

《ノート》

SPAC T₄ RIA Kit および SPAC T₃ Uptake Kit による甲状腺機能検査

Thyroid Function Test by RIA Kit (Solid Phase) of SPAC T₄ and SPAC T₃

木下 文雄* 久保 敦司**** 近藤 誠**** 正木 英一****
小須田 茂**** 鳥屋 城男** 堀内佳代子***

Fumio KINOSHITA*, Atsushi KUBO****, Makoto KONDO****, Eiichi MASAKI****,
Shigeru KOSUDA****, Shiroo TORIYA** and Kayoko HORIUCHI***

Ohkubo Municipal Hospital,* Dept. Radiology, **Dept. Surgery, ***Dept. Internal Medicine
****Keio University School of Medicine, Dept. Radiology

甲状腺ホルモンの TBP に対する結合予備能を利用した ¹²⁵I or ¹³¹I-T₃ uptake と CPBA および RIA による血中 T₄ の測定は簡易かつ正確に血液中の甲状腺ホルモン量を間接または直接に知る方法として広く普及してきており、多くの Kit が市販されている。

われわれが今回報告する SPAC T₃ uptake kit および SPAC T₄ RIA kit は、いずれも T₃ または T₄ の抗体を試験管底の内面に塗布した固相法を利用したもので、これに被検血清 25 μ l と標識甲状腺ホルモンを加え、混和後、前者は室温、後者は 37°C にて 1 時間 incubation 後、Decantation、放射能測定で操作で、きわめて簡易に、しかも同一試験管で操作を終始し得、遠沈などを要せず、最近開発されている full automatic の試料計測システムにも適合しやすく、血清量も 25 μ l と少ないなど、優れた利点を有する Kit と考え、

基礎的、臨床的検討を加えたので報告する。

I. SPAC T₃ Uptake Kit

方 法

Kit には 50 本の抗体塗布試験管があるものと 100 本のものとがある。内容は、

- (1) ¹²⁵I-T₃ 液 (Buffer 55 ml 中に 100 \pm 25 pg/ml の T₃ を含み、総放射能 10 μ Ci 以下)
- (2) 標準血清 (凍結乾燥血清に蒸留水 5 ml を加え 20~30 分間放置)
- (3) 抗体塗布試験管 (管底内面に T₃ 抗体を塗布) より構成される。

検査方法は、

- (1) 標準血清、被検血清の 25 μ l をそれぞれ別の抗体塗布試験管に加え、
- (2) これに ¹²⁵I-T₃ 1 ml を加え、軽く混和し、
- (3) 室温 (23°C 前後) で 60 分間 incubation した後 decantation、
- (4) 試験管の放射能測定
- (5) T₃ uptake Index (または %)

$$= \frac{\text{被検血清 CPM}}{\text{標準血清 CPM}}$$

\times normalizing factor ($\times 40\%$)

*東京都立大久保病院放射線科

**東京都立大久保病院外科

***東京都立大久保病院内科

****慶応義塾大学医学部放射線科

受付: 53 年 5 月 24 日

最終稿受付: 53 年 8 月 10 日

別刷請求先: 東京都新宿区西大久保 1-461 (☎ 160)

東京都立大久保病院放射線科

木 下 文 雄

Key words: Thyroid function test, Radioimmunoassay, Solid phase, in vitro test

normalizing factor は kit に表示されており、data の表現形式は Index と % とがある。

成績

1) 基礎的検討

再現性：正常者，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症の3種の血清について，それぞれ10回測定し，それぞれ $40.4 \pm 0.7\%$ (CV 1.8%)， $48.1 \pm 0.9\%$ (CV 1.9%)， $30.2 \pm 0.7\%$ (CV 2.3%) の値を得，単純くり返しによる再現性は良好であった (Fig. 1)。ロット間変動については治験期間の関係で2組についてしか比較検討できなかったが，上記と同様正常者，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症の3種の血清についての成績は Table 1 のごとくで，ロット間変動は少なく再現性良好であった。

Incubation：時間と温度による影響について検討した。時間については，15, 30, 45, 60, 90, 120分の各時間，正常者，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症の血清についてそれぞれ5回ずつ計測し，Fig. 2 のごとき結果を得た。すなわち甲状腺機能低下症では，検討した時間の範囲内では著明でなかったが，甲状腺機能亢進症の血清では，その T_3 Uptake は時間の経過と共に漸次正常血清の値に近接した。

Incubation の温度の影響についても，同じく正常者，亢進症，低下症の血清について，4, 25, 37°C について検討し，それぞれ5回ずつ計測し，Fig. 3 のごとき成績を得た。これも時間の延長による影響と同様，温度が上昇するに伴い，亢進症の血清では T_3 uptake は著しく低下し，甲状腺機能低下症では上昇し，いずれも正常者の値に近接してきた。

2) 臨床的検討

正常者56例，各種甲状腺疾患87例，計143例の血清について，SPAC T_3 uptake kit により測定した成績は，Table 2, Fig. 4 のごとくであった。

正常値：正常者56例の T_3 uptake は 31~48%， $37.5 \pm 4.7\%$ で，平均値 ± 2 S.D. で 28~47% であった。

各種甲状腺疾患の値：甲状腺機能亢進症32例は

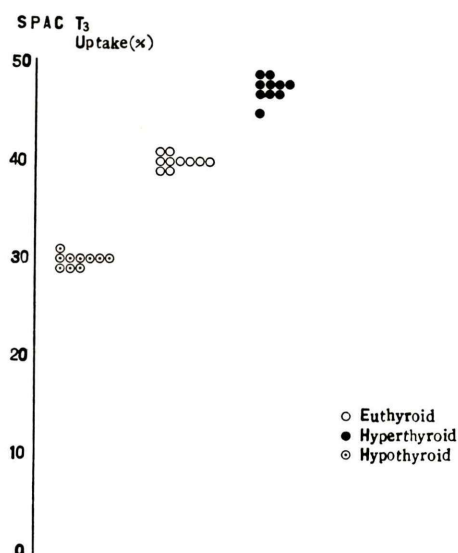


Fig. 1 Reproducibility of T_3 Uptake values by SPAC T_3 Uptake kit in Euthyroid, Hyperthyroid and Hypothyroid.

Table 1 Difference of T_3 Uptake values on different lot of SPAC T_3 Uptake kit.

Thyroid Status	T_3 Uptake values (%)	
	Mean \pm S.D. (C.V)	
	Lot No. 106	Lot No. 114
Euthyroid	38.5 ± 1.0 (2.6)	41.3 ± 0.9 (2.1)
Hyperthyroid	46.8 ± 1.0 (2.2)	48.4 ± 1.5 (2.6)
Hypothyroid	29.4 ± 1.2 (4.0)	31.4 ± 1.3 (4.0)

38~68%，平均 $56.2 \pm 7.8\%$ ，甲状腺機能低下症 12 例，25~34%，平均 $30.8 \pm 3.4\%$ で，正常者と甲状腺機能亢進症との分離は比較的良好であったが，甲状腺機能低下症と正常者との間ではかなり data の重なり合いが見られた。単純性甲状腺腫ではび慢性 4 例，結節性 22 例で，両者ともほぼ正常者と同様の分布を示したが，前者は例数は少ないが，やや低値を示した。悪性甲状腺腫 4 例も同様の傾向を示した。慢性甲状腺炎 12 例はやや低値の分布を，亜急性甲状腺炎 1 例はやや高値を示した。

諸種甲状腺機能検査値との相関：SPAC T_3 up-

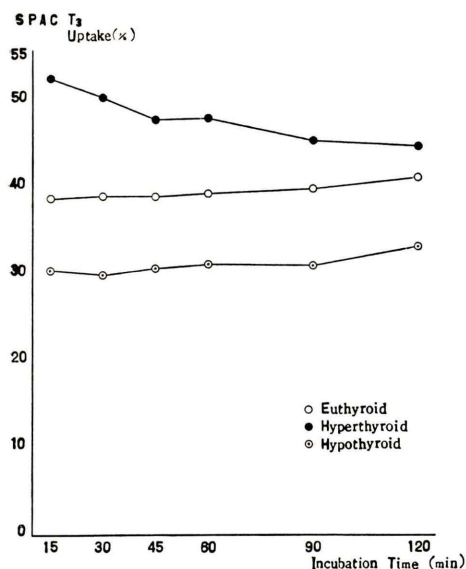


Fig. 2 Influence of incubation time on T₃ Uptake values by SPAC T₃ Uptake kit.

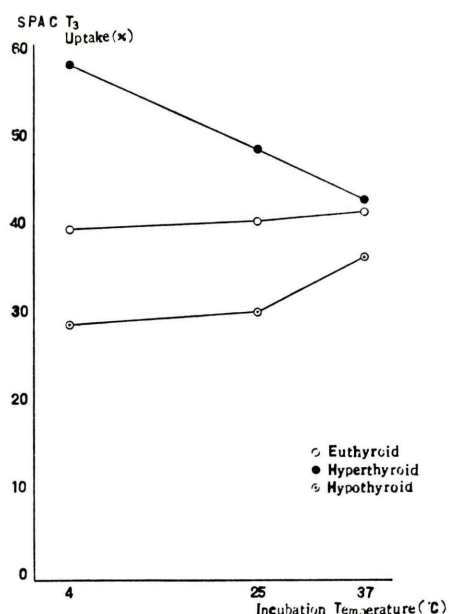


Fig. 3 Influence of incubation temperature on T₃ Uptake values by SPAC T₃ Uptake kit.

take と同様の固相法に基づく, Gamma Coat T₃ uptake²⁾ との相関は +0.86, ¹³¹I-T₃ resin sponge

Table 2 T₃ Uptake values by SPAC T₃ Uptake in various thyroid status.

Thyroid Status	No. of Cases	SPAC T ₃ Uptake(%)	
		Range	Average
Euthyroid	56	31—48	37.5±4.7
Hyperthyroid	32	38—68	56.2±7.8
Hypothyroid	12	25—34	30.8±3.4
Simple diffuse Goiter	4	30—37	32.5±3.1
Simple nodular Goiter	22	30—43	37.1±3.6
Malignant Goiter	4	30—35	32.5±2.9
Chronic Thyroiditis	12	25—36	32.0±3.3
Subacute Thyroiditis	1	39	39

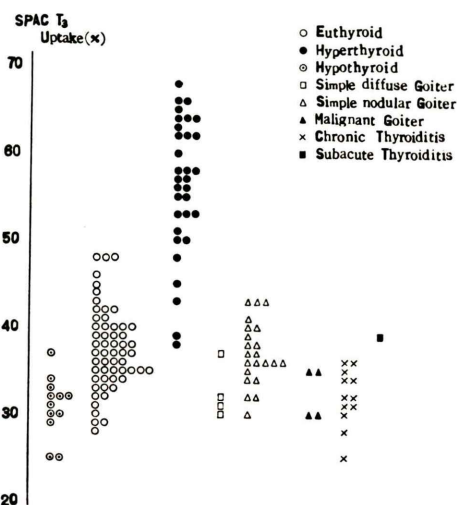


Fig. 4 Distribution of T₃ Uptake values by SPAC T₃ Uptake kit in various thyroid status.

による Triosorb 値とは +0.87 の相関を示した。その他 CPBA による T₄ 測定法である Thyopac-4 による T₄ 値とは +0.82, T₃ 測定法としての固相法 Gamma Coat T₃ RIA による T₃ 値とは +0.77, PEG を利用した T₃ RIA II kit による T₃ 値とは +0.78 といずれもかなり良好な相関を示した。

考 案

T₃ uptake を測定するための, 新しい SPAC T₃ uptake kit について, T₄ の間接測定法としての使

Table 3 Correlation of T₃ Uptake values by SPAC T₃ Uptake kit with other various thyroid function tests.

	Triosorb	Gammacoat T ₃ Uptake	Thyopac-4	Gammacoat T ₃ -RIA	T ₃ -RIA II
SPAC T ₃ Uptake	0.87	0.86	0.82	0.77	0.76

用経験を報告し、その有用性を述べた。T₃ uptake は甲状腺ホルモンの TBP に対する結合度から間接的に甲状腺ホルモンを測定するものであり、昭和38年ごろより Triosorb を始め多くの T₃ uptake kit が相次いで市販され、優れた甲状腺機能検査の1つとして広く利用された。その後 CPBA, RIA により血中甲状腺ホルモンを直接測定できる方法が次々と開発され、T₃ uptake の利用の増加は頭打ちの傾向を示している。しかし T₃ uptake は TBG の不飽和結合部位の測定として、TBG の異常のない時は T₄ の間接測定として有用であり、TBG の異常のある時は T₄ と T₃ uptake が平行せず、TBG の異常の検出に簡易な優れた方法として利用し得る。また、T₄ と T₃ uptake とから Free Thyroxine Index を求めれば、TBP の異常を除外した正しい甲状腺機能検査成績を得ることもできる。従って、われわれは甲状腺疾患を疑う患者の初診時には T₄, T₃, TSH などと共に T₃-uptake を計測し、T₄ の間接的測定法として使用すると同時に、TBG の異常の検出に利用しており、この意味でも T₃ uptake kit の利用は未だ続くものと思われる。

今回報告した SPAC T₃ uptake kit は試験管の内壁に抗体を塗布し、これに被検血清と ¹²⁵I-T₃ を加え、incubation 後、decantation し、試験管内の放射能を計測し、計算する方法的には簡易なものであり、使用血清量も 25 μ l と少なく、今後広く利用されると思われる、その評価を検討した。

基礎的条件：再現性、Incubation 条件の影響について検討した。

再現性は単純くり返しとロット間変動について検討したが、前述の如くいずれも良好で特に問題は見られなかった。

Incubation については時間と温度について検討した。時間については T₃ uptake の値は時間が延長するほど、亢進症でも低下症でも正常者の T₃ uptake 値に近接してきたが、これは正常者における T₃ と抗体の結合が時間と共に漸増するのに比し、甲状腺機能亢進症では ¹²⁵I-T₃ と抗体の結合が短時間で高率に見られ、その後の時間での増加率が低いためであろう。

Incubation 温度についても、その上昇に伴い、亢進症では T₃ uptake は漸次低下し、低下症では逆に上昇し、正常者の値に近接したが、温度が上昇すると共にいずれの血清でも ¹²⁵I-T₃ と抗体との結合が上昇し、3 者の間に差が少なくなったためであろう。従って、Incubation に適当な時間は T₃ uptake の値が比較的安定し、しかも3者の分別が良好な60分前後、温度として 25°C 前後が適当な条件であり、これを一定にして検査を行った方が適切と思われる。

臨床的検討：正常者56例、各種甲状腺疾患87例、計143例の血清について検討した。正常者の値を平均値 ± 2 S.D. で表現すると、 $37.5 \pm 4.7\%$ 、28～47% となった。これを Triosorb による T₃-uptake の値と比較すると、下限で 5%、上限で 10% 前後高値となる。そして正常者と甲状腺機能亢進症、特に甲状腺機能低下症との間の T₃-uptake の成績に重なり合いが見られたが、これは本 kit による T₃ uptake 値のみでなく、T₃-uptake kit に共通した欠点であり、TBP の影響も関与していると思われる。

SPAC T₃ uptake の値を他の in vitro test と比較すると、T₃ resin sponge uptake である Triosorb 値とは +0.87、本法と同じ原理に基づく Gamma Coat T₃ uptake による値とは +0.86 でいずれも良

好な相関を示し、他の T₃, T₄ 測定法による T₃, T₄ 値ともいずれも良好な相関を示した。

要 約

SPAC T₃ uptake による甲状腺機能検査は他の T₃ uptake kit に比し、方法的に著しく簡易で、使用血清量も 25 μ l と少なく、その臨床成績も他の T₃-uptake, T₃, T₄ の測定法による値とも良好な相関を示し、今後広く利用される T₃ uptake 測定用 kit と考えられた。

II. SPAC T₄ RIA Kit

方 法

kit には 50 本の抗体塗布試験管よりなるものと、100本よりなるものがある。内容は、

(1) ¹²⁵I-T₄ 液 (Buffer 55 ml 中に 900 μ g/ml の ANS と 10 μ Ci 以下の ¹²⁵I-T₄ を含む)

(2) 標準血清 (0, 2, 5, 10, 20, 40 μ g/dl の T₄ 血清のおおの 0.5 ml)

(3) 抗体塗布試験管(管底内面に T₄ 抗体を塗布)より構成される。

検査方法は、

(1) 標準血清、被検血清の 25 μ l をそれぞれ別の抗体塗布試験管に加え、

(2) これに ¹²⁵I-T₄ 1 ml を加え、軽く、混和、

(3) 温浴 (37 \pm 1 $^{\circ}$ C) で 60 分間 incubation した後 decantation、

(4) 試験管の放射能測定

(5)
$$B/B_0\% = \frac{\text{被検 (または標準) 血清の CPM}}{0 \mu\text{g/dl (T}_4\text{) 血清の CPM}} \times 100$$

(6) 標準曲線に挿入し、T₄ 量を読みとる。

成 績

1) 基礎的検討

再現性については単純くり返しとロット間変動について、正常者、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症の血清により行なった。

単純くり返しでは、これら 3 種の血清について、それぞれ 10 回測定したが、正常血清では 8.0 ± 0.3 μ g/dl (C.V. 4.3%)、甲状腺機能亢進症では 19.9 ± 0.8 μ g/dl (C.V. 4.0%)、甲状腺機能低下症では 2.8

± 0.2 μ g/dl (C.V. 6.2%) で、単純くり返しによる再現性は良好であった (Fig. 5)。

ロット間変動については、治験期間の関係で、2 組について比較検討したが、上記と同様 3 者の血清について行ない、Table 4 のごとくロット間での変動はきわめて少なく、再現性良好であった。

Incubation は、時間と温度の影響について検討した。時間については、15, 30, 45, 60, 90, 120 分の各時間、正常者、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症の 3 種の血清についてそれぞれ 5 回ずつ計測し、Fig. 6 のごとき結果を得た。すなわち上記の検討時間の範囲内では、時間の延長と共にやや T₄ 値が低下する傾向は見られたが、有意差がなく、incubation 時間の 60 分は適切であると思われる。

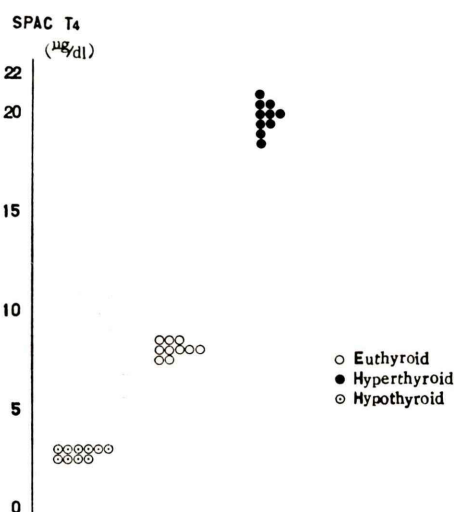


Fig. 5 Reproducibility of T₄ values by SPAC T₄ RIA kit in Euthyroid, Hyperthyroid and Hypothyroid.

Table 4 Difference of T₄ values on different lot of SPAC T₄ RIA kit.

Thyroid Status	T ₄ values (μ g/dl)	
	Mean \pm S.D. (CV)	
	Lot No. 5308203	Lot No. 5318204
Euthyroid	8.2 ± 0.3 (3.2)	8.1 ± 0.2 (2.9)
Hyperthyroid	21.1 ± 1.0 (4.9)	20.5 ± 0.5 (2.2)
Hypothyroid	2.7 ± 0.1 (3.0)	2.8 ± 0.1 (4.6)

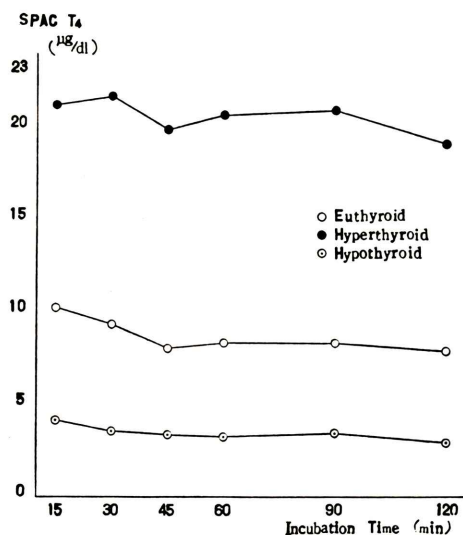


Fig. 6 Influence of incubation time on T_4 values by SPAC T_4 RIA kit.

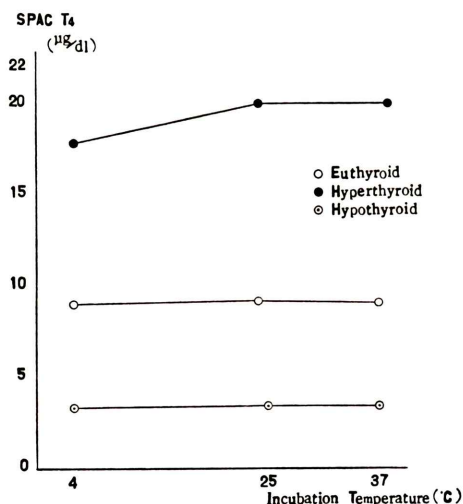


Fig. 7 Influence of incubation temperature on T_4 values by SPAC T_4 RIA kit.

Incubation 温度による影響については、上記同様 3 種の血清を用い、 4°C 、 25°C 、 37°C についてそれぞれ 5 回ずつ計測し、比較検討したが、その成績は Fig. 7 のごとき成績を得、この 3 条件下ではほとんど温度の影響はなく、室温で測定することの可能性が示唆された。

Table 5 T_4 values by SPAC T_4 in various thyroid status.

Thyroid Status	No. of Cases	T_4 Values ($\mu\text{g/dl}$)	
		Range	Average
Euthyroid	39	5.0—12.4	8.1 ± 1.7
Hyperthyroid	28	14.5—30.0 \uparrow	22.7 ± 5.7
Hypothyroid	8	0.2—4.7	2.3 ± 2.0
Simple diffuse Goiter	5	6.4—8.7	7.3 ± 0.9
Simple nodular Goiter	18	6.6—12.5	8.8 ± 2.1
Chronic Thyroiditis	11	0.2—11.7	5.5 ± 3.1
Subacute Thyroiditis	3	10.6—18.0	13.7 ± 3.8
Malignant Goiter	2	7.1—8.4	7.8 ± 0.9

2) 臨床的検討

正常者 39 例、甲状腺機能亢進症 28 例、甲状腺機能低下症 8 例、単純性び慢性甲状腺腫 5 例、単純性結節性甲状腺腫 18 例、慢性甲状腺炎 11 例、亜急性甲状腺炎 3 例、悪性甲状腺腫 2 例、計 114 例について検討した。

正常者の T_4 値：正常者 39 例の T_4 値は $5.0 \sim 12.4 \mu\text{g/dl}$ 、平均値 $\pm \text{S.D.}$ で $8.1 \pm 1.7 \mu\text{g/dl}$ 、平均値 $\pm 2 \text{ S.D.}$ で $4.5 \sim 11.5 \mu\text{g/dl}$ となり、従来の CPBA, RIA による T_4 の正常範囲と一致していた。

各種甲状腺疾患の T_4 値：甲状腺機能亢進症 28 例の T_4 値は、 $14.5 \sim 30.0 \mu\text{g/dl}$ 、8 例は $30.0 \mu\text{g/dl}$ またはそれ以上、全例 $14 \mu\text{g/dl}$ 以上で、甲状腺機能低下症 8 例は $0.2 \sim 4.7 \mu\text{g/dl}$ で、全例 $5 \mu\text{g/dl}$ 以下であった。従って、正常者と甲状腺機能亢進症、また、正常者と甲状腺機能低下症の間には data の重なり合いがなく、よく分別されていた。他の甲状腺疾患については Table 5, Fig. 8 のごとく、単純性甲状腺腫は 23 例全例が正常範囲、悪性甲状腺腫 2 例も正常範囲、慢性甲状腺炎 11 例は正常値またはそれ以下、亜急性甲状腺炎 3 例は正常値またはそれ以上を示し、いずれも従来の T_4 測定法による成績と同傾向を示した。

諸種甲状腺機能検査値との相関：従来広く行なわれている CPBA の 1 つである Thyopac-4 による T_4 値との相関は $+0.97$ であり、PEG を利用した T_4 -RIA PEG PAC とも $+0.97$ とそれぞれ高度の相関を示した (Fig. 9, 10)。また、SPAC

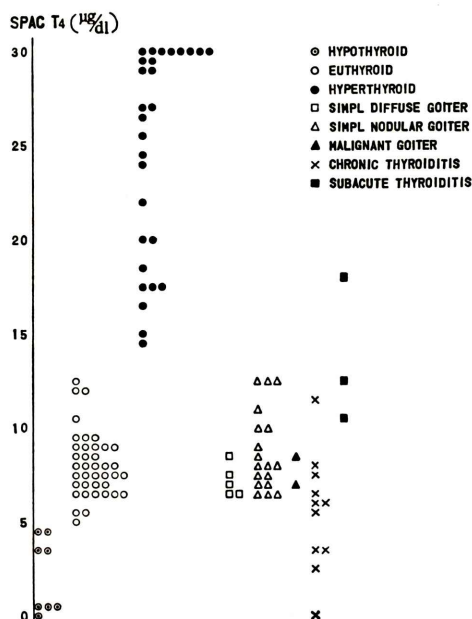


Fig. 8 Distribution of T₄ values by SPAC T₄ in various thyroid status.

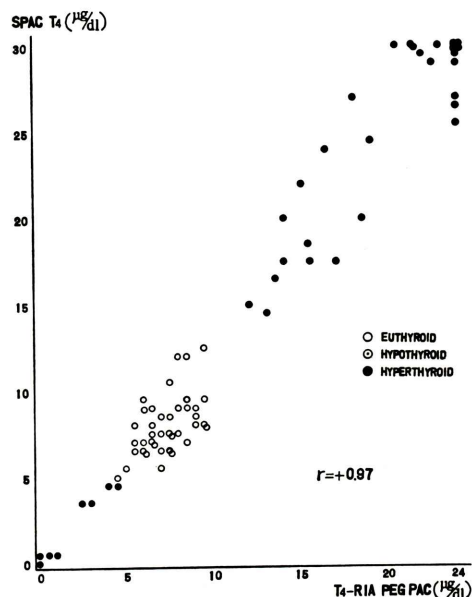


Fig. 10 Correlation of T₄ values by SPAC T₄ with those by T₄-RIA PEG PAC.

Table 6 Correlation of T₄ values by Gammacoat T₄ and SPAC T₄ with other various thyroid function tests

	Gammacoat T ₄	SPAC T ₄
Gammacoat T ₄		+0.97
SPAC T ₄	+0.97	
RIA-Mat T ₄	+0.97	+0.97
T ₄ -RIA KIT II	+0.97	+0.97
T ₄ -RIA PEG PAC	+0.98	+0.97
Thyopac-4	+0.98	+0.97
Triosorb	+0.91	+0.92
T ₃ -RIA KIT II	+0.90	+0.89
Gammacoat T ₃	+0.88	+0.87
¹³¹ I-T.U.R.	+0.76	+0.76

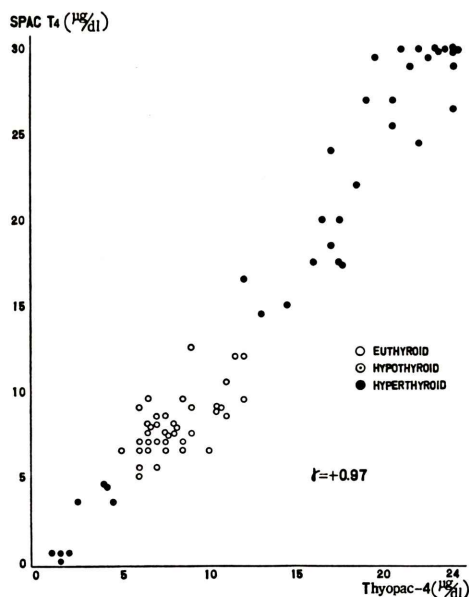


Fig. 9 Correlation of T₄ values by SPAC T₄ with those by thyopac-4

T₄ と同じ原理の Gamma Coat T₄ による T₄ 値とも +0.97, その他の T₄ 測定法である RIA-MAT T₄, T₄ RIA KIT II による T₄ 値ともいずれも +0.97 の優れた相関を示した. その他 T₃ resin sponge uptake である Triosorb とは +0.92, T₃ 測定法³⁾ である T₃-RIA KIT II, Gamma Coat T₃ とはそれぞれ +0.89, +0.87 の良好な相関を示した. なお, ¹³¹I 甲状腺摂取率との相関は +0.76 であった (Table 6).

考案

Radioassay による T_4 の測定は, CPBA⁴⁾, RIA^{5,6)} によるものを合わせると, 20 種近くの kit が国内ですでに使用されており, RI による甲状腺機能検査として不可欠のものとなっている. 今回, われわれが報告した SPAC- T_4 kit は抗体を試験管底の内面に塗布した固相法に基づくもので, これに被検血清, $^{125}\text{I}-T_4$ を加え, incubation 後, decantation し, 試験管の放射能を計測すればよいというきわめて簡単なもので, 全操作時間はきわめて短く, 必要血清量も $25\ \mu\text{l}$ と少なく, 遠沈も不要で, 最近開発されてきている full automatic system にも適用しやすく, 今後広く普及するものと考え, その評価を検討した.

基礎的検討として再現性については, 単純くり返すと, ロット間変動について検討したが, いずれも再現性良好で問題は見られなかった.

Incubation について, 時間は 15~120 分にわたり検討したが, この間の T_4 値については大差がなく, 45~60 分ではその測定値も安定し良好であった. 温度については, 4°C , 25°C , 37°C について検討したが, 25°C , 37°C では正常者, 亢進症, 低下症のいずれの血清でも T_4 値に差がなく, 温度は 37°C でなくても室温で充分ではないかと考えられたが, 今後さらに検討したい.

臨床的検討としては, 正常者 39 例, 各種甲状腺疾患 75 例について, その T_4 値, 特に正常値, 従来行なわれている CPBA, RIA による T_4 値との相関について検討した. 正常者の T_4 値は, $8.1 \pm 1.7\ \mu\text{g/dl}$ で, 平均値 $\pm 2\ \text{S.D.}$ で, $4.5 \sim 11.5\ \mu\text{g/dl}$ となり, 従来の各種測定法による T_4 値と全く同様の値を示した. 甲状腺機能亢進症は, 新鮮な無処置例のみではあるが, 28 例全例が $14.5\ \mu\text{g/dl}$ 以上であり, 甲状腺機能低下症 8 例はすべ

て $4.7\ \mu\text{g/dl}$ 以下で, 正常者, 亢進症, 低下症との間に data の重なり合いは見られなかった. また, CPBA による Thyopac-4, PEG を利用した T_4 -RIA PEG PAK による T_4 値とはそれぞれ $+0.97$ と高度の相関を示し, SPAC- T_4 kit の T_4 測定値の信頼性を確認し得た.

要約

RIA の固相法に基づく, SPAC- T_4 Kit による T_4 の測定値は, 再現性良好であり, 使用血清量は $25\ \mu\text{l}$ と少なく, incubation 時間は 45~60 分, incubation 温度は室温で可能であり, その臨床成績は正常者, 甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症の間での, data の重なり合いが少なく, 正常値は $8.1 \pm 1.7\ \mu\text{g/dl}$ で, 従来の CPBA, RIA による T_4 測定値と一致し, その相関も $+0.97$ と高度の相関を示し, 簡易な測定法で正しく甲状腺機能を反映する固相法による SPAC- T_4 kit は今後広く利用されると考え報告した.

文 献

- 1) 木下文雄, 前川 全, 中敷領勝士ほか: ^{131}I による甲状腺機能亢進症治療後の $^{131}\text{I}-T_3$ Resin Sponge Uptake の変化. 日医放学会誌 29: 251-260, 1969
- 2) 木下文雄, 前川 全, 船橋哲哉ほか: Gamma Coat T_3 uptake kit による血中 T_3 の測定 Radioisotopes 27 (8) 36~39, 1978
- 3) 木下文雄, 前川 全, 里和 スミエほか: Radio-immunoassay による Triiodothyronine の測定. 臨床放射線 21: 673-680, 1976
- 4) 木下文雄, 前川 全, 中沢武雄ほか: $^{125}\text{I}-T_4$ Resin Sponge Uptake による血中サイロキシンの測定, 核医学 6: 383-393, 1969
- 5) 木下文雄: Radioimmunoassay による Thyroxine の測定. 臨床放射線 21: 595, 1976
- 6) 木下文雄, 前川 全, 鳥屋城男ほか: Gamma Coat T_4 による血中 T_4 の測定. Radioisotopes 27 (8) 40~43, 1978