

《原 著》

患者検体測定結果を用いた RIA 基準範囲設定の検討

—Hoffmann 法の応用—

今村 恵子* 佐々木康人**,**** 関田 則昭** 星 賢二**
 高橋 孝子*** 浅葉 文子*** 佐藤あけみ*** 榊 徳市***
 染谷 一彦*** 藤井 正道*

要旨 実際の患者の年齢構成に見合った正常人検体を集め、検査室ごとに正常範囲を定めることはなかなか困難である。そこで、核医学分野への応用が比較的少なかった Hoffmann 法を用いて、患者データから RIA の基準範囲を定めることを検討した。Hoffmann 法原法ではモード的ガウス分布は確率図から読み取られるが、その際、偏りが生ずることが明らかとなったので、コンピュータを用いてあてはめを繰返す方法を考案し、T4 (2058 件)、CEA (760 件) について適用した。T4 ではモード的ガウス分布は全体の約 70% を占め、患者データ数が 800~900 件以上であれば、得られた基準範囲は互いによく一致した。また、T4、CEA とも得られた基準範囲は従来の正常範囲からみて妥当なものであり、Hoffmann 法は RIA にとって有効な方法と考える。各種 RIA の患者データは、コンピュータを用いて自動的な登録を実施している。

I. はじめに

ラジオイムノアッセイ (RIA) では、測定系・操作が同一であっても、検査室間にバラツキのあることが知られており、したがって検査室ごとに正常範囲を定めることが必要である。しかし、実際には、数多くの正常人の検体、しかも患者の年齢構成に合致した正常人検体を得ることは容易ではない。そのため、検査室では正常値を文献に頼る場合が多いのが現実である。

ある検査についてきわめて多数の患者データの平均値を算出すると、それが正常値に近い値を示すことが経験的に知られている。この事実に基づいて、米国の統計学者 Hoffmann は患者の測定値

から正常範囲 (normal range, 日本語版では「基準範囲」と訳されている) を導くことを提案した¹⁾。

Hoffmann 法は一般臨床検査では広く利用されているが、核医学分野では従来ほとんど応用されていない。

われわれは、患者データからモード的ガウス分布を抽出するにあたり、確率図を用いる方法に加えて、コンピュータによるガウス分布のあてはめを実施し、原法のもつ偏りを修正することができた。本法を用いて、核医学部門で実施している in vitro 検査や ¹³¹I 甲状腺摂取率のような in vivo 体外計測について、基準範囲の算出を行った。本報では T4、CEA RIA について報告する。

II. 原理と方法

患者データは一般に非対称な分布を示すが (Fig. 1), 近似的には複数のガウス分布で説明することができるので、異常値群を除外する方法として、Hoffmann は正規確率紙が有用であることを示した¹⁾。得られたモード的ガウス分布について平均値 (m) と標準偏差 (SD) を求めると、それが

* 聖マリアンナ医科大学放射線医学教室

** 同 第三内科学教室

*** 同 放射線部核医学

**** 現 東邦大学医学部放射線科

受付: 57 年 7 月 14 日

最終稿受付: 57 年 9 月 13 日

別刷請求先: 川崎市宮前区菅生 2095 (☎ 213)

聖マリアンナ医科大学放射線医学教室

今村 恵子

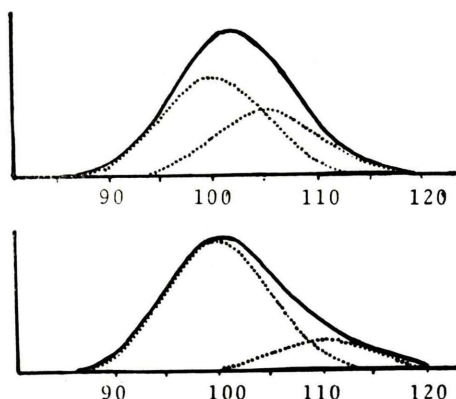


Fig. 1 Approximation of an unsymmetrical data by multiple Gaussian distributions¹⁾.

Hoffmann 法による基準範囲を与えるものである。

しかしながら、確率図上で分布を抽出する場合は、直線の折れる点を境界点とみなすのであるが、その点における 2 成分の重なり具合は不明であり、抽出された分布にある種の偏りを与えるものと思われる。そこで、確率図から読み取ったモード的ガウス分布を第 1 近似として、コンピュータにより数値積分を行い、原分布との差をとり、残差パターンをみながらあてはめを繰返し、より適合度の高い分布を抽出する方法を試みた(仮に繰返し法という)。残差の絶対値の総和とパターンをみて、繰返しを打切った。

III. 対 象

解析の対象としたのは日常臨床検査のために測定を依頼された患者検体測定値で、T4 の 2058 件(1980 年 1~12 月)、および、CEA の 760 件(1980 年 1~6 月)である。

当検査室では、データ処理と精度管理は電算機により自動的に行うシステムを確立しており^{2~4)}、今回、対象としたデータは全て精度管理下にあるものである。

IV. 結 果

T4 2058 件について、累積確率を確率紙にプロットした確率図を作成すると(Fig. 2)、3~10 $\mu\text{g/dl}$ の範囲に全件数の約 70% を含む最も大きな分布

(モード的ガウス分布)が見出された。この範囲に入る 1441 件の確率図(Fig. 3)から、平均値は 6.5、標準偏差は 1.7 と算出された。次に、この 2 つの値を初期値として、コンピュータを用いた繰返し法を行った結果、最終的なモード的ガウス分布は 7.3 ± 1.9 (73%) で、残差の絶対値の総和は 8.39% であった(Fig. 4)。

また、CEA 760 件に関しては、モード的ガウス分布は確率図のうえから 1.4 ± 1.4 (55%) と得られたが、繰返し法では 0.6 ± 1.4 (53%) と算出された(Fig. 5)。そのとき、残差の絶対値の総和は 5.67% であった。

次に、対象とした集団の大きさが異なる場合の確率図を、T4 に関して比較すると(Fig. 2)、相互に高い類似性が認められた。300 件程度の小集団においても大集団の分布が反映されており、891 件以上の集団では確率図はほとんど一致している。集団の大きさごとに得られた基準範囲を Table 1 に示した。

V. 考 察

Hoffmann 法原法と繰返し法、集団の大きさと解析結果、および、従来の正常範囲との比較の 3 点について考察する。

1) 確率図からモード的ガウス分布を抽出する Hoffmann の原法と、コンピュータを用いた繰返し法の比較を行う。2 つの方法で得たモード的ガウス分布を原分布から差引いた残差パターンを Fig. 6 に示した。T4 では、確率図から読みとられたモード的ガウス分布は、異常高値群との重なりを避けて、低値側へ偏り、残差が負となる領域が生ずる。一方、繰返し法で得た分布を差引いたところ、低値・高値側にガウス分布に近い分布が残された。同時に、負の残差も非常に少なく、実際の分布によく適合している。

CEA の場合は、正常の上限のみが存在するが、最初の 0~1 ng/ml の濃度範囲ですでに 23% の頻度をもつので、確率図から得たモード的ガウス分布は高値側に偏っている。繰返し法によると低濃度域を充分考慮に入れたモード的ガウス分布を得

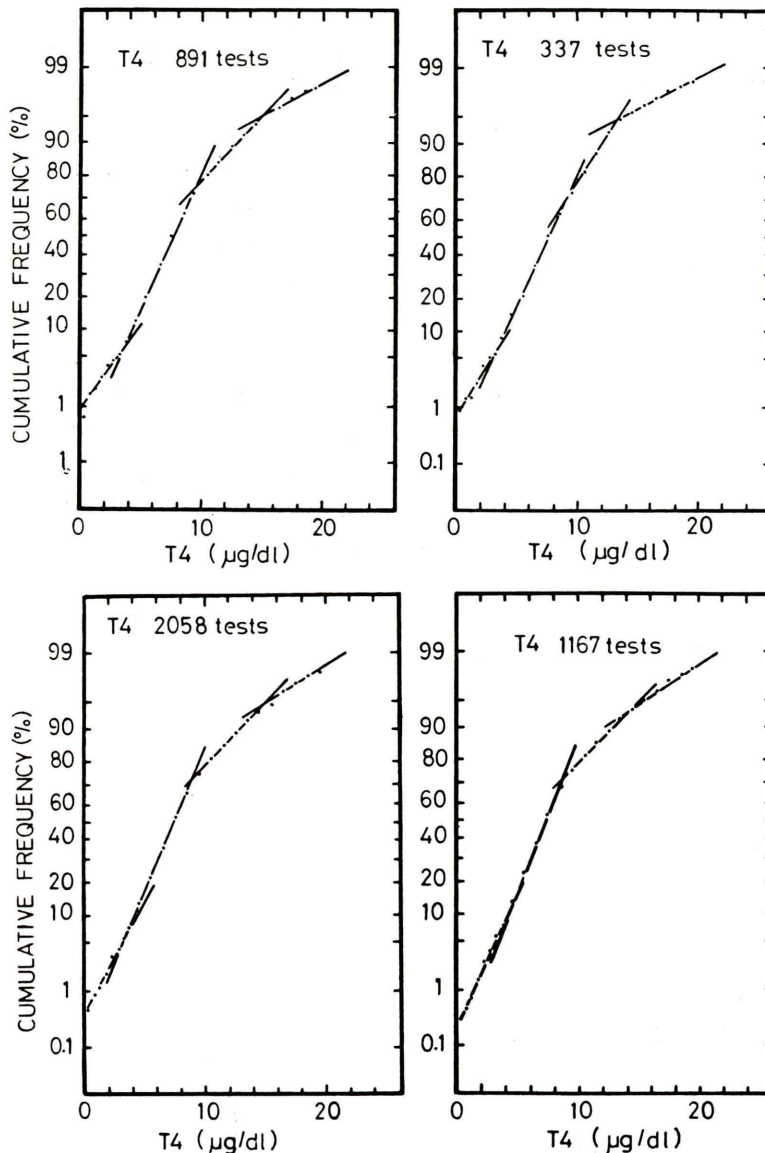


Fig. 2 Probability diagram of patients' data of T4 RIA. Size of the population is 2058, 1167, 871 and 337 tests, respectively.

ることが可能である。

以上のごとく、確率図とコンピュータによる繰返し法を併用することにより、より適合度の高いモード的ガウス分布を得ることができ、したがって、小成分についても定量化が可能となる。

2) Hoffmann 法による解析を行う場合、必要

な患者データ数は明確にされていないが、集団の大きさは、検査の臨床上的位置づけ、正常値の占める割合などに総合的に依存するものと考えられる。われわれは、患者データの確率図、ならびに、得られた基準範囲の2点が必要の集団の大きさに関しての指標を与えるものと考え、T4に関して

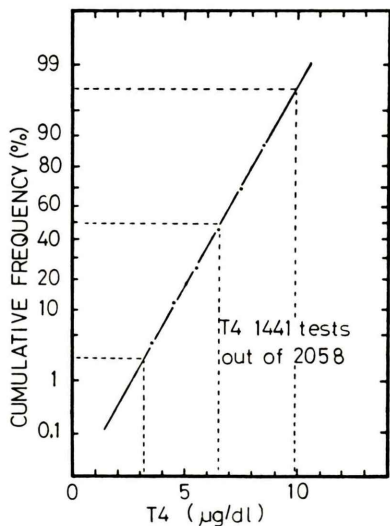


Fig. 3 Probability diagram of extracted modal Gaussian components of T4 RIA.

検討を進めた。891 件以上の集団では確率図にほとんど相違はない (Fig. 2)。また、得られた基準

範囲を比較すると (Table 1), 891 件以上の集団から導かれた値はよく一致しており、したがって、800~900件以上の集団を対象にすれば、安定した基準範囲が得られるものと考えられる。他の検査項目に関しても、モード的ガウス分布の占める割合が T4 と同様 70% 前後であるならば、800 件ぐらいの集団から算出された基準範囲は、かなり信頼性の高いものであると考えられる。

3) Hoffmann 法で算出された基準範囲を従来の正常範囲と比較検討した。測定に用いた系は T4, CEA ともダイナボット社のもので、T4 の正常範囲は $5.6 \sim 11.2 \mu\text{g/dl}$ (8.4 ± 1.4), CEA の正常範囲は 2.5 ng/ml 以下で、 $2.5 \sim 5.0 \text{ ng/ml}$ は危険域とされている。T4 に関して Hoffmann 法で得られた基準範囲は 7.3 ± 1.9 (1 SD) $\mu\text{g/dl}$ で、従来の正常範囲より若干低値を示す。これは、後者が、年齢の若い看護婦から検体を集めたためかと思われる。一方、CEA については、1 SD をとると、基準範囲は 2.0 ng/ml 以下となる。また、モード

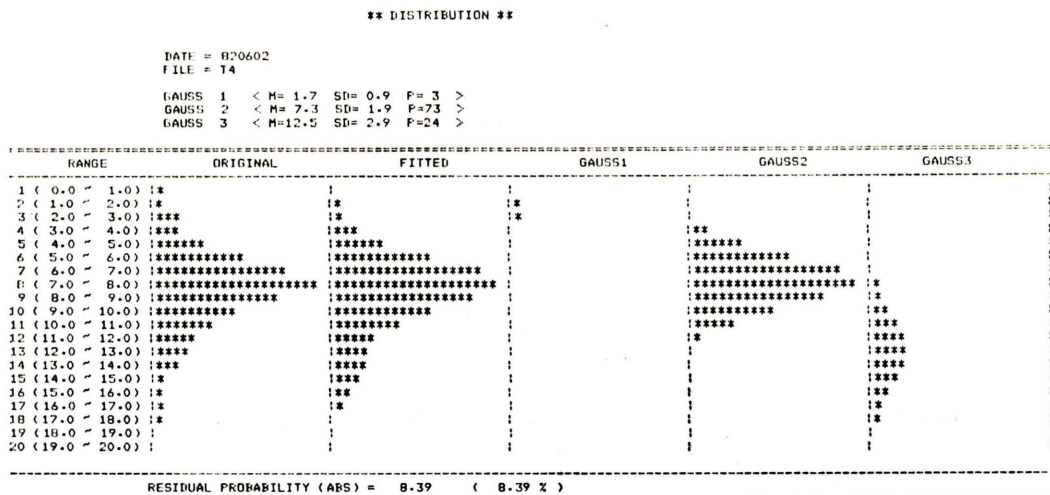


Fig. 4 Distribution patterns derived by computerized iterative fitting method for T4. "GAUSS1" is a distribution fitted to the low-dose component, "GAUSS2" is to the mid-dose component, and "GAUSS3" is to the high-dose component. Parameters of these three distributions are shown in parentheses. Summation of these distributions makes a "FITTED" pattern, which is comparable to "ORIGINAL" pattern. Here, "GAUSS2" is an improved modal Gaussian distribution with a relative frequency of 0.73. Absolute residual frequency is 8.39%.

** DISTRIBUTION **

DATE = 820607
FILE = CEA

GAUSS 1 < M= 0.60 SD= 1.40 P=80 >
GAUSS 2 < M= 3.50 SD= 1.40 P=30 >
GAUSS 3 < M= 7.80 SD= 5.00 P=20 >

RANGE	ORIGINAL	FITTED	GAUSS1	GAUSS2	GAUSS3
1 (0.0 ~ 1.0)	*****	*****	*****	*****	*****
2 (1.0 ~ 2.0)	*****	*****	*****	*****	*****
3 (2.0 ~ 3.0)	*****	*****	*****	*****	*****
4 (3.0 ~ 4.0)	*****	*****	*****	*****	*****
5 (4.0 ~ 5.0)	*****	*****	*****	*****	*****
6 (5.0 ~ 6.0)	*****	*****	*****	*****	*****
7 (6.0 ~ 7.0)	*****	*****	*****	*****	*****
8 (7.0 ~ 8.0)	*****	*****	*****	*****	*****
9 (8.0 ~ 9.0)	*****	*****	*****	*****	*****
10 (9.0 ~ 10.0)	*****	*****	*****	*****	*****
11 (10.0 ~ 11.0)	*****	*****	*****	*****	*****
12 (11.0 ~ 12.0)	*****	*****	*****	*****	*****
13 (12.0 ~ 13.0)	*****	*****	*****	*****	*****
14 (13.0 ~ 14.0)	*****	*****	*****	*****	*****
15 (14.0 ~ 15.0)	*****	*****	*****	*****	*****
16 (15.0 ~ 16.0)	*****	*****	*****	*****	*****
17 (16.0 ~ 17.0)	*****	*****	*****	*****	*****
18 (17.0 ~ 18.0)	*****	*****	*****	*****	*****
19 (18.0 ~ 19.0)	*****	*****	*****	*****	*****
20 (19.0 ~ 20.0)	*****	*****	*****	*****	*****

RESIDUAL PROBABILITY (ABS) = 5.67 (5.67 %)

Fig. 5 Distribution patterns derived by computerized iterative method for CEA. "GAUSS1" is an improved modal Gaussian distribution ($m=0.6$, $SD=1.4$, 80% (53%). Absolute residual probability is 5.67%. (see also the legend for Fig. 4)

(a)

(b)

		ORIGINAL							
RANGE		PREBL	CUM	(-)	!	(+)	(-)	!	(+)
T4									
1	(0.0 ~ 1.0)	.8942	.8942		!*			!*	
2	(1.0 ~ 2.0)	1.29	2.19		!*			!*	
3	(2.0 ~ 3.0)	2.63	4.82		!*			!*	
4	(3.0 ~ 4.0)	2.88	7.70		!*			!*	
5	(4.0 ~ 5.0)	3.11	13.31		!*			!*	
6	(5.0 ~ 6.0)	9.44	22.75		!*			!*	
7	(6.0 ~ 7.0)	14.16	36.91		!*			!*	
8	(7.0 ~ 8.0)	17.09	54.00		!*			!*	
9	(8.0 ~ 9.0)	13.31	67.31		!*			!*	
10	(9.0 ~ 10.0)	9.09	76.40		!*			!*	
11	(10.0 ~ 11.0)	6.46	82.86		!*			!*	
12	(11.0 ~ 12.0)	4.37	87.23		!*			!*	
13	(12.0 ~ 13.0)	3.92	91.16		!*			!*	
14	(13.0 ~ 14.0)	2.68	93.84		!*			!*	
15	(14.0 ~ 15.0)	1.54	95.38		!*			!*	
16	(15.0 ~ 16.0)	1.44	96.82		!*			!*	
17	(16.0 ~ 17.0)	1.54	98.36		!*			!*	
18	(17.0 ~ 18.0)	.8942	99.25		!*			!*	
19	(18.0 ~ 19.0)	.3974	99.65		!*			!*	
20	(19.0 ~ 20.0)	.3477	100.00		!*			!*	
CEA									
1	(0.0 ~ 1.0)	23.04	23.04		!*			!*	
2	(1.0 ~ 2.0)	22.48	45.52		!*			!*	
3	(2.0 ~ 3.0)	16.79	62.30		!*			!*	
4	(3.0 ~ 4.0)	12.38	74.68		!*			!*	
5	(4.0 ~ 5.0)	7.68	82.36		!*			!*	
6	(5.0 ~ 6.0)	4.84	87.20		!*			!*	
7	(6.0 ~ 7.0)	1.99	89.19		!*			!*	
8	(7.0 ~ 8.0)	2.42	91.61		!*			!*	
9	(8.0 ~ 9.0)	1.71	93.31		!*			!*	
10	(9.0 ~ 10.0)	.9957	94.31		!*			!*	
11	(10.0 ~ 11.0)	.7112	95.02		!*			!*	
12	(11.0 ~ 12.0)	1.28	96.30		!*			!*	
13	(12.0 ~ 13.0)	.5690	96.87		!*			!*	
14	(13.0 ~ 14.0)	.8535	97.72		!*			!*	
15	(14.0 ~ 15.0)	.5690	98.29		!*			!*	
16	(15.0 ~ 16.0)	.4267	98.72		!*			!*	
17	(16.0 ~ 17.0)	.2845	99.00		!*			!*	
18	(17.0 ~ 18.0)	.2845	99.29		!*			!*	
19	(18.0 ~ 19.0)	.4267	99.72		!*			!*	
20	(19.0 ~ 20.0)	.2845	100.00		!*			!*	

Fig. 6 Comparison of the distribution of residual probabilities for T4 and CEA. (a) is the pattern which shows (original distribution)-(modal Gaussian distribution derived on a probability diagram), and (b) is that which shows (original)-(modal Gaussian distribution by iterative method).

Table 1 Relation of Hoffmann's normal range to the size of the analyzed population in case of T4 RIA

Population*	Normal range	
	$\mu\text{g/dl}$	%
337	7.3 ± 1.8	(75)
891	7.2 ± 1.7	(70)
1,167	7.2 ± 1.8	(73)
2,058	7.3 ± 1.9	(73)

* Number of tests analyzed

的ガウス分布に隣接して 30% の頻度をもつ分布について 1 SD をとると、範囲は 2.1~4.9 ng/ml となり、いわゆる“危険域”と一致する。

VI. ま と め

モード的ガウス分布の占める頻度は T4 で 73%, CEA で 53% であり、容易に最頻分布と判断することができた。得られた結果も、従来の正常範囲からみて妥当な値であり、Hoffmann 法による基準範囲の算定は RIA においても有意義なものと

考える。われわれは他の RIA 検査項目についても応用する方針で、患者検体の測定結果をコンピュータを用いて項目別ファイルに自動的に登録するシステムを作成し、RIA データ処理の一環として実施している(性別・年齢は追加入力される)。

本報告は、第 20 回、第 21 回核医学会総会、および第 43 回日医放物理部会大会において発表した。

文 献

- 1) Hoffmann RG: 臨床検査室における新しい標準化法。第 1 版、宇宙堂八木書店、東京、1975
- 2) 今村恵子、杉山 捷、藤井正道、他: Four-parameter logistic 函数を用いた radioassay のデータ解析。Radioisotopes 26: 38-40, 1977
- 3) 今村恵子、佐々木康人、高橋孝子、他: ラジオアッセイの統計的精度管理の自動化(その 1)。聖マ医大誌 7: 270-283, 1977
- 4) 今村恵子、藤井正道、佐々木康人、他: ラジオアッセイの統計的精度管理の自動化(その 2)。聖マ医大誌 8: 163-169, 1980

Summary

Assessment of Normal Range in RIA Using Patients' Data—Applications of Hoffmann Method

Keiko IMAMURA*, Yasuhito SASAKI**, Noriaki SEKITA**, Kenzi HOSHI**,
Takako TAKAHASHI***, Humiko ASABA***, Akemi SATO***, Tokuichi SAKAKI***,
Kazuhiko SOMEYA*** and Masamichi HUZII*

**Department of Radiology, **Third Division, Department of Internal Medicine,*

****Department of Radiology and Nuclear Medicine, St. Marianna University School of Medicine*

It is not an easy thing to evaluate normal ranges from normal subjects in each laboratory. We applied Hoffmann method to find normal ranges on the basis of patients' data in radioimmunoassays. An improved technique was found to extract model Gaussian distribution through a numerical integration and iterative fitting using a computer. This method is free from a bias which otherwise causes an uncertainty in modal Gaussian distribution. We applied this method to 2058 tests of T4 and 760 tests of CEA. Compared were Hoffmann's normal ranges which were derived from different size of populations, 340 to 2,058 tests of T4. It was confirmed that a population larger

than 800 or 900 tests gave a stable and consistent results in case of T4. It could be said in other radioimmunoassays in which the ratio of modal Gaussian distribution is nearly 70% such as T4. Hoffmann's normal range of T4 and CEA were consistent with normal ranges now in use.

It could be concluded that Hoffmann method of evaluating a normal range from patients' data is an effective and reliable one in radioimmunoassays also. Patients data are stored automatically in computer disk file in our laboratory.

Key words: Radioimmunoassay, Normal range, Hoffmann method, Patient data.