

分担研究課題名：新生児マススクリーニング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研究所マススクリーニング研究室・室長）

タンデムマス・スクリーニングの基準値設定におけるパーセンタイル値の有用性の検討

研究協力者：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

タンデムマス検査での CPT2 欠損症のカットオフ値設定において、各施設の測定値分布の 99.9%パーセンタイル値（以下、99.9%値）の有用性が明らかとなったことから、他の検査指標への適用の可能性を検討した結果、6 種類の指標（Leu+Ileu、Val、C3、C3/C2、C5-DC、C14:1/C2）については、99.9%値カットオフ値を用いることで、偽陽性が低減する可能性が示唆された。今後、99.9%値カットオフ値について、測定値分布の基礎統計量や精検児データの偽陽性率等の比較により、統計学的な有用性の検証を行うこととした。

研究協力者

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

- ① 偽陽性率が高いなどの問題がある
- ② 現在のカットオフ値と近い値である
- ③ 変更することで偽陽性が低減する可能性がある

A. 研究目的

タンデムマス検査でのカットオフ値の設定方法として、CPT2 欠損症スクリーニング指標のカットオフ値設定に有効であったパーセンタイル値を用いる方法について、他の指標への適用の可能性と有用性を検証するための基礎検討を行う。

2. 有用性があると予想される指標

測定値分布と現行のカットオフ値または 99.9%値との関係性を比較した結果、測定値分布のヒゲの上端とカットオフ値が近接している以下の 6 種類の指標では、99.9%値によるカットオフ値が有効と考えられた。このうち C5-DC、C14:1/C2 の結果を図 1、2 に示す。

Leu+Ileu、Val、C3、C3/C2、C5-DC、C14:1/C2

B. 研究方法

タンデムマス Web 解析システムで扱う検査指標について、測定値分布と現行のカットオフ値または 99.9 パーセンタイル値（以下、99.9%値）との関係性を比較し、99.9%値カットオフ値の有用性の可能性を検証する。

3. 有用性検証のための研究計画

99.9%値カットオフ値有用性を検証するため、2019 年度には以下の検討を実施する。

(1) 対象

① 調査指標

Leu+Ileu、Val、C3、C3/C2、C5-DC、C14:1/C2

② 測定値分布及びカットオフ値、精検児データ

Web 解析システムに保存されている調査指標の測定値分布、カットオフ値、精検児データ

③ ヒストグラムデータ

全スクリーニング実施検査機関の調査指標の 2017 年度ヒストグラムデータの基礎統計量

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

1. 有用性の基準

99.9%値カットオフ値が有用な指標の基準として、以下の項目を検証した。

(2) 検討方法

① 2017年度ヒストグラムデータ

6種類の指標（Leu+Ileu、Val、C3、C3/C2、C5-DC、C14:1/C2）について、2017年度ヒストグラムデータの基礎統計量の串刺し集計を行い、現行のカットオフ値及び99.9%値の正常検体における陽性率等を集計する。

② Web解析システムの精検児データ

6種類の指標について、精検児における現行のカットオフ値及び99.9%値の陽性率、偽陽性率等を集計する。

③ ROC解析によるカットオフ値の検証

6種類の指標について、ROC解析により適正なカットオフ値を推定し、現行のカットオフ値との比較を行う。

D. 考察

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値の設定においては、日本マスキング学会で推奨されていた標準値を基準として設定されてきたが、タンデム検査 Web 解析システムの導入後、各施設の測定値分布の絶対値の違いやばらつきの違いが確認され、必ずしも適正な設定になっていない可能性が指摘されていた。

昨年の当研究班において、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%値を設定することの有用性が明らかとなったことから、他の検査指標への適用の可能性が考えられた。

今回の検討から、6種類の指標については、

99.9%値カットオフ値の有用性が示唆されたが、他の指標にあつては、偽陽性率が高いなどの問題が少ない、現在のカットオフ値と大きく異なる（低くなる）、変更することで偽陽性が増加する可能性がある、などの理由により、有用性が乏しいと判断された。

次年度の検討課題として、これら有用性の可能性がある指標について、現行のカットオフ値と99.9%値での陽性率等の統計学的な比較により、カットオフ値としての有用性を検証する予定である。

E. 結論

昨年の 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%値を設定することの有用性が明らかとなったことから、他の検査指標への適用の可能性を検討した結果、6種類の指標については、99.9%値カットオフ値の有用性が示唆され、統計学的な有用性の検証を行うこととした。

F. 研究発表

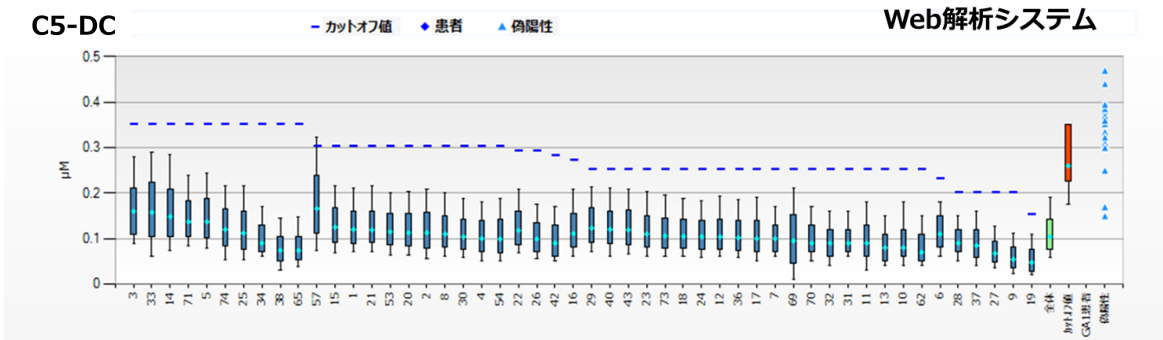
2. 学会発表

- 1) WEB 解析システムを用いた内部精度管理
—CPT2 スクリーニング新指標の有用性—：第45回日本マスキング学会、さいたま市、2018/8/17～18.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

【現行のカットオフ値】



【99.9%値の追加】

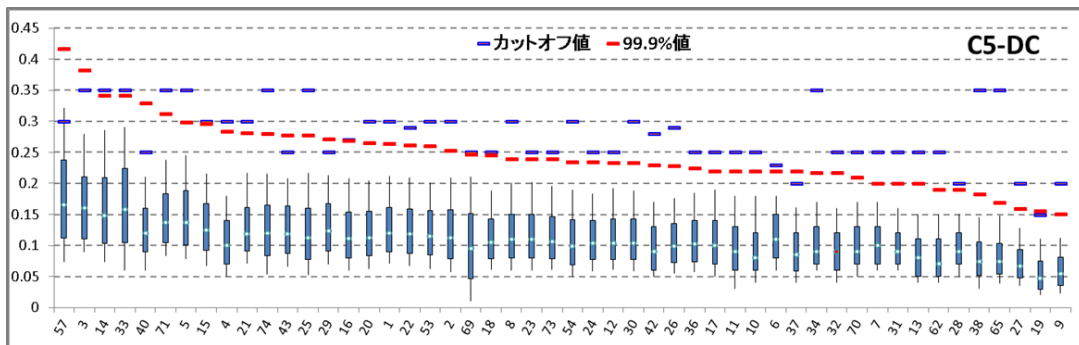
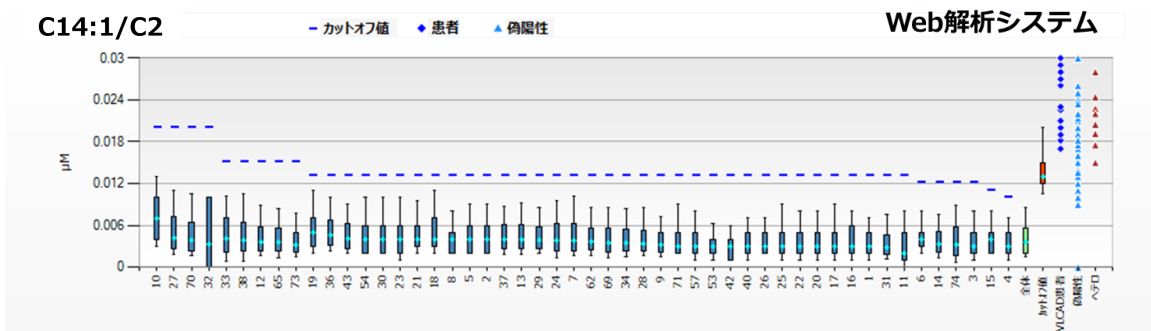


図 1. C5-DC の現行カットオフ値と 99.9%値

【現行のカットオフ値】



【99.9%値の追加】

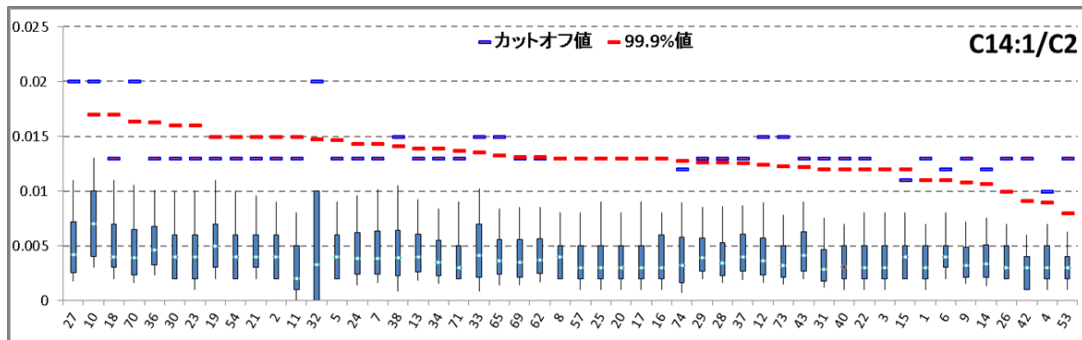


図 2. C14:1/C2 の現行カットオフ値と 99.9%値