



TSH ハーモナイゼーションについて

こ がい たか ひこ ひし ぬま あきら
 小 飼 貴 彦 : 菱 沼 昭
 Takahiko KOGAI Akira HISHINUMA

能低下症（血中 TSH が上昇し、FT4 は基準範囲内）
 と呼ばれる病態となる。

はじめに

血中 TSH（甲状腺刺激ホルモン）濃度検査は、甲状腺機能評価の際にまず行われる検査だが、測定キット間の測定値のばらつきにより、医療機関が変わると、同じ検体でも TSH 検査の結果に無視できない差が生じる可能性がある。TSH ハーモナイゼーションは、このキット間差を最小にするために国際臨床化学連合（IFCC）により提唱された補正法で、すでにその有効性が国内外で確認され¹⁻⁴⁾、2021年4月から国内で運用が開始されている。ここでは、TSH ハーモナイゼーションの経緯と現状について概説し、あわせて、TSH 検査のより適切な利用法について考えてみたい。

I. TSH 検査について

血液中の甲状腺関連ホルモン（TSH, FT4）を測定する甲状腺機能検査は、甲状腺疾患診療で一般的に行われ、甲状腺機能異常の診断確定や治療方針決定に広く利用されている。とくに下垂体から分泌される TSH は、甲状腺からのホルモン（主として T4）の分泌と作用を制御するキーファクターで、甲状腺ホルモンによるネガティブフィードバック機構により分泌が調節されるため、その血中濃度は甲状腺機能を鋭敏に反映する。例えば、甲状腺機能がやや低下した場合、それを補うために下垂体からの TSH の分泌が亢進し、甲状腺からの甲状腺ホルモン分泌量の低下が抑えられるため、潜在性甲状腺機

II. TSH の生理的変動と個人差

甲状腺関連ホルモンの分泌は、一般的に日内変動や体位、自律神経系の影響が少ないとされ、副腎関連ホルモン検査での“早朝・空腹時・安静”のような採血条件が求められていない。しかしながら、TSH 分泌にも生理的変動があり、血中濃度の日内変動の検討では、午後5時ころ最小値 0.9 ± 0.3 mIU/L、午前3時ころ最大値 1.94 ± 0.5 mIU/L と、2倍近い差があることが確認されている⁵⁾。ただし、日中（午前10時から午後4時）の変動は10%程度⁵⁾であり、したがって通常の診療においては、日内変動に留意する必要はないとされる。また、年間の変動については、17人の男性を対象とした試験で、平均で0.75 mIU/Lの個体内変動が認められるが、振れ幅には大きな個人差（最小で0.2 mIU/L、最大で1.6 mIU/L）があり、個人差を意識した診療が求められている^{6,7)}。一方、日本人では季節変動が認められ、血清 TSH は夏に低値となり、冬に高値となる傾向がある⁸⁾。

III. 分子的に多様な TSH

下垂体から分泌される TSH は、分子的には一種類ではなく⁹⁾、しかも甲状腺刺激活性の異なるものが混在¹⁰⁾していることがわかっている。マウスモデルによる検討¹⁰⁾によると、よく知られている下垂

体前葉にストックされ、そこから分泌される TSH (PD-TSH。甲状腺刺激活性が強く負のフィードバックに関与) のほかに、下垂体隆起部にストックされ、甲状腺刺激活性の低い TSH (PT-TSH) が存在し、臨床検査で偽高値の原因となる、IgG と強く結合したマクロ TSH は後者由来であるという。両 TSH は糖鎖パターンが異なり、それぞれ、6 種、8 種 (うち 4 種は共通) の糖鎖の異なる分子が含まれる¹⁰⁾。実際、血清中の TSH と下垂体由来の TSH では、糖鎖パターン (シアル酸の有無など) による抗原性の違い¹¹⁾ から、検査値に解離の出ることが報告されている⁹⁾。

IV. 甲状腺機能検査の標準化は TSH から

TSH 検査は甲状腺機能を最も鋭敏に反映^{12, 13)} するため、甲状腺機能検査の最優先項目として広く行われている¹²⁾。実際、甲状腺疾患診療に関する多くのガイドラインには、診断や治療のための病態識別値として TSH 値を明記しているものが少なからず存在する (表 1)。例えば、バセドウ病¹⁴⁾ や無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎の診断基準¹⁴⁾ に“0.1 mIU/L 以下”が掲げられている他、アメリカ甲状腺学会の指針として、妊娠初期や妊娠希望時の甲状腺機能低下症の治療コントロール目標として“2.5 mIU/L 未満”が明記されている¹⁵⁾。

一方、抗原性の多様性が原因と考えられる、検査試薬の抗体の違いによる結果のばらつきについての報告は、1980 年代の高感度 TSH 検査普及以前から枚挙に暇がない^{16~19)}。国内でも、毎年施行される

日本医師会による精度管理調査で、方法間のばらつきが 13.38 ~ 15.04 % との報告がある²⁰⁾。全国の医療機関から返された集計を見ると、国内で最も使用されている 2 キットについて、中間値の差が 0.5 mIU/L 以上あることがわかる²⁰⁾。

キット間差が大きいと、医療機関の検査室で測定キットが変わった場合や、プライマリドクターから専門医への紹介など、医療機関をまたいで TSH 値の情報がやり取りされる場合に、不適切な対応が取られる可能性がある。また、メタ解析のためのエビデンスを収集するとき、それぞれの研究データの比較や集計を行うことができず、ガイドライン策定の際にも障害となりうる²¹⁾。

V. ハーモナイゼーションとは？

臨床検査の標準化は、一般的に、(1) 測定対象の分子的定義、(2) それに基づく標準物質の作成・供給、(3) 基準測定法の設定、が必要である。しかし、TSH に関しては、上記のような糖鎖パターンの多様性から、厳密な分子的定義を行うことはできず、現在行われている TSH 検査の測定値は、便宜上の“標準物質”としてヒト下垂体から抽出された TSH (WHO IRP80/558, IRP81/565) が利用されている。また、どの測定キットも抗体を利用した免疫測定法を原理としており、測定対象のエピトープの多様性から、基準測定法を規定するのは現実的ではない。このような状況で各社のキット間差を最小にするため、国際臨床化学連合 (IFCC) の甲状腺機能検査標準化委員会 (C-STFT) により提唱された^{22, 23)} のが、全社

表 1 甲状腺疾患診療のガイドラインと TSH 検査

ガイドライン名	策定した学会	TSH	備考
バセドウ病診断ガイドライン	日本甲状腺学会	0.1 mIU/L 以下	診断基準
ATA 妊娠時甲状腺疾患ガイドライン 2017	アメリカ甲状腺学会 (ATA)	2.5 mIU/L 未満	妊娠希望時・妊娠初期のコントロール目標
		3 mIU/L 未満	妊娠中期・後期のコントロール目標
無痛性甲状腺炎の診断ガイドライン	日本甲状腺学会	0.1 mIU/L 以下	診断基準
亜急性甲状腺炎の診断ガイドライン	日本甲状腺学会	0.1 mIU/L 以下	診断基準
甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017	日本甲状腺学会	測定感度以下	診断基準
甲状腺機能低下症の診断ガイドライン	日本甲状腺学会	高値 (原発性)	診断基準
		低値 ~ 正常 (中枢性)	診断基準

表2 APTM 値の算出と補正係数 120 検体を 10 種のキットで測定した場合を示す

	キットA	キットB	...	キットE	キットF	...	キットI	キットJ	全10キットの平均	代表4キットの平均
検体1	0.84	0.75	...	0.85	0.91	...	0.76	0.8	0.79	0.82
検体2	2.48	2.47	...	2.44	2.66	...	2.42	1.92	2.51	2.49
...										
検体120	1.6	1.48	...	1.54	1.687	...	1.4	1.5	1.55	1.53
120検体の平均	1.83	1.7	...	1.79	1.84	...	1.72	1.75	1.8	1.76

APTМ-10 では、全10キットの平均に合わせるように補正する。例：キットAでは、 $1.80/1.83$ を補正係数として測定値に乘じる。一方、APTМ-4では、代表4キット(例えばB, E, F, I)の平均に合わせるように補正する。例：キットAでは、 $1.76/1.83$ を補正係数として測定値に乘じる。

の測定値の平均 (APTМ : all-procedure trimmed mean) を、仮想的に標準法で得られた測定値の平均とみなし、各キットの測定値と APTМ の差が最小になるよう、キットごとに測定値を補正する“ハーモナイゼーション” (表2) である。

VI. IFCC によるハーモナイゼーション法

IFCC C-STFT では、全世界での TSH ハーモナイゼーションを実現するべく、2010 年より、現メーカー法の質の確認 (Phase I)²²⁾、各メーカー内での標準化実現可能性の検証 (Phase II)、病的血清サンプルを用いた検査の質保証の検証 (Phase III)²⁴⁾ を行い、2017 年に Phase IV として、国際的に多く利用されている 14 社のキットに関する APTМ 法の効果について、ドイツ、米国、ベルギー、日本、オーストラリアで採取された 101 検体のハーモナイゼーションパネルおよび 95 検体のフォローアップパネルを利用した検討を発表した¹⁾。それによると、参加した 14 社のキット間差は、9.5% から 4.2% に減少し、さらに、代表 4 キットの APTМ (APTМ-4) に合わせることで、全 14 キットの APTМ (APTМ-14) に合わせるのと同様なハーモナイゼーションが得られることが判明したため、各社のキットを APTМ-4 に合わせるよう補正することが推奨された。また、スクリーニングで甲状腺機能が正常と判断された 120 人の検体をもとに APTМ-4 補正值による基準範囲を 0.56 ~ 4.27 mIU/L と算出している。

VII. 日本における TSH ハーモナイゼーション

IFCC C-STFT の Phase IV には日本で販売を行う

すべてのメーカーが参加し、APTМ の検討のためのパネルに日本人の検体も利用されている。一方、基準範囲の設定のための検体は全てアメリカ人由来で、85% はコーカソイド、BMI の中央値は 29 Kg/m² (20 ~ 49 Kg/m²) であり、一般的な日本の甲状腺診療の患者像とはかけ離れている。そこで、日本臨床検査医学会・標準化委員会では、IFCC が推奨する APTМ-4 によるハーモナイゼーションの日本における有効性の評価と、日本人の基準範囲設定のため、国内 10 社の協力の下、健常者 120 人 (年齢 20 - 60 歳、中央値 38 歳；BMI 16-32 Kg/m²、中央値 22 Kg/m²) のパネル血清を利用した確認試験を行った^{2, 25)}。図 1 に示すとおり、IFCC 補正を行った検査値 (IFCC 基準適合検査値) の分布は、各キットで当該血清パネルの 10 キットの平均 (APTМ-10)

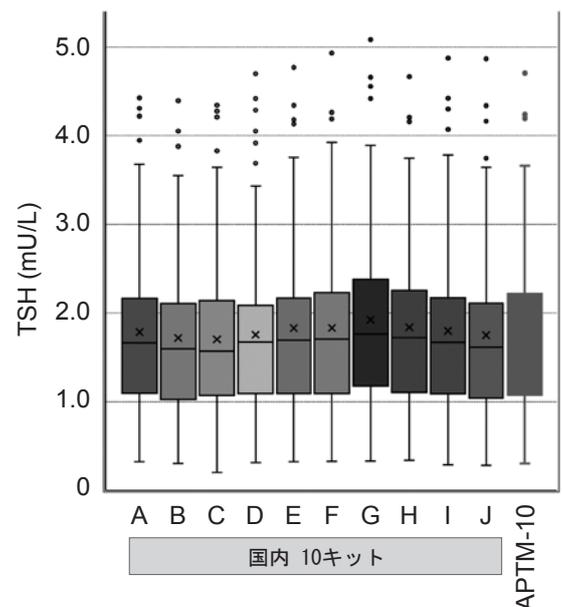


図1 TSH ハーモナイゼーションに参加した国内各キット (A~J) の IFCC 基準適合検査値 (120 検体) の分布 10 キットの測定値の平均 (APTМ-10) をともに示す。

にほぼ一致した。各検体について APTM-10 との誤差を計算したところ、平均で -5.15 ~ 7.29% で、キットごとに増減の差はあるが、すべてのキットで 90% 信頼区間が TSH の臨床検査として推奨される誤差範囲内²⁶⁾となった(図 2)²⁾。APTM-10 に基づく基準範囲(正規分布に補正して 2.5 ~ 97.5 パーセントイル)は 0.61 ~ 4.23 mIU/L (図 3) で、上限値、下限値とも、IFCC が設定したアメリカ人の基準範囲と有意差はなかった。これらの結果から、日本においても、IFCC 基準適合検査値の利用によりホルモン化が実現可能であることが示された。

Ⅷ. 基準範囲について

臨床検査における基準範囲は、健常者から一定の条件で選んだ被験者の測定値の分布中央 95% の区

間と定義される²⁷⁾。日本臨床検査医学会・標準化委員会による TSH ハーモナイゼーション・スタディでは、甲状腺機能との関連が示唆される因子(薬剤や放射線治療歴、肝障害、脂質異常症、妊娠、甲状腺自己抗体など)を除外し、年齢についても、TSH の増加が指摘されている若年者²⁸⁾、高齢者²⁹⁾を除いている²⁾。定義より明らかなように、本来“基準範囲”とは病態と関係のない健常人の多く(95%)が示す値を代表するに過ぎない。つまり、基準範囲は個々の検査値から臨床判断を下す際の参考データであって、臨床判断については、学会などのガイドラインで示された“臨床判断値”や、個人のデータの推移などから総合的に判断されるべきものである²⁷⁾。TSH についても、個人のセットポイントや季節間変動の違いが指摘されており^{6~8)}、定期的な検査フォローアップによる、個人差を考慮した管理が望

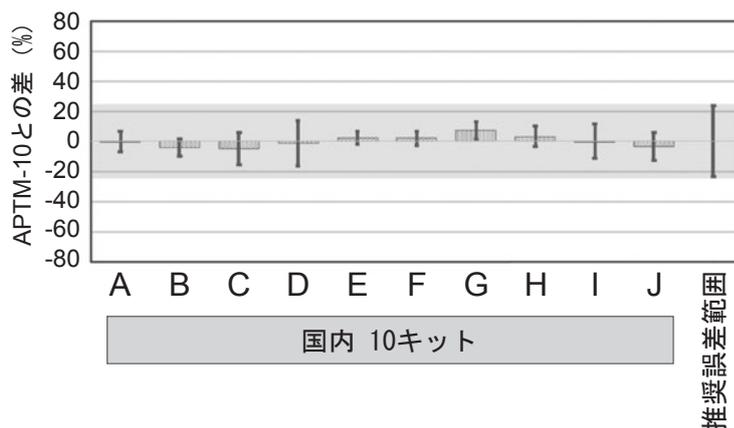


図 2 各キットの測定値の APTM-10 値との差

エラーバーは 90% 信頼区間を示す。すべてのキットで 90% 信頼区間が Westgard QC (www.westgard.com) による推奨誤差範囲内であることがわかる。

日本甲状腺学会雑誌. 2020 ; 11(1): 40-42.

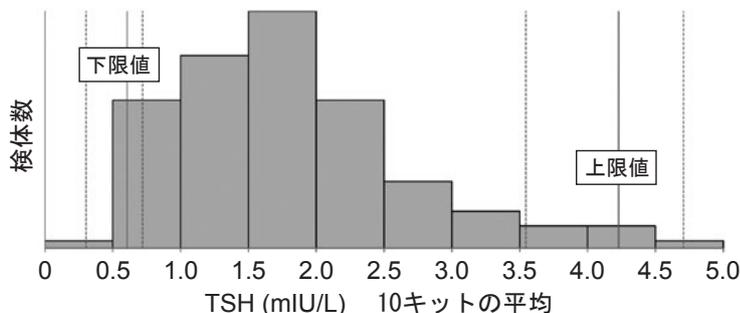


図 3 IFCC 基準適合検査値による TSH 共用基準範囲の設定

上限値・下限値で、実線はそれぞれ 97.5 パーセントイル、2.5 パーセントイル、破線は 95% 信頼区間を示す。

ましい。なお、健常人のTSH値の分布は、検査の特性上、LDLコレステロール値などと同じく、ピークが下限値側に偏っており、したがって上限値側のほうが値のばらつきが大きい(図3)。眼前の患者の測定値がどのあたりにあるのかを考える上で参考になると思われる。

おわりに

当初欧米主導で開始されたTSHハーモナイゼーションだが、2021年9月現在、世界規模でのハーモナイゼーションは、EU諸国の足並みが揃わないなどの理由から遅延している。一方、我が国では2018年2月に関連学会から厚生労働省に要望書を出す形でハーモナイゼーション実現へのプロジェクトが開始され、国内10社がいずれもIFCCのPhase IVに参加していたこともあり、2021年4月には当該キットの補正値を“IFCC”の文言を入れて結果報告(IFCC_TSHなど)する形で世界に先駆け実現に至った。これによって、理論上、日本国内のどのメーカーのキットを使用しても同様の値が得られることとなった。今後、厚生労働省の提唱するビッグデータを利用した医療への応用など、甲状腺診療に関するEvidence-Based Medicineの発展が期待される。また、今回の基準範囲は20～60歳を対象に設定されており、高齢者、未成年者、及び妊婦は含まれていない。今後、関連学会主導でこれらの対象者に関する基準範囲が設定され、対象を限らずEBMを個人の医療に正しく活かせるようになるはずである。

文 献

- 1) Thienpont LM, Van Uytendaele K, De Grande LAC, Reynders D, Das B, Faix JD, 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.
- 2) 日本甲状腺学会. 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. *日本甲状腺学会雑誌*. 2020; **11**(1): 40-42.
- 3) 竹岡啓子, 日高洋, 菱沼昭, 池田勝義, 大久保滋夫, 土屋達行, et al. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)のハーモナイゼーション. *臨床病理*. 2016; **64**(4): 375-379.
- 4) 小飼貴彦, 菱沼昭. シリーズ[ちょっとした疑問] TSHハーモナイゼーションの補足説明. *日本甲状腺学会雑誌*. 2020; **11**(2): 40-42.
- 5) Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem*. 1996; **42**(1): 135-139.
- 6) Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid*. 2003; **13**(11): 1069-1078.
- 7) Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; **87**(3): 1068-1072.
- 8) Yoshihara A, Yoshimura NJ, Watanabe N, Iwaku K, Kuniie Y, Ohye H, et al. Seasonal changes in serum thyrotropin concentrations observed from big data obtained during six consecutive years from 2010 to 2015 at a single hospital in Japan. *Thyroid* 2018; **28**(4): 429-436.
- 9) Donadio S, Pascual A, Thijssen JH, Ronin C. Feasibility study of new calibrators for thyroid-stimulating hormone (TSH) immunoprocures based on remodeling of recombinant TSH to mimic glycoforms circulating in patients with thyroid disorders. *Clin Chem*. 2006; **52**(2): 286-297.
- 10) Ikegami K, Liao XH, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, et al. Tissue-specific posttranslational modification allows functional targeting of thyrotropin. *Cell Rep*. 2014; **9**(3): 801-810.
- 11) Donadio S, Morelle W, Pascual A, Romi-Lebrun R, Michalski JC, Ronin C. Both core and terminal glycosylation alter epitope expression in thyrotropin and introduce discordances in hormone measurements. *Clin Chem Lab Med*. 2005; **43**(5): 519-530.
- 12) Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet*. 2001; **357**(9256): 619-624.
- 13) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003; **13**(1): 3-126.
- 14) 甲状腺疾患診断ガイドライン作成ワーキンググループ. 甲状腺疾患診断ガイドライン2021. <http://www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/japanese.html>: 日本甲状腺学会; 2021.
- 15) Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; **27**(3): 315-389.
- 16) Wood WG, Waller D, Hantke U. An evaluation of six solid-phase thyrotropin (TSH) kits. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1985; **23**(8): 461-471.
- 17) Carayon P, Martino E, Bartalena L, Grasso L, Mammoli C, Costagliola S, et al. Clinical usefulness and limitations of serum thyrotropin measurement by 'ultrasensitive' methods. Comparisons of five kits. *Horm Res*. 1987; **26**(1-4): 105-117.
- 18) Rasmussen AK, Hilsted L, Perrild H, Christiansen E,

- Siersbaek-Nielsen K, Feldt-Rasmussen U. Discrepancies between thyrotropin (TSH) measurement by four sensitive immunometric assays. *Clin Chim Acta*. 1997; **259**(1-2): 117-128.
- 19) Rawlins ML, Roberts WL. Performance characteristics of six third-generation assays for thyroid-stimulating hormone. *Clin Chem*. 2004; **50**(12): 2338-2344.
- 20) 日本医師会. 平成31年度 臨床検査精度管理調査 報告書. <https://www.jmaqc.jp/2019>.
- 21) Beckett G, MacKenzie F. Thyroid guidelines - are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? *Ann Clin Biochem*. 2007; **44**(Pt 3): 203-208.
- 22) Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 1: thyroid-stimulating hormone. *Clin Chem*. 2010; **56**(6): 902-911.
- 23) Van Houcke SK, Van Aelst S, Van Uytvanghe K, Thienpont LM. Harmonization of immunoassays to the all-procedure trimmed mean - proof of concept by use of data from the insulin standardization project. *Clin Chem Lab Med*. 2013; **51**(5): e103-105.
- 24) Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Van Houcke S, Das B, Faix JD, MacKenzie F, et al. A Progress Report of the IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests. *Eur Thyroid J*. 2014; **3**(2): 109-116.
- 25) 菱沼昭. TSHのハーモナイゼーション. *日本臨床検査医学会誌*. 2021; **69**(7): 522-523.
- 26) Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999; **59**(7): 491-500.
- 27) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会. 基準範囲・臨床判断値. 臨床検査のガイドライン JSLM2018: 日本臨床検査医学会; 2018.
- 28) 吉村弘. TSHの年齢別基準値. *日本甲状腺学会雑誌*. 2014; **5**(1): 14-19.
- 29) Chen J, Zhou W, Pan F, Cui W, Li M, Hu Y. Age-related change in thyroid-stimulating hormone: a cross-sectional study in healthy euthyroid population. *Endocr J*. 2018; **65**(11): 1075-1082.