

《ノート》

Radioimmunoassay による血中遊離サイロキシン濃度の測定

—Amerlex FT₄ RIA kit の検討—Evaluation of a Radioimmunoassay kit for Serum Free Thyroxine,
Amerlex FT₄小西 淳二* 高坂 唯子* 飯田 泰啓* 御前 隆*
笠木 寛治* 遠藤 啓吾* 中川 毅** 鳥塚 莞爾*Junji KONISHI*, Tadako KOUSAKA*, Yasuhiro IIDA*, Takashi MISAKI*,
Kanji KASAGI*, Keigo ENDO*, Tsuyoshi NAKAGAWA** and Kanji TORIZUKA*

*Department of Nuclear Medicine and Radiology, Kyoto University School of Medicine, Kyoto

**Department of Radiology, Mie University School of Medicine, Tsu

I. はじめに

血中サイロキシン(T₄)およびトリヨードサイロニン(T₃)の大部分はT₄結合グロブリン(TBG)を主とするT₄結合蛋白に結合しており、正常血清では全T₄の0.02%、T₃ではその0.2%が遊離型で存在するに過ぎない。しかし、この少量の遊離T₄(FT₄)や遊離T₃が実際に組織で利用され、作用を発現するものと考えられ、甲状腺の機能状態を最もよく反映する指標とされている。これまで臨床的には血中総T₄および総T₃濃度の測定が広く行われているが、これらは妊娠をはじめ各種疾患や薬剤の影響などでTBG量が変化した場合には、その測定値が機能状態と一致しない難点を有している。FT₄の測定法としては、従来、平衡透析法¹⁻³⁾が主として用いられているほか、限外濾過法⁴⁾やゲル濾過法⁵⁾などもあるが、いずれも手技

が煩雑であり、熟練を要するため、日常検査として用いられるには至らなかった。これらに代るものとして、臨床には総T₄濃度とT₃摂取率より計算される遊離T₄指数 (free thyroxine index, FT₄I)^{6,7)}が一般に用いられている。最近、radioimmunoassay (RIA) により血中FT₄を直接測定しようとする試みがなされており、種々のキットが開発されてきた。著者らは既にそれらの幾つかについて検討を行ってきたが⁸⁻¹⁰⁾、今回TBGなどの結合蛋白にほとんど結合しないT₄誘導体を標識トレーサーとして用いるFT₄測定法、Amerlex FT₄ RIA キット (Amersham International 製、科研化学) を試用する機会を得たので、その基礎的ならびに臨床的検討の結果を報告する。

II. 測定原理および測定方法

この測定法の特徴は、T₄結合蛋白にほとんど結合しないが、抗T₄抗体にはT₄と同様の交叉反応性を示す¹²⁵I-T₄誘導体をトレーサーに用いている点にある¹¹⁾。このような標識物質を利用すると、血中のFT₄と¹²⁵I-T₄誘導体との間で結合蛋

* 京都大学医学部放射線核医学科

** 三重大学医学部放射線科

受付：56年4月23日

最終稿受付：56年6月15日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町54 (☎ 606)

京都大学医学部核医学科

小西 淳二

Key words: Free thyroxine, Radioimmunoassay, Amerlex FT₄ RIA kit

白とは関係なく、抗 T_4 抗体に対して通常の RIA と同様の競合反応が行われることになり、1段階の操作で迅速な測定が行われる。また抗 T_4 抗体は微細粒子に結合(固相化)されており、B・F分離は遠心操作により簡単に行われる。

測定方法は以下のごとくであり、その概要を Fig. 1 に示した。

- 1) 標準血清あるいは被験血清 100 μ l, 125 - T_4 誘導体を含む溶液(赤色) 500 μ l, および抗 T_4 抗体懸濁液(青色) 500 μ l を試験管に加え、振盪混和し、37°C で60分間インキュベートする。
- 2) 各試験管を室温 1,500g 以上で 15 分間遠心して、B・F分離を行う。
- 3) 上清をデカントして沈渣の放射能を測定する。
- 4) 標準血清について得られたカウントより標準曲線を描き、被験血清の FT_4 値を求める。

実験方法および実験対象

測定法に関する基礎検討として、インキュベーションの温度、時間、抗体の特異性および測定値の精度、再現性を検討した。また、TBG 結合阻害剤として thimerosal を添加したときに得られる標準曲線との比較および希釈測定の影響に関する検討を行った。

臨床的有用性については、健常者29例、甲状腺機能亢進症25例、甲状腺機能低下症25例、TBG減少症2例、正常妊婦43例、慢性腎不全10例、癌

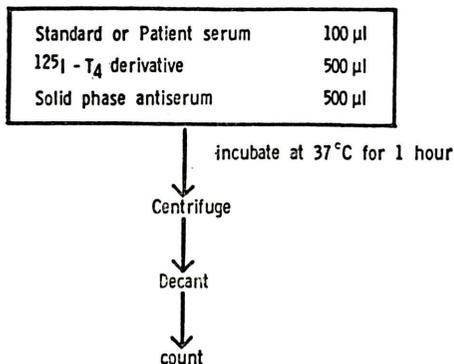


Fig. 1 Assay protocol of Amerlex free T_4 RIA kit.

14例の計146例について血中 FT_4 を測定し甲状腺機能との関連を検討した。一部の検体については、これらの測定値と平衡透析法による FT_4 値および FT_4I (ダイナポット社の T_4 リアキット II により得た T_4 濃度と Trio bead 法による T_3 摂取率との積として求めた) との相関をみた。なお、平衡透析による FT_4 は Sterling らの方法¹⁾ の変法を用いて測定した²⁾。妊婦についてはヘキスト社のキットにより血中 TBG 濃度を測定し、 T_4 /TBG 比と FT_4 値との関係を検討した。さらに、本キットによる測定値と GammaCoat FT_4 RIA キット(トラベノール)および LiquiSol FT_4 キット(ミドリ十字)による測定値との比較検討を行った。

IV. 結果

1. 基礎的検討の成績

1) インキュベーションの温度：温度を4, 25および 37°C と変えて、それぞれ 60 分間のインキュベーションを行ったときの標準曲線の変化を Fig.

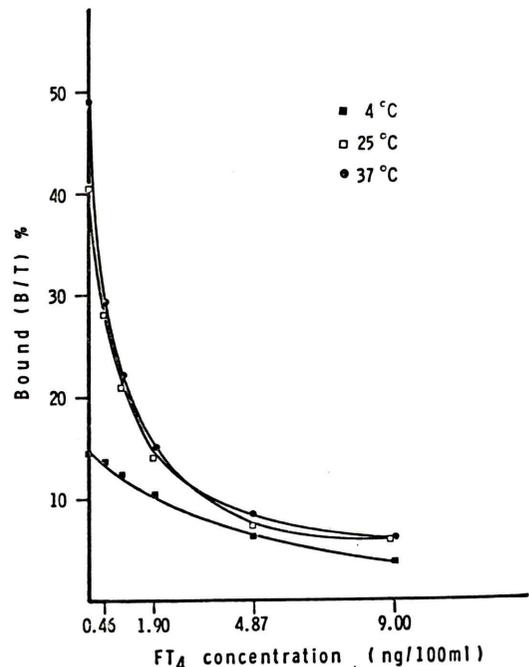


Fig. 2 Effect of incubation temperature on the standard curve.

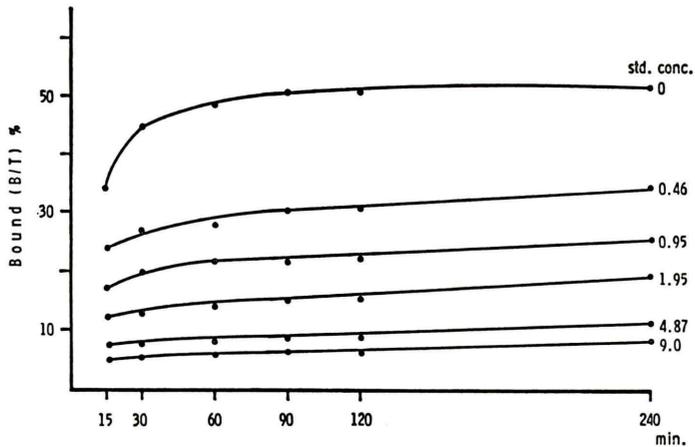


Fig. 3 Effect of incubation time on the binding of $^{125}\text{I-T}_4$ derivative (at 37 C).

2 に示した。 $^{125}\text{I-T}_4$ 誘導体の結合率は、温度が高いほど高率となり、 37°C で最も感度のよい標準曲線が得られた。

2) インキュベーションの時間： 37°C にてインキュベーションを 15, 30, 60, 90, 120, および 240 分間行い、 $^{125}\text{I-T}_4$ 誘導体の結合率をみると、Fig. 3 のごとくであった。すなわち各濃度の標準血清を添加したときの標識トレーサーの結合は 60~90 分にて、ほぼ plateau に達することが認められた。

3) 抗体の特異性：用いられている抗体の特異性を検討するため、0.01 M リン酸緩衝液(pH 7.4) にて T_4 , T_3 , reverse T_3 , MIT および DIT の 0.1 ng/ml~10 $\mu\text{g/ml}$ の溶液を作成し、それぞれ 100 μl 宛アッセイ系に加えて $^{125}\text{I-T}_4$ 誘導体の結合に及ぼす影響を検討した。特異的結合の 50% に抑制される濃度より計算した T_3 および rT_3 との交叉反応はそれぞれ 2.2%, 9.9% であったが、MIT および DIT では全く結合の抑制がみられなかった。

4) 精度および再現性： FT_4 濃度が低値、正常

値および高値の 3 つのコントロール血清「サイトロール」(Amersham International, 科研化学)を用いて、同一アッセイ内および異なるアッセイで、それぞれ 10 回の繰返し測定を行った結果は、Table 1 に示すごとくである。

同一アッセイ内での変動係数は 4.0~12.5% であり、異なるアッセイでの変動係数は 3.9~16.2% であ

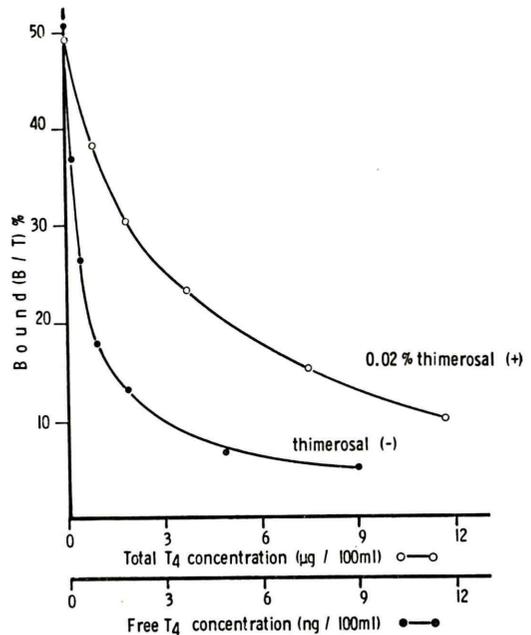


Fig. 4 A comparison of standard curves obtained in the absence or the presence of thimerosal.

Table 1 Precision and reproducibility of the assay

Sample No.	Intra-assay (N=10)			Inter-assay (N=10)		
	1	2	3	1	2	3
Mean	0.12	1.01	2.70	0.13	1.03	2.53
S.D.	0.02	0.04	0.11	0.02	0.04	0.25
C.V. (%)	12.5	4.0	4.1	16.2	3.9	9.9

Table 2 A comparison between standard curves obtained in the absence or presence of thimerosal. (cf. Fig. 4)

B/T (%)	Free T ₄ (ng/100 ml)	Total T ₄ (μg/100 ml)	Free T ₄ / Total T ₄ (×10 ⁻⁴)
35	0.22	1.21	1.82
30	0.36	1.95	1.85
25	0.53	3.10	1.71
20	0.80	5.00	1.60
15	1.45	7.70	1.88

mean 1.77

った。

5) TBG 結合阻害剤添加時の標準曲線との比較：この測定法において抗 T₄ 抗体と反応して ¹²⁵I-T₄ 誘導体の抗体結合を阻害している T₄ が真に FT₄ を反映するものかどうかを検討するため、同時に TBG 結合阻害剤存在下での標準曲線を描いて FT₄ の標準曲線と比較検討した。すなわち FT₄ の各標準血清を用いて通常の標準曲線を得るとともにこれら標準血清を最終濃度 0.02% の thimerosal 存在下で ¹²⁵I-T₄ 誘導体及び抗体と反応させ、同じ条件下で total T₄ の標準曲線を求めた(各標準血清の total T₄ 濃度はダイナボット社の T₄ RIA kit II) を用いて測定した)。なお, thimerosal 添加群では total T₄ 1.8 μg/100 ml の標準血清 (FT₄ 0.20 ng/100 ml) をさらに T₄ free 血清で

2倍稀釈した 0.9 μg/100 ml の試料を加え、一方、22.1 μg/100 ml 以上の2標準血清は省略した。このようにして得られた2つの標準曲線は Fig. 4 に示すごとくである。同一の B/T(%) に対する両曲線の T₄ 値 (FT₄ 値および total T₄ 値) を読みとって比較すると Table 2 に示すごとくで、両者の比は 1.60~1.88×10⁻⁴ の範囲にありほぼ一定の比率であった。このことは両標準曲線が平行していることを示している。

6) 血清希釈の測定値におよぼす影響：健常者、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、妊婦および TBG 減少症の各1例の血清を 0.45% ウシ血清アルブミンを含む 0.05M 磷酸緩衝液 (pH 7.4) にて、1~20倍まで希釈して測定した結果を Fig. 5 に示した。健常者、甲状腺機能低下症、妊婦および TBG 減少症では2倍希釈まで殆んど測定値に変化が認められなかった。これに対し機能亢進症では希釈により測定値の低下が認められた。4倍希釈では機能亢進症の測定値の低下は更に著明であり、TBG 減少症や健常者の値も低下を示した。機能低下症では増加傾向を示し、10倍以上の希釈血清では 1~2 ng/100 ml の値に収斂する傾向が認められた。

2. 臨床測定の成績

1) 健常者および各種疾患患者における FT₄ 測

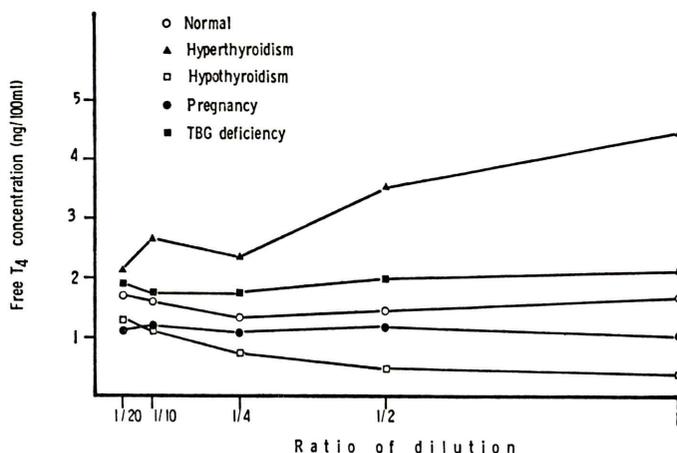
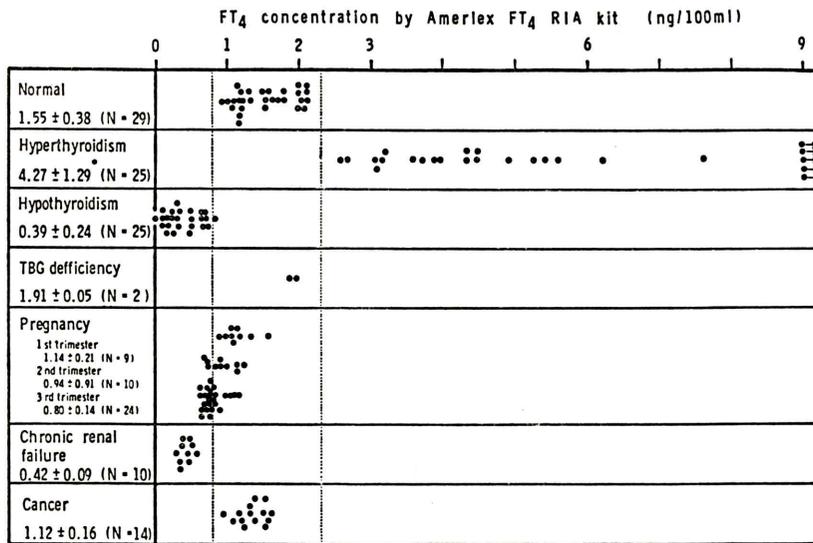


Fig. 5 Effect of dilution of sera on free T₄ values measured by Amerlex free T₄ RIA kit.



* Values over 9 ng/100ml were not included for the calculation.

Fig. 6 Serum free T₄ concentration in various physiological and pathological conditions.

定成績：Fig. 6に臨床例における血中 FT₄ 濃度の測定成績を示す。健常者29例では 0.88~2.10 ng/100 ml に分布し、平均 1.55±0.38(S.D.)ng/100 ml であった。正常域として平均値 ±2 S. D. を取ると 0.79~2.3 ng/100 ml となる。

甲状腺機能亢進症例では 2.56~9.0 ng/100 ml 以上と全例高値を示した。一方、甲状腺機能低下症25例では 0~0.83ng/100 ml と1例を除き低値を示した。

TBG 減少症2例はいずれも正常値であった。妊婦では妊娠月数の進むにつれ FT₄ 値は低下する傾向を示し、第一期では平均 1.14 ng/100 ml で全例正常範囲であったのに対し、第三期では平均 0.80 ng/100 ml となり、約半数が低値を示した。この点につきさらに検討するため、これら妊婦の血中 TBG 濃度を測定し、妊娠各期の T₄/TBG 比を求めた。妊娠第一期では 0.34±0.03 (mean±S.D.)、と健常者 (0.39±0.52)¹³⁾ と同様の結果であったが、第二期では 0.29±0.04、第三期では0.25±0.05 となり、第二期以降は有意に低下していることが認められた。

慢性腎不全10例では全例低値を示した。

種々の臓器の癌患者14例ではいずれも正常値であった。

2) 平衡透析法による FT₄ 値との関係：29例について平衡透析法による FT₄ 測定値と本キットによる値との関係を検討した。Fig. 7 に示すご

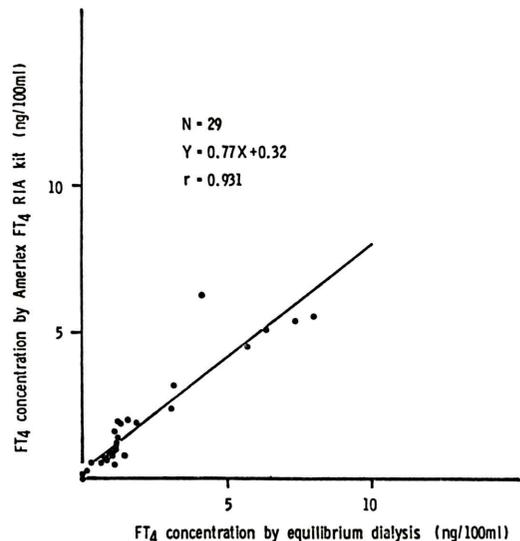


Fig. 7 Correlation between free T₄ values by equilibrium dialysis and those by Amerlex RIA kit.

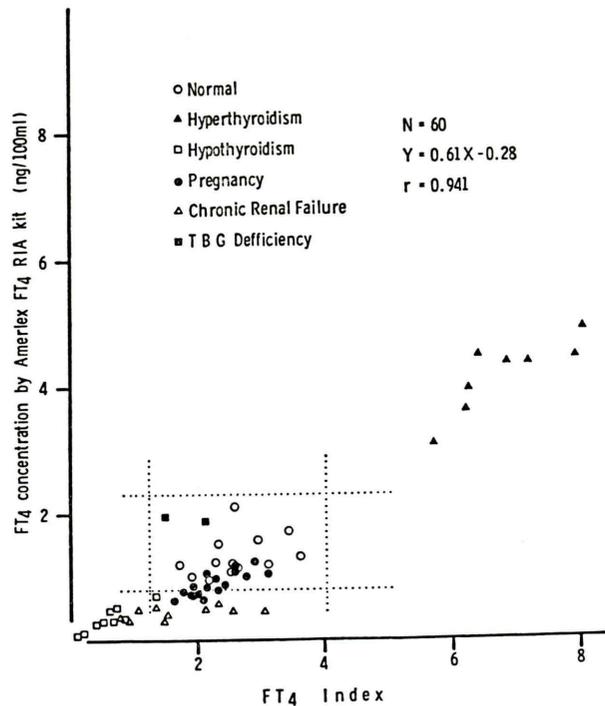


Fig. 8 Correlation between free thyroxine index and free T₄ concentration measured by Amerlex RIA kit.

とく両者の間にはきわめて良好な正相関が認められた ($r=0.931$).

3) FT₄I との関係: 60例について FT₄I を求め、本キットによる FT₄ 値との関係を検討した。Fig. 8に示すごとく、全体として両者の間には $r=0.941$ の良好な正相関が認められた。しかし、一部の妊婦や慢性腎不全患者で FT₄ 値が低値を示したのに対し、FT₄I は正常域にあるなど両者の解離がみられた。

4) 他の FT₄ RIA キットによる測定値との比較: GammaCoat FT₄ キットおよび LiquiSol FT₄ キットによる測定値と、本キットによる測定値との関係をそれぞれ Fig. 9 および 10 に示した。相関係数はそれぞれ 0.914 および 0.927 であり、前者とはその絶対値においてもほぼ一致する結果が得られた。LiquiSol キットによる測定値との間では症例数が十分ではないが正常域以下で、本キットの値がより低く、高値域ではより高い傾向が認め

られた。

V. 考 察

RIA を利用して FT₄ を測定しようとする試みとしては、平衡透析を行ってその外液中の T₄ を測定する方法^{14,15)}が検討されたが、平衡透析の手技が煩雑であるため、多数の検体の処理に適さず日常検査とはならなかった。これに対し近年 RIA による直接的な FT₄ の測定法が相次いで開発され、その評価が進められている。FT₄ は血中で結合蛋白と一定の平衡関係にあるため、FT₄ の測定に際しては如何にしてその平衡の乱れを最少限に止め、FT₄ を抗体と ¹²⁵I-T₄ との競合反応に持ち込むのが問題である。また標識 T₄ と T₄ 結合蛋白の、直接的接触を防止する工夫も必要である。今回検討した Amerlex FT₄ RIA キットに使用されている ¹²⁵I-T₄ 誘導体は TBG および TBPA に対する結合の強さが T₄ に比べそれぞれ 3.4% および 2.6%

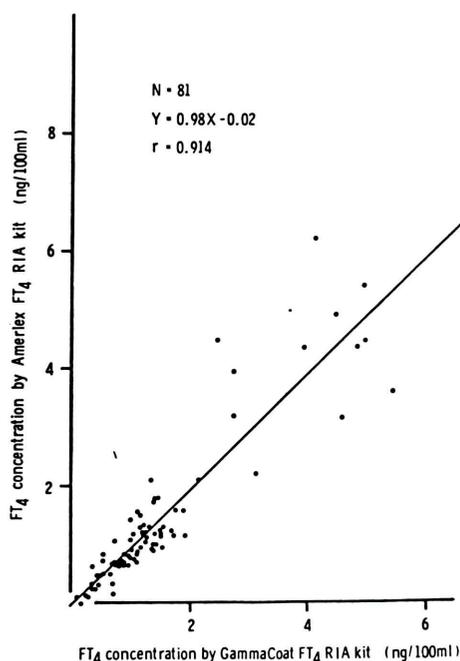


Fig. 9 Correlation between free T₄ values by GammaCoat RIA kit and those by Amerlex RIA kit.

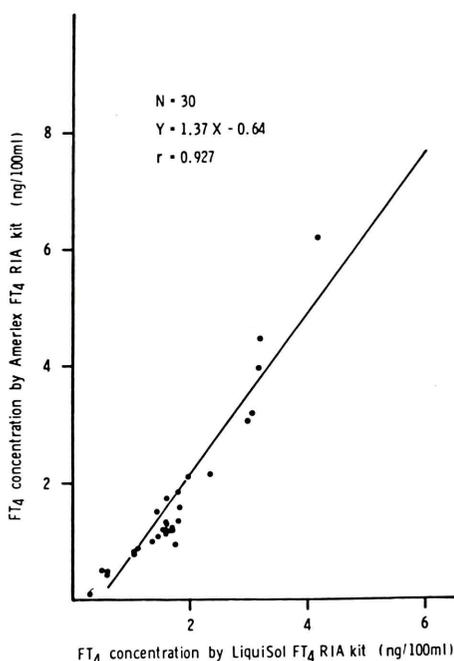


Fig. 10 Correlation between free T₄ values by LiquiSol RIA kit and those by Amerlex RIA kit.

とされ¹⁷⁾ほとんど有意の結合を示さない。このため直接トレーサーと血清を混合して抗体と FT₄の反応をみるのが可能となり、操作は1段階で、反応時間も短縮され、これまでの方法のうち最も簡便で、迅速な測定法となっている。

本キットの基礎的検討のうち、まずインキュベーション温度については、37°Cで B₀%が最大となり、最も急峻な標準曲線が得られた。37°Cでの測定は、生理的な条件にも近いことより望ましいと思われる。37°Cでインキュベーションを行うとき、各標準血清での bound%は60~90分でほぼ plateau に達した。したがってキット規定の37°C、60分のインキュベーション条件で実用上よいものと考えられ、以下この条件で検討を進めた。

使用されている抗 T₄ 抗体の特異性については、T₃との間に2.2%、rT₃との間に9.9%の交叉反応がみられたが、これらの遊離型の血中濃度は、それぞれ FT₄ 濃度の13%および3%ほどであることより¹⁶⁾、臨床測定上は問題にはならないといえる。

測定の精度、再現性は一血清 (No. 1) で、やや不良であったが、これは測定値が極めて低値のものであったためと考えられ、他の血清ではいずれも満足すべき結果であった。

FT₄ 測定のとく同じ条件下で TBG 結合阻害剤 (thimerosal) を加えて total T₄ の標準曲線を作成し、FT₄ の標準曲線と比較した結果では、両曲線はよく平行していることが認められた。このことはこの測定系において FT₄ 濃度に比例した T₄ が実際に抗体に結合して、標準曲線が得られていることを示している。

試料血清の希釈測定の成績では、健常者、甲状腺機能低下症、妊婦および TBG 減少症の血清をそれぞれ2倍希釈しても、ほぼ同じ FT₄ 測定値が得られた。

T₄ と TBG の反応は質量作用の法則にもとづいているので



$$\frac{(T_4 \cdot TBG)}{(T_4)(TBG)} = K \text{ の関係にある。}$$

ここに $(T_4 \cdot TBG)$ は TBG 結合 T_4 濃度, (T_4) は遊離 T_4 濃度, (TBG) は遊離 TBG 濃度を示し, K は平衡定数である.

この式より

$$(T_4) = \frac{(T_4 \cdot TBG)}{K \cdot (TBG)}$$
 と表わされる.

いま血清を2倍希釈すると, 僅かに $T_4 \cdot TBG$ の解離が起こり新たな平衡状態に達することになるが, もともと遊離 T_4 の結合型 T_4 に対する割合は0.02%前後と著しく小さい. したがって新たな平衡に達した時の遊離 T_4 の割合に僅かな増加がみられても, 遊離に比べて大量に存在する結合型 T_4 や遊離 TBG の濃度には認むべき変化を与えない. すなわち $[T_4 \cdot TBG]$ および $[TBG]$ はそれぞれはじめの1/2となると考えてよく, 先の式より $[T_4]$ は不変のままである.

したがって今回の成績は本法により質量作用の法則に従った FT_4 の測定が行われていることを示している. しかし希釈がある程度以上に高度になると解離の促進は無視出来ないものになり, 相対的に $[T_4 \cdot TBG]$ より $[TBG]$ が大となり $[T_4]$ が低下することになる.

特に $[T_4 \cdot TBG]$ に比べ $[TBG]$ の少ない甲状腺機能亢進症では軽度の希釈でも $[T_4]$ の低下が生じることは本キットの測定成績でも裏付けられた. より高度に希釈した場合には測定値が1~2 ng/100 ml 前後に収斂していく傾向が認められた. これは上述の理論とは合致しない結果であるが, このキットに使用されている $^{125}I-T_4$ 誘導体が弱いながらアルブミンに結合することに基因する artefact と考えられる. すなわち希釈度の増加とともに, 希釈に用いたウシ血清アルブミンが試料中の蛋白の大部分を占め, その $^{125}I-T_4$ 誘導体結合が大きくなった結果と解釈される.

なお, このキットの場合, 血清稀釈を緩衝液のみで行うと蛋白濃度の減少がアセイに影響を与えるため FT_4 測定値はみかけ上著明な低下を示し評価に耐える結果が得られない点に注意する必要がある.

臨床測定の結果では, 健常者における FT_4 濃度

は 1.55 ± 0.38 (S.D.) ng/100 ml で, 正常域は $0.79 \sim 2.3$ ng/100 ml と考えられた. 甲状腺機能亢進症では 2.56 ng/100 ml 以上と全例高値を示した. これに対し甲状腺機能低下症では, 正常域との若干の重なり合いが認められた. 透析外液の FT_4 を RIA で測定した Yeo¹⁵⁾ からも同様な成績を報告しており, このような境界例には TSH の測定を併用することが必要である.

TBG 減少症ではいずれも正常値を示した. 一方臨床的に甲状腺機能正常の妊婦では, 妊娠第一期には全例正常値であったが, 二期, 三期と進むにつれ平均 FT_4 値は低下を示し, 三期では約半数が低値域を示した. 妊娠期間と FT_4 との関係についての詳細な報告はこれまでみられないが, TBG 増加の場合に FT_4I よりも良い指標とされる T_4/TBG 比¹⁸⁾が, 全くこれと平行した動きを示しており, Corning 社の FT_4 RIA キットでの測定値も, 妊娠第三期に低下することが報告されている¹⁹⁾. また Ekins ら²⁰⁾も Sephadex 固相化抗体を用いる RIA で, 妊娠後半期に FT_4 が前半に比べ低下することを報告している.

慢性腎不全では全例低値を示したが, これまでの平衡透析法での成績では正常¹⁶⁾あるいはやや低値²¹⁾と報告されている. このような状態下で見られる血清蛋白の異常が FT_4 測定値に影響を与えるものと考えられる. 特に本キットに用いられている $^{125}I-T_4$ 誘導体がアルブミンに軽度に結合する点よりアルブミンの減少が測定値を低下させる一要因となっている可能性も考えられた. なお腎不全患者の試料は血漿であったため, ヘパリンの影響を検討したが通常量では測定値に全く影響がみられなかった.

癌患者は転移を有する重症者が含まれているがいずれも正常値を示した.

T_4 と T_3 摂取率より求めた FT_4I と FT_4 値との間には, 良好な正相関がみられたが, 妊娠第三期の妊婦や慢性腎不全患者などで FT_4 が低値にも拘らず, FT_4I は正常域にあり, 両者の解離が認められた.

本法による測定値は平衡透析法による FT_4 測

定値と良好な正相関を示した。さらに他の RIA キットによる測定値との相関も良好であった。本法による健常者の値は、平衡透析法による正常値 (1.10 ± 0.18 ng/100 ml⁸⁾) よりも高かったが、GammaCoat FT₄ RIA キットおよび LiquiSol FT₄ RIA キットによる正常値 (それぞれ 1.50 ± 0.29 ⁸⁾, 1.61 ± 0.21 ng/100 ml¹⁰⁾) とほぼ同様な値であった。

VI. 結 論

TBG などの結合蛋白にほとんど結合しない ¹²⁵I-T₄ 誘導体をトレーサーとして用い、FT₄ の測定を行う Amerlex FT₄ RIA キットについて基礎的ならびに臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) 規定の 37°C, 60 分のインキュベーションで良好な標準曲線が得られ、測定の精度、再現性も満足すべきものであった。

2) 抗体の特異性は良好であった。標準曲線は TBG 結合阻害剤を添加して得た total T₄ の標準曲線と平行しており、FT₄ 濃度に応じた T₄ の測定が行われていると考えられた。

3) 健常者、甲状腺機能低下症、妊婦および TBG 減少症の血清を 2 倍希釈しても、ほぼ同じ測定値が得られた。

4) 本キットによる健常者の FT₄ 値は 1.55 ± 0.38 (S.D.) ng/100 ml で、甲状腺機能亢進症患者における値との重なり合いはみられなかった。甲状腺機能低下症では、1 例のみ正常域で他は低値を示した。

5) TBG 減少症では正常値を示した。妊婦では妊娠の進行とともに正常低値ないし、低値域となることが認められた。慢性腎不全では低値となり、癌患者では正常値を示した。

6) 本法による測定値は平衡透析法による FT₄ 値と良好な正相関を示した ($r=0.931$)。

7) 本キットによる FT₄ 値は他の RIA キット (GammaCoat および LiquiSol) による測定値と良好な正相関を示し、正常値もほぼ一致していた。

以上のごとく、本法は従来法に比して簡便かつ迅速な FT₄ 測定法であり、その測定値は平衡透析法による値とよく相関し、臨床的に有用な測定

法と考えられた。

文 献

- 1) Sterling K, Brenner MA: Free thyroxine in human serum: Simplified measurement with the acid of magnesium precipitation. *J Clin Invest* **45**: 153-163, 1966
- 2) Oppenheimer JH, Squel R, Surks MI, et al: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alteration in nonthyroidal illness. *J Clin Invest* **42**: 1769-1782, 1963
- 3) Ingbar SH, Braverman LE, Dawber NA, et al: A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration. *J Clin Invest* **44**: 1679-1689, 1965
- 4) 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
- 5) Lee ND, Henry RJ, Golub OJ: Determination of the free thyroxine content of serum. *J Clin Endocrinol Metab* **24**: 486-495, 1964
- 6) Clark F, Horn DB: Assessment of thyroid function by the combined use of the serum protein-bound iodine and resin uptake of ¹³¹I-triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* **25**: 39-45, 1965
- 7) Hamada S, Nakagawa T, Mori T, et al: Re-evaluation of thyroxine binding and free thyroxine in human serum by paper electrophoresis and equilibrium dialysis, and a new free thyroxine index. *J Clin Endocrinol Metab* **31**: 166-179, 1970
- 8) 小西淳二, 高坂唯子, 飯田泰啓, 他: 固相法 radioimmunoassay kit 「GammaCoat FT₄」による遊離サイロキシン測定のための基礎的検討と臨床応用. *核医学* **17**: 963-970, 1980
- 9) 池窪勝治, 高坂唯子, 飯田泰啓, 他: Free T₄ RIA Kit (Corming) による血中遊離サイロキシン濃度の測定について. *ホルモンと臨床* **28**: 1259-1264, 1980
- 10) 笠木寛治, 小西淳二, 高坂唯子, 他: 透析膜マイクロカプセルを用いた血中遊離サイロキシン濃度測定法について. *核医学*, **18**: 973-983, 1981
- 11) Midgley JEM, Wilkins TA: Hypothyroidism in patients on fenclufenac. *Lancet* **ii**: 704-705, 1980
- 12) 中川 毅, 信田憲行, 松村 要, 他: Radioimmunoassay による血中遊離型サイロキシンの測定—GammaCoat Free T₄ Kit による検討. *核医学*, **18**: 385-400, 1981
- 13) 遠藤啓吾, 笠木寛治, 高坂唯子, 他: Radioimmunoassay による血中 TBG 濃度測定のための基礎的検討ならびに臨床的意義について. *核医学* **16**: 677-684,

- 1979
- 14) Jiang N, Tue KA: Determination of free thyroxine in serum by radioimmunoassay. *Clin Chem* **23**: 1679-1683, 1977
 - 15) Yeo PPB, Lewis M, Evered DC: Radioimmunoassay of free thyroid hormone concentrations in the investigation of thyroid disease. *Clin Endocr* **6**: 159-165, 1977
 - 16) Chopra IJ, Chopra V, Smith SR, et al: Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3', 5'-triiodothyronine (reverse T₃) and 3, 3', 5-triiodothyronine (T₃) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* **41**: 1043-1049, 1975
 - 17) Whitworth AS, Robbins CM, Wilkins TA: Estimation of T₄-X binding strength to TBG and prealbumin relative to that of T₄. Amerlex Free T₄ RIA Kit 資料, The Radiochemical Center, 1981
 - 18) Burr WA, Evans SE, Lee J, et al: The ratio of thyroxine to thyroxine-binding globulin in the assessment of thyroid function. *Clin Endocr* **11**: 333-342, 1979
 - 19) Boss M, Kingstone D: Serum free thyroxine in pregnancy. *Brit Med J* **2**: 550, 1979
 - 20) Kurtz A, Dwyer K, Ekins R: Serum free thyroxine in pregnancy. *Brit Med J* **2**: 550-551, 1979
 - 21) Wassner SJ, Buckingham BA, Kershner AJ, et al: Thyroid function in children with chronic renal failure. *Nephron* **19**: 236-241, 1977