

タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのシステム構築 (1) 体制整備

野町祥介 阿部敦子 坂上絵理奈 本間かおり 花井潤師 田上泰子 太田紀之
福士 勝 藤田晃三 遠藤一行^{*1} 長尾雅悦^{*2} 窪田 満^{*3} 服部幸子^{*4} 館 睦子^{*4}

要 旨

札幌市では2005年4月から2年間の予定で、タンデム質量分析計（以下、タンデムマス）による新生児マス・スクリーニングのパイロットスタディを開始した。その際、従来の新生児マス・スクリーニングシステムに、本スタディを組入れることに伴う問題点を解決し、かつタンデムマスによるスクリーニング検査事業の有効性を高めるために、新生児マス・スクリーニング関連の実施要綱及び要領の改定を行い、検査の周知方法や申込方法の変更など体制整備を実施した。

1. 緒 言

札幌市では母子健康対策の一環として、アミノ酸代謝異常症三疾患（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症）、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症の検査を、「札幌市新生児マス・スクリーニング検査実施要綱」に基づいて実施し、後の治療とあいまって心身障害の防止に大きな成果をあげてきた。一方で、新生児マス・スクリーニングの分野では、検査法と治療の進歩はめざましく、特に欧米ではここ十数年の間にタンデム質量分析計（以下、タンデムマス）による新生児マス・スクリーニング検査が行なわれ、その有用性と有効性が報告されている^{1,2)}。

札幌市でもこれまで HPLC 法により、6 種のアミノ酸（Phe、Leu、Ile、Val、Met、Tyr）を定量することで、アミノ酸代謝異常症三疾患の検査を行ってきたが³⁾、これをタンデムマス法に変更することで、同時に Arg、Cit、ASA、Orn などの尿素

サイクル系アミノ酸や、各種のアシルカルニチンを一斉に測定することが可能となり、より多くの先天性代謝異常疾患を見出すことができる。

これらの疾患の多くは、適切な治療機会が早期に得られることで、その後の生活の質を改善することが可能である。また、新たに見出される疾患の中には、新生児期から乳幼児期にかけての症状が軽微であっても、軽い風邪などを発端として合併症を併発し、乳幼児突然死症候群（SIDS）として不幸な転機をたどることもある。その場合、発見患者に対する生活習慣指導などにより、SIDS を回避することが可能となると考えられる^{4,5)}。

今回、産科医療機関および精査医療機関の協力を得て、全国の自治体にさきかけてタンデムマスによる検査を研究的に開始するため、要綱・要領の改正、周知方法や申込方法の変更など環境整備を行なった。

*1 札幌市医師会産婦人科医会

*2 独立行政法人国立病院機構西札幌病院小児科

*3 北海道大学病院小児科

*4 札幌市保健福祉局健康衛生部

2. 方法

札幌市先天性代謝異常等検査実施要綱及び要領の改訂、札幌市タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの研究実施要領の制定、札幌市新生児・乳幼児マス・スクリーニング連絡会議運営要領の改訂、及び札幌市新生児・乳幼児マス・スクリーニング追跡調査実施要領の制定を検討した。なお、これらの検討で、申込書による検査の同意を取得する様式は、「遺伝学的検査におけるガイドライン」（平成15年8月28日：遺伝医学関連学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産科婦人科学会、日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天異常学会、日本先天代謝異常学会、日本マス・スクリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会）に準じるものとした。また、追跡調査の実施に当たっては、平成17年4月の児童福祉法改正にともない規定される「小児慢性特定疾患治療研究事業」の「医療意見書の研究利用についての同意書」を、本研究も含めたスクリーニングについての追跡調査に同意することを明記したものにするために、札幌市小児慢性特定疾患治療研究事業実施要綱を

改訂した。

3. 結果並びに運用

3-1 申込書の様式の変更

従来、札幌市では、採血医療機関が保護者から「先天性代謝異常症等検査申込書」を受理することにより新生児マス・スクリーニングのための採血を行ない、これと一緒に採血医療機関から市長宛の「依頼書」を札幌市衛生研究所に送ることで、検査を実施してきた（図1）。しかし、(1)札幌市衛生研究所が検査の同意を直接確認できない、(2)保護者の手元に申込書の控えが残らない、(3)検査終了後の検体の目的外利用のためのインフォームド・コンセント（以下；IC）が十分なものではない、などの不備があった。今回、遺伝学的検査における倫理的配慮の重要性が高まったことに加え、タンデムマス検査希望者のみを対象にスクリーニングを実施するに当たって、保護者に受検の希望の有無を確認する必要が生じたため、申込書の様式を改訂した。すなわち、図2に示す3枚複写式の「先天性代謝異常症等検査申込書」を作成し、その複写の一部を回収することで衛生研究所はICを確認することができ、かつ保護者

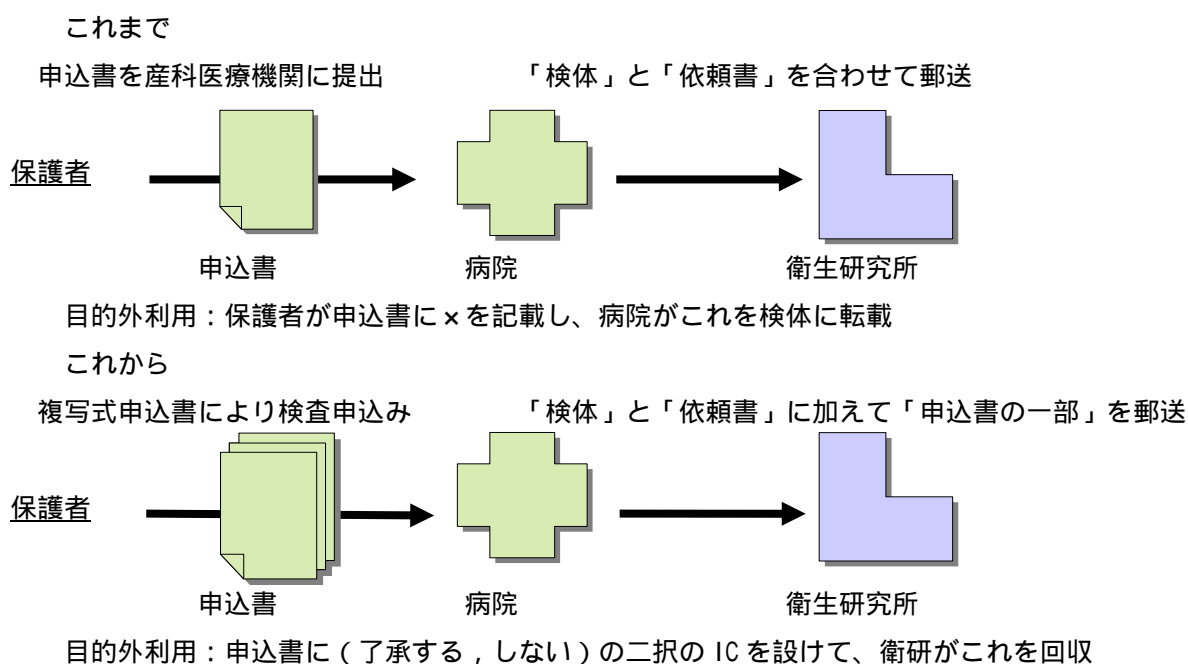


図1 今回の改訂に伴って変更された申込書の扱い

には、手元に複写の1部が残る（図1）。その上で、申込書の書面は、タンデムマスによる検査の希望の有無、および検査終了後の検体の目的外利用の了承の有無についてのそれぞれ二択式ICを確認できる様式とし、前述の問題点が改善された。

3-2 パンフレットの作成

従来、札幌市では、新生児マス・スクリーニングに関する説明は、母子健康手帳に若干の記載があったのみで、検査申込み時まで保護者が検査の説明等を受ける機会はほとんどなかった。今回、タンデムマス検査希望者のみを対象としたスクリーニングを開始するに当たって、この問題点を合わせて解決できるように見直した。すなわち、新生児代謝異常症等検査の概要を説明した上で、タンデムマスによるスクリーニングの意義と目的などを保護者に十分に理解して貰い、申込書に受検希望の有無を記入して貰うために、A5版8ページからなる4色刷りの保護者向けパンフレットを作成した。以下にその内容を示す。

(1) 先天性代謝異常症検査の説明（従来の六疾患を対象とした検査と、タンデムマスによる20種類以上の疾患を対象とする検査）

(2) 先天性代謝異常症等検査に関するQ&A

(3) 個人情報の保護

(4) 追跡調査の概要

(5) 検査終了後の検体の取り扱い

(6) タンデムマスによる先天性代謝異常症等検査および対象疾患に

(7) 撤回書（図3）（新しい検査法による代謝異常症等検査と、検査終了後の検体の目的外使用の2つのICについて一旦同意したものを申込者の意志により変更する場合に使用する様式。

撤回書は一度同意したタンデムマスによる検査を自由意志に基づいて撤回することを可能とするもので、使用時は所定箇所を切り取って、衛生研究所に送れるようにした。

パンフレットは(1)各区の地域保健課（以下；保健センター）で母子健康手帳交付時に配布し、(2)保健

センターでの母親教室、妊産婦健康相談、家庭訪問等のあらゆる指導の機会に本検査の必要性について周知を図り、積極的に検査を受けるよう指導するために利用し、(3)産科医療機関での検査への同意取得の際、説明に利用できるようにした。

また、複写式申込書はパンフレットに折り込んだ形で配布する様式とし、これらのパンフレットを市内の全ての産科医療機関に配布することで、市内で出生する全ての新生児の保護者に行き渡るようにした。

3-3 検体の受付と検査の流れ

検体の受付と検査の流れを示すフローチャートを図4に示す。衛生研究所では、郵送された検体について申込書の有無により分類し、申込書が存在しなかった場合、該当採血医療機関に電話で問い合わせ、保護者に対する説明があったかどうかを確認することとした。電話により確認できた場合には仮申込書により通常の検査のみを行なう。なお、確認できなかった場合は検査は行なわず、検体は採血医療機関に返却することとした。申込書があった場合、タンデムマスによる検査希望の有無により検体を分別し、希望がある群についてはこれを実施し、希望のない群については通常の六疾患のみの検査を実施する。なお、仮申込書により検査を行なったものに関しては、正規の申込書を衛生研究所が受け取るまで、結果の送付は行わないこととし、正規の申込書によりタンデムマスによる検査の希望が確認された場合、検査は追加実施することとした。

このように受付と検査実施を、申込書の変更に伴い改めることで、保護者の意志を確認をした上で検査が実施できるようになった。

3-4 検査終了後の検体の保管

従来、検査終了後の検体の研究等への目的外利用のICについては、医療機関で保護者にその可否について確認して貰った上で、了承が得られなかった場合のみ、検体に×印を記載して貰う形で取得してい

た。しかし、本来このようなICは、検査実施機関も確実に取得すべきである。この問題点も今回の改訂により、保護者が検体の目的外利用の可否を直接記入した申込書を、衛生研究所が回収できることで解決した。

なお、検査終了後は、目的外使用のICの得られた検体は10年間保管することとし、連結可能な状態で保管した上で、匿名化により、ムコ多糖症やウィルソン病など新しい対象疾患の検査法の開発などへの使用を考えている。また、それ以外の検体は1年間保存したのち、適切な方法で破棄することとし、これらの取り扱いについては札幌市の「先天性代謝異常症等検査実施要綱」に規定した。

3-5 追跡調査システム

本研究の目的であるタンデムマスによる検査の有用性及び有効性を把握するためには、追跡調査による罹患率や見逃し例の把握が必要である。

今回、私たちは通常の先天性代謝異常症等検査と、札幌市で実施している小児がんマス・スクリーニング及び胆道閉鎖症スクリーニングとを合わせて、本研究の追跡調査ができるシステムを整備した。すなわち小児慢性特定疾患治療研究事業において受給対象申請を行なう際に提出する「医療意見書の研究利用についての同意書」（図5）の文面に「また、札幌市で実施する先天性代謝異常、内分泌疾患、悪性新生物のマス・スクリーニング（集団検査）の有効性を検証する研究のための基礎資料として使用される場合があります。」との一文を加えることで、医療意見書に含まれる追跡調査に必要な情報を、衛生研究所が適切に利用できるようにした。その結果、今後「小児慢性特定疾患医療意見書」の利用により、見逃し例や適中率を把握し、事業の有用性及び検査法の精度の評価が可能となる。また、追跡調査の実施については札幌市の「新生児・乳幼児マス・スクリーニング追跡調査実施要領」により別に定めた。

参考までに本研究の実施のため新規作成もしくは

変更が必要であった要綱等や様式、ならびに検査上の諸手順等を表にまとめた。

4. 結 語

タンデムマスによる新生児マス・スクリーニングの研究開始にあたって、従来の体制を見直し、再整備を行った。今後、新しい体制によるスクリーニングの有用性、有効性を検証し、より適切なマス・スクリーニングシステムとして行きたい。

5. 文 献

- 1) B. Wilcken, V. Wiley, J Hammond et al.: Screening Newborns for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry. *The new england journal of medicine* 348:23, 2304-2412, 2003.
- 2) T. H. Zytovicz, E. F. Fitzgerald, D. Marsden et al. Tandem Mass Spectrometric Analysis for Amino, Organic, and Fatty Acid Disorders in Newborn Dried Blood Spots A Two-Year Summary from the New England Newborn Screening Program. *Clinical Chemistry* 47:11, 1945-1955, 2001.
- 3) 田上泰子, 野町祥介, 花井潤師 他. 高速液体クロマトグラフィーによるアミノ酸代謝異常症スクリーニング. *札幌市衛生研究所年報*, 29, 31-37, 2002.
- 4) D. H. Chace, S. L. Hillman, J. L. K. Van Hove et al. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry* 43:11, 2106-2113, 1997.
- 5) D. H. Chace, J.C. DiPerna, B. L. Mitchell et al. Electrospray Tandem Mass Spectrometry for Analysis of Acylcarnitines in Dried Postmortem Blood Specimens Collected at Autopsy from Infants with Unexplained Cause of Death. *Clinical Chemistry* 47:7, 1166-1182, 2001.

(保護者控え用)

これは出産時に必要となる重要な書類です。大事に保管しておきましょう。

先天性代謝異常症等検査申込書

平成 年 月 日

医療機関名 _____ 院長様
札幌市長様

『先天性代謝異常症等検査と新しいマス・スクリーニング試験研究のお知らせ』を読み、医療機関から十分な説明を受け、了解しましたので先天性代謝異常症等検査を申し込みます。

保護者署名: _____

連絡先住所 〒 _____

電話番号 () - _____

赤ちゃんの生年月日: 平成 年 月 日

以下の項目に _____ で囲んで下さい

「新しい検査法による先天性代謝異常症等検査」について
さらに20項目以上の疾患を対象とした「新しい検査法による先天性代謝異常症等検査も、今回一緒に受けることを・・・

希望します 希望しません

検査を終えた検体の他の研究等への利用について
検査終了後10年間、札幌市衛生研究所において血液検体を保管し、他の病気の診断法の開発や、検査法の改良などの検討に用いられることを・・・

了承します 了承しません

個人情報の保護には十分に配慮しています。また、上記の項目に同意いただけなかった場合であっても、検査者や家族の方が不利益を被ることはありません。

図2 申込書の様式

新しい検査法(タンデムマス)によるスクリーニングの臨床研究への参加を撤回される方へ

先天性代謝異常症等検査の申込みの時に同意していた以下の2点についてはいつでも、自由意志に基づいて、撤回することができます。
また、このことによる不利益な取り扱いはありません。

新しい検査法による検査の希望
検査済み検体の他の研究等への利用

これらの同意を撤回される場合は、下記に署名の上、該当部分を切り取って以下の提出先まで郵送して下さい。なお、撤回書が届いた時点で、すでに検査が実施されていたり、他の研究に利用されていたり場合には、関連するデータはすべて消去いたします。

撤回書の提出先

〒003-8505 札幌市白石区寿水9条1丁目 札幌市衛生研究所
新生児スクリーニング室 (Tel 011 - 841-7672)

撤回書

札幌市長様
私は、臨床研究である「新しい検査法による先天性代謝異常症等検査」を平成 年 月 日に希望しましたが、これを撤回します。

平成 年 月 日

お子様氏名: _____ 年 月 日生まれ
保護者氏名(続柄: _____) [自署]
住所: _____

撤回書

札幌市長様
私は、先天性代謝異常症等検査の使用済み検体の研究利用を、平成 年 月 日に了承しましたが、これを撤回します。

平成 年 月 日

お子様氏名: _____ 年 月 日生まれ
保護者氏名(続柄: _____) [自署]
住所: _____

図3 撤回書の様式

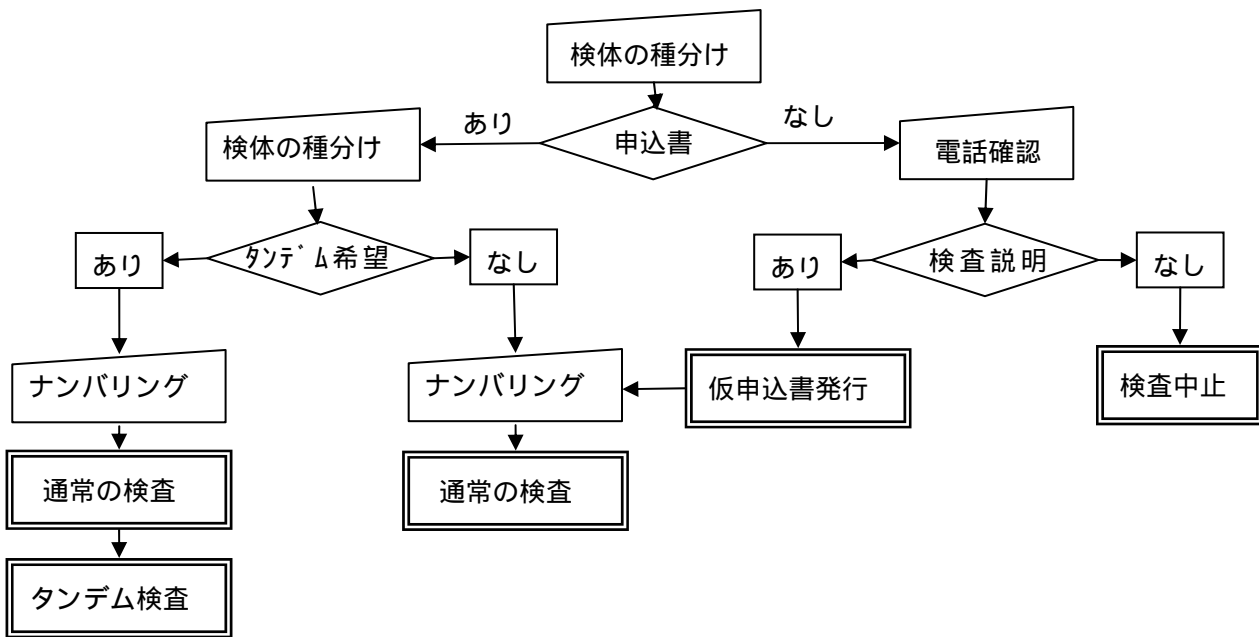


図4 検体受付と検査実施のフローチャート

様式第3号

小児慢性特定疾患医療意見書の研究利用についての同意書

年 月 日

(あて先) 札幌市長

住 所 _____

受診者氏名 _____

保護者氏名 _____

私は、小児慢性特定疾患医療受診券の交付申請にあたり、提出した医療意見書が小児慢性特定疾患治療研究の基礎資料として使用されることに同意します。

< 同意のお願い >

小児慢性特定疾患治療研究事業は、特定の小児の慢性疾患の治療研究を推進するため、患者さんの治療に係る医療費の自己負担分を公費で補助する制度です。

申請書に添付された医療意見書は、この事業の対象となるかどうかの判定に用いられると同時に、当該疾患の研究のための基礎資料として使用されます。

また、札幌市で実施する先天性代謝異常、内分泌疾患、悪性新生物のマススクリーニング（集団検査）の有効性を検証する研究のための基礎資料として使用される場合があります。このことに同意された上で、小児慢性特定疾患治療研究事業の申請を行ってください。

なお、医療意見書の使用に当たっては、プライバシーの保護に十分配慮し、研究以外の目的には一切使用されることはありません。

備考 この様式により難しいときは、この様式に準じた別の様式を用いることができる。

図5 小児慢性特定疾患医療意見書の研究利用についての同意書

表 タンデムマスによる試験研究開始にあたっての整備事項一覧

	名称	新規・変更の内訳	用途・変更内容など
要綱・要領等	札幌市 新生児代謝異常症等検査実施要綱	変更	札幌市の新生児マス・スクリーニングの実施概要を規定．申込書の扱い，検体の保管方法，結果票の様式を変更．
	札幌市 新生児代謝異常症等検査実施要領	変更	産科医療機関向けの説明．特に申込書の使用方法を中心に変更
	札幌市 タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの研究実施要領	新規	タンデム質量分析計（以下，タンデムマス）による新生児マス・スクリーニング試験研究の実施概要，各機関の役割を規定
	新生児・乳幼児マス・スクリーニング追跡調査実施要領	新規	新生児マス・スクリーニング，タンデムマスによる試験研究，および小児がんマス・スクリーニング等による検査が適切に実施され，母子保健施策として有効に機能しているかを検証することを目的として行なう追跡調査の実施内容を規定．
	札幌市 新生児・乳児マス・スクリーニング連絡会議運営要領	変更	札幌市のスクリーニング事業を円滑に運営し，かつそのシステムの向上を計るための検査機関，小児科医，産科医等による会議の実施を規定．マススクリーニング事業に関連する研究を協議の対象に含める．
	小児慢性特定疾患治療研究事業実施要綱	変更	「小児慢性特定疾患医療意見書の研究利用についての同意書」の様式を平成 17 年の法整備に合わせて，意見書の情報の一部を追跡調査で使用できるように変更．
マス・スクリーニング検査の実務書類等	パンフレット	新規	保護者向けの「先天性代謝異常症等検査と新しいマス・スクリーニング試験研究のお知らせ」．タンデムマスによる試験研究，対象疾患等を説明．また，検査終了後の検体の用途を明記．
	先天性代謝異常症等検査申込書	変更	3 枚複写式として，一部を検査施設が回収．タンデムマスによる検査の受検希望と，検査終了後の検体の目的外使用の IC を同時に確認できる様式に変更．
	撤回書	新規	保護者が自由意志により一度申し込んだ検査や使用済み検体の利用許可を撤回するために使用．上記パンフレットの末尾に添付．
	検体送付用黄色封筒	変更	採血医療機関からの検体郵送用の封筒．「申込書をセットでお送り下さい」の注意を明記．
	新しい新生児マス・スクリーニング対象疾患の手引き	新規	疾患概念等の説明．当該研究班で作成したものを採血医療機関と保健センターに配布．
	採血手順カード	変更	採血医療機関に正しい採血手順を紹介するために配布．タンデムマスによる試験研究の欄を新設．
	ポスター「新時代の新生児マス・スクリーニング」	新規	研究班作成のもの．試験研究「新しい検査法による先天性代謝異常症等検査」の開始に伴い，市内の産科医療機関と保健センターにポスターを配布．
	新生児マススクリーニングの手引き	変更	精査時に，乳児精密健康診査受検票を発行する保健センターの担当職員向けの手引き．タンデムマスによる試験研究に関する項目を追加．
結果票	変更	採血医療機関および保護者宛てに送付している検査結果を記載したもの．従来の様式に，タンデムマスによる検査の結果を記載する「その他の代謝異常症」欄を追加．	
検査概要	パンフレットの配布	新規	保健センターで母子健康手帳交付時にパンフレット（および申込書）を配布．
	検体の受付	変更	タンデムマスによる検査の希望の有無により分類．申込書がなかった場合，該当医療機関に確認し，検査に関する説明があれば暫定的に仮申込書で通常の検査のみを実施．
	札幌市衛生研究所スクリーニング・システム	変更	新生児マス・スクリーニングの検体情報を登録し，成績発行等を行なうシステム．タンデムマススクリーニングシステムに登録された検査結果を参照できるように変更．
	タンデムマススクリーニング・システム	新規	タンデムマス検査の希望の有無，およびタンデムマスによる測定結果のデータ，検査結果を登録するシステムを新設
	タンデムマスによる検査	新規	申込書により受検の希望が確認された検体を対象に実施
	検査結果発行	変更	検査終了検体のうち仮申込書により検査を実施したものを除いて発行
	検体の保存方法	変更	検査終了後の目的外利用の了承の得られた検体については 10 年間保管．他の検体は 1 年間保管．

A New Sample Collection System for Neonatal Screening Using Tandem Mass Spectrometry in Sapporo

Shosuke Nomachi, Atsuko Abe, Erina Sakagami, Kaori Honma, Junji Hanai,
Yasuko Tagami, Noriyuki Ota, Masaru Fukushi, Kozo Fujita, Kazuyuki Endo^{*1},
Masayoshi Nagao^{*2}, Mitsuru Kubota^{*3}, Yukiko Hattori^{*4} and Mutsuko Tachi^{*4}

In April 2005, under the auspices of the Sapporo city council, we started our 2-year pilot study for neonatal screening using tandem mass spectrometry in Sapporo city. The purpose of this study is to evaluate the usefulness and effectiveness of this screening..

At the start of the new screening, we revised our guidelines and application form to obtain an appropriate informed consent from parents whose newborn babies undergo the optional no-cost tandem mass spectrometry screening. We also revised our booklet for parents to promote a better understanding of the screening and newly detectable diseases . .

*1 Sapporo Association of Obstetricians & Gynecologists

*2 Department of Pediatrics, Nishi Sapporo National Hospital

*3 Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine

*4 Insurance and Public Health Department, Health & Welfare Bureau, Sapporo City