

《ノート》

イムノラジオメトリック法による高感度 TSH 測定 (RIA-gnost hTSH) の基礎的ならびに臨床的検討

Fundamental and Clinical Evaluation of the Sensitive Immunoradiometric Assay (RIA-gnost hTSH) for TSH

笠木 寛治* 富田 恵子* 高坂 唯子* 徳田 康孝*
新井 圭輔* 飯田 泰啓* 遠藤 啓吾* 小西 淳二*
鳥塚 莞爾*

Kanji KASAGI, Keiko TOMIDA, Tadaki KOUZAKA, Yasutaka TOKUDA,
Keisuke ARAI, Yasuhiro IIDA, Keigo ENDO, Junji KONISHI
and Kanji TORIZUKA

*Department of Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital,
Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan*

I. はじめに

甲状腺刺激ホルモン (TSH) は、下垂体前葉より分泌される糖タンパクホルモンであり、甲状腺ホルモンの分泌調節に重要な役割を果たしている。ラジオイムノアッセイ (RIA) による血中 TSH の測定は、Odell らにより開発されて以来、現在各方面で広く行われている。しかし従来より市販されている TSH の RIA キットでは、TSH の上昇を確認するにとどまり、その感度から正常値と低値を区別することは困難であった。したがって、原発性甲状腺機能低下症の診断には有用であっても、甲状腺機能亢進症患者と健常者とを血清 TSH 濃度により分離するためには、TRH 試験が不可欠であった。このような負荷試験を行わずに血清 TSH 濃度の低値を識別しうる高感度 TSH の RIA

の開発が以前より望まれていたが、最近モノクローナル抗体を immunoradiometric assay に応用することにより感度を改善することが可能となった²⁻⁵⁾。

今回この方法による“RIA-gnost hTSH”キット (ヘキスト社) を使用する機会を得たので、基礎的検討を加えるとともに、その臨床応用を試みた。

II. 測定方法

- 1) TSH β -subunit に対するモノクローナル抗体を固相化したチューブに、TSH 標準血清または被検血清を 200 μ l 加える。
- 2) 125 I-抗 TSH β -subunit 抗体を 100 μ l 加える。
- 3) 室温で 2 時間振盪混和しながらインキュベーションを行う。
- 4) 洗浄用緩衝液 1 ml を加えた後、液体成分を吸引する。この洗浄操作を再度行う。
- 5) チューブに結合した 125 I の放射能をガンマ

Key words: TSH, Immunoradiometric assay, Thyroid.

* 京都大学医学部放射線核医学科

受付: 61 年 8 月 22 日

最終稿受付: 61 年 11 月 11 日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部放射線核医学科

笠木 寛治

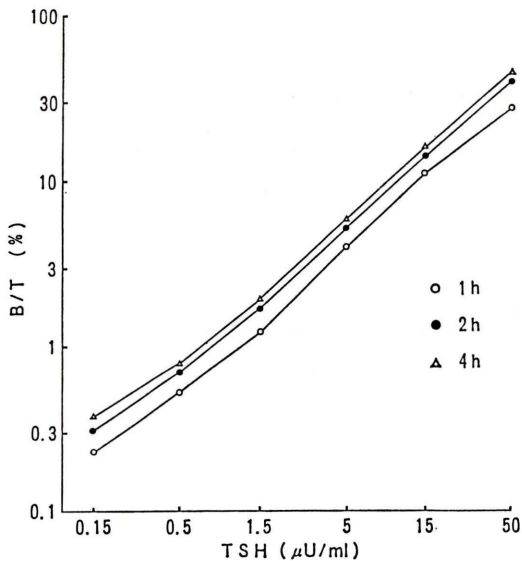


Fig. 1 Effect of incubation time on TSH standard curve.

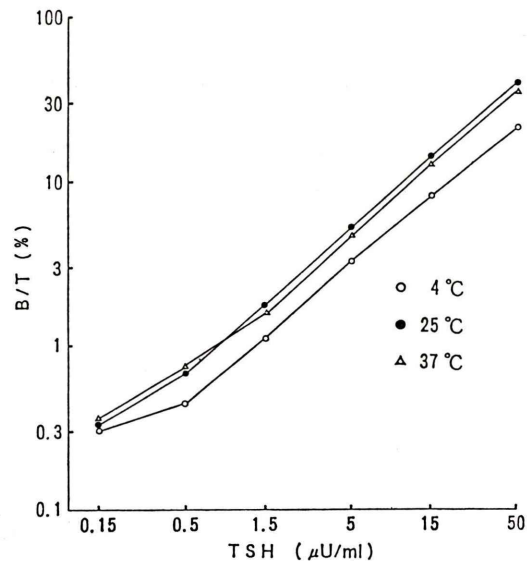


Fig. 2 Effect of incubation temperature on TSH standard curve.

ーカウンターにて測定する。

6) 標準 TSH 溶液について得られた放射能を片対数グラフにプロットして標準曲線を作成し各検体の TSH 濃度を読みとる。

この測定法についてインキュベーションの時間および温度の至適条件、希釈試験、回収試験、交叉試験、測定値の再現性について検討を行った。

III. 対 象

健常者としては、本院の職員で健康診断で異常なく、血中 Free Thyroxine (T_4), Free Triiodothyronine (T_3) 濃度が正常であった27人を対象とした。甲状腺疾患患者としては、京大病院甲状腺外来を受診した未治療バセドウ病44例、亜急性甲状腺炎3例、無痛性甲状腺炎 (silent thyroiditis) 6例、バセドウ病の眼症状を有するが甲状腺ホルモン値が正常の euthyroid Graves 病 20 例、単純性甲状腺腫 6 例、甲状腺腺腫 9 例、腺腫様甲状腺腫 5 例、甲状腺癌 5 例、甲状腺機能が正常の橋本病 7 例、原発性甲状腺機能低下症 9 例、補償療法中の原発性甲状腺機能低下症 37 例、寛解中のバセドウ病 24 例、TRH 試験を行った 61 例を対象とした。他に

6 例のバセドウ病患者において抗甲状腺剤治療後の血清 TSH 濃度の変動を、10 例のバセドウ病再発例において再発に至るまでの血清 TSH 濃度の変動を観察した。正常妊婦 71 例も対象に加えた。これらのうち 79 例について従来法の TSH RIA キット「第一」による TSH 濃度⁶⁾との比較検討を行った。

Free T_4 および Free T_3 濃度は Amerlex Free T_4 および Free T_3 キット (アマーシャム社) によりそれぞれ測定した。

TRH 試験は thyrotropin-releasing hormone (TRH) (タケダ製薬) 500 μ g 静注前および 15, 30, 60 分後の血清 TSH 濃度の変動を見る方法によった。

有意差検定は Student の t 検定を用いた。

IV. 結 果

(1) 基礎的検討

1) インキュベーション時間の検討

室温にてインキュベーション時間を 1, 2, 4 時間とした時の標準曲線は Fig. 1 に示すごとくであり、時間が長くなるにつれて結合率は上昇した

Table 1 Recovery test

	Added TSH Concentration ($\mu\text{U/ml}$)				
	0	0.8	2.5	7.5	25.0
Measured	3.1	3.9	5.5	10.0	25.3
Recovered	—	0.8	2.4	6.9	22.2
Recovery (%)	—	100.0	96.0	92.0	88.8
Measured	6.1	7.0	8.6	13.1	28.6
Recovered	—	0.9	2.5	7.0	22.5
Recovery (%)	—	112.5	100.0	93.3	90.0

Mean recovery $96.6 \pm 7.7\%$ (SD)

が、標準曲線の勾配の変化は少なかった。低値域でのカウント数の点から2時間以上がよいと考えられた。

2) インキュベーション温度の検討

インキュベーション時間を2時間と一定にして、温度を4, 25, 37°Cと変化させた場合の標準曲線を Fig. 2 に示す。25および37°Cではほぼ同一の標準曲線が得られたが、4°Cの場合ではそれぞれの濃度での結合率が若干低下した。

3) 測定感度

TSH 濃度 $0.15 \mu\text{U/ml}$ と $0 \mu\text{U/ml}$ の標準血清を混和して、TSH 濃度が、0, 0.03 および $0.06 \mu\text{U/ml}$ の標準血清を作成し、それぞれの濃度における測定カウント数を求めると、 $0 \mu\text{U/ml}$ で 154.4 ± 17.7 (mean \pm S.D.) cpm ($n=8$), $0.03 \mu\text{U/ml}$ で 179.3 ± 24.1 cpm ($n=6$), $0.06 \mu\text{U/ml}$ で 218.2 ± 19.0 cpm ($n=6$) であった。 $0.03 \mu\text{U/ml}$ および $0.06 \mu\text{U/ml}$ の濃度における測定カウント数は0濃度におけるそれに比べていずれも統計学的に有意に高値であった(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.001$)。したがって、この方法より求めた最低測定感度は $0.03 \mu\text{U/ml}$ であった。一方、TSH $0 \mu\text{U/ml}$ での測定カウント値の mean $+2$ S.D. の cpm 値から求めた最低測定感度は、 $0.04 \mu\text{U/ml}$ であった。本編では最低測定感度として $0.04 \mu\text{U/ml}$ を採用した。

4) 希釈試験

原発性甲状腺機能低下症患者2例の血清(TSH 濃度 44.9 および $33.4 \mu\text{U/ml}$) を0濃度の標準血清で16倍まで希釈した時の測定値は、いずれも原

Table 2 Intra- and inter-assay precisions

Intra-assay ($n=10$)	Serum I	Serum II	Serum III	Serum IV
Mean ($\mu\text{U/ml}$)	0.125	1.92	8.72	25.8
SD	0.010	0.11	0.26	0.66
CV (%)	8.00	5.73	2.98	2.56
Inter-assay ($n=10$)	Serum I	Serum II	Serum III	Serum IV
Mean ($\mu\text{U/ml}$)	0.100	1.94	8.37	24.7
SD	0.016	0.13	0.40	0.96
CV (%)	16.00	6.70	4.78	3.89

点に向かう直線上に分布した。

5) 回収試験

TSH 濃度の異なる2血清に等量の標準 TSH 液を加えてその回収率をみた成績は Table 1 に示すごとくで、平均回収率は 96.6% であった。また Table 1 には示していないが、 $0.5 \mu\text{U/ml}$ の検体に $1.21, 1.48 \mu\text{U/ml}$ の検体を加えた時の測定値はそれぞれ $1.59, 2.03 \mu\text{U/ml}$ であり、回収率はそれぞれ $90.1, 103.3\%$ であった。

6) 測定値の再現性

TSH 濃度の異なる4血清について同一アッセイ内および異なるアッセイ間での測定値の再現性をみた成績を Table 2 に示した。10回の測定における同一アッセイ内および異なるアッセイ間の測定値の変動係数(C.V.)はそれぞれ $2.56 \sim 8.00\%$, $3.89 \sim 16.00\%$ であった。

7) 交叉反応

FSH, LH (Daiichi, RIA kit 標準物質) および hCG (UCB 社) を用いて、抗体の特異性につき検討した。FSH, LH は $2.5 \sim 250 \text{ mU/ml}$ の間で、hCG においては $1 \sim 1,000 \text{ U/ml}$ の間で交叉反応を認めなかった。

(2) 臨床的検討

1) 健常者、各種甲状腺疾患患者および妊婦における血清 TSH 濃度 (Fig. 3)

健常者27例の血清 TSH 濃度は $0.4 \sim 5.2 \mu\text{U/ml}$

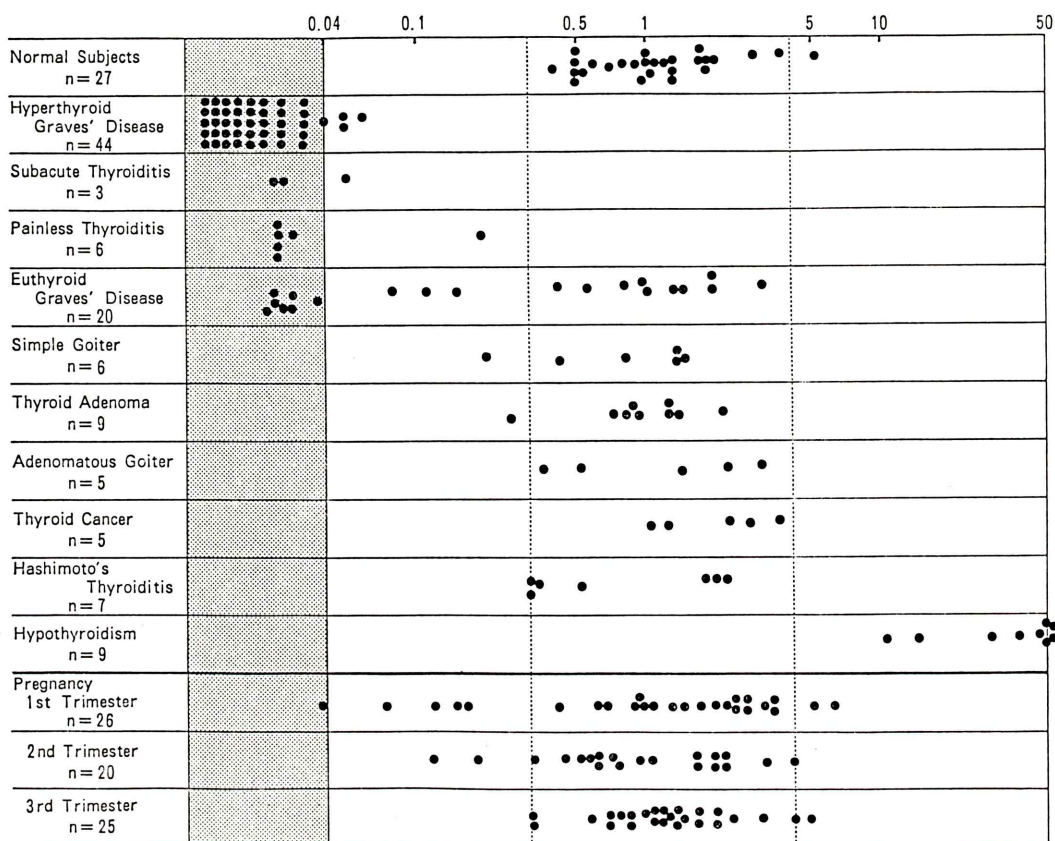


Fig. 3 Serum TSH concentration in normal subjects, patients with various thyroid diseases and pregnant women. Dotted lines show upper and lower limits of the normal range. Shaded area shows the undetectable range

に分布し、対数分布の平均値は $2.10 \mu\text{U/ml}$, $\text{mean} \pm 2 \text{ S.D.}$ から求めた正常範囲は $0.31 \sim 3.89 \mu\text{U/ml}$ であった。

未治療バセドウ病患者では全例が低値を示し、44例中40例が測定感度以下、他の4例は $0.04 \sim 0.06 \mu\text{U/ml}$ に分布した。亜急性甲状腺炎(急性期)3例では2例が測定感度以下、1例が $0.05 \mu\text{U/ml}$ であり、無痛性甲状腺炎6例においては5例が測定感度以下、他の1例は $0.19 \mu\text{U/ml}$ であり、いずれも低値を示した。これらの3疾患群においては健常者群との間に重なり合いを認めなかった。Euthyroid Graves 病(20例)では測定感度以下を

示した7例を含めて10例(50.0%)が正常値下限より低い値を示し、その対数平均値は健常者群のそれよりも有意に低値を示した ($p < 0.001$)。

単純性甲状腺腫では6例中1例がやや低値を示し、他の5例は正常域に分布した。甲状腺腺腫では9例中1例を除き他は全例正常範囲内に分布した。腺腫様甲状腺腫($n=5$)、甲状腺癌($n=5$)、euthyroid の橋本病($n=7$)では全例正常値を示した。

一方原発性甲状腺機能低下症では9例全例が $10.2 \mu\text{U/ml}$ 以上の高値を示した。次に正常妊婦の血清 TSH 濃度を測定してみると1期では26例中

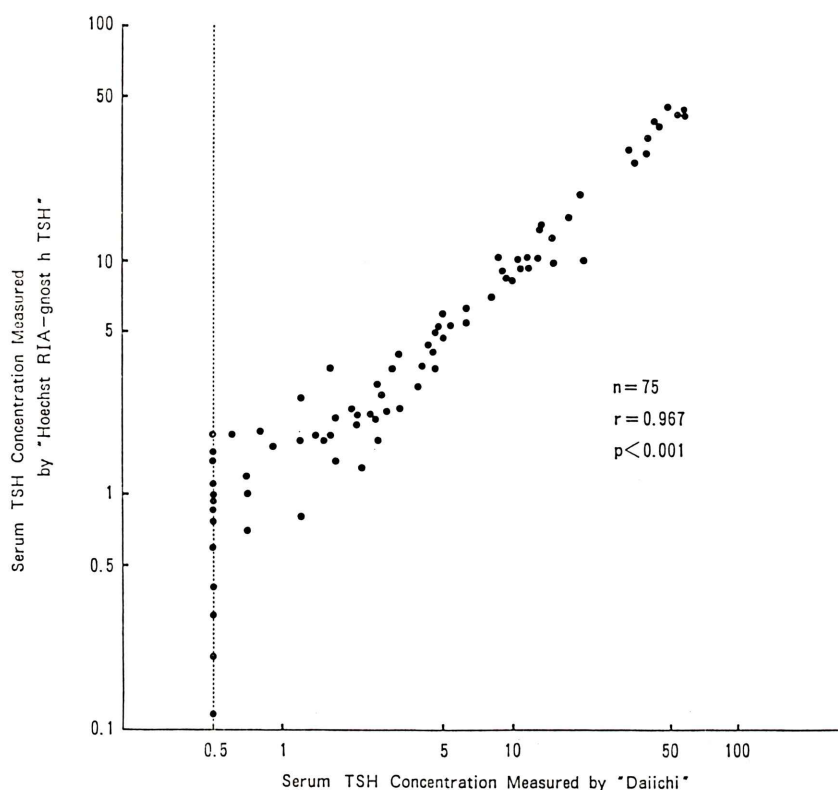


Fig. 4 Relation between serum TSH concentrations measured by “Daiichi” RIA kit and those measured by “RIA-gnost hTSH” kit. The correlation coefficient was obtained from 75 samples which showed serum TSH concentration higher than 0.5 $\mu\text{U/ml}$ determined by “RIA-gnost hTSH” kit. Dotted line indicates the lower limit of detection.

5 例が低値, 2 例がやや高値を示した. 2 期では 20 例中 2 例が低値, 3 期では 25 例中ほぼ全例が正常値を示した. いずれの時期においても健常者群と比べて有意差は認められなかった.

2) TSH-RIA「第一」による測定値との関係

従来使用してきた TSH-RIA「第一」による測定値と本法による測定値との関係を Fig. 4 に示した. 従来法の検出限界 0.5 $\mu\text{U/ml}$ 以上の 75 例について得られた両測定値の間には相関係数 0.967 ときわめて良好な正相関が得られた. 絶対値においてもほぼ一致していたが, 2 $\mu\text{U/ml}$ 以下の低濃度域において, 本法による測定値が従来法によるそれに比べてやや高値を示す傾向が認められた.

3) TRH に対する TSH の反応性と基礎 TSH

濃度との関係

TRH 試験を行った 61 例において TRH 投与後の血清 TSH 濃度を従来法により測定し, その頂値 (全例が 30 分後) を縦軸に, 本法により測定した基礎 TSH 濃度を横軸にとり両者の関係をみたところ, 相関係数 0.909 と良好な正相関関係が認められた (Fig. 5).

4) 補償療法中の原発性甲状腺機能低下症における血清 TSH 濃度

橋本病およびバセドウ病 ^{131}I 治療後の甲状腺機能低下症で甲状腺末または T_4 による補償療法を受け, 従来法による TSH 値が 5 $\mu\text{U/ml}$ 以下で臨床的に euthyroid と判定された 37 例における血清 TSH 濃度の分布を Fig. 6 に示す. アイソトープ

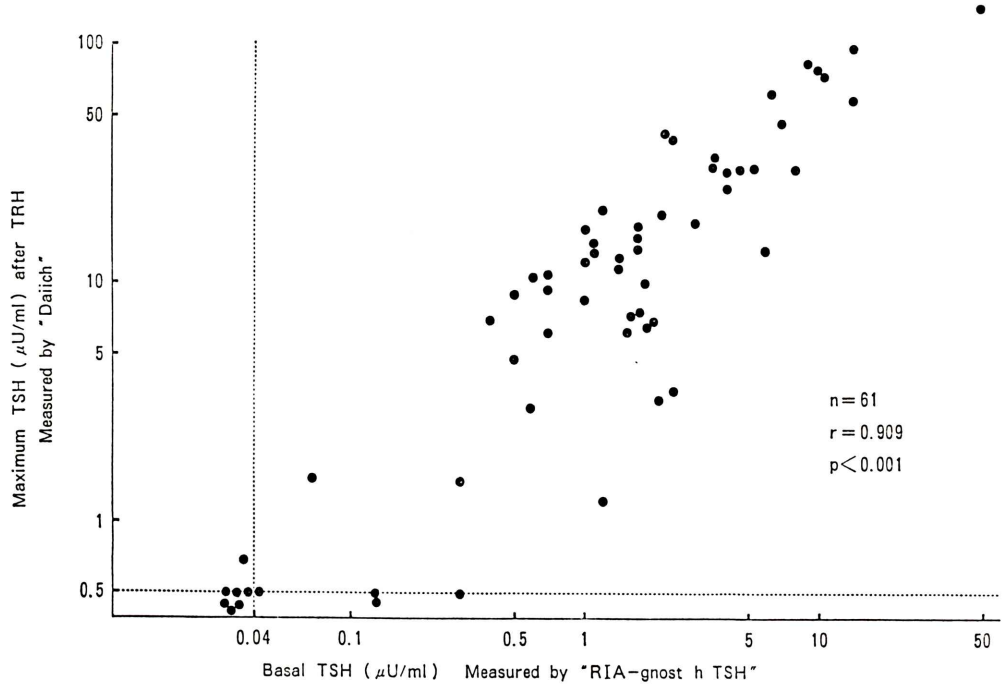


Fig. 5 Relation between TSH responses to TRH ($500\text{ }\mu\text{g i.v.}$) and basal TSH levels. Serum TSH concentration before and 30 min after TRH injection were measured by "RIA-gnost hTSH" kit and "Daiichi" RIA kit, respectively. Dotted lines indicate the lower limits of detection.

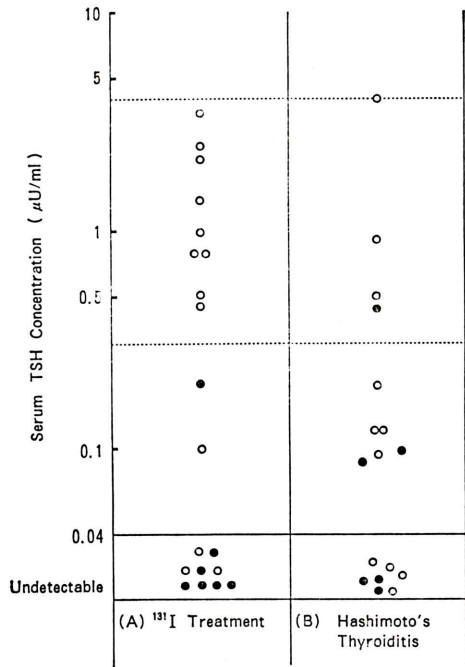


Fig. 6 Serum TSH concentrations in patients with Graves' disease after ^{131}I treatment or Hashimoto's thyroiditis under treatment with thyroxine or dried thyroid for hypothyroidism. Closed circles (●) indicate the patients with high serum level of either free T_3 or free T_4 , and open circles (○) indicate the patients with normal serum level of both free T_3 and free T_4 . Dotted lines show upper and lower limits of the normal range.

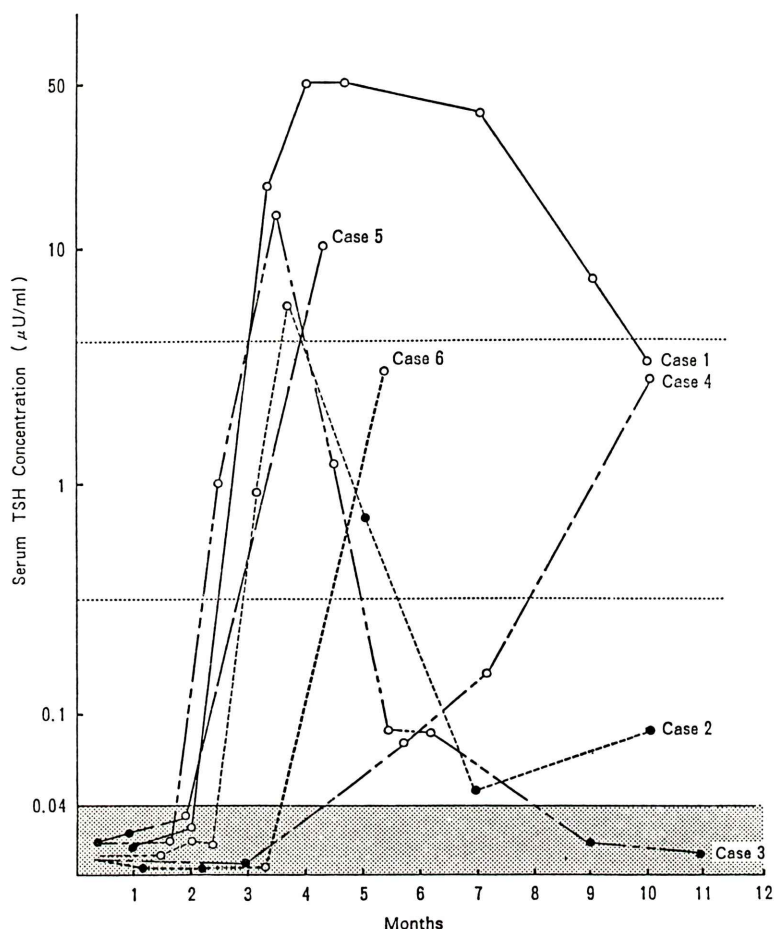


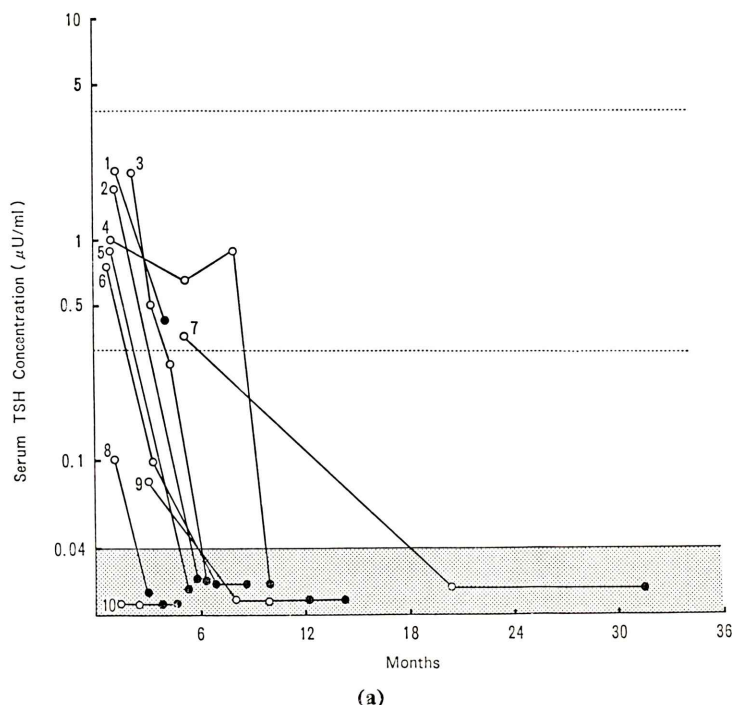
Fig. 7 Changes in serum TSH concentration in patients with Graves' disease during antithyroid drug treatment. Closed circles (●) indicate hyperthyroid state, and open circles (○) indicate euthyroid or hypothyroid state. Dotted lines show upper and lower limits of the normal range. Shaded area shows the undetectable range.

治療後の患者 (A 群) においては 20 例中 11 例 (55.0%) が低値, そのうち 9 例 (45.0%) が測定感度以下であった。一方橋本病患者 (B 群) においては 17 例中 13 例 (76.5%) が低値, そのうち 7 例 (45.7%) が測定感度以下であった。Free T₃ または Free T₄ 濃度が高値を示した症例 (●印) では, ほとんどの症例で血清 TSH 濃度が低値であった [A 群で 7 例中 7 例 (100%) が低値, うち 6 例 (85.7%) が測定感度以下, B 群で 6 例中 5 例 (83.3%) が低値, うち 3 例 (50%) が測定感度以下]。一方, Free T₃ および Free T₄ 濃度が正常で

あった症例 (○印) においては A 群で 13 例中 4 例 (30.8%) (そのうち測定感度以下 3 例, 23.1%), B 群で 11 例中 8 例 (72.7%) (そのうち測定感度以下 4 例, 36.4%) が TSH 低値を示した。

5) バセドウ病の抗甲状腺剤治療による血清 TSH 濃度の変動

6 例の未治療バセドウ病患者に抗甲状腺剤 (メチマゾール 30 mg/日 より漸減) を投与し, 治療後の血清 TSH 濃度の変動を観察した。Fig. 7 に示すごとく, 血清 Free T₄ および Free T₃ 濃度が正常化してから約 1~2 か月間血清 TSH 濃度がな



おも異常低値 ($0.04 \mu\text{U/ml}$ 以下) を維持し, その後急速に TSH 値が上昇した症例 (Case 1-3, 5, 6) と, euthyroid になってから比較的ゆっくりと TSH 値が上昇した例 (Case 4) とに分類できた. いずれの症例においても Free T_3 , Free T_4 値の正常化と, TSH 値の正常化の間には多少の時間のずれがあることが観察された. Case 2 および Case 3 は抗甲状腺剤を急速に減量したために再発した症例であるが, 再発に気づいた時点における血清 TSH 濃度は, それぞれ $0.7 \mu\text{U/ml}$ および測定感度以下であった.

6) 寛解中のバセドウ病患者における血清 TSH 濃度および再発例における TSH 値の変動

抗甲状腺剤中止後再発したバセドウ病患者 10 例における血清 TSH 濃度の変動を Fig. 8 (a) に示した. Case 3 と 10 は産後の再発例であり, 産後の月数を横軸にプロットしたもの, 他の症例は投薬中止後の月数をプロットしたものである. いずれの症例においても再発に伴い血清 TSH 濃度が低下したが, 血清 TSH がまだ正常範囲内にある

のに再発したもの 1 例 (Case 1) (A 群), 再発と同時に測定感度以下となったもの 6 例 (Case 2-6, 8) (B 群), 再発に先立ち測定感度以下になったものが 3 例 (Case 7, 9, 10) (C 群) と 3 群に分類できた. B 群においても再発に先立ち TSH 値が徐々に低下し, 再発以前に正常下限以下の値となったものが 3 例 (Case 3, 6, 8) 認められた.

一方抗甲状腺剤中止後寛解を続けているバセドウ病患者 24 例において血清 TSH 濃度を測定し, 12 例についてはその変動を観察した (Fig. 8 (b)). これらの症例の中で, TSH 濃度が低値を示したものは経過を追えた 4 症例 (Case 5, 10-12) を含めて計 7 例 (29.2%) あり, このうち 2 例 (Case 11, 12) は寛解中の一時期 $0.04 \mu\text{U/ml}$ 以下の低値を示した.

V. 考 案

今回検討したキットは TSH β -subunit に対する抗体を固相化し, これに TSH を加え, さらに ^{125}I で標識した別の TSH β -subunit モノクローナル抗

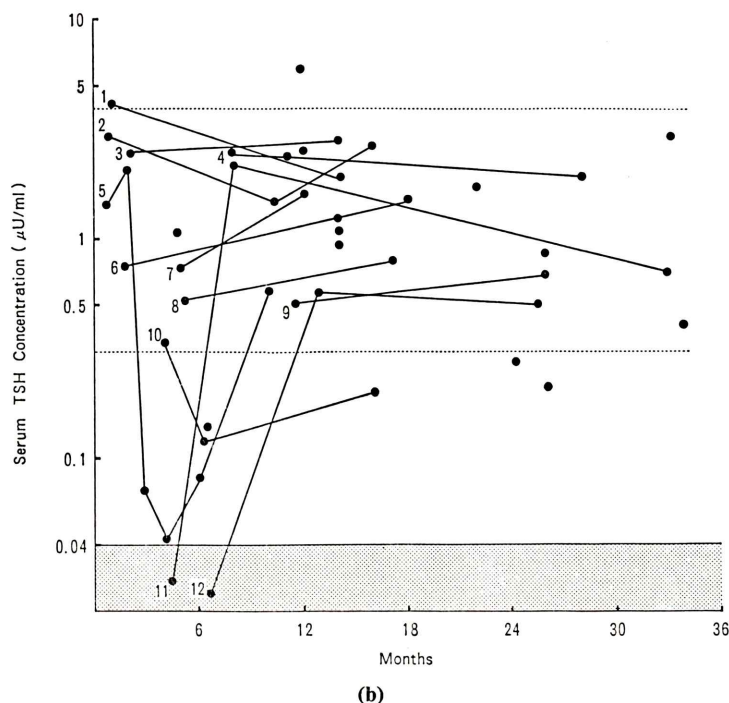


Fig. 8 Serum TSH concentrations in patients with recurrent Graves' disease at the time of the relapse (a) and those in Graves' patients remaining in remission (b). Dotted lines show upper and lower limits of the normal range. Shaded area shows the undetectable range. Closed circles (●) or open circles (○) indicate hyperthyroid or euthyroid state, respectively, in Fig. 8(a).

体を加え、結合した放射能から TSH 濃度を知る immunoradiometric assay (IRMA) による TSH 測定法である。

アッセイ法の基礎的検討ではインキュベーションの時間と温度について原法どおり 2 時間と室温が適当と考えられた。この条件下でキットの標準 TSH の $0.15 \sim 50 \mu\text{U/ml}$ の範囲で良好な標準曲線が得られた。本法の最小検出 TSH 濃度は $0.04 \mu\text{U/ml}$ と考えられた。希釈試験ならびに回収率試験の結果は満足すべきものであり、測定値の再現性も良好であった。抗体の特異性も優れていた。これは本法が TSH の β -subunit に対する抗体を用いていることに起因すると思われるが、一方 TSH 産生下垂体腫瘍のように α -subunit を主に産生するような疾患において本法により TSH 濃度を評価する際には注意を要すると考えられる。

臨床応用の結果、健常者の血清 TSH 濃度は全例測定可能であった。その分布より正常域は $0.31 \sim 3.89 \mu\text{U/ml}$ と考えられ、他家による成績とほぼ一致する結果が得られた^{3,5,7-11}。

未治療バセドウ病、亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎では全例が正常値下限以下の値を示した。Euthyroid Graves 病においては半数の症例で低値を示し、その平均 TSH 濃度は健常者群におけるそれよりも有意に低く、本疾患において thyroid stimulating antibodies (TSAb)¹² TSH-binding inhibitor immunoglobulins¹³ が検出されること、 T_3 抑制試験陰性の症例、TRH 試験無～低反応の症例が多いことなどの事実と良く一致し、本疾患においてもバセドウ病と同様異常刺激物質により甲状腺が刺激された状態にあることを示唆する所見と考えられた。

単純性甲状腺腫、甲状腺腺腫、腺腫様甲状腺腫、甲状腺癌、橋本病 (euthyroid) における血清 TSH 濃度はほぼ正常であり、原発性甲状腺機能低下症では全症高値を示した。

妊婦の TSH 濃度については初期において低下している症例がみられ、従来の報告と一致した¹⁴⁾。hCG による甲状腺刺激作用により TSH が抑制されているのではないかと推測される。

本キットによる測定値は、従来の TSH-RIA 「第一」による測定値と良好な相関関係を認めた。さらに、TRH 試験を行った症例においても、本法で求めた基礎 TSH 値と従来法で求めた TSH の頂値との間に良好な正相関関係が認められたことより、今後、甲状腺疾患においては TRH 試験が不要となり、TRH 試験の適応は下垂体や視床下部の異常に限られるようになると思われる。

甲状腺機能低下症の甲状腺ホルモンによる補償療法に際して血中 TSH 濃度は投与量決定のための最も優れた指標とされてきたが、これまでの感度では過剰投与を識別することができなかったため、RIA による Free T₄¹⁵⁾、Free T₃¹⁶⁾ のチェックが併せて行われてきた。今回甲状腺末および T₄ 投与中の患者について検討を行った結果、半数以上の症例が TSH 低値を示した。このような TSH 低値の症例は Free T₄ および Free T₃ 濃度が正常であった症例においても認められ、本法による TSH 濃度の測定が原発性甲状腺機能低下症において甲状腺剤の過剰投与を防止するための指標として有用であることが認められた。さらに本編では症例を呈示しなかったが、euthyroid の橋本病、甲状腺腺腫、甲状腺癌における抑制療法の際の投薬の目安としても本法が有用であることは言うまでもない。

バセドウ病の抗甲状腺剤治療による血清 TSH 濃度の変動を観察した結果、通常の治療では甲状腺機能が正常化しても、最低 1~2 か月間は血清 TSH 濃度が異常低値を維持し、下垂体の機能が回復するまである程度の期間が必要であることが明らかとなった。このようにバセドウ病の抗甲状腺剤治療において、本法による血清 TSH 濃度の

測定は、特に投薬を減量しようとする際等、治療の目安として有用であると考えられる。

バセドウ病患者で抗甲状腺剤中止後再発した症例において再発時における TSH 濃度の変動を観察した。血清 TSH 濃度がまだ正常であるのに再発した 1 例を除き、再発と同時に TSH 濃度が測定感度以下となったもの (6 例)、再発に先立ち測定感度以下となったもの (3 例) の 2 つに分類できた。前者においても、再発に先立ち徐々に TSH 濃度が低下したもの 3 例を含めて、10 例中 6 例において再発に先立ち血清 TSH 濃度に再発を予測しうるといふ何らかの異常が認められた。

一方、寛解中のバセドウ病 24 例における TSH 濃度は、数例を除いてほとんど正常範囲内に分布した。未治療バセドウ病の領域まで低下しながら再び上昇し、再発しなかった症例が 3 例認められた。このように TSH 濃度が下がることが必ずしも再発の indicator にならないこともあることに注意を要するが、再発、寛解を予測する指標として T₃ 抑制試験、TSA_{Ab}、TBII などとともに有用であると思われた。

VI. 要 約

モノクローナル抗体を用いる IRMA 法 TSH 測定用キット “RIA-gnost hTSH” の基礎的ならびに臨床的検討を行った。

TSH の最小検出感度は 0.04 $\mu\text{U/ml}$ であった。インキュベーションの温度、時間については原法どおりで良く、再現性、回収率、希釈試験、抗体の特異性などいずれも満足すべき成績が得られた。

健常者における血清 TSH 濃度の正常範囲は 0.31~3.89 $\mu\text{U/ml}$ であり、甲状腺機能亢進症では全例低値、低下症では全例高値を示した。Euthyroid Graves 病では半数の症例で低値を示した。本法による測定値は第一ラジオアイソトープ社の TSH RIA による測定値と、さらに TRH 投与後の血清 TSH 濃度の頂値とも良好な正相関関係を示した (それぞれ $r=0.967$, $r=0.909$)。本法は甲状腺機能亢進症または低下症患者において、治療を行う場合の効果判定、経過観察に有用であると

考えられた。さらにパセドウ病において再発を予測する指標としても有用であった。

文 献

- 1) Odell WD, Wilber JF, Paul WE: Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* **25**: 1179-1188, 1965
- 2) Soos M, Taylor SJ, Gard T, et al: A rapid, sensitive two-site immunometric assay for TSH using monoclonal antibodies: investigation of factors affecting optimisation. *Journal of Immunological Methods* **73**: 237-249, 1984
- 3) Cobb WE, Lamberton RP, Jackson MD: Use of a rapid, sensitive immunoradiometric assay for thyrotropin to distinguish normal from hyperthyroid subjects. *Clin Chem* **30**: 1558-1560, 1984
- 4) Malter JS, Manotti SE, Knee GR, et al: Identification of hyperthyroid patients by means of a sensitive assay for thyrotropin. *Clin Chem* **31**: 642-644, 1985
- 5) Bayer MF, Kriss JP, McDougall IR: Clinical experience with sensitive thyrotropin measurements: Diagnostic and therapeutic implications. *J Nucl Med* **26**: 1248-1256, 1985
- 6) 竹田洋祐, 池窪勝治, 鳥塚莞爾, 他: 二抗体 TSH Kit の使用経験. *ホルモンと臨床* **22**: 313-318, 1974
- 7) 森 徹, 玉木長良, 石原 隆, 他: TSH ラジオイムノアッセイにおける高感度測定法の検討ならびにその臨床的意義. *日内分泌会誌* **56**: 1231-1239, 1980
- 8) 板垣洋一, 桜田俊郎, 吉田克己, 他: 高感度測定 RIA キット RIA-gnost hTSH の基礎的および臨床的検討. *核医学* **23**: 439-446, 1986
- 9) 今野則道, 田口英雄, 中島 詳, 他: 高感度ラジオメトリックアッセイ (RIA-gnost hTSH) による血中甲状腺刺激ホルモン濃度の測定. *核医学* **23**: 273-280, 1986
- 10) 小西淳二, 高坂唯子, 飯田泰啓, 他: イムノラジオメトリック法による高感度 TSH 測定キット (DP-5061) に関する基礎的ならびに臨床的検討. *ホルモンと臨床* **34**: 833-839, 1986
- 11) 飯田泰啓, 笠木寛治, 高坂唯子, 他: モノクローナル抗体を用いた TSH の immunoradiometric assay kit (Scrosep™) の基礎的ならびに臨床的検討. *核医学* **23**: 1465-1471, 1986
- 12) Kasagi K, Konishi J, Arai K, et al: A sensitive and practical assay for thyroid stimulating antibodies using crude immunoglobulin fractions precipitated with polyethylene glycol. *J Clin Endocrinol Metab* **62**: 855-862, 1986
- 13) 笠木寛治, 高坂唯子, 小西淳二, 他: TSH レセプター抗体測定用キット “TRAK” の基礎的検討ならびにその臨床的有用性について. *核医学* **22**: 1061-1071, 1985
- 14) Guillaume J, Schussler GC, Goldman J, et al: Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: high free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH-releasing hormone in the first trimester. *J Clin Endocrinol Metab* **60**: 678-684, 1985
- 15) 小西淳二, 高坂唯子, 飯田泰啓, 他: Radioimmunoassay による血中遊離サイロキシン測定の臨床的有用性に関する検討. **30**: 15-21, 1982
- 16) 笠木寛治, 高坂唯子, 御前 隆, 他: 甲状腺疾患における Free T₃ 測定の有用性について I. パセドウ病における Free T₃, II. 甲状腺機能低下症における Free T₃—補償療法との関連. *ホルモンと臨床* **33** (増刊号): 101-111, 1985