

症例報告

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

¹⁾帝京大学医学部附属溝口病院小児科

²⁾兵庫県立大学環境人間学部食環境解析学

³⁾島根大学医学部小児科学

真々田容子¹⁾ 村田 敬寛¹⁾ 谷口 歩美²⁾ 長谷川有紀³⁾ 鈴木 徹臣¹⁾
幸田 恭子¹⁾ 那須野聖人¹⁾ 渡邊 敏明²⁾ 山口 清次³⁾ 石黒 精¹⁾

アミノ酸調整粉末単独で哺育されていたため、ビオチン欠乏をきたした4カ月女児例を報告した。患児は生後2週に牛乳蛋白アレルギーと診断され、アミノ酸調整粉末治療により症状は改善した。治療開始の約3週間後に発症した皮膚のびらん、眼周囲、口唇、頸部、臀部に認められ、軟膏などの局所治療で改善しなかった。血清ビオチン値の低下と尿中有機酸排泄の増加を認めたため、ビオチン欠乏によるマルチプルカルボキシラーゼ欠損症と診断した。血清ビオチニダーゼ活性は正常範囲内だった。皮膚症状、血清ビオチン値、有機酸尿はビオチン1日1mgの内服により劇的に正常化した。アミノ酸調整粉末にはほとんどビオチンが含まれていないことから、これのみで哺育されている難治性皮膚炎の症例ではビオチン欠乏を考慮する必要がある。

Key words: amino acid formula — biotin deficiency — dietary protein enterocolitis syndrome
— milk protein allergy — multiple carboxylase deficiency

はじめに

ビオチンは水溶性ビタミンのひとつで、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ、メチルククロニル CoA カルボキシラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、アセチル CoA カルボキシラーゼの4つ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かかわっている。ビオチンが不足すると、皮疹、皮膚炎、脱毛症、神経症状をきたすことが知られている。ビオチンは肝臓、卵黄、牛乳などの食品に多く含まれており、腸内細菌叢でも合成されるため、通常食物

摂取下では不足しない。しかし経静脈栄養時やビオチンを含まない経口栄養を続ける時、ビオチン欠乏症をきたす可能性がある^{1)~4)}。ミルク蛋白アレルギーのためにアミノ酸調整粉末単独で哺育され、ビオチン欠乏をきたした4カ月女児を経験したので報告する。

症 例

【症例】4カ月、女児

【主訴】臀部、頸部、眼周囲と口唇周囲のびらん。

【家族歴】父がアレルギー性鼻炎。同胞にアレルギーはない。

Received: July 6, 2007, Accepted: December 19, 2007

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviations: B-PAB “N-biotinyl-p-aminobenzoate”, MRSA “methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”

村田敬寛: 帝京大学医学部附属溝口病院小児科 [〒213-8507 川崎市高津区溝口3-8-3]

E-mail: tmurata@med.teikyo-u.ac.jp



Fig. 1. Skin lesions before (A, B) and ten days after (C, D) biotin supplementation. Clearly margined erosions were observed around the eyes, mouth, anogenital and neck before biotin administration.

【現病歴】在胎 32 週 6 日，体重 1560g (AFD) にて出生し，低出生体重児のため小児科に入院した。全身状態良好であり，日齢 1 より母乳と低出生体重児用人工乳を開始した。この時点では好酸球数は 2%，228/ μl と正常だった。1 日哺乳量 184ml となった日齢 8 に，無呼吸発作，腹部膨満と胃内の胆汁を含む残乳がみられたため経口栄養を中止した。中止後すぐに症状は改善した。日齢 12 に母乳及び低出生体重児用人工乳を再開したが，日齢 14 に症状が再発したため，日齢 15 に中止した。下痢，血便は認められず，皮膚所見も正常だった。日齢 15 の血清 IgE 値は 3IU/ml と低値で牛乳の CAP-RAST 値は検出感度以下であったが，日齢 17 より好酸球増多 (27%，4334/ μl) を認めたため，牛乳蛋白アレルギーの可能性を考慮し，乳蛋白分

解乳 (MA-1[®]，森永乳業) を開始した。その後症状は認められず，体重増加も得られるようになった。以上の経過から牛乳蛋白アレルギーと診断した。症状は消失したものの，日齢 33 でも好酸球数は 21%，2077/ μl と依然高値を示したため，日齢 36 からアミノ酸調整粉末 (エレメンタルフォーミュラ[®]，明治乳業) に変更した。日齢 48 に好酸球数は 3%，438/ μl と減少し，日齢 54 に退院した。退院数日後から臀部に難治性の紅斑，びらんが出現し，生後 4 カ月から眼周囲，口唇周囲，頸部にも広がったため精査のため入院となった。

【入院時現症】全身状態は良好。眼周囲と口唇周囲，頸部，臀部にびらんを認めた (Fig. 1A, 1B)。びらんは境界明瞭であり，びらん部以外の皮膚は正常であった。また頭部の脱毛を認めた。神経学

Table 1 Biotin concentrations in serum and urine, and serum biotinidase activity

	The day before biotin administration	7 days after biotin administration	Standard value
Total biotin (Serum)*	< 0.1	5	1.6-3.7
Free biotin (Serum)*	0.2	1.7	0.4-1.1
Biotinidase (Serum)**	5.1	4.8	3.4-7.5
Total biotin (Urine)***	32.5	7468.6	4.0-25.0

Unit: * ng/ml; ** nmol/min/ml; *** $\mu\text{g/g}$ creatinine

Oral biotin supplementation (1mg/day) was initiated at 4-month-old of age.

的な異常はみられなかった。

【入院時検査所見】WBC 8910/ μl (好酸球 6%, 535/ μl), CRP 0.0mg/dl, IgE 4IU/ml. びらん部の皮膚表面の細菌培養から methicilline-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) および *Candida albicans* を検出した。

【ビオチン、ビオチニダーゼ濃度の測定と尿中有機酸分析】ビオチンは、ビオチン要求株である乳酸菌 (*Lactobacillus plantarum* ATCC 8014) を用いた微生物学的定量法⁵⁾に従い測定した。MRS Broth で前培養した乳酸菌をビオチン定量用基礎培地 (日水製薬 (株), 東京) を用いて 18 時間培養後、菌濃度を測定しビオチンを定量した。総ビオチンは酸加水分解後、遊離型ビオチンはフリーゲン II 処理後、測定した⁵⁾。ビオチニダーゼ活性の測定は、Wolf ら⁶⁾の方法に従った。N-biotinyl-p-aminobenzoate (B-PAB) とサンプルを 37°C で 60 分間反応させ、B-PAB から分解された p-aminobenzoate をジアゾ色素化し、OD=546 nm で比色測定した。尿中有機酸分析はガスクロマトグラフ質量分析計を用いて有機溶媒抽出法により行った⁷⁾。

【入院後経過】びらん部から MRSA, *C. albicans* が検出されたため、これらによる感染症と考え、抗菌薬、抗真菌薬、消毒薬による治療を行ったが、皮膚症状は全く改善しなかった。次にびらんの性状と、エレメンタルフォーミュラによる栄養摂取歴から、微量物質の欠乏症を疑った。血清亜鉛値は 81 $\mu\text{g/dl}$ (基準範囲 59-135 $\mu\text{g/dl}$) と正常であった。血清ビオチン濃度は 0.1ng/ml 未満 (基準範囲 1.6-3.7ng/ml) と測定感度以下であった (Table

1)。尿中有機酸分析では 3-OH-isovalerate, 3-OH-methylcrotonylglycine の排泄増加とともに 3-OH-propionate, lactate, pyruvate 軽度排泄増加を認めた (Fig. 2A)。これら代謝物の尿中排泄増加は、ビオチンが補酵素として働く複数の代謝経路が同時に障害されたことを示している。以上の結果よりビオチン摂取量不足によるマルチプルカルボキシラーゼ欠損症と診断した。

尿中ビオチン量は 32.5 $\mu\text{g/g}$ creatinine (基準範囲: 4.0-25.0 $\mu\text{g/g}$ creatinine) と低下を認めなかった (Table 1)。マルチプルカルボキシラーゼ欠損症をきたす原因にはビオチン摂取の低下以外に、ビオチニダーゼ欠損症、ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症がある¹⁾。血清ビオチニダーゼ活性は 5.1nmol/min/ml (基準値 3.4-7.5nmol/min/ml) (Table 1) と正常だったため、ビオチニダーゼ欠損症は否定された。ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では血清ビオチン濃度は一般的に正常であり、経過からも否定的であった。

生後 4 カ月からビオチン 1 日 1mg の内服を開始したところ、約 7 日後には紅斑、びらんは劇的に改善した (Fig. 1C, 1D)。ビオチン内服開始後 7 日目の血清と尿中ビオチン濃度はそれぞれ 5.0 ng/ml, 7468.6 $\mu\text{g/g}$ creatinine と上昇し、尿中有機酸の異常排泄も改善した (Fig. 2B)。ビオチンを内服しながらアミノ酸調整粉末による哺育を継続し、生後 5 カ月より離乳食の開始とともにビオチンの内服を中止した。生後 8 カ月より通常のミルクを摂取しているが、牛乳の CAP-RAST 値の上昇 (6UA/ml) を認めているものの、1 年以上経過した現在も好酸球増多及び皮膚、消化器症状の再

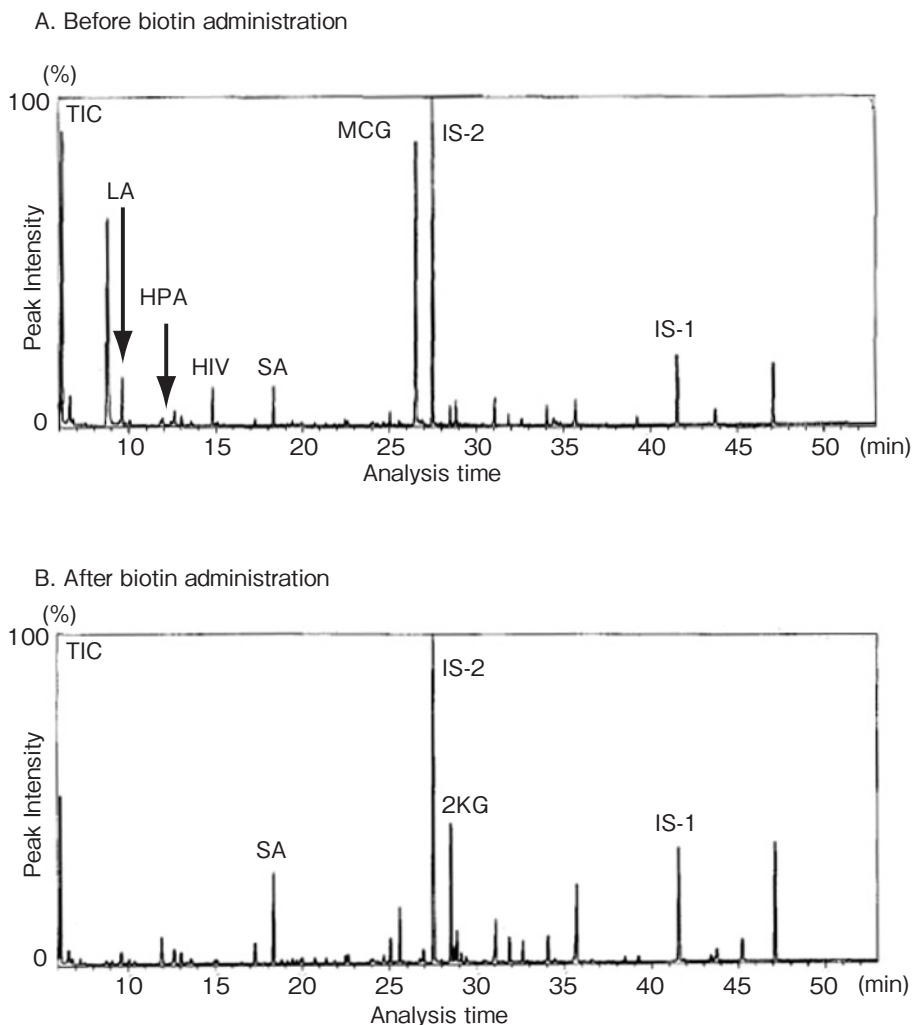


Fig. 2. Analysis of an organic aciduria. (A) Before administration of biotin. Increased secretions of lactate (LA), 3-OH-propionate (HPA), 3-OH-isovalerate (HIV), 3-methylcrotonylglycine (MCG) and pyruvate (data not shown) were observed. (B) Seven days after administration of biotin, abnormal secretions of organic acids were disappeared. (IS; internal standard, SA; succinate, 2KG; 2-ketoglutarate)

発を認めていない。

考 案

ビオチンは食品に幅広く含まれており、ヒトの腸内細菌叢でも合成されるが、長期にわたる完全静脈栄養時やビオチンを含まない食品に依存した栄養時にビオチン欠乏症が発症すると考えられる^{1)~4)}。アミノ酸調整粉末単独哺育によるビオチン

欠乏症は、わが国では1991年から十数例報告されている²⁾。一般調整粉末に含まれるビオチンは原材料の牛乳蛋白に由来するため、牛乳蛋白を含まないアミノ酸調整粉末中にビオチンはほとんど含まれない。実際に一般調整粉末のビオチン含有量は $0.68\mu\text{g}/100\text{ml}$ であるのに対し、アミノ酸調整粉末では $0.1\mu\text{g}/100\text{ml}$ である⁸⁾。我が国では、0~5カ月の乳児では $4\mu\text{g}/\text{日}$ 、6~11カ月で $10\mu\text{g}/\text{日}$

のビオチン摂取が推奨されている⁹⁾。今回の症例のビオチン推定摂取量は1日摂取ミルク量を900 mlとして約0.9 μ g/日であり、推奨量を大きく下回っていた。

本症例では、皮膚症状、有機酸尿の存在からマルチプルカルボキシラーゼ欠損症と診断し、食物摂取歴と血清ビオチン濃度の低下からビオチン欠乏が原因と診断した。これに類似する皮膚所見を示すものにアトピー性皮膚炎や亜鉛欠乏症があるが、副腎皮質ホルモン剤に反応しないこと、血清亜鉛値が正常であることから否定された。またマルチプルカルボキシラーゼ欠損症の原因として、ビオチニダーゼ欠損症、ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症があるが、血清ビオチニダーゼ値が正常値であること、血清ビオチン濃度の低下からそれぞれ否定された。

健康な成人を対象にした実験から、生体内のビオチン欠乏の指標としては、尿中ビオチン排泄量が最も適しているという意見がある³⁾¹⁰⁾。しかしながら本症例のように血清ビオチン濃度のみ異常を示す症例もあり、血清ビオチン濃度の測定は不可欠と考える。

本症例は牛乳成分に対するアレルギーと考えられるが、抗原曝露から発症までに時間がかかっていることや皮膚症状を欠いていること、IgE濃度が低値であること等から、遅延型アレルギーの1つである牛乳蛋白過敏性腸炎 (dietary protein enterocolitis syndrome) に分類されると考えられた¹¹⁾。

わが国においてアレルギー疾患の患者数は増加の傾向にある。アミノ酸調整粉末がアレルギー疾患の治療に用いられることを考慮すると、今後本症例のようなケースは増加することが予想される。食事療法を行う際にはビオチンの補充を考慮するとともに、難治性アトピー性皮膚炎症例ではビオチン欠乏の可能性も併せて考慮すべきであると考える。

川崎医科大学皮膚科の藤本亘先生には貴重なご意見をいただきましたことに感謝致します。

文 献

- 1) Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver CR, et al, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGrawhill; 2001. p. 3935-62.
- 2) Fujimoto W, Inaoki M, Fukui T, Inoue Y, Kuhara T. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. *J Dermatol* 2005; 32: 256-61.
- 3) Mock DM, Baswell DL, Baker H, Holman RT, Sweetman L. Biotin deficiency complicating parenteral alimentation: diagnosis, metabolic repercussions, and treatment. *Ann NY Acad Sci* 1985; 447: 314-34.
- 4) Mock DM, deLorimer AA, Liebman WM, Sweetman L, Baker H. Biotin deficiency: an unusual complication of parenteral alimentation. *N Engl J Med* 1981; 304: 820-3.
- 5) Eitenmiller RR, Landen WO Jr. Biotin. In: Ronald RE, Landen WO, editors. Vitamin analysis for the health and food sciences. Boca Raton: CRC Press; 1998. p. 478-87.
- 6) Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983; 131: 273-81.
- 7) Kimura M, Yamamoto T, Yamaguchi S. Automated metabolic profiling and interpretation of GC/MS data for organic acidemia screening: a personal computer-based system. *Tohoku J Exp Med* 1999; 188: 317-34.
- 8) 渡辺敏明, 福井 徹. わが国の調製粉乳に含まれているビオチン量の分析. 日本栄養・食糧学会誌 1996; 49: 343-7.
- 9) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 2005 年版. 東京: 第一出版; 2005. p. 100-2.
- 10) Mock NI, Malik MI, Stumbo PJ, Bishop WP, Mock DM. 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* 1997; 65: 951-8.
- 11) Sampson HA. Food Allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.

BIOTIN DEFICIENCY BY AMINO ACID FORMULA NUTRITION FOR AN INFANT WITH MILK PROTEIN ALLERGY

Yoko Mamada¹⁾, Takahiro Murata¹⁾, Ayumi Taniguchi²⁾, Yuki Hasegawa³⁾,
Tetsuomi Suzuki¹⁾, Kyoko Kohda¹⁾, Kiyoto Nasuno¹⁾, Toshiaki Watanabe²⁾,
Seiji Yamaguchi³⁾ and Akira Ishiguro¹⁾

¹⁾*Department of Pediatrics, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University School of Medicine*

²⁾*Department of Dietary Environment Analysis, University of Hyogo*

³⁾*Department of Pediatrics, Shimane University School of Medicine*

We reported a 4-month-old girl with biotin deficiency caused by amino acid formula. Two weeks after birth, she was diagnosed as having a milk protein allergy. After switching to amino acid formula from usual formula, her symptoms and laboratory findings became normal. About three weeks after the beginning of amino acid formula, she developed intractable skin erosions around the eyes, mouth, neck, and anogenital area. By measuring concentrations of some trace elements, she was diagnosed as having a biotin deficit, because of the organic aciduria and undetectable serum biotin concentration. Her serum biotinidase level was normal. Upon administration of oral biotin supplementation, all her symptoms and laboratory findings were dramatically improved. Since amino acid formula contains very few biotin, we should pay attention to biotin deficiency when infants receiving amino acid formula.