

# 甲状腺ホルモン検査の標準化について

著者：菱沼 昭 先生

獨協医科大学 感染制御・臨床検査医学講座 教授

# 1 現状の問題点

## 方法間差が大きい

平成29年度日本医師会第51回臨床検査精度管理調査結果報告書によると、FT4、TSHとも方法内CVは3%程度であるのに対し、方法間CVはFT4では20～25%以上、TSHは10%以上である。(注：実血清ではなく、管理試料を用いている。) (表1)

	測定平均値	方法間 CV	方法内 CV
FT4 (ng/dL)	1.269	21.13	3.23
	1.897	25.01	3.13
	2.516	25.60	3.20
TSH (μIU/mL)	2.694	10.71	3.22
	9.858	11.17	3.01
	14.565	11.18	2.89

このような状況のもと、以下の問題点がある。

- ・“正常” vs “異常”の区別が不明確であり、不適切な診断、不適切な治療に繋がる恐れがある。
- ・医療機関を変えることにより違う値が出る。
- ・各種研究成果を比較できない、ガイドライン記載の数値をどの検査法に当てはめているのか不明である。

甲状腺検査では数値のみで治療基準が推奨されているガイドラインが存在する。例えば、高齢者の潜在性甲状腺機能低下症では、TSHが10 μIU/mLではホルモン補充療法が推奨されている。妊娠初期ではTSHが高値の場合、児の精神発育に影響するという報告があり、第一三半期(もしくは妊娠を希望している女性)ではTSHが2.5 μIU/mL以上で甲状腺ホルモン投与の開始を推奨している。(注：妊娠初期のTSH値については各種研究報告があり、結論は出ていない。)

# 2 IFCC C-STFTとは?

IFCC (国際臨床化学連合 International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)とは臨床化学および検査医学の国際的、非政治的組織であり、その第一の役割は国際的標準化を推し進めることである。現在6つの科学委員会があり、その一つがC-STFT(甲状腺機能検査標準化委員会 Committee for Standardization of Thyroid Function Tests)である。

# 3 標準化の基本的考え方

## 何を測っているか? 基準物質

ISO 15194 (認証基準物質と立証文書の内容に関する要求事項)

## どのように測っているか? 基準測定法

ISO 15193 (基準測定操作法の内容と提示に関する要求事項)

## FT4(狭義の標準化)とTSH(ハーモナイゼーション)

表2

	FT4	TSH
コンセプト	標準化 (standardization)	ハーモナイゼーション (harmonization)
基準測定法 (RMP)	平衡透析-液体クロマトグラフ同位体希釈タンデム質量分析法 (ED ID-LC/tandemM)	全方法間平均法 (APTM: all-procedure trimmed mean)
基準物質 (CRM)	IRMM468/469	WHO IRP80/558 & 81/565

FT4に関しては、基準物質として結晶物質IRMM468/469が存在し、基準測定法として平衡透析-液体クロマトグラフ同位体希釈タンデム質量分析法(ED ID-LC/tandemM)が認証されている。しかし、TSHは厳密な意味では、値付け物質も基準化法も存在しない。(表2)

## TSHはなぜハーモナイゼーションとよばれるか?

血清中のTSHは分子的に1種ではない混合物である。つまり、非共有結合2分子体であり、アミノ酸配列や糖化が異なる分子的多様性を有する。一方、WHO IRP 80/558 & 81/565は死体下垂体抽出物である。従って、血清中に存在するTSHと分子的に異なるため、“便宜的”に基準物質として認証され、それにより国際単位(IU)が定義されている。また、TSHの測定法は免疫学的測定法であり、基準測定法も存在しないため、全方法間の平均値を“便宜的”基準測定法とする。

## トレーサビリティ ISO 17511(校正物質と管理物質への表示値の計量学的トレーサビリティ)

臨床検査におけるトレーサビリティとは、患者試料の検査結果が元の方法に遡れるということである。FT4に関しては、基準物質と基準測定法が決まっているので、それに遡ればいいのであるが、TSHは全方法間平均法を用いているので、厳密な意味ではトレーサビリティとは言えない。しかし、“便宜的”には全測定法で得た平均値をヒト血清パネルに設定し、全測定メーカーに値を合わせてもらう方法をとっている。

# 4 IFCC甲状腺機能検査標準化委員会(C-STFT)の成果

IFCC C-STFTはこの10年以上の年月をかけて、以下のフェーズIからIVの経過でFT4とTSHの標準化を実現した。それぞれの実現実績はClinical Chemistry誌に2017年に発表された。(表3、図1)

FT4: Clin Chem 63(10): 1624-1652, 2017

TSH: Clin Chem 63(7): 1248-1260, 2017

フェーズI: 現メーカー法の質の確認

フェーズII: 各製造メーカー内での標準化実現可能性の検証

フェーズIII: 病的血清サンプルを用いた検査の質保証の検証

フェーズIV: 最終段階の基準値測定試験

FT4はED ID-LC/tandemMSで値付けされた濃度範囲4～202 pmol/Lの約100サンプルを血清パネルとして利用: standardization (n = 91) and follow-up panel (n = 95)

TSHはAPTМにより値付けされた濃度範囲0.002~193mIU/Lの約100サンプルを血清パネルとして利用:  
 harmonization(n = 101) and 1st follow-up panel(n = 95)

参加企業は世界14社であり、日本で販売認可を有する10社はすべて参加している。

表3. Study participants (ordered by code given in this report), inclusive the platforms/TSH assays and number of samples considered for validation of the recalibration process. The listed reference and measurement intervals are those stated in the kit inserts.

IVD manufacturer Platform/Immunoassay	Code	Reference interval (mIU/L)	Measurement Interval (mIU/L) <sup>e</sup>	Ng
Siemens Healthineers (Tarrytown, NY) Advia Centaur XP	A <sup>c,d</sup>	0.55–4.78 (n = 229)	0.008–150	89
Abbott Diagnostics (Abbott Park, IL) Architect i2000	B <sup>c,d</sup>	0.35–4.94 (99%, n = 549)	0.010–100	88
<sup>a</sup> Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. (Shenzhen, China) CL-2000i	C <sup>d</sup>	0.35–5.10	0.020–100	87
Ortho-Clinical Diagnostics (Buckinghamshire, UK) Vitros ECi	D <sup>d</sup>	0.47–4.68 (95%, n = 525)	0.015–100	85
bioMérieux SA (Marcy-l'Etoile, France) Vidas	E	0.25–5.00 (n = 60)	0.050 <sup>f</sup> –60.0	77
Beckman Coulter Inc. (Brea, CA) Access 2	F <sup>d</sup>	0.34–5.60 (95%, n = 217)	0.015–100	86
DiaSorin S.p.A (Saluggia, Italy) Liaison <sup>®</sup> Analyser	G <sup>d</sup>	0.30–3.60 (95%, n = 519)	0.020–100	90
<sup>a</sup> Sichuan Maccura Biotechnology Co., Ltd (Chengdu, China) IS1200	H <sup>d</sup>	0.30–4.04 (95%, n = 146, Chinese) 0.37–3.76 (95%, n = 299, Europeans)	0.020–100	86
Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Germany) Elecsys (Cobas e 601)	I <sup>c,d</sup>	0.27–4.20 (95%, n = 516)	0.014–100	88
Tosoh Corporation (Tokyo, Japan) AIA-2000	J <sup>c,d</sup>	0.38–4.31 (95%, n = 497)	0.010–100	89
<sup>a</sup> Snibe Co., Ltd. (Shenzhen, China) Maglumi 2000	K <sup>d</sup>	0.30–4.50 (95%)	0.020–100	87
<sup>a</sup> Fujirebio Inc. (Tokyo, Japan) Lumipulse G1200	L <sup>d</sup>	0.31–3.07 (95%, n = 140)	0.0042 <sup>f</sup> –200	90
<sup>b</sup> LSI Medience Corporation (Tokyo, Japan) STACIA	N	0.48–4.15	0.002 <sup>f</sup> –100	88
<sup>b</sup> Sysmex Corporation (Kobe, Japan) HISCL-5000	O	0.34–4.22 (n = 134)	0.002–100	91

<sup>a,b</sup> Manufacturers who only joined in 2015a and/or 2016b for participation in the Phase IV method comparison study.

<sup>c</sup> Data from these manufacturers were used to calculate the APTM-4.

<sup>d</sup> Data from these manufacturers were used to calculate the APTM-11.

<sup>e</sup> The lower limit of the measurement intervals is the functional sensitivity unless differently stated as limit of quantitation defined by CLSI's EP17 (24).

<sup>f</sup> Actual number of samples taken into consideration in the validation of the recalibration [this number was related to each assay's measurement interval and was maximum 101 (total number of samples in the harmonization panel)].

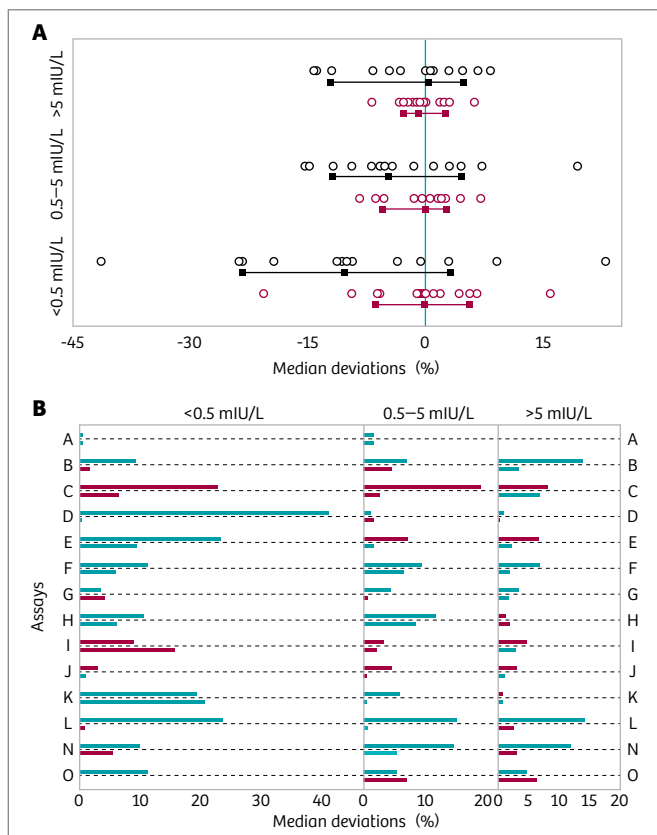


図1. Median deviations (%) of the assays to the APTM-4 before and after recalibration in 3 concentration intervals: low: <0.5mIU/L, mid: ≥0.5 < 5.0 mIU/L, high: ≥5.0 mIU/L.

(A), Summarizes the overall improvement in terms of the median deviations (%) by recalibration. For each concentration interval, 2 pairs of data are shown; the black and red dots show the combined assay-specific median deviations before and after recalibration, respectively; the lines represent their 15th, 50th, and 85th centiles. (B), Represents the median deviations (%) of each individual assay by a pair of bars; the upper and lower bar shows the median deviation before and after recalibration. Note that the bars show the unsigned magnitudes, but the colors represent the signs (blue: negative, red: positive). Note, for assay A (>5 mIU/L) the deviations were zero.

出典: Clin Chem 63 (7) : 1248-1260, 2017

## 5 日本での標準化の現状

日本での甲状腺ホルモン検査の標準化について、臨薬協内にて議論を進めた結果以下の方針となった。つまり、FT4は現行メーカー法の測定値が中～高濃度域(>9pmol/L、>7.0ng/dL)で15～50%低値となること、方法間でのばらつきが多く標準化には時間がかかるため後回しとし、まず、TSHを標準化することにした。本年2月に、4団体(日本甲状腺学会、日本臨床化学会、日本臨床検査学会、日本臨床検査標準協議会)連名で厚生労働省医薬・生活衛生局に、TSHの標準化に関して、要望書を提出した。現在、学会、厚労省、企業側で実施にむけて協議中である。

## 6 標準化のメリット or 必要性

- ① 患者検体検査の標準化 / 診断、治療の標準化
- ② 研究成果の互換性 / ガイドラインの作成
- ③ カルテのIT化



菱沼 昭 先生

獨協医科大学 感染制御・臨床検査医学講座 教授

IFCC C-STFT 委員

日本臨床検査医学会 標準化委員会 委員長

製造販売元

**シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社**

〒141-8673 東京都品川区大崎1-11-1 ゲートシティ大崎 ウエストタワー  
お客様支援センター TEL 0120-543-455

資材番号FDM0119 | Printed in Japan |

© 2018 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 全権所有