

## 先天性代謝異常症マススクリーニングにおけるカットオフ値の見直し

青木里美      桑原広子\*<sup>1</sup>      三栗野直美  
松浦栄美      浅井忠男      井上博雄

### Reevaluation of Cut-off Values on Neonatal Mass Screening for Inborn Errors of Metabolism

Satomi AOKI,      Hiroko KUWABARA,      Naomi MIKURINO,  
Shigemi MATSUURA,      Tadao ASAI,      Hiroo INOUE

Bacterial inhibition assay (BIA) method was used for mass screening for inborn errors of metabolism in this laboratory since 1977. However, microplate enzyme assay has been introduced since 1999 due to some disadvantages of BIA method such as semi-quantitative, manual and skilled technical procedure.

Both the distribution of healthy measuring values and minimum value of each patient were considered, in order to set up a cut-off value for the assay.

M+2.5SD values were calculated as a reference of cut-off values for each metabolic disturbances in which three disturbances in amino acid metabolism (PKU, MSUD, HCU) showed a normal distribution approximation and on the other side, disturbances in galactose metabolism showed a logarithmic normal distribution.

As the result, the cut-off value of PKU alone changed into 2.0mg/dl from 1.9mg/dl.

**Keywords:** マスクリーニング, 先天性代謝異常症, 酵素法, BIA法

### はじめに

当所では平成 11 年 10 月から先天性代謝異常検査すなわち、フェニルケトン尿症(以下 PKU)、メープルシロップ尿症(以下 MSUD)、ホモシスチン尿症(以下 HCU) およびガラクトース血症(以下 GS) にマイクロプレート酵素法(以下酵素法)を導入した。従来使用していた BIA 法は、高価な機器を必要とせず、試薬コストも安価で大量検体の多項目処理が可能であるため 20 年以上の間使用されているが、日数がかかり半定量的であるという欠点があった。これに対し酵素法は、定量性と検体処理能力を兼ね備えており、日々の精度管理にも役立つため<sup>1,2)</sup>、我々は酵素法に切り替えた。

導入後 1 年が経過したことから、そのデータのまとめとカットオフ値について検討を行ったので報告する。

### 材料と方法

#### 1. 対象

愛媛県立衛生環境研究所 松山市三番町 8 丁目 234 番地

\*1 現 今治中央保健所

平成 12 年 4 月から 9 月までに初回検査を受けた 7100 名を対象とした。

#### 2. 方法

生後 5～7 日に採取した乾燥濾紙血液を試料とし、4 疾患について、酵素法(バイエルメディカル社製キット)により、濾紙血中のフェニルアラニン(Phe)、分岐鎖アミノ酸(BCAA)、メチオニン関連物質(Met 等)およびガラクトース(Gal)を測定した。

Gal についてはアルカリホスファターゼを加えることにより、Gal とともにガラクトース 1-リン酸(Gal-1-P)も計算により求めた。

そのデータを基に新生児のヒストグラムを作成し、平均値と標準偏差を求めた。

ほぼ正規分布を示すアミノ酸 3 項目(PKU, MSUD, HCU)については、3 SD 法で棄却検定を行った後に M+2.5SD でカットオフ値を算出した。

その後、新生児の測定値、各疾患患児の初回検査における最低値および再採血率を考慮の上、カットオフ値の検討を行った<sup>3)</sup>。

表1 判定基準および患児の初回最低値

対象疾病	検査法	測定物質	カットオフ値	患児群の初回最低値 <sup>5)</sup>
フェニルケトン尿症 (PKU)	酵素法	Phenylalanine	$\geq 1.9\text{mg/dl}$ (2.0)*	3.0mg/dl 高Phe血症 2.0mg/dl
メープルシロップ尿症 (MSUD)	酵素法	Leucine, Isoleucine Valine	$\geq 8.0\text{mg/dl}$	Leu 5.5mg/dl (精査事例BCAA 7.9mg/dl)
ホモシスチン尿症 (HCU)	酵素法	Methionine Homocysteine	$\geq 2.0\text{mg/dl}$	Met 1.5mg/dl (1.0未満1例)
ガラクトース血症 (GS)	酵素法 ボイトラー法	Galactose (Gal) Galactose-1-phosphate Uridyltransferase	$\geq 6.0\text{mg/dl}$ Gal-1-p 15.0mg/dl 蛍光が無	I型 8mg/dl II型 8mg/dl III型 3mg/dl

( ) \* 内は改正後

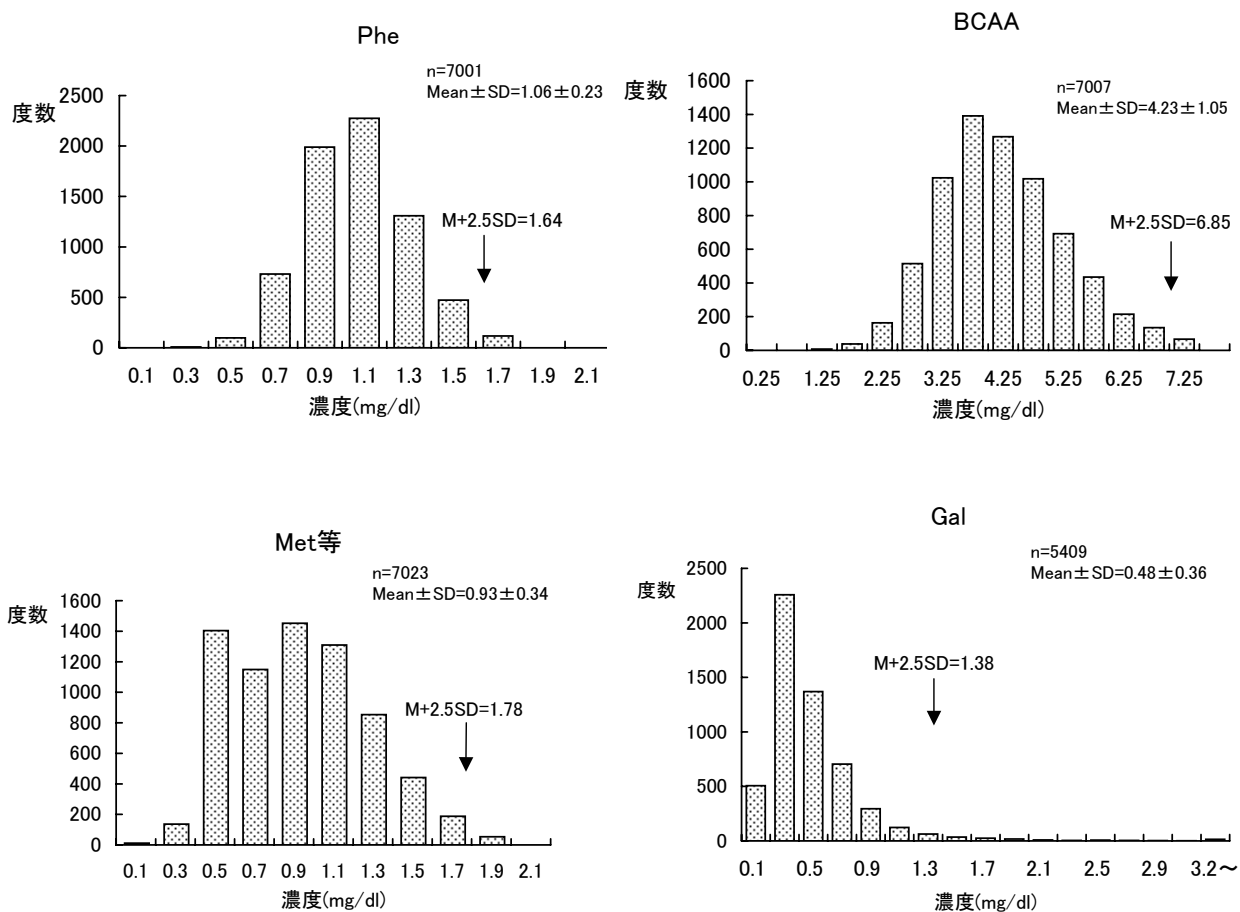


図1 正常新生児の度数分布 (ヒストグラム)

## 結果

### 1. 判定基準

表1に酵素法を導入した当時の基準値と今回検討後の基準値および患児の初回検査最低値を示した。酵素法導入時のカットオフ値の設定方法と今回の方法は同じである。

### 2. 新生児のヒストグラム

図1に新生児のヒストグラムを示した。分布としてはGal, Gal-1-Pが対数正規分布 (Gal-1-Pは載せていない)。他の3項目はほぼ正規分布に近い結果が得られ、各測定項目のM  $\pm$  SDは、Phe :  $1.06 \pm 0.23\text{mg/dl}$ , BCAA :  $4.23 \pm 1.05\text{mg/dl}$ , Met等 :  $0.93 \pm 0.34\text{mg/dl}$ , Gal :  $0.48 \pm 0.36\text{mg/dl}$ , Gal-1-P :  $2.10 \pm 1.98\text{mg/dl}$ で

表2 BIA法と酵素法の比較

		Phe	Leu BCAA	Met	Gal*
再採血数 (率)	BIA法	19 (0.12%)	47 (0.30%)	4 (0.03%)	42 (0.26%)
	酵素法	47 (0.33%)	44 (0.31%)	28 (0.20%)	20 (0.14%)
精査数 (率)	BIA法	0 (0%)	2 (0.01%)	1 (0.01%)	3 (0.02%)
	酵素法	11 (0.08%)	3 (0.02%)	1 (0.01%)	0 (0%)

\*ポイトラー法を除く  
初回検体数 BIA法 15878件  
酵素法 14166件

あった。これは山口ら<sup>2)</sup>と吉田ら<sup>4)</sup>より報告されている値とほぼ一致した。カットオフ値設定の際に使用されるM+2.5SDは、Phe 1.64mg/dl, BCAA 6.85mg/dl, Met等1.78mg/dl, Gal 1.39mg/dlとなった。

### 3. BIA法との比較

当所では初回検査でカットオフ値以上になった場合は、同一検体で再確認し、再採血を依頼している。再採血検体でカットオフ値以上の場合は、陽性と判定し、臨床での精密検査の依頼を行っている。表2にBIA法および酵素法による再採血率、精密検査率の比較を示す。BIA法は平成10年度、酵素法は平成12年度のそれぞれ1年間で比較している。BIA法の判定基準はPhe 4mg/dl, Leu 4mg/dl, Met 1.5mg/dl, Gal 8mg/dlである。BIA法と酵素法で異なる点は、BIA法ではMSUDの測定物質はLeuのみであるが、酵素法ではLeu, Ile, Valである。HCUの測定物質はBIA法ではMetのみであるが、酵素法ではMetに加えHSH(ホモシステイン)を測定している。Galを除き再採血数(率)は上がっている。

### 4. 再採血率

表3にスクリーニング実施施設の再採血率平均値と範囲を示している。この値は、東京顕微鏡院で実施している3ヶ月ごとのアンケートを使用させてもらった。対象期間はヒストグラムを作成した期間と同じである。当所と同じ酵素法を用いて再採血を要求している施設の平均値はPhe0.14%, BCAA0.18%, Met等0.09%, Gal0.35%であった。

当所での再採血率はそれぞれ0.23%, 0.34%, 0.20%, 0.20%である。このことより、他県の再採血率と比較してGalを除きすべて高い傾向にある。(Galは他県ではポイトラー法を含めて再採血率を求めているところがある。)

## 考 察

カットオフ値設定の際に重要なことは、偽陰性を生じさせず、かつ偽陽性を出来る限り少なくすることである。偽陰性をなくすためには再検査数が多くなり、保護者の

表3 スクリーニング実施施設の再採血率平均と範囲

	平均値(%)	範囲(%)
フェニルケトン尿症	0.07	0-0.96
メープルシロップ尿症	0.10	0-0.95
ホモシスチン尿症	0.05	0-0.94
ガラクトース血症	0.27	0-1.52

東京顕微鏡院のアンケートを改変

負担も考慮しなければならなくなる。そこで今回、我々は、先天性代謝異常検査4項目についてカットオフ値の見直しを行った。

#### 1) PKU

PKUは、BIA法と酵素法で本質的な差はないにもかかわらず、再採血率が上がっている。これは当所のカットオフ値1.9mg/dlが学会の勧める値<sup>5)</sup>3mg/dlより低く、同様の検査法を用いている他県の値(2~2.5mg/dl)よりも低いからだと思われる。患児の最低値、M+2.5SD値(1.64mg/dl)から見て2.0mg/dlにカットオフ値を変更することとした。

#### 2) MSUD

MSUDは、BIA法から酵素法に変更しても再採血率は変わらなかった。患児の値は精査事例でしか分からないが、BCAA7.9mg/dl<sup>5)</sup>という報告がある。他県ではカットオフ値を7.5~8.5mg/dlの範囲で設定しており、学会が勧めるカットオフ値8mg/dlおよび当所のM+2.5SD値(6.85mg/dl)から見て、現状のままの8.0mg/dlとした。

#### 3) HCU

HCUは、酵素法になって再採血率が上がった。患児の最低値はMet1.5mg/dl<sup>5)</sup>であり、酵素法ではMetとHSHおよび類似物質の相対比が5:1:4とされていることよりカットオフ値は3.0mg/dl以下に設定することが望ましい。

他県では1.9~2.5mg/dlの範囲で設定しており、学会が勧めるカットオフ値2.0mg/dlおよび当所のM+2.5SD値(1.77mg/dl)より現状のままの2.0mg/dlとした。

#### 4) GS

酵素法になり、Galの再採血率は下がった。当所では酵素法のほかにスクリーニングにポイトラー法を使用しており、ポイトラーを加えると、再採血率はBIAで0.42%、酵素法で0.26%である。患児の最低値は、I型、II型とも8mg/dlで、III型は3mg/dlである<sup>5)</sup>が、III型は治療の必要がないといわれている。当所のM+2.5SD値(1.38mg/dl)と他施設のカットオフ値(3~6mg/dl)を考慮

し、現状のままとした。

しかし、表2に示されている再採血数20名のうち18名はGal-1-Pで要求された者である。このことより、Gal-1-Pのカットオフ値が低すぎるのではないかと考えられる。他施設で判定基準にGal-1-Pを採用しているところは8施設(酵素法使用施設の33%)しかなく、カットオフ値の範囲は大部分の施設は15mg/dlであるが、自家製試薬施設を除くと8～20mg/dlと設定されている。

学会で勧める値は20mg/dlと、当所で設定している値より高めであるが、大和田ら<sup>6)</sup>の報告を参考にし、現状の値15mg/dlとした。

## ま と め

1. 平成11年10月から先天性代謝異常症の検査に酵素法を導入して1年が経過したことを機にカットオフ値

の見直しを行った。

2. 他施設よりPheの再採血率が高いのは、カットオフ値が低いためだと思われ、カットオフ値を1.90mg/dlから2.0mg/dlとした。
3. その他の項目は、変更の必要がなかった。

## 文 献

- 1) Yamaguchi A. et al: Screening, 1, 49～62 (1992)
- 2) 山口昭弘ほか: 医学と薬学, 37, 1211～1219 (1997)
- 3) 米田豊ほか: 富山衛研年報, 22, 49～53 (1999)
- 4) 吉田加寿子ほか: 日本マス・スクリーニング学会誌, 2, 69～70 (1992)
- 5) 市原侃ほか: 日本マス・スクリーニング学会誌, 8, 58～81 (1998)
- 6) 大和田操ほか: 特殊ミルク情報, 34, 34～38 (1998)