資 料

第3回ラジオアイソトープインビトロ検査
全国コントロールサーベイ (1980年)[†](社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会 *in vitro* test 専門委員会^{††}

113 東京都文京区本駒込2-28-45

Key Words: control survey, radioimmunoassay, insulin, thyroxine, thyroid stimulating hormone, cortisol, gastrin, digoxin, immunoglobulin E, β_2 -microglobulin

1. ま え が き

日本アイソトープ協会の「核医学利用統計 (昭和55年度)」によれば、全国で RI インビトロ検査を行っている施設の数 は 1,019 施設であり、1 年間に全国で推定 3,000 万チューブ余の RI インビトロ検査が行われている計算になる。この数は、第1回のサーベイが行われた1978年から本年に向かって、しだいに増加している (1978年2,400万チューブ、1979年2,800万チューブ)。

また、キットの内容も、当初のホルモンから、IgE や β_2 -マイクログロブリンなど血清の正常構成成分のみならず、ジゴキシン、抗てんかん薬等の薬剤の血中濃度の測定にまで及んできている。これらの測定は、ほとんどがキットによって行われ、キット相互間にも種々な性質の差のあることが予測されたが、従来客観的な問題としてこれを把握することには種々の困難があった。この困難は、ラジオイムノアッセイ (RIA) に伴う全情報量を獲得して適切なデータ処理理論により処理することにより、十分克服することが可能であると思われる。現在最も望ましいRIAの結果処理の方法は、適切なデータ処理理論と回帰モデルを使用したコンピュータプログラムを用いて、処理を行うことである。このような方法が行えれば、①客観的な標準曲線を作成することが可能となり、②標準曲線からの読み取りミスがなくなり、かつ測定値を信頼限界とともに表すことができ、一つの読み取られた値がどの程度の信頼性を有するか、客観的に把握できることになる。さらに、標準曲線の作成過程は Scatchard plot 作成過程そのものでもあるので、Scatchard plot から用いられた抗体の affinity, capacity に関する情報も得ることができる。このように、一つの標準曲線から値を読み取る操作は非常に多くの情報を秘めているが、実際の読み取りにあたってはこれらの情報のうち、測定値のみが読み取られ、その他の情報はほとんど捨て去られているのが現状である。

今回、われわれは、RIA に対するデータ処理理論と回帰モデルを使用したコンピュータプログラムとして、Rodbard らの開発した Faden & Rodbard, Radioimmunoassay data processing (1975) を入手することができたので、これを用いて RIA の種々の側面につき検討を行うことにした。

[†] The 3rd Quality Control Survey for Radioisotope *in vitro* Tests in Japan, 1980. Subcommittee for Radioisotope *in vitro* Test, Medical and Pharmaceutical Committee: Japan Radioisotope Association, 28-45, Honkomagome 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113

^{††} (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会 *in vitro* test 専門委員会

委員長	入江 実	東邦大学医学部
副委員長	*紫芝 良昌	虎の門病院
委員	飯野 史郎	昭和大学藤が丘病院
	城戸 靖雅	(財)蓄産生物科学安全研究所
	木下 文雄	東京都立大久保病院
	滝野 博	放射性医薬品協会
	出村 博	東京女子医科大学
	茂手木皓喜	東京都立駒込病院
	矢内原 昇	静岡薬科大学
	山田 英夫	東京都養育院付属病院

オブザーバー

赤石 清美	スペシャルレファレンス ラボラトリー
大沢 劉三郎	栄研イムノケミカル研究 所
佐藤 誠也	北里パイオケミカル・ラ ボラトリーズ

(*執筆者)

このプログラムは世界で最も完備した RIA のデータ処理プログラムであると考えられている。その特徴は、回帰モデルの設定にあたって精密さによる重みづけが行われていることであり、このことによって読み取られたデータの信頼限界を計算し得るプログラムであることである。RIA に関するすべてのデータをインプットし、かつ、カウントに関する誤差はカウント値の平方根に比例するとして計算されている。そして、このプログラムを用いて解析を行うために、各施設から試料の読み取り値のみならず、標準曲線を作成するための全資料を提供していただいた。これらの処理による結果をここに総覧するとともに、とくに問題のある測定に対してはコンピュータのアウトプットから得られる情報をユーザーに提供して、問題点の把握と改善をはかることも計画された。これらの成績は各測定項目ごとに集計され、さらに各キット別に集計された。その結果、キットに関する問題点が十分に抽出できたと考えられる。今後、これらの問題点に関してどのように対応するかがわれわれに課された課題である。

2. 測定対象項目および参加施設

第1回サーベイ(1978年)においては5項目(T_4 , インスリン, α -フェトプロテイン, T_3 , TSH), 第2回サーベイ(1979年)においては6項目(T_4 , T_3 , TSH, インスリン, CEA, GH)をそれぞれ測定対象項目としたが、今回のサーベイについては初回から継続しているインスリン, T_4 , TSH のほか新規にコルチゾール, ガストリン, ジゴキシン, IgE, β_2 -マイクログロブリン

ンの合計8項目を対象として取り扱った。

参加施設については国公立大学附属病院11, 私立大学附属病院20, 国公立病院 56, 民間病院 107, 臨床検査所45, キットメーカー関係10の合計 249 施設が参加した。

3. 方 法

サーベイを施行するにあたって試料中の濃度を決定する必要がある。試料中の濃度の決定は非常に大切な問題で、もし標準曲線の端にくるような濃度を選ぶとどのようなアッセイを行っても十分精密な結果が得られない。したがって、キットの持つ特性、また測定技術による種々の問題点がばかされてしまう恐れがある。

そこで試料に関しては、キットの標準曲線の最も精密な部分(バラツキの少ない部分)において測定されるよう濃度が設定されねばならない。今回施行した各測定項目につき、国内で入手できるキットを検討し、

表1 サンプル濃度の設定

検 査 項 目	高濃度(A)	低濃度(B)
インスリン	50 μ U/ml	15 μ U/ml
T_4	10.0 μ g/dl	3.0 μ g/dl
TSH	20 μ U/ml	10 μ U/ml
コルチゾール	15.0 μ g/dl	5.0 μ g/dl
ガストリン	150 pg/ml	50 pg/ml
ジゴキシン	2.5 ng/ml	1.0 ng/ml
IgE	600 U/ml	200 U/ml
β_2 -マイクログロブリン	10 μ g/ml	5 μ g/ml

表2 サンプル中の血清タンパク組成

項 目 血清の種類	総タン パク量 g/dl	タンパク量					A/G 比	タンパク分画					pH	
		アルブ ミン mg/ml	α_1 - グロブ リン mg/ml	α_2 - グロブ リン mg/ml	β - グロブ リン mg/ml	γ - グロブ リン mg/ml		アルブ ミン %	α_1 - グロブ リン %	α_2 - グロブ リン %	β - グロブ リン %	γ - グロブ リン %		
健康人血清 (5人プール)	8.4	50	2	9	9	14	1.5	60.1	2.4	10.2	10.6	16.7	8.3	
インスリン, T ₄ , TSH, コルチゾー ル用	サンプル A	8.3	53	2	8	6	14	1.8	64.3	2.8	9.2	6.7	17.0	8.7
	サンプル B	7.9	51	2	6	6	13	1.8	64.6	2.9	7.9	8.1	16.6	8.7
ガストリン, ジゴキシン, IgE, β_2 -マ イクログロ ブリン用	サンプル A	8.1	52	3	8	6	13	1.8	63.7	3.1	9.3	7.3	16.6	8.6
	サンプル B	8.3	54	2	8	5	14	1.8	64.6	2.8	9.3	6.5	16.7	8.6

その標準曲線を前述のごとくコンピュータでデータ処理し、標準曲線の特性を集計した。その結果、表1に示したようなサンプル濃度であればほとんどすべてのキットにおいて標準曲線のバラツキの少ない部分で測定され得ることが明らかとなったので、これに基づいて血清を調製した。また血清中のタンパク質はRIAに大きな影響を及ぼすので、とくに試料中の血清タンパク組成および濃度に関して表2に示したごとく、正常血清とはほぼ同様であるように調製した。これら試料の調製は、栄研ICLにおいて基材としてカナダBio Ria製の血清を用いて行われ、凍結乾燥して発送された。サンプルは、蒸留水で溶解した後は、凍結融解をくり返すことによる変質を防ぐために、溶解直後に測定を開始するか、あらかじめ必要に応じて小分けして凍結保存しておくことが望まれた。これらの取り扱いに関しては各施設に詳細なインストラクションが配布され、そのインストラクションに従う限りにおいては測定値に大きな混乱がないことが期待された。各ユーザーからは読み取り値のほか、標準曲線の作成に必要な全データを提供していただいた。中には、たとえばtotal countの記載がないもの、non-specific countの記載がないものなどが見受けられたが、これらに関しては同一キットによる測定値で値の近いものの数値で補完を行った。この補完による値が多少動揺してもコンピュータアウトプットにはほとんど影響のないことを前もって確かめた。これらの補完が完了した後、一つ一つのデータを大型コンピュータACOS 400にインプットし、これにより処理した。アウトプットに関しては、その情報の一部を結果の項の諸表にまとめた。これ以外にとくに測定上問題があると判断された場合には、その問題点と改善の方法につき、各ユーザーに情報の提供を予定している。

成績を集計するにあたっては、各ユーザーの読み取り値のほか、コンピュータのアウトプットから読み取られた値を使用した*。また、コンピュータの読み取り値には読み取りのさいの誤差がC.V.の形で得られてくるので、このC.V.に関しても集計した**。さらに、精度の高い読み取り値(C.V.の小さいもの)と精度の

低い読み取り値(C.V.の大きいもの)がまったく一樣に集計されると読み取り精度の面から見れば不公平を生ずることになるので、これを是正するために $1/C.V.$ を精度に関するweighting factorとして取り扱い、weighted meanを計算した。すなわち、weighting factor(f)= $1/C.V.$ をその読み取り値にかけあわせ、 f に相当する回数の測定が行われたと仮定して計算処理したものである。

たとえば測定値AがC.V. 3%で測定されたとすると $1/C.V.=33$ がweighting factorでAの測定値が33回得られたとして集計を行うものである。Weighted meanに関してもその他の値と同様に集計を行った。

4. 成績

4.1 インスリン

表3にインスリンの測定結果(各施設読み取り値)をキット別にまとめる。表3を検討すると、まずキットによって測定値が異なることが分かる*。Weighted meanについて検討すると、aキットはc, d, b, e, fに比べてAサンプルを有意に高く測定する。またfキットはa, c, d, b, eに比べてBサンプルを有意に高く測定する。eキットはa, d, fに比べてBサンプルを有意に低く測定するなどの問題があることが分かる。これらの中で最も大きいのは、aキットによるAサンプルの値がc, d, b, e, fに比較して平均37%も高い値を得ていることである。その他fキットはBサンプルに関して平均78%も高い値を得ていることも問題となるであろう。これら測定値のズレについては各キットが同じスタンダードを用いているわけではないので、こ

* インスリンのAサンプルに関してはダイナボット社のキットが他のいずれの社のキットよりも高い値を測定した。これはユーザーの読み取り値のみでなく、コンピュータ読み取り値でも同様の結果であった。この原因については、ダイナボット社はインスリンのキットに関して一番早く市販を可能にした会社であり、最初のキットが製造された時点においてWHOのReference Standardはまだできていなかった。その後WHOのReference Standardが作られたが、ダイナボット社としては最初のキットからロットによる検体の測定値のズレをおこすことがないようにとの配慮から、最初からの測定値に同一性が維持できるようにキットを調整しているとのことである。したがって同一のキットを使用した施設間あるいは同一キットによる異なる時点での測定値の比較には便利であろうが、他のキットとの比較には不便が残る点が今後の課題であろう。

* 成績の項に示すごとくA, Bの読み取り値およびweighted meanの分散は正規分布に従うことが明らかなので、差の検定にあたってはstudentのt検定を用いた。

**成績の項に示すC.V._A, C.V._Bの分布に関してはポアソン分布を示すので値は逆正弦変換を行ったうえで統計的に処理した。

表3 インスリンキット別成績比較表

{各項目とも mean $\pm$ S.D., 単位: μ U/ml/
注 {下段()内は製造または販売元のデータ

キ ャ ッ ト 名 称	測定数	各 施 設 読 取 値				Computer output				Analysis	
		A $\pm$ S.D.	B $\pm$ S.D.	A $\pm$ S.D.	C.V.(%)	B $\pm$ S.D.	C.V.(%)	最小検出量	A (Weighted mean)	B (Weighted mean)	
インシュリンリアキット a ーダイナボット	110	66.5 $\pm$ 6.7 (62.3)	17.1 $\pm$ 3.0 (16.8)	67.6 $\pm$ 7.0 (59.9)	5.82 $\pm$ 2.59 (5)	17.6 $\pm$ 3.1 (16.9)	8.87 $\pm$ 4.09 (8)	2.7 $\pm$ 1.4 (3.05)	67.2 $\pm$ 6.3	17.6 $\pm$ 2.9	
IRI テストシオノゾ c ーファルマシア (塩野義)	43	43.0 $\pm$ 8.5 (44.1)	15.1 $\pm$ 5.9 (15.0)	42.2 $\pm$ 8.2 (43.7)	9.37 $\pm$ 4.01 (8)	14.8 $\pm$ 5.9 (16.3)	18.2 $\pm$ 19.1 (12)	3.4 $\pm$ 1.9 (2.98)	42.2 $\pm$ 6.2	16.3 $\pm$ 6.2	
インスリン “栄研” d ー栄研 ICL	34	52.7 $\pm$ 5.2 (52.9)	16.3 $\pm$ 2.3 (16.3)	52.8 $\pm$ 5.5 (55)	6.06 $\pm$ 2.45 (3)	16.3 $\pm$ 2.5 (16.6)	10.6 $\pm$ 4.39 (6)	3.4 $\pm$ 1.3 (2.13)	53.3 $\pm$ 5.4	16.7 $\pm$ 2.5	
インシュリンキット「第一」 b ーファルマシア (第一 RI)	23	41.0 $\pm$ 5.6 (39.3)	14.6 $\pm$ 3.7 (18.2)	40.9 $\pm$ 5.7 (41.1)	8.82 $\pm$ 4.39 (5)	14.7 $\pm$ 3.6 (18.7)	13.7 $\pm$ 7.79 (6)	2.8 $\pm$ 1.5 (1.31)	41.4 $\pm$ 5.1	15.1 $\pm$ 3.6	
インシュリンイムノアッセイ e キット ーRCC (科研化学)	5	41.1 $\pm$ 2.4 (40.5)	12.0 $\pm$ 1.0 (11.5)	43.0 $\pm$ 1.9 (43.9)	11.2 $\pm$ 2.99 (9)	11.0 $\pm$ 2.3 (10.1)	26.4 $\pm$ 7.17 (20)	4.5 $\pm$ 1.1 (4.11)	43.0 $\pm$ 1.6	11.3 $\pm$ 2.2	
インシュリン I-125キット f ーCIS (ミドリ十字)	3	57.3 $\pm$ 11.9 (70.0)	26.2 $\pm$ 5.4 (30.8)	58.5 $\pm$ 7.9 (67.6)	6.66 $\pm$ 4.50 (4)	26.6 $\pm$ 3.0 (28.9)	7.67 $\pm$ 5.25 (5)	1.31 $\pm$ 0.46 (1.31)	59.6 $\pm$ 6.3	27.7 $\pm$ 1.7	
k ₁ 自家製 (1)	1	44.7	12.3	44.7	4	12.5	6	1.06			
k ₂ 自家製 (2)	1	61.3	19.0	60.7	7	21.3	9	4.68			
k ₃ 自家製 (3)	1	65.5	17.5	70.7	7	17.9	12	4.75			
Statistical analysis*		a vs c, p < 0.001 d, p < 0.001 b, p < 0.001 e, p < 0.001 f, p < 0.05	f vs a, p < 0.001 c, p < 0.001 d, p < 0.001 b, p < 0.001 e, p < 0.05	a vs c, p < 0.001 d, p < 0.001 b, p < 0.001 e, p < 0.001 f, p < 0.05	a vs c, p < 0.001 e, p < 0.01 b, p < 0.001	f vs a, p < 0.001 c, p < 0.001 d, p < 0.01 b, p < 0.001 e, p < 0.05	a vs c, p < 0.001 b, p < 0.001 e, p < 0.001		a vs c, p < 0.001 d, p < 0.001 b, p < 0.001 e, p < 0.001 f, p < 0.05	f vs a, p < 0.001 c, p < 0.001 d, p < 0.001 b, p < 0.001 e, p < 0.05	

*Sample Aに關し a キットは c, d, b, e, f キットに比べて有意に高い値を示す。

Sample Bに關し f キットは a, c, d, b, e キットに比べて有意に高い値を示す。

Sample Cに關し e キットは a, d, f に比べて有意に低い値を示す。

c, b, e キットは a キットに比較して C.V._B が有意に大きい。

のように差のあることは明らかであってもいかなる値が正しいかということになると、どれが正しいともいえないというのが現状である。この点が是正されるためには、用いられるキットについて同じ標準物質が使われるなどの改善策が望まれるであろう。

つぎに、読み取り値の C.V. についてみると、c, b, e キットは a キットに比較して B サンプルの読み取り誤差が有意に大きいことが分かる。読み取り誤差の大きいキットについては、これが標準曲線の fitting の問題である可能性はないかどうかを実際にコンピュータアウトプットに基づいて検討したが、fit の問題によるものではない。また、ユーザーの読み取り誤差とメーカーの読み取り誤差とを比較してみると有意な差はみられず、メーカーとユーザーの間で、少なくとも RIA の運用に関する技術差はほとんどなくなっていることが推定される。

4.2 T₄ (サイロキシン)

T₄ 測定キットに関する諸項目の比較は表4にまとめた。その結果、T₄ は各キットの間で比較的バラツキが少ないというものの、A サンプルに関して e₂ キットは a, b, d, g, h, e₁, i, いずれのキットよりも有意に低い値を示し、また、B サンプルに関して h キットは a, b, d, g, e₁, i キットよりも有意に高い値を示すこと、e₁ キットは a, b, d, g, h, i, e₂ キットよりも有意に低い値を示すなどの特性が明らかとなった。ただし、e₂, h, e₁ キットと他のキットとの差は比較的小さく、実用上はあまり大きな問題にならないのではないかと思われる。

T₄ の測定に関しては、A, B それぞれの値を読み取るさいの信頼限界も比較的小さく押えられている。ただし、A サンプルについては a キットと比較すると h キットは読み取り誤差が大きく、また e₁ キットも読み取り誤差が大きい可能性がある。B サンプルについても h, e₁ キットに関しては他のキットよりも読み取り誤差が大きいといえるかもしれない。ユーザーの読み取りの C.V. とメーカーの読み取りの C.V. ではここでもほとんど差はなく、ユーザーとメーカーにはほとんど技術差のないことが裏付けられる。

4.3 TSH (甲状腺刺激ホルモン)

各施設から報告された TSH の A, B サンプル測定値につき、表5にキット別の読み取り値に関する情報を網羅してあるが、TSH の A, B それぞれの測定値に関しては g キットが b, a, d, e, c 各キットよりも、A,

B サンプルともに有意に高い測定値を得ていることが分かる。また、測定の精度を表す各サンプルの読み取り誤差、もしくは読み取り値の信頼限界についてみると、c キットによる A 値の読み取り誤差は e キットによるものよりも有意に大きいといえる。その他のキットに関しては、ペプチドホルモンであることから期待される読み取り誤差以内にだいたいおさまっているようである。ユーザーとメーカーの間で読み取り誤差に関しては有意な差はなく、かなり一致している場合も多く見られるので、ユーザーとメーカーの間での測定の技術差はここでも比較的小さいと推定できる。

4.4 コルチゾール

コルチゾール A, B サンプルの測定結果をキット別にまとめたものが表6である。コルチゾール測定では A サンプルに関して d キットは他の b₁, g, b₂, e よりも有意に高い成績を得ている。また、B サンプルに関して b₂ キットは b₁, d, g, e よりも有意に高い。B サンプルについて g キットは b₁, d, b₂, e キットよりも有意に低い値を示している。この中で問題となるのは、d キットによる A サンプルの測定はその他のキットによる測定の約2倍と著しくかけ離れていることである*。この点も d キットの抗体の特異性および標準物質などが十分に吟味されなければならないであろう。

読み取りの精密度に関しては、g キットは b₁, d 両キットに比較して読み取り誤差が小さい。つまり精密な測定を行い得ていると判断される。その他のキットに関しても精密度の指標となる読み取り誤差はだいたい予想される範囲におさまっている。ユーザーとメーカーの間の読み取り誤差もほとんど一致していることから、ユーザーとメーカーの技術差の問題はないと推定できる。

4.5 ガストリン

血中ガストリンの測定にかかわる数値を表7に集計した。

* コルチゾール A サンプルの測定値は栄研 ICL のキットで他のキットの約2倍の値を出した。この原因を明らかにするため、栄研 ICL で他社のキットと同じサンプルについて測定したところ、相関係数 0.945, $y=0.76x+2.3$ で、栄研キットの方が1.32倍高い値を出すことが認められている。他の要因の関与については現在検討中とのことである。

表4 T₄ キット別成績比較表注【各項目とも mean±S.D., 単位: µg/dl
【下段()内は製造または販売元のデータ

キ ャ ッ ト 名 称 一製造または販売元	測定数	各 施 設 読 取 値		Computer output				Analysis		
		A ±S.D.	B ±S.D.	A ±S.D.	C.V.(%)	B ±S.D.	C.V.(%)	最小検出量	A (Weighted mean)	B (Weighted mean)
T ₄ リアキットⅡ a 一アポット(ダイナポット)	108	10.5±0.93 (11.2)	2.71±0.37 (2.8)	10.4±1.05 (11.1)	5.31±4.47 (5.0)	2.73±0.40 (2.7)	7.46±5.17 (7.0)	0.746±0.325 (0.260)	10.4±0.93	2.74±0.35
スバック T ₄ RIA キット b 一マリンクロット(第一RI)	62	9.53±1.08 (9.4)	2.48±0.38 (2.6)	9.1±1.13 (9.1)	8.94±2.91 (3.0)	2.60±0.37 (2.6)	9.79±3.23 (3.0)	0.466±0.197 (0.192)	9.12±0.99	2.61±0.36
サイロキシン (T ₄) “栄研” d 一栄研 ICL	18	10.7±1.09 (9.9)	2.96±0.56 (2.5)	10.5±1.07 (10.0)	6.28±2.51 (5.0)	2.88±0.31 (2.6)	7.44±2.54 (8.0)	0.448±0.452 (0.346)	10.42±1.07	2.90±0.29
ガンマコート T ₄ g 一クリエカルアッセイズ (日本トランス・セル)	14	9.53±0.53 (9.3)	2.51±0.45 (2.1)	9.02±0.61 (9.0)	6.93±3.39 (5.0)	2.59±0.42 (2.1)	9.29±4.48 (11.0)	0.687±0.286 (0.691)	9.20±0.63	2.66±0.33
サイロデストリアー4 h 一NML (中外)	7	10.4±1.26 (11.4)	3.91±0.83 (4.7)	10.1±1.43 (11.2)	13.3±4.46 (8.0)	3.39±0.75 (4.4)	14±4 (9.0)	0.525±0.251 (0.939)	10.01±1.32	3.41±0.73
T ₄ PEG リアパック e ₁ 一RCC (科研)	4	9.85±0.89 (—)	2.73±0.54 (—)	10.58±0.97 (—)	23.25±15.72 (—)	1.93±0.56 (—)	20.25±11.12 (—)	0.084±0.049	10.59±0.95	2.14±0.55
セラリユート T ₄ i 一イスラエル Ames (マイルス・三共)	3	10.47±0.82 (11.5)	2.53±0.05 (2.5)	10.27±1.30 (11.6)	9.33±2.05 (7)	2.27±0.50 (2.4)	21.67±19.34 (7)	1.24±0.927 (0.179)	10.54±1.25	2.50±0.32
アマレックス T ₄ e ₂ 一RCC (科研)	2	8.2±0.28 (8.4)	3.35±0.35 (3.6)	7.75±0.07 (7.8)	3.5±0.71 (3)	3.2±0.14 (3.3)	4.5±0.71 (4)	0.36±0.057 (0.303)	7.76±0.05	3.21±0.10
T ₄ リアパック e ₃ 一RCC (科研)	1	9.9 (—)	3.1 (—)	9.6 (—)	8 (—)	3.6 (—)	7 (—)	0.448 (—)		
ファデバス T ₄ リア c 一ファルマシア (塩野義)	1	9.3 (—)	1.9 (—)	9.0 (—)	7 (—)	2.0 (—)	8 (—)	0.097 (—)		
k 自 家 製	1	11.0	2.7	11.2	3	2.7	5	0.212		
Statistical analysis*		e ₂ vs a, <i>p</i> <0.001 b, N.S. d, <i>p</i> <0.01 g, <i>p</i> <0.01 h, N.S. e ₁ , N.S.			e ₁ に 1 つ 大 き い 数 値 あ り h vs a, <i>p</i> <0.001 (ただし逆正弦 変換) e ₁ vs a, <i>p</i> <0.01		e ₁ , i に 1 つ 大 き い 数 値 あ り h vs a, <i>p</i> <0.01 (ただし逆正弦 変換) e ₁ vs a, <i>p</i> <0.01 (ただし逆正弦 変換)		e ₂ vs a, <i>p</i> <0.001 b, <i>p</i> <0.001 d, <i>p</i> <0.001 g, <i>p</i> <0.001 h, <i>p</i> <0.001 e ₁ , <i>p</i> <0.001 i, <i>p</i> <0.001 h vs a, <i>p</i> <0.001 b, <i>p</i> <0.001 d, <i>p</i> <0.001 g, <i>p</i> <0.001 h, <i>p</i> <0.001 i, <i>p</i> <0.001 e ₃ , <i>p</i> <0.001	

*Sample Aに関して e₂ キットは a, b, d, g, h, e₁, i キットより有意に低い値を示す。Sample Bに関して h キットは a, b, d, g, e₁, i キットより有意に高い値を示す。Sample Bに関して e₁ キットは a, b, d, g, h, i, e₂ キットより有意に低い値を示す。ただし, e₂, h, e₁ キットと他のキットとの差は比較的小さく, 実用上はあまり大きな問題にはならないと思われる。

表5 TSHキット別成績比較表

キ ャ ッ ト 名 称 —製造または販売元	測定数	各 施 設 読 取 値		Computer output					Analysis	
		A $\pm$ S.D.	B $\pm$ S.D.	A $\pm$ S.D.	C.V. A (%)	B $\pm$ S.D.	C.V. B (%)	最小検出量	A (Weighted mean)	B (Weighted mean)
b TSH キット「第一」 —第一 RI	107	27.4 $\pm$ 3.91 (30.2)	12.4 $\pm$ 1.89 (13.6)	28.1 $\pm$ 4.31 (30.5)	8.03 $\pm$ 4.44 (3.0)	12.6 $\pm$ 1.92 (13.6)	8.44 $\pm$ 4.39 (3.0)	0.7 $\pm$ 0.4 (0.271)	27.6 $\pm$ 3.8	12.5 $\pm$ 1.8
a TSH リア キット II —ア ポ ッ ト (ダイナボット)	48	23.0 $\pm$ 3.43 (20.4)	10.1 $\pm$ 1.47 (9.5)	22.9 $\pm$ 3.48 (20.6)	8.85 $\pm$ 4.84 (5.0)	10.1 $\pm$ 1.40 (9.9)	8.08 $\pm$ 4.22 (5.0)	2.0 $\pm$ 0.9 (1.43)	23.1 $\pm$ 3.0	10.0 $\pm$ 1.2
d TSH “栄研” —栄研 ICL	12	28.1 $\pm$ 2.28 (29.0)	11.0 $\pm$ 0.83 (12.0)	29.7 $\pm$ 3.53 (29.4)	7.83 $\pm$ 4.22 (7.0)	11.0 $\pm$ 1.15 (11.3)	10.1 $\pm$ 5.3 (10.0)	1.5 $\pm$ 0.7 (1.80)	28.9 $\pm$ 2.8	10.8 $\pm$ 1.1
g ギンマーマダブ TSH —ク リ ニ カ ル ア ッ セ イ ズ (日本トランスベール)	5	32.0 $\pm$ 2.65 (32.8)	15.0 $\pm$ 0.88 (13.6)	31.8 $\pm$ 3.43 (30.9)	10.6 $\pm$ 0.8 (10.0)	15.8 $\pm$ 0.73 (14.6)	8.4 $\pm$ 1.36 (8.0)	1.1 $\pm$ 0.2 (1.08)	31.9 $\pm$ 3.5	15.8 $\pm$ 0.8
e TSH リア パ ッ ク —RCC (科研)	4	23.2 $\pm$ 1.05 (22.6)	11.0 $\pm$ 1.91 (12.0)	23.1 $\pm$ 0.52 (22.2)	4.25 $\pm$ 2.49 (5)	11.25 $\pm$ 1.08 (11.2)	5.5 $\pm$ 4.09 (6)	1.52 $\pm$ 1.16 (1.70)	23.3 $\pm$ 0.5	11.9 $\pm$ 0.7
c フォデバース TSH テスト —フ ェ ル マ シ ャ (塩野義)	3	27.9 $\pm$ 7.88 (—)	15.2 $\pm$ 6.88 (—)	27.3 $\pm$ 8.56 (—)	18.3 $\pm$ 6.02 (—)	13.5 $\pm$ 5.30 (—)	16.3 $\pm$ 6.55 (—)	0.943 $\pm$ 0.559 (—)	26.7 $\pm$ 7.4	12.0 $\pm$ 4.4
f TSH I-125 キット —CIS (ミドリ十字)	1	28.4	11.2	27.3	4	11.9	4	0.664		
j TSH “コーニング” —RIA キット —コーニング	1	20.0	11.1	22.3	10	10.7	14	1.586		
k 自 家 製	1	28	12	34.8	8	14.8	7	1.050		
Statistical analysis*		g ^{vs} b, N.S. a, $p < 0.01$ d, N.S. c, N.S.	g ^{vs} b, $p < 0.01$ a, $p < 0.001$ d, $p < 0.01$ e, $p < 0.001$ c, N.S.	g ^{vs} b, N.S. a, $p < 0.01$ d, N.S. c, N.S.	c ^{vs} e, $p < 0.05$	g ^{vs} b, $p < 0.001$ a, $p < 0.001$ d, $p < 0.001$ e, $p < 0.001$ c, N.S.	c ^{vs} e, N.S.		g ^{vs} b, $p < 0.001$ a, $p < 0.001$ d, $p < 0.001$ e, $p < 0.001$ c, $p < 0.001$	g ^{vs} b, $p < 0.001$ a, $p < 0.001$ d, $p < 0.001$ e, $p < 0.001$ c, $p < 0.001$

*Sample AおよびBに關してgキットはb,a,d,e,cキットより有意に高い値を示す。

cキットはeキットと比較してC.V.A. が有意に大きい。

表 7 ガストリンキット別成績比較表

注 {各項とも mean±S.D., 単位: pg/ml
{下段()内は製造または販売元のデータ

キ ャ ッ ト 名 称	測定数	各 施 設 読 取 値		Computer output			Analysis	
		A ±S.D.	B ±S.D.	A ±S.D.	C.V.%(%)	B ±S.D.	C.V.%(%)	最小検出量
a —製造または販売元 —ダイナボット	51	115±20.9 (118)	32.4±9.80 (38)	116±19.4 (121)	10.9±4.83 (9)	34.2±12.6 (35.5)	27.4±17.4 (20)	19.6±14.2 (15.5)
		78.8±18.0 (109)	31.6±12.8 (46)	75.2±20.9 (107)	10.0±5.10 (2)	30.0±13.3 (44.3)	15.6±7.39 (3)	5.66±3.31 (2.68)
k ₁ 自 家 製 (1)	1	174	51	174	7	52	8	4.61
k ₂ 自 家 製 (2)	1	231	186	248	11	189	13	60.6
Statistical analysis*		k ₁ vs a, $p < 0.05$ k ₂ vs a, $p < 0.05$ k ₁ vs f, $p < 0.05$ k ₂ vs f, $p < 0.05$	k ₁ vs a, $p < 0.05$ f, $p < 0.05$ k ₂ vs a, $p < 0.05$ f, $p < 0.05$	k ₁ vs a, $p < 0.05$ f, $p < 0.05$ k ₂ vs a, $p < 0.05$ f, $p < 0.05$	a vs f, N.S.	a vs f, $p < 0.05$	a vs f, $p < 0.001$	a vs f, N.S.

*Sample Aに関してaキットはfキットより有意に高い値を示す。

表 8 ジゴキシニンキット別成績比較表

単位: ng/ml

キ ャ ッ ト 名 称	測定数	各 施 設 読 取 値		Computer output			Analysis	
		A ±S.D.	B ±S.D.	A ±S.D.	C.V.%(%)	B ±S.D.	C.V.%(%)	最小検出量
a ジゴキシニンアセット —アボット (ダイナボット)	15	2.16±0.156 (2.06)	1.27±0.113 (1.29)	2.01±0.120 (1.99)	5.67±1.85 (7)	1.23±0.108 (1.26)	6.33±1.85 (7)	0.189±0.0594 (0.199)
		1.72±0.12 (—)	1.00±0.07 (—)	1.84±0.13 (—)	10.8±4.68 (—)	1.09±0.11 (—)	11.0±4.30 (—)	0.247±0.086 (—)
g —RCR (科研)	4	1.93±0.09 (1.89)	1.16±0.12 (1.07)	1.93±0.15 (1.78)	4.25±0.83 (5)	1.17±0.13 (1.09)	4.25±0.83 (5)	0.228±0.070 (0.160)
		1.93±0.06 (1.99)	1.2±0.13 (1.33)	1.86±0.11 (1.96)	4.0±1 (3)	1.17±0.13 (1.30)	5.0±1 (4)	0.156±0.036 (0.192)
c —RCR (科研)	1	1.80	1.02	1.75	5	1.06	5	0.175
e ₁ —RCR (科研)	1	2.20	1.68	2.05	11	1.60	11	0.266
Statistical analysis*		e ₁ vs a, $p < 0.01$ g, $p < 0.01$	e ₁ vs a, $p < 0.01$ g, $p < 0.01$	e ₁ vs a, $p < 0.01$ g, $p < 0.01$	e ₁ vs a, $p < 0.01$ g, $p < 0.01$	e ₁ vs a, $p < 0.01$ g, $p < 0.01$	e ₁ vs a, $p < 0.01$ g, $p < 0.01$	e ₁ vs a, $p < 0.01$ g, $p < 0.01$

*e₁ キットは a, g キットに比較して C.V. a および C.V. g が有意に大きい。

表9 IgE キット別成績比較表

注 {各項とも mean±S.D., 単位: U/ml
下段()内は製造または販売元のデータ

キ ャ ッ ト 名 称 一製造または販売元	測定数	各 施 設 読 取 値		Computer output				Analysis	
		A ±S.D.	B ±S.D.	A ±S.D.	C.V. (%)	B ±S.D.	C.V. (%)	最小検出量	B (Weighted mean)
c IgE テストシオノギ 一ファルマシア (植野義)	61	550±125 (634)	292±79.6 (373)	538±124 (615)	9.54±4.80 (8.0)	291±75.3 (367)	10.3±6.03 (7.0)	1.86±1.15 (1.38)	536.63±108.95 294.13±65.23
b IgE キット“第一” 一ファルマシア (第一RI)	43	529±78.5 (452)	270±55.9 (223)	537±95.9 (480)	9.61±4.04 (6.0)	282±61.2 (251)	10.1±4.32 (6.0)	2.00±0.981 (1.42)	534.04±89.89 281.39±55.17

表10 β_2 -マイクログロブリンキット別成績比較表

単位: $\mu\text{g/ml}$

キ ャ ッ ト 名 称 一製造または販売元	測定数	各 施 設 読 取 値		Computer output				Analysis	
		A ±S.D.	B ±S.D.	A ±S.D.	C.V. (%)	B ±S.D.	C.V. (%)	最小検出量	B (Weighted mean)
c β_2 -マイクログロブリンキット 一ファルマシア (植野義)	62	10.1±1.50 (10.5)	5.66±1.02 (5.7)	10.5±1.90 (10.2)	17.4±11.7 (17)	5.63±1.14 (5.3)	12.2±5.13 (13)	0.873±0.764 (0.683)	10.21±1.64 5.55±1.01
b β_2 -マイクログロブリンキット“第一” 一ファルマシア (第一RI)	21	10.5±2.66 (10.0)	5.22±1.18 (5.7)	10.7±2.73 (10.5)	14.8±6.74 (19)	5.1±1.18 (5.7)	11.1±4.68 (16)	0.808±0.586 (2.21)	10.20±2.23 5.05±1.08

現在、国内で市販されているガストリン測定用のキットはaおよびfであるが、aキットがfキットよりもAサンプルに関して有意に高い値を得ていることが明らかである。Bサンプルについては両キット間で測定値の大きな隔たりはない。また、測定値のC.V.についてもa、f両キットの間で大きな差はないと思われる。したがって、a、f両キットともキットの精度に関してはほぼ同様であるが、標準物質に関して差がある可能性を十分に考慮しなければならないであろう。

4.6 ジゴキシン

表8に血中ジゴキシンの測定の読み取りにかかわるデータをまとめた。

その結果、e₁キットはa、gキットよりも測定値のバラツキが大きいことがA、B両サンプルについていえる。またe₁キットが読み取り誤差の大きい原因は、e₁キットの抗体のaffinityが小さいためであろうと思われる。A、Bサンプルの測定値そのものに関しては比較的バラツキが少なく、値として適当であると判断される。

4.7 IgE

IgEは全検体がcキット、あるいはbキットによって測定された。これらは2つの異なるキットのように見えるが、実はファルマシアから輸入されたものを、塩野義あるいは第一RIが頒布しているもので、本質的には同じキットである。表9に読み取りに関する特性を表すが、c、b両キットの間にほとんど差のないことはキットの成り立ちから考えて明らかである。読み取り誤差も、IgEの特殊な測定法を考えれば、Aサンプルについて約10%、Bサンプルについても約10%と比較的低い値におさえられており、実用上は満足すべきものと考えてよいであろう。

4.8 β_2 -ミクログロブリン

β_2 -ミクログロブリンも、塩野義および第一RIでファルマシアから輸入、市販しているものである。したがって、この2つのキットに差が出ることは期待されない。表10にA、B測定値に関する資料をまとめているが、キットによって値は変化していない。A、Bそれぞれの測定値の読み取り誤差は、Aサンプルで約15%、Bサンプルで約12%で比較的分子量の大きい β_2 -ミクログロブリンの測定から予測されるバラツキの範囲であると考えられる。メーカーとユーザーの

表11 読み取りのC.V.に関する施設分類別比較
各項とも mean $\pm$ S.D.

	大学病院	一般病院	検査会社	メーカー関係
インシュリンリアキット—ダイナボット	5.13 $\pm$ 1.41 n=16	6 $\pm$ 2.82 n=73	5.67 $\pm$ 2.38 n=18	5
IRI テストシオノギーファルマシア(塩野義)	6.67 $\pm$ 2.05 n=6	9.90 $\pm$ 4.15 n=29	9.71 $\pm$ 3.99 n=7	8
TSH キット「第一」—第一RI	7.85 $\pm$ 4.42 n=20	8.60 $\pm$ 4.74 n=67	6.5 $\pm$ 2.42 n=20	3
TSH リアキットII—アポット(ダイナボット)	5 $\pm$ 0 n=2	9.85 $\pm$ 4.94 n=34	6.75 $\pm$ 3.81 n=12	5
T ₄ リアキットII—アポット(ダイナボット)	5.73 $\pm$ 2.45 n=11	4.74 $\pm$ 2.59 n=68	6.53 $\pm$ 7.48 n=28	5
スパック T ₄ RIAキット—マリノックロット(第一RI)	8.67 $\pm$ 2.16 n=9	9.39 $\pm$ 2.93 n=44	7.5 $\pm$ 2.29 n=8	3

間にも読み取り値および読み取り誤差について大きな差はなく、技術差はほとんどないものと推定される。

5. 考 案

以上、インスリン、T₄、TSH、コルチゾール、ガストリン、ジゴキシン、IgE、 β_2 -ミクログロブリン8項目の測定値について結果を述べた。ラジオイムノアッセイを正確に行うにあたっては、まず測定が精密に行われる必要がある。そのためには、読み取り誤差のできるだけ少ない標準曲線を得るようなキットを用いるべきであり、読み取り誤差の大きいキットではいかに技術的に完璧な測定を行っても精密な値を得られる確率は小さい。キットの精密度は抗体のaffinityが高い方が有利であることはいうまでもない。同じ精密度のキットを用いてもユーザーの間で読み取り誤差にある程度の差の見られる場合もある。たとえば第一RIのキットでTSHを測定した107施設についてみると、大きな読み取り誤差を示す施設は比較的取り扱い検体数の少ない施設に見られることが多かった。しかし、逆は真でなく、取り扱い検体数が少なくても精密な測定を行っている施設の多いことも事実である。これを施設の種類によって分類すると表11のごとくいわゆる病院と分類される施設で比較的読み取り誤差が大きいといえる。つぎに同じサンプルを測定したのに、測定するキットによって値がまったく異なる問題に関してはとくにインスリンおよびコルチゾールについて著明であった。このような問題に関しては、現在、標準物質が各キットでまちまちに使われており、絶対的な基準物質がないので、どの値が正しいと決めることはで

きないが、ユーザーにとっては非常に不便な問題であるので何らかの機関において全国的なリファレンス・スタンダードが確立されることを要望したいものである。

今回のサーベイを通じて印象づけられたことは、ユーザーによる読み取り値のバラツキ、すなわち、標準曲線の95%信頼幅はメーカーによるそれとほとんど同

じであり、有意な差が一つもなく、また、差があったとしても、ごくわずかなものであったことである。これはおそらく、ユーザーの技術がメーカーのそれとほとんど同じところまできており、今後の問題としてユーザーの技術についてはもう望むべき限界にきているために、さらに精度の高い測定が行われるにはキットの改善をはかることが最も重要である。