

## 患者の発生頻度を基礎にしたカットオフ値の設定 --TSH法によるクレチン症スクリーニングをモデルに-- (分担研究:マス・スクリーニングの精度管理に関する研究)

宮井潔\*

芦田信之\*\*

**要約:** 現在クレチン症のマススクリーニングはTSHを指標に行われている。その精検基準値としてのカットオフ値は全国的にほぼ $10\mu\text{U/ml}$ が使用されているが、この数値は経験的に決められたものであり、このカットオフ値に対して理論的妥当性を検証する必要がある。今回このカットオフ値の持つ意味を再考するとともに、各施設での有効なカットオフ値を設定するための指標として最適化係数を考案した。

**見出し語:** クレチン症マススクリーニング、カットオフ値、発生頻度

**研究方法:** 大阪市における92年12月より93年1月のクレチン症マススクリーニング検査データ(65アッセイ、初回検体4170)から得られた濃度分布・測定誤差をもとに、以下の計算を行った。

### 1.測定誤差を考慮したカットオフ値

カットオフ値付近の測定誤差を求め、カットオフ値が測定誤差による下限値となる値(カットオフの真値)を求める。

2.正常新生児の分布を対数変換して正規化し、正規分布を得たのち、正規分布における平均値からはなれた各点での確率を正規確率表よりもとめ、これを統計学的発生頻度とする。これは、正常であっても統計的には、ある確率でみいだされるという発生頻度である。

3.2の計算により1で求めたカットオフの真値のもつ統計学的発生頻度を求める。(a)

4.実際のクレチン症マススクリーニング検査で見つけられた患児の発見頻度を調査する。(b)

5.3で求めた統計学的発生頻度(a)と4で調査した患児の発見頻度(b)を比較する。

ここで、比較のために  $a/b$  を計算し、これを最適化係数と呼ぶ。その意味は、カットオフ値が持つ正常群から推定される発生率は実際の患児の発見の何倍にあたるかというもので、大きければ見逃しの可能性が低くなるという安全係数のようなものであるが、その値が高過ぎれば再検率が高くなる。

### 結果:

#### 1.測定誤差を考慮したカットオフ値

カットオフ値付近の測定誤差を3種類の濃度の管理検体の測定間変動より求めたところ、測定間変動係数 $cv$ は14.3%で、 $10\mu\text{U/ml}$ が下限値となるカットオフの真値は $14\mu\text{U/ml}$ となった。(図1)

#### 2.正常新生児のTSH値の分布

正常新生児のTSH値の分布を正規化し、平均値・標準偏差をもとめ、正規確率表より各濃度の統計学的発生頻度を求めた。(図2)

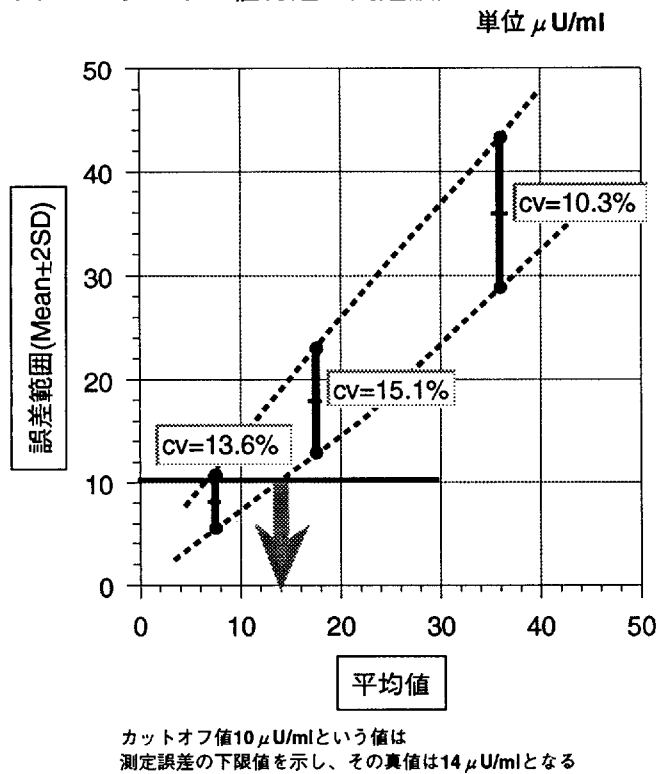
3.カットオフの真値である $14\mu\text{U/ml}$ という値のもつ統計学的発生頻度は図2より0.035%(約2860人に1人)であった。...(a)

\*甲子園大学栄養学部 \*\*大阪大学医学部保健学科

4.実際のクレチン症の発見頻度は文献によって異なるが、ここでは0.026%(3882人に1人)をもちいる。(原田ら 93年度マスキリーニング学会報告)...(b)

5.最適化係数  $a/b = 0.035/0.026 = 1.35$

図1 カットオフ値付近の測定誤差



**考察:**

測定には常に誤差がともなう。真の値が10 μU/mlを示すサンプルは測定上平均値が10となり、2回に1回は10以下の値になる。このサンプルを必ず検出しなければならない濃度としてのカットオフ値はそれより低い値(便宜上-2SDの値)でなければならない。いいかえるとカットオフ値が10 μU/mlということは、その真値は10 μU/ml以上でなければならない。今回の検討では、14 μU/mlであった。

今回報告する評価のための最適化法(最適化係数を用いた比較評価)は、同時に測定した正常新生児の分布を正規化し、正規分布が示すおのおのの数値の頻度と過去に実際に見いださ

れたクレチン症患者の発見頻度を比べて、さらにその施設における測定誤差を加味してマスキリーニングが効率よく、かつ見逃しなく行われているか評価するためのものである。この最適化係数は、患児の発見頻度、カットオフ値、各検査施設における正常新生児の分布、各検査施設の測定誤差という4つの因子によって変わるものである。

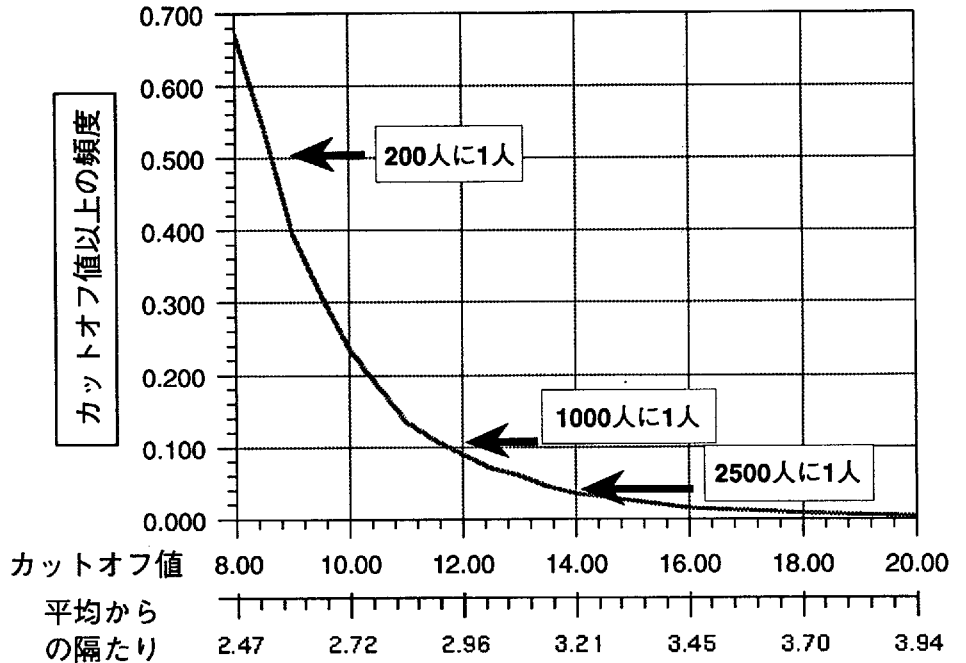
それぞれの因子についての考察をすすめると、まず、患児の発見頻度(b)については全国レベルで同じ値を利用する場合と各施設での値を使用する場合があるが、いずれも調査によって一義的に求まる値である。カットオフ値も同様に全国の統一基準を設けるか独自の値を用いるかの違いがあるが、いずれも設定するものである。カットオフ値を高く設定すると当然偽陰性の可能性が高くなり、(a)は小さくなるので最適化係数は小さくなる。また、カットオフ値を低く設定すると見逃しは少なくなるが、再検率が上がる。このとき(a)は大きくなるので最適化係数は大きくなる。

次にこの設定されたカットオフ値が妥当であるかどうかを各検査施設における正常新生児の分布、各検査施設の測定誤差から評価をおこなう。TSHの測定法は比較的安定しているので、同一施設内(同一測定法)では絶対値法によるカットオフ値の設定が効率的であることがわかっているが、測定方法が異なるなどの理由で、ある検査施設における正常新生児の分布が他の施設に比べて高めであるとき他施設と同じカットオフ値を用いると、再採血率が高くなる。このとき(a)が大きくなるので最適化係数も大きくなる。一方、その分布が低めるときは陽性検体も低値となるので偽陰性となる可能性がでてくる。このときは(a)が小さくなるので最適化係数は小さくなる。パラメトリック法やパーセントイル法によってカットオフを設定するときは再採血率はどの施設でもほぼ同じであるが、絶対値法によるカットオフ値を用いた場合では施設間の分布の違いが施設間での再採血率の違いとなってあら

カットオフ値 統計学的発生頻度

$\mu$ U/ml	%
8.00	0.670
8.50	0.540
9.00	0.395
9.50	0.310
10.00	0.235
10.50	0.185
11.00	0.135
11.50	0.110
12.00	0.090
12.50	0.070
13.00	0.060
13.50	0.045
14.00	a = 0.035
14.50	0.030
15.00	0.025
15.50	0.020
16.00	0.015
16.50	0.013
17.00	0.012
17.50	0.010
18.00	0.008
18.50	0.007
19.00	0.006
19.50	0.005
20.00	0.004

図2 正常新生児の分布からみた各濃度での統計学的発生頻度



われる。各施設において正常新生児の分布から各濃度の統計的発生頻度を計算する(aを計算する)のは、言い換えれば各施設で独自の「ものさし」を持つことである。この「ものさし」を全国的な指標である患児発見頻度と比較すると(a/bを計算すると)、「ものさし」の違いが数値として表現できる。

各施設のカットオフ値付近の測定誤差が最適化係数に及ぼす影響については、測定誤差が大きくなると必ず見つけだせるという検体の濃度は高くなるので、(a)は小さくなり最適化係数は小さくなる。逆に、測定誤差の小さな

施設では最適化係数は小さくなり、見逃しが少ないことがわかる。しかしながら、最適化係数は小さければ小さい程よいという訳ではなく、小さいと再検率が高くなるので、この最適化係数は、ある最適値をもつことになる。

以上のことをまとめると、最適化係数は、測定変動が小さいまたはカットオフ値が低すぎるなど再検率(偽陽性)が高い場合は大きくなり、測定変動が大きいまたはカットオフ値が高すぎるなど偽陰性がでる可能性がある場合は小さくなるので、全国的に適切なポイントを設定することができる。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:現在クレチン症のマススクリーニングは TSH を指標に行われている。その精検基準値としてのカットオフ値は全国的にほぼ  $10\mu\text{U/ml}$  が使用されているが、この数値は経験的に決められたものであり、このカットオフ値に対して理論的妥当性を検証する必要がある。今回このカットオフ値の持つ意味を再考するとともに、各施設での有効なカットオフ値を設定するための指標として最適化係数を考案した。