

厚生労働科学研究

厚生労働省難治性疾患克服研究（小児慢性特定疾患研究分野）

成長ホルモン治療の適正化に関する研究

平成15年度 研究報告書

平成16年3月

主任研究者 田 中 敏 章

目 次

I	総括研究報告書	
	成長ホルモン治療の適正化に関する研究	
	田中敏章	1
II	分担研究報告書	
1.	成長ホルモン測定値の標準化に関する研究	
	齋藤友博	5
2.	血中成長ホルモン測定値のキット間較差の解消に向けての研究	
	立花克彦	21
3.	Prader-Willi 症候群の診断と成長ホルモン治療基準に関する研究	
	藤枝憲二	30
III	研究成果の刊行に関する一覧表	40

厚生労働科学研究補助金
厚生労働省難治性疾患克服研究（小児慢性特定疾患研究分野）
平成15年度総括研究報告書

「成長ホルモン治療の適正化に関する研究」

主任研究者 田中 敏章 国立成育医療センター

内分泌代謝科 医長

研究要旨

小児慢性特定疾患において成長ホルモン治療の助成の判定は、各自治体における審議会でおこなわれているが、必ずしも成長ホルモン治療の専門家が審議しているとは限らない。成長ホルモン治療が適正におこなわれるために、新しい診断基準の適応、審議会における審議内容を適切に指導する必要がある、そのための指針を作成することにより、成長ホルモン治療の適正化をはかる。

本年度は、1. 成長ホルモン測定値の標準化に関する研究（分担研究者 斉藤友博）
2. 血中成長ホルモン測定値のキット間較差の解消に向けての研究（分担研究者 立花克彦）
3. Prader-Willi 症候群の診断とGH治療基準に関する研究（分担研究者 藤枝憲二）の各分担研究課題について研究を行った。

分担研究者氏名

立花 克彦 神奈川県立こども医療センター小児内科 部長

斉藤 友博 国立成育医療センター研究所

成育社会医学研究部 成育疫学研究室長

藤枝 憲二 旭川医科大学小児科 教授

1. 成長ホルモン測定値の標準化に関する研究（分担研究者 斉藤友博）

成長ホルモン分泌不全症を始めとする小児の疾患の診断と治療には成長ホルモン血中濃度の正確な測定が欠かせないにもかかわらず、必ずしも測定が正確に行われていない現状がある。現在日本では抗原抗体反応を利用した数種の測定キットが臨床現場で利用されているが、測定キットにより測定値が異なるという問題が指摘されている。しかもこのキット間の測定値の違いが、成長ホルモン治療の可否の決定に影響を及ぼすことも知られている。実際に、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断のために不可欠な成長ホルモン分泌刺激試験における成長ホルモンの測定が、測定キットによって約2倍の開き

があり、キットによって診断が異なって来るという問題がある。

成長科学協会では、GH 治療適応に不公平がないように毎年全キットを用いて補正式を作成しているが、今年度も本班との協力で線形関係式を用いて以下の補正式を作成した。方法は、健常成人にGRFテストを行って得た60検体を、総てのキットで測定し検討した。用いたキットは本邦で承認されている7キットで、栄研化学 immunoradiometric assay (IRMA)キット (以下栄研 IRMA と略す)、第一アイソトープ研究所 IRMA キット (第一 IRMA)、東ソー immunoenzymatic assay (IEMA)キット (東ソー IEMA)、日立化成 chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA)キット (日立 CLEIA)、協和メディクス chemiluminescence immunoassay (CLIA)キット (協和 CLIA)、ヤトロン chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA)キット (ヤトロン CLEIA)、ベックマン・コールター chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA)キット (アクセス hGH) である。

各キットについている標準品を用いて測定すると、検体によっては値は約2倍の開きがあった。各キットとも値の相関は非常に良いため、キットによる診断の不正をなくすために、各検体の測定値の平均値に補正する1次関数による補正式を線形関係式を用いて作成した。

栄研 IRMA (Ab ビーズ HGH 栄研)	$Y=0.87X-0.25$
第一 IRMA (GH キット第一)	$Y=0.63X-0.04$
東ソー IEMA (E テスト [TOSOH] II [HGH])	$Y=1.21X-0.15$
日立化成 CLEIA (ヒダザイム CL)	$Y=1.17X+0.57$
ヤトロン CLEIA (イムライズ hGH)	$Y=1.27X+0.17$
ベックマン・コールター CLEIA (アクセス hGH)	$Y=1.20X+0.22$
協和 CL (アレグロライト HGH)	$Y=1.24X-0.30$

Y: 補正值 X: 各社キットでの測定値
(アレグロライト HGH については昨年報告の補正式)

この補正式を用いることによって、キットによる測定値の差はなくなり、成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断が公正に行えるので、小児慢性特定疾患の助成基準にも毎年取り入れるべきであろう。

2. 血中成長ホルモン測定値のキット間較差の解消に向けての研究 (分担研究者 立花克彦)

成長ホルモンキットにより測定値に約2倍の差がでる主なる原因は、各キットで用いている標準品の違いであることは、前より指摘されていた。現在、各測定キットの標準品はWHOの基準品を一次標品とし、それに対して各メーカーは二次標品を作成し、キット添付の標準品は二次標品に対して検定されている。しかし、同じWHO基準品といっても、全く同一のWHO基準品が用いられているわけではない。現在日本で市販されているGH測定キットで用いられている標準品は、2種のWHO基準品 (66/217、80/505) に準拠している。これら二種の基準品はいずれも下垂体抽出品であるが、GH含有量に差がある。即ち、違うGH含有量の基準を用いているのであるから測定値が異なるのは当然のことといえる。

そこで各測定キットで測定する際、日本ケミカルリサーチ (JCR) 社より入手したリコンビナント22Kヒト成長ホルモンを希釈して標準品として、測定値を求め、比較した。このJCR社製リコンビナントGHは国立衛生試験所(現在、国立医薬品食品衛生研究所)のヒト成長ホルモン標準品(Control 951)或いはNIBSC Code No.88/624を基準に同社の社内標準品を検定し、更にこの社内標準品を基準に定量されたものである。

今年を含めて、同じ標準品を用いて測定したときの値と、その時の補正式による基準値(各キットによる平均値)を表に示した。年度毎に多少の差はあるが、同一検体の測定値は各測定キットによってほぼ一致した。現在市販されているGH測定キット間の測定値の乖離の原因の(すべてではないにせよ)大部分は、この標準品の実際のGH含有量の違いに起因すると思われる。

しかしながら表に示すごとく、リコンビナントGHを用いての測定値は補正值の約0.6倍である。したがって、リコンビナントGHを用いての測定の場合、現在のGHD診断の手引きなどに見られるGH頂値の10ng/ml、5ng/mlといったカットオフ値は6ng/ml、3ng/mlと読み替えるのが妥当かと思われる。この際混乱を避けるため、リコンビナントGHを標準にした場合の測定値についてはng(rGH)/mlといった表示とすることを提案したい。

また日本ケミカルリサーチ社のリコンビナントGHは、キットの標準品としても十分使用可能であることも、本研究班の研究により明らかになった。

表:リコンビナントGHを標準とした測定値と補正值の相関

	2000年6月測定	2001年12月測定	2002年12月測定	2003年12月測定
栄研	Y=0.746 X -0.085	Y=0.481 X +0.143	Y=0.531 X +0.104	Y=0.532 X +0.184
第一	Y=0.672 X +0.342	Y=0.535 X +0.271	Y=0.722 X -0.014	Y=0.651 X -0.052
東ソー	Y=0.728 X +0.807	Y=0.594 X +0.155	Y=0.554 X +0.271	Y=0.578 X +0.155
日立	Y=0.843 X +0.204	Y=0.582 X +0.079	Y=0.521 X -0.357	Y=0.510 X -0.199
ヤトロン	Y=0.730 X -0.009	Y=0.691 X -0.245	Y=0.594 X -0.201	Y=0.522 X +0.045
協和		Y=0.562 X -0.195	Y=0.673 X +0.137	
平均	Y=0.745 X +0.240	Y=0.568 X +0.033	Y=0.600 X -0.017	Y=0.559 X +0.025

Y:リコンビナント X:補正值

3. Prader-Willi症候群の診断とGH治療基準に関する研究(分担研究者 藤枝憲二)

Prader-Will 症候群の低身長に対する成長ホルモン療法が保険適応となり、治療により身長増加が期待される一方過食、肥満に伴った糖尿病の発症が危惧される。このため有害事象の発症をみることなく治療が行われるために真に治療対象となるべき患者のみを特定する必要がある。そのため研究初年度には臨床徴候並びに染色体分析・遺伝子解析に基づく診断基準、さらには安全にかつ有効に治療をうけるための治療基準を作成し、2年目には臨床的に本症と診断し成長科学協会に治療適応申請があったものを対象に初年度に作成した診断基準の妥当性を検討した。最終年度に当たる今年度は、成長科学協会への成長ホルモン治療適応判定を申請し治療適応基準に合致し1年間の治療を終了した症例を対象に治療効果を検討し治療継続基準の妥当性を検証した。

平成14年4月から11月末までに成長科学協会に54例の成長ホルモン治療適応判定依

頼があったが、そのうち治療適応基準あり治療適応ありとされたものは47例あった。その内3例は治療適応基準の食事、運動療法の指導が充分に行えていないことで、治療適応不可となった。残り44例が治療可となったが、このうち継続申請がなされたのは23例である。23例中2例は肥満度増加がみられ治療継続不可となった。21例中3例は、年齢が2歳以下あるいは15歳以上あるいは治療期間が短いことから今回の解析から除外した。1年間の治療成績がえられた18例（男児9例、女児9例）を対象に治療効果について検討した（表1a, b, c）。治療効果は、身長SDS、身長増加速度SDS、骨年齢の進展について解析した。健常児2000年標準を用いた身長SDSは男児では治療前 -3.3 ± 0.9 から -2.8 ± 1.0 に、女児では -3.4 ± 1.1 から -2.6 ± 0.9 に改善した。日本人Prader-Willi症候群標準でも男児では -1.3 ± 1.0 から -0.8 ± 0.8 に、女児でも -1.4 ± 1.2 から -0.6 ± 1.0 に改善を示した。身長速度SDSは、1992年健常児標準では男児では治療前 -2.6 ± 2.0 から 4.7 ± 2.3 に、女児では -2.6 ± 1.5 から 4.5 ± 3.0 に著明な改善を示した。肥満度は男児、女児とも有意な変化は認められなかった（男児治療前 16 ± 25 から 11 ± 29 、女児では 11 ± 17 から -1 ± 10 ）。骨年齢の進展も認められなかった。

この結果は、従来の諸外国からの報告例と一致していた。今後治療継続申請例での継続可、不可例を対象に有害事象の発生率、治療効果の解析にて治療継続基準の妥当性が検証されることが必要である。また筋力低下の改善があるとの報告もあることからこの点についての検討も望まれる。

本研究班が検討した今年度の研究成果で、審議会に取り入れてもらいたい点は、1) 今年度の新しい補正式の使用により、キットの違いによる診断の不公平性の是正。2) リコンビナント成長ホルモンを標準品としたときの成長ホルモン測定による診断基準の変更（補正を必要としないが、カットオフを 6 ng/ml とする）。3) Prader-Willi症候群の治療基準に、食事療法、運動療法が十分実施されているものを治療対象とする。である。

1) 2) に関しては、すでに厚生労働省厚生科学研究間脳下垂体障害調査研究班において、今年度の「成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」において、「測定キットにより値が異なるので、成長科学協会のキット毎の補正式を用いて判定する。」「ただし、リコンビナントヒト成長ホルモンを標準品としたときは、血清（漿）中成長ホルモン濃度の頂値が 6 ng/ml 以下であること」という改訂がなされている。また、3) に関しては、成長ホルモン治療中に8例の死亡例が報告され、ファイザーはPrader-Willi症候群の成長ホルモン治療において過度の肥満と呼吸障害が認められる例は、GHの禁忌とした。成長科学協会では、治療については低身長がありかつ食事療法、運動療法が十分実施されているものを治療対象とする治療基準を策定している。各自治体の審議会と同じように行うのは不可能と考えられるので、審議会の判定作業に成長科学協会の適応判定書を利用することが望ましい。

厚生労働科学研究補助金
厚生労働省難治性疾患克服研究（小児慢性特定疾患研究分野）
平成15年度分担研究報告書

「成長ホルモン治療の適正化に関する研究」

分担研究「成長ホルモン測定値の標準化に関する研究」

分担研究者 齋藤友博

国立成育医療センター・研究所、

成育社会医学研究部・成育疫学研究室長

研究要旨

成長ホルモンの測定は数種の方法により行われるが、その測定値は一致しない。そこで測定値の統一を計るため、各測定法から基準値へ変換式を線形関係式によって作成してきた。今回その換算式を新たに作成するとともに、濃度が既知の統一標準溶液を用いて各測定法の調整をした上で同一標本を測定し、各検査法による測定値のばらつきの要因を検討した。

A. 研究目的

成長ホルモン分泌不全症の小児に対して成長ホルモン治療が行われているが、その診断には成長ホルモンの血中濃度測定が不可欠である。診断には単に成長ホルモンの血中濃度を測定するのみでなく、各種の成長ホルモン分泌刺激試験も行われ、その場合には一定時間毎の血中濃度の測定がされるが、その測定値の幅もかなり広いものとなる。

このように成長ホルモン分泌不全症を始めとする小児の疾患の診断と治療には成長ホルモン血中濃度の正確な測定が欠かせないにもかかわらず、必ずしも測定が正確に行われていない現状がある。現在日本では抗原抗体反応を利用した数種の測定キットが臨床現場で利用されているが、測定キットにより測定値が異なるという問題が指摘されている。しかもこのキット間の測定値の違いが、成長ホルモン治療の可否の決定に少なからぬ影響を及ぼすほど大きいことも知

られている。

そこで、成長科学協会の専門委員会によってこの問題が検討され、平成3年度以降は各種のキット測定値の違いを補正して統一した値とすることが行われてきた。すなわち、同一の血液サンプルを数種の測定キットで測定し、その値から補正式を作成するという方法である。具体的には、成長ホルモン分泌刺激試験を行った複数の健常成人ボランティアの、刺激後一定時間毎の複数の血液について、同一サンプルを数種の測定キットで測定する。その上で各々の血液サンプルについて各種キットによる測定値の平均値を算出する。そして、それぞれのキットの測定値と算出された平均値について、平均値を縦軸すなわち従属変数、各キット測定値を横軸すなわち独立変数として、平均値への線形回帰式を各測定キット毎に算出する。その線形回帰式を用いて最終的に各種の測定キット測定値を平均値の値へと変換することによって統一を計るという方法が行われてきた。

しかし、この方法にはいくつかの問題がある。第一に、測定値間の関係を求めるのに線形回帰式を利用するのは理論的に見て誤っている。線形回帰式では独立変数には誤差項がモデルに含まれていない。従属変数にのみ誤差項が含まれている。各種測定キットによる測定値の間関係をみる場合、理論的には従属変数にのみ誤差項が組み込まれた線形回帰式モデルではなく、双方の測定値に誤差項を組み込んだ線形関係式 (Linear Structural Relationship) を用いる必要がある。ともに測定値であることを考えれば、当然測定誤差は双方に伴うのであり、一方の変数にのみ誤差項を設けた線形回帰式を用いることが理論的に正しくないのは容易に理解できるはずである。この問題は世界的には1970年代に指摘され(1, 2)、日本で指摘されたのは1986年が最初である(3)。その指摘が一般的に認識されることはほとんどなく、また、一部で認識されたとしても、医学研究者が用いる通常の統計計算プログラムパッケージには計算プログラムがないため、線形関係式が用いられたものは皆無と言ってよく、線形回帰式がほとんどすべての発表で用いられてきた。

このような状況下、これまで成長科学協会の専門委員会でも長らく変換式として線形回帰式を用いてきた。6年前にこの点の不備を当研究者が指摘し、それ以降、線形関係式による変換式の作成を行ってきた。今回の研究ではその結果を示した。

第二の問題は、血中成長ホルモン濃度のゴールドスタンダード、すなわち統一した既知の濃度のサンプルがなかったことに付随する問題である。このため、各測定キットによる測定値にばらつきがあるばかりでなく、どの測定値が最も正確度 (Accuracy) が高いか、言い換えれば真の値に近いかが分からなかった。そこで今回は、各検査法キットに付属する標準液によって調整した従来の測定

値に加えて、同一検体をリコンビナント成長ホルモンを用いた既知濃度の標準液（JCR標準）を用いて調整した各検査キットによる測定も行った。二つの標準液の測定値の比較検討から、各検査法測定値のばらつきの原因を探るためである。

最後に、これまでの総括と今後の検討課題、解決すべき方向性を論じた。

B. 研究方法

(1) 理論的背景

最初に、線形関係式 (Linear Structural Relationship) モデルについての簡単な説明をしておく。図1に線形関係式と線形回帰式の統計モデルの違いを示した。線形回帰式では、通常縦軸に示す従属変数Yの誤差がモデルに含まれているが、通常横軸に示す独立変数Xには誤差項が含まれていない。比較的なじみのあるモデルである。これに対し、線形関係式では変数Yと変数Xの双方に誤差項が含まれたモデルとなっている。表に示したモデルでは、変数Xと変数Yの関係をみるのに、変数Yを変数Xの一次式で表現している。Xの値をYの値に変換することを考えていることになる。さて、この線形関係式モデルではさらに、変数Xの誤差 δ と変数Yの誤差 ε ならびに変数Xを表す関数 $f(X)$ がそれぞれお互いに独立であること、式で表すとそれぞれの共分散が0であることが条件に加わっている。それぞれが相関していないという条件といえる。ところで、この線形関係式において変数Xの誤差 δ が0であれば、この線形関係式が線形回帰式と同様となることが見て取れる。

(1) 線形関係式の計算

実際に線形関係式モデルで傾きと切片の係数、すなわち図1の β と α を算出するにはSASのプロシージャCALISを用いた。計算の詳細はSASのマニュアルに譲る。実際には同一標本を2つの測定法で測定した値をデータとして入力し、図1で示したようにモデル式を立て、さらに表1の最後に示した2つの変数の誤差項とXの関数の共分散を定義する。すると、defaultとしてそれぞれの共分散が0であること、各項との共分散は標本の共分散と等しいと仮定して、Maximum likelihood methodによって、傾きと切片の係数の推定結果が表示される。このほかにも計算オプションで指定すべきものがあるが、その詳細はここでは省略する。

追加として相関係数も算出した。図2に相関係数算出の前提と計算法を示したが、相関係数は両変数が誤差を持つ変数と仮定されているので、線形関係式で述べたような問題点はない。ここでは、通常用いられるProduct-moment correlation coefficientとも呼ばれ通常rで表される相関係数をSASのプロシージャCALISにて算出した。

3. 対象

各検査キットで測定する標本は、インフォームドコンセントを得た上で、健康成人ボランティア10人に成長ホルモン分泌刺激試験を実施して得た。分泌刺激試験では0、15、30、60、90、120分に静脈血採血を行い、血清を採取して冷凍保存した。この血清検体を用いて、7種の検査キットにて成長ホルモンの濃度を測定した。用いたキットは栄研化学immunoradiometric assay (IRMA)キット (栄研と略す)、第一アイソトープ研究所RIIRMAキット (第一)、東ソーimmunoenzymatic assay (IEMA)キット (東ソー)、日立化成chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA)キット (日立)、ヤトロンchemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA)キット (ヤトロン)、ベックマンchemiluminescence enzyme immunoassay (ベックマン)、協和chemiluminescence immunoassay (CLIA)キット (協和)である。

検査検体は10人合計60本であった。成長ホルモン分泌刺激試験で異常な反応を示した1人の6検体は解析から除外した。また、一部のキットで感度以下の2検体および30 ng/ml以上の5検体の測定値は線形関係式による解析から除外した。診断や治療基準判定に用いる測定範囲に限定して、その測定範囲でのより正確な線形関係式を求めるためである。最終的に47検体の7種のキットによる測定値が解析された。

C. 結果

線形関係式は各社付属標準液を用いた場合とリコンビナント成長ホルモンを用いて調整したJCR標準液を用いた場合に分けて行った。

各社付属標準液では一社 (協和) ではリコンビナントの標準液を用いていたので6種の平均値と7種のキット測定値との間で傾きと切片の係数を算出した。すなわち各キット測定値を6種のキットの平均値へと変換する式を求めた。相関係数も同様に7種のキット測定値と6種のキットの平均値とのそれぞれの相関を求めた。

JCR標準液では測定が行われた5種類の平均値すなわち栄研、第一、東ソー、日立、ヤトロンの平均値とベックマンを除いた各6社の測定値との線形関係式および相関を求めた。

最初にキット付属標準液の場合の線形関係式モデルによる解析結果を示す。

図3に測定キット6種の平均を縦軸、栄研測定値を横軸とし、栄研の測定値を6種のキットの平均値へと変換する式の傾き β と切片 α ならびに相関係数 r の値を表示し、あわせて線形関係式の直線を図示した。傾き β は1よりやや小さく、切片 α は1に近く、相関係数 r は1に近い値となり、栄研による測定結

果は6種のキット測定値の平均よりやや高め値であったことを示している。

図4に第一による測定値の解析結果を示す。相関係数は0.9981と高いものの、第一測定値を6種キットの平均値へと変換する直線式の傾き β は1から大きくはずれた0.6301、切片は0に近い-0.0440と、第一による測定値がかなり高い値を示すことを表している。また、傾き β が1よりかなり小さいので、高い濃度になればなるほどより高い値を示し、6種のキットの平均値との差が大きくなっていくことを示す。相関係数は低くないのでこの式による変換で得られる値の6種の平均値との差は大きくならないと考えられる。

図5に東ソーの測定値の解析結果を示す。相関係数 r は大きい、線形関係式の直線の傾き β は1より大きく、 α は0より小さいので、濃度が低い値での6種キットの平均値と東ソーの値の差は小さいものの、高い濃度になればなるほどその差が大きくなり、低めの値となることを示している。相関係数は低くないのでこの式による変換で得られる値の6種の平均値との差は大きくならないと考えられるが、高い値でのばらつきは大きい傾向があり、変換式による変換値の正確性はやや悪くなる。

図6に日立の測定値の解析結果を示す。相関係数 r は0.9843と他に比べてやや低いながらもかなり高い相関係数といえる。線形関係式の傾き β は1よりやや大きく、切片 α はさほど1より大きくはない。6種キットの平均値よりやや低めの値が出る結果となっている。この傾向は低濃度から高濃度まで言えるが、傾き β がさほど大きくないので、濃度が高くなっても6種キットによる測定値の平均と日立の測定値の差が大きく広がっていくことはない。図から5 ng/mL以上の値でのばらつきが大きいことが分かる。

図7にヤトロンの測定値の解析結果を示す。相関係数 r は0.9976と高い。線形関係式の直線の傾きは1より大きく、切片 α は0に近い。6種のキット測定値の平均より測定範囲全体にわたって低め濃度となる。相関係数が大きいので変換式による値と6種キットの平均値との差は大きくならないと考えられる。

図8にベックマンの測定値の解析結果を示す。相関係数 r は0.9978と高い。直線の傾き β は1よりやや大きい。切片 α は0よりやや大きい。このキットによる測定値は6種のキットの平均値に近い値を示したことになる。相関係数も高いので変換式による値と6種キットの平均値との差は小さい。

図9に協和の測定値の解析結果を示す。相関係数 r は0.9963と高い。直線の傾き β は1より一番大きい。切片 α は0よりやや大きい。このキットによる測定値は値が高くなると6種のキットの平均値よりかなり低めとなることになる。相関係数は大きいので変換式による値と6種キットの平均値との差は大きくならないと考えられる。

次に、リコンビナント成長ホルモンを用いた既知濃度の標準液(JCR標準)

を用いた場合の解析結果を示す。

図10は栄研の測定値の解析結果である。直線の傾き β は1に極めて近い。切片 α は0よりやや小さく、相関係数 r も大きい。

図11に第一の測定値の解析結果を示す。直線の傾き β は1より小さく、切片 α は0に近い。傾き β は1よりかなり小さかった付属標準液の傾きよりより1に近づいたが、なお1からは離れている。

図12に東ソーの測定値の解析結果を示す。直線の傾き β は1は近く、切片 α はも0に近く、相関係数も1に近い。5種の平均にかなり近い値を示したといえる。

図13に日立の測定値の解析結果を示す。直線の傾き β は1に極めて近い。切片 α は0よりやや大きい程度だが、中間の値でのばらつきが大きく相関係数 r は0.9883と低くなった。

図14にヤトロンの測定値の解析結果を示す。直線の傾き β は1にかなり近くなった。切片 α も0にかなり近い。相関係数も大きく、平均値の値にかなり近い。

図15に協和の測定値の解析結果を示す。直線の傾き β は1にかなり近く、切片 α も0から離れていない。相関も低くない。

表1に、これまで図に示した線形関係式による傾き β と切片 α 、傾き β および切片 α の標準誤差をまとめて示した。いずれのキットの測定値もJCR標準液を用いた場合に傾き β はずっと1に近づいた。切片も概ねより0に近づいた。相関も、不変のキットもあったが、より1に近づいたといえる。

直線の傾き β の標準誤差はいずれもかなり小さい。切片 α の標準誤差は中間領域の値のばらつきが大きかった付属標準の日立でやや大きくなったが、他のキットで小さく、推定された傾きと切片は日立を含めいずれも5%有意水準で有意であるといえる。

D. 考察

この研究は、成長ホルモン治療の可否の判定に際し、測定キットによってかなり値が異なることへの対処として始められたものである。測定キットによって大きく異なる値を標準値ともいうべきものに変換して統一を計り、成長ホルモン治療可否の判定が、用いる測定キットに左右されないよう変換式を作成することにあつた。従来はこの変換式として線形回帰式モデルによって作成したものが用いられていたが、線形回帰式を用いることには理論的には問題があるので、数年前より線形関係式モデルを用いた変換式を作成し、利用に供している。

しかし、いくつかの問題点は残っている。大きな統計的な問題として、6種

のキット測定値、あるいは5種のキットの平均値への変換式を求めたことがある。線形関係式モデルで算出した直線の傾きおよび切片、ならびに相関係数の算出結果とそれらの解釈に問題が残ることになる。たとえば6種のキット測定値の平均値には6種のキットそれぞれの測定値が含まれるので、算出された傾き、切片、相関係数には自身の値への関係、相関が含まれてしまっている。言い換えれば、傾きがより1に近づき、切片はより0へ近づき、相関は1により近づくことになる。また、自身の値が含まれた平均値と自身の値との線形関係式における傾き、切片、加えて相関係数の定義と解釈をやや困難なものとする。

この問題は、今後リコンビナントの成長ホルモンなどを用いた濃度が既知かつ正確な標準液を希釈して、いくつかの濃度の標準液を作成し、それをゴールドスタンダードとして変換するようになればよいことになる。この場合には線形関係式モデルを使用せず、線形回帰式モデルを使用することができる。通常横軸になる独立変数に測定誤差を伴わない前提が立てられるからである。希釈した各サンプルを測定キットで複数回測定して分布を得ればよい。

各キットの測定値にはかなりの違いがある。1昨年、昨年度同様に求めた線形関係式の傾き β と切片 α を今年度のもの进行比较してみると同一のキット同士ではかなり近い。ということは測定法の再現性すなわち精密度(Precision)は各方法とも高いということである。検査として認可されているのであるから、同一検体を複数回測定した値のばらつきが大きくないことは当然ではある。しかし、求めた線形関係式の傾き β と α は測定法間で依然として大きな違いがあり、各測定法による違いが是正されていないことの裏返しでもある。

この違いの原因の究明とより統一された測定値への模索として、付属の標準液を用いた場合のみでなく、リコンビナント成長ホルモンを用いた既知の濃度のJCR標準液を用いて調整した場合の測定も行った。しかし、各測定法間に多少の違いは残った。JCR標準液使用の場合には6種の測定法のうち5種で線形関係式の傾き部 β が1にかなり近くなり、検査法による成長ホルモン単位増加あたりの測定値の増加値が収束したことを示した。

相関係数がどちらの標準液を用いてもいずれもかなり高いこと、傾き β や切片 α の標準誤差がかなり小さいことを考えると、各測定法による違いの原因の多くは測定の再現性である各測定法の精密度(precision)ではなく、真の値に近いか否かの正確度(Accuracy)に問題があるからではないかと推測できる。JCR標準液を用いることによって、いずれの測定キットでも補正式の傾きが付属標準液の場合よりもより1に近づき、切片がより0に近づいたということは、付属標準液の違いにその原因があると考えることができる。しかし、最終的に補正式の傾きと切片が同じ値に収束せず、測定キットによる差が残るということは測定法に内在する違いも残っていることを示している。今回のJCR

標準液を用いた測定値の解析結果から考えると、今後はこれらリコンビナントの成長ホルモンを用いた既知の濃度の標準液を用いて測定の調整を行うのがよいのではないかと思われる。

しかし、仮に血液中の成長ホルモン濃度が正確に計れるようになったからといって、これで成長ホルモン濃度とそれに基づく成長ホルモン治療の可否に関する問題がすべてなくなるわけではない。用いる測定キットによる測定値の差はほとんどなくなると考えられるが、新たな問題も現れる。これまでの成長ホルモン濃度と成長ホルモン治療の基準との整合性がなくなることが考えられる。リコンビナント標準品に基づいた測定キットによる血液中の成長ホルモン濃度測定値による、新たな基準作りが必要となる。そのカットオフポイントをどこにするのか、難しい問題を含んでいる。

この新たな問題への対処として、これまでに用いられてきた測定キットと新たに開発された測定キットによって同一標本の測定を行い、換算式を算出しておくことがその一つである。同じ会社の測定キットでも時代によって測定値が異なっていた形跡があるので、できればそれぞれの時代に開発、使用された測定キットについても換算式を作成することが望まれる。

新たな測定法で測定された成長ホルモン濃度に基づく診断、成長ホルモン治療の可否の判断基準作りは早急に検討し直さなければならない。これまでの悩ましい問題が解決される一方、大きな課題が残されたといえる。

E. 結論

成長ホルモン分泌不全症の診断と成長ホルモン治療の可否判定には血中成長ホルモン濃度の測定が欠かせないが、用いる測定キットによって測定値がかなり違っていた。そのため線形回帰式によって各種キットの測定値を標準化するための換算式が作成されてきたが、これは理論的には誤っていた。そこで本来用いるべき線形関係式モデルによって換算式を作成した。換算式によって得られた各測定法による値は、一つの値によく収束すると考えられる。各測定法による測定値の違いは、測定法の精密度 (Precision) よりも正確度 (Accuracy) の違いによるところが大きいと推測された。線形関係式モデルにて算出された換算式の傾きと切片は、これまで用いられてきた線形回帰式モデルによって算出された傾きと切片の値に極めて近く、理論上はともかく、実用上はさほど問題がなかったともいえる。リコンビナント成長ホルモンを標準としたより正確な測定法の開発を計るとともに、これまでの診断基準や治療可否基準との整合性をはかり、それらを見直し、基準を再検討することが早急に求められる。

F. 文献

1. Wakkers PJM et al. Application of statistics in clinical chemistry: a critical evaluation of regression lines. *Clinica Chimica Acta* 64: 173-184, 1975.
2. Cornbleet PJ, Gochman N. Incorrect least-squares regression coefficients in method-comparison analysis. *Clinical Chemistry* 25: 432-438, 1979.
3. 大櫛陽一、丹後俊郎。X Yとも誤差を含む場合の直線関係式。医用電子と生体工学 24(特別号): 168, 1986.

図1. 線形回帰式と線形関係式

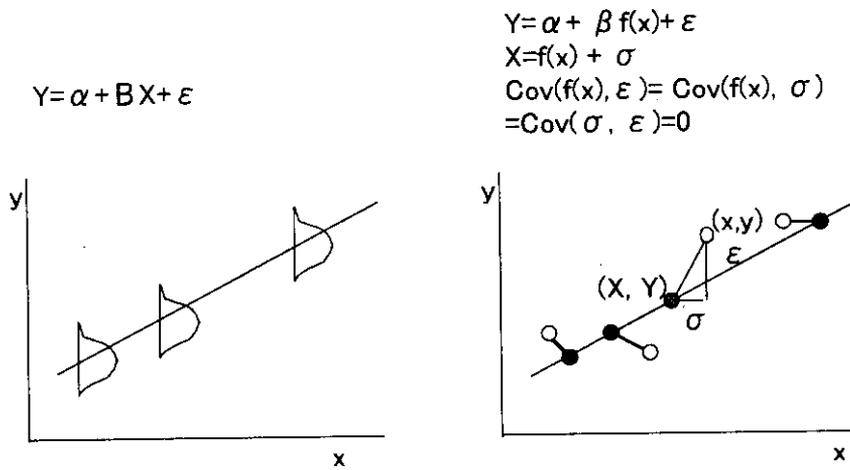


図2. 相関 Correlation

- X, Y : random variables
- $r = \frac{\sum [x - m(x)] [y - m(y)]}{\sqrt{\sum [x - m(x)]^2 \sum [y - m(y)]^2}}$
- $r_y \cdot x^2$: Variation of y explained by variation of x

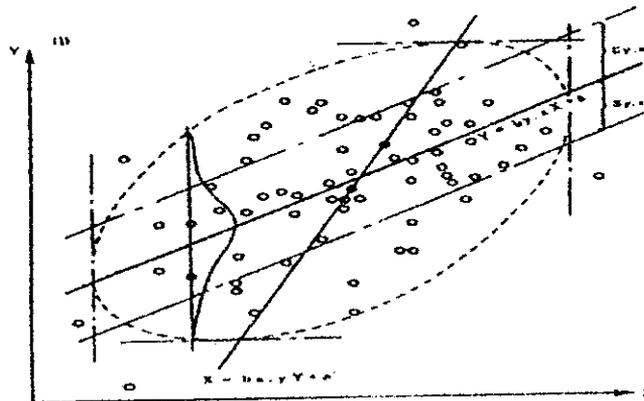


図3

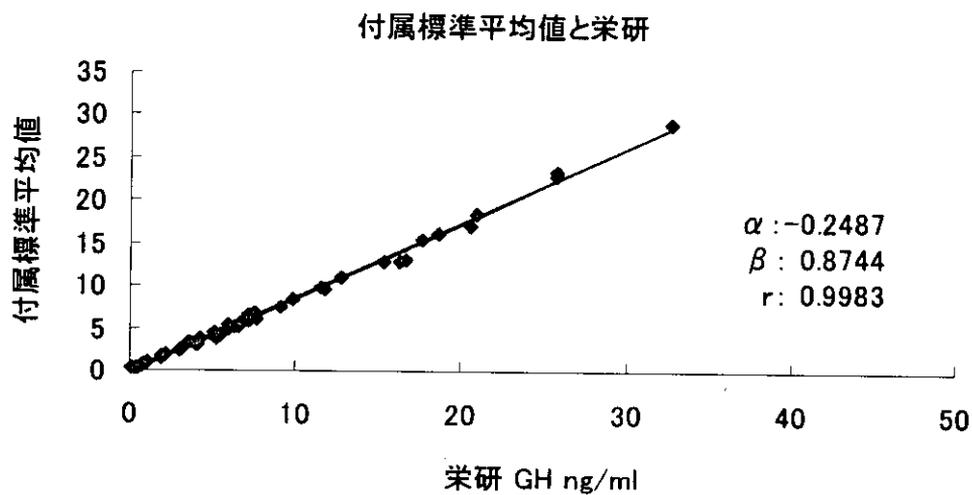


図4

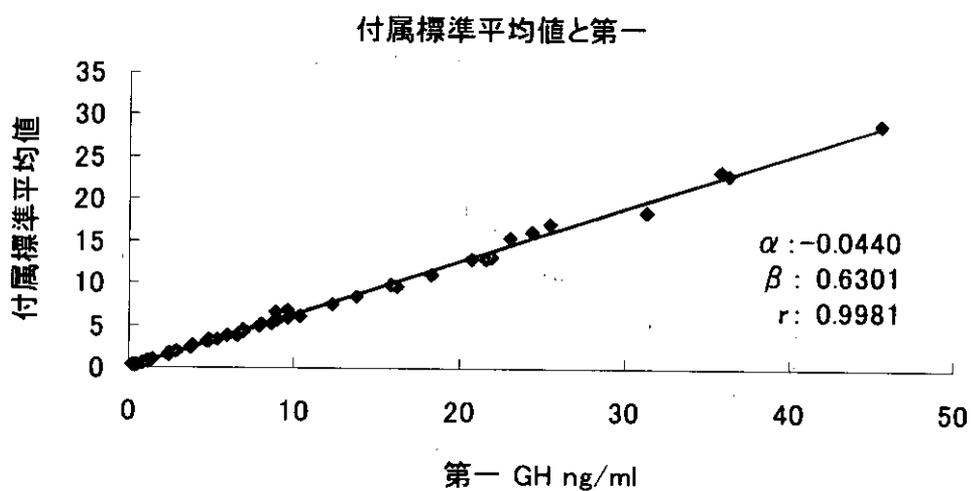


図5

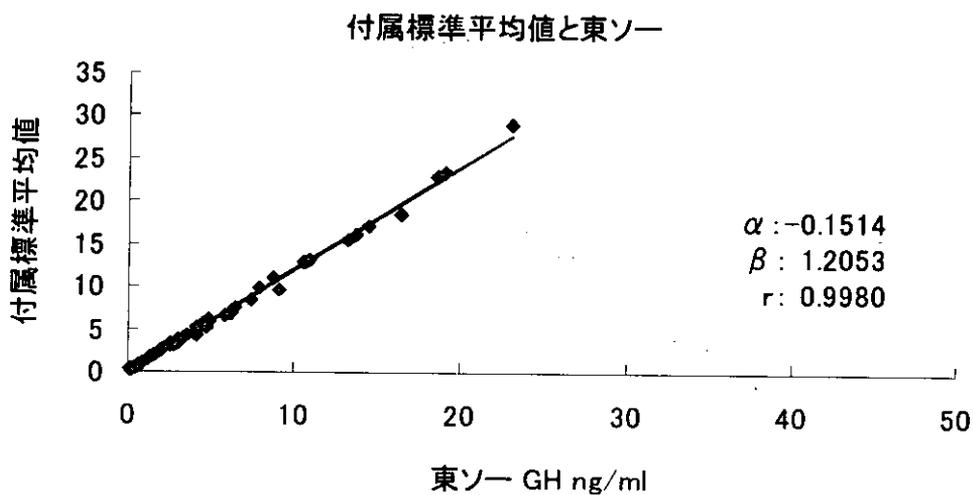


図 6

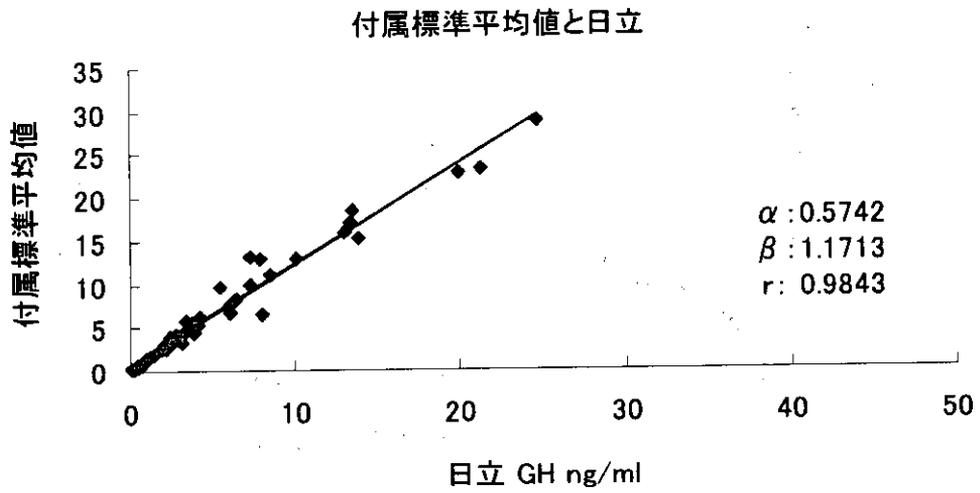


図 7

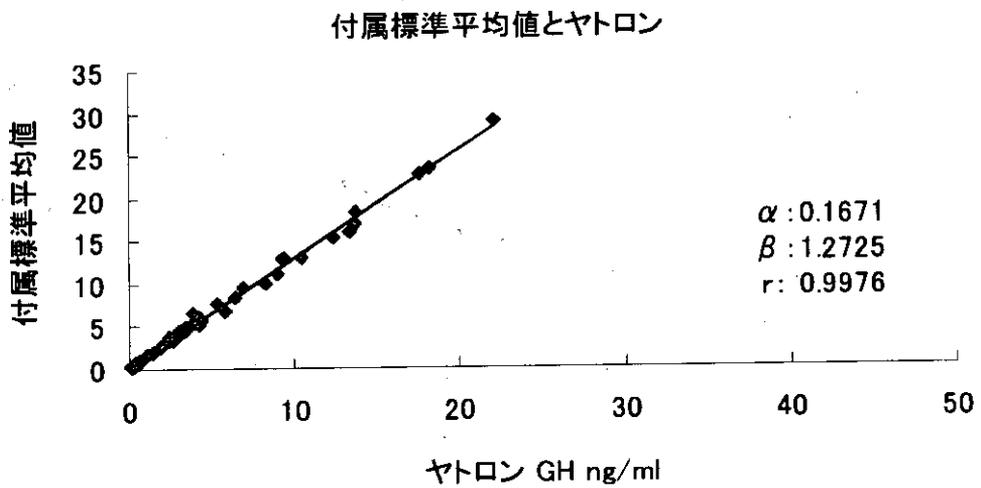


図 8

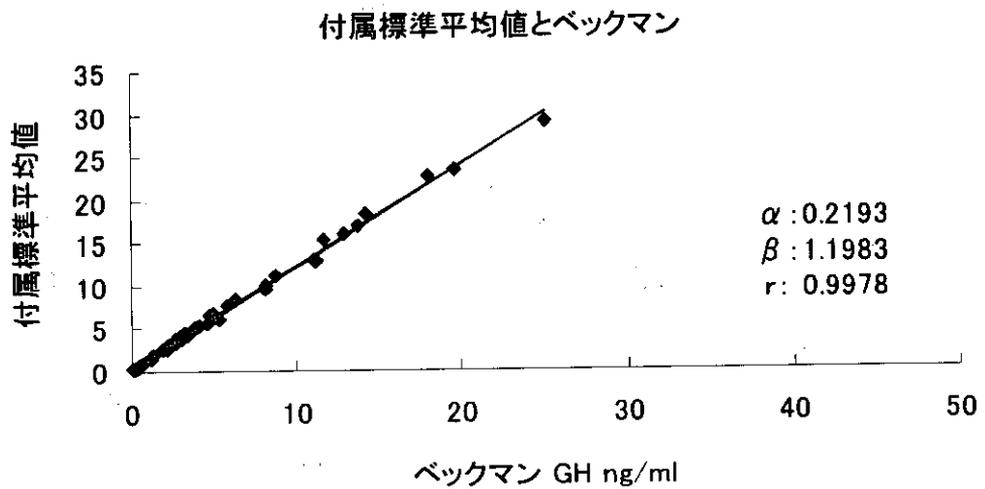


図 9

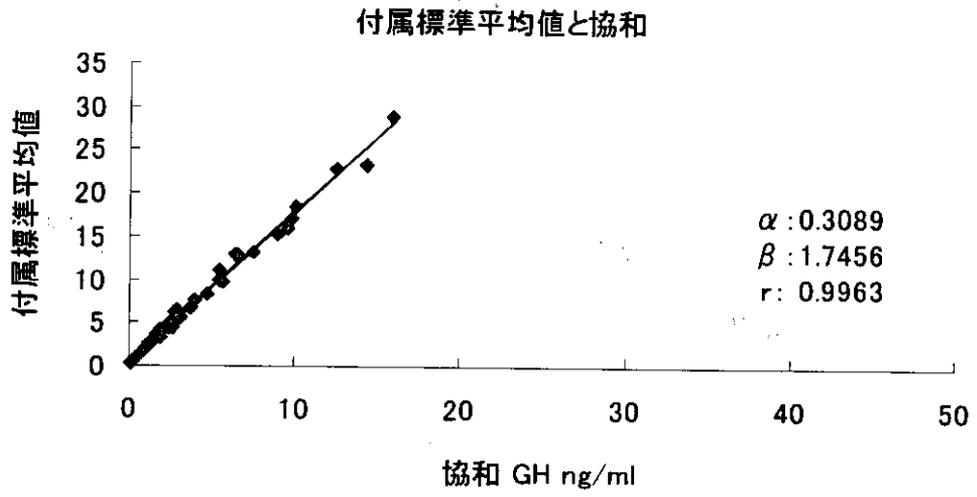


図10

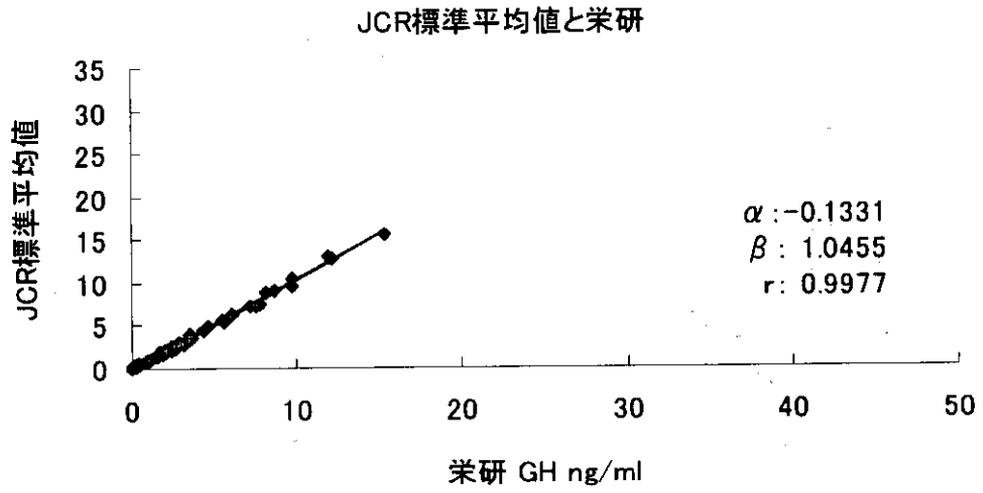


図11

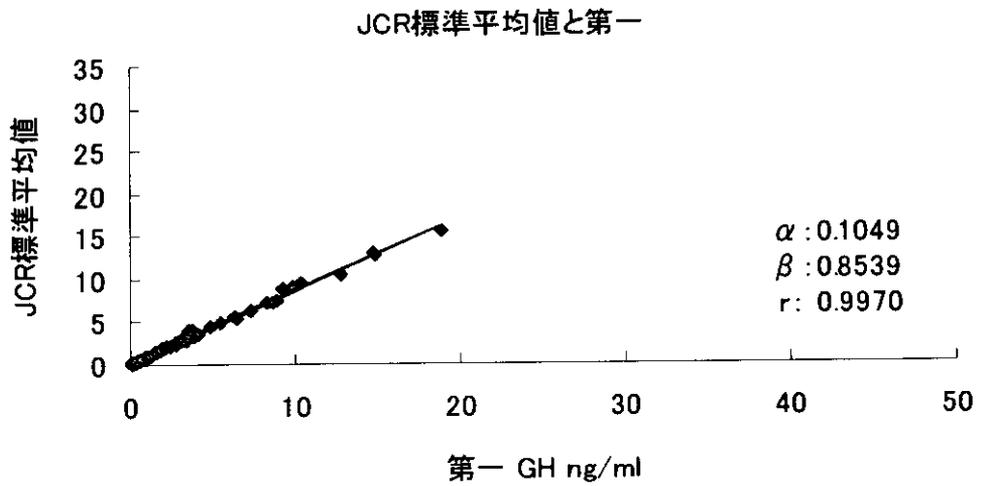


図12

