

## Use of complete blood cell count components to screen for hereditary spherocytosis in neonates

新生児における遺伝性球状赤血球症のスクリーニングのための血球組成の使用

Weiss NM, Kuzniewicz MW, Shimano KA, Walsh EM, Newman TB.

*Pediatrics.* 2021;148:e2020021642.

新生児における重症/遷延性高ビリルビン血症の診断は困難であることが多い。免疫性溶血疾患以外の溶血疾患の検査は、特殊な方法が必要で時間を要するものが多い。遺伝性球状赤血球症 (hereditary spherocytosis: HS) は、様々な遺伝子浸透度の常染色体顕性 (優性) 遺伝疾患で、赤血球膜蛋白の異常により膜の安定性が損なわれ、新生児期には球状赤血球の溶血と貧血ならびに高ビリルビン血症を来す。早期に疾患を疑い、積極的な光線療法を行うことが交換輸血や核黄疸のリスクを軽減させる可能性がある。しかし、新生児期の HS に対する検査の感度や特異度ならびに信頼性が低いことから新生児期に診断が確定されることは稀である。新生児 HS インデックスは mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) を mean corpuscular volume (MVC) で除して算出するもので、HS インデックス > 0.36 では感度 97%、特異度 > 99% で HS を同定できるとされているが、生後時間が経過すると HS インデックスでは判定困難であると報告されている。本研究では、生後 7 日以内の血球検査結果から得られる HS インデックスの有用性をビリルビン値で層別化し、HS インデックスにおける区間尤度比を用いて評価が行われた。

1995 年から 2015 年にカリフォルニア州北部地域の 15 病院で妊娠 35 週以降に出生した新生児のうち、生後 1 週以内に血球検査を受けた場合に 1 次解析の対象とし、血球検査項目と HS インデックスについて HS と診断された群 (HS 群) と HS でなかった群 (非 HS 群) で比較した。各被験者について、生後 1 ヶ月以内の総ビリルビン (total serum bilirubin: TSB) の最高値を収集した。ただし、直接ビリルビンが高値の患者の TSB は除外された。黄疸の治療内容、診断時の年齢、輸血時期、輸血のための入院、ヘモグロビン値、脾摘についての情報を収集した。HS の確定診断として、1) 診断検査陽性の場合、または 2) 家族歴があり典型的臨床所見を有する場合、を条件とした。TSB の最高値で < 10mg/dL、10-14.9mg/dL、15-19.9mg/dL、 $\geq$  20mg/dL の 4 群に層別化した。

670,272 名が研究対象となり、HS 群が 79 名であった (発症率 10,000 出生あたり 1.2 名)。フォローアップ出来なかった 5 名を解析から除外した。HS 群のうち 48 名で生後 7 日以内の血球検査と 1 ヶ月以内に TSB を測定されていた。入院中の光線療法、光線療法のための再入院、交換輸血の閾値を超える TSB の上昇、生後 1 ヶ月以内の交換輸血または赤血球輸血が HS のリスク因子であった。85% の児で確定診断のための検査を受けた。80% で 5 歳以内に HS と診断されていた。多くの患者が 1 歳までに赤血球輸血を行われていた。血球検査として、ヘモグロビン、ヘマトクリットは、MCV は HS 群で有意に低値、MCHC、赤血球分布幅 (red blood cell distribution width: RDW) は HS 群で有意に高値であった。HS 群の HS インデックスは平均 0.358 で非 HS 群の平均 0.327 と比し有意に高値であった。HS インデックスの receiver operating characteristic curve (ROC) 曲線下面積は 0.84 (95% 信頼区間: 0.78-0.90) であった。尤度比は HS インデックス > 0.38 で 10.8、< 0.31 で 0.1 であった。HS インデックス 0.36 をカット

オフ値とすると、HS インデックスは感度 56%、特異度 93%であった。光線療法の有無と HS インデックスには相関は認められなかった。HS インデックスは TSB<10mg/dL の新生児で最も鑑別に有用であった。RDW の ROC 曲線下面積は 0.91 (95%信頼区間:0.86-0.96) であり、HS インデックスより高値であった。

本研究では、HS インデックスは以前の報告より、感度・特異度ともに低い結果であった。以前の報告と異なった結果が得られた原因として、HS の発症率が低かったこと(疾患の見落とし)が考えられるが、その影響はわずかであると想定された。本研究での生後 1 週以内の血球検査から算定される HS インデックスの HS 検出力はあまり高くなかった。しかし、HS インデックスは血算から算出できるため追加費用が不要であり、コストパフォーマンスが良い。したがって、HS の可能性が高い場合には HS インデックスを算出し、高値であれば黄疸の治療をより積極的に行うなど、新生児管理を行う上で有用かもしれない。

参考:HS 診断のための検査

- 塗抹標本(球状赤血球の同定):新生児期には 1/3 の症例で検出されない
- 赤血球浸透圧脆弱性試験(低浸透圧液に赤血球を接触させた際の溶血の起こりやすさを測定する検査):新生児期には 1/4 の症例で正常となることがある
- Eosin-5'マレイミド(EMA)結合能試験(赤血球膜の Band3 に EMA が結合することを利用し、フローサイトメトリー法で発光を検査する方法):Band3 が欠損する HS では発光が認められない。微量検体で検査可能。感度 92.7%、特異度 99.1%、陽性的中率 97.8%
- SDS-PAGE(赤血球の膜蛋白を電気泳動し、異常蛋白を分析する方法)
- 遺伝子検査(DNA sequencing によって原因遺伝子を分析する方法)

(2022 年 5 月 文責: 幹事・評議員 北東 功)