58,000 の TBG と結合した T₄ は通過できない。また、マイクロカプセル内で抗 T₄ 抗体は遊離の状態にあるといわれる¹⁵⁾。マイクロカプセルを洗浄後、¹²⁵I-T₄ と 37°C で 30 分間インキュベートすると、¹²⁵I-T₄ は半透膜を通過し、¹²⁵I-T₄ および抗 T₄ 抗体を含んだマイクロカプセルが作製される。

このマイクロカプセル懸濁液中に標準試料または検体試料を加えてインキュベートすると FT₄ のみがマイクロカプセル内に入り、¹²⁵I-T₄ と競合して抗体と結合する。遊離の T₄ および ¹²⁵I-T₄ は半透膜を介して自由に拡散するので、試料中の FT₄ が多いほど、マイクロカプセル外に出る ¹²⁵I-T₄ が増加し、カプセル内に残存する放射能が減少する。すなわち、マイクロカプセルの内外で FT₄ の透析が行われることになる。

測定操作はキットの指定に従った (Fig. 1)。検体または標準液 25 μl にマイクロカプセル懸濁液 800 μl を加え、37°C で 1 時間インキュベートする。4 秒振盪混和後、再び 1 時間インキュベートする。さらに洗浄液 1 ml を加え室温で 20 分間インキュベートする。室温で 1400 g、10 分間遠心分離し上清をデカントした後、沈殿の放射能を測定する。キットの基礎的検討および各種疾患における FT₄ 測定の臨床的意義を検討した。

III. 対象

検討対象としたのは、正常健康人 69 例 (男 39, 女 30), 甲状腺機能亢進症 59 例, 甲状腺機能低下症 20 例, TBG 欠損症 2 例, TBG 減少症 1 例, 妊娠 22 例, ネフローゼ症候群 7 例, 肝炎 13 例, 肝硬変 16 例、計 209 例である。年齢は 16~86 歳、平均 40

歳であった。すべての検体について Damon キットによる FT₄ の測定と同時に Corning 社のキットを用いて、FT₄, TT₄ ならびに TBG を測定し、比較検討した。Corning 社の 3 キットの検討結果は別に報告した^{19~21)}。この他に基礎的検討に供した検体は 3 種の精度管理用コントロール検体を含む 6 種 35 検体である。

IV. 結 果

(1) 基礎的検討

a) 標準曲線

各濃度の標準液について、0.1 ng/dl 標準液に対する平均カウント数の比、B/B0.1 (%) を求め、B/B0.1(%) を Y 軸に、標準サイロキシン量 (ng/dl) を X 軸にとり片対数グラフ上にプロットし、標準曲線を得た。6 回の測定による標準曲線の平均値 ± 1 標準偏差 (m ± 1 SD) を Fig. 2 に示す。各濃度の変動係数 (c.v.) は、1.3~2.9% であった。

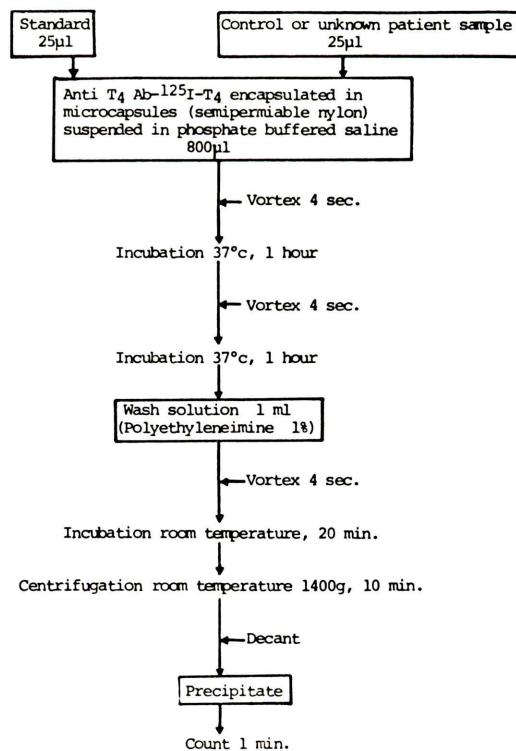


Fig. 1 Procedures of Free T₄ RIA (Damon).

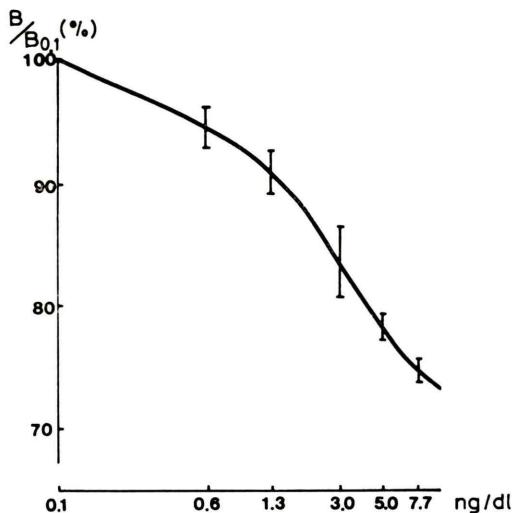


Fig. 2 Standard Curve for Free T₄ RIA (DAMON) means of 6 measurements.

Table 1 Within- and Between-assay variance for duplicates measurements (N=7)

	mean (ng/dl)	1 S.D.	C.V. (%)
Within assays	1.37	0.05	3.6
	2.46	0.09	3.7
	4.63	0.24	5.2
Between assays	1.37	0.15	10.9
	2.46	0.23	9.3
	4.63	0.34	7.3

b) 再現性

3種の異なる濃度のコントロール検体をそれぞれ2重測定で7回測定した結果より Rodbard の方法²²⁾を用いて計算した Within Assay Error と Between Assay Error を Table 1 に示す。 Within Assay Error は c.v. 3.6~5.2%, Between Assay Error は c.v. 7.3~10.9% であった。

c) 希釈試験

甲状腺機能亢進症患者より得られた FT₄ を高濃度に含む検体を FT₄ 0 濃度血清を用いて $1/2$, $1/4$, $1/8$ に希釈して測定した一例を Fig. 3 に示す。 TBG 濃度が 15.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のこの一例では直線で示した期待値に非常に近い値が得られた。

d) 回収試験

2種の異なる濃度の検体に、0.65~3.85 ng/ml

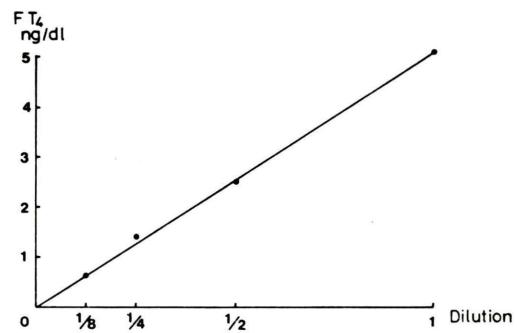


Fig. 3 Dilution Test.

Table 2 Recovery Test

	(1) FT ₄ added (ng/dl)	(2) FT ₄ measured (ng/dl)	Recovery rate $\frac{(2)-(1)}{(1)} \times 100(\%)$
A	0	*1.4	
	0.65	1.7	46.2
	1.5	2.7	86.7
	2.5	4.0	104.0
	3.85	5.3	101.3
mean			97.3
B	0	*2.21	
	0.65	2.80	90.8
	1.5	3.90	112.7
	2.5	6.1	155.6
	3.85	6.43	109.6
mean			117.2

の標準 FT₄ を加えて測定した回収率は平均 97.3, 117.2% であった (Table 2)。

e) 精度管理

Response Error Relationship (RER) の勾配は、9回測定において 0.005~0.010 と非常に高い精度を示した。

3種のコントロール検体を7回測定した結果を Fig. 4 に示す。黒丸はその回までの平均を示し直線で結んだ。各測定毎の $m \pm 1 \text{ SD}$ を縦線で示した。7回の $m \pm 2 \text{ SD}$ の範囲を水平線で示した。

f) Damon FT₄ 値と Corning FT₄ 値の相関

各種疾患133例について Damon FT₄ 値と Corning FT₄ 値を比較したところ $r=0.945$ と有意の正の相関 ($p<0.001$) が認められた (Fig. 5)。

(2) 臨床応用

a) 正常者および各種疾患における血清 FT₄ 値
 正常者69例(年齢21~66歳、平均38歳)における血清 FT₄ 値は、 $1.69 \pm 0.25 \text{ ng/dl}$, $m \pm 1 \text{ SD}$ であった。男性39例は $1.72 \pm 0.26 \text{ ng/dl}$, 女性30例は $1.65 \pm 0.23 \text{ ng/dl}$ で性差は認められなかつた。 $m \pm 2 \text{ SD}$ を正常範囲とするとき $1.19 \sim 2.19 \text{ ng/dl}$ となり、Fig. 6 に破線で示した。甲状腺機能亢進症では、治療前では $4.82 \pm 2.32 \text{ ng/dl}$ と有意に高値を示し($p < 0.001$)、治療後 $1.42 \pm 0.68 \text{ ng/dl}$ と正常または低値を示した。甲状腺機能低下症では、治療前

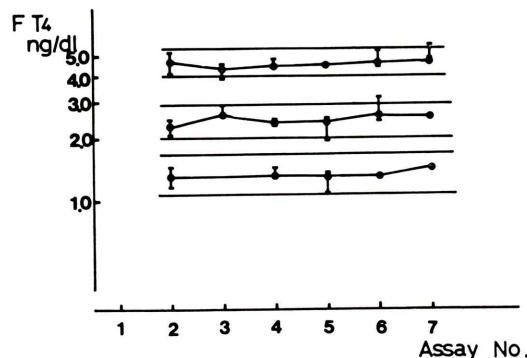


Fig. 4 Quality Control chart for 3 sera with different FT₄ concentration.

は $0.35 \pm 0.27 \text{ ng/dl}$ と有意に低値を示し($p < 0.001$)、治療後 $0.35 \pm 0.27 \text{ ng/dl}$ で一部正常範囲に入りやや低値を示した。TBG 欠損症2例は、 $0.14, 0.6 \text{ ng/dl}$, TBG 減少症1例は 0.7 ng/dl を示した。妊娠血清は $1.17 \pm 0.31 \text{ ng/dl}$, ネフローゼ症候群は $0.89 \pm 0.24 \text{ ng/dl}$, 肝硬変は $1.11 \pm 0.43 \text{ ng/dl}$, 肝炎は $1.39 \pm 0.23 \text{ ng/dl}$ であった (Fig. 6, Table 3)。

b) TBG が異常値を示した非甲状腺疾患の FT₄ 値と TT₄ 値の比較

正常者44名の TBG の正常値は $21.3 \pm 3.0 \text{ ng/ml}$ で $m \pm 2 \text{ S.D.}$ を正常範囲とすると $15.3 \sim 27.3 \text{ ng/ml}$ であった²¹⁾。また TT₄ の正常値は $92.7 \pm 17.8 \text{ ng/ml}$ で正常範囲は $57.1 \sim 128.3 \text{ ng/ml}$ であった²⁰⁾。TBG 値が 27.3 ng/ml 以上の異常高値、あるいは 15.3 ng/ml 以下の異常低値を示す非甲状腺疾患(肝硬変・ネフローゼ症候群・肝炎・妊娠)の FT₄ 値を Fig. 7 に示す。TBG 高値群では TT₄ 値は高値を示す傾向がみられるが、FT₄ 値は24例中13例が正常範囲に、11例が低値を示した。特に妊娠では8例中6例が低値を示した。

TBG 低値群では、TT₄ 値は19例中17例低値を示したが、FT₄ 値は19例中6例正常範囲に入った。

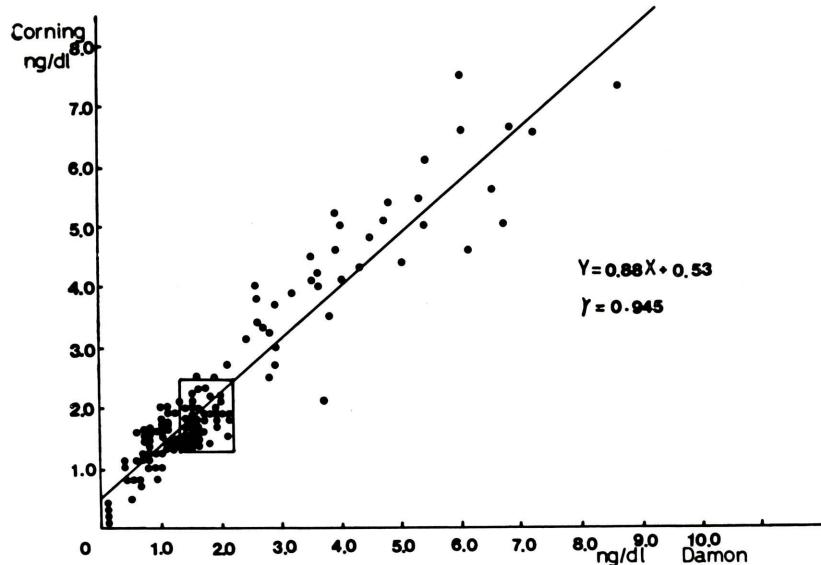


Fig. 5 Comparison of Damon Free T₄ kit with Corning Free T₄ kit.

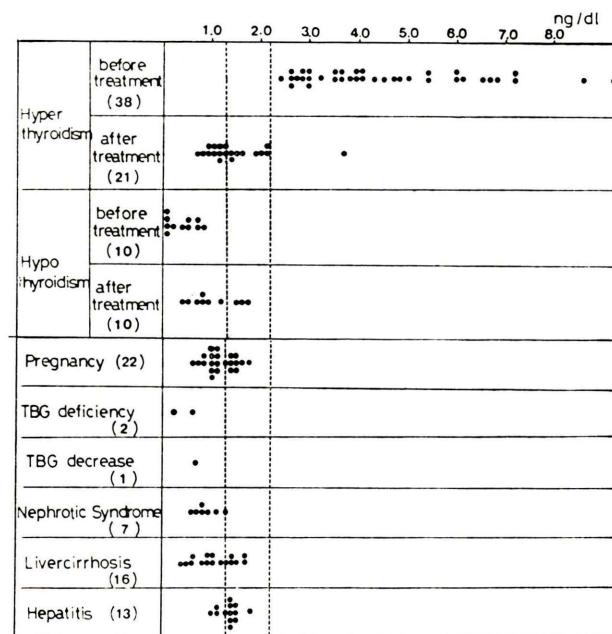


Fig. 6 Serum FT₄ level in various diseases.

しかし13例は低値を示した.

c) Damon FT₄ 値と Corning TT₄ 値の相関
血清 FT₄ 値と TT₄ 値の間には良好な正相関 ($r=0.846$, $p<0.001$) が認められた.

正常者および各種疾患における FT₄ 値, TT₄ 値および両者の相関係数を Table 3 に示す。甲状腺疾患は良好な正相関を示したが、非甲状腺疾患では有意の相関が得られなかった。

d) Damon FT₄ 値と Corning TBG 値の相関
血清 FT₄ 値と TBG 値の間には有意の負の相関 ($r = -0.389$, $p < 0.001$) が認められた (Fig. 9). 正常者および各種疾患における血清 TBG 値および TBG と FT₄ の相関係数を Table 3 に示す. 甲状腺疾患と肝炎は負の関係が認められ, 妊娠・ネフローゼ症候群・肝硬変は正の関係がみられた.

e) Damon FT₄ 値と Corning TT₄/TBG 値の相関

正常者44例による TT₄/TBG の正常値は 4.4±0.8 で $m \pm 2 SD$ を正常範囲とすると 2.8~6.0 であった²¹⁾。

FT₄ 値と TT₄/TBG 値の間には良好な正相関

($r=0.921$, $p<0.001$) が認められた (Fig. 10). 正常者および各種疾患における TT₄/TBG 値および TT₄/TBG と FT₄ の相関係数を Table 3 に示す。甲状腺疾患は良好な正相関を示したが、非甲状腺疾患では有意の相関がみられなかった。

V. 考察

現在わが国で治験されている FT₄ RIA kit には, Damon の他にトラベノール・パシフィック社の Gamma Coat FT₄ RIA kit と Corning 社の Immophase FT₄ RIA kit がある. 前者は, あらかじめ抗 T₄ 抗体を固相化した試験管を用いて第一反応として FT₄ のみが試験管壁に結合し, 内容物を除去した後 ¹²⁵I-T₄ を加えて第二反応を行う. 実際には, 第一反応中 $FT_4 + F-TBP \rightleftharpoons T_4-TBP$ の反応が左方向に進行するため, 各試料の TBP の T₄ 親和性に差がないと仮定した上で標準血清との比較による相対的な FT₄ 測定法である²³⁾. 後者は多孔性のガラス粒子に共有結合させた抗 T₄ 抗体 Immobilized Antibody へ結合する速度が一定量の抗体の存在下では FT₄ 濃度に比例するとい

Table 3 Summary of results

No.	Range	$\bar{m} \pm S.D.$	No.	T-T ₄ ng/ml (Corning)		$\bar{m} \pm S.D.$	No.	TBG $\mu g/ml$ (Corning)		$\bar{m} \pm S.D.$	No.	T-T ₄ /TBG (Corning)		Correlation Coefficient (r)	
				Range	$\bar{m} \pm S.D.$			Range	$\bar{m} \pm S.D.$			Range	$\bar{m} \pm S.D.$	FT ₄ -TT ₄	FT ₄ -TBG
Normal Control	69.1.3 - 2.4	1.69 ± 0.25	44	56.5-147.5	92.7 ± 17.8	44	13.4-27.1	21.3 ± 3.0	44	3.0-6.4	4.4 ± 0.8	0.571(24)	0.268(24)	0.191(24)	
Male	39.1.3 - 2.4	1.72 ± 0.26	23	56.5-147.5	100.2 ± 18.1	23	13.4-26.3	21.5 ± 3.4	23	3.2-6.4	4.7 ± 0.7				
Female	30.1.3 - 2.2	1.65 ± 0.23	21	66.0-122.0	84.5 ± 13.7	21	17.3-27.1	21.1 ± 2.6	21	3.0-5.4	4.0 ± 0.6				
Hypothyroidism before treatment	38.2.4 - 12.8	4.82 ± 2.32	38	120.0-300.0	192.1 ± 46.1	38	7.6-22.7	14.9 ± 3.7	38	6.8-28.8	13.8 ± 5.3	0.702(36)	-0.396(40)	0.832(38)	
	21.0.71 - 3.7	1.42 ± 0.68	20	62.0-161.0	96.2 ± 24.5	20	15.8-27.4	21.4 ± 3.2	20	2.7-7.4	4.6 ± 1.3	0.507(20)	-0.512(27)	0.741(18)	
Hypothyroidism before treatment	10.0.1.1 - 0.8	0.35 ± 0.27	9	14.9-46.5	34.3 ± 19.0	9	1.5-6-42.5	28.8 ± 7.6	9	0.4-2.9	1.4 ± 0.9	0.940(9)	-0.333(9)	0.766(10)	
	10.0.38 - 1.7	1.00 ± 0.47	9	57.0-128.5	82.1 ± 27.0	9	19.0-26.8	22.7 ± 3.8	9	2.0-6.6	3.7 ± 1.4	0.879(9)	-0.445(9)	0.889(9)	
after treatment	22.0.65 - 1.8	1.17 ± 0.31	8	89.0-143.0	130.5 ± 29.6	8	30.9-46.8	39.9 ± 6.2	8	2.5-4.5	3.3 ± 0.8	0.380(8)	0.370(9)	0.544(8)	
Pregnancy	6.0.6 - 1.3	0.89 ± 0.24	6	20.0-57.5	45.0 ± 10.6	6	7.4-11.8	9.6 ± 1.6	6	3.4-5.4	4.7 ± 0.8	0.094(6)	0.375(9)	-0.054(7)	
Nephrotic Syndrome	13.0.96 - 1.7	1.39 ± 0.23	13	74.0-141.0	111.28 ± 23.4	13	28.3-50.2	34.3 ± 6.7	13	2.5-4.6	3.3 ± 0.7	0.503(13)	-0.241(17)	-0.085(8)	
Hepatitis	7.0.96 - 1.5	1.37 ± 0.19	7	74.0-136.5	113.0 ± 24.3	7	29.9-37.7	32.9 ± 3.4	7	2.5-4.6	3.5 ± 0.7				
CAH	1.1.5 - 1.5	1.5	1	133.5	133.5	1	30.3	30.3	1	4.4	4.4				
CPH	5.1.0 - 1.7	1.28 ± 0.29	5	85.0-141.0	108.5 ± 25.1	5	28.3-50.2	37.2 ± 9.9	5	2.6-3.5	3.0 ± 0.4				
AH	16.0.38 - 1.7	1.11 ± 0.43	16								0.388(16)	0.250(22)	0.315(12)		
Liver cirrhosis	13.0.38 - 1.7	1.02 ± 0.45	13	27.0-57.5	40.2 ± 9.3	13	10.6-14.3	12.9 ± 1.2	13	2.5-4.3	3.1 ± 0.6				
TBG ↓	3.1.0 - 1.5	1.23 ± 0.25	3	97.5-121.0	111.5 ± 9.3	3	32.2-37.0	34.5 ± 2.4	3	3.0-3.5	3.2 ± 0.3	0.846(142)	-0.389(166)	0.921(135)	
Total															

う反応速度論および動力学的研究から開発されたものである²⁴⁾。Damon FT₄ RIA kit は、半透膜マイクロカプセル法により、血清中の FT₄を直接測定するため、従来の標準的FT₄測定である平衡透析法に非常に近い測定法であるとされる。

すなわち、本法はいわばミニチュア透析法であるが、マイクロカプセルの半透膜は通常の透析膜より薄く(70 m μ)、表面積が大きいため、反応速度が約400倍速いのが特徴であるといわれる¹⁷⁾。抗原抗体反応がカプセル内で TBG などの結合蛋白の影響を受けずに進行すること、固相法により迅速に RIA が実施しうることも特徴である。本法により測定した血清 FT₄ 値(Y)は平衡透析法による測定値(X)と極めてよく一致する(Y=1.01 X-0.03, r=0.88)と報告されている¹⁷⁾。

本キットの基礎的検討のうち、標準曲線は各濃度の変動係数が1.3~2.9%と安定した値が得られた。再現性に関しては、Within Assay Error, Between Assay Errorにおいて共に満足できる値を得た。平均回収率は97.3, 117.2%であったが、46.2~155.6%と大きなばらつきを示した。RERの勾配は0.005~0.010と極めて良好な精度を示し、精度管理図に示したようにバイアスも許容しうる範囲であった。希釈試験について、FT₄ 0 濃度血清を希釈液に用いて測定した結果、期待値に非常に近い値が得られ、7.7 ng/dl 以上の FT₄ 値を示す血清は、希釈して測定できることを示した。しかし TBG が低下している例では、希釈により実測値が理論値より低下し、安易に FT₄ 0 濃度血清で希釈すべきでないという報告がある¹³⁾。以上から本キットによる血中 FT₄ 濃度の測定は、精度・再現性・安定性など日常臨床検査としてほぼ満足すべきものと考えられる。

本キットを用いてわれわれが得た正常人の測定値は 1.69 ± 0.25 ng/dl(範囲 1.19~21.9 ng/dl)で、Ashker ら¹⁷⁾が健康人で得た 1.64 ± 0.44 (0.8~2.4, n=217) とよく一致する。われわれが Corning FT₄ kit を用いて測定した正常人の血清 FT₄ 値は 1.85 ± 0.30 (1.25~2.45) で¹⁹⁾、Damon のキットによる測定値より高値であった。全体としては

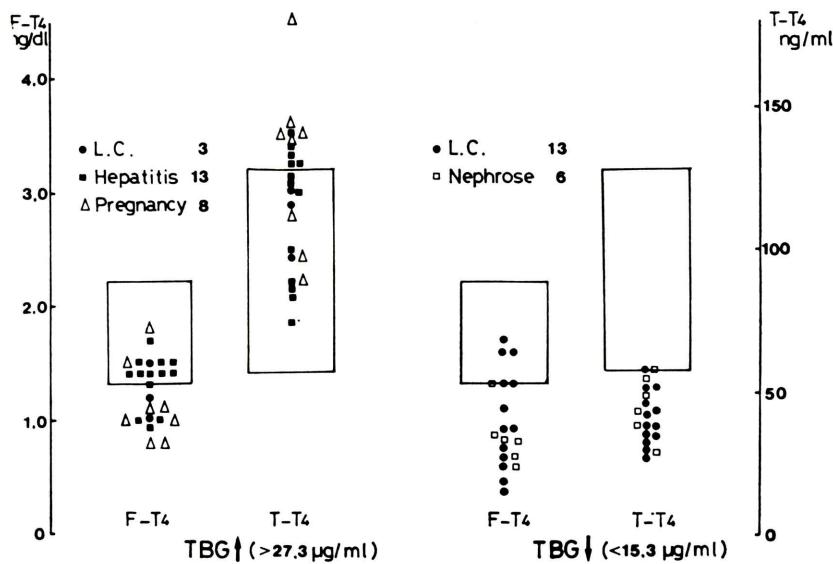


Fig. 7 Free T₄ and Total T₄ in Patients with Abnormal TBG.

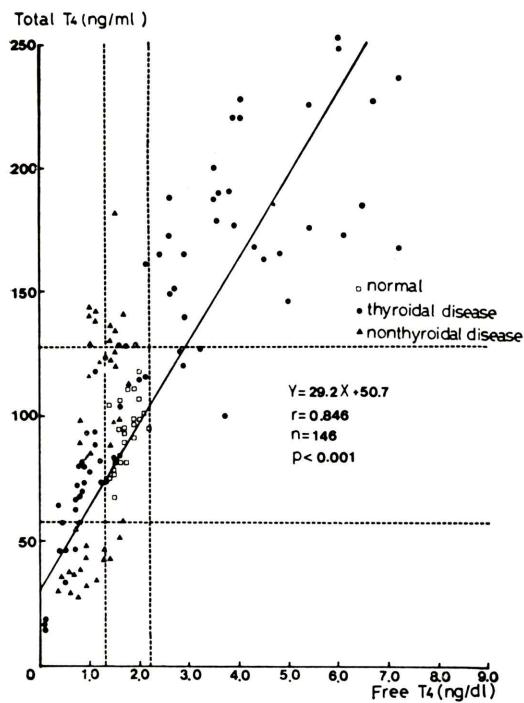


Fig. 8 Relationship between Free T₄ and Total T₄.

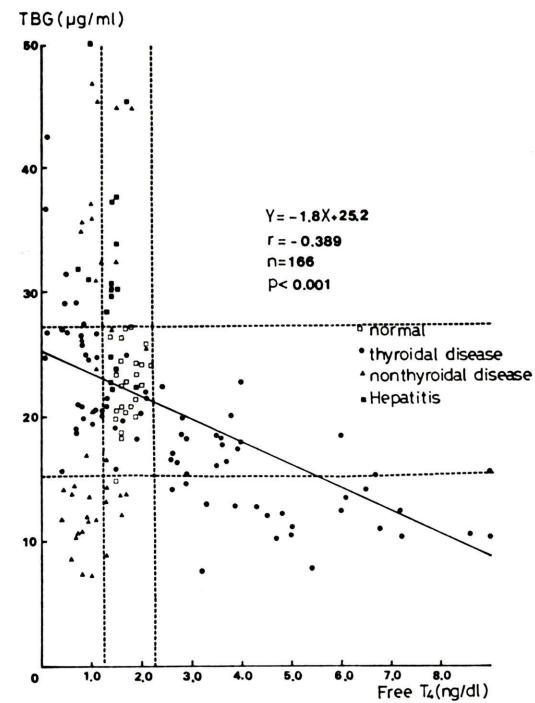


Fig. 9 Relationship between Free T₄ and TBG.

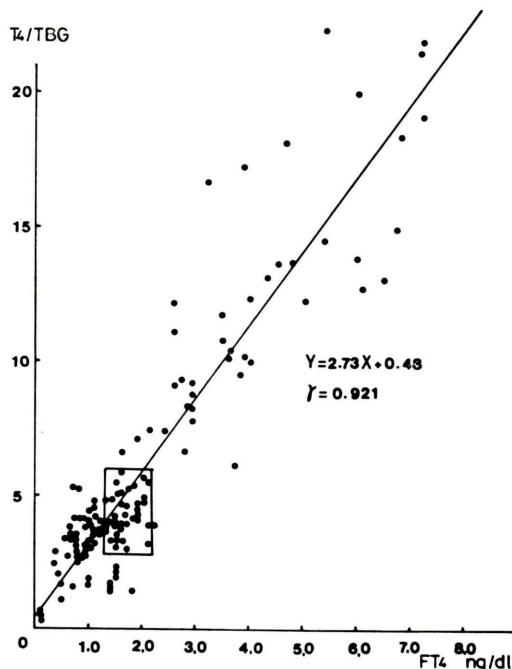


Fig. 10 Relationship between Free T₄ and T₄/TBG.

Damon キットによる FT₄ 値と Corning キットによる FT₄ 値はよく相関した。甲状腺機能亢進症では高値を示し、甲状腺機能低下症では低値を示し、本法による血清 FT₄ 値が甲状腺機能の指標となることは他の報告と一致する^{17,24~26}。

今回われわれが測定対象とした非甲状腺疾患60症例の FT₄ 値は、26例(43%)が正常範囲、残りが低値を示した。したがって FT₄ 値が高値の場合は甲状腺機能亢進症と診断しうるが、FT₄ 値が低値の場合は甲状腺機能低下症と非甲状腺疾患との鑑別が問題となる(Fig. 6)。特に TBG が異常高値または異常低値を呈する場合には、血清 TT₄ 値が甲状腺機能状態を正確に反映し得ないので、FT₄ 測定に期待が寄せられる。TBG が異常値を示す非甲状腺疾患で TT₄ 値と FT₄ 値を比較した結果は、TBG 高値群では TT₄ は正常範囲のものが 14/24(58%)、高値を示したもののが 10/24(42%) であったが、FT₄ は正常範囲が 13/24(54%)、低値が 11/24(46%) であった。一方 TBG 低値群では TT₄ は正常範囲 2/19(11%)、低値 17/19(89%) で

あるのに対して FT₄ は正常 6/19(32%)、低値 13/19(68%) であった。したがって FT₄ のみで、甲状腺機能状態を判定することは困難と考えられる。非甲状腺疾患における RIA による FT₄ 測定の意義については Chopra ら²⁵、Braverman ら²⁴、Wood ら²⁷の報告があるが、FT₄ 値が正常値を示す場合も、異常値を示す場合もあることが知られている。Chopra ら²⁵はさらに非甲状腺疾患では RIA による FT₄ が FT₄ 指数とよく相関しないことを指摘しているが、われわれのデータでも非甲状腺疾患では FT₄ と TT₄/TBG の相関が悪く、また FT₄ と TBG の相関性も甲状腺疾患とは異なることが示された。非甲状腺疾患における FT₄ 測定の意義について、さらに検討を重ねる必要があると考えられる。

VI. おわりに

Damon Diagnostics ミドリ十字社の FT₄ RIA キットの検討を行い、本ットが臨床検査として使用しうることを示した。甲状腺疾患の診断に当たって、その機能状態をよく反映し、治療効果の判定にも有用と考えられる。しかし血清 TBG が異常を示す非甲状腺疾患では必ずしも適確に甲状腺機能を反映するとはいひ難い。したがって単独でスクリーニング検査に用いるというより、在來の甲状腺機能検査と組み合わせて利用するのに適していると考えられる。

本論文の要旨は第13回日本核医学関東甲信越地方会において発表した。

文 献

- Sterling K, Hedgedes A: Measurement of free thyroxine concentration in human serum. *J Clin Invest* 41: 1031~40, 1962
- Lee ND, Henry RJ, Gloub OJ: Determination of the free thyroxine content of serum. *J Clin Endocrinol Metab* 24: 486~495, 1964
- Schussler GC, Plager JE: Effect of preliminary purification of ¹³¹I-thyroxine on the determination of free thyroxine in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 242~250, 1967
- Petersen BA, Giese RW, Larsen PR, et al: Measur-

- ment of free thyroid hormones in serum by Dialysis and Gas Chromatography. *Clin Chem* **23**: 1389-96, 1977
- 5) Jiang NS, Tue KA: Determination of free thyroxine in serum by radioimmunoassay. *Clin Chem* **23**: 1679-83, 1977
- 6) Ekins RP: Commercial radioimmunoassay for free thyroxine. *Lancet* **1**: 1190-91, 1979
- 7) Fullarton J, Lidgard GP: Radioimmunoassay for free thyroxine. *Lancet* **2**: 51, 1979
- 8) Witherspoon LR, Shuler SE, Garcia MM et al: An assessment of methods for the estimation of free thyroxine. *J Nucl Med* **21**: 529-539, 1980
- 9) 小西淳二, 高坂唯子, 飯田泰啓, 他: 固相法 radioimmunoassay kit「Gamma coat FT₄」による遊離サイロキシン測定の基礎的検討と臨床応用. *核医学* **17**: 963-970, 1980
- 10) 伴 良雄, 長谷川真, 栗山保男, 他: 各種甲状腺疾患におけるRIA法による血中遊離サイロキシン濃度の測定(抄録). *核医学* **16**: 1143, 1979
- 11) 中川 純, 川原田和子, 田口光雄: ラジオイムノアッセイによる血中遊離型サイロキシンの測定(抄録). *核医学* **16**: 1143, 1979
- 12) 飯田泰啓, 高坂唯子, 笠木寛治: RadioimmunoassayによるFree Thyroxine測定に関する検討(抄録). *核医学* **16**: 1144, 1979
- 13) 満間照典, 野木森剛: Radioimmunoassay法によるfree thyroxineの測定. *ホルモンと臨床* **28**: 307-311, 1980
- 14) 今村理喜代, 中崎利彦, 石原 明, 他: 抗体固定試験管法による血中遊離型サイロキシンのラジオイムノアッセイ・その基礎的検討と臨床的評価(抄録). *核医学* **16**: 1145, 1979
- 15) Halpern EP, Bordens RW: Microcapsulated Antibody in Radioimmunoassay. I. Determination of Free Thyroxine. *Clin Chem* **25**: 1561-1563, 1979
- 16) Buehler R, Chan T: Microcapsulation of antibody for use in radioimmunoassay tests for thyroxine and digoxin. *Clin Chem* **24**: 1040, 1978
- 17) Ashker FS, Buerler RJ, Chang J, et al: Radioimmunoassay of free thyroxine with prebound anti-T₄ microcapsules. *J Nucl Med* **20**: 956-960, 1979
- 18) Chang TMS: Encapsulation of enzymes cell contents, cells, vaccines, antigens, antiserum, cofactors, hormones and proteins. In *Biomedical Applications of Immobilized Enzymes and Proteins*. **1**: 69-89, 1977
- 19) 佐々木康人, 星 賢二, 浅津正子, 他: IMMO PHASE FT₄ RIAキット(コーニング)による血中サイロキシン測定の検討. *ホルモンと臨床* (印刷中)
- 20) 星 賢二, 佐々木康人, 浅津正子, 他: IMMO PHASE T₄ RIAキット(コーニング)による血中サイロキシン測定の検討. *ホルモンと臨床* **29**: 589-592, 1981
- 21) 浅津正子, 星 賢二, 佐々木康人, 他: 配位分配サンドイッチ(Corning)によるTBGラジオイムノアッセイの検討. *核医学* **18**: 249-255, 1981
- 22) Rodbard D: Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassay and immunoradiometric assays. *Clin Chem* **20**: 1255-70, 1974
- 23) 吉田克己, 桜田俊郎, 貴田岡博史, 他: Gamma Coat Free T₄ RIAキットによる血清free T₄の測定—平衡透析法との比較—. *核医学* **17**: 229-236, 1980
- 24) Braverman LE, Abreau CM, Brock P, et al: Measurment of serum free thyroxine by RIA in various clinical states. *J Nucl Med* **21**: 233-239, 1980
- 25) Chopra IJ, Van Hacle AJ, Chua Teco GN, et al: Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illness: a comparison of measurement by radioimmunoassay, equilibrium dialysis, and free thyroxine index. *J Clin Endocrinol Metab* **51**: 135-143, 1980
- 26) Bayer MF, McDougall IR: Radioimmunoassay of free thyroxine in serum: comparison with clinical findings and results of conventional thyroid function tests. *Clin Chem* **26**: 1186-92, 1980
- 27) Wood DG, Cyrus J, Samouls E: Low T-4 and low FT-4I in seriously ill patients; concise communication. *J Nucl Med* **21**: 432-435, 1980