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

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、日本臨床検査医学会標準化委員会において議論して参りましたが、以下の方針が決定されましたので、ご報告いたします。

① IFCC　C-STFT（国際臨床化学連合　甲状腺機能検査標準化委員会）から Phase IV として ClinChem,63(7), 1248-1260(2017)に報告された補正方法を適用して検討した日本人 TSH 基準範囲（RI, reference interval）の結果から、日本国内でも本補正方法でハーモナイゼーションが可能であることが確認されたので、それをそのまま TSH 測定値として利用する。

② IFCC 基準適合検査値(Phase IV)の補正方法を利用して確認された日本人成人(20～60 歳)の基準範囲(RI)は 0.61～4.23 mIU/L である。
注：基準範囲(RI)とは健常人の 95%が入る値であり、健常人でも 5%はこの範囲外の値となる。

③ IFCC 基準適合検査値(Phase IV)補正方法の各キットへの適用は 2021 年 3 月末日までに各メーカーで行なっていただく。具体的には、新試薬を開発する、試薬名変える、試薬から出力されるコードを変える、LIS で制御する、補正係数を添付文書に記載する、案内文を出すなどの対応が考えられる。一番重要な点は、どれが IFCC 基準適合検査値(Phase IV)に準拠した測定値であるか使用者側で判別できるよう各メーカーで対応いただくことである。（例として【TSH_IFCC】【TSH (IFCC)】と表示するなど）

④ 現行キット値と IFCC 基準適合検査値(Phase IV)への補正係数は以下のキットについて公表をご承諾いただいた（各メーカー１キットを基準範囲作成に用いた）。現行キット値に以下の値を乗じると IFCC 基準適合検査値(Phase IV)となる。オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社は IFCC 基準適合検査値(Phase IV)に適合するキットを販売予定で、今回のハーモナイゼーション及び基準範囲検討のキットとして参加した。富士レビオ株式会社は新キットを開発中である。
注：この補正係数は、TSH 値の推奨度を意味するものではありませんのでご注意ください。
この補正係数は、IFCC の TSH ハーモナイゼーションプログラムにおいて臨床パネルのターゲット値を決める際に使用した APTM 値（プログラムで選定した 4 試薬で測定した各 TSH 値の平均値；IFCC 標準値）に換算するための係数です。

IFCC 標準化検討に用いた試薬/装置(APTM10)

製造販売会社名	試薬キット名	装置名	補正係数
アボットジャパン株式会社	アーキテクト･TSH	ARCHITECT　アナライザー　i 2000SR	公開準備中
株式会社LSIメディエンス	ステイシアCLE IA TSH	STACIA®	1.30
オーソ･クリニカル･ダイアグノスティックス株式会社	ビトロス®　TSH新試薬	ビトロス® 5600	新キットにて対応
富士フイルム和光純薬株式会社	アキュラシード TSH	自動化学発光酵素免疫分析装置 Accuraseed®	1.09
シーメンスヘルスケア･ダイアグノスティクス株式会社	ケミルミTSHIIIウルトラ	ケミルミADVIA Centaur XP	1.00
シスメックス株式会社	HISCL TSH 試薬	全自動免疫測定装置HISCL®-5000	1.07
東ソー株式会社	Eテスト「TOSOH」II（TSH）	全自動エンザイムイムノアッセイ装置 A IA-2000	0.92
富士レビオ株式会社	ルミパルス®　TSH-III	ルミパルス®　G1200	公開準備中
ベックマン･コールター株式会社	アクセス TSH 試薬パック	Access2イムノアッセイシステム	公開準備中
ロシュ･ダイアグノスティックス株式会社	エクルーシス試薬 TSH v2	コバス 6000 <601>	0.98

なお、上記以外の測定キット、使用機器の補正係数に関しては各メーカーにお問い合わせ下さい。

提言に至る経緯

日本医師会が毎年施行している臨床検査精度管理調査結果報告書によると、甲状腺刺激ホルモン(TSH)値は測定キット間変動が大きく、最大をあたえるキット値と最小をあたえるキット値は、最大で 1.6 倍程度の差がある。このような状況の中、国際臨床化学連合(IFCC)甲状腺機能検査標準化委員会(C-STFT)では全世界 13 社の試薬メーカーのキット間差を解消する取り組み(Phase IV)を始め、成果を国際学術誌(Clin Chem 2017; 63: 1248-60)に発表した。標準化の手法としては、TSH は基準となる測定法がないため、各試薬メーカーの測定値の平均値にそろえるようにした（ハーモナイゼーション）。

これを受け、IFCC ハーモナイゼーションの有効性と日本人成人の共通基準範囲の設定を目指し検討を行なった。

検討結果

獨協医科大学病院および日高病院でボランティア（20～60 歳）を募り、200 検体を採取した。以下の除外項目を除いた適合検体 120 件を、日本で販売許可を得ている 10 社に送付した。獨協医科大学病院、日高病院倫理委員会承認済み。

除外項目：1. 甲状腺疾患または甲状腺検査値に影響をあたえる重篤な疾患（肝、腎、糖尿、内分泌、他）の既往がない

2. 甲状腺ホルモンに関係のある薬（リチウム、アミオダロン、ステロイド、抗癌薬等）が処方または注射されていない

3. 過去 6 ヶ月以内に造影剤を使った検査を受けていない

4. 頭頸部に放射線治療を受けたことがない

5. 痩せるためのサプリメントを服用していない
（サプリメントの中には甲状腺ホルモンが入っている場合がある）

6. 妊娠あるいは授乳していない

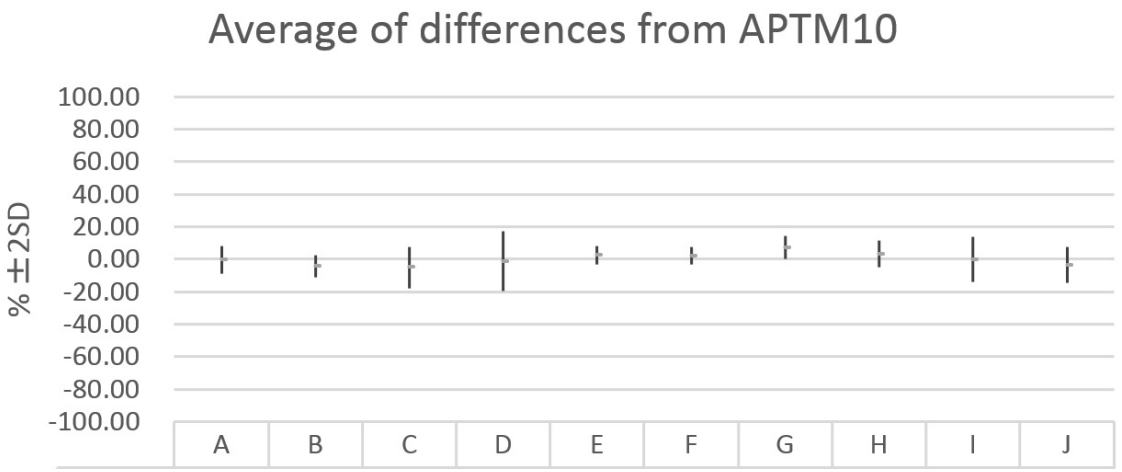
7. 以下の検査値に異常がない
生化学検査：総タンパク、AST、ALT、γ-GT、クレアチニン、血糖値、Na、K、Cl、中性脂肪、総コレステロール
感染症検査： HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体
自己抗体検査：TPO 抗体、サイログロブリン（TG）抗体

各メーカーからは IFCC Phase IV 検討時に使用したキット（補正済み）にて測定された値を報告していただいた。各メーカー（A～J）の測定値と 10 社平均値（APTM10）との差は以下のとおりである。

（A～J の順は上記④の順とは異なります。）

各社(A～J)測定値と APTM10 値(10 社の平均値)との差

	APTM10値との差の平均(%)	SD%
A	-0.34	4.21
B	-4.34	3.37
C	-5.15	6.47
D	-1.25	9.27
E	2.24	2.83
F	2.10	2.74
G	7.29	3.61
H	3.13	4.16
I	-0.18	6.96
J	-3.51	5.51



以上、今回の結果より、平均誤差が -5.15%~+7.29%で、SD が最大メーカーで 9.27%であるので、平均誤差はキットの誤差範囲内ということで、さらなる補正は必要とせず、IFCC 基準適合検査値(Phase IV)の補正方法をそのまま用いる。

日本人基準範囲(RI)

日本人成人(20～60 歳)の基準範囲(RI)は APTM-10 の 2.5%タイル下限と 97.5%タイル上限とし、0.61～4.23 mIU/L とする。

〔注：Clin Chem 2017; 63(7): 1248-1260 の米国人の RI 0.56～4.27 mIU/L とほぼ一致する。〕

TSH Reference Interval Study in Japan

Dr. Akira Hishinuma

Dokkyo Medical University, Mibu, Tochigi, Japan

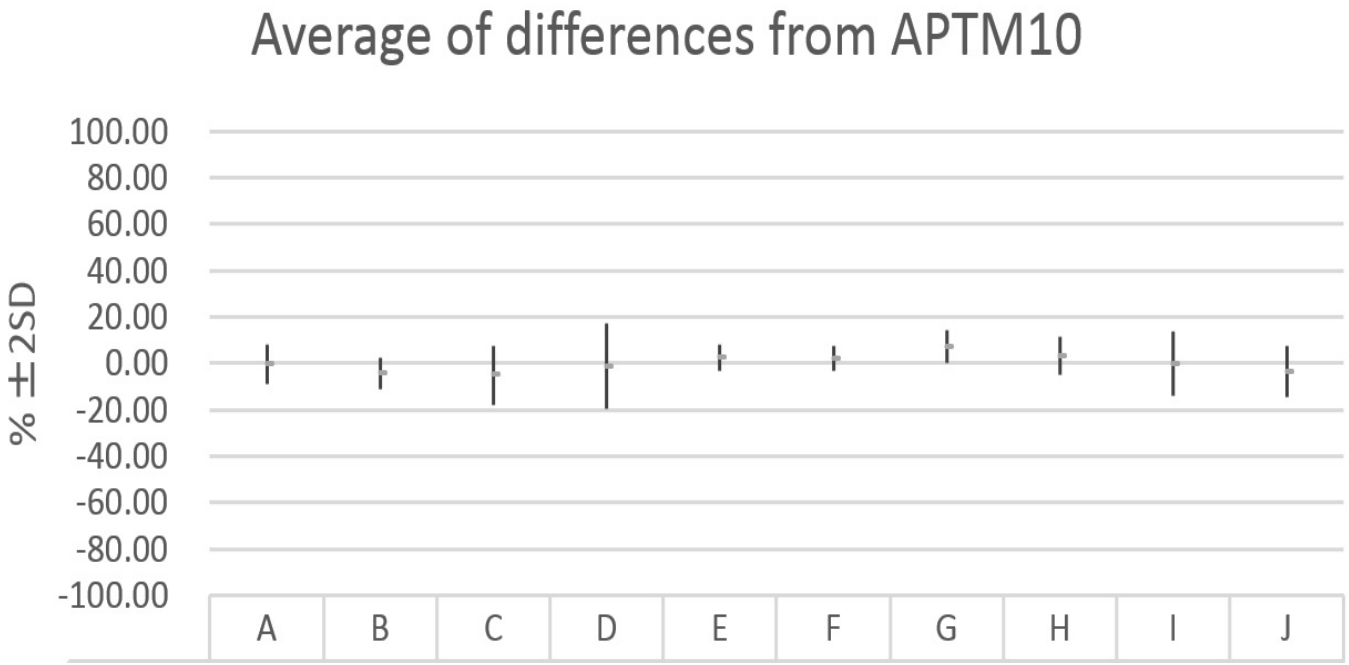
Background

- IFCC C-STFT (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Standardization of Thyroid Function Tests) performed TSH harmonization study (phase IV, Clin Chem 2017;63:1248-60), which enabled 13 IVD manufacturers to report harmonized TSH values to clinicians.
- Japan Thyroid Association, Japan Society of Clinical Chemistry, Japanese Society of Laboratory Medicine, and Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards, represented by Akira Hishinuma, approached Ministry of Health, Labour and Welfare of Japanese government (MHLW) to have TSH measurements harmonized.
- MHLW contacted Japan Association of Clinical Reagents Industries (JACRI).
- JACRI (all IVD companies) agreed to harmonize TSH.
- Committee of Standardization of Japanese Society of Laboratory Medicine planned and conducted the study with 10 IVD manufactures who have sales permission by MHLW.

Study Population

- 120 healthy individuals
  - Ages 20-60, Average BMI 21
  - No thyroid illness or serious disease (i.e. hepatic, renal, diabetes, endocrine, and others) is diagnosed to avoid non-thyroid illness.
  - No medication which affects thyroid function
  - No radiological examination with contrast medium containing iodide or radiation therapy in the neck
  - No OCT drugs for weight loss (Chinese drugs may contain thyroid hormone itself)
  - Not pregnant or lactating
  - Living in Japan
  - Normal values for total protein, AST, ALT, γ-GTP, Cre, Glucose, Na, K, Cl, Triglyceride, Total cholesterol, HBsAg, HCV Ab, HIV, TPO Ab, Tg Ab

	MEAN	SD
A	-0.34	4.21
B	-4.34	3.37
C	-5.15	6.47
D	-1.25	9.27
E	2.24	2.83
F	2.10	2.74
G	7.29	3.61
H	3.13	4.16
I	-0.18	6.96
J	-3.51	5.51



Distribution of reported results by manufacturer

The mean average differences of the IVD manufacturers from APTM10 were from -5.15% to 7.29%, whereas the highest SD of the IVD manufacturers was 9.27%.
Therefore, we judged that the phase IV study of C-STFT is assured
and the re-calibrated values will be used without further adjustment in Japan.

According to the above study, each IVD manufacturer is requested to report the IFCC C-STFT (phase IV) value by the end of March, 2021.
To obtain the phase IV values, the following coefficients should be multiplied to the current kit values which were listed in the phase IV study.
(The order of manufacturers is different from A～J of the previous slide.)

Marketing Authorization Holder in Japan	Assay Name	Instruments/platforms	coefficient
Abbott Japan Co.,Ltd.	ARCHITECT TSH	ARCHITECT i2000SR System	to be released
LSI Medience Corporation	STACIA CLEIA TSH	STACIA®	1.30
Ortho-Clinical Diagnostics	VITROS® TSH New	VITROS® 5600	new kit is planned
FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	Accuraseed TSH	Accuraseed®	1.09
Siemens Healthcare Diagnostics K.K.	TSH3-Ultra	ADVIA Centaur XP	1.00
Sysmex Corporation	HISCLTSH Assay Kit	Automated Immunoassay System HISCL®-5000	1.07
Tosoh Corporation	ST AIA-PACK TSH	AUTOMATED IMMUNOASSAY ANALYZER AIA-2000	0.92
FUJIREBIO Inc.	Lumipulse® G TSH	Lumipulse® G1200	to be released
Beckman Coulter Inc.	Access HYPERsensitive hTSH（Cat. No. 33820）	Access2 Immunoassay System	to be released
Roche Diagnostics K.K.	Elecsys TSH （material number : 08429324190）	cobas e 601 module	0.98

The reference interval (RI) of Japanese adults (20～60 years of age) calculated by APTM10 is <u>0.61～4.23 mIU/L</u>.