

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 (成育医療研究センター)

統計学的手法によるタンデムマス・スクリーニングのカットオフ値の検討

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・スクリーニングのカットオフ値設定において、パーセンタイル値を用いる方法とともに、統計学的手法により推定されるカットオフ値の logistic score, ROC アンド判定について、昨年検討した東京と北海道以外の検査実施機関におけるスクリーニングの偽陽性率と偽陰性率を比較し、その有用性を検証した。その結果、logistic score, ROC アンド判定については、偽陰性は軽減できるものの、偽陽性率が高い傾向があり、さらに、スクリーニングに導入するにはデータ処理を別途行う必要性があり、実用性に乏しかった。一方、99.9%値は現行カットオフ値に比べ、指標により差はあるものの、偽陽性、偽陰性率の施設間差を軽減できる可能性が示唆され、カットオフ値変更の候補として有用であることが確認された。

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

志村 明子：成育医療研究センター マススクリーニング研究室

小林 徹：成育医療研究センター データ管理部 生物統計室室長

三上 剛史：成育医療研究センター データ管理部 生物統計室

、PA/MMA : C3、C3/C2、GA-1 : C5-DC、

2. 対象データ

対象施設：2017年度の初回検査データの得られたスクリーニング実施機関 20 施設

健常児：2017年度に検査した健常児の初回検査データおよび IQR により求めたロバスト Z スコア (以下、正常)

精検児：Web 解析システムに登録されている患者、偽陽性、保因者の初回検査データおよびロバスト Z スコア

3. 検討方法

(1) カットオフ値

①現行値：ルーチンで用いるカットオフ値
②99.9%値：測定値分布より得られた 99.9%値
③ROCscore：各指標ごとにロバスト Z スコアの ROC 解析結果から得られた youden index に基づくカットオフ値

④多重ロジスティック回帰 score：アンド判定を行う 2 指標のロバスト Z スコアの多重ロジスティック回帰を行い、患者ごとに発生確率を求め、その値を使用した ROC 解析結果から得られた youden index に基づくカットオフ値

(2) 解析方法

A. 研究目的

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値設定において、パーセンタイル値を用いる方法とともに、統計学的手法により推定されるカットオフ値について、昨年検討した東京と北海道以外の検査実施機関におけるスクリーニングの偽陽性率と偽陰性率を比較し、その有用性を検証する。

B. 研究方法

1. 対象疾患と指標

MSUD : Leu+Ileu、Val、VLCAD : C14 : 1、C14 : 1/C2

対象データについて、正常と患者を以下の2群に分類し、2種類の解析を行った。

A群：正常＝（正常＋偽陽性）、患者＝（患者＋保因者）として解析

B群：正常＝（正常＋偽陽性＋保因者）、患者＝（患者）として解析

解析1：正常については偽陽性率、患者については偽陰性率を算出

解析2：正常、偽陽性、保因者については偽陽性率、患者については偽陰性率を算出

上記4種類の組み合わせのうち、B群－解析2にフォーカスをあて、5疾患の4種類のカットオフ値について、偽陽性率、偽陰性率を算出した。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

全国20施設のタンデムマス検査データを用いて、5疾患について、4種類のカットオフ値の有効性を検証した結果、以下の特徴が確認された。

① logistic score, ROC アンド判定

偽陰性は減少するものの、偽陽性が増大する傾向であった。費用対効果の観点から見れば、②に比べて費用は増加するものの、偽陰性の可能性は②より少ない結果であった。

② 現行値、99.9%値

偽陰性は増加する傾向であったが、偽陽性は、少ない傾向であった。費用対効果の観点からみれば、①に比べて精検費用を削減できるが、偽陰性の可能性が多くなる傾向であった。

D. 考察

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値は、日本マススクリーニング学会が推奨する基準値をベースに、各検査機関が自施設の測定値分布をもとに陽性率を検証し、カットオフ値を設定している。

しかしながら、各施設の再採血率や精検率は

施設間差が大きく、カットオフ値の設定が必ずしも適切に行われていない可能性がある。

昨年、東京都と北海道の検査データを用い、6種類の指標について、99.9%値カットオフ値の有用性が確認されたことから、今回、東京都と北海道以外のスクリーニング実施機関20施設に拡大し、同様の検討を行った。

その結果、統計学的カットオフ値である logistic score, ROC アンド判定については、偽陰性は軽減できるものの、偽陽性率が高い傾向があり、さらに、スクリーニングに導入するにはデータ処理を別途行う必要性があり、実用性に乏しかった。一方、99.9%値は現行カットオフ値に比べ、指標により差はあるものの、偽陽性、偽陰性率の施設間差が軽減できる可能性が示唆された。

なお、より優れたカットオフ値を作成するには、主に以下2点の改善方法が考えられるが、今後の検討課題である。

・Youden index 以外の指標でカットオフ値を作成

・Web 解析システムに登録される施設間の情報を利用した解析

E. 結論

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値設定において、パーセンタイル値を用いる方法とともに、統計学的手法により推定されるカットオフ値について、昨年検討した東京と北海道以外の検査実施機関20施設のスクリーニングの偽陽性率と偽陰性率を比較した。その結果、99.9%値は現行カットオフ値に比べ、指標により差はあるものの、偽陽性、偽陰性率の施設間差を軽減できる可能性が示唆され、カットオフ値変更の候補として有用であることが確認された。

F. 研究発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

MSUD [Leu+Ileu & Val]

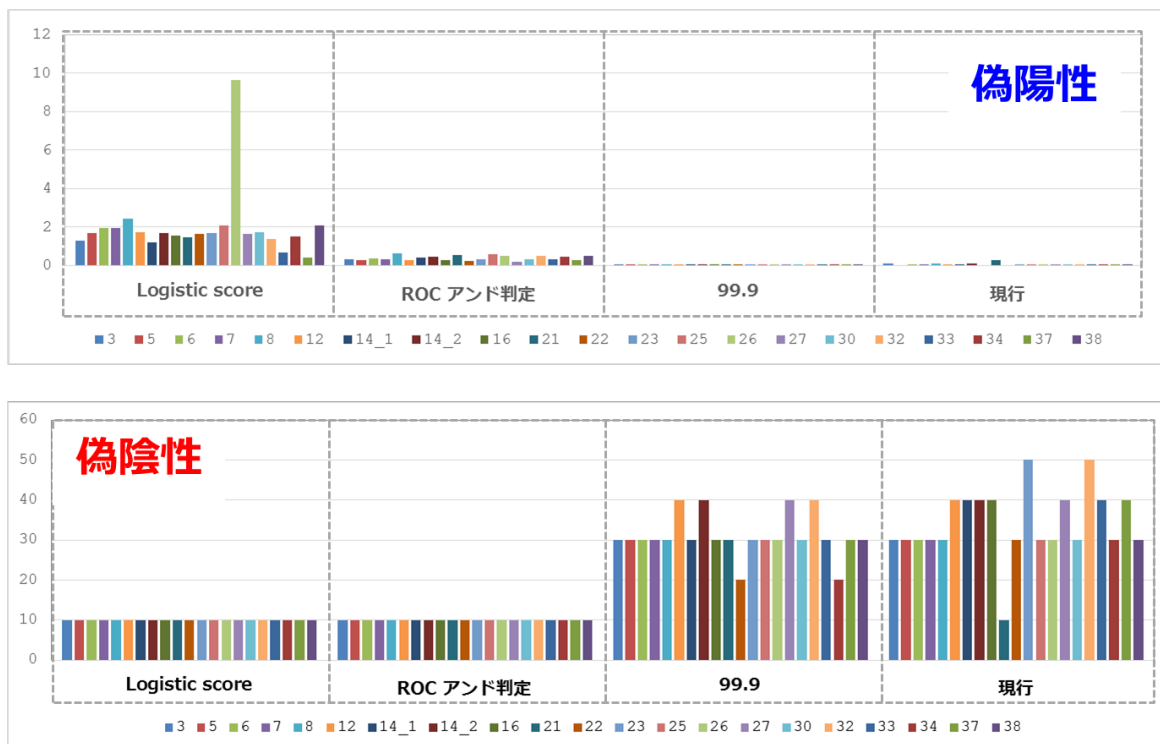


図1. メープルシロップ尿症 (MSUD) における偽陽性率、偽陰性率

VLCADD [C14:1 & C14:1/C2]

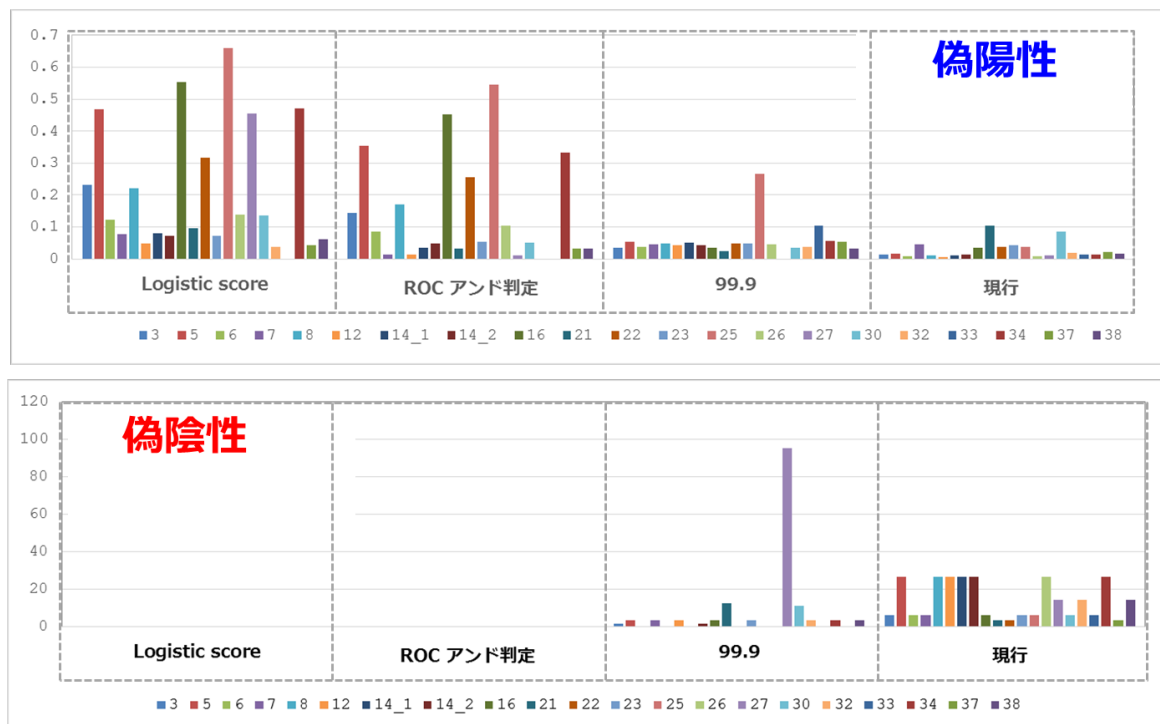


図2. 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 (VLCADD) における偽陽性率、偽陰性率

PA [C3 & C3/C2]

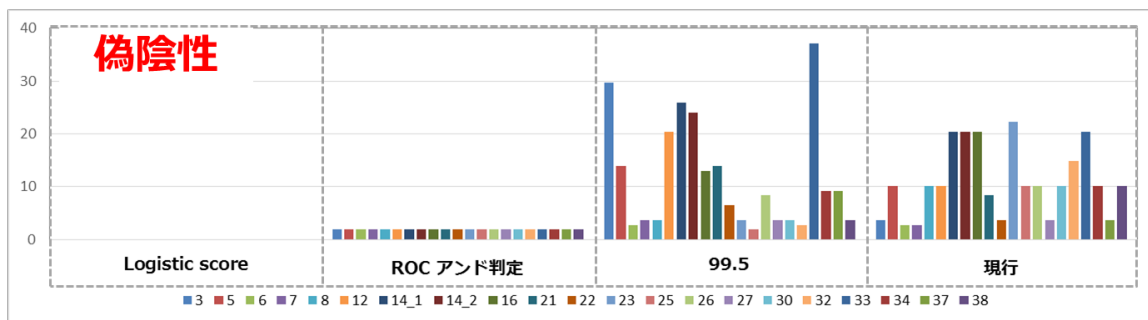
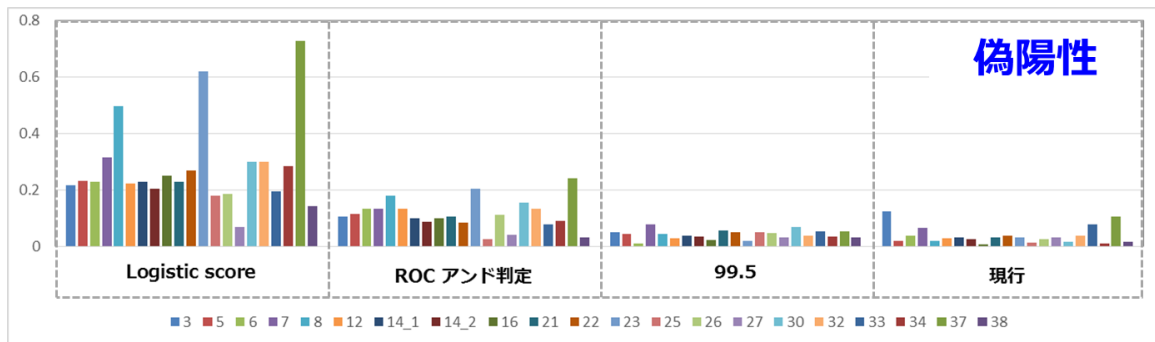


図3. プロピオン酸血症 (PA) における偽陽性率、偽陰性率

MMA [C3 & C3/C2]

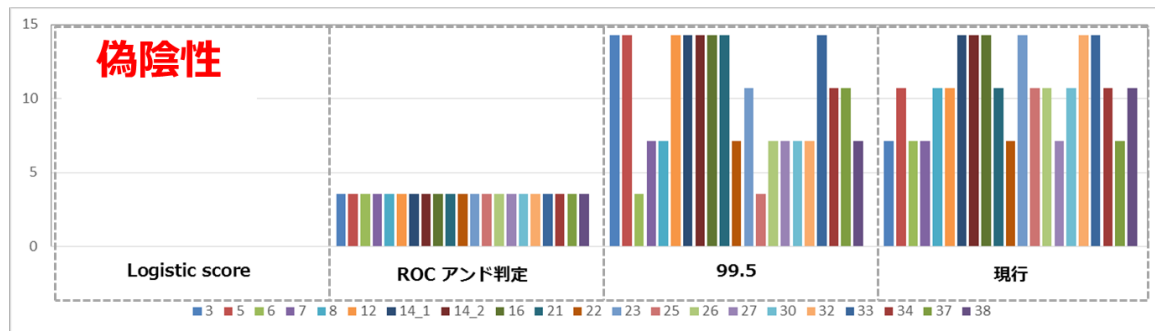
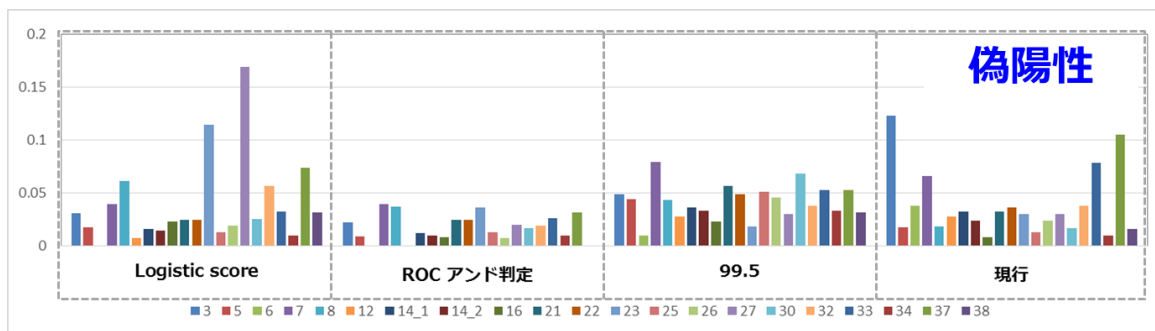


図4. メチルマロン酸血症 (MMA) における偽陽性率、偽陰性率

GA-1【C5-DC】

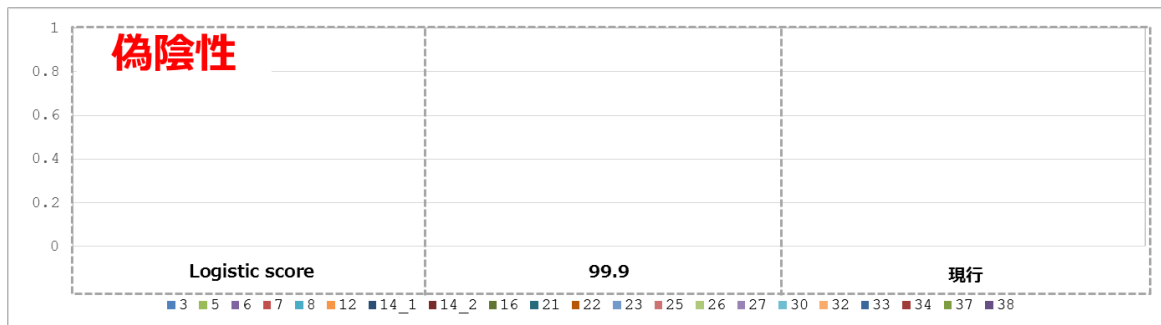
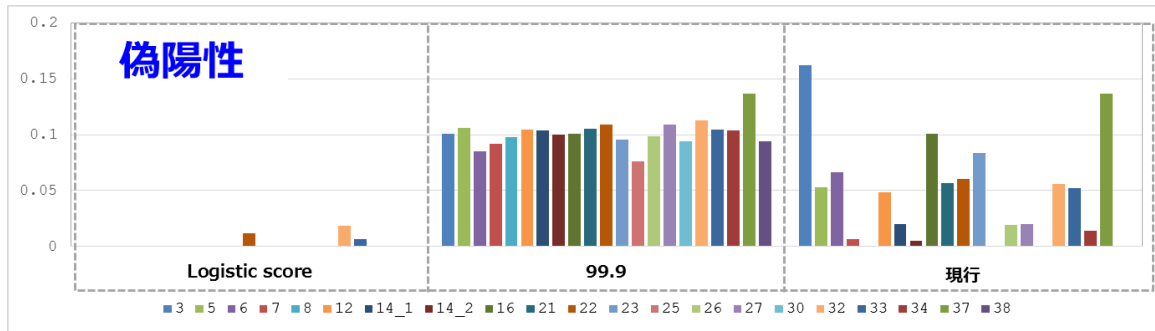


図5. グルタル酸血症 1 型 (GA) における偽陽性率、偽陰性率