

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 年度～2012 年度

課題番号：22591129

研究課題名（和文）：小児に増加している脚気等ビタミン欠乏の実態と質量分析による病勢診断の確立

研究課題名（英文）：THIAMINE DEFICIENCY (BERIBERI) IN THE MODERN LIFE STYLE OF JAPANESE CHILDREN: DETECTION BY URINARY ORGANIC ACIDS ANALYSIS

研究代表者

長谷川 有紀 (HASEGAWA YUKI)

島根大学・医学部・助教

研究者番号：00362921

研究成果の概要（和文）：ビタミン B1 欠乏による脚気が最近になって小児に増加していることが明らかになった。これはイオン飲料の過剰摂取や厳しい食事制限による、糖質の摂取とビタミン摂取とのアンバランスが原因となっていた。その他にも、ミルクアレルギー用の特殊ミルクによるビオチン・カルニチン欠乏や、抗菌薬の長期投与によるカルニチン欠乏など、様々なビタミン欠乏が現代の子どもたちに発見された。バランスの良い食事摂取を指導するとともに、食事制限などが必要な場合にはどんなビタミンを補充すべきか、どんな症状に注意すればいいのかが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：Beriberi is caused by dietary deficit of the essential vitamin B1 (thiamine). Although beriberi is considered as a historical disease, we recently identified 27 Japanese beriberi infants using urinary organic acids analysis. The vitamin B1 deficiency could result from excessive intake of isotonic drink or over-restricted diets. In addition, we found many children with biotin deficiency and/or carnitine deficiency, who had been treated with special formula for allergy or antibiotics. These vitamin deficiencies are caused under the modern life in Japan. We should pay attention for these disorders.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、小児科学

キーワード：ビタミン B1 欠乏、ビオチン欠乏、カルニチン欠乏、特殊ミルク、イオン飲料過剰摂取、質量分析、ピボキシル基のついた抗菌薬

1. 研究開始当初の背景

(1) 食物アレルギーや重症心身障害児の増加が栄養障害を引き起こしたり、ビタミン欠乏を生じる可能性は指摘されていた。しかし、これらは特定の疾患集団についてであり、通常の日常生活の中ではビタミンの摂取量は推奨量を十分に満たしていると考えられていた。

(2) 報告者は小児の先天代謝異常症を専門として、質量分析を用いて多くの診断を行ってきたが、その中にビタミン欠乏に伴う二次性の代謝障害をきたした症例を発見した。その1つがビタミンB1欠乏で、原因不明の心不全や特発性拡張型心筋症と診断されていた脚気衝心(脚気による心不全)の患者を10例経験した。

(3) また難治性のアトピー性皮膚炎と診断されていた患者が、ビオチン欠乏であった症例も数多く経験した。

(4) 以上から、特定の集団だけでなく、ビタミン欠乏をきたしうる状態が、現代の子どもたちの日常生活に潜んでいるのではないかと考え、研究を開始した。

2. 研究の目的

(1) 我が国の小児におけるビタミン欠乏の現状を把握し、その原因と対策を明らかにする。現在、多くの医師がビタミン欠乏の症状を知らないため、診断が遅れる原因にもなっており、早期診断のための情報収集が必要と考えた。

(2) 質量分析器を用いたビタミン欠乏の早期発見と、治療効果判定への有用性を検討する。質量分析はビタミン自体を測定する生琴は出来ないが、ビタミン欠乏による代謝障害から尿や血液に増加する中間代謝産物のパターンから早期診断につなげることが出来る。また中間代謝産物の有無は体内におけるビタミンの働きが十分かどうかの判断材料であり、効果判定に有用と考えた。

3. 研究の方法

(1) 全国の小児科機関にアンケートを行い、ビタミン欠乏と診断された症例の初発症状や現病歴、食事内容など臨床的背景を明らかにし、その因果関係を検討する。

(2) ビタミン欠乏患者の尿中有機酸分析結果と、ビタミン欠乏の重症度に関連があるかと明らかにし、早期診断への有用性を検討する。またタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析も含め、症状の経過と中間代謝産

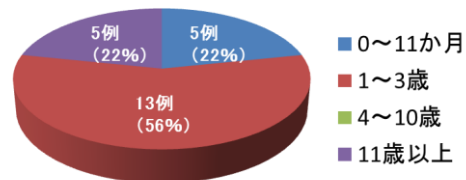
物の排泄との関連を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 全国の小児科機関からのアンケート結果と、島根大学で診断した症例などを分析し、下記のような結果を得た。

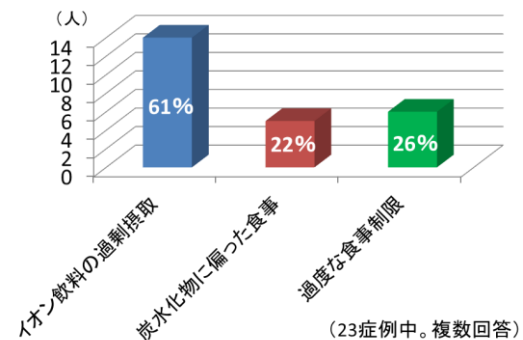
① ビタミンB1欠乏：確定診断例が27例、強く疑われた症例が10例であった。うち年齢等、詳細なデータが得られた23例を検討した。発症年齢(図1)は乳児期が5例で、1~3歳までが13例(56%)で、そのうち特に離乳食が完了するまでの1歳半までが12例(52%)を占めた。そのほかは11歳以上が5例(22%)であった。

図1. ビタミンB1欠乏の発症年齢



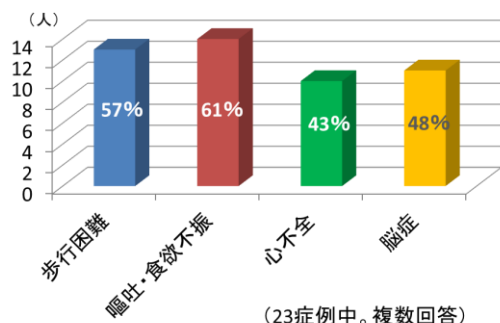
発症前の食生活を検討したところ(図2)、イオン飲料の過剰摂取による発症が全体の約6割に認められ、特に乳幼児期の発症のほぼ全例を占めた。両親は「イオン飲料が体にいい」と信じて、水分として摂取させている例が多かったが、2か月児の症例ではミルクの代わりに「イオン飲料が安いから」と飲ませていた。また10歳以上の症例ではいずれも炭水化物に偏った食事や拒食症が原因であり、ネグレクトといった虐待の関与も疑われた。

図2. ビタミンB1欠乏発症前の食生活



症状（図 3）では歩行困難や嘔吐・食欲不振・心不全・脳症が多く認められた。予後が検討できたのは 20 例で、そのうち発症後の発育・発達が正常であったのは 14 例（70%）で、6 例（30%）には後遺症を認めており、中には寝たきりとなった症例もあった。

図3. ビタミンB1欠乏の症状



以上から、特に乳幼児期のイオン飲料の過剰摂取はビタミンB1欠乏と強い関連があり、乳幼児健診等で、両親に十分に啓発すべき問題であることが明らかとなった。

②ビオチン欠乏：確定診断例が 52 例、疑い例が 3 例、発見された。ビオチン欠乏の症状としては難治性湿疹や脱毛が特徴で、「アトピー性皮膚炎でステロイドを使用しているが改善しない」ことを契機に診断されている症例が多かった。

食生活としては記載していない例もあったが、ミルクアレルギーのためにアレルギー用ミルクを使用した症例が 26 例、先天代謝異常症のための特殊ミルク使用症例が 4 例であった。ほぼ全例が何らかの特殊ミルク摂取をしているのではないかと考えられた。現在、特殊ミルクにビオチン添加は認められておらず、使用時には必ずビオチン併用が必要であることが明らかとなった。

③カルニチン欠乏：2012 年度に調査を行ったところ、1 年間で 19 例が発見された。うち 15 例は発達遅滞のための経管栄養やミルクアレルギーなどによる特殊ミルクの使用によるカルニチン不足であった。また 7 例はピボキシル基をもつ抗菌薬の使用があった。

同じ特殊ミルク摂取で生じるビオチン欠乏症例のほとんどがカルニチン欠乏も合併しており、今後特殊ミルクにビオチン・カルニチンを添加する、もしくは内服を併用するようなコンセンサスづくりが必要と考えられた。

(2) 質量分析によってビタミン欠乏の早期発見ができるか、また治療効果判定への有用性については下記の結果を得た。

①ビタミンB1欠乏：質量分析のうち、GC/MSを用いた場合には排泄される異常な代謝産物の組み合わせから欠乏症を強く疑うことができ、確定診断に至った症例があった。治療後にはこれらの異常代謝産物は速やかに消失し、効果判定に有用であった。

タンデムマスでは判断はできなかった。

②ビオチン欠乏：GC/MS とタンデムマスの 2 つの質量分析でも特徴的な異常代謝産物を検出できた。特に GC/MS では 3-ヒドロキシイソバレリン酸の検出が早期診断に有用であり、さらに治療後には速やかに消失することから効果判定に有用であった。

タンデムマスでは C5-OH が特徴的であり、治療後にもしばらく高値が続くことから、ビオチン投与の中止時期の判定に有用なことが明らかとなった。

③カルニチン欠乏：タンデムマスでは GC/MS で異常の認められないごく初期から異常代謝産物の排泄増加がみられ、早期診断と治療中止時期の判定に有用であった。

GC/MS は早期診断には不向きであったが、臨床症状の消失と異常代謝産物の消失はパラレルであり、急性期の効果判定に有用であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- 1) 長谷川有紀、高橋知男、佐野葉子、中田節子、山口清次 他：新生児期の軽微な代謝性アシドーシスを契機に診断された 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸 (HMG) 尿症の男児例. 日本マススクリーニング学会誌, 査読有, 22 巻, 2012 年, p250-254
- 2) 山口清次、長谷川有紀、虫本雄一、小林弘典、プレブスレン・ジャミヤン：GC/MS 有機酸分析で発見される小児の後天性ビタミン欠乏症 ビタミン B1 欠乏症とビオチン欠乏症. ビタミン, 査読無, 86 巻, 2012 年, p32-36
- 3) 虫本雄一、竹谷健、長谷川有紀、小林弘典、福井徹、渡部敏明、山口清次：ステロイド抵抗性の難治性アトピー性皮膚炎として加療されていたビオチン欠乏症. アレルギーの臨床, 査読有, 30 巻, 2010 年, p543-547

[学会発表] (計 5 件)

- 1) 長谷川有紀、高橋知男、山田健治、小林弘典、竹谷健、山口清次：小児のビタミン B1 欠乏症の臨床的検討 尿中有機酸分析の診断的有用性. 第 54 回日本先天代謝異

- 常学会 2012年11月16日 じゅうろく
プラザ (岐阜)
- 2) 長谷川有紀、山口清次：最近増加している小児の脚気 (ビタミン B1 欠乏症) . 第 59 回日本小児保健協会学会 2012 年 9 月 28 日 岡山コンベンションセンター (岡山)
 - 3) Yuki Omura-Hasegawa, Tomoo Takahashi, Kenji Yamada et al. : Thiamine deficiency (Beriberi) in the modern life style of Japanese children: Detection by urinary organic acids analysis. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2012 年 9 月 4 日~9 月 7 日 バーミンガム (イギリス)
 - 4) 山口清次、長谷川有紀、虫本雄一、小林弘典、プレブスレン・ジャミヤン：現代でも見られる小児のビタミン欠乏 GC/MS 有機酸分析で発見される小児の後天性ビタミン欠乏症 B1 欠乏、ピオチン欠乏、カルニチン欠乏. 日本ビタミン学会 2011 年 6 月 4 日 安田女子大学 (広島)
 - 5) 長谷川有紀、虫本雄一、小林弘典、プレブスレン・ジャミヤン、山口清次：乳幼児期に嘔吐発作で発症した有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の検討, 第 52 回日本先天代謝異常学会 2010 年 10 月 22 日大阪国際会議場 (大阪)

[図書] (計 4 件)

- 1) 長谷川有紀：エキスパートに学ぶ痙攣重積/意識障害-小児の救急、当直ですぐに役立つ症例と Q&A-「けいれん重積・意識障害の検査 血液・尿検査. (株) 総合医学社 2012 年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川 有紀 (HASEGAWA YUKI)
島根大学・医学部・助教
研究者番号：00362921

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：