

Title	ラジオイムノアッセイの数量的解析とデータ処理システムの開発に関する研究
Author(s)	市原, 清志
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/32132">http://hdl.handle.net/11094/32132</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 4 】

氏名・(本籍)	市原清志
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4552 号
学位授与の日付	昭和 54 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	ラジオイムノアッセイの数量的解析とデータ処理システムの開発に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 宮井 潔 (副査) 教授 熊原 雄一 教授 近藤 宗平

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

1959年 Berson and Yalowにより開発されたラジオイムノアッセイ (RIA) は、感度・特異性に優れ、臨床検査診断に不可欠な測定法として著しい発展をとげた。一方 RIA の広範な応用に伴う検査数の増大は、データ処理自動化に対する要望を強め、その検量線の回帰モデルが多数報告されるに至っている。しかしながら RIA の検量線は、酵素基質反応系のそれと異なり、双曲線状または S 字状の高次曲線であり曲線の性状も測定条件により変化するため、従来の単純な手法では十分な適合が得にくく実用化できない場合が少なくない。さらにデータ処理自動化に際し常に問題となる、検量線上の飛び離れ点をコンピューターでどう処理するかという点に関しては全く検討が加えられていない。

そこで私はまず多種類の RIA の反応特性の解析から新しい回帰モデルを導入し、その特性に応じた回帰モデルの選択を行なうと共に、飛び離れ点の処理に関しては、種々の統計学的手法を吟味してその判別法を検討し、実用上有用なデータ処理システムの開発を試みた。

〔方法ならびに成績〕

データとしては、一般検査として実際に用いている 6 種の RIA (TSH・FSH・LH・insulin・cortisol・T<sub>3</sub>) の各々 11~25 本、計 107 本の検量線を用いた。回帰モデルには、従来最もよく知られた logit-log 1 次多項式〔1〕及び 4 係数 logistic 曲線〔2〕と、私が導入した logit-log 2 次多項式〔3〕の下記 3 式を用いた。

$$\text{logit } Y = a_0 + a_1 \log x \quad [1] \quad \left[ \text{logit } Y = \log \left( \frac{B-N}{B_0-B} \right) \right]$$

$$y = \frac{a-d}{1+(x/c)^b} + d \quad [2]$$

$$\text{logit } Y = a_0 + a_1 \log x + a_2 (\log x)^2 \quad [3]$$

ここにxは濃度、Bは各濃度における結合分画の計数、B<sub>0</sub>は0濃度における結合分画の計数、Nは非特異結合の計数を示す。〔1〕〔3〕式はlogit変換に伴う重みづけをして通常の最小2乗法で、〔2〕式は反復最小2乗法により回帰した。計算は全てマイクロコンピューターWang 600によった。

#### (1) RIAの反応特性と回帰モデルの選択

全ての検量線を上述の3式で3通りに回帰し、各式の適合度を回帰分析(F検定)により比較検討した。同時に各RIAの典型例につきScatchard plotを描きそれぞれの抗原抗体反応特性を解析した。

その結果Scatchard plotのパターンよりみたRIAの反応特性と各回帰式の適合度の間に密接な関係があることが明らかとなった。即ちFSH・T<sub>3</sub>では、Scatchard plotは直線状となり、この時検量線は〔1〕～〔3〕式のいずれを用いて回帰しても適合度に差がなかった。TSH・cortisolではScatchard plotはほぼ直線であるが高濃度域で上方に凹の屈曲を生じ、この際には〔1〕式で適合度が劣り、〔2〕・〔3〕式では同程度の良好な適合が得られた。LH・insulinではScatchard plotは双曲線状となり、この時検量線の回帰は〔3〕式で良好な適合が得られたが、他の2式では十分な適合が得られなかった。すなわち新たに導入した〔3〕のlogit-log 2次多項式はいずれの反応特性を示すRIAにおいても良好な回帰が得られることが明らかとなった。

#### (2) “不適合指数”の導入による検量線の判別

検量線上に飛び離れ点がある場合や、全体が大きくばらついている検量線を判別するため、回帰分析より下記の3種の指標を導いた。

- ① NS：回帰曲線のまわりの総合的な誤差の標準化値
- ② NSL (“不適合指数”)：回帰不適合誤差の標準化値
- ③ NF：回帰不適合誤差の純誤差に対する比率の標準化値

各指標の有効性は、手計算処理と計算機処理の間のずれの大きさ(MAD)と各指標の相関の強さより判定した。ここに検量線のばらつきが大きいほどMADの値は大きくなり、従って判別に供すべき指標の値もそれに応じて大きくならねばならないという仮定をおいた。

このような解析を先の6種のRIAの計127本の検量線につき行ったところ、②のNSL値が最もMAD値と相関し、検量線のばらつきを鋭敏に反映することが明らかとなったのでこれを“不適合指数”と名付けコンピューターによるデータ処理システムに組みこんだ。

#### 〔総括〕

1. 6種類のRIAをScatchard plot解析したところ最適な回帰モデルはScatchard plotの特性に関連していることを明らかにした。
2. 新しく導入した回帰モデルのlogit-log 2次多項式はこの範囲でどのRIAにも十分な適合が得られ、かつ回帰法が極めて簡単で広く実用に供しうると考えられた。
3. 新たに“不適合指数”(NSL)を導入することにより、不適当な検量線を判別できることが明らか

かとなった。

4. 新しく導入した回帰モデルを含め、適切なモデルの選択と、不適合指数によるチェックを含めたデータ処理システムをプログラムし実用化した。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は近年臨床検査の分野にも広く用いられるようになったラジオイムノアッセイ (RIA) の反応特性を解析し、新しいデータ処理システムを開発したものである。すなわち、種々のRIAを解析し、Scatchard plotの特性と回帰モデルの適合度に密接な関係があること、新たに導入したlogit-log 2次多項式が一般的に最もよく適合すること、不適合指数を導入することにより不適當な検量線をチェックできることを明らかにして新しいシステムを確立したものでRIAの省力化を、理論にもとづき実用化した点、価値ある論文と考えられる。