

私の RI 歴書

日本アイソトープ協会インビトロ テスト専門委員会始末記

紫芝 良昌

Shishiba Yoshimasa

(元 日本甲状腺学会理事長)



1935年という、きな臭い時代に陸軍将校の家庭に生まれ幼時を満州（現 中国東北部）で過ごし大東亜戦争開戦の年に帰京して“国民学校（現在の小学校）”に入り、敗戦とともに生活困窮し、学制改革に伴う新制中学・高校を経て1953年に東京大学教養学部・医学部に進み、1959年卒業とともに当時の沖中内科所属の大学院学生となった。1965年から3年間フルブライト旅費給費留学生としてカリフォルニア大学留学、帰国して虎の門病院勤務。勤務中に1984年から半年間米国NIH研究員、定年まで虎の門病院に勤務したことが履歴の概略である。この間アイソトープに触れたのは沖中内科医局員時代¹³¹Iによる甲状腺摂取率検査、カリフォルニア大学留学中の¹²⁵Iにてラベルした甲状腺からの放射性I放出による甲状腺刺激物質の生物学的定量（McKenzie bioassayと称した）、¹⁴Cでラベルしたグルコースの分解を利用した、ionization chamberによる甲状腺刺激物質の測定、NIHにおける³⁵S、³H-thymidineを利用したglycosaminoglycan, proteoglycan代謝研究を通じたバセドウ病眼症・皮膚症の研究などである。日本内分泌学会学術総会長や日本甲状腺学会理事長を歴任し、日本学術会議第19期を1期務めたが、アイソトープそのものを研究したわけではなく、もっぱら臨床的研究のためにRIを利用することに終始した。ただそれだけのことである。

日本アイソトープ協会（RI協会）との関連からいえば、1960年代に始まった革命的微量測定法であったradioimmunoassay・immunometric assayに深くかかわり、協会の組織の一部である“インビトロテスト専門委員会”の初期からその終了まで委員・あるいは委員長として積極的にかかわることになった。であるから、RI協会との関連としての履歴からすれば、“インビトロテスト専門委員会始末記”でもあることは当然のこととしてご理解いただきたい。

1) ホルモンの微量測定としての イムノアッセイの確立

イムノアッセイは1960年代の後半から、新しい微量測定法として登場した。それは抗体には抗原と特異的に結合する有限の数のbinding siteがあることを利用するもので、有限の結合基に対して、一定量加えた標識抗原と、検体中の抗原の量を競合させて、抗原量の測定を行う、いわゆるcompetitive assayの原理が真っ先に実用化されインスリンの測定が行われた。初めてこの原理でインスリンを測定したのはS.A. BersonとR. Yalowだが、Bersonは1971年、学会中に急逝されたが、Yalowはこの測定法確率功績により、Guillmin, Shalley（GH-RH・TRHの抽出、これらのRIAを確立した）とともに1977年にノーベル医学生理学賞を受賞した。賞金の半分はYalowに残りは後者2人が

分け合う形だったことから、新しい微量測定法の原理がいかに重視されていたかが分かる。この発見は基礎研究からではなく、臨床的観察から出発したことも画期的であった。Berson と Yallow はインスリン注射を受けていた糖尿病の患者の血中のインスリン抗体に関する研究を行っているうちに派生した研究でもあった(1956~1959年にかけて発表)。原理的には、例えば血中のサイロキシン結合蛋白にはサイロキシンに対する一定数の有限の結合基があることが1950年代から分かっており、これを利用して血中サイロキシンの量を間接的に測定しようとする試みは長く行われていたから、原理は多くの人々が認識していたはずであるが、抗体を利用することにより、どのような物質の測定にも、また、抗体が抗原と結合する affinity と specificity とをうまく選択することによって、精度の高い測定を行う可能性が示されたわけである。私がカリフォルニア大学に留学していた1960年代の後半には、GH/LH/FSH/T3などの測定が競って開発されようとしていた。

このような機運を受けて日本でもこの技術に興味を持つ人が増え、Radioimmunoassay 研究会(以後イムノアッセイ研究会と呼称する)が組織され、第1回の研究会を1967年11月6日東京で開催されている。中尾喜久 東大第三内科教授が会長を務めたが、実質的には鎮目と夫講師(虎の門病院内分泌代謝科)と、その年にボストンから帰国し hGH の RIA を確立することを目指していた入江実医師(後の東邦大学教授)の力によるところが大きかったと思われる。協会外部の組織であったが事務局は協会にお願いすることになった。世話人会が組織されて年度の研究会会長を選ぶなど、毎年少なくとも1回の開催として主要大学・医療機関の持ち回りで開催することになった。

この研究会での記憶に残る仕事は1969年第4回研究会に Berson を、1971年第8回の研究会に Yallow を鎮目部長のお世話で日本に招待したことであった。RI協会・東大での講演の

ほか、虎の門病院のRI検査室において、ワークショップが開催され、多くの研究者が参加するところとなった。

2) RIA への業界の進出

業界でもこの新しい方法に対する関心は高く、従来の製薬会社の形態では許可等の関係で困難があったため、RI診断薬会社が誕生した。故 加藤貞武先生が担当されたダイナボットラジオアイソトープ研究所は1961年に、小川弘先生が担当された第一ラジオアイソトープ研究所は1964年に、当時の原子力委員会から認可され前者は柏市に、後者は松戸に研究所を兼ねた工場を開設した。お2人とも京都大学薬学部のご出身で何より業界の方というよりも、アカデミアの世界の人のようで、人格・識見ともに高く、我々は自然に「先生」とお呼びするようになっていた。

RI協会により輸入されたアイソトープは要望により会社に届けられ診断薬として生成され、また研究所は多くの研究者たちが利用させていただいた。インスリン・サイロキシン等がキット化されてRI協会を通じて市販され、大学をはじめ多くの医療機関に納入され利用され、キットに頼らず、自前でシステムを組み上げて使用している医療機関もあった。当時はまだ検査センターや検査会社の大きな組織は少なかったため協会から届けられる機関の数は多く、同時にRIを使用した機材、例えば全国で試験管の数としては1,000万本を超える数にも達し、その回収等も大きな問題もあり、協会としてはこれに対応することも大変だったろうと想像する。

3) インビトロテスト専門委員会の誕生

また、radioimmunoassay が普及するにつれ、製造各社の提供するキットによる測定値の違いなども問題となり、RI協会は医学・薬学部会の下部組織として、“インビトロテスト専門委員会”を設置することになった。この委員会と

イムノアッセイ研究会は人事面での重なりも多く、実務面でも密接な連携を持つことになる。インビトロテスト専門委員会の委員長は1971年9月～1977年10月まで鎮日和夫教授が、1977年11月～1990年5月まで入江教授が、1990年6月～2002年5月まで私が、2002年6月～2006年5月まで對馬敏夫教授が、2006年6月～2010年5月まで家入蒼生夫教授が担当されて、それぞれ業務を行ってきた。

インビトロテスト専門委員会の手始めの仕事として、当時市販されていたインスリン測定6種類のキットについて、性能を検定することから始められた。各社のキットを用いて委員会の提供した検体を測定すると測定値が82.6～39.2 ug/mLまで変動する有様で、そのキット間の変動 (between kit variation) は23%と大きな差が認められた。そこで各社にインビトロテスト専門委員会で作成した標準物質と標準曲線用の試料を提供して、共通の標準曲線で前述の検体を測定してもらうとその測定値のばらつきは著しく小さくなり、between kit variation は6.2%と縮小し、かつ within kit variation も18.2%から7.6%に減少した。このことから、測定には、各社のキットで同一の標準物質・同一の標準曲線用血清試料を使用することが大切であることが明らかとなり、*Clinical Chemistry* 誌に発表した。

4) イムノアッセイ全国コントロールサーベイ

1978年にはRIAの普及も目覚ましく推定650か所の施設で年間2,000万 tube に及ぶ測定が行われていると推定される状況になる。これらの検査が適切な管理の下に行われているかどうかを知るため、インビトロテスト専門委員会の事業として全国をコントロールサーベイが開始されることになった。この委員会はサーベイを企画・立案・実施して、イムノアッセイ委員会の主催するイムノアッセイ研究会に報告、発表内容を適切な医学関係誌に掲載することになった。第3回のサーベイが行われた1980年当時、1年間にRIインビトロ検査を行う施設は

1,019施設あり、全国で年間推定3,000万 tube の測定が行われていた。インスリンを測定している施設数は全国で680施設に上ると考えられラジオリムアッセイの中では最大の数となる。1981年に全国コントロールサーベイを行った結果では290施設において測定が行われ、そのうち3施設のみが自家製のキットを使用している状況であった。販売会社数は6施設であり、5社は、WHOのリファレンススタンダードが使用され1社のみはWHOスタンダードが市販される以前からインスリン測定キットを作成・販売しており、これが日本において最初でかつ最大のシェアを持つキットであったため、混乱を防ぐために標準物質の変更が遅れた。この結果も踏まえて各社が同じWHOスタンダードを使用するようになりキット間の格差は少なくなった。この成果も*Clinical Chemistry* 誌に英文で報告した。このサーベイにはNIHからD. Rodbardらによるコンピューターを用いた解析プログラムを導入し、測定結果の解析に利用された。各施設からは、検体資料の測定値と標準曲線の資料も提供を受け、測定技術の詳細についても検討を行い、within institute variation が小さいことから、各施設の測定技術には大きな問題がないこと、同じ検体が異なるキットによって測定されることによる大きな偏差はキットそのものの性質の差によること等が明らかにされた。また、統計の専門家として、大阪大学医学部の市原清志教授の参加を得て、サーベイの解析の質が大きく向上することになった。

1982年に実施された第4回コントロールサーベイ以降、放射性Iに代わって酵素による標識を利用したキットや、抗原を標識する代わりに抗体を標識して、非標識抗体に結合した抗原量を、標識抗体の結合によって測定する immunometric assay (IMA) 等が相次いで登場することになり、“患者に対してどのキットを測定しても互換性のある測定値が届けられるようにキットの性能を管理する”というコントロールサーベイの役割が重要になるとともに、IMA

では酵素による標識が多用され、これは放射性物質を使用しないで済むという利点ばかりでなく、標識の効果を増幅して観察できる利点があり、急速に普及した。これによってRI協会のRIの販売数は低下し、サーベイの実態が次第にラジオアイソトープというRI協会の業務の本来から隔たり始めることになった(図1参照)。

5) インビトロ RI をめぐる環境の激変

イムノアッセイにおいてRIによる標識が酵素や蛍光物質に組み替えられていくことについて当初はRIの施設を利用しないで済むことが大きな利点ではあったが、IMAの出現がこの傾向を加速することになる。モノクロナル抗体作成の技術が進歩し、高性能のモノクロナル抗体が容易に産生されるようになり、これをIMAに用いれば従来よりも高感度でホルモン等の抗原物質を測定することが可能となり、更に標識に酵素等を使用することにより反応を増幅できることから、これらの測定系にRIを利用する必然性がなくなった。これに加えて、1950年代の後半から、医療経営の合理化にはアウトソーシングが必要であるとの声が大きくなり、救急医療に必要な検査は院内で行うことは仕方な

いとしても、ホルモン検査のような比較的特殊なもの外注することが奨励されるような機運となる。また、コントロールサーベイを行うには、試料となる検体は適切な血清試料に溶解して提供される必要があり、このための費用負担も次第に大きなものとなってきた。本来は“臨床の現場に検体の適正な数値が報告されるように検査業務を管理する”ことがサーベイの目的であり、臨床検査センターが相互間で行うべきものである。センターの数が多いうちは各施設の競争が激しく自主的管理にも限界があるのはやむを得ない。しかし様々な経緯から、臨床検査施設は3~4か所の大規模検査センターに集約統合されることになった。イムノアッセイ全国コントロールサーベイの目的はホルモンをはじめとする生体内微量物質の測定が正しい形でエンドユーザーである医療従事者に届くことである。それには正しい測定が実施される限り、測定キットの生産者・測定を行う検査機関も数が少なれば少ないほどよいことになる。1990年代後半~2000年代前半にかけての“医療合理化”の実践の1つの形としての、アウトソーシングは図らずもインビトロ検査に関して、このような作用をもたらすことになった。

世の中の変化は、1つの目的にコツコツと没頭している実務者が想像するよりも、はるかに速やかで、かつ大幅なものである。実際にラジオイムノアッセイに先鞭をつけた第一ラジオアイソトープ研究所も2005年にはインビトロ検査事業から撤退し、前者はインビボ事業に特化していく。こうして2008年第30回イムノアッセイコントロールサーベイが実施された時には、参加施設数は108施設(第4回は312施設)となり、測定法も90%以上が非RIとなっている。ここにおいて我々は、①イムノアッセイ自体が成熟技術となり、研

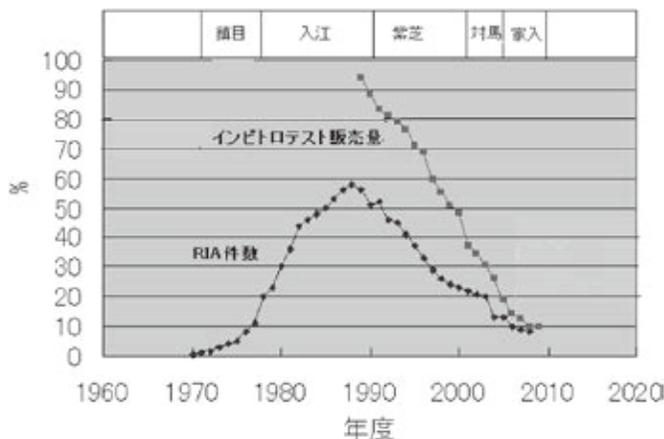


図1 日本アイソトープ協会インビトロテスト専門委員会の変遷
上段は歴代委員長、左軸は対象とした検査キットのうちのRI標識によるものの%及び日本アイソトープ協会の販売量のうちインビトロRIの占める%を示す

究会において情報交換を行う必要が薄れたこと、②インビトロ検査キットの製造会社・測定施設ともに統廃合が進み、その数を減らしたことによって全国コントロールサーベイの必要性が低下したこと、③インビトロ検査にRIを使用する頻度が例外的といわれるほど減少したため、これらの事業をRI協会の負担において行う理由がなくなったこと等から、イムノアッセイ研究会・インビトロテスト専門委員会・イムノアッセイ全国コントロールサーベイについて、2009年3月をもって、解散することを決断したのであった。

解散は決断したものの、従来行ってきた業務は臨床検査の精度管理の上で一定の重要さのあるものであった。この観点から、インビトロテスト専門委員会のしんがりを担当してくださった聖路加国際病院 武田京子先生・家入先生には各方面にサーベイの実施業務を引き受けてくれる可能性を打診してくださったが、規模を大幅に縮小したとしても引き受けてくれる施設を見付けることはできなかった。臨床検査の精度管理の重要性は広く認識され、日本医師会においても49項目について全国コントロールサー

ベイを行っており、この項目中、ホルモンについてはインスリンのみが含まれているが、これをイムノアッセイコントロールサーベイが行ってきたような項目に拡大することは、現在のこれら特殊検査が実施されている臨床検査施設の数から考えると必ずしも実際的ではない。むしろ問題意識を持つ各専門学会等が主導して行う道があるように思われる。例えば日本成長科学協会では、IGF-1、hGHに関して、会員施設を利用して、この両者のサーベイを行った実績があること等が参考になると思われる。

以上、“RIインビトロ検査”の誕生からその終わりまでを概観した。その一生を支えたものはRI協会であり、事務局の支援委員会にも厚く御礼申し上げるとともに、この検査の質の向上を目指したイムノアッセイ研究会・RIインビトロテスト専門委員会・イムノアッセイ全国コントロールサーベイ等の事業に関しては全国のご関係の方々のご賛同・ご参加を得て初めて可能となったものであり、この場を借りて厚く御礼申し上げます。