

## 《原 著》

## 我が国における RI による in vitro 甲状腺機能検査の現状

—Kit による測定値の調査について—

長 滝 重 信\* 内 村 英 正\* 池 田 齊\*

前田 美智子\* 増 山 裕 子\*

内分泌学の臨床,あるいは研究にとって,ホルモンの測定は必要欠くべからざる手段である。しかしながら,従来ホルモンの測定は,比較的高度の知識,技術を必要とし,或る特定の研究者,あるいは特定の研究施設でしか正確に測定出来ないということが多く,現在でも可成りの種類のホルモンの測定は,限られた施設で行われているにすぎない。ホルモン測定法の進歩の恩恵を蒙る患者の数も限られているのが現状である。内分泌学の臨床に於てホルモンの測定法はすでに単なる手段であることを考えれば,このような状態は決して望ましいものではなく,いつ,どこで,誰が測定しても,常に正しい値が得られるような測定法を開発すること,同時に,測定に必要な試薬等が完全にコントロールされた状態で供給されるようにすることが,内分泌学にたづさわる者の1つの大きな義務ではないかと考える。

甲状腺に関する in vitro 検査は,比較的早くから開発されており,現在はいかにすれば多くの施設で正しい測定が出来るかということを考える時代に入っていると思われる。そこで,本稿では現在広く用いられている各種測定法の概要を述べるとともに,それぞれの測定法を用いて,我国の諸施設が求めた測定値にはどの位のばらつきがあるかを知るためコントロールサーベイを行った結果について報告したいと思う。

## 調査方法

サンプルの測定に御協力頂いた施設は表1の如

表 1 御協力頂いた施設名 (アイウエオ順)

愛知更生・旭川更生・伊藤病院・茨城県立中央・磐城共立・岩手医大・岩手県立・SRL・大分医師会・大阪大学・大阪成人病センター・大阪市大・大阪医大・大阪日赤・大阪市立城北市民・大阪警察・岡山大学・金沢大学・金地甲状腺病研究所・川崎市立市民・川崎医大・関西医大検査センター・関西医大・北里バイオケミカル・北里大学・北見日赤・岐阜日赤・九大2内, 3内, 放・九州厚生・京都府立医大・京都大学・京都第二赤十字・隈病院・熊大3内, 放・熊本通信・久留米大学・慶大中検, 小児・県立広島・江東微研・高知県中央・小池外科・神大2内, 3内・神戸衛生検査・国立東静・国立福岡・国立大村・国立別府・国立王子・埼玉医大・埼玉中央・済生会中央・佐世保総合・札幌医大1内, 中検・静岡赤十字・至誠会・志雄病院・市立釧路・市立札幌・昭和大学・信大2外, 順内・水府病院・住友病院・仙台鉄道・ダイナボット・アッセイラボ・大給臨床検査所・千葉大学・中央鉄道・鶴岡荘内・天理よろず相談所・東京医大・東大分院・東京女子医大・東邦大学・東北大学2内, 放・東京通信・徳山医師会・遠山病院・鳥取大学1内, 3内, 放・徳島大学・虎の門・都立大久保・都立養育院・長崎原爆・長崎大学・長崎市民・名古屋大学・新潟癌センター・新潟大学・日大板橋・野口病院・八戸市民・阪南中央・日立総合・弘前大学・広島医師会臨床検査センター・広島市民・広島大学・福井赤十字・福島医大・船橋中央・北大放, 小児・松江市立・松阪中央・三重県立中央・山形県立・山口大学・横浜市大・横浜南共済・淀川キリスト教・和歌山赤十字・ダイナボット RI 研究所, 第一ラジオアイソトープ研究所, 科研化学株式会社, マイルス・三共株式会社

\*東京大学医学部第三内科

受付: 49年9月10日

別刷請求先: 東京都文京区本郷7-3-1 (〒113)

東京大学医学部第三内科

長 滝 重 信

く100ヶ所以上である。施設の選択の規準としては、ルーチンに毎月それぞれの測定を行っている施設を30ヶ所程度、測定キットの発送状況から報告して頂き、その中から地域、施設の規模等を考慮して127ヶ所の施設を選び、測定に協力して頂けるかどうかをアンケート方式で伺ったところ、123ヶ所(96.9%)から協力頂ける旨の御返事を頂いた。そこでこの123ヶ所に後述のサンプルを発送し、期日までに109ヶ所(85.8%)から測定結果を頂いた。御報告頂いた結果は、あとで計算が間違っていたと連絡があったり、明らかにサンプルの種類を取り違えていると考えられる5ヶ所を除いて、すべて報告の通りの値を使用した。

調査に使用したサンプルは、表2の如く各測定法ともABCの3サンプルで、Bサンプルは12名の正常人のプール血清、Aサンプルは1%チョコレートで3時間処理した血清と正常血清を3:1に混合したもの、Cサンプルは正常血清に10 $\mu$ g/100mlのT<sub>4</sub>、3mg/mlのT<sub>3</sub>、あるいは50 $\mu$ U/mlのTSHを加えたものである。

表 2 試 料

	T <sub>3</sub> 摂取率, T <sub>4</sub> , Free T <sub>4</sub>	T <sub>3</sub>	TSH
Aサンプル	チョコレート処理血清+正常血清 (3:1)		
Bサンプル	正常血清 (12名の正常人血清)		
Cサンプル	T <sub>4</sub> , 10 $\mu$ g/dlを正常血清に加える	T <sub>3</sub> , 3ng/mlを正常血清に加える	TSH, 50 $\mu$ U/mlを正常血清に加える

表 3 遊離サイロキシン指数 (free thyroxine index)

1. FreeThyroxine Index	PBI $\times$ T <sub>3</sub> Uptake	
2. T <sub>7</sub> 値	トリオソルブ $\times$ テトラソルブ $\div$ 100	1.5 $\sim$ 4.5
3. レゾマツFTI	$\frac{\text{レゾマツT}_4}{\text{レゾマツT}_3}$	4.4 $\sim$ 15.7
4. フリーサイオバックインデックス	$\frac{\text{サイオバック-4}}{\text{サイオバック-3}} \times 100$	5.7 $\sim$ 13.2
5. FTI	$\frac{\text{トリルート}}{\text{正常トリルート}} \times \text{テトラルート}$	1.9 $\sim$ 9.8

結 果

1. RI利用のin vitro甲状腺機能検査の種類

RI利用の甲状腺機能検査には、血中甲状腺ホルモン濃度測定(図1)と血中TSH濃度測定があ

る。血中甲状腺ホルモンには、サイロキシン(T<sub>4</sub>)とトリヨードサイロニン(T<sub>3</sub>)があり、両者ともTotalとFreeの2種類の測定が行われている。Total T<sub>4</sub>に関しては、放射性T<sub>3</sub>の摂取率を利用するT<sub>3</sub>摂取率と血中の結合蛋白、あるいは抗体

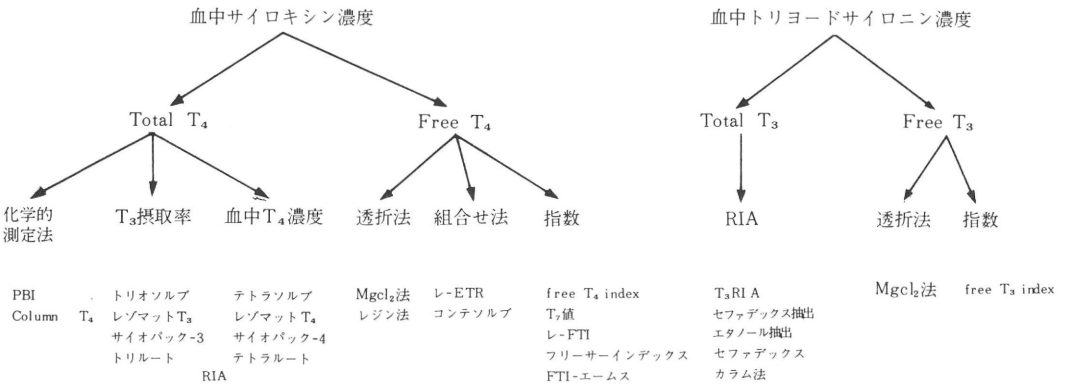


図1 血中甲状腺ホルモン濃度測定

との displacement を利用して測定する血中  $T_4$  濃度測定があり、それぞれ図に示したキットが発売されている。Free  $T_4$  は、透析法により測定する原法の他に、前述の  $T_3$  摂取率と血中  $T_4$  濃度測定を組合わせたキット、あるいは両者の値を利用して計算する遊離サイロキシン指数がある。血中トリヨードサイロニン濃度測定に関しては、Total  $T_3$  は主として RIA により測定されており、Free  $T_4$  は最近透析法による結果が発表されている程度である。TSH 測定は今のところ二抗体法による RIA が主である。

## II. $T_3$ 摂取率

現在使用されている  $T_3$  摂取率のキットは図 2 に示す如く、トリオソルブ、レゾマット T-3、サイオパック-3、トリルードであり、測定法の原理は、患者の血清と放射性  $T_3$  を混合し、患者血清中のサイロキシン結合蛋白 (TBG) と患者自身の  $T_4$  と放射性  $T_3$  で displace を行い、B、F を分離した後、B または F の比率で血中  $T_4$  濃度を表現しようとするものである。各キットの特徴は、B、F 分離にレジンスポンジ、レジンストリップ、セファデックス顆粒、セファデックスカラムを使用するところにあり、その測定法の便利さのために測定値をそれぞれ図 2 の計算法に示した如く F、B、B、F の比率で表現している。

トリオソルブ レゾマット  $T_3$  サイオパック-3 トリルード

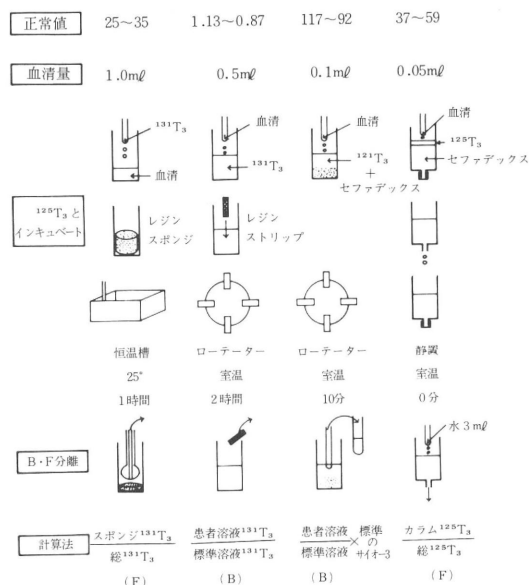


図 2

図 3 は上記 A、B、C、サンプルの測定結果で、正常血清の B サンプルは各方法とも正常範囲に入っているが、そのばらつきは可成り大きい。A サンプルは 1% のチャコールで処理したため、 $T_4$  は十分に除去出来ず、B よりもやや低い値を示している。10 $\mu$ g の  $T_4$  を加えた C サンプルは、当然 hyperthyroid の range に入るべきであるが、A、

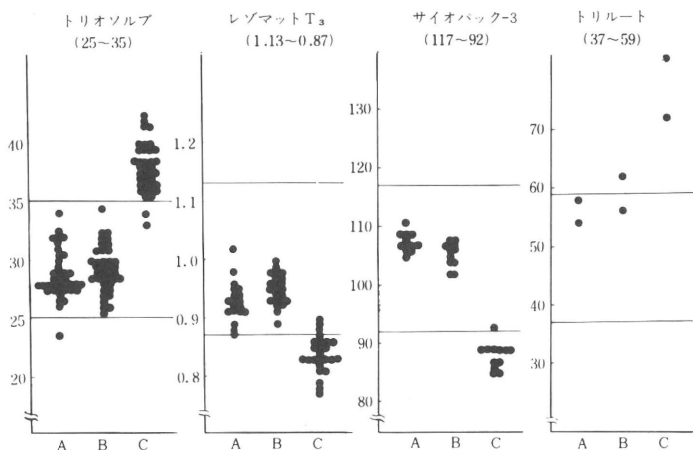


図 3  $T_3$  摂取率

測定法	サンプル	平均	標準偏差	サンプル数
トリオソルブ	A	28.8	2.0	38
	B	29.3	2.0	39
	C	37.9	2.1	38
レゾマット T-3	A	0.93	0.04	19
	B	0.95	0.03	23
	C	0.84	0.03	25
サイオパック-3	A	108	1.7	12
	B	106	2.1	12
	C	88	2.2	12

Bサンプルと同様にばらつきは大きく、必ずしも  
予期された値ばかりではない。

Ⅲ. 血中サイロキシン濃度

血中サイロキシン濃度測定キットは図4に示  
す如く、テトラソルブ、レゾマットT-4、サイ  
オパック-4、テトラルートがあり、その原理は、  
患者血清中の $T_4$ を抽出し、標準のTBGとのdis-  
placeを $^{125}I-T_4$ で測定しようとするものである。  
方法としては、血中 $T_4$ を抽出する操作、また血  
中 $T_4$ 濃度を標準曲線を利用して $\mu g/100ml$ の単  
位で表現することが加わっているが、B、F分離  
の方法は $T_3$ 摂取率と殆んど同じである。

図5は調査の結果で、各方法とも正常血清のB  
サンプルの大部分は正常範囲に、またCサンプル  
の大部分はhyperthyroidのrangeの値を示して  
いるが、ばらつきも大きく、また各キットの平均  
値も必ずしも一致していない。

図6はBとAサンプル、CとBサンプルの測定  
値の差を示したもので、Cサンプルは、Bサンプ  
ルに $10\mu g/100ml$ の $T_4$ を加えたものであるから、  
その差は当然 $10\mu g$ になるべきであるのに、い  
ずれの方法でも $10\mu g$ よりも少ない値の報告が多い。

Ⅳ. 遊離サイロキシン指数

前述の $T_3$ 摂取率と血中 $T_4$ 濃度とから遊離サイ  
ロキシン指数を計算する方法が、各キットとも考

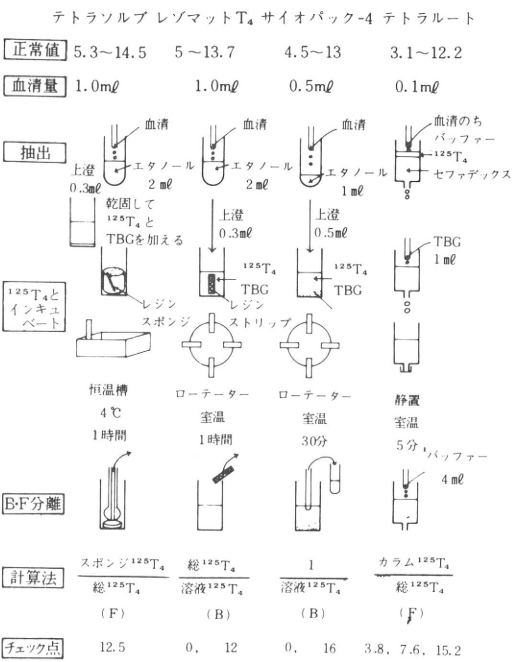


図 4

察されている。計算方法及び正常範囲は表3に示  
した通りで、 $T_3$ 摂取率値をFで表現しているか、  
Bで表現しているかによって計算法が異なってい  
る。

調査の結果は図7に示す如く、Bサンプルはす  
べて正常範囲、Cサンプルはすべて、hyperthy-  
roid rangeに入り、 $T_3$ 摂取率、血中 $T_4$ 濃度の場  
合異常だった値もすべて正当な範囲に入ってい

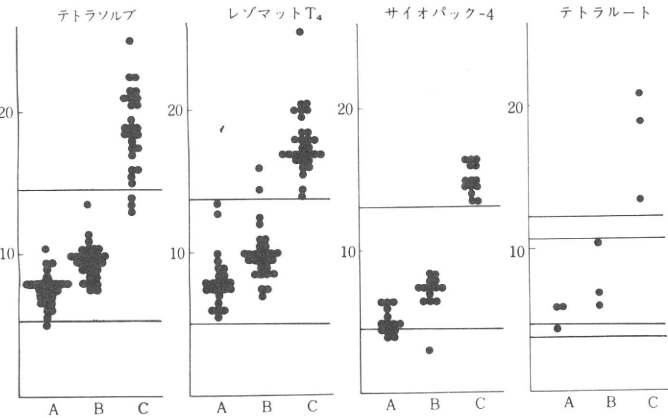


図 5 血中サイロキシン濃度 ( $\mu g/100ml$ )

測 定 法	サ ン プ ル	平 均	標 準 偏 差	サ ン プ ル 数
テ ト ラ ソ ル ブ	A	7.6	1.1	30
	B	9.7	1.2	31
	C	18.6	2.9	30
レ ゾ マ ット T-4	A	8.1	2.0	23
	B	10.0	2.0	27
	C	17.7	2.2	28
サ イ オ パ ッ ク-4	A	5.3	0.9	14
	B	7.2	1.3	14
	C	15.1	1.1	14

る。遊離サイロキシン指数の有用性は、勿論TBGの異常をカバーするところにあるが、測定値のばらつきも補正する意味もあるようである。

### V. 遊離サイロキシン濃度測定

遊離サイロキシン濃度を1度に測定するキットとして、レゾマツ ETR, コンテソルブが発売されている(図8)。その原理は、 $T_3$  摂取率と血中  $T_4$  濃度測定の組合せで、患者の血中  $T_4$  と、患者の結合蛋白と標準の結合蛋白、および $^{125}I$ - $T_4$ を混合して displace を行わせるものである。

調査の結果は、比較的バラツキは少なく(図9)、スクリーニングには適当な方法と思われる

が、測定値の意義は前述の指数と同じであると思われる。

### VI. 血中トリヨードサイロニン濃度測定

血中  $T_3$  濃度の測定は、主としてRIAにより行われているが、血清中には  $T_3$  に対する結合蛋白(TBG)が存在し、抗体と  $T_3$  の結合に対するTBGの関与をいかにして除外するかということが、測定上の大きな問題であり、結合蛋白との結合のみを阻害する薬剤を使用する  $T_3$ -RIAキット以外に、図10に示すようなエタノールによる抽出、セファデックスによる抽出、またセファデックスのカラムを使用する方法等も考案されている。しか

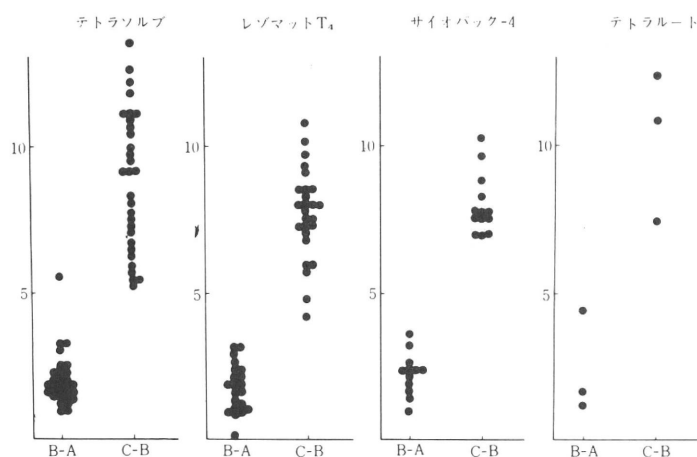


図6 血中サイロキシン濃度 ( $\mu\text{g}/100\text{ml}$ )

測定法	サンプル	平均	標準偏差	サンプル数
テトラソルブ	B-A	2.1	0.9	30
	C-B	8.9	2.4	30
レゾマツ T-4	B-A	1.9	0.8	21
	C-B	7.8	1.6	26
サイオパック-4	B-A	2.1	0.9	13
	C-B	8.0	1.0	13

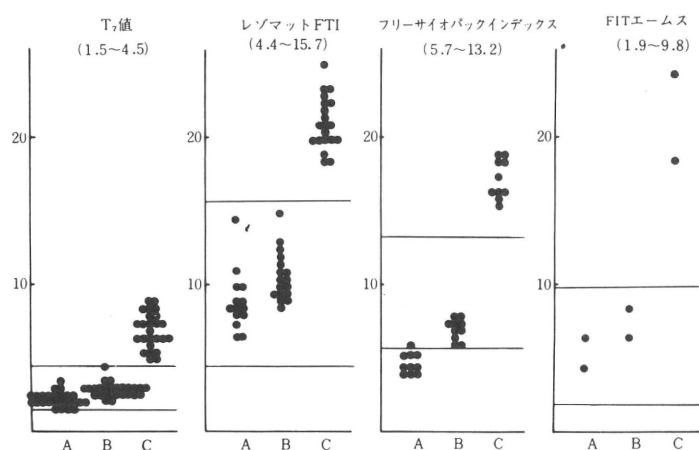


図7 遊離サイロキシン指数

測定法	サンプル	平均	標準偏差	サンプル数
$T_4$ 値	A	2.2	0.4	25
	B	2.8	0.5	26
	C	7.0	1.2	25
レゾマツFTI	A	8.9	2.1	14
	B	10.7	1.7	17
	C	21.1	1.7	20
フリーサイオパックインデックス	A	4.8	0.9	10
	B	7.1	0.7	10
	C	17.4	1.3	10

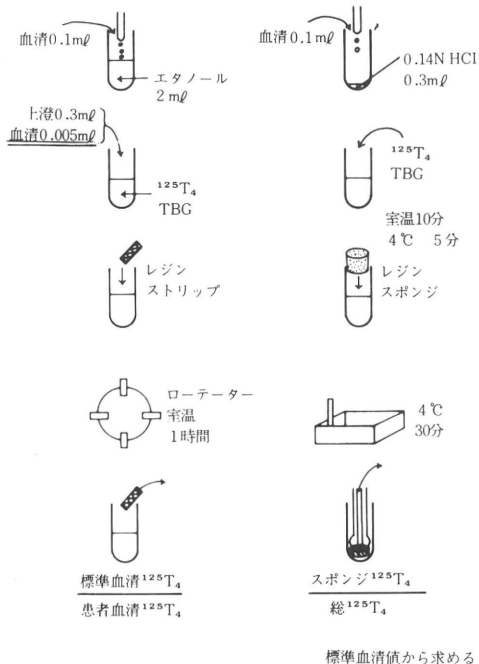
T<sub>3</sub>-RIA エタノール抽出 セファデックス抽出 セファデックスカラム法レゾマットETR  
(0.86~1.13)コンテソルブ  
(8~13.5)

図 8

し調査に協力頂いた結果は、殆んど T<sub>3</sub>-RIA キットによるものである。

調査の結果は図11に示す如く、A、B サンプルのばらつきは比較的少ないが、C サンプルは非常

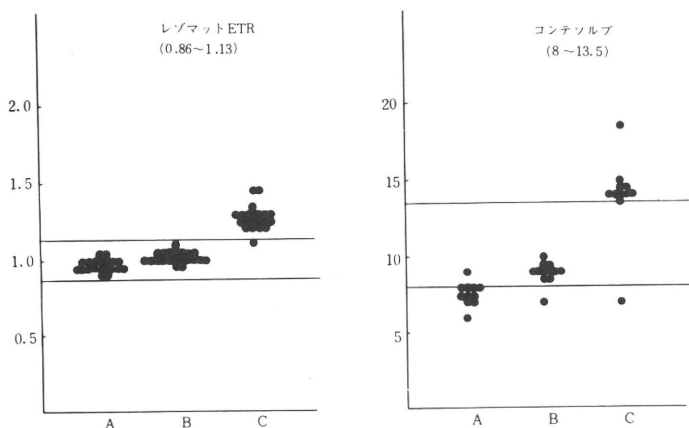


図 9 遊離サイロキシン

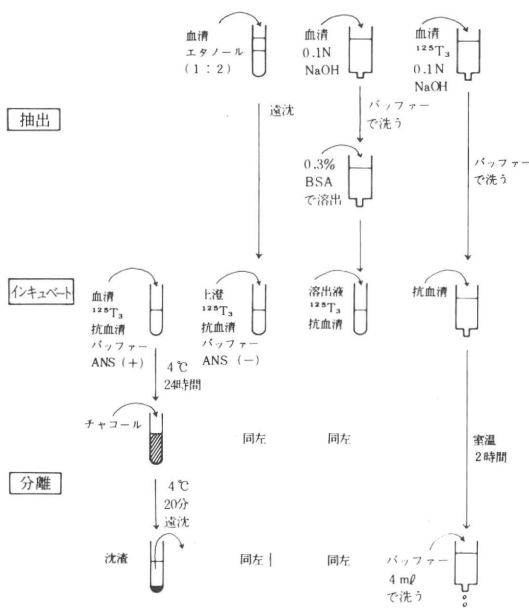


図10 血中トリヨードサイロニン測定

に大きくばらつき、C-Bすなわち 3ng になるべき値も大きくばらついている。この理由は、主として標準曲線の性質によるもので、少なくとも T<sub>3</sub> RIA hit では hyperthyroid の患者血清はうすめて測定する方が望ましい。

## Ⅶ. 血中 TSH 濃度測定

TSH の測定は、殆んどの報告が H-TSH キットを使用したものである。測定結果は図12に示す如

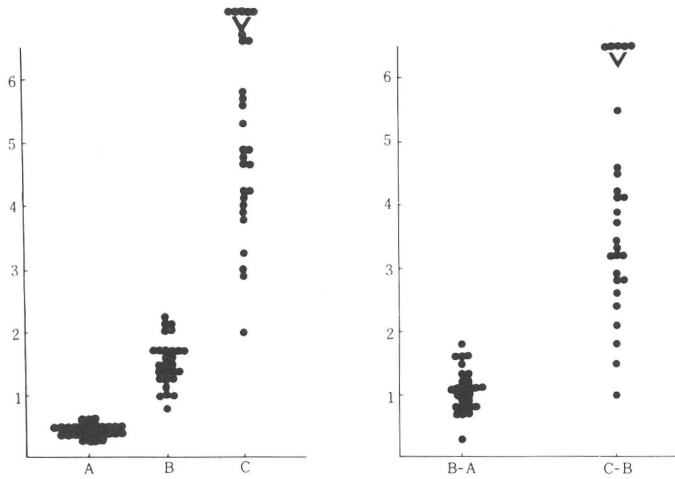
測定法	サンプル	平均	標準偏差	サンプル数
レゾマットETR	A	0.98	0.04	21
	B	1.02	0.03	21
	C	1.27	0.07	21
コンテソルブ	A	7.6	0.8	11
	B	9.0	0.8	12
	C	13.9	2.4	11

く、B サンプルの正常血清では、ばらつきはあるが、すべて  $10\mu\text{U}/\text{ml}$  以下である。チャコール処理の A サンプルは、B サンプルよりも当然低くなるはずであるが、現在の測定法では、正常値とそれ以下とは区別出来ないで、A、B サンプルが同じ値になっているのも妥当である。 $50\mu\text{U}$  の TS H を加えた C サンプルは、15 から  $200\mu\text{U}$  までの比較的大きいばらつきを示したが、少なくとも正常血清とは明らかに区別出来る。また、 $50\mu\text{U}$  になるべき C—B の値も大体予想した値の測定値が大

部分であった。

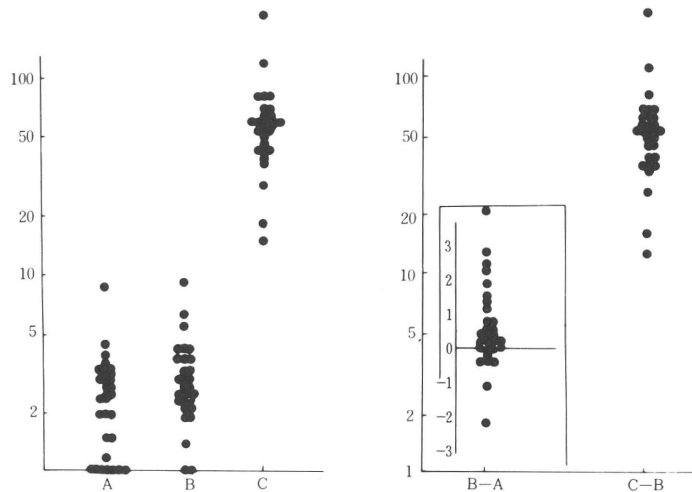
### 考 按

以上の結果は、同一サンプルを同一の方法（キット）で、100ヶ所以上の異なった施設で測定した結果の集計、すなわち interlaboratory の variation を示したものである。この結果から、我が国における RI による in vitro 甲状腺機能検査の現状が満足すべきと考えるか、不満足であると考ええるかは種々の因子を加えて考慮しなければなら



測定法	サンプル	平均	標準偏差	サンプル数
T <sub>3</sub> -RIA キット	A	0.44	0.08	28
	B	1.52	0.37	28
	C	5.2	1.7	27
	B—A	1.1	0.3	28
	C—B	3.7	1.5	27

図 11 T<sub>3</sub>-RIA (ng/ml)



測定法	サンプル	平均	標準偏差	サンプル数
H-TSH キット	A	2.5	1.6	31
	B	3.2	1.6	30
	C	60.9	36.0	31
	B—A	0.7	1.5	30
	C—B	57.9	36.1	30

図 12 H-TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )

ない大きな問題であり、読者御自身で判断頂きたいと思う。著者らは今までの他の種類のホルモンの調査結果等から考えて、我が国における甲状腺に関する *in vitro* テストは、可成り高いレベルにあると考えて良いのではないかと考えている。

しかしながら、それぞれの測定法に関して報告されている *interassay* の *variation* に比べて、今回の *interlaboratory* の *variation* がはるかに大きいことは事実である。すなわち今回のばらつきの原因の1つは、測定操作に関係があるのではないかとと思われる。新しい測定法が開発され、丁度最近のカメラの如く、誰が撮っても一定の写真が出来上るといような状況になれば理想的であるが、現在のキットはその段階ではない。最近ともすればキットの簡便さの方が強調される傾向があるが、今回の調査結果から、正確さにも十分に考慮を置く必要を痛感した。

各施設間のバラツキを少なくする為には、測定操作を一定にすること、具体的にはキットの説明書をもっと詳細に検討し、正確な値を得る為に必要な操作上の注意を十分に検討して、説明書に加えることが必要である。この点は、特にキットの作製に関係している方々にお願いすると同時に、測定を実際に担当している方々に、キットは簡便ではあるが、現状では操作すべてが簡便で良いというのではなく、注意しなければならない操作が、どのキットにも存在することに留意して頂きたいと思う。

更に、測定結果を利用して診療に当る医師の側の問題としては、非常に頻度は少ないとはいえ、測定結果が正しくないことも有り得ることを念頭

に入れ、当然のことながら、臨床症状と検査結果が一致しない場合には、再度測定を依頼するような配慮が必要である。

今回の調査でのもう一つの問題は、測定値の表現が各キットで非常に異なることである。例えば、 $T_3$  摂取率に関する4キットでは、半分はBで、また他の半分はFの比率で測定値を表現しており、Fを利用する時には、血中 $T_4$ の上昇とともに測定値は上昇するのに、Bを利用した場合には、逆に測定値は低下する。また、血中 $T_4$ 濃度測定は、いずれのキットも $\mu\text{g}/100\text{ml}$ で表現しているにもかかわらず、正常値はキット間で非常に異なっている。遊離サイロキシンに関しても、同様にその表現法は一致していない。各キットとも、親会社との関係で直ちに改めることは不可能であるかも知れないが、我が国だけでも何らかの統一する方法を考えることも必要であろう。

今後、上記の如く説明書に対する検討を加えた上で、今回のような調査を定期的に行うことも重要なことではないかと考えている。

## 謝 辞

本論文は、第14回日本核医学会のシンポジウムで発表したものである。調査、発表の機会を与えられた鎮日会長、鳥塚座長に深甚な謝意を表するとともに、調査に御協力頂いた表1の施設の方々に深く御礼を申し上げる。なお本研究の1部は、厚生省の特定疾患、橋本病調査研究費の援助によるものである。御校閲頂いた小坂教授、および御協力頂いた森口はるみ嬢に心から感謝致します。



## Summary

### In Vitro Thyroid Function Tests in Japan

Shigenobu NAGATAKI, Hidemasa UCHIMURA, Hitoshi IKEDA,  
Michiko MAEDA and Yuko MASUYAMA

*The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine  
University of Tokyo, Hongo, Tokyo, Japan*

Many different types of in vitro thyroid function tests have been established and are being utilized in many laboratories. It would be, therefore, very important to examine the conditions of in vitro thyroid function tests in various laboratories in Japan. In this paper, the results of the control survey of  $T_3$ -uptake, serum  $T_4$  and free  $T_4$  determination, serum  $T_3$  and serum TSH measurements are described. Three types of the samples in each assay system were sent to 123 laboratories for the survey. Sample B was a normal serum collected from 12 euthyroid subjects, and Sample A included 1% charcoal-treated serum. Sample C was a normal serum added 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  of  $T_4$ , 3  $\text{ng}/\text{ml}$  of  $T_3$  or 50  $\text{u U}/\text{ml}$  of TSH. 109 laboratories among 123 (88.6%) collaborated to measure the samples. The means and standard deviations of sample A, B, and C in  $T_3$ -uptake were  $28.8 \pm 2.0$ ,  $29.3 \pm 2.0$ ,  $37.9 \pm 2.1$  in Tri-

osorb,  $0.93 \pm 0.04$ ,  $0.95 \pm 0.03$ ,  $0.84 \pm 0.03$  in Res-O-Mat T-3, and  $108 \pm 1.7$ ,  $106 \pm 2.1$ ,  $88 \pm 2.2$  in Thyopac-3. In serum  $T_4$  determinations, values for sample A, B and C were  $7.6 \pm 1.1$ ,  $9.7 \pm 1.2$ ,  $18.6 \pm 2.9$  in Tetrasorb,  $8.1 \pm 2.1$ ,  $10.0 \pm 2.0$ ,  $17.7 \pm 2.2$  in Res-O-Mat T-4 and  $5.3 \pm 0.9$ ,  $7.2 \pm 1.3$ ,  $15.1 \pm 1.1$  in Thyopac-4. Serum free  $T_4$  determination showed the values of  $0.98 \pm 0.04$ ,  $1.02 \pm 0.03$ ,  $1.27 \pm 0.07$  in Res-O-Mat ETR and  $7.6 \pm 0.8$ ,  $9.0 \pm 0.8$ ,  $13.9 \pm 2.4$  in Quantasorb kit. In most of the assay system, deviations among laboratories were much greater than the interassay variations in a given laboratory. The difference seems to be due to a difference in technique how to perform the assay by each kit. It is, therefore, necessary to make a more detailed instruction for each kit. The accuracy of the determination in each kit should be more emphasized than the technical simplicity.