

アレルギー用ミルクの長期使用によりビオチンおよび カルニチン欠乏症を来した1例

小松 寿里, 大浦 敏博, 北村 太郎
 鈴木 大, 佐藤 亮, 曾木 千純
 楠本 耕平, 松橋 徹郎, 鈴木 力生
 近岡 秀二, 西尾 利之, 高柳 勝
 大竹 正俊, 村田 祐二*, 大場 泉**
 佐藤 信一**, 貴田岡 節子**, 田澤 雄作**

はじめに

ビオチンはレバーや卵黄、穀類など広く食品に分布しており、また腸内細菌によっても産生されるため、極端な偏食でない限り、不足することはない。しかし、アレルギー用ミルクなどの治療用特殊ミルクを長期間使用している患児においてビオチン欠乏症を発症したという報告が散見される¹⁻³⁾。また、治療用特殊ミルクにはカルニチンもほとんど含まれていないため、カルニチン欠乏症を併発していることも多い⁴⁾。

今回、我々はアレルギー用ミルクの単独長期使用によりビオチンおよびカルニチン欠乏症を来した1例を経験したので報告する。

症 例

患児：8カ月，男児

主訴：下痢，けいれん重積

家族歴：兄（8歳）が気管支喘息

既往歴：妊娠39週，自然分娩，生下時体重2,900gで出生し，周産期には異常はみられなかった。

現病歴：生後1カ月時に血便のため近医を受診し，ミルクアレルギーが疑われた。使用してい

たミルクの薬剤リンパ球刺激試験（DLST）を施行したところ，陽性の結果（S.I. 2.46）が得られ，ミルクアレルギーと診断された。以後アレルギー用ミルク（ミルフィー®）が継続投与された。血便は改善したが，生後3カ月頃より軟便ないし下痢便が持続していた。同時期より肛門周囲に発赤疹を認め，皮膚科に通院していたが改善はみられなかった。生後6カ月時に前医でIgE値および特異的IgE RASTの検査が施行され，IgE値は4.7 IU/l，卵白，卵黄およびミルクに対する特異的IgE RASTスコアはいずれも0であった。なお離乳食はほとんど進んでいなかった。

当科入院11日前より下痢が増悪し，近医にて整腸剤の投与を受けるも改善なく，入院前日に前病院を受診した。内服薬のみを投与され帰宅したが，翌朝より嘔吐も伴うようになり同院を再度受診した。経口補水の指導を受け帰宅するも，嘔吐は持続し顔面の多量の発汗および全身の脱力が認められたため，同院を再診した。点滴施行中に意識レベルの低下（JCS 200~300）および眼球偏位が認められ，簡易血糖測定器にて血糖値は感度以下であった。20%ブドウ糖溶液40mlを静注し，その後生食水100mlを急速静注したが意識障害は持続した。ブドウ糖静注直後の血液ガス分析ではpH 7.255，pCO₂ 33.9 mmHg，BE -11.2 mmol/l，血糖 668 mg/dl，乳酸値 4.1 mmol/l（基準値 0.44~1.78 mmol/l）と代謝性アシドーシスと乳酸値の

仙台市立病院小児科

*同 救命救急部

** 仙台医療センター小児科



図 1. 入院時皮膚粘膜所見

- A: 入院第 3 日目における口唇の紅潮・びらんおよび口角周囲炎を示す。
 B: 入院第 3 日目における肛門周囲炎を示す。
 C: 入院第 3 日目における脱毛および毛髪の褐色変化を示す。

高値が認められた。同時期に得られた尿中ケトン体は 3+ と強陽性であった。

ブドウ糖静注後も両側共同偏視および意識障害が持続したため、けいれん重積状態としてジアゼパム座剤挿肛、フェノバルビタール静注、ミダゾラム持続静注を施行したが改善は得られなかった。さらにキシロカイン点滴静注を追加し、意識状態の改善が認められたが、最長 120 分間のけいれん重積状態として当院に救急搬送され入院となった。

入院時身体所見：身長 68 cm (25 パーセントイル)、体重 8 kg (25 パーセントイル)、体温 35.3°C、血圧 85/55 mmHg、脈拍数 129/分、呼吸数 26/分、酸素投与下 (O_2 マスク 4 l/分) での SpO_2 99%、四肢のけいれんおよび眼球偏位はなく、意識レベルは JCS 30 であった。顔色不良で口唇の紅潮およびびらん (図 1-A)、肛門周囲のびらん (図 1-B) および後頭部の脱毛と毛髪の褐色変化 (図 1-C) が認められた。ミダゾラム持続静注下で瞳孔は縮瞳していた。胸腹部に異常はみられず、髄膜刺激徴候は認められなかった。

入院時検査所見 (表 1)：白血球数は軽度上昇を認めたが、CRP 値は陰性であった。血液ガス分析では代謝性アシドーシスを認め、尿糖および尿ケトン体はともに陽性であった。血液生化学検査では AST および ALT の上昇、血清アルブミン値の軽度低下、血糖の上昇が認められた。

入院後経過：胃腸炎関連けいれんおよびケト

表 1. 入院時検査所見

WBC	12,400/ μ l	AST	91 IU/l
RBC	402×10^4 / μ l	ALT	94 IU/l
Hb	9.7 g/dl	LDH	238 IU/l
Ht	30.2%	γ -GTP	11 IU/l
Plt	41.2×10^4 / μ l	T-Bil	0.2 mg/dl
CRP	0.1 mg/dl	TP	5.5 g/dl
PT	58.9%	Alb	3.3 g/dl
APTT	31.3 sec	BUN	15 mg/dl
pH	7.319	Cre	0.3 mg/dl
pCO ₂	34.8 mmol/l	UA	6.3 mg/dl
HCO ₃ ⁻	18.1 mmol/l	Na	140 mEq/l
BE	-8.3	K	3.6 mEq/l
Urinalysis		Cl	106 mEq/l
Prot	(-)	Ca	9.7 mg/dl
Glu	(1+)	IP	4.3 mg/dl
Ketone	(1+)	Glu	181 mg/dl
Sediments	normal	Lac	2 mmol/l

ン性低血糖と考え、経鼻胃管よりカルバマゼピンを注入し、ミダゾラム持続静注は中止とした。脳浮腫対策として 20% マンニトール、デキサメタゾンの投与を、循環不全対策としてウリナスタチンの投与を併用した。入院後はけいれんの再発はなく、補液により代謝性アシドーシスも改善した。入院 12 時間後には視線が合い、体動は活発となりミルフィー®を再開した。入院 4 日目には意識は清明となり、入院 5 日目の脳 MRI 画像および脳 MRA 画像に異常はみられなかった。胃腸炎に対しては補液の他には整腸剤のみを投与し、1 日

15 回程度の水様下痢便は持続したが、嘔吐はなくミルク摂取は良好であった。

入院時に認めた毛髪変化と皮膚粘膜所見，およびアレルギー用ミルクの単独長期使用の経過から，アレルギー用ミルクによるビオチン欠乏症を疑い，入院 3 日目よりビオチン 1 日 1 mg の経口投与を開始した。また，カルニチン欠乏症も併発している可能性が高いと考え，レボカルニチン 200 mg の投与も同時に開始した。ミルクアレルギーを疑わせる所見がなかったため，入院 6 日目より普通ミルクを開始し，下痢便は持続したがアレルギー症状の出現なく経過した。ビオチンは入院 6 日目より 1 日 0.5 mg に減量した。ビオチン投与開始 7 日後には口唇炎および口角炎の改善が得られ(図 2-A)，肛門周囲炎も改善傾向が見られ，入院 10 日目に退院した。なお入院時に認められた肝機能障害は退院時には AST 46 IU/l および ALT 39 IU/l に改善した。

退院後経過：退院後も下痢は持続したが，回

数は徐々に減少し，2 週間後に正常便となった。退院 11 日後（ビオチンおよびレボカルニチン投与開始 18 日後）に再診したが，肛門周囲炎は著明に改善していた(図 2-B)。治療開始 67 日後の再診時の毛髪所見は著明な改善が得られ(図 2-C)，同日に施行された脳波検査では異常は認められなかった。治療開始後 280 日(1 歳 7 カ月)でビオチンおよびレボカルニチンの投与を中止し経過観察中であるが特変なく経過している。

タンデムマスおよび尿中有機酸分析結果：タンデムマス分析および尿中有機酸分析結果を表 2 に示した。入院時のろ紙血を用いたタンデムマス分析では遊離カルニチンの低値と 3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH) の高値を認めた。尿中有機酸分析ではケトーシスとジカルボン酸尿に加えピルビン酸，3-ヒドロキシプロピオン酸，3-ヒドロキシイソ吉草酸，3-メチルクロトニルグリシンの排泄増加が認められ，タンデムマスの結果と合わせてマルチプルカルボキシラーゼ欠損症

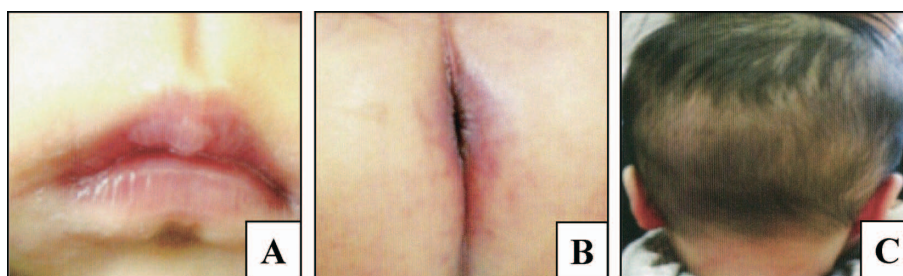


図 2. 皮膚粘膜所見に対するビオチン投与の効果

- A: 治療開始 7 日後における口唇炎および口角周囲炎の改善を示す。
 B: 治療開始 18 日後における肛門周囲炎の改善を示す。
 C: 治療開始 67 日後における毛髪所見の改善を示す。

表 2. タンデム・マス，尿中有機酸分析結果の推移

	基準値	入院時	治療開始 18 日後	治療開始 67 日後
遊離カルニチン (nmol/ml)	10-60	4.62	52.11	46.73
C5-OH* (nmol/ml)	< 1	2.15	2.22	0.76
尿中有機酸分析		MCD** パターン	正常化	

* C5-OH: 3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン

** MCD パターン: multiple coxylase deficiency パターン

ケトーシスとジカルボン酸尿に加え，ピルビン酸，3-ヒドロキシプロピオン酸，3-ヒドロキシイソ吉草酸，3-メチルクロトニルグリシンの排泄増加を認め，マルチプルカルボキシラーゼ欠損症が疑われた。

(multiple carboxylase deficiency, MCD) に一致する所見であった。ビオチンおよびレボカルニチン投与開始 18 日後の遊離カルニチン値は正常化し、尿中有機酸分析においても正常化が得られたが、C5-OH の高値は持続した。治療開始後 67 日目の検査で C5-OH の正常化が得られた。

ビオチン関連検査：表 3 に尿中ビオチン濃度とビオチニダーゼ活性を示した。血清ビオチニダーゼ活性は正常であり、ビオチニダーゼ欠損症による MCD は否定された。尿中ビオチン濃度は入院時の検体では検出感度以下であり、ビオチン欠乏症に一致する所見であった。治療開始 18 日後の尿中ビオチン濃度は著増していた。

新生児タンデムマス・スクリーニングの結果：患児は宮城県で試験的に行われていた新生児タンデムマス・スクリーニング検査を受けており、その結果は正常であった。MCD を引き起こす先天性代謝異常症としてはビオチニダーゼ欠損症とホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症が知られているが、新生児期のタンデムマス・スクリーニングが正常であったことより両疾患は否定された。本症例はアレルギーミルクの長期間使用によりビオチン欠乏を生じ、尿中有機酸分析上 MCD に一致する所見を呈したものと考えられた。

考 察

一般乳児用ミルクでは原料由来のビオチンが保たれているが、アレルギー用特殊ミルクでは乳清たんぱく質分解産物やカゼイン分解産物を使用するので原料由来のビオチンが減少している上に、乳糖を含まないため腸内細菌叢が乱れ、細菌起源のビオチンも期待できない⁵⁾。そのためアレルギー用ミルクを単独で長期間使用するとビオチン欠乏症を引き起こすことになる。

ビオチンは、水溶性ビタミンの一種で、生体内

ではピルビン酸カルボキシラーゼ (PC)、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ (PCC)、メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (MCC)、アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) の 4 種のカルボキシラーゼの補酵素としてアミノ酸代謝、糖新生および脂肪酸合成などに関与している (図 3)。ビオチンが欠乏すると 4 種の酵素活性が同時に低下し先天性の MCD と同様の尿中有機酸分析所見を示すことになる。

ビオチン欠乏の症状としては、眼瞼炎、口唇周囲や陰部の皮膚炎、頭髮の褐色変化、脱毛、無気力、傾眠、知覚異常、下痢などがみられる。ビオチン欠乏症の診断には、尿中ビオチン濃度や尿中有機酸分析による 3-ヒドロキシイソ吉草酸濃度の測定が有用である⁶⁾。尿中有機酸分析では上記の 4 種類のカルボキシラーゼ酵素活性が同時に低下しているため、3-ヒドロキシイソ吉草酸をはじめ種々の異常代謝産物の排泄が増加し MCD と同じ所見を呈する (図 3)。本症例ではメチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (MCC) 活性低下による C5-OH の上昇、尿中ビオチン濃度の低下、尿中有機酸分析で MCD のパターンを認め、新生児期のタンデムマス・スクリーニングが正常であったことよりビオチン欠乏症と診断することが出来た。

本症例ではビオチンのみならず、カルニチン欠乏も認められた。カルニチンは赤身の肉や乳製品、母乳などの食事から 75% が供給され、残りは体内合成で供給される。治療用特殊ミルクにはカルニチンがほとんど含まれていないため、単独で使用されるとカルニチン欠乏になる危険性が指摘されている⁷⁾。カルニチンは、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送し、 β 酸化を受ける際の必須物質である。そのためカルニチンが欠乏すると、飢餓時に β 酸化系が機能せず、エネルギー欠乏状態

表 3. 尿中ビオチン濃度およびビオチニダーゼ活性の推移

	基準値	入院時	治療開始 18 日後
尿中ビオチン濃度 ($\mu\text{g/gCre}$)	4.0-25.0	検出感度以下	184
ビオチニダーゼ活性 (nmol/ml/min)	3.4-7.5	4.4	7.3

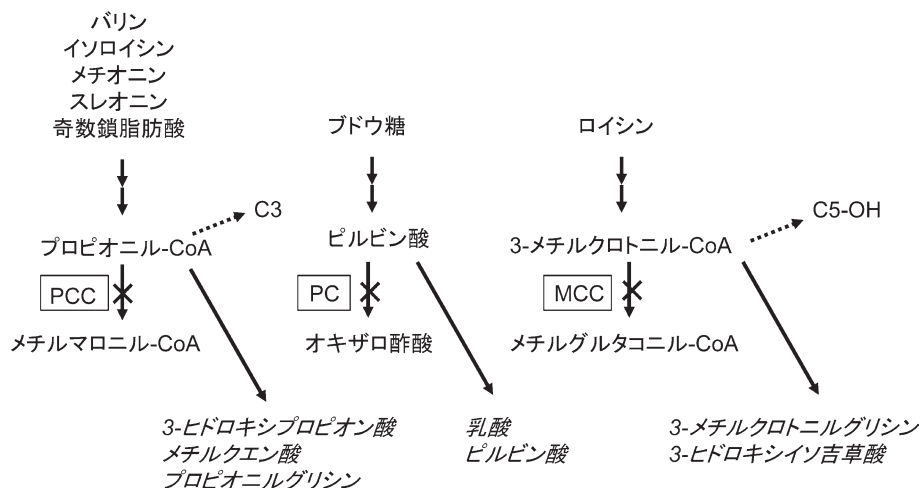


図3. マルチプルカルボキシラーゼ欠損症の代謝マップ

PCC: プロピオニル CoA カルボキシラーゼ

PC: ピルビン酸カルボキシラーゼ

MCC: メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ

C3: プロピオニルカルニチン

C5-OH: 3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン

×: 酵素障害部位

→: 特徴的尿中異常代謝産物 (斜体)

→: 生成されるアシルカルニチン抱合体

に陥ることによって低血糖、意識障害、けいれんが引き起こされる。カルニチンが欠乏する原因としては、カルニチントランスポーター欠損症による一次性カルニチン欠乏症の他、有機酸代謝異常症、ピボキシル基を有する抗生物質やバルプロ酸ナトリウムの長期連用、透析などによる二次性カルニチン欠乏症が知られている⁸⁾。

一般的にカルニチン欠乏による低血糖は非ないし低ケトン性低血糖である。本症例では尿ケトンは陽性であることからβ酸化系はある程度機能していたと想像される。重篤な低血糖になった理由としては血糖を維持するための糖新生に必要なβ酸化系由来のエネルギーが不十分であったことと、発育が不良で筋量が少ないため糖新生の原料であるアミノ酸を十分供給できなかったことが考えられた。

本症例では、アレルギー用ミルクが単独で長期投与されていたこと、皮膚・頭髪の症状からビオチン欠乏症が疑われた。ビオチン投与により速やかに皮膚・頭髪症状は改善し、長期にわたり続い

ていた下痢症状も改善した。また尿中有機酸分析所見も速やかに改善し、低カルニチン血症もカルニチン投与により速やかに改善した。現在、ビオチンは食品添加物ではあるが、添加できる食品が栄養機能食品に限定されている。栄養機能食品に分類されない乳児用ミルクやフォローアップミルクには添加できない。欧米ではすでに乳児用粉乳にはビオチンのみならずカルニチン、セレン、ヨウ素、マンガン、コリンなどの添加が認められている⁹⁾。我が国でも必要な微量栄養素の乳児用調製粉乳への添加を早急に認めるべきものと考え

結 語

アレルギー用ミルクなど特殊ミルクを単独で使用した場合はビオチンおよびカルニチン欠乏が引き起こされやすいことを銘記すべきである。

他に治療法がなく特殊ミルクを単独で、長期間使用する場合はビオチン、カルニチンの補充を考慮しなくてはならない。

必要な微量栄養素を乳児用調製粉乳へ添加出来る様、早急な対策が望まれる。

稿を終えるにあたり、尿中有機酸分析、タンデムマス分析をしていただきました島根大学医学部小児科の山田健治先生および虫本雄一先生、ビオチン濃度およびビオチンダーゼ活性を測定していただきました兵庫県立大学環境人間学部食環境解析学、渡邊敏明先生に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第 211 回日本小児科学会宮城地方会（2011 年 6 月，仙台市）において発表した。

文 献

- 1) Higuchi R et al : Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula and hypoallergenic rice. *Acta Paediatr* **85** : 872-874, 1996
- 2) Fujimoto W et al : Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. *J Dermatol* **32** : 256-261, 2005
- 3) 真々田容子 他 : 牛乳蛋白アレルギー児に発症したアミノ酸調整粉末哺育によるビオチン欠乏症. *アレルギー* **57** : 552-557, 2008
- 4) 阿部博紀 他 : アミノ酸調整粉末 (605 z) によると思われるビオチン欠乏症の 1 例. *日本先天代謝異常学会雑誌* **7** : 172, 1991
- 5) 小澤和裕 : おっと危ないここが落とし穴 : 小児適用ミルクの微量栄養素の問題. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* **19** : 50-56, 2005
- 6) Mock NI et al : Increased urinary excretion of 3-hydroxyisovaleric acid and decreased urinary excretion of biotin are sensitive early indicators of decreased biotin status in experimental biotin deficiency. *Am J Clin Nutr* **65** : 951-958, 1997
- 7) 大谷宣伸 他 : 母乳および各種人工乳中のカルニチン含量について. *日児誌* **88** : 1943-1949, 1984
- 8) 大浦敏博 : カルニチン欠乏症と補充療法. *小児科* **34** : 1377-1385, 1993
- 9) Koletzko B et al : Global standard for the composition of infant formula : recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **41** : 584-599, 2005