

神経疾患における血清ビオチニダーゼ測定 (分担研究: マスクリーニングの新しい対象疾患とその 実施年齢およびスクリーニング法に関する研究 (1))

小林正紀*, 和田義郎*

要約: ビオチニダーゼは、血清中で主に作用し、しかも多量に存在する。一方、ビオチニダーゼ欠損症は、痙攣、低緊張、失調など神経症状を初発とし放置すれば重篤な障害を残すか死亡するがビオチン投与により治療が可能である。そこで予備的に 35 例の神経疾患児に血清ビオチニダーゼ活性を測定してみたが、極めて活性の低下した症例はなかった。しかし欧米では 2~10 万人に 1 人の頻度で発生しているため今後マスクリーニングの一項目として検討する必要がある。

見出し語: ビオチニダーゼ, 神経疾患

研究方法

ビオチニダーゼはカルボキシ-ビオチン-酵素複合体より生じる Biocytin または Biotinyl peptides よりビオチンを分解し、ビオチンの再利用を行なう酵素である。一方、ビオチンは、ビオチン依存性カルボキシラーゼの補酵素として働く。そしてビオチニダーゼ欠損によるビオチンの欠乏は、遅発型マルチプルカルボキシラーゼ欠損症を引き起こす¹⁾。また、ビオチニダーゼは血清中で主に作用し、しかも多量に存在する¹⁾ため、血液を利用して活性を測定でき、欠損症にはビオチンの投与という治療も可能なためマスクリーニン

グに適した疾患である。

一方、ビオチニダーゼ欠損症の臨床症状は痙攣、失調、低緊張、発達遅滞などの神経症状を初発とすることが多い²⁾。また最近では、Leigh 脳症様の病型をとり死亡した症例の報告もある³⁾。そこで今回は神経疾患の患児についてビオチニダーゼ活性を検討してみた。

研究方法

血清ビオチニダーゼの測定は、Wolf らの比色法で行なった⁴⁾。合成基質 Biotinyl-*p*-aminobenzoate (B-PABA) を用い、血清ビオチニダーゼにより分解された *p*-aminobenzo-

* 名古屋市立大学医学部小児科学教室

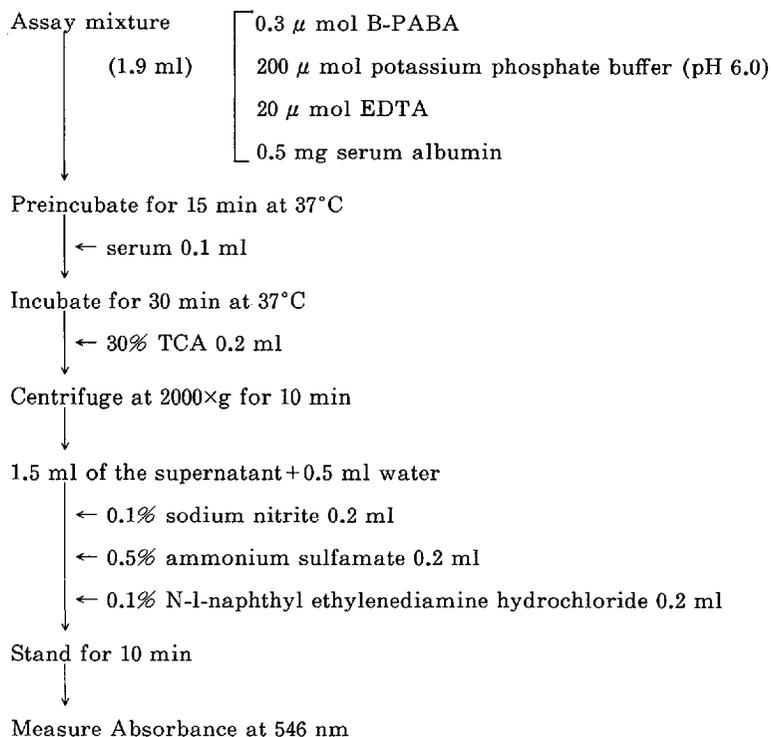


図 1. Biotinidase activity (the method of Wolf *et al.*)

表 1. Clinical diagnosis of patients ($n=35$, age 6 M-15 Y)

	No. of cases
Epilepsy only	1
with MR	4
with MR and CP	4
with CP	1
with CP and Hypotonia	1
Mental retardation (MR)	15*
Cerebral Palsy (CP)	2
Hypotonia	14*
Autism	1
Psychomotor disease (PSD)	1
Developmental delay	4

*: overlapped diagnosis

ate (PABA) の量を比色定量し、活性を nmol PABA/min/ml 血清で表わした (図 1)。

対象は、35 例、6 ヶ月～15 歳までの神経疾患を有する患児で、臨床診断は Epilepsy, Mental retardation, Cerebral palsy, Hypo-

tonia, Autism, Psychomotor disease, Developmental delay である (表 1)。

結 果

結果は表 2 のごとく、血清ビオチニダーゼ

表 2. Serum biotinidase activity

	Biotinidase activity*
Controls (n=20)	5.37±1.90
Patients in neurological disease (n=35)	5.50±1.56

*: nmol PABA/min/ml

表 3. 個々の症例についての血清ビオチニダーゼ値

	No. of cases	Age	Biotinidase activity*
Metabolic disorders			
Lactic acidosis	1	1 Y 2 M	6.17
Glutaric aciduria type I	1	1 Y 11 M	3.25
Propionic acidemia	1	3 Y 5 M	3.96
Congenital hydrocephalus	1	8 M	7.10
Lennox syndrome	2	4 Y 6 M, 7 Y 11 M	6.90, 9.93
West syndrome	1	1 Y	3.40
Cerebellar hypoplasia	1	3 Y 8 M	9.23
Rett syndrome	3	8 Y 1 M~8 Y 6 M	5.0~6.5
Giant axonal neuropathy	1	4 Y 3 M	4.7

*: nmol PABA/min/ml

表 4. 新生児期のビオチニダーゼ活性値

	birth weight (g) mean±SD	serum biotinidase activity (nmol PABA/min/ml) mean±SD
BW<2500 g (n=37)	2078±401	3.7±1.4
BW>2500 g (n=25)	3027±236	3.6±1.2

活性は、コントロール (n=20) 5.37±1.90 nmol PABA/min/ml に対し神経疾患の患児は、5.50±1.56 nmol PABA/min/ml と差はなかった。一方、個々の症例についてもビオチニダーゼ活性の欠損を示す症例はなかった。また表 3 に、神経疾患の中で原因のはっきりした症例について血清ビオチニダーゼの値を示したが、特に欠損していた症例はなかった。

考 察

ビオチニダーゼ欠損症 (遅発型マルチプルカルボキシラーゼ欠損症) は、一般的に初発

症状は、神経症状、皮膚症状で出現し、発症年齢は、1 週より 2 歳と幅広い¹⁾。放置すれば不可逆的変化となったり死亡例も散見する³⁾。しかもマルチプルカルボキシラーゼ欠損に由来する尿中有機酸の異常も初発症状の出現時には伴にくい。それゆえ新生児期に血清ビオチニダーゼ活性のマスクリーニングを行なうのは非常に有意義と考えられる。

今回の検討では、予備的に神経疾患児を対象に血清ビオチニダーゼを測定してみたが、欠損症はなかった。本症の頻度は国によって差があるが、2 万人から 10 万人に 1 人程度

である¹⁾。我国ではまだ発見されないが、神経疾患、皮膚疾患児を対象にスクリーニングを行なうと患児が存在する可能性がある。

新生児期のピオチニダーゼの活性は、小児期よりやや低値(表4)であるが、低出生体重児、成熟児との間に差はなく、哺乳などの影響もなく検査⁵⁾ができ、しかもピオチン投与という簡単な治療法があるため今後、マススクリーニングの一項目として検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Wolf, B. and Heard G. S.: Disorders of biotin metabolism, in Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., Valle, D. (eds.): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, p. 2083, 1989
- 2) Wolf, B., *et al.*: Phenotypic variation in biotinidase deficiency: *J. Pediatr.*, **103**: 233, 1989
- 3) Baumgartner, E. R., *et al.*: Biotinidase deficiency: A case of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report of a case with lethal outcome: *Pediatr. Res.*, **26**: 260, 1989
- 4) Heard, G. S., *et al.*: A screening method for biotinidase deficiency in newborns: *Clin. Chem.*, **30**: 125, 1984
- 5) 和田義郎, 深津圭子, 小林正紀: 未熟児・新生児の血清ピオチニダーゼについて: 厚生省心身障害研究マススクリーニングに関する研究. 昭和61年度研究報告書, 178, 1986



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



要約: ビオチニダーゼは、血清中で主に作用し、しかも多量に存在する。一方、ビオチニダーゼ欠損症は、痙攣、低緊張、失調など神経症状を初発とし放置すれば重篤な障害を残すか死亡するがビオチン投与により治療が可能である。そこで予備的に 35 例の神経疾患児に血清ビオチニダーゼ活性を測定してみたが、極めて活性の低下した症例はなかった。しかし欧米では 2~10 万人に 1 人の頻度で発生しているため今後マススクリーニングの一項目として検討する必要がある。