

《原 著》

ホルモンの測定キットおよび市販コントロール血清の現状について

長滝 重信* 金沢 康德* 対馬 敏夫* 内村 英正*

要旨 内分泌学の臨床,あるいは研究にとって,血中ホルモン濃度の測定は必要欠くべからざる手段である。現在多くのホルモン測定用のキットやコントロール血清が市販されているが,測定値の相互の関係についてはほとんど報告されていない。今回,われわれは,現在日本で市販されている13種類のコントロール血清中のホルモン濃度を,同じく市販されている34種類のホルモン測定用キット(サイロキシシン12種類,トリヨードサイロニン6種類,甲状腺刺激ホルモン6種類,インスリン7種類,成長ホルモン3種類)で測定したところ,キットの種類による測定値の差,コントロール血清の表示値と測定法を変えた場合の値の差は非常に大きいことが判明した。現状改善のために関係者が努力する必要があることを強調したい。

緒 言

内分泌学の臨床,あるいは研究にとって,血中ホルモン濃度の測定は必要欠くべからざる手段であり,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し,同時に測定に必要な試薬など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は,内分泌学にたずさわる者の1つの大きな義務であると考え,前回(第14回核医学会シンポジウム)は,同一の血清を,同一のキットで,多くの異なった施設で測定した場合の測定値の変動を調査し,測定技術の改善について報告した¹⁾。しかしながら,現在はさらに1つのホルモンに対して何種類かのキットが市販されており,測定技術の差に加えて,各キットによる測定値の差も新たに問題になってきている。また,測定法を補正ないしチェックするためのコントロール血清も,色々な種類のものが市販されている。患者血清中のホルモン濃度が,使用するキットによって異なった値を示すことは,日常の

臨床にとって重大な問題であり,以上の理由から,現在わが国で認可され,市販されているホルモンの測定キット,コントロール血清につき検討した。

方 法

今回の調査で対象としたホルモンの測定用キットは, thyroxine (T₄), triiodothyronine (T₃), thyrotropin (TSH), insulin および human growth hormone (HGH) の5つのホルモンの測定のためのキットで,それぞれのキットの販売会社名とキットの名称を Table 1 に示した。

今回入手することのできた市販のコントロール血清は, Table 2 に示す13種類で,5つの会社から発売されている。

Table 2 に示したすべてのコントロール血清中の各ホルモン濃度を Table 1 に示したすべての測定キットで測定したが,今回の調査では測定技術の差による影響を除くため,測定はすべてキットを発売している会社に依頼し,キットの発売元として責任をもって測定値を報告して頂いたものである。

結 果

1) T₄-CPBA

Fig. 1 は,各コントロール血清中の T₄ 濃度を,

* 東京大学医学部第3内科

受付: 53年7月19日

最終稿受付: 53年9月5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3内科

長 滝 重 信

Table 1 Kits from Commercial Sources

Distributors	T ₄		T ₃	TSH	Insulin	HGH
	CPBA	RIA				
Dinabot, Tokyo	Tetrasorb-125	T-4 RIA Kit II	T-3 RIA Kit II	TSH RIA Kit	Insulin RIA Kit	HGH RIA Kit
Mallinckrodt Mo. USA and Daiichi Tokyo Japan	RES-O-MAT T ₄	RIAMAT T ₄	RIAMAT T ₃	TSH Kit-Daiichi	Insulin Kit Daiichi	
Amersham Buckinghamshire England and Kaken Ltd, Tokyo Japan	Thyopac-4	T ₄ Riapac	T ₃ Riapac		Insulin Immuno Kit	
Ames Indiana USA and Miles Sankyo, Tokyo Japan	Tetralute	Seralute-T ₄	Seralute-T ₃			
Nuclear Medical Lab. Texas, USA and Chugai Pharm Co. Tokyo Japan	Thyrotest 4	Tetratab RIA				
Eiken Tokyo Japan		T ₄ Eiken	T ₃ Eiken	TSH Eiken	Insulin Eiken	
Hoechst, Frankfurt, WG and Hoechst Japan Tokyo, Japan		Riagnt T ₄	Riagnt T ₃	Riagnt TSH	Riagnt Insulin	Riagnt HGH
Pharmacia, Uppsala Sweden and Shionogi & Co. Ltd., Osaka Japan				Phadebas TSH Test	IRI Test Shionogi	
Midori Juji Tokyo, Japan				TSH I-125 Kit	Insulin I-125 Kit	HGH I-125 Kit

Table 2 Standard Sera

Distributors	Commercial names
Eiken ICL, Tokyo Japan	NMS I II
Hyland, Cal. USA	Q-PAK Thyroid Function Controls A B C
Ortho Diagnostics N.J. USA	Ortho RIA Control Serum I II
DADE, Florida USA	Tri-rac TM Tri-Level Radioassay Controls I II III
DADE, Florida, USA	MONI-TROL I II Chemistry Control
Pharmacia Uppsala, Sweden	Phadebas Reference Serum

competitive protein binding assay 法によるキットで測定した値である。図の上方に各コントロール血清の名称を示し、その下方の I, II あるいは A, B, C などは、コントロール血清の種類を現わしたものである。横軸の番号は各測定キットの種類を示す。たとえば、一番左の図は、栄研 ICL で発売

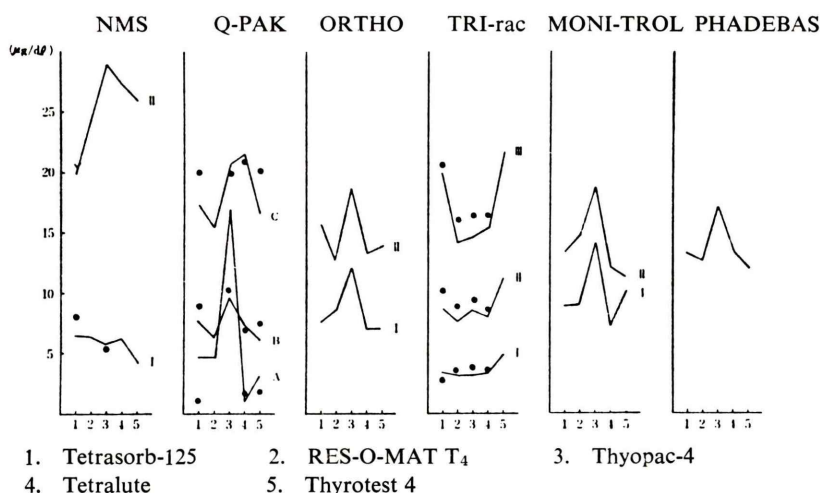
している NMS というコントロール血清の I, II を 1. テトラソルブー125 (ダイナボット), 2. レジマット T₄ (第一 RI), 3. サイオパック 4. (科研化学), 4. テトラリュート (マイルス・三共), 5. サイロテスト 4 (中外製薬) などのキットで測定した値が示してある。また図中の黒丸はコントロール血清の説明書に表示してある値である。同一血清の T₄ 濃度が測定に使用したキットにより非常に異なる場合のあること、また、コントロール血清の種類によってキット間の差が異なることは注目すべきことである。

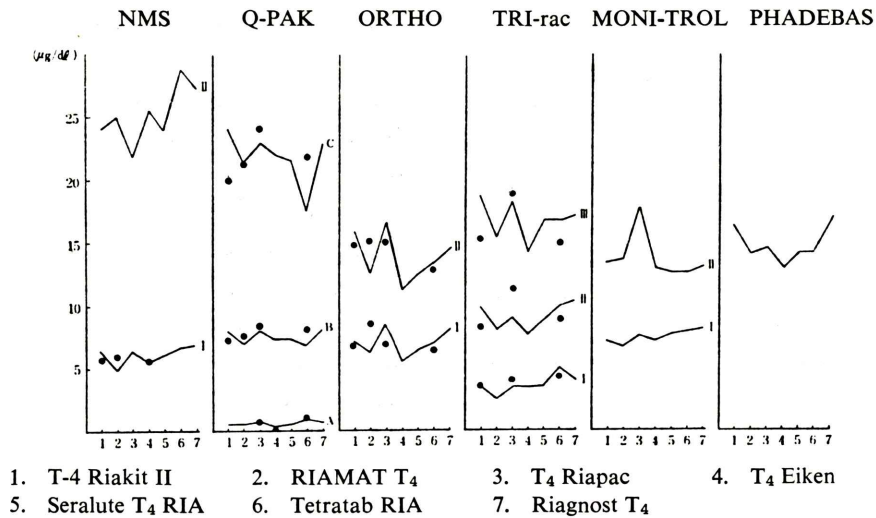
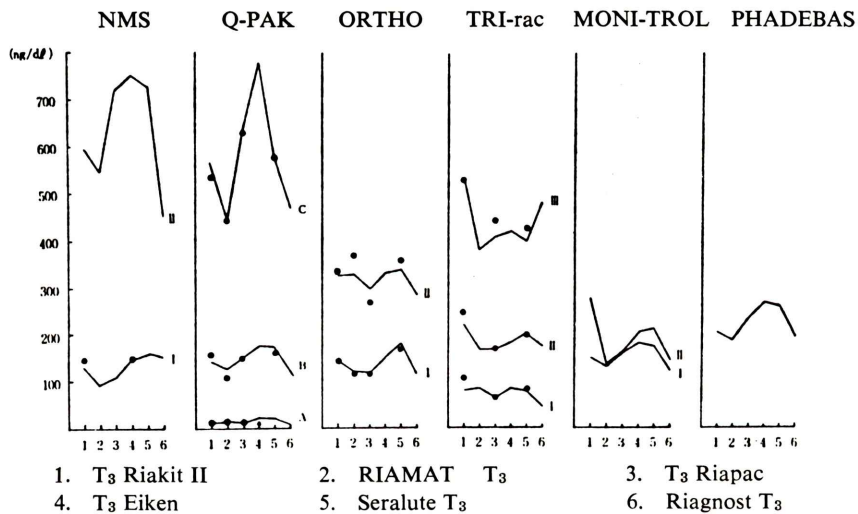
2) T₄-RIA

Fig. 2 は、T₄-RIA の各キットによる各コントロール血清の測定値を示したものである。CPBA 法による測定値よりは変動の程度は少ない感じもするが、キット間の差は明らかに存在し、特に CPBA 法による測定値との差は非常に大きく、極端な例では、CPBA 法で 17 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ と測定されたものが、RIA では 1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 以下の値を示していた。

3) T₃-RIA

Fig. 3 は、各コントロール血清の T₃ 濃度を各種 T₃-RIA キットで測定した値である。正常範囲、あるいは正常範囲以下の場合にはそれほど大きな差は認められないが、高い T₃ 濃度の場合にはキッ

Fig. 1 T₄-CPBA

Fig. 2 T₄-RIAFig. 3 T₃-RIA

ト間の差が非常に大きいことは注意すべきことである。

4) HTSH

Fig. 4 に、各種 TSH 測定キットによる各コントロール血清中の TSH 濃度を示す。キット間の差は TSH 濃度の高低にかかわらず認められ、正常値を $5 \mu\text{U/ml}$ 以下、あるいは $10 \mu\text{U/ml}$ 以下と定義しても、使用するキットにより同じ血清が

正常値になったり異常高値になったりするおそれがある。

5) Insulin

Fig. 5 は、各コントロール血清中の insulin 濃度を 7 種類のキットで測定した値である。前述の甲状腺ホルモンの場合と同じく同一血清中のインスリン濃度の測定値は使用するキットによってかなり大きく変動し、インスリン分泌を数量的に扱

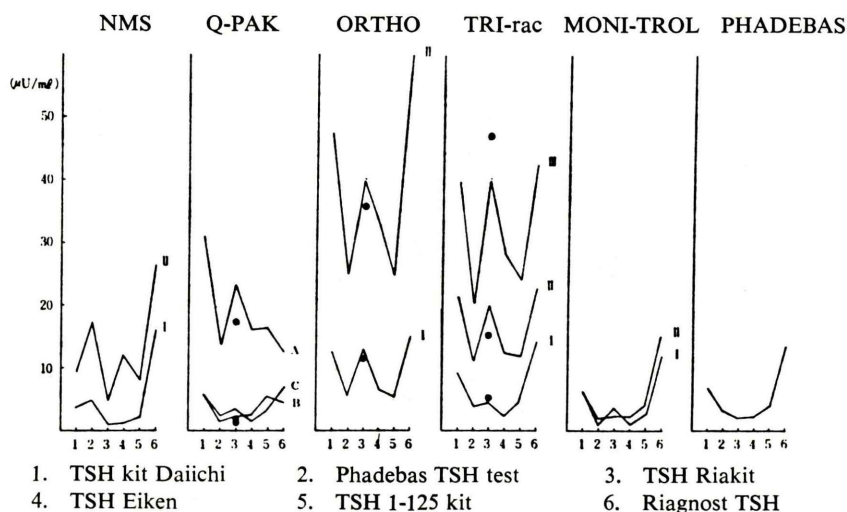


Fig. 4 HTSH

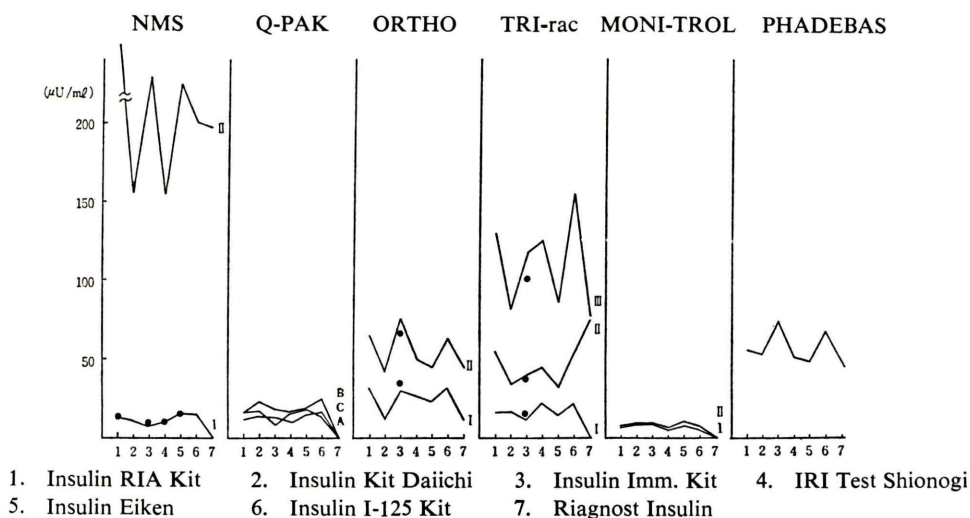


Fig. 5 INSULIN

う場合に気をつけなければいけないところである。

6) HGH

Fig. 6 は、3 種類の HGH 測定用キットでコントロール血清中の HGH 濃度を測定した結果である。キットによる測定値の差に加え、適当な HGH の濃度をもつコントロール血清が発売されていないことは、正確に血中 HGH 濃度を測定する上に大きな問題である。

考 案

第 14 回核医学会で、われわれは、同一サンプルを同一の方法(キット)で、日本の 100 カ所以上の異なった施設で測定した結果の集計について報告し、interlaboratory の variation を少なくするための測定技術の改善について検討した¹⁾。

今回は、市販されている各種ホルモンのキット

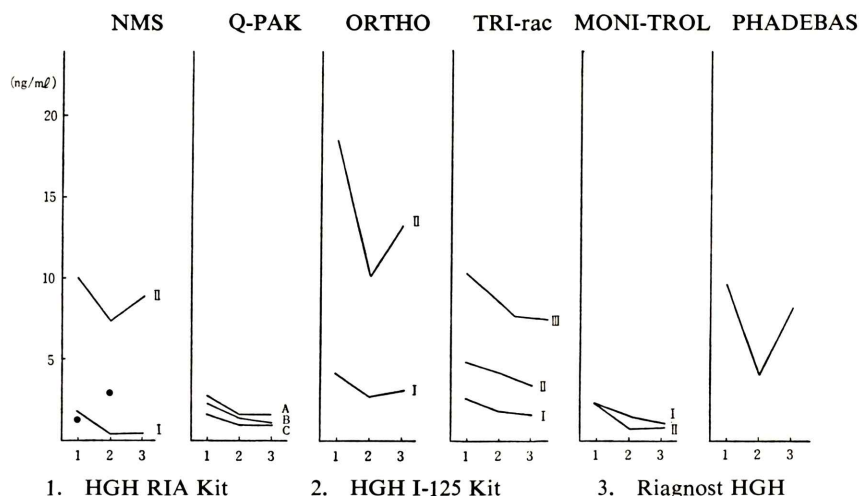


Fig. 6 GHG

による測定値の差, および市販されているコントロール血清の有用性を検討したが, T_4 , T_3 , TSH, Insulin, GHG とともにキットが異なれば, 測定値も大きく異なること, コントロール血清も測定するキットが異なれば表示してある値と大きくかけ離れた値を示す場合のあることが明らかにされたわけである。

本研究で採用したキットやコントロール血清は, いずれも現在認可を受けて市販されているものであり, 今回の調査では測定技術の差を最小にするため, 測定はすべてキットの発売元の会社で責任をもって行なったものである。上記のごとき測定値の差は, 患者の診断, 治療にも重大な影響を及ぼすものであり, 現状改善のために, キットやコントロール血清の製造発売元, 測定者, 測定結果の利用者が共同して真剣に努力しなければならない。

現状改善のための1つの方法は, 完全な標準血清を作製し, すべてのキットの製造者が, キットのスタンダード血清, あるいは抗体, 標識ホルモンなどを改良して, 各自のキットによる標準血清の測定値が表示どおりになるように努力することであろう。しかしながら, 完全な標準血清の作製は必ずしも容易ではない。各種ホルモン濃度の変化する疾患では, ホルモン濃度のみならず, ホルモン以外の血液成分も変化し, このホルモン以外の血

液成分の変化も測定値に大きく影響する場合がある。また純粋なホルモンの作製が困難な場合もあり, さらに標準血清中のホルモン濃度を測定する方法がRIA以外に存在しない場合も少なくないからである。中途半端な標準血清を作製すると, かえって混乱を増加させることにもなりかねない。

もう1つの方法は, ホルモン濃度の測定値は絶対的なものではないことを認識し, したがってキットが異なれば, 同じ血清でも異なった測定値が得られるのはやむを得ないという立場に立って現状を改善することである。そのためには, 各キット別に十分な数の正常人および患者の測定を行ない, わが国における正常範囲, できれば年齢, 性別を含んだ正常範囲を明らかにし, 種々の負荷試験によるホルモンの変動の範囲なども, 各キット別に明記するようにすることである。

市販のコントロール血清についても同様に, 表示されているホルモン濃度は特定のキットで測定した時の値であることを明記し, 決してホルモンの絶対的な値を示しているのではないことを明らかにする必要がある。特に, 今回の調査で示されたように, ある種のコントロール血清は測定キットが異なれば, 機能亢進症と低下症を誤診するほどの大きな差が認められることがある。表示と非常に異なった値の出る可能性のあるキット名など

も注意書きに書き加える位の配慮が望ましい。

またキットの発売元も、市販のコントロール血清について各自十分に検討し、自己のキットに適合するコントロール血清名を説明書に書き加えるか、あるいは自己のキットに適合するコントロール血清を作製してキットとともに供給し、測定者の便に供する位の気持ちが必要ではないかと考えられる。

最後に、測定結果の利用者も、ホルモン測定キット、市販のコントロール血清の現状を良く認識し、測定値がどのような方法で得られたものかを考慮に入れて診断に応用することが肝要である。

本研究にご協力いただいたダイナボット、第一RI、科研化学、マイルス・三共、中外製薬、栄研ICL、ヘキスト、シオノギ、ミドリ十字の各キット販売会社、栄研ICL、日本トラベール、日商メヂサイエンス、国際試薬、シオノギの各コントロール血清の販売会社に深く感謝致します。

なお、本研究の要旨は第17回日本核医学会総会で発表しました。

文 献

- 1) 長滝重信, 内村英正, 池田 斉, 前田美智子, 増山裕子: 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—。核医学 12: 33-41, 1975

附表 本調査の結果を詳しく検討される方々のために附表として実測値を示す。

T ₄ -CPBA (μg/100 ml)													
Kit	NMS		Q-PAK			ORTHO		TRI-rac			MONI-TROL		PHADEBAS
	I	II	A	B	C	I	II	I	II	III	I	II	
Tetrasorb (Dinabot)	6.3	>20.0	4.6	7.6	17.3	7.7	15.6	3.4	8.6	19.8	8.8	13.4	13.3
Resomat T ₄ (Daiichi)	6.4	24.4	4.6	6.3	15.4	8.5	12.4	3.1	7.6	14.2	9.0	14.7	12.7
Thyopac-4 (Kakken)	5.8	29.0	17.1	9.6	20.8	12.2	18.6	3.1	8.5	14.6	14.2	18.8	17.1
Tetralute (Miles)	6.2	27.2	0.9	7.3	21.3	7.0	13.1	3.3	8.0	15.3	7.2	12.0	13.5
Thyrotest (Chugai)	4.3	26.0	3.1	6.1	16.4	7.0	13.8	4.9	11.2	21.7	10.2	11.2	12.1

T ₄ -RIA (μg/100 ml)													
Kit	NMS		Q-PAK			ORTHO		TRI-rac			MONI-TROL		PHADEBAS
	I	II	A	B	C	I	II	I	II	III	I	II	
T-4 RIA kit (Dainabot)	6.4	>24	0.6	8.0	>24	7.2	15.9	3.6	9.9	18.7	7.1	13.5	16.4
RIA mat T ₄ (Daiichi)	4.9	25.0	<1.0	7.0	21.3	6.3	12.5	2.6	8.2	15.5	6.8	13.7	14.2
T ₄ RIA pac (Kakken)	6.5	21.6	0.74	8.1	23.0	8.7	16.7	3.6	9.1	18.4	7.6	17.9	14.6
Thyroxine (T ₄) (Eiken)	5.6	25.5	<1.0	7.4	22.0	5.6	11.3	3.5	7.7	14.4	7.2	13.0	13.0
Seralute-T ₄ RIA (Miles)	6.1	>24.0	0.4	7.3	21.5	6.5	12.6	3.6	8.8	16.9	7.7	12.6	14.2
Tetratab RIA (Chugai)	6.8	28.8	1.1	6.8	17.5	7.0	13.5	5.1	10.0	16.9	7.9	12.7	14.2
RIA gnost T ₄ (Hoechst)	6.9	27.3	0.7	8.6	22.9	8.1	14.6	4.1	10.3	17.3	8.2	13.1	16.8

T₃-RIA (ng/100 ml)

Kit	NMS		Q-PAK			ORTHO		TRI-rac			MONI-TROL		PHADEBAS
	I	II	A	B	C	I	II	I	II	III	I	II	
T-3 RIA kit II (Dainabot)	130	595	15	140	565	139	328	80	220	535	148	344	202
RIA mat T ₃ (Daiichi)	89	548	17	128	450	122	310	86	171	383	128	135	191
T ₃ RIA pac (Kakken)	140	720	13	150	640	120	300	65	170	410	160	160	240
Triiodo thyronin (Eiken)	150	750	<25	178	686	152	332	85	183	423	182	206	271
Seralute T ₃ (Miles)	158	>725	23	176	590	182	341	80	202	401	174	212	262
RIA gnost T ₃ (Hoechst)	149	456	7	122	470	115	285	45	175	482	124	145	197

HTSH (μ U/ml)

Kit	NMS		Q-PAK			ORTHO		TRI-rac			MONI-TROL		PHADEBAS
	I	II	A	B	C	I	II	I	II	III	I	II	
TSH kit (Daiichi)	3.7	9.3	31.0	5.8	5.7	12.8	47.7	9.4	21.5	39.7	6.4	6.0	6.9
PHADEBAS TSH (Shionogi)	5.0	17.2	14.0	1.5	1.8	5.6	24.8	4.1	11.0	20.0	2.0	<1.2	3.2
TSH-RIA kit (Dainabot)	1.0	4.6	23.5	2.3	3.5	13.0	>40.0	4.6	20.2	>40.0	2.4	3.7	2.1
TSH (Eiken)	1.6	12.0	16.0	2.5	1.6	6.6	33.0	2.5	12.5	28.0	2.2	1.0	2.3
TSH-I-125 kit (Midori-Jugi)	2.0	8.0	16.4	5.5	3.6	5.4	24.6	4.9	11.8	24.0	4.2	2.7	3.9
RIA gnost TSH (Hoechst)	16.2	26.4	12.5	4.5	6.6	15.1	60.3	14.4	22.8	42.8	15.3	12.2	13.6

INSULIN (μ U/ml)

Kit	NMS		Q-PAK			ORTHO		TRI-rac			MONI-TROL		PHADEBAS
	I	II	A	B	C	I	II	I	II	III	I	II	
Insulin-RIA kit (Dainabot)	12.6	307	15.9	15.9	11.2	31.9	65.1	16.3	54.9	130	6.2	7.2	55.4
Insulin kit (Daiichi)	10.1	155	17.3	23.0	14.2	26.1	41.7	17.1	34.3	81	8.7	9.2	53.3
Insulin kit (Kakken)	7.0	229	8.0	18.0	13.0	30.0	76.0	12.0	40.0	118	9.0	9.0	74.0
IRI test (Shionogi)	10.3	154	15.4	16.0	9.9	26.4	50.0	22.4	45.5	126	7.3	5.9	51.3
Insulin (Eiken)	15.0	225	18.0	18.0	15.0	23.0	45.0	15.0	33.0	86	11.0	8.0	58.0
Insulin-I-125 kit (Midori-Jugi)	15.5	>200	13.8	24.0	15.9	31.4	63.5	21.0	54.4	156	8.0	6.0	66.7
RIA gnost Insulin (Hoechst)	0	197	0	0	0	12.0	36.0	0	76.0	77	0	0	45.0

Kit	HGH (ng/ml)												
	NMS		Q-PAK			ORTHO		TRI-rac			MONI-TOL		PHADEBAS
	I	II	A	B	C	I	II	I	II	III	I	II	
HGH•RIA kit (Dainabot)	1.8	10.0	2.8	2.3	1.7	4.1	18.5	2.7	4.9	10.4	2.3	2.3	9.7
HGH ¹²⁵ I kit (Midori-Jugi)	0.4	7.4	1.6	1.4	1.0	2.8	10.1	1.9	4.2	7.7	1.4	0.8	4.1
RIA gnost HGH (Hoechst)	0.5	8.8	1.6	1.1	1.0	3.1	13.2	1.7	3.5	7.5	1.2	0.9	8.2

Summary

Evaluation of RIA Kits and Commercial Control Sera

Shigenobu NAGATAKI, Yasunori KANAZAWA, Toshio TSUSHIMA
and Hidemasa UCHIMURA

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Measurements of serum hormone concentrations are very important for the diagnosis of patients with various endocrine disorders. At present, many kinds of assay kits for measuring serum hormone concentrations and many kinds of control sera for standardizing assays are available from commercial sources.

The present study were performed to investigate the variances among various assay kits and among various control sera, using 13 kinds of control sera obtained from 5 commercial sources and 34 kinds of assay kits from 9 commercial sources (12 for T₄, 6 for T₃, 6 for TSH, 7 for insulin and 3 for HGH).

The concentration of a hormone in a control

serum varied greatly according to the RIA-kits employed. The values for a hormone among various RIA-kits varied greatly according to the control serum employed. For example, serum T₄ concentration in a control serum is 17 μ g/100 ml with one assay kit but is 0.5 μ g/100 ml with the other.

The variances among various RIA assay kits and among avrious control sera are so great that it is absolutely necessary to make some efforts to improve the measurements of serum hormone concentrations using the commercial RIA assay kits and commercial control sera.

Key words: RIA kits, Commercial Control Serum, Thyroid Hormones, Insulin, Growth Hormone.