

分担研究課題

マスキング検査精度向上に関する研究

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部 教授）

タンデムマス検査データ Web 解析システムの有用性について

花井潤師（札幌市衛生研究所・保健科学課主査）

研究要旨

これまで、タンデムマス・スクリーニング（以下、TMS）検査データの各指標について、測定値分布やカットオフ値を登録・表示可能なTMS検査データWeb解析システムを構築し運用を開始した。今年度の追加機能により、TMSで見つかった患者最小値について、自施設での検査値の推定が可能となり、より具体的なカットオフ値の適正性の検証が可能となった。

研究協力者

福士 勝（札幌イムノダイアグノスティック
ラボラトリー・所長）

石毛信之（東京都予防医学協会・主査）

田崎隆二（化学及血清療法研究所・検査総轄）

A．研究目的

タンデム質量分析計を用いる新生児マスキング（タンデムマス・スクリーニング、以下 TMS）は、全国の自治体で実施されており、検査施設は 40 か所となっている。TMS は多指標、多疾患のスクリーニングであることから、各疾患に応じた適切なカットオフ値の設定が必要であり、全国均質な精度の高いスクリーニングを目指す上からも、施設間差の解消は重要な課題である。

昨年度、TMS 検査データの各指標について、測定値分布やカットオフ値を登録、表示、可能な TMS 検査データ Web 解析システム（以下、Web 解析システム）の構築し運用を開始した¹⁾。今年度はスクリーニング発見例および偽陽性例等の検査データを登録し、施設間差を踏まえて、カットオフ値の妥当性を検証することが可能なツールを追加した。

B．研究方法

Web 解析システムは、クラウドサーバ上に構築し、ブラウザを用いてデータ更新や解析結果を随時表示できるシステムとして開発した¹⁾。今年度は以下の機能を追加した。

- 精密検査で診断が確定した患者または保因者、異常が認められなかった偽陽性例の TMS 検査データの登録、確認
- Zスコアを用いた患者最小推定値
- 患者最小 Zスコアとカットオフ値 Zスコア
- 複数指標判定の二次元プロット
- 施設別の測定値表示
（倫理面への配慮）

精密検査で診断が確定した患者および異常が認められなかった偽陽性例の登録については、TMS 検査データ、診断名、検査年月のみで、個人情報は一切含まれておらず、自施設以外の検査データの施設を特定することはできない。

C．研究結果

今年度追加された主な機能を以下に示す。

1．Zスコアを用いた患者最小推定値

TMS で発見された患児の測定値は、各施設の測定値分布やカットオフ値が異なることから、患者

の測定値を各施設の測定値分布のばらつきで標準化することで、相互比較が可能となる。一般的に、標準化で用いる Z スコアは正規分布となる測定値に適用されるが、TMS で扱う指標の多くは正規分布を示さないことから、測定値の分布によらない標準化が可能な正規四分位範囲 (normalized IQR, NIQR) を用いて Z スコアを計算するノンパラメトリックな手法²⁾を適用した。具体的な手順を以下に示す。

各施設の中央値、四分位点から NIQR を求め、患者データ、カットオフ値の Z スコアを計算した。

全患者データの Z スコアのうち、対応する施設のカットオフ値 Z スコアを上回る中で最小の Z スコアを「患者最小 Z スコア」として抽出した。

患者最小 Z スコアから、各施設の中央値、NIQR から「患者最小推定値」を逆算し、施設ごとにプロットした。このことにより、各施設が「患者最小推定値」を当該施設のカットオフ値で適切に陽性と判定できるのか、他施設との比較から目視的に判断することが可能となる (図 1)。

2. 患者最小 Z スコアとカットオフ値 Z スコア

患者最小推定値がカットオフ値とどれくらい離れているかを示す指標として、各施設のカットオフ値 Z スコアを計算し、患者最小 Z スコアと比較した。Z スコアはほぼ標準偏差と同じ尺度と考えられることから、カットオフ値 Z スコアと患者最小 Z スコアの差は、すなわち何 SD 離れているかを推定できるものである (図 2)。

3. 二次元プロット

TMS 検査において、複数指標で判定を行う 5 疾患について、患者および偽陽性例の両指標を二次元プロットした。さらに、各指標のカットオフ値の最小・最大を表示して、患者データ等と比較可能とした (図 3)。

D. 考察

我が国の TMS は年間検体数が 2 万件に満たない施設が約半数あり、全国均質なスクリーニング精度の確保が重要な課題である。

各検査施設では、Web 解析システムを利用する

ことで、正常値分布やカットオフ値を他施設と比較し、自施設の正常値分布やカットオフ値の施設間差を確認することが可能となった。さらに、今年度の追加機能により、TMS で見つかった患者データについて、自施設での検査データを推定することにより、より具体的なカットオフ値の適正性の検証が可能となった。

今後、Web 解析システムの解析結果と技術部会で実施しているスクリーニング実施状況調査の結果などから、偽陽性の原因が TMS 検査上の問題なのか、カットオフ値の設定の問題なのかを推定し、適切な助言を行うことにより、検査精度の向上と施設間差の解消に結び付くことが期待される。

E. 結論

Web 解析システムを利用することで、各検査施設では、測定値分布やカットオフ値を他施設と比較することが可能となり、施設間差の原因分析やその解消が可能となる。今後、当研究班、学会技術部会、NBS 合同委員会等が協働して、内部精度管理支援を行う体制づくりを構築し、より精度の高い施設間差のない TMS に取り組んでいきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 花井潤師, 福士 勝、石毛信之、他: タンデムマス検査データ Web 解析システムについて. 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業)) 「マススクリーニング検査精度向上に関する研究」分担研究報告書, 72-74, 2016.
- 2) 平井昭司, 総論 分析の信頼性, ぶんせき, 2010, 1, 2-9

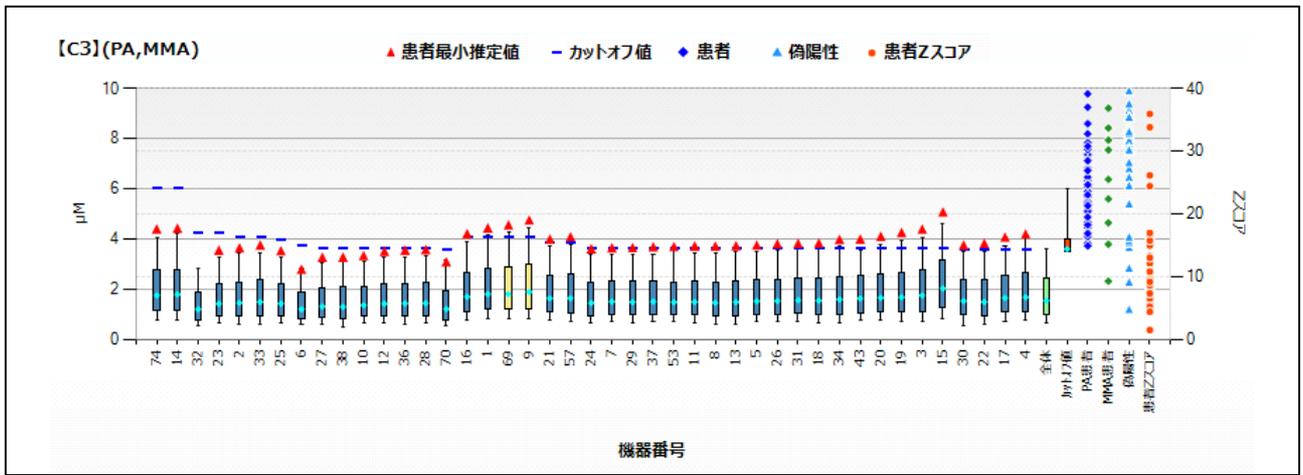


図1 . 患者最小推定値 出力結果(C3 アシルカルニチン)

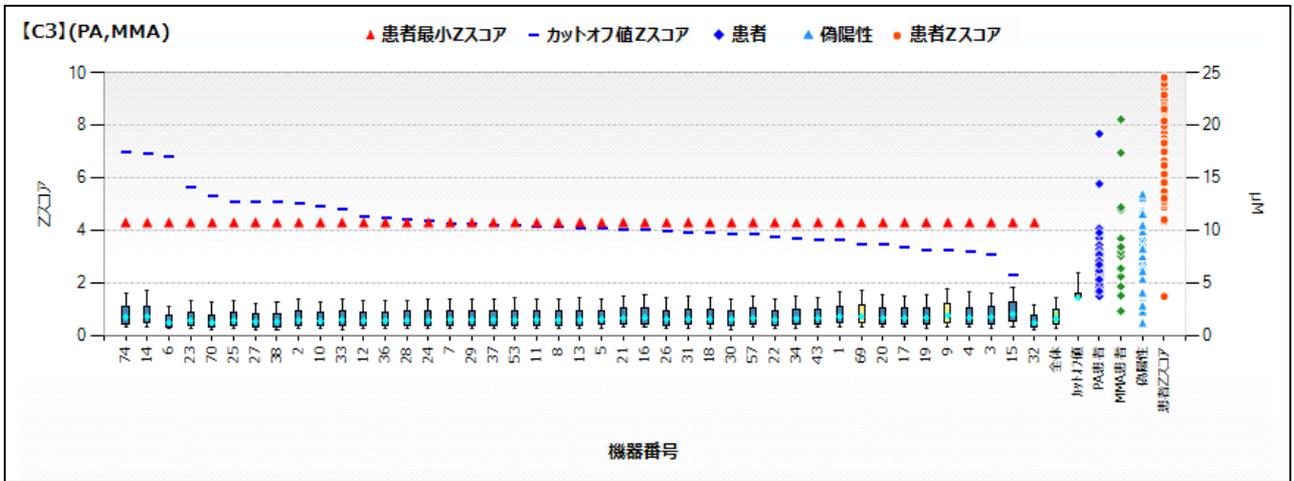


図2 . カットオフ値 Z スコア 出力結果(C3 アシルカルニチン)

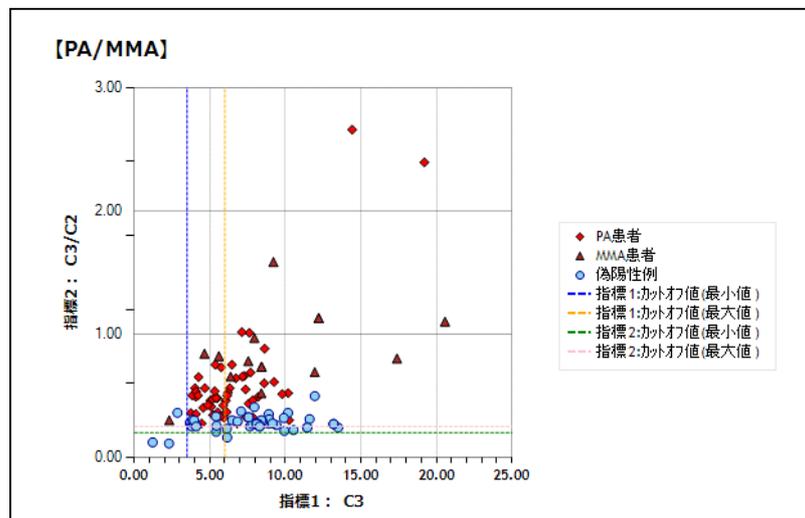


図3 . 二次元プロット出力結果