

資料

福井県におけるクレチン症マススクリーニングのカットオフ値について

丸山 励治・松井 利夫・川畑 光政

Cut-off Point for Mass screening of Newborns for Congenital Hypothyroidism in Fukui Prefecture

Reiji MARUYAMA, Toshio MATSUI, Mitsumasa KAWABATA

1 緒 言

クレチン症マススクリーニング¹⁾は心身障害発生防止対策事業として全国的に行われている。スクリーニングを実施する上で、検査精度や効率を左右する基準値(カットオフ値)の設定は極めて重要であり、血液濾紙中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)を指標としたクレチン症マススクリーニングのカットオフ値は各検査センターで独自に決定されている。15年に及ぶ全国的な検査データの蓄積から、1995年にクレチン症マススクリーニング陽性基準の改定案²⁾が示された。しかし、カットオフ値の変更には難色を示す施設もあり、アンケート³⁾の集計から2002年度の全国51施設の平均再採血率は約1.5%であり、望ましいとされる再採血率1%⁴⁾を超える施設が82%を占めていた。

福井県では1980年4月より2002年3月までの23年間に219,364人の新生児を検査し、43名の患者が発見された。クレチン症の再採血率は高く、疑陽性による再採血の約6割を占めている。また、精密検査の依頼率(精検率)も近年では0.1%を超える比較的高い値を示していた。このためそれぞれのカットオフ値について詳細な検討が必要であった。2003年6月18日からマススクリーニング検査が外部委託となることに伴い、23年間の成績を解析し、当県のカットオフ値の妥当性について評価した。

2 方 法

2.1 対象

1980年4月から2003年3月までの期間中に福井県で出生した新生児を対象とした。

2.2 測定法

県内の各医療機関にて採血、作製された乾燥血液濾紙を検体としてTSHの測定を行った。1980年4月から1989年3月までは外部機関(相互生物医学研究所(1980~1983年)、大阪血清微生物研究所(1984~1989年))にてRadioimmunoassay(RIA)により検査を実施した。1989年4月からは当センターにてEnzyme linked immuno sorbent assay(ELISA)により検査を行い、1999年6月までは富士レビ

オキット(フレライザスクリーニングTSH)、それ以降は栄研化学キット(クレチンTSH ELISA II)を使用した。測定は1/8インチの血液濾紙ディスクを打抜き、各キットに添付された操作法に従った。

2.3 カットオフ値

初回検査検体の測定は血液濾紙ディスク1枚を用いて1次検査を行い、高値を示した検体に対して血液濾紙ディスク2枚を用いた確認検査を行った。2次検査検体および追跡検査検体については2重測定を行った。この結果、指定のカットオフ値を超える値を示した検体について再採血を依頼し、2次検査で再度カットオフ値を超えた検体について精密検査の受診を勧奨した。また、1992年9月から初回検査で30 μ U/ml以上の異常高値を示した検体については直ちに精密検査を勧奨することとした。これまでのカットオフ値の変更状況を表1に示した。

3 結果と考察

3.1 年次推移

再採血率と精検率の推移を図1に示した。再採血率はスクリーニング開始当初から次第に増加し、2001年度には1.77%と最高になったが、2002年度には再び1.00%に低下した。精検率は1989年度に0.2%を超え、その後は0.09~0.22%の間で推移していた。1989年から当センターで検査を開始したが大きな変化は認められなかった。1992年に30 μ U/ml以上の初回検体に対する精密検査の依頼を開始したが、精検率に明らかな変化は認められなかった。また、2000年には再採血依頼時のカットオフ値の変更を行っているが、再採血率はそれ以前から増加傾向にあり、カットオフ値の引き下げによる再採血数の増加量は正確には把握できなかった。なお、2002年度の再採血率の低下の主な要因は測定機器やデータ処理ソフトの更新であると推察された。

3.2 1次検査のカットオフ値

2000~2002年度の測定結果を基に初回検査のカットオフ値を9~11 μ U/mlに変更した場合の予測値を表2に示した。3年間の平均再採血率は1.48%であり、1%以下にす

表1 福井県のクレチン症マススクリーニングのカットオフ値

測定法	キット	1次検査			2次検査	
		確認検査	再採血	精密検査		
1980/4-1989/3* ¹	RIA	-	上位3%タイル 10 μU/ml	10 μU/ml	-	10 mU/ml
1989/4-1992/8	ELISA	フライザスクリーニング TSH (富士レビオ)	上位5%タイル 8.0 μU/ml	↓	-	↓
1992/9-1999/5	↓	↓	↓	↓	30 μU/ml	↓
1999/6-2000/3	↓	クレチンTSH ELISA II (栄研化学)	上位5%タイル 7.0 μU/ml	↓	↓	↓
2000/4-2002/6	↓	↓	↓	9.5 μU/ml	↓	9.5 μU/ml

*¹ 1989年3月までは委託機関で測定

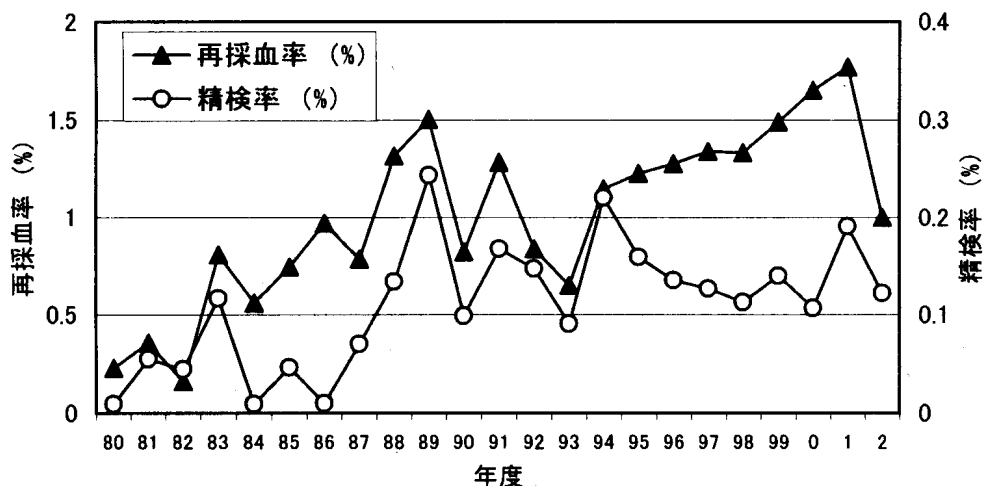


図1 福井県における再採血率および精検率の年次推移

るには10.5μU/mlまで引き上げる必要があった。全国51施設のカットオフ値⁵⁾は7.5~12μU/mlと幅があり、同じキットを用いている施設では9あるいは10μU/mlが多く用いられていた。2002年度の測定機器の更新を機に再採血率が低下しており、10μU/mlとすることで3割以上の削減が可能であると思われる。

改定案のとおり、本県の1次検査における精密検査のカットオフ値は30μU/ml以上であるが、全国的なカットオフ値には15~50μU/mlまで幅があった。このことについて、1991~2002年度の検査データを基に推測し、その推測値を表2に示した。カットオフ値を40μU/mlとした場合、精検率が約3割低下し、的中率も上昇したが、顕著な改善効果は得られなかった。20μU/ml以下にした場合、発見で

表2 カットオフ値変更による再採血率の変化

カットオフ値* (μU/ml)	再採血数	再採血率 (%)
9.5	371	1.48
9	439 (18%)	1.75
10	296 (-33%)	1.18
10.5	243 (-45%)	0.97
11	212 (-52%)	0.85

2000-2002年度の測定値から計数
括弧内は現行の9.5μU/mlからの変化率
* 1次検査における再採血依頼の基準値

表3 1次検査のカットオフ値変更による精検率と的中率の変化

カットオフ値* (μ U/ml)	精密検査数	精検率 (%)	患者発見数	的中率 (%)
30	38	0.036	12	31.6
15	68 (+79%)	0.065	17 (+42%)	25.0
20	50 (+32%)	0.048	15 (+25%)	30.0
25	41 (+8%)	0.039	13 (+8%)	31.7
40	27 (-29%)	0.026	9 (-25%)	33.3
50	25 (-34%)	0.024	7 (-42%)	28

データは1991年度から2002年度までの104,549例を用いた括弧内は現行の30 μ U/mlを基準とした変化率

* 1次検査における精密検査依頼の値

きる患者数は増えたが、大幅に偽陽性者を増やすこととなった。25 μ U/mlでは若干の改善が見られたが効果は小さいため、改定案で示されている現行の30 μ U/mlは妥当であると考えられる。

3.3 2次検査のカットオフ値

1991~2002年度の検査データを基に、2次検査のカットオフ値について推測した結果を表3に示した。改定案では18 μ U/ml以上を精密検査とし、10~18 μ U/mlの範囲の検体については再々採血(3次検査)の実施が推奨されている²⁾。しかし、再々採血の実施は精密検査の受診を約1~

2週間遅らせることになり治療開始も遅れるので、できる限り再採血の時点で精密検査を依頼したい。本県でこのカットオフ値を用いた場合、精密検査依頼数を大幅に減らすことができたが、半数の患者が再々採血となった。表3に示したとおり、14 μ U/mlにした場合に40%以上の精検数を削減でき、的中率も20%を超えることがわかった。また、これにより全体の精検率を0.1%以下に抑えることができた。

これらの結果から、偽陽性による依頼を減らすために、2次検査のカットオフ値を14 μ U/mlとすることを提案する。ただし、2次検査の最低値は11.2 μ U/mlであり、再々

表4 2次検査のカットオフ値変更による精検率と的中率の変化

カットオフ値* ¹ (μ U/ml)	精密検査数* ²	精検率* ² (%)	患者発見数* ³	的中率* ⁴ (%)
9.5	25	0.100	14	13.4
10	24 (-4%)	0.096	14 (\pm 0%)	14.0
12	20 (-20%)	0.080	12 (-14%)	14.4
14	14 (-44%)	0.056	12 (-14%)	20.5
16	11 (-56%)	0.044	10 (-29%)	21.8
17	8 (-68%)	0.032	8 (-43%)	24.0
18	6 (-76%)	0.024	7 (-50%)	27.9

*¹ 2次検査における精密検査依頼の値

*² 2000-2002年度の測定値から計数。精検率は期間中の総受検者に対する率で示した

*³ 1991-2002年度の測定値から計数

*⁴ 1991-2002年度検体数を用いた左記の精検率からの予測値括弧内は現行の9.5 μ U/mlからの変化率

採血時には更に低下する可能性もあるので、再々採血時のカットオフ値は $10\mu\text{U/ml}$ 以下、すなわち現行の $9.5\mu\text{U/ml}$ に設定することが望ましい。また、再々採血の実施により精密検査確定までの所要日数が長期化することから、速やかな採血および検査、報告の実施が不可欠である。そして、年間の検査数が僅かに増加することが予想されるので、スクリーニングシステムの変更には行政機関、医療機関双方の理解と協力が必要である。

参 考 文 献

- 1) 成瀬浩、松田一郎：新生児マススクリーニングハンドブック、南工堂、100-110 (1989)
- 2) 原田正平、市原侃、松浦信夫、安田敏行、新美仁男、成瀬浩：クレチン症マススクリーニング陽性基準の改定案に関する全国調査、日本マス・スクリーニング学会誌、6、1、41-49 (1996)
- 3) マススクリーニング精度管理センター：先天性甲状腺機能低下症スクリーニング精度管理 TSHのカットオフ値のまとめ、(2002)
- 4) 梅沢豊蔵：新生児クレチン症マス・スクリーニングの手引きークレチン症ー、日本マス・スクリーニング学会誌、8、supplement 2、82-89 (1998)
- 5) マススクリーニング精度管理センター：TSHカットオフ値のアンケートー2003/1-3ー (2003)