

遊離型サイロキシシン (FT₄) によるクレチン症マススクリーニングの
カットオフ法について — 方法間の比較とその改良法 —

宮井 潔*、芦田 信之**

要約：先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）をマススクリーニングで検出する一方法として、我々は新生児の濾紙血中のFT₄を測定する方法を開発検討してきた。さてマススクリーニングにおけるカットオフの方法には、①濃度を用いた絶対値法、②測定内における順位を用いるノンパラメトリック法（パーセンタイル法）が用いられ、また③測定内で得られた平均値、標準偏差を用いたパラメトリック法も考えられる。しがしながら、FT₄では標準血液濾紙の調製が困難であり、パーセンタイル法では1回の測定に低体重児が多く含まれている場合クレチン症による低値を見過ごす可能性があり、パラメトリック法では測定内にある異常値検体によって影響を受けるなどの欠点があった。そこで、今回は同一測定内で得られた他の正常新生児群のデータを用いてカットオフ値を決める方法を考案し、その有用性を検討した。

見出し語：遊離サイロキシシン・カットオフ

研究方法：1988年7月から1989年10月までの新生児約4200人の濾紙血中FT₄を、βガラクトシダーゼを用いたELISA法にて測定した。カットオフ値の設定は従来法である絶対値法、パラメトリック法、ノンパラメトリック法に加え、

* 大阪大学医学部臨床検査診断学(Laboratory Medicine, Osaka University Medical School)

** 大阪大学医療短期大学部(College of Bio-Medical Technology, Osaka University)

今回、患者データから臨床参照値を求める方法としてよく用いられている正規確率紙法を利用して毎回の測定における濃度分布を管理し得られた分布からカットオフ値の設定を行った。すなわち、1回の測定で得られた濃度の順位をもとに正規確率紙にプロットし、直線近似を行い50%値と2.5%および97.5%値から平均値および標準偏差を求めるHoffmann法を利用してカットオフ値を設定するものである。以下この方法を健常群分布法と呼ぶ。なお自動化のため直線近似は作図して求めるのではなく、中央付近(20%~80%の値)で最小2乗法により求めた。この方法の妥当性を検討するために、正常値群・異常値群を乱数発生させてコンピュータシミュレーションを行った。また、新生児スクリーニングにおいて全測定をTSH法で陽性であった例を検出基準として絶対値法、パーセンタイル法、および健常群分布法でのカットオフ値の比較を行った。

結果：標準血液濾紙の変動：同一ロット内での測定間変動は少なく再現性に優れていたが、ロット間差が大きくて濃度を用いた絶対値法によるカットオフ値設定は困難であった。また、低体重児のFT4値は低値となり低体重児が多く含まれているときにパーセンタイル法で見逃される可能性が示唆された。パラメトリック法では異常値混入による統計量の変化が認められ、異常値の影響を強く受けた。今回考案した健常群分布法によると異常値は除去でき、シミュレーションでも本来の正常値群を推定できることがわかった。従来の3法と健常群分布法によるカットオフ値を全測定へ当てはめたとところ健常群分布法はパーセンタイル法より低い呼び出し率となった。

考察：既に実施されている甲状腺刺激ホルモン(TSH)によるクレチン症や17OHPによる副腎過形成のマススクリーニングにおいても従来から用いられているカットオフの3法には、それぞれ短所があるため、いずれか一つの方法による設定ではなく総合的に判断されている。ところがそのアルゴリズムは確立されておらず、結果的にはフェイルセーフ(判断を仮にまちがっても安全であるような機構)として処理されている。マススクリーニングではこのフェイルセーフの思考が非常に重要であり、測定の精度管理の上からも重要である。そこで、今回考案した健常群分布法について考察すると、5~10%程度の異常値が混入してもこれを除去して本来の分布(健常群)を推定できるのでパラメトリック法より優れ、異常値を示した検体が健常群からどの程度かけ離れているかがわかる点においてパーセンタイル法より優れている。また、ある程度検体が集まれば、個体間変動をとらえることができ、個体間変動は測定間で変動しないので、健常群分布法で求められる平均値、標準偏差は常に一定と考えられ

る。もし、これが変動していればそれはすなわち測定間変動の指標ととらえることができる。そこでロット間の変動が大きい場合にも精度管理の指標として利用することができる。

文献：

- 1) Asida N. Studies in Natural Science and Health Technology 16 p.85-89, 1988.

Abstract

A NEW METHOD FOR DETERMINATION OF CUT OFF POINT IN MASS SCREENING FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM USING FREE THYROXINE.

Mass screening for congenital hypothyroidism using free thyroxine in dried blood samples on filter paper was developed in order to detect not only primary but also secondary and tertiary hypothyroidism in newborn babies. There are two critical problems to set up cut off point for FT4 determination. One is the difficulty of quality control for standards of free thyroxine and the others is giving false positive results due to low birth weight.

Therefore, we work out the method to determine the cut off value from the distribution of normal newborn babies in same assay, and applied to the method to certain assays.

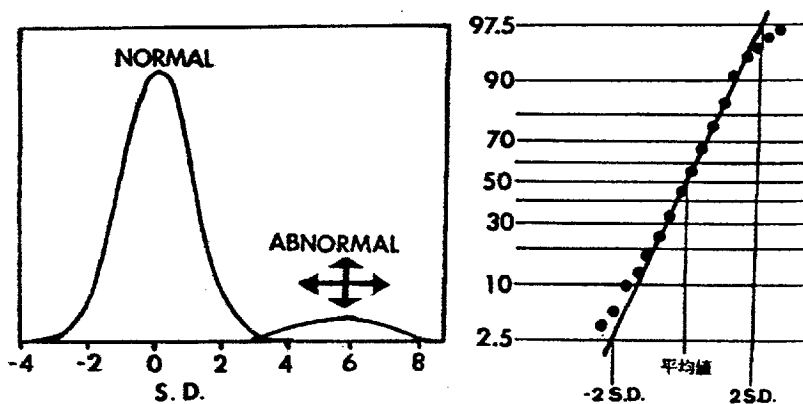


図 1. 正規乱数発生による合成分布と正規確率紙法による平均値, 2 sd 値



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:先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)をマススクリーニングで検出する一方法として、我々は新生児の濾紙血中のFT4測定する方法を開発検討してきた。さてマススクリーニングにおけるカットオフの方法には、濃度を用いた絶対値法、測定内における順位を用いるノンパラメトリック法(パーセンタイル法)が用いられ、また測定内で得られた平均値、標準偏差を用いたパラメトリック法も考えられる。しがしながら、FT4では標準血液濾紙の調製が困難であり、パーセンタイル法では1回の測定に低体重児が多く含まれている場合クレチン症による低値を見過ごす可能性があり、パラメトリック法では測定内にある異常値検体によって影響を受けるなどの欠点があった。そこで、今回は同一測定内で得られた他の正常新生児群のデータを用いてカットオフ値を決める方法を考案し、その有用性を検討した。