

全自動免疫測定装置 HISCL™-5000 における同一母集団を用いた甲状腺関連3項目の参考基準範囲の設定：TSHのIFCC対応を含めた検討

山本 剛史, 鈴木 妙子

医療法人弘遠会 すずかけグループ すずかけセントラル病院 診療技術部 臨床検査科：静岡県浜松市南区田尻町120-1（〒432-8054）

施設で使用する甲状腺関連項目の基準範囲取得を目的に、健診検体を用いて評価した。全自動免疫測定装置 HISCL™-5000（シスメックス株式会社）を用いて、健診検体 284 検体の TSH, FT3, FT4 を測定し、全 284 検体および TSH 試薬添付文書の基準範囲内である 267 検体について、それぞれ 95% の範囲を求めた基準範囲を算出した。TSH に関しては、従来の測定値と TSH-IFCC 換算値を用いて各基準範囲を算出した。

各条件で算出された基準範囲は、従来の添付文書の範囲と大きくは異なっていなかったが、条件によっては、項目ごとに範囲が広くなる、あるいは狭くなる結果となった。

各検査項目の基準範囲は、母集団の特性や基準個体の設定方法によって異なるため、各施設で採用する基準範囲に関しては、採用する基準範囲の母集団の性質や算出方法をよく理解して運用する必要があると考えられた。

キーワード HISCL, TSH, FT3, FT4, 基準範囲

はじめに

各検査項目の試薬添付文書には参考基準範囲が記載されているものがある。

各参考基準範囲は、その試薬を用いて施設で取得したデータが掲載されている場合が多いが、社内データや、他の試薬で取得した値を掲載している場合もある。各試薬での測定値に差がない項目であれば、他の試薬で取得した値も信頼できるが、多くの免疫血清項目では、上位の標準物質が同じであっても、試薬間に測定値差が存在することはよく知られている^{1~3)}。

また、関連試薬項目では同一の母集団で解析した参考基準範囲を使用しないと、母集団によって参考基準範囲が変動するため、実臨床では使いにくい場合がある。

TSH, FT3, FT4 は甲状腺関連項目として最も

一般的に使用されており、この3項目のバランスや経時変化を見ることも病態把握には非常に重要と考えられている。また、各項目の試薬を1つのメーカーに統一して運用することも、各項目のバランスを見るうえで必要であると考えられている。

最近、TSH に関して日本のみではあるが、IFCC の手法を用いて各社試薬を APTM により補正することでハーモナイゼーションを行う動きがあり、多くの学会でアナウンスが行われている^{4~6)}。各試薬の補正值は様々であるが、補正後の値を用いた参考基準範囲に関してはまだ報告は少なく、臨床側への説明のためにも、同一検体集団でデータを取得することは意義のあることと考えた。

今回は全自動免疫測定装置 HISCL™-5000（シスメックス株式会社：以下、HISCL-5000、シスメックス）における甲状腺関連3項目（TSH、

FT3, FT4) の参考基準範囲の算出を同一の母集団を用いて行った。また、今後の診療に活用できる参考基準範囲の取得を目的に、TSH 測定値を IFCC の補正ありと補正なしの値で算出した。

実験材料および方法

1. 対象

当院の健診対象者のうち、検査終了後の残余検体の使用に同意が得られた残余血清を用いて評価を行った。なお、本研究は、すずかけセントラル病院研究倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 方法

1) 測定装置・試薬

測定装置は HISCL-5000 を用いた。測定試薬は甲状腺刺激ホルモンキット HISCL™ TSH 試薬 (シスメックス: 以下, TSH 試薬), 遊離トリヨードサイロニンキット HISCL™ FT3 試薬 (シスメックス: 以下, FT3 試薬), 遊離サイロキシンキット HISCL™ FT4 試薬 (シスメックス: 以下, FT4 試薬) を用いた。TSH 試薬はディレイド 1 ステップサンドイッチ法を用いた CLEIA 法, FT3 試薬および FT4 試薬は 1 ステップ競合法を測定原理とした試薬である。

2) 基準値範囲の解析方法

TSH 試薬, FT3 試薬, FT4 試薬の測定値が揃っている健診検体 284 検体を母集団として、参考基準範囲を算出した。IFCC 補正值は TSH 試薬測定値に 1.07 をかけて算出した値 (以下, TSH-IFCC

値) を用いた。なお、TSH-IFCC 値は IFCC が推奨している mIU/L を採用しているため、数値は同じであるが単位は変更されている。

また、基準範囲は、母集団全体 (284 検体) に対して 2.5% タイル下限と 97.5% タイル上限として、また TSH 試薬の測定値が添付文書掲載の基準範囲 0.34 ~ 4.22 μ IU/mL を逸脱した検体を除く 267 検体に対しても同様に、2.5% タイル下限と 97.5% タイル上限として算出した。

なお、統計解析には Analyse-it Software, Ltd. の Analyse-it を用いた。

結果

解析結果を表にまとめた (表 1)。また、各項目での測定値分布のヒストグラムを作成した (図 1)。TSH と TSH-IFCC はヒストグラムの形は同じであるため、今回は TSH のヒストグラムのみとした。

1. TSH の基準範囲

284 検体を用いて 95% の範囲としたところ、基準範囲は 0.20 ~ 4.37 μ IU/mL となった。

各測定値を 1.07 で補正した TSH-IFCC 値で 95% 範囲を算出したところ、基準範囲は 0.21 ~ 4.67 mIU/L となった。

267 検体を用いて 95% の範囲としたところ、基準範囲は 0.44 ~ 3.70 μ IU/mL となった。

各測定値を 1.07 で補正した TSH-IFCC 値で 95% 範囲を算出したところ、基準範囲は 0.47 ~ 3.96 mIU/L となった。

表 1. 各条件での参考基準範囲

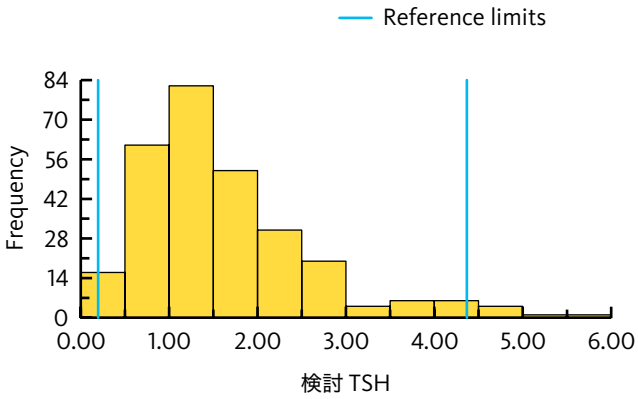
検体数	項目名	参考基準範囲
284	TSH	0.20~4.37 μ IU/mL
	TSH-IFCC	0.21~4.67 mIU/L
	FT3	2.16~3.93 pg/mL
	FT4	0.76~1.38 ng/dL
267	TSH	0.44~3.70 μ IU/mL
	TSH-IFCC	0.47~3.96 mIU/L
	FT3	2.18~3.84 pg/mL
	FT4	0.76~1.37 ng/dL

2. FT3 の基準範囲

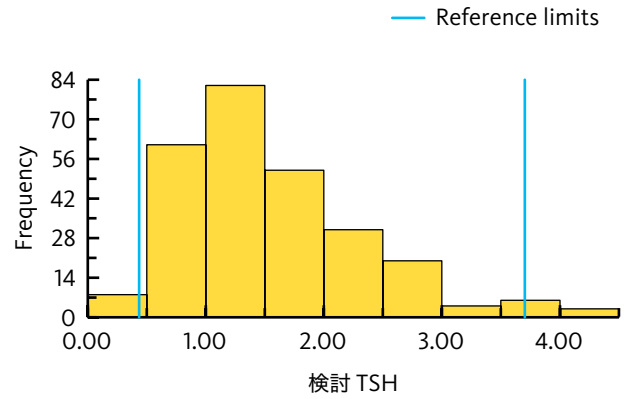
284 検体を用いて 95% の範囲としたところ、基準範囲は 2.16 ~ 3.93 pg/mL となった。

267 検体を用いて 95% の範囲としたところ、基準範囲は 2.18 ~ 3.84 pg/mL となった。

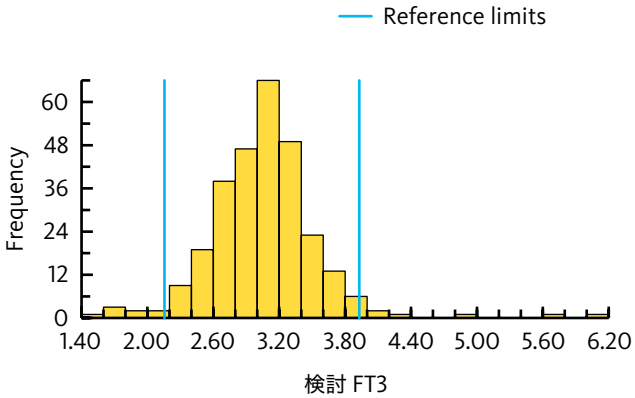
A. TSH, 284 検体



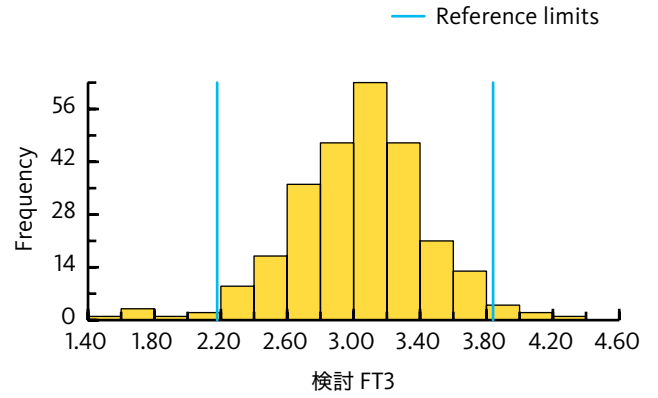
B. TSH, 267 検体



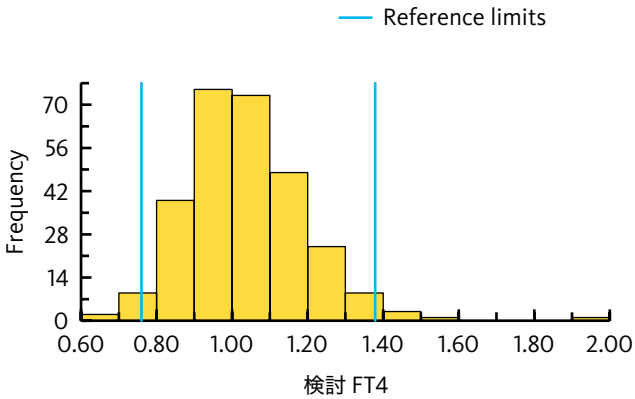
C. FT3, 284 検体



D. FT3, 267 検体



E. FT4, 284 検体



F. FT4, 267 検体

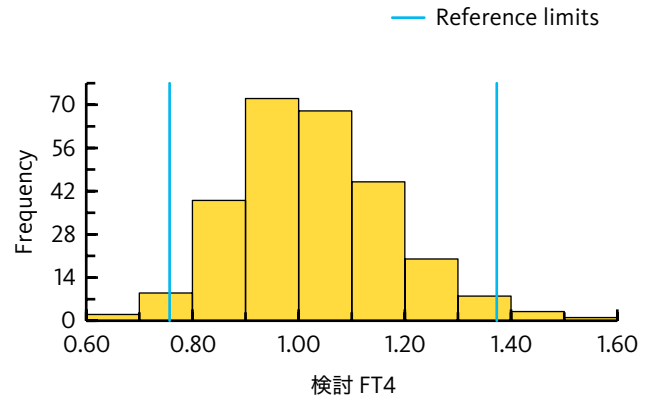


図 1. 各項目での測定値分布

3. FT4の基準範囲

284 検体を用いて 95%の範囲としたところ、基準範囲は 0.76 ~ 1.38 ng/dL となった。

267 検体を用いて 95%の範囲としたところ、基準範囲は 0.76 ~ 1.37 ng/dL となった。

考 察

甲状腺ホルモンおよび関連たんぱく質は、甲状腺疾患の診断、治療効果の判定などに非常に重要な検査項目であり、多くの医師が検査結果を基に患者の診断を行っている。

様々な疾患のガイドラインには、診断や治療効果判定、薬剤投与基準などに検査値が表記されている場合がある。甲状腺疾患に関しても、多くのガイドラインで検査項目と濃度の記載がある。

例えば、一般社団法人 日本甲状腺学会のホームページに掲載されているバセドウ病、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎（急性期）の診断ガイドラインには、検査所見として「TSH 低値（0.1 μ U/mL 以下）」との記載があり、特定の値が掲載されている⁷⁾。また甲状腺機能低下症の診断ガイドラインの中枢性甲状腺機能低下症の項目には、「視床下部性甲状腺機能低下症の一部では TSH が 10 μ U/mL まで逆に高値を示すことがある。」と記載されている⁷⁾。

他にも、小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016 には、「バセドウ病の重症度の判定には、治療前血清 FT4 レベル（参考例：重度 7 ng/dL 以上、中等度 5 ~ 7 ng/dL、軽度 5 ng/dL 未満）（FT4 値は測定キットによりバラツキがあるため、ここに記載した値はひとつの目安である。）との記載があり、キット間差を認めながらも特定の値を記載している⁸⁾。さらにこのガイドラインでは特定の試薬の基準値（FT3 基準値最高値は 5.10 pg/mL、FT4 基準値最高値は 1.67 ng/dL）の記載があり、多くの医師がこの値を基準に診断を行っていることがうかがえる⁸⁾。

こういった事例は世界的に存在しており、甲状腺関連項目の標準化を目指して、IFCC は Standardization of Thyroid Function Tests（以下、C-STFT）を立ち上げ、活動している。その成果として、FT4 は LC-MS で値付けを行った標準品にトレーサブルな

形での標準化、TSH はキットの平均値に合わせこみを行う APTM という手法を用いたハーモナイゼーションを試みている^{9, 10)}。

TSH のハーモナイゼーションは各社キットの平均値に合わせこみを行うため、各キットの誤差は比較的少ないが、FT4 は LC-MS で値付けを行った標準品への標準化となるためキット間の誤差が大きく、また値も SI 単位である pmol/L に変更になることから、なかなか進んでいない。そのような中で、C-STFT に参加されていた獨協医科大学の菱沼先生が中心となり、関連学会との合意の下、日本での APTM による TSH のハーモナイゼーションが国内で実現した。経緯も含め、詳細は一般社団法人 日本臨床検査医学会の標準化委員会のホームページに掲載されている⁴⁾。

今回検討した TSH 試薬は、補正值が 1.07 と発表されている。各社の補正值に関しては、関連学会ホームページの一覧表を参照いただきたい^{4~6)}。

今回は、TSH に関して、標準化対応した値と従来の値での参考基準範囲を求めた。

現在の HISCL 試薬の添付文書に記載されている参考基準範囲は、下記のとおりである。

TSH

参考基準範囲：0.34 ~ 4.22 μ IU/mL：社内データ

参考基準範囲（IFCC）：0.61 ~ 4.23 mIU/L

FT3

参考基準範囲：2.24 ~ 3.94 pg/mL：文献データ

FT4

参考基準範囲：0.77 ~ 1.59 ng/dL：文献データ

TSH 試薬のデータは社内データとしているが、FT3、FT4 の文献に掲載されている参考基準範囲と同じ値であるため、3 項目とも施設での検討データを基にしているものと考えられた¹¹⁾。

この参考基準範囲は甲状腺疾患専門病院で取得したデータであり、検体数は 134 例であった。

実際の全検体の分布範囲ではなく、中央値から ± 1.96 SD の範囲を参考基準範囲としている。

今回の健診検体を用いた基準範囲は、全 284 検体と、TSH 試薬の添付文書の基準範囲内の値を示し

表2. 参考基準範囲の比較

項目名	添付文書	今回の検討結果：284 検体	今回の検討結果：267 検体
TSH	0.34~4.22 μ IU/mL	0.20~4.37 μ IU/mL	0.44~3.70 μ IU/mL
FT3	2.24~3.94 pg/mL	2.16~3.93 pg/mL	2.18~3.84 pg/mL
FT4	0.77~1.59 ng/dL	0.76~1.38 ng/dL	0.76~1.37 ng/dL

た 267 検体の 2 つの母集団を用いて算出した。甲状腺疾患は軽症では自覚症状に乏しく、治療を行っている方は少ないが、その発生頻度は高い。そのため、健診の患者の中にも軽度の甲状腺異常を示す方が存在すると考えるのが一般的で、TSH 異常値を削除した母集団を用いるのはある意味正しいかもしれない。しかし、そういった母集団を用いると基準範囲が狭くなり、日常診療でも簡単に逸脱が発生することになる。基準範囲そのものが、母集団全体の 95% を示すことは、常に 5% は逸脱が発生することになるので、その母集団をあまり狭くしすぎるのも逸脱が増える原因になると考えられる。

基準範囲はあくまでも特定の母集団を特定の条件で規定して、そこから算出されたものであるため、算出の経緯と条件を明確に理解して活用することが常に重要と考えられる。

今回算出した基準値を、各試薬の添付文書記載の基準値と比較した結果を表 2 に示す。

TSH では 267 検体で現在よりかなり狭く、FT3、FT4 では低値はほぼ同じで、高値側が少し狭くなっている。284 検体では TSH は従来より広がるが FT3 は低値側のみ広くなり、FT4 では高値側が少し狭くなる。このように項目間でもその動きは一定ではないため、母集団の選定と解析方法の選択は各基準範囲に関してよく理解しておく必要がある。

また TSH に関しては TSH-IFCC の値としても基準範囲を算出した。各基準範囲は現在の添付文書記載の基準範囲と大きく異なることはなかったが、それでも条件によっては基準範囲が広がる、あるいは狭くなる結果となった。免疫血清検査では標準化が進んでおらず、試薬ごとの参考基準範囲が存在しており、各基準範囲は様々な母集団に対して様々

な除外基準を設けて算出を行っている。日常検査に活用する参考基準範囲は、本来であれば各施設がその要望に応じた母集団、除外基準を決めてデータを取得するのが理想ではあるが、すべての項目で参考基準範囲を取得することは時間、労力を考えるとかなりハードルが高いと考えられる。今回の我々の取得したデータと解析結果が、多くの施設の日常検査に役立つことを期待する。

全自動免疫測定装置 HISCL™-5000：医療機器製造販売届出番号 28BIX10014000011

甲状腺刺激ホルモンキット HISCL™ TSH 試薬：体外診断用医薬品製造販売届出番号 28A2X00030000008

遊離トリヨードサイロキシンキット HISCL™ FT3 試薬：体外診断用医薬品製造販売届出番号 21900AMX01784000

遊離サイロキシンキット HISCL™ FT4 試薬：体外診断用医薬品製造販売承認番号 21900AMX01768000

参考文献

- 1) 斎藤 篤, 岡田 健, 西浦明彦, 他. 免疫血清項目におけるハーモナイゼーションの可能性についての検討 第 1 報. 医学検査. 2018 ; **67** (2) : 189-195.
- 2) 斎藤 篤, 木下敬一郎, 河野 久, 他. 免疫血清項目におけるハーモナイゼーションの可能性についての検討 第 2 報. 医学検査. 2018 ; **67** (2) : 196-203.
- 3) 白井哲也, 南 惣一郎, 賀来敬仁, 他. 新規免疫自動分析装置 Accraseed による TSH, FT4 および FT3 測定試薬の基礎的検討. 医学検査. 2018 ; **67** (4) : 443-450.
- 4) 前川真人, 三井田 孝, 市原清志, 他. 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 値のハーモナイゼーションについて

- 2020・2021 年度 標準化委員会 . 日本臨床検査医学会 .
<https://www.jslm.org/committees/standard/20200130TSH.pdf> (アクセス日:2022 年 5 月 11 日).
- 5) ハーモナイゼーション対応全試薬リスト (2021 年 6 月現在). 新着情報 . 日本甲状腺学会 . https://www.japanthyroid.jp/doctor/img/20210608_tsh.pdf (アクセス日:2022 年 5 月 11 日).
- 6) ハーモナイゼーション対応全試薬リスト (2020 年 12 月現在). お知らせ . 再掲:TSH ハーモナイゼーションの国内実施について . 日本内分泌学会 . http://www.j-endo.jp/uploads/files/news/20201215_TSH.pdf (アクセス日:2022 年 5 月 11 日).
- 7) 医師・医療関係の皆さまのページ . 診断ガイドライン . 日本甲状腺学会 . <http://www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/japanese.html> (アクセス日:2022 年 5 月 11 日).
- 8) 小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016. 診療ガイドライン . 医師・医療関係の皆さまのページ . 日本甲状腺学会 . <https://www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/index.html> (アクセス日:2022 年 5 月 11 日).
- 9) Thienpont LM, Van Uytfanghe K, De Grande LAC, et al. Harmonization of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Measurements Paves the Way for the Adoption of a More Uniform Reference Interval. *Clin Chem.* 2017 ; **63** (7): 1248–1260.
- 10) De Grande LAC, Van Uytfanghe K, Reynders D, et al. Standardization of Free Thyroxine Measurements Allows the Adoption of a More Uniform Reference Interval. *Clin Chem.* 2017 ; **63** (10): 1642–1652.
- 11) 森田新二, 河合岳郎, 池田直子, 他 . 全自動化学発光免疫測定システムによる血中 FT4, FT3, TSH 測定の基礎的および臨床的検討 . 日本臨床検査自動化学会誌 (JJCLA). 2007 ; **32** (5): 843–848.

Setting the Reference Ranges of Three Thyroid Parameters Using the Same Parent Population in the Fully Automated Immunoassay System HISCL™-5000 : Measurement of TSH Values, Including Their Correspondence with IFCC

Takashi YAMAMOTO and Taeko SUZUKI

Clinical Laboratory, Medical Technology Department, Suzukake Central Hospital, medical corporation Kouenkai, 120-1, Tajiri-cho, Minami-ku, Hamamatsu, Shizuoka, 432-8054, Japan

Routine health check samples of individuals were examined to determine reference ranges of thyroid parameters used in medical institutions. TSH, FT3, and FT4 levels in 284 health check samples were measured using the fully automated immunoassay system HISCL™-5000, and the 95% reference ranges of all samples were obtained. Also, the 95% reference range was calculated using 267 samples that excluded samples outside the reference range mentioned in the package insert of the HISCL TSH Assay Kit. For TSH, each reference range was calculated using the conventional measured values and TSH-IFCC harmonized values.

The reference range calculated under the conditions described above was not very different from the range given in the conventional package insert, but the range became wider or narrower for individual parameters depending on the conditions.

As the reference range of each analysis parameter differed depending on the characteristics of the parent population and the method used for deciding the individuals in the reference range, it was considered necessary to understand well the characteristics of the parent population and the method of calculating the reference ranges adopted at each institution.

Key Words

HISCL, TSH, FT3, FT4, Reference Range
