OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	A New Cutoff Method and Its Application in Neonatal Screening of Free Thyroxine for Detection of Hypothyroidism.
Author(s)	芦田, 信之
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37717
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	芦田信之（あしだのぶゆき）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第10074号
学位授与年月日	平成4年3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	**A New Cutoff Method and Its Application in Neonatal Screening of Free Thyroxine for Detection of Hypothyroidism.（遊離型サイロキシンを用いたクレチン症マススクリーニングに関する研究）**
論文審査委員	（主査）教授 宮井 潔 （副査）教授 谷澤 修　教授 岡田伸太郎

論文内容の要旨

（目　的）

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は発育障害を伴った非可逆的知能低下を来す疾患であるが，生後早期に甲状腺ホルモンによる治療を開始すれば予防できる。しかし，臨床症状からだけでは早期診断が困難であるため，新生児全員から少量の血液を濾紙上にとり甲状腺刺激ホルモン（TSH）を測定するマススクリーニングが普及している。本法では原発生クレチン症は検出されるが中枢性（下垂体性および視床下部性）のクレチン症を見逃す欠点がある。また，甲状腺ホルモンであるサイロキシン（T４）を測定する方法では，各病型を検出し得るが治療の必要のないサイロキシン結合タンパク（TBG）減少症で偽陽性となる欠点がある。そこでTBGに影響されず甲状腺機能をよく反映するとされている遊離型サイロキシン（FT4）を指標とする方法を試みた。一方，マススクリーニング検査においては，見逃し（偽陰性）をなくし，かつ，不必要な呼び出し（偽陽性）を少なくする必要がある。そのためには，効率よく陽性者を判定するための適切なカットオフ値を設定することが重要である。しかしながら，従来のカットオフ値の設定方法には色々な欠点があった。そこで本研究ではFT4によるマススクリーニングをモデルとし同時に測定した大部分の健常新生児のデータからカットオフ値を設定する新しい方法を考案し，従来の方法と比較しその有用性を検討した。さらに，本法を用いたクレチン症マススクリーニングのパイロットスタディを行った。

（対象および方法）

対象：一般新生児5400人から新生児マススクリーニング用として採取した乾燥血液濾紙を測定対象とした。また軽症クレチン症に相当するFT4低値（0.9ng／dl）の血液濾紙を低FT4管理血液濾紙として用

いた。

FT4測定法：競合・固相エンザイムイムノアッセイ法を用いて測定した。すなわち，抗FT4抗体を固相化したマイクロプレートに血液濾紙の3㎜径ディスクを入れ，T4－β-D-galactosidase複合体を加え反応させ，洗浄後酵素基質液を加え比色した。

新しいカットオフ値設定法（正規確率紙－パラメトリック法）：毎回測定した全データの累積度数を正規確率紙にプロットし，分布の中央から極端に離れた異常値を除いて得られた平均値（m）と標準偏差（SD）を求め，m-α・SD（αは係数）をカットオフ値とした。

コンピュータシミュレーション：一般正常児のFT4値を基準としてコンピュータにより，そのFT4分布のシミュレーションを行った。そして，これに低出生体重児のような偽陽性を示す異常低値が混入したとき，除き得るか否か，また測定誤差のある場合低FT4値（0.9ng／dl）の検出率にどのような影響があるかを検討した。

（成　　績）

1．カットオフ値設定の比較

本法（正規確率紙－パラメトリック法）と従来の絶対値法，ノンパラメトリック法および通常のパラメトリック法とについて以下のような比較検討をおこなった。

1－a　コンピュータシミュレーション：異常低値の程度と頻度を種々に変化させてみたところ通常のパラメトリック法よりも本法の方が異常値の混入に影響されずすぐれていることがわかった。また系統誤差・偶然誤差を5～10%含む分布をシミュレートし，種々のカットオフ値設定法を用い低FT4値の検出率と呼出率を求めたところ，本法は系統誤差の影響を受けにくく，すぐれていることがわかった。

1－b　FT4実測データ：一般新生児を対象としたFT4の測定において低FT4管理血液濾紙検体のすべてを検出するための呼出率を求めたところパーセンタイル法では15%，絶対値法では41%であるのに対し，本法では11%と低く効率の良いことがわかった。

2．マススクニリーニングパイロットスタディ

一般新生児を対象としたFT4によるマススクリーニングパイロットスタディにおいて原発性甲状腺機能低下症患児（TSH　15.4 μU／ml，FT4　0.65ng／dl）1例とTSHによるマススクリーニングでは陰性であった下垂体低形成患児（TSH　0.1 μU ／ml，FT4　0.46ng／dl）1例を発見できた。

（総　　括）

FT4測定法によるクレチン症マススクリーニングをおこなった。新しいカットオフ値設定法として正規確率紙－パラメトリック法を考案し，コンピュータシミュレーションおよびFT4実測データから，偽陰性・偽陽性を少なくできるすぐれた方法であることが示された。本法を用い，一般新生児5400人のFT4によるマススクリーニングのパイロットスタディを行い，原発生および中枢性クレチン症各1例を見いだし，本法の有用性を確認した。本法はFT4法のみならず他のマススクリーニングにおけるカットオフ値設定にも応用できると思われる。

論文審査の結果の要旨

本論文は，新生児クレチン症マススクリーニング検査において，遊離型サイロキシンを測定する方法を導入し，また異常児を検出するためのカットオフ値を設定する方法として，同時に測定した大部分の正常児のデータから得られた統計量を用いる新しい正規確率紙パラメトリック法を考案し，その有効性について検討したものである。その結果，従来のTSH法では検出できなかった中枢性クレチン症を見つけ出すことができた。さらに考案したカットオフ値設定方法は従来の方法に比べ，測定誤差や異常値の混入の程度に影響されにくく，スクリーニング効率がよいため，他のスクリーニング検査にも応用可能なものと思われる。このように本研究ではマススクリーニングにおける新しい方法を考案したものであり，学位論文として充分価値あるものと認められる。