

## 低出生児における代謝異常スクリーニングの 採血時期の検討

### Studies on the Suitable Time to Take the Sampling Blood from Low Birth Weights in Screening Program for Metabolic Disease

浅野みね子 山田 慶子 佐藤 勇次  
林 英夫 高杉 信男

Mineko Asano, Keiko Yamada, Yuji Sato,  
Hideo Hayashi and Nobuo Takasugi

ガスリー法で代謝異常検査用紙中のアミノ酸の測定を行い、出生体重の違いによってアミノ酸の測定値に相違があるか否かについて採血日齢別に比較した。

5～9日齢においてヒスチジンの平均値が2,500g以上と500～1,499gとの間で有意の差を認めたが、フェニールアラニン、メチオニン、ロイシンと同様に日数増加とともに低下したため、低出生体重児の採血日齢を普通児と同様に実施しても先天性代謝異常を見逃す危険性は少ない。

#### 1. 緒 言

新生児先天性代謝異常検査において、低出生体重児はおよそ5%を占めている。その採血日齢については統一した見解がないため、採血医療機関により著しく異っているのが実情である。試みに57年4月から7月までの4カ月間に送付された検体の初回採血日齢を調査した結果、2,500g以上が平均5.83日であるのに対して、2,000～2,499gが8.57日、1,500～1,999gが13.67日、1,000～1,499gが23.48日、0～999gが最も遅く73.25日であり、低出生体重児の採血日数が普通児に比べて長いことを確認した(表1)。

表1 代謝異常検体の初回採血平均日数

体 重	検 体 数		採 血 平均日数 日
	人	%	
0 ～ 999g	4	0.06	73.25
1,000～1,499g	29	0.41	23.48
1,500～1,999g	60	0.86	13.67
2,000～2,499g	251	3.59	8.57
2,500g～	6,655	95.09	5.83
総 数	6,999	100.00	6.11

そこでアミノ酸測定値が出生体重によって変化するか否か、また日数の経過とアミノ酸値との関係について検討し、併せて低出生体重児の初回の最適採血日齢を考察したので報告する。

## 2 方 法

### 2-1 材 料

昭和57年4月1日から7月31日までにマス・スクリーニング用に送付された新生児血液ろ紙検体の中から2,499g以下の者185検体、2,500g以上の者219検体を検査の対象とした。

### 2-2 測定方法

ガスリー法でフェニールアラニン、ヒスチジン、メチオニン、ロイシンの血中濃度を測定した。

### 2-3 試 薬

培地はBBL社PKUテストアガーベースを1プレートあたり6.5g(150ml)を使用した。枯草菌及び生育阻害剤は栄研化学社ガスリー法用で、枯草菌はATCC 6633・6051である。ともに用法に基づき使用した。またアミノ酸スタンダードは富士臓器製薬社アミノ酸標準血液ろ紙を使用した。

### 2-4 アミノ酸濃度算出方法

2-4-1 アミノ酸スタンダード周囲に生育した生育円の半径を測定する。

2-4-2 アミノ酸の濃度Yと半径xについて  $Y = ax^b$  を検量線モデルとする。

2-4-3 最小自乗法によりプレートごとにa, bを算出した。

### 2-5 データの集計分析方法

新生児のアミノ酸測定値を体重別に区分し、体重区分毎に更に日数によって区分し、平均値と標準偏差値を求め、その傾向をみた。体重を500～

1,499g, 1,500～1,999g, 2,000～2,499g, 2,500g以上の4区分に、また日数を5～9日, 10～19日, 20～29日, 30日以上の4区分に分類した。区分に含まれる検査件数は表2のとおりである。

各分割区分に含まれる測定値の平均値及び標準偏差値を、体重に関しては2,500g以上と他の体重区分との間でt検定を実施し、日数に関しては5～9日と他の日数区分との間でt検定を実施した。t値を10%, 5%, 1%水準と比較し判定した。

## 3. 結 果

アミノ酸の平均値及び標準偏差値は表3-1～4のとおりであった。また平均値及び標準誤差を図1-1～4に示した。表中のa, bは普通児との有意差( $P < 0.10$ )であり、cは5～9日との有意差( $P < 0.10$ )を表わした。なお、a, cは減少、bは増加を意味する。

### 3-1 フェニールアラニン

5～9日では1,500～1,999gが最高値0.87 ± 0.43 mg/dlであり、最低値の2,000～2,499gの0.78 ± 0.32 mg/dlまで著しい差を認めなかった。10～19日では2,500g以上及び1,500～1,999gが5～9日より有意に低い値を示したが、体重区分間の差の程度は特に大きくはなかった。20～29日では1,500～1,999g以上のすべての区

表2 検査検体数

群	体 重	5～9日 (人)	10～19日 (人)	20～29日 (人)	30日～ (人)	総 数 (人)
1	500～1,499g	8	7	—	13	28
2	1,500～1,999g	15	13	6	15	49
3	2,000～2,499g	68	20	11	9	108
4	2,500g以上	86	15	17	101	219
総	数	177	55	34	138	404

分において有意に低下していた。30日以後では体重区分のすべてにおいて有意に低下しており、最高値の2,500g以上の0.39 ± 0.18 mg/dl から

最低値の1,500～1,999gの0.25 ± 0.17mg/dlまで著しい差を認めなかった。

表3-1 フェニールアラニンの血中濃度

群	体 重	5～9日 (mg/dl)	10～19日 (mg/dl)	20～29日 (mg/dl)	30日～ (mg/dl)
1	500～1,499g	0.80 ± 0.56	0.69 ± 0.29	-	<sup>c</sup> 0.34 ± 0.22
2	1,500～1,999g	0.87 ± 0.43	<sup>c</sup> 0.55 ± 0.20	<sup>c</sup> 0.33 ± 0.28	<sup>c</sup> 0.25 ± 0.17
3	2,000～2,499g	0.78 ± 0.32	<sup>b</sup> 0.73 ± 0.39	<sup>c</sup> 0.56 ± 0.41	<sup>c</sup> 0.31 ± 0.20
4	2,500g～	0.80 ± 0.39	<sup>c</sup> 0.41 ± 0.32	<sup>c</sup> 0.55 ± 0.29	<sup>c</sup> 0.39 ± 0.18

(平均値 ± 標準偏差)

表中のアルファベット b は 2,500g～との統計的有意差 (P < 0.10) を示し  
アルファベット c は 5～9日との統計的有意差 (P < 0.10) を示す

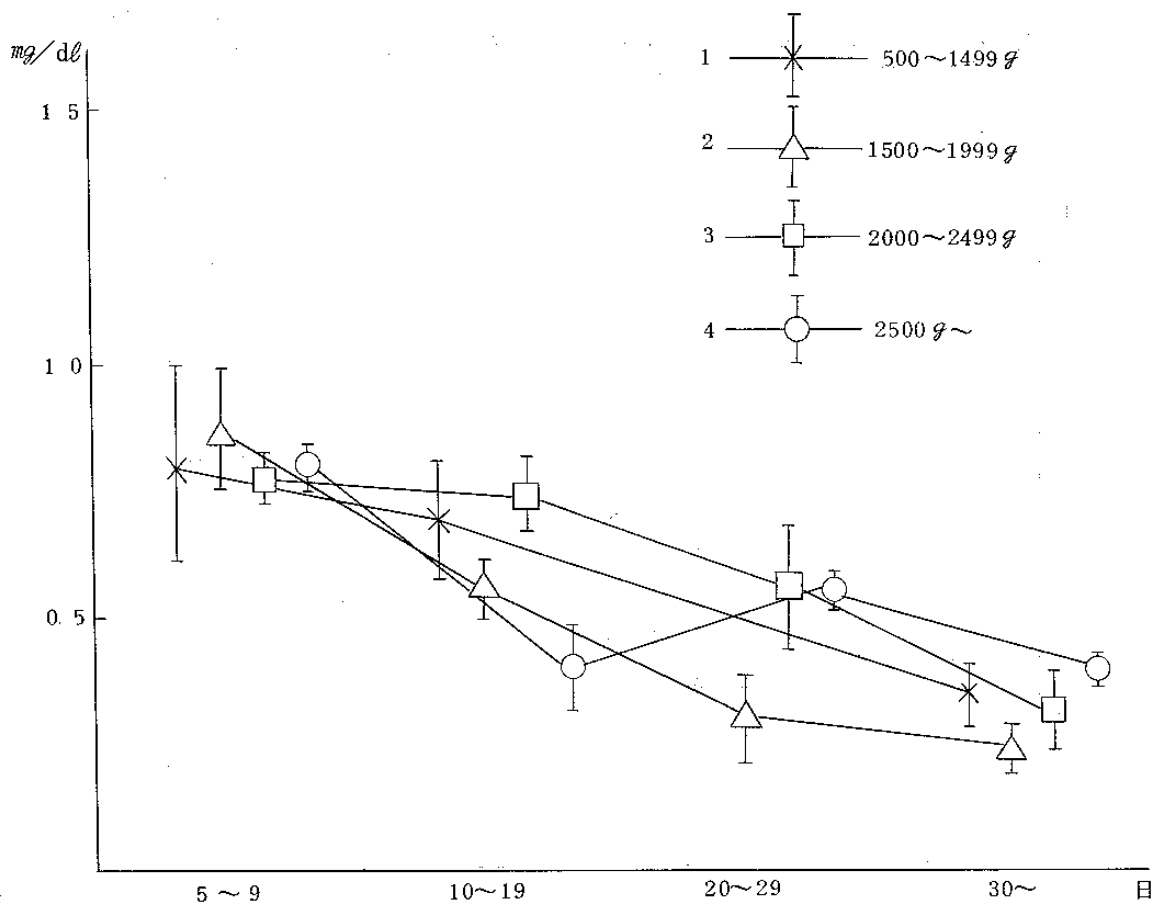


図1-1 フェニールアラニン(平均値±標準誤差)

### 3-2 ヒスチジン

5～9日では2,500g以上が最高値 $2.01 \pm 1.14$  mg/dlであり、体重の軽い区分ほど順次平均値は低い値を示した。500～1,499gでは5%水準で、2,500g以上より有意に低い値であった。10～19日では2,500g以上が $1.52 \pm 0.50$  mg/dlで最も高く、500～1,499gの $1.10 \pm 0.39$  mg/dlまで平均値は各区分とも5～9日より低下したが、体重区分間の差は小さくなっていった。20～

29日では1,500～1,999gが最も高く $1.37 \pm 0.35$  mg/dlであり、最低は2,500g以上の $0.97 \pm 0.36$  mg/dlであった。体重の重い区分ほど低値を示しており、この傾向は30日以後においてさらに続した。30日以後では1,500～1,999gが最も高く $1.40 \pm 0.67$  mg/dlであり、最低は2,500g以上の $0.79 \pm 0.40$  mg/dlであった。500～1,499gでは10～19日よりやや低下していたが、相対的には他の体重区分との差は減少していた。

表3-2 ヒスチジンの血中濃度

群	体 重	5～9日 (mg/dl)	10～19日 (mg/dl)	20～29日 (mg/dl)	30日～ (mg/dl)
1	500～1,499g	<sup>a</sup> $1.11 \pm 0.46$	$1.10 \pm 0.39$	—	$0.86 \pm 0.44$
2	1,500～1,999g	$1.77 \pm 0.73$	<sup>c</sup> $1.40 \pm 0.48$	<sup>b</sup> $1.37 \pm 0.35$	<sup>b</sup> $1.40 \pm 0.67$
3	2,000～2,499g	$1.81 \pm 0.72$	<sup>c</sup> $1.34 \pm 0.74$	<sup>c</sup> $1.34 \pm 0.69$	<sup>c</sup> $0.92 \pm 0.39$
4	2,500g～	$2.01 \pm 1.14$	$1.52 \pm 0.50$	<sup>c</sup> $0.97 \pm 0.36$	<sup>c</sup> $0.79 \pm 0.40$

(平均値±標準偏差)

表中のアルファベットa, bは2,500g～との統計的有意差(P<0.10)を示し  
アルファベットcは5～9日との統計的有意差(P<0.10)を示す

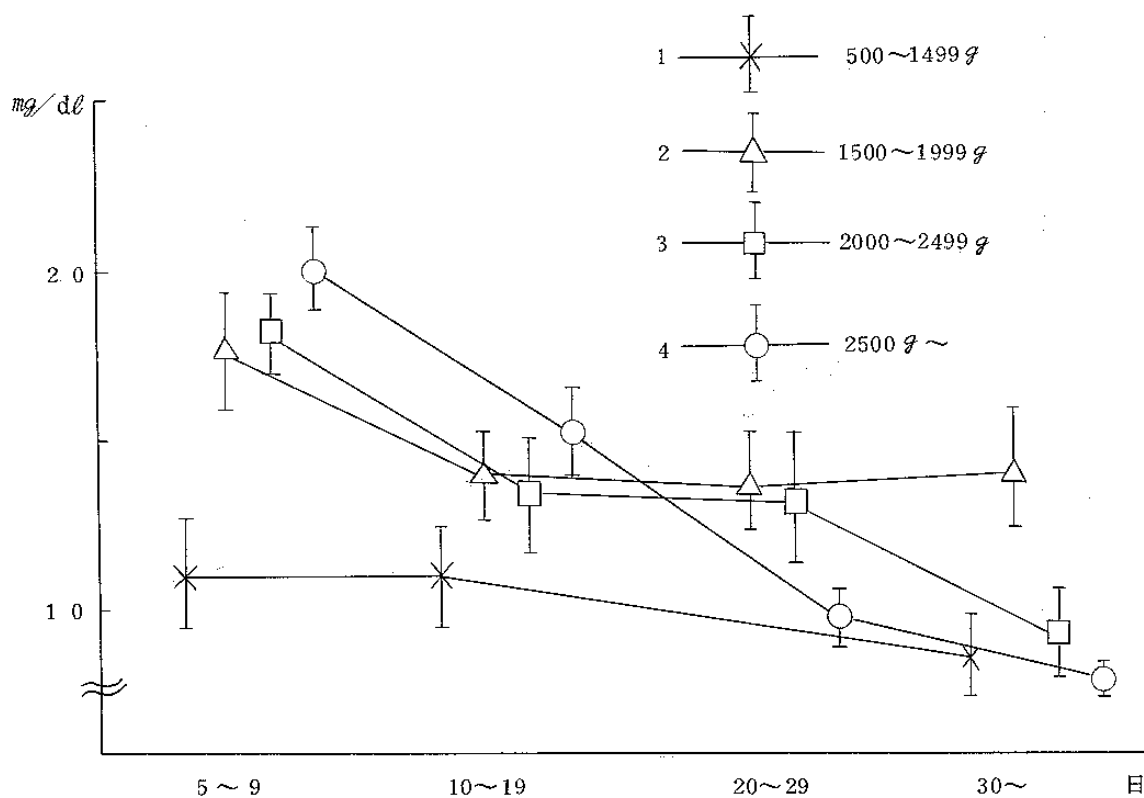


図1-2 ヒスチジン(平均値±標準誤差)

### 3-3 メチオニン

5～9日では1,500～1,999gが最高値0.76±0.20mg/dlであり、2,000～2,499g及び2500g以上との間に著しい差を認めなかった。最低値である500～1,499gの0.54±0.30mg/dlとの間に差はあるものの、t検定による有意な差ではなかった。10～19日では2,500g以上においてやや低値を示した他には低体重区分における大き

な違いは認めなかった。20～29日では各区分とも平均値はほぼ等しい値であった。30日以後では2,500g以上が0.56±0.15mg/dlで中間の値であり、2,000～2,499gでは0.71±0.20mg/dlとやや増加し、500～1,499g及び1,500～1,999gにおいては0.40±0.22mg/dl、0.42±0.26mg/dlと減少していた。

表3-3. メチオニンの血中濃度

群	体 重	5～9日 (mg/dl)	10～19日 (mg/dl)	20～29日 (mg/dl)	30日～ (mg/dl)
1	500～1,499g	0.54±0.30	0.52±0.29	—	a 0.40±0.22
2	1,500～1,999g	0.76±0.20	b, c 0.61±0.26	c 0.49±0.18	a, c 0.42±0.26
3	2,000～2,499g	0.69±0.21	b 0.67±0.26	0.62±0.27	b 0.71±0.20
4	2,500g～	0.67±0.21	c 0.46±0.19	c 0.56±0.15	c 0.56±0.15

(平均値±標準偏差)

表中のアルファベット a, b は 2,500g～との統計的有意差 (P<0.10) を示し  
アルファベット c は 5～9日との統計的有意差 (P<0.10) を示す

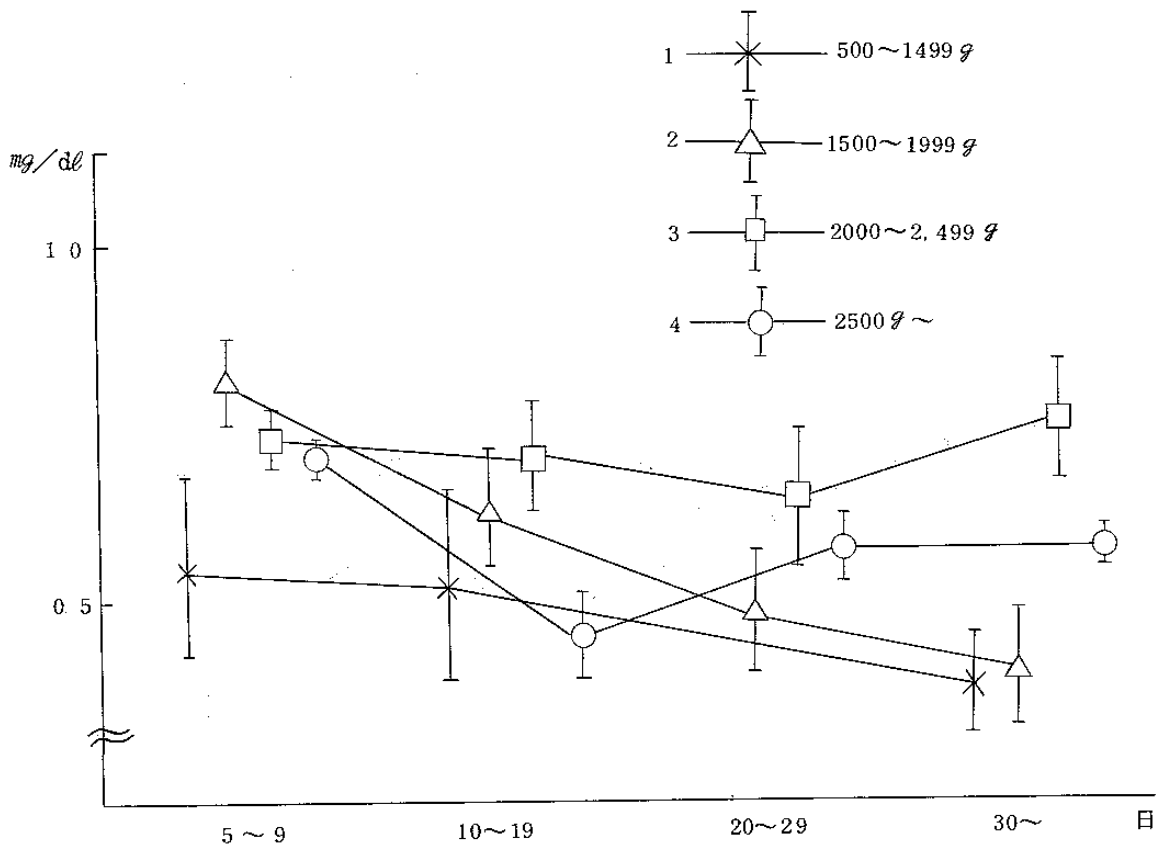


図1-3. メチオニン (平均値±標準誤差)

### 3-4 ロイシン

5~9日では1,500~1,999gの最高値1.36±0.49 mg/dlから2,500g以上の1.24±0.49 mg/dlまで測定値に差はなかった。10~19日では2,500g以上が1.23±0.45 mg/dlであり5~9日とほぼ等しい値であったが、低体重区分ではやや低下を示した。20~29日では2,500g以上が1.29±0.27 mg/dlと最も高く、1,500~1,999

gの0.91±0.28 mg/dlとの間に5%水準で有意の差を認めた。30日以後については普通児と低体重区分との間で差は更に拡大し、普通児が1.16±0.36 mg/dlで5~9日とほぼ等しい値であり、2,000~2,499gでは0.69±0.44 mg/dl、1,500~1,999gでは0.63±0.39 mg/dl、500~1,499gでは0.52±0.18 mg/dlと体重の低い区分ほど測定値は低下していた。

表3-4 ロイシンの血中濃度

群	体 重	5~9日 (mg/dl)	10~19日 (mg/dl)	20~29日 (mg/dl)	30日~ (mg/dl)
1	500~1,499g	1.31±0.42	1.05±0.50	-	a, c 0.52±0.18
2	1,500~1,999g	1.36±0.49	1.20±0.40	a, c 0.91±0.28	a, c 0.63±0.39
3	2,000~2,499g	1.27±0.57	1.07±0.45	1.05±0.43	a, c 0.69±0.44
4	2,500g~	1.24±0.49	1.23±0.45	1.19±0.27	1.16±0.36

(平均値±標準偏差)

表中のアルファベット a は 2,500g~との統計的有意差 (P<0.10) を示し  
アルファベット c は 5~9日との統計的有意差 (P<0.10) を示す

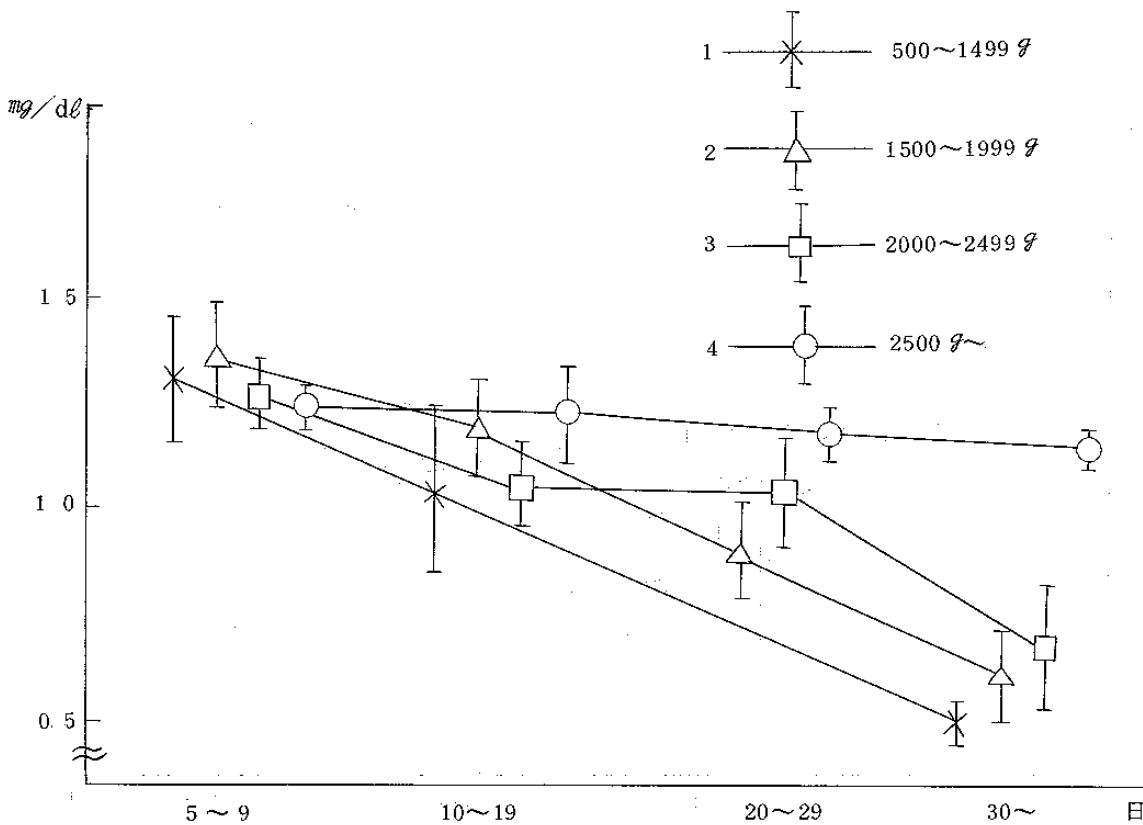


図1-4 ロイシン (平均値±標準誤差)

#### 4. 考 察

ガスリー法による代謝異常検査用紙血液中のフェニールアラニン、ヒスチジン、メチオニン、ロイシンの測定を実施し、低体重区分と普通児とのアミノ酸の測定値を日数を追って比較し、先天性代謝異常検査における採血日を体重にかかわらず5～7日に実施した場合の見逃しの危険性に関して考察した。

フェニールアラニンは体重区分に関係なく日数増加に伴って低下したため、見逃しの危険は少ないと推測できる。ヒスチジンについては、500～1,499gにおいて短日期では普通児より有意に低値であったが、日数の増加とともに平均値は低下する傾向にあり、普通児と同様に5～7日に実施した場合、カットオフ値を慎重に決めたならば支障がないと判断した。メチオニンについては1,999g以下の低体重では短日期高値から日数増加とともに低値への変化をみたが、2,000g～2,499gでは特定の傾向がみられなかった。普通児との著しい相違がないことから、同様に実施しても良いものと推測できる。ロイシンについては短日期で体重区分による差がほとんどなく、低体

重区分は日数増加に伴い低下傾向にあるので、体重にかかわらず短日期に採血する方が望ましい。

以上の結果から低出生体重児の採血日数を5～7日に実施した場合、日数不足による見逃しの危険は極めて少ない。

#### 5 結 語

ガスリー法により新生児のアミノ酸を測定し、低出生体重児及び普通児の測定値について日数区分別に比較検討を試みた。フェニールアラニン及びヒスチジンは日数の増加に伴い、測定値は体重にかかわらず減少傾向を示した。低出生体重児の初回採血日齢を普通児と同様に実施した場合、先天性代謝異常患者の見逃しの危険性は極めて少ない。当所での結果は他者の研究<sup>1)</sup>と相違するものではなかった。他の検査方法による追試が今後に残された課題である。

#### 6. 文 献

- 1) 厚生省心身障害研究班：昭和55年度小児慢性疾患に関する研究，研究報告書，131，(1980)