

分担研究課題名：新生児マススクリーニング(NBS)の全国標準化に関する研究

研究分担者： 但馬 剛 (国立成育医療研究センター)

CPT2 欠損症の新指標 C14/C3 比の検討

花井潤師：一般財団法人 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター・技術顧問

研究要旨

CPT2 欠損症の新たな指標となる C14/C3 比について、全国 34 施設から 2016 年度の測定結果から C14/C3 比を算出し、その有用性と適正なカットオフ値を検証した。CPT2 欠損症の判定においては、各施設の測定値分布に応じて、C14/C3 比と (C16+C18:1)/C2 比の 99.9%値をカットオフ値とし、その両方陽性(アンド判定)とすることで、偽陽性を低減し、患児を良好に検出できることが確認された。

研究協力者

重松陽介：福井大学客員教授
石毛信之：東京都予防医学協会小児スクリーニング科科长補佐
稲岡一孝：大阪母子医療センター医療技術部特任職員
富士 勝：札幌イムノダイアグノスティックラボラトリー・所長
九曜雅子：富山県衛生研究所・がん研究部長
田崎隆二：化学及血清療法研究所・検査総轄

A. 研究目的

タンデムマス・スクリーニングの新たな 1 次対象疾患として、CPT2 欠損症が対象となることから、スクリーニングの新たな指標として期待される C14/C3 比について、判定指標としての有用性及びそのカットオフ値について検討した。

B. 研究方法

スクリーニング実施機関ではこれまで、C14/C3 比は測定していないことから、通常測定している指標の C3 と C14 から C14/C3 比を求めることとして、2016 年度の結果をもとに集計し解析を行った。

具体的には、技術部会作成の一括ヒストグラ

ム作成シートにより、C16, C14/C3 比, (C16+C18:1)/C2 比のヒストグラム、2x2 分割表による陽性率とカットオフ値の推定、タンデム検査 Web 解析システムにて、測定値分布、患者最小推定値、カットオフ値 Z スコアなどを作成した。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

検査実施機関 34 施設からの 2016 年度のタンデムマス検査結果から C16, C14/C3 比, (C16+C18:1)/C2 のヒストグラム及び統計データを収集した。総検体数は 917,366 件であった。

1. C14/C3比の判定指標としての有用性

これまで、CPT2欠損症の指標としては、福井大学医学部重松教授が作成した標準カットオフ値 (C16>3.0 μ M and (C16+C18:1)/C2比>0.62、日本マススクリーニング学会誌：21(3), 13-18, 2011) が用いられてきた。今回、新カットオフ値として、C16>50%値と(C16+C18:1)/C2比>99.9%値、C14/C3比>99.9%値と(C16+C18:1)/C2比>99.9%値の組合せによる判定における陽性率を2x2分割表により検討した(表1)。その結果、全施設の平均として、C14/C3比>99.9%値と(C16+C18:1)/C2比>99.9%

値の両方陽性率は、各指標の陽性率0.1%よりも1/10程度低い0.0064%となった(表2)。

2. (C16+ C18:1)/C2比のカットオフ値

これまで標準カットオフ値として、(C16+C18:1)/C2比 >0.62 が推奨されていたため、各施設の測定値分布によらず、カットオフ値が設定されていたが、99.9%値を用いることで、測定分布に応じた設定となった(図1)。このことは、Web解析システムでの患者最小推定値の解析結果からも、現行のカットオフ値では、カットオフ値と患者最小推定値との差(離れ具合)が施設により異なっていたのに比べ、99.9%値をカットオフ値にすることでその差がほぼ均等になることが確認された(図2)。

3. C14/C3比のカットオフ値

新たな指標となるC14/C3比のカットオフ値は99.9%値に設定することで、各施設の測定値分布に応じた設定になることが確認された(図3)。また、患者最小推定値の検討においても、カットオフ値との差がほぼ均等になることが確認された。

D. 考察

これまで、タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値は標準値が推奨されていたことから、各施設の測定値分布が考慮されておらず、実際には絶対値の違いやばらつきの違いが存在するため、必ずしも適正な設定になっていない可能性が考えられた。今回、初めての試みとして、CPT2欠損症のカットオフ値について、各施設の測定値分布の99.9%値を設定することとした。さらに、新たな指標として、C14/C3比を加え、(C16 + C18:1)/C2比との両方陽性(アンド

判定)による判定とした。この結果、各指標の陽性率0.1%に対して、アンド判定により、陽性率をその1/10程度に大幅に軽減できることが確認され、施設間の陽性率も大きな差異は認められなかった(図4)。また、Web解析システム中に登録されている患児5例と偽陽性例8例について、C14/C3比と(C16+C18:1)/C2比の2x2分割表を確認したところ、患児ではすべて両指標陽性の真陽性と判定され、偽陽性例ではすべて両指標陰性と判定され、良好に判定されることが確認された(表3)。

E. 結論

タンデムマス・スクリーニングの新たな一次対象疾患となるCPT2欠損症の検査指標として、従来指標とともにC14/C3比の有用性を検討した結果、C14/C3比と(C16+C18:1)/C2比のそれぞれ99.9%値のアンド判定により、偽陽性率を大幅に低減し、患児を良好に検出できることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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，福士 勝，石毛信之，他：日本マスキング学会誌. 27(2), 173, 2017.

2. 学会発表

1) Web 解析システムによる内部精度管理の構築：第44回日本マスキング学会. 秋田市, 2016/8/26~27.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. CPT2 欠損症の検査指標のカットオフ値(全施設平均)

指標	従来	新カットオフ値			
	(全施設平均)	推奨	平均	最小	最高
C16	3.785	50%tile	2.254	2.030	2.616
(C16+C18:1)/C2	0.574	99.9%tile	0.441	0.337	0.654
C14/C3	-	99.9%tile	0.403	0.295	0.580

総検体数	917,366
施設数	34

表 2. CPT2 欠損症の検査指標の2x2分割表(全施設平均)

① 従来のカットオフ値による判定 (従来指標)

	C16		Total	率	両方陽性率	
	>3.785	<=3.785				
(C16+C18:1)/C2	>0.574	2	4	7	0.036%	0.013%
	<=0.574	4,747	22,544	27,291		
	Total	4,750	22,548	27,297		
	率	18.74%				

② 新カットオフ値による判定 (従来指標)

	C16		Total	率	両方陽性率	
	>2.441	<=2.441				
(C16+C18:1)/C2	>0.442	19	9	28	0.117%	0.082%
	<=0.442	11,277	15,992	27,269		
	Total	11,296	16,001	27,297		
	率	42.03%				

(カットオフ値は、推奨%値をもとに各施設が個別に設定したもの)

③ 新指標による判定 C14/C3 and (C16+C18:1)/C2

	C14/C3		Total	率	両方陽性率	
	>0.403	<=0.403				
(C16+C18:1)/C2	>0.441	2	25	27	0.098%	0.0064%
	<=0.441	26	27,245	27,270		
	Total	28	27,270	27,297		
	率	0.103%				

表 3. CPT2 欠損症患者・偽陽性児の陽性率

患者

③ 新指標による判定 C14/C3 and (C16+C18:1)/C2

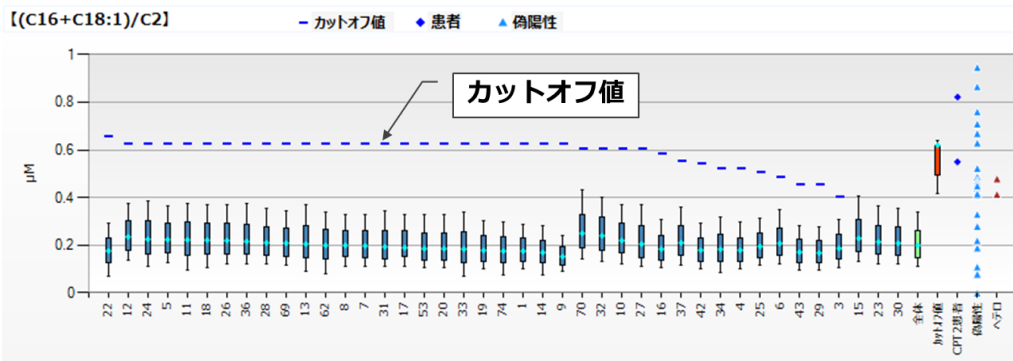
	C14/C3		Total	
	>0.403	<=0.403		
(C16+C18:1)/C2	>0.441	5	0	5
	<=0.441	0	0	0
	Total	5	0	5

偽陽性

③ 新指標による判定 C14/C3 and (C16+C18:1)/C2

	C14/C3		Total	
	>0.403	<=0.403		
(C16+C18:1)/C2	>0.441	0	4	4
	<=0.441	0	4	4
	Total	0	8	8

【現行のカットオフ値】



【99.9%値をカットオフ値と設定】

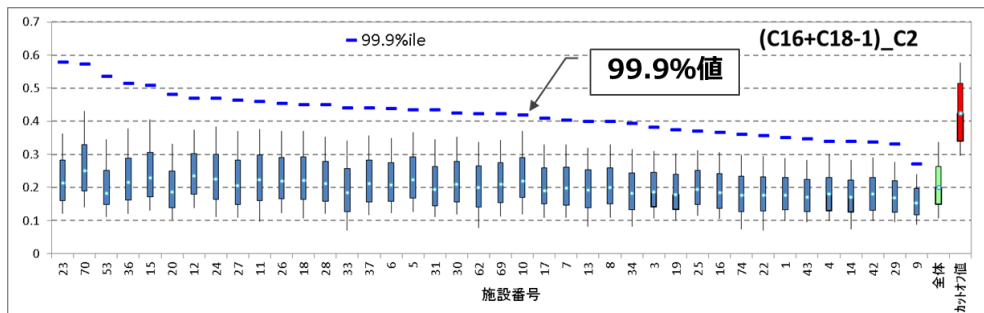
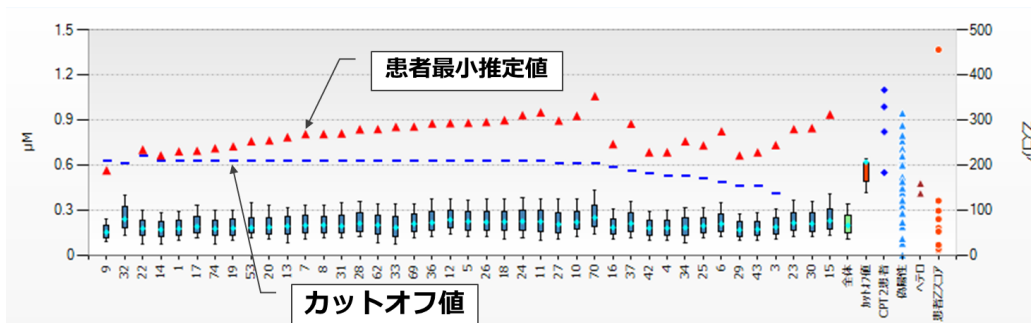


図 1. (C16+C18:1)/C2 比のカットオフ値と測定値分布

【現行のカットオフ値】



【99.9%値をカットオフ値と設定】

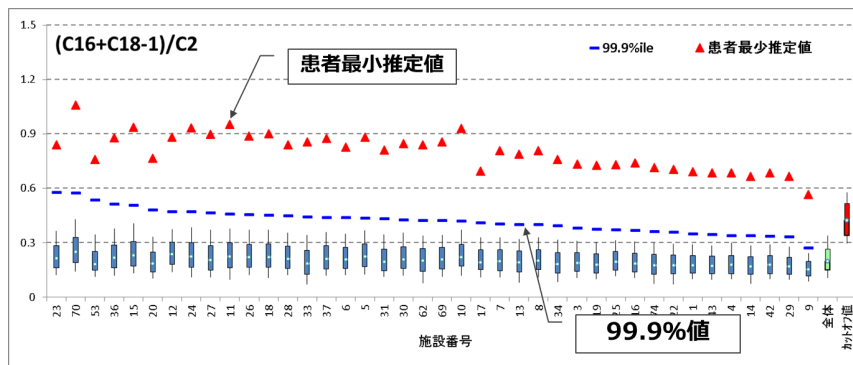


図 2. (C16+C18:1)/C2 比の 99.9%値と患者最小推定値

【99.9%値をカットオフ値と設定】

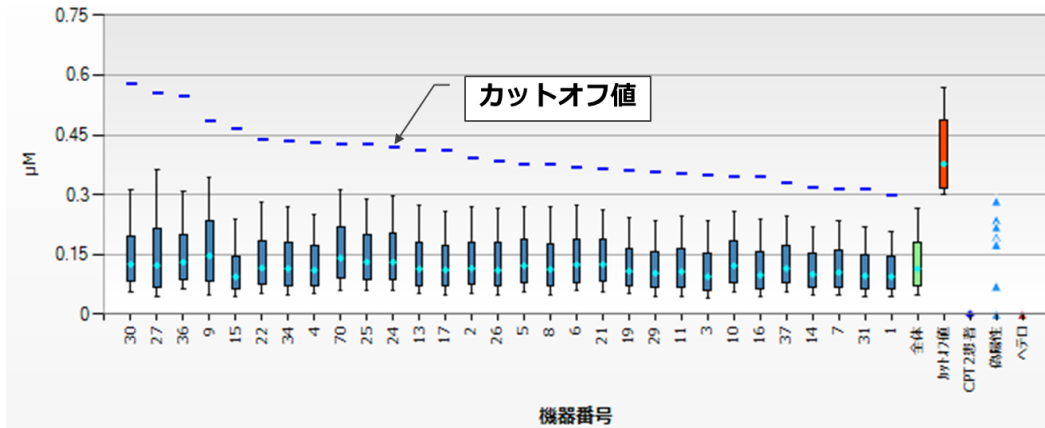


図 3. C14/C3 比のカットオフ値と測定値分布

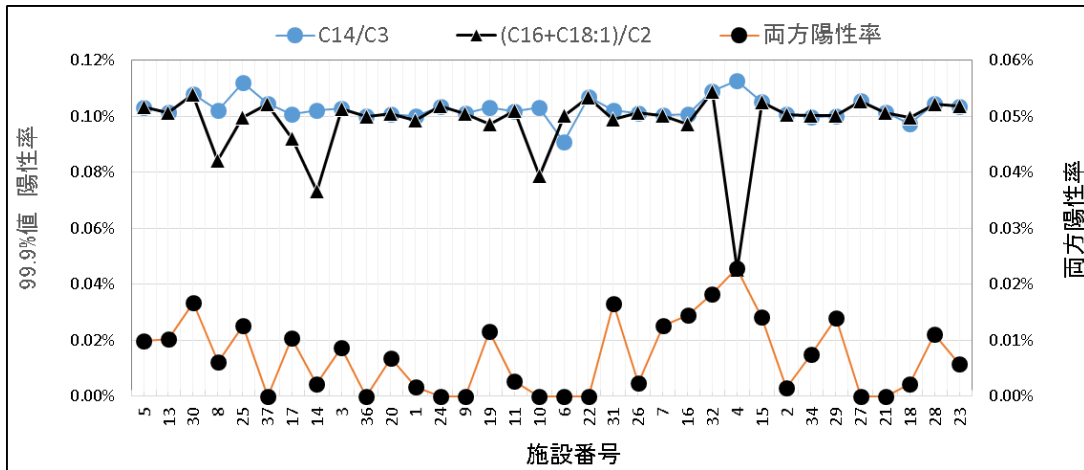


図 4. CPT2 欠損症判定の陽性率