

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) データ処理システム

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

要 旨

札幌市では平成17年4月から、タンデム質量分析計（以下タンデムマス）を用いる新たな代謝異常症マス・スクリーニングのパイロットスタディを開始した。研究の開始にあたって、タンデムマスの測定データを取り込み、自動的に判定処理を行い、検査結果を出力するデータ処理システムを作成した。また、判定結果は検査データとともに事務処理プログラムに転送し、成績発行・精査の依頼処理などを行うこととした。さらに、これまでのアミノ酸代謝異常検査など精度管理データベースを参考にして、タンデムマスを用いる検査の内部精度管理システムを構築した。

1. 緒 言

札幌市では、平成17年4月から、新生児代謝異常症スクリーニングに、タンデム質量分析計（以下タンデムマス）を導入し、従来のアミノ酸代謝異常症3疾患に加えて、20種類以上の代謝異常疾患を発見できる新生児マス・スクリーニングのパイロットスタディを開始した¹⁾。

このパイロットスタディを進めるにあたり、行政的な体制整備²⁾、現行のスクリーニング成績システムとの連動を目指した事務処理プログラムの整備³⁾、および、タンデムマスで得られた検査データの処理と内部精度管理を行うデータ処理システムの整備を行った。ここでは、検査データ処理と内部精度管理を行うデータ処理システムについて報告する。

2. 方 法

タンデムマスは日本Waters製Quattro microAPIを用い、付属のNeolynxにより測定データ等を出力した。データ処理システムの構築には、Microsoft Excel 2000およびAccess 2000を用いた。

3. 結 果

3-1 検査データの流れ（図1）

新しい検査体制による代謝異常検査では、タンデムマスによる検査の希望の有無により、従来の3疾患の検査（以下、ルーチン検査）とタンデムマスによる検査の2種類が存在するため²⁾、タンデムマスによる測定データはNeolynxにより、ルーチン検査項目（アミノ酸3項目）用およびタンデム検査項目（アミノ酸および関連指標20項目、アシルカルニチンおよび関連指標24項目）用の2種類のテキストファイルを出力した。このテキストファイルを参照して、Excelのマクロ等で作成したデータ処理用ワークシート

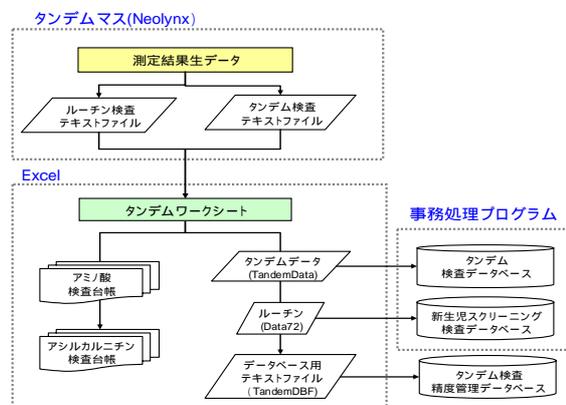


図1. データの流れ

(以下、タンデムワークシート)に生データを取り込み、あらかじめ設定したカットオフ値に基づいて陽性が正常かを自動で判定させた。さらに、判定の詳細や再採血理由等を入力後、事務処理プログラム用にルーチン検査項目用およびタンデム検査項目用の2種類のテキストファイルを出力した。さらに、タンデム検査の内部精度管理データベース用に、標準液、コントロール、検体等すべての測定データの生データ、定量値が含まれるテキストファイルを出力した。

3-2 タンデムワークシート

タンデムワークシートはメニュー画面から以下の処理を行うようにした。

データ取り込み：Neolynxからの生データを取りこむ。

判定処理：カットオフ値にもとづいて自動判定処理を行い、必要に応じて変更し、さらに、再採血理由を入力する(図2)。

検査台帳出力：アミノ酸とアシルカルニチンの検査結果を印刷する(図3)。

データベース出力：内部精度管理データベース用のテキストファイルを出力する。

転送データ出力：事務処理用プログラムへの転送

図2. 判定処理画面

あらかじめ設定したカットオフ値で自動判定し、色を変えて表示した。また、判定の詳細はプルダウンメニューから選択することした。

データを作成する。

3-3 タンデム検査内部精度管理データベース

タンデム検査では、内部精度管理として、ヒト全血に標準溶液を添加して調製した3濃度のコントロール紙血を毎回のアッセイごとに測定しているが、これに加え、検体の測定結果等のデータを用いて、内部精度管理を行うデータベースを作成した(図4)。なお、管理する項目はアミノ酸5項目(Phe, Leu, Met, Atg, Cit)およびアシルカルニチン5項目

図3. 検査台帳出力例

(C8, C14, C16, COH, C2) とした。

検体グラフ：初回検体について、各項目の平均値をプロットする(図5)。

コントロールグラフ：3濃度のコントロールろ紙血について、各項目の濃度値をプロットする(図6)。

X-S管理図：3濃度のコントロールろ紙血について、X管理図およびS管理図をプロットする。ただし、管理限界は記述していない(図7)。

内標グラフ：すべてに添加している内部標準物質について、各アッセイごとの平均、標準偏差(SD)、変動係数をプロットする(図8)。

タンDEM検査報告書：精密検査等で医療機関等へのレポートとして、アシルカルニチン、アミノ酸のすべての項目の濃度値と、アシルカルニチンについては各濃度とカットオフ値との棒グラフ、また、アミノ酸については健常新生児データで標準化した各項目のSD値を棒グラフで表し、視覚的に各項目の異常を判断できるようにした(図9)。

4. 結 語

タンDEMマスを用いる新たな代謝異常症マス・スクリーニングの研究開始にあたって、タンDEMマスの測定データを取り込み、自動的に判定処理を行い、検査結果を出力するタンDEM検査データ処理システムを作成した。ここで設定した判定結果は検査データとともに事務処理プログラムに転送し、成績発行・精査の依頼処理などを行っている。

さらに、これまでのHPLCを用いたアミノ酸代謝異常症検査での内部精度管理データベース⁴⁾を参考にし、タンDEMマス検査の内部精度管理システムを構築した。

今後、検査項目とそのカットオフ値等の検討結果を踏まえ、検査データ処理システムを改善していく予定である。また、内部精度管理についても、他の指標の導入やシステム上での表現方法など、より現実に即した有用なシステムになるよう改善する予定



図4. 内部精度管理メニュー

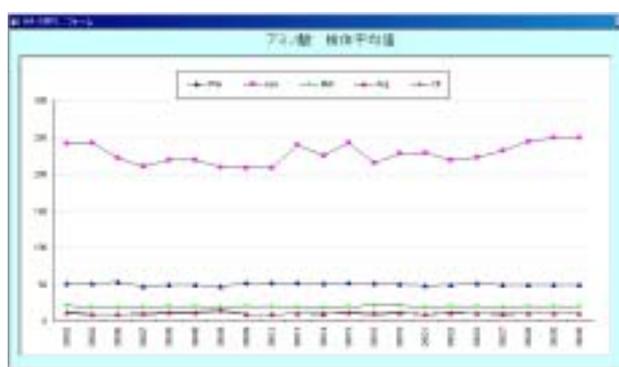


図5. 検体グラフ(アミノ酸)

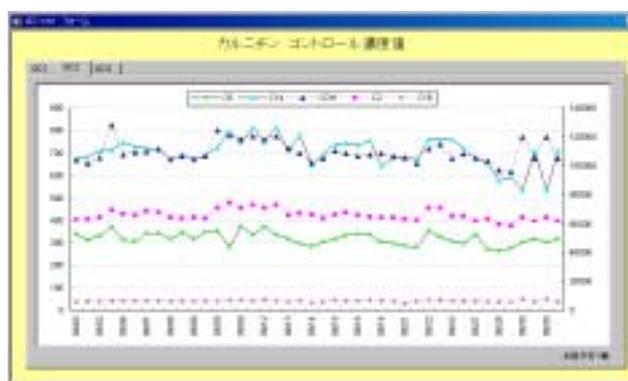


図6. コントロールグラフ(カルニチン)

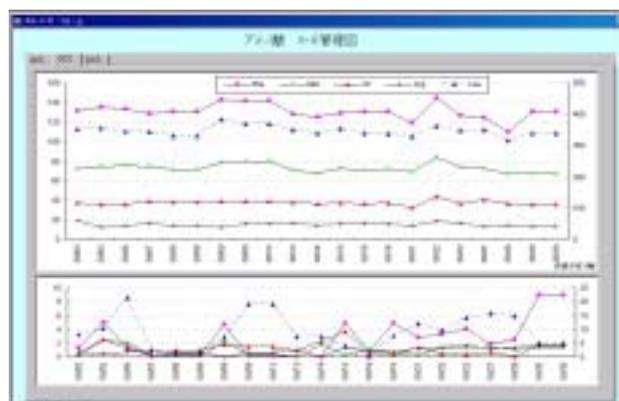


図7. X-S管理図(アミノ酸)

である。

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)体制整備 . 札幌市衛生研究所年報 , 32, 67-74, 2005 .
- 3) 本間かおり,野町祥介,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(2)事務処理プログラム . 札幌市衛生研究所年報 , 32, 59-66, 2005 .
- 4) 花井潤師,田上泰子,野町祥介,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マス・スクリーニング . 札幌市衛生研究所年報 , 2. データ処理と内部精度管理システム , 29,38-43,2002 .

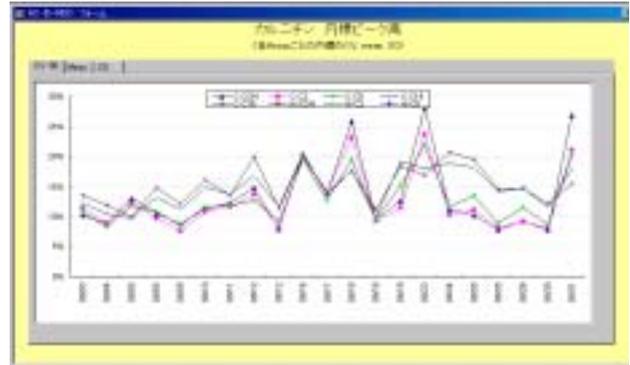


図8. 内標グラフ(カルニチン)

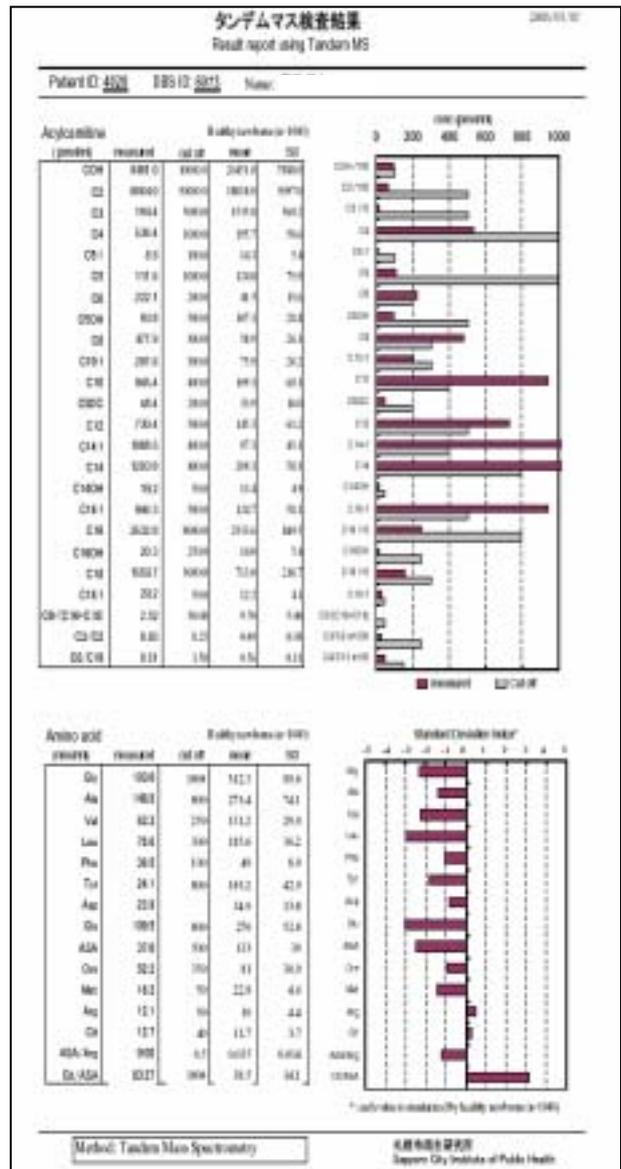


図9. タンデム検査報告書

Data Processing System for Neonatal Screening Using Tandem Mass Spectrometry in Sapporo

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

A pilot neonatal screening program using tandem mass spectrometry (tandem mass screening) was started in Sapporo city from April 2005. Prior to the beginning of the study, we established a data processing system appropriate for tandem mass screening, to assist with both data acquisition and the transformation of data into usable results.

Raw data covering some 20 different amino acids and related markers, and 24 acylcarnitines and related markers is derived from the tandem mass spectrometry utilizing NeoLynx™. Using macros and Visual Basic, the data is then imported into Microsoft Excel 2000©, evaluated according to cutoff values, printed out in report form, and exported in CSV format to the database system for tandem mass screening. Additionally, through implementation of such a system, a database system for an internal quality control of the tandem mass screening is able to be established.