

GC-MS データ自動処理による 有機酸代謝異常スクリーニング法の確立

折居忠夫 岐阜大学小児科
山口清次 岐阜大学小児科

有機酸代謝異常症は乳児期早期より、代謝性アシドーシス、けいれん、意識障害などの急性症状で発症し、死亡したり後遺症を残すことが多い反面、早期発見、治療によってこれらを防止することが可能なことが少なくないのでスクリーニングの意義はきわめて大きい。本症は GC-MS によって化学診断されてきているが、データ解析には熟練と専門知識を要することが多いため、現在本邦では一般化していない。そこで今回我々は GC-MS データの自動処理法を開発して、簡便かつ迅速に行えるスクリーニングシステムを確立した。

〔方法〕 0.2 mg クレアチニン相当の尿 (約 1~3 ml) を前処理して GC-MS 用試料とした。データ処理には mass chromatography と retention index (Tanaka ら, 1982) の手法を組み合わせて尿中異常成分を自動的に検出させた。

〔分析例〕 グルタル酸尿症 I 型の 7 カ月女児例の本システムによる output 例を図 1 に示した。本患児は 4 カ月検診で首のすわりの悪い

図 1. グルタル酸尿症 I 型 (7 カ月女児) の GC-MS データ自動処理システムによる output

「 SPAR : 定量値 (相対面積) 」
NORMAL : 年令正常値
「 FACTOR : 正常の何倍か 」

| NO. | COMPOUND NAME | SPAR | NORMAL | RANGE | FACTOR |
|-----|------------------|--------|--------|-----------|--------|
| 1 | LACTIC | 1.9 | 1.6 | 1.1-2.2 | 1.2 |
| 2 | PYRUVIC-OX | 15.0 | 10.0 | 4.2-14.6 | 1.5 |
| 3 | ACETOACETIC-OX | 0.9 | 0.0 | 0.0-0.0 | 0.9 |
| 11 | 3-H-3-H-GLUTARIC | 2.9 | 0.2 | 0.0-1.1 | 14.4 |
| 12 | CITRIC | 11.5 | 19.5 | 1.5-56.5 | 0.6 |
| 13 | HONITIC | 3.5 | 10.4 | 3.9-13.9 | 0.3 |
| 14 | ISOCITRIC | 16.7 | 7.6 | 1.8-17.7 | 2.2 |
| 15 | 2-K-GLUTARIC-OX | 90.3 | 13.3 | 0.0-30.9 | 6.8 |
| 16 | SUCINIC | 9.7 | 15.9 | 5.1-34.4 | 0.5 |
| 17 | FUMARIC | 11.0 | 5.9 | 2.2-14.6 | 1.9 |
| 20 | ADIPIC | 43.1 | 5.6 | 2.5-14.6 | 7.7 |
| 21 | SEBIC | 4.1 | 5.9 | 1.9-14.6 | 0.7 |
| 23 | GLUTARIC | 1412.1 | 3.2 | 0.9-5.5 | 441.3 |
| 24 | 3-H-GLUTARIC | 62.4 | 0.0 | 0.0-0.0 | ? |
| 25 | GLUTRONIC | 20.5 | 0.0 | 0.0-0.0 | ? |
| 28 | 4-H-PHENYLACETIC | 13.9 | 29.0 | 10.6-39.7 | 0.5 |
| 34 | HOMOVANILLIC | 5.1 | 7.4 | 3.8-11.3 | 0.7 |
| 35 | VANILLYLMANDELIC | 9.7 | 0.0 | 0.0-0.0 | 0.7 |
| 37 | PYLOGLUTAMIC | 2.0 | 0.0 | 0.0-0.0 | 2.0 |
| 41 | OXALIC | 0.9 | 0.0 | 0.0-0.0 | 0.9 |

ことを指摘されて岐阜大学小児科関連病院よりスクリーニングを依頼されたものであるが、図 1 で * 印のついた異常成分の中に glutarate, glutaconate, 3-OH-glutarate のあることから本症と化学診断した。本患児は本邦初例と思われるが、原因不明の発達遅滞、退行または急性脳症などとして片付けられている患児の中には、これらの疾患が意外に多くかくされている可能性があると考えられる。

「本システムの精度」本システムの精度を代謝異常児 35 例と正常児 11 例の尿でテストしたところ表 1 のような結果であった。すなわち異常

表 1 開発した有機酸代謝異常スクリーニングシステムによる診断精度

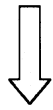
| 疾患名 | 検体数 | MCSCR(GC-MS) によって異常成分**の検出された件数 | GCSCR(GC) によって異常成分**の検出された件数 |
|--------------|-----|---------------------------------|------------------------------|
| イソ吉草酸血症 | 2 | 2 | 2 |
| β-ケトチオアラゼ欠損症 | 1 | 1 | 1 |
| プロピオン酸血症 | 4 | 4 | 4 |
| メチルマロン酸血症 | 10 | 10 | 10 |
| グルタル酸尿症 I 型 | 1 | 1 | 1 |
| 高乳酸血症 | 7 | 7 | 7 |
| 機軸酸症 (発作時) | 1 | 1 | 1 |
| (非発作時) | 2 | 2 | 0 |
| フェニルケトン尿症 | 3 | 3 | 3 |
| チロシン血症 | 4 | 4 | 4 |
| 正常児 (新生児) | 37 | 0/5 | 2 |
| (乳幼児) | 28 | 0/6 | 0 |

* 新生児一過性高チロシン血症もふくむ ** 診断の指標となる異常成分

MCSCR : GC-MS データ自動処理システム
GCSCR : ガスクロデータ自動処理システム

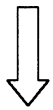
児 35 例全例に診断の指標となる異常成分が検出され、一方正常児では疑陽性例はなかった。またガスクロのみでは正常児 65 例中 2 例に疑陽性例があった。

以上より、心身障害児の原因検索法の一つとしての有機酸代謝異常スクリーニングに、本システムがきわめて有用であることが確かめられた。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



有機酸代謝異常症は乳児期早期より,代謝性アシドーシス,けいれん,意識障害などの急性症状で発症し,死亡したり後遺症を残すことが多い反面,早期発見,治療によってこれらを防止することが可能なことが少なくないのでスクリーニングの意義はきわめて大きい。本症は GC-MS によって化学診断されてきているが,データ解析には熟練と専門知識を要することが多いため,現在本邦では一般化していない。そこで今回我々は GC-MS データの自動処理法を開発して,簡便かつ迅速に行えるスクリーニングシステムを確立した。