

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 (2) 事務処理プログラム

本間かおり 花井潤師 野町祥介 阿部敦子 田上泰子
吉永美和 太田紀之 福士 勝 藤田晃三

要 旨

札幌市において 2005 年 4 月から、タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのパイロットスタディを開始するにあたり、検査の希望の有無を登録するなど、これまでのスクリーニングとは異なった受付処理に対応し、かつ、従来の事務処理プログラムと連動して運用できるプログラムを開発した。

1. 緒 言

札幌市の新生児スクリーニングでは従来から、対象 6 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；以下、6 疾患）の検査に対応した当所独自開発の事務処理プログラム（以下、ルーチンプログラム）により、検体の受付登録・検査データの取込・結果判定・成績書発行等を行ってきた。しかし 2005 年 4 月から、タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング（以下、タンデム MS）をパイロットスタディとして開始するにあたり、希望者のみを検査対象とし、希望しない児には検査そのものを行わないなど、これまでのスクリーニングとは異なった事務処理が必要になった^{1,2)}。

そこで、ルーチンプログラムと連動し、かつ新しい事務処理に対応できるタンデム MS 用の事務処理プログラムを新たに開発するとともに、ルーチンプログラムについても一部の機能を修正し、今回のパイロットスタディにおいて両プログラムを並行して運用することで、新しい事務処理にも対応が可能になったので報告する。

2. 方 法

タンデムMSの事務処理プログラム（以下、新規プログラム）は、ルーチンプログラムとの連動性を考慮して設計することとし、必要な機能としては、受付登録処理、検査データ取込処理、成績処理、精査処理、検索処理とした。プログラムは Microsoft Access をベースとして開発することとして、外注により作成した。

3. 結 果

3-1 受付登録

今回タンデムMSを開始するにあたって新たに作成した検査申込書（以下、申込書）には、保護者の署名、住所・電話番号のほか、タンデムMS検査希望の有無及び検査終了後の検体目的外利用の了承の有無が記載され、採血にあたる産科医療機関は血液ろ紙検体と申込書を必ずセットで当所へ送付することにした^{1,2)}。母氏名、児生年月日など血液ろ紙検体に記入される属性情報は、これまでどおりルーチンプログラムに登録するが、申込書への記載内容については、新規プログラムの受付登録機能にて管理することが必要になったため、検体と申込書に同じ番号を振り、この番号をキーに

表1 受付登録内容

登録内容	コード	内容説明
申込書の有無	1:あり	申込書が入っている
	2:仮	申込書は入っていないが病院で検査の希望が確認でき、申込書を送付してもらっている状態
	3:中止	仮申込書で検査を実施したが、最終的に確認がとれないため、検査を中止し、検査データを消去した
タンデムMS検査の希望	1:あり	同意書にタンデム検査の希望ありのチェックがあり、タンデム検査を実施する
	2:なし	同意書にタンデム検査の希望なしのチェックがあり、タンデム検査を実施しない
	3:不明	同意書にタンデム検査の希望のチェックがどちらにもなく、タンデム検査を実施しない
	4:撤回	タンデム検査の希望があり、検査を実施したが、その後、撤回の申請があり、検査データを消去した(番号自体は存在)
検体の目的外利用の承諾	1:あり	同意書に検体の利用の承諾のチェックがあり、目的外利用が可能である
	2:なし	同意書に検体の利用は承諾できないのチェックがあり、目的外利用できない
	3:不明	同意書に検体の利用チェックがどちらにもなく、目的外利用できない
	4:撤回	同意書に検体の利用の承諾のチェックがあり、目的外利用が可能であったが、

して両プログラムへの入力内容を相互に参照できるものとした。新規プログラムへの入力内容は、検体番号・採血回数・受付日・申込書の有無・タンデムMS検査希望の有無・検体目的外利用の了承の有無とし(表1)、これらを表形式で入力できる画面を設計した(図1)。再採血検体では申込書は同封されないが、検査希望の有無と検体目的外利用の了承については、初回検体情報を参照して自動で登録できるようにした。

また、申込書が検体に同封されていない場合については、採血医療機関に電話で

問い合わせを行い、医療機関側から保護者に対して検査説明があったことを確認することとした。その場合、当所で仮の申込書を作成し、新規プログラムへは申込書の有無を「仮」、タンデムMS検査の希望を「不明」、検体の目的外利用の了承を「不明」として登録して、6疾患の検査のみを行なうこととした。

なお、申込書が届いていない場合には検査結果の取扱い等の管理に注意を要するため、申込書の有無が「仮」になっている受検者を抽出した「申込書未着リスト」を新規プログラムにおいて作成して管理することとした。

3-2 検査データ取込処理

受付した検体は、タンデムMS検査の希望の有無により分類したうえで、希望ありの群に対してはタンデム質量分析計において、従来からフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の指標として測定している3項目(Phe, Met, Leu; 以下、アミノ酸3項目)を含めたアミノ酸13指標及びアシルカルニチン関連24指標について測定し、希望なしの群ではアミノ酸3項目についてのみ測定することとした(図2)。

また、タンデム質量分析計からの判定結果の転



図1 受付登録画面

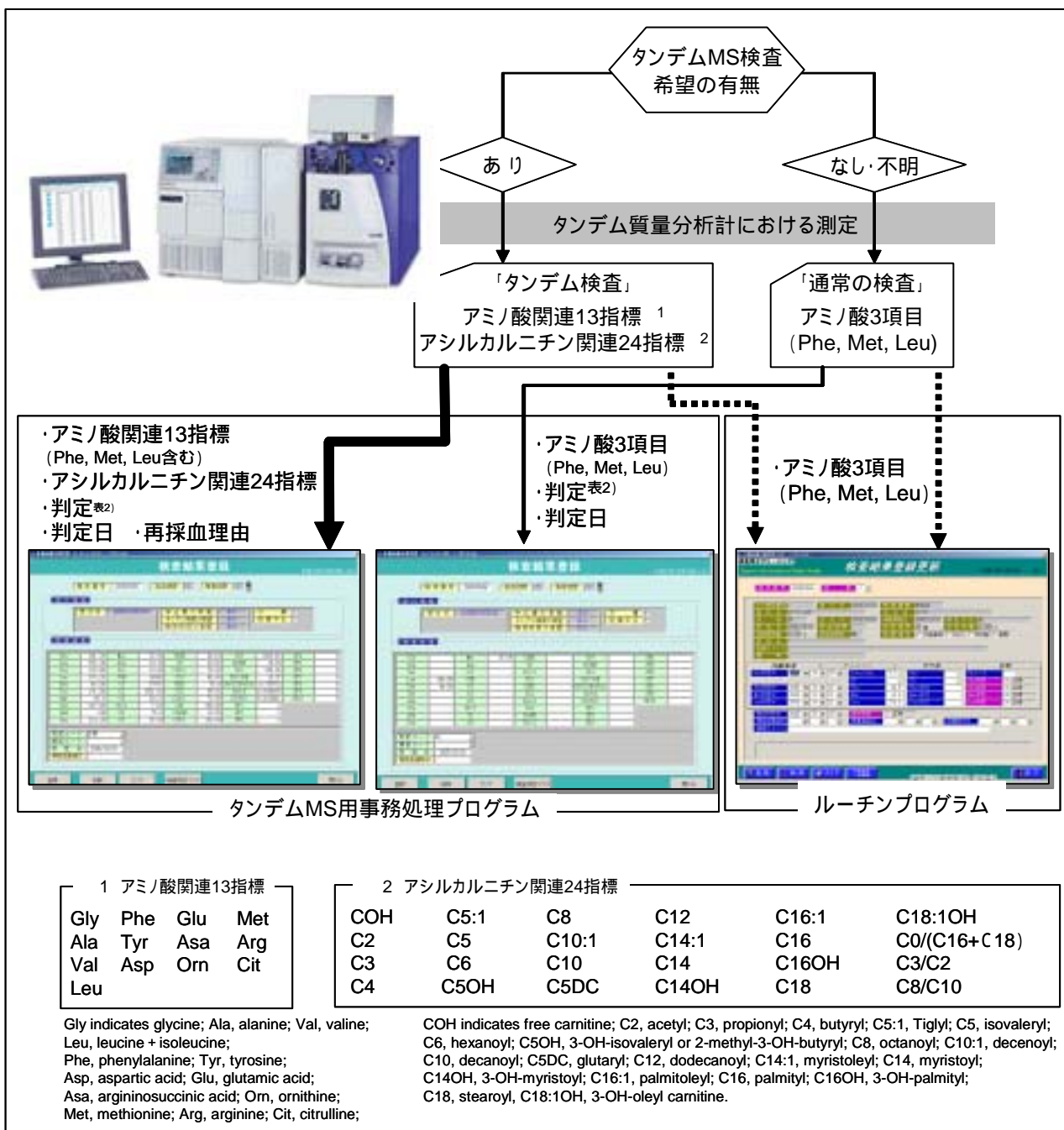


図2 タンデムMS検査における取込データ

送は、分析計のデータ処理ソフトNeolynxから取り出されたテキスト生データを、Microsoft Excelのデータ処理用ワークシートへ取り込み、マクロ機能を利用して、あらかじめ設定したカットオフ値に基づいて自動で判定させた³⁾。さらに、アミノ酸13指標及びアシルカルニチン関連24指標の測定値と同時に、判定、判定日及び再採血理由を、テキストファイルとして新規プログラムに転送するようにした³⁾。

タンデムMS検査の判定は、6疾患以外の疾患を「その他の代謝異常症」として取扱うこととし、一方、アミノ酸3項目の測定値については、これまでどおりルーチンプログラムへ転送して判定処理を行うようにした。

なお、ルーチンプログラムにおいては、検体1件につき、検査データを1つしか持たない(検査番号/採血回数の組み合わせ1件につき、1つの検査データ)が、新規プログラムにおいては、検査

表2 新規プログラムにおける判定の種類

判定コード	判定	説明
00	正常	ルーチンプログラムと同じ取扱い
10	再採血	ルーチンプログラムと同じ取扱い
20	精査	ルーチンプログラムと同じ取扱い
30	保留	ルーチンプログラムと同じ取扱い
31	GAA 再検	アミノ酸3項目 (Phe, Met, Leu) の異常による島津 HPLC での確認検査
32	UAA 再検	尿素系アミノ酸の異常による Waters HPLC での確認検査
33	タンデム再検	その他の検査異常によるタンデム質量分析計での再検査
34	前処理再検	抽出、前処理の問題による再測定
35	分析再検	タンデム質量分析計での分析上の問題による再測定
50	不備	ルーチンプログラムと同じ取扱い
99	**	「タンデム MS 検査希望なし」でアミノ酸3項目 (Phe, Met, Leu) のみ検査済み

番号/採血回数に加え、検査回数もキーとして保持するようにしたため、検体そのものの測定履歴を管理することが可能になった。判定の種類は表2に示すとおりとした。

3-3 成績処理

新生児スクリーニングの検査結果は従来、すべての受検者に対して、6疾患の結果判定の入った結

果票を医療機関別に郵送してきた。タンデムMSの開始に伴い、従来の結果票に新たに「その他の代謝異常症」という欄を設けた(図3)。さらに、結果票の出力を行うルーチンプログラムの成績処理機能に一部修正を加え、その他の代謝異常症の判定を新規プログラムを参照として6疾患の結果判定と併せて印字できるようにした。

また、新規プログラムにおいては、タンデムMS検査を希望した受検者の成績書発行についての伺い書を自動で作成できるようにした。(図4-1)

このほか、再採血・精査に関する帳票として、再採血・精査台帳(図4-2)・異常判定検体一覧表(図4-3)・再検査検体結果一覧票(図4-4)を、いずれもルーチンプログラムに倣って出力させた。

3-4 精密検査処理

タンデムMSの検査結果から要精密検査となった場合には、対象となる児の保護者氏名・住所・電話番号を申込書から新規プログラムに入力し、ルーチンプログラムに倣い、精密検査手続きに必要な各種の帳票が出力できるようにとした。すなわち、精密検査の決裁様式、コンサルタント医師・採血医療機関・保健センターへのFAX様式である(図5)。精密検査理由としては、表3に示す疾患の中から疑われる疾患を最大5つまで登録できるようにした。

見本 先天性代謝異常スクリーニング結果票 (医療機関控用)							先天性代謝異常スクリーニング結果票 (受診者用)							
札幌市衛生研究所小児科		生年月日	採血月日	初回・再検	報告年月日		札幌市衛生研究所小児科		本票は、母子健康手帳に添付して保存して下さい。					
ウツロ 戸コ	様 baby	2005/4/1	2005/4/6	初回	2005/4/10		ウツロ 戸コ	様 baby						
フェニルケトン尿症	ホモシステイン尿症	メイプルシロップ尿症	ガラクトース血症	その他の代謝異常症	クレチン症	先天性副腎過形成症	生年月日	採血月日	初回・再検	報告年月日	検査番号			
正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	2005/4/1	2005/4/6	初回	2005/4/10	200500001			
特記事項 2,000g 以下の低出生体重児は原則として生後 4~7 日目採血分を初回検体とし、検査結果が正常であっても生後 1 か月が、2,500g に達した時点で再採血を行って下さい。							検査番号							
							200500001							
太枠内に「要再検」および「不備」の判定がある場合には、先に電話連絡させて頂いておりましたが、再検査のため採血用紙に血液を採取し、至急お送り下さい。							札幌市衛生研究所 所長印	フェニルケトン尿症		ホモシステイン尿症	メイプルシロップ尿症	ガラクトース血症	その他の代謝異常症	札幌市衛生研究所 所長印
								クレチン症	先天性副腎過形成症					
								正常	正常					

図3 先天性代謝異常スクリーニング結果票

姓	名	性別	生	年	月	日	検査	種	検査	結果	検査	種	検査	結果
20007353	~	20007359												
20007377	~	20007381												
20007383	~	20007404												
20007488	~	20007527												
20007346	~	20007528												
20007588	~	20007623												
20007932	~	20007956												
20007980	~	20007985												

図 4-1 成績伺い書

検査	種	検査	結果	検査	種	検査	結果
20007353	~	20007359		20007377	~	20007381	
20007383	~	20007404		20007488	~	20007527	
20007346	~	20007528		20007588	~	20007623	
20007932	~	20007956		20007980	~	20007985	

図 4-2 再採血・精査台帳

検体番号	検査	種	検査	結果	検査	種	検査	結果
20004909	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004902	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004904	3	2	2000-08-04	検査	検査	検査	検査	検査

図 4-3 異常判定検体一覧表

検体番号	検査	種	検査	結果	検査	種	検査	結果
20004909	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004904	3	2	2000-08-04	検査	検査	検査	検査	検査
20004902	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004901	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004903	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004905	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004907	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004909	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004911	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査
20004913	3	2	2000-07-28	検査	検査	検査	検査	検査

図 4-4 再検査検体結果一覧表

なお、このプログラムにおいて管理する情報は、札幌市情報セキュリティポリシーにおいて重要性1に分類される個人情報であるため、当ポリシーが規定する対策を徹底することとした。

3-5 検索処理

登録した検体について検体番号範囲等による検索が可能な、2通りの検索処理画面を設けた。

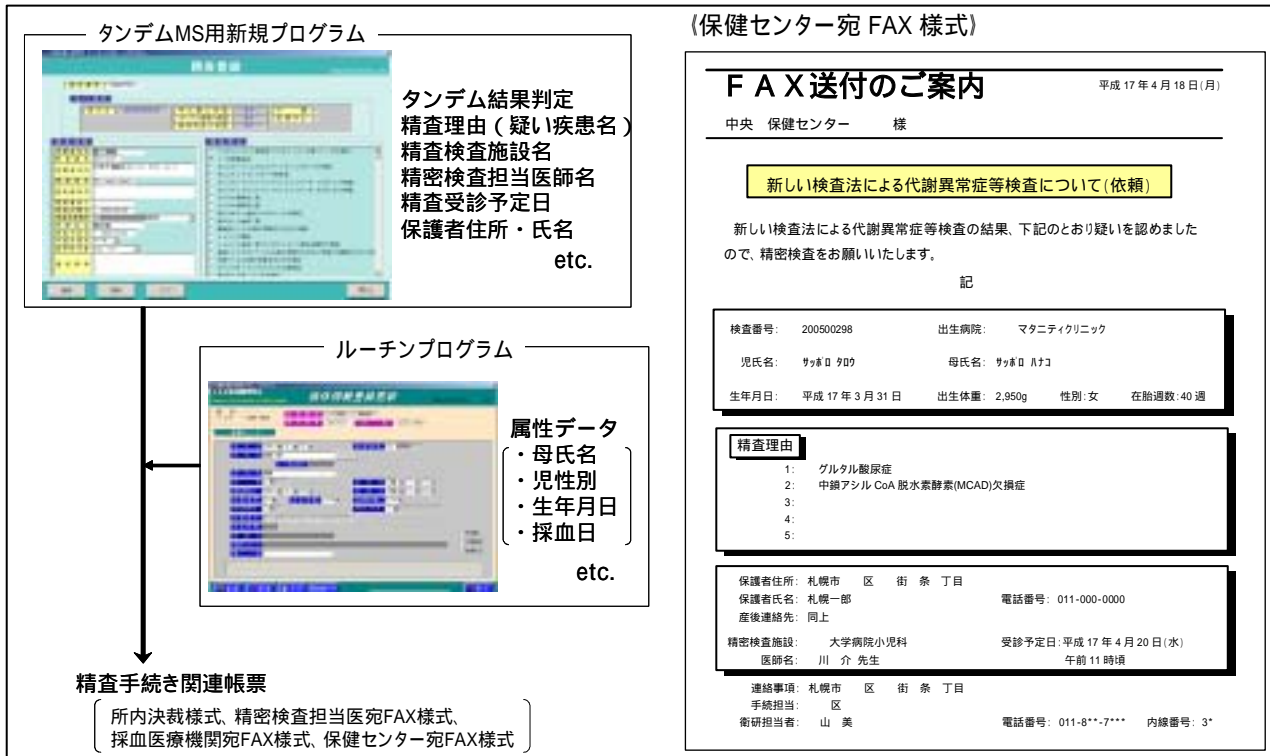


図 5 新規プログラムにおける精密検査処理の流れと帳票の例

1つは、検体番号範囲をキーとして検索可能な表形式の検索処理(図6-1)であり、この検索結果画面には、重複してデータ転送した場合等により余計に保存されたデータを、測定値を確認しながら削除できる機能も有する。

一方、図6-2に示すカード形式の画面では、検体番号範囲のほか、受付日範囲・申込書の有無・タンデムMS検査の希望の有無・検体目的外利用の承諾の有無・判定をキーとして検索が可能である。さらに、ここで抽出した検索結果は、CSV出力もできるようにした。

4. 結 語

タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングパイロットスタディを開始したことに伴い、検査の希望の有無の登録など、これまでのスクリーニングとは異なった受付処理に対応し、かつ、ルーチンプログラムと連動して運用できるプログラムを開発した。

2年間のパイロットスタディの後、タンデム質量

表 3 新規プログラムで登録可能な疾患名

アルギニノコハク酸尿症 (アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症)
イソ吉草酸血症
カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症
カルニチントランスポータ異常症
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ- (CPT-I)欠損症
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ- (CPT-II)欠損症
グルタル酸尿症 I 型
グルタル酸尿症 II 型
高アルギニン血症(アルギナーゼ欠損症)
高チロシン血症 型
極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症
シトリン欠損症
シトルリン血症 型(アルギニノコハク酸合成酵素欠損症)
長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(LCHAD)欠損症 / 三頭酵素(TFP)欠損症
中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症
複合カルボキシラーゼ欠損症
プロピオン酸血症
3-メチルクロトニルグリシン尿症
メチルマロン酸尿症
その他のアミノ酸代謝異常疾患の疑い
その他の有機酸代謝異常疾患の疑い
その他の脂肪酸代謝異常疾患の疑い



分析計が本格的に代謝異常スクリーニングに導入される際には、それまでこのプログラムを使用した経験をもとに、より使いやすい事務処理システムを構築したい。

5. 文 献

1) 野町祥介, 阿部敦子, 花井潤師, 他:平成 16 年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)「わが国の 21 世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」報告書. 98-103,

2004 .

2) 野町祥介, 阿部敦子, 花井潤師, 他: 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)環境整備. 札幌市衛生研究所年報, 32, 54-61, 2005 .

3) 花井潤師, 本間かおり, 野町祥介, 他: 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(3)データ処理. 札幌市衛生研究所年報, 32, 70-74, 2005 .

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

Kaori Honma, Junji Hanai, Shosuke Nomachi, Atsuko Abe,
Yasuko Tagami, Miwa Yoshinaga, Noriyuki Ota, Masaru Fukushi and Kozo Fujita

We initiated a pilot neonatal screening study using tandem mass spectrometry in Sapporo City from April 2005. In this study, the registration methodology is essentially different to the current screening in that the infants' parents are given the option of whether or not to have their child undergo the new testing. Accordingly, we developed a new database system that both adapts to such a process while still interfacing with the current program.