

平成 16 年度厚生労働科学研究費（循環器疾患等総合研究事業）
日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究
主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

Ⅲ. 分担研究者・研究協力者の報告書

7. 乳児におけるビオチンの栄養状態に関する検討

分担協力者 渡邊敏明 兵庫県立大学 教授
研究協力者 福井 徹 病体生理研究所 研究員

研究要旨 母乳栄養児および人工栄養児において、ビオチンが十分に摂取されているか否か、検討を行った。母乳栄養児では、尿中ビオチン量が乳児で平均 70.2 $\mu\text{g/g creatinine}$ と高値を示したが、早期新生児では平均 14.1 $\mu\text{g/g creatinine}$ と、低値であった。これは、初乳からのビオチン摂取量が少ないことによるのかもしれない。一方、一般調製粉乳および治療用特殊ミルクが与えられている人工栄養児では、母乳栄養児と比べ尿中ビオチン量が低値を示した。調製粉乳に含まれるビオチン濃度が不足していることが示唆された。調製粉乳、とくに治療用特殊ミルクに対する早急な対策が必要である。

A. 目的

ビタミンは、ヒトや動物では、体内ではほとんど合成することができないが、健康を保つために必須な栄養素である。このため、ビタミンが不足するといろいろな健康障害が起こる。とくに水溶性ビタミンは体内に貯蔵することがほとんどできないので、欠乏症が起こりやすい。水溶性ビタミンの一つであるビオチンは、多くの食品に含まれ、腸内細菌によっても合成されるために、通常の食生活をしている場合には欠乏はみられない¹⁾。しかし、ビオチンの摂取量が低下したり、ビオチンが添加されていない輸液を使用したり、卵白中のアビジンによって吸収が阻害されたり、抗生物質の投与によって腸内細菌叢が変化したりすると欠乏症が誘発される。近年、わが国においては遺伝性のビオチン欠乏症は報告されているが、典型的な食事性の欠乏症はほとんどみられていない。

ビオチンは、2003年に食品添加物として、栄養機能食品に使用できるようになったが、調製粉乳にはいまだに認可されていない。このため、治療用特殊ミルクが与えられている乳児で、血清ビオチン量の低下によると考えられる皮膚炎などのビオチン欠乏症状の誘発が報告されている²⁾³⁾。一方、第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準において、ビオチンの所要量ははじめて策定された⁴⁾。しかし、所要量が策定されたのにもかかわらず、ビオチンは五訂日本食品標準成分表に収載されていないので、ビオチンの食事指導をすることができない現状にある。

葉酸は、正常な造血機能を保つために重要であるばかりでなく、成長や妊娠の維持にも欠かせないビタミンである。このため、欠乏すると、造血機能に異常が生じ、巨赤芽球性貧血や神経障害の起こることが知られている¹⁾。最近、多くの疫学調査によって、葉酸が、胎児における神経管閉鎖障害の発症リスクの低減に効果があることが認められている⁵⁾⁶⁾。また、葉酸の摂取量が低下すると、血漿ホモシステインが上昇し、動脈硬化症と関連がある血液凝固因子や血管内皮細胞に影響している。最近の研究では、ホモシステインがパーキンソン病やうつ病の発症とも関連のあることが明らかに

なりつつある。

B₁₂は、葉酸とともに核酸の合成にかかわっており、活性型であるメチルコバラミンは補酵素としてアミノ酸の代謝にも関与している。このビタミンの生理作用としては、骨髄における細胞分化、中枢神経の維持、脂肪の代謝に重要であり、欠乏すると巨赤芽球性貧血が起こる¹⁾。B₁₂は植物性食品には含まれておらず、主として動物性食品に含まれているので、厳格な菜食主義者には欠乏症が認められるが、通常の食生活をしているヒトでは欠乏症は見られない。このように、葉酸および B₁₂ は、乳児の成長にも不可欠なビタミンであるため、調製粉乳に添加されている。

本研究においては、人工栄養児、とくに治療用特殊ミルクが与えられている先天性代謝異常症の乳児において、ビオチンが十分に摂取されているか否か、母乳栄養児と比べて検討を行った。また、乳児におけるビオチン摂取量を明らかにするために、早期新生児、幼児、青少年についても分析を試みた。

B. 実験方法

1. 被験者

本研究で対象としたのは、協力病院に通院あるいは入院している早期新生児、乳児、幼児、学童および成人の計 215 名であり、その内訳は下記のとおりである。対象者は健常者と先天性代謝異常者であり、先天性代謝異常者にはフェニルケトン尿症 (PKU)、アルギニノコハク酸尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症およびガラクトース血症などが含まれている。

早期新生児 (生後 4-6 日) としては、すべて健常者で、母乳栄養児 20 名 (男児 12 名、女児 8 名) (平均 4.5 日齢) および人工栄養児 20 名 (男児 15 名、女児 5 名) (平均 4.5 日齢) を対象者とした。

乳児は、母乳栄養児 18 名、混合栄養児 5 名、一般調製粉乳が与えられている人工栄養児 7 名の健常者と、母乳と治療用特殊ミルクが与えられている PKU 児 1 名、母乳と治療用特殊ミルクが与えられている PKU 以外の先天性代謝異常症児 2 名、一般調製粉乳と治療用特殊ミルクが与えられている PKU 児 22 名と PKU 以外の先天性代謝異常

症児 13 名である。

1 歳以上 6 歳未満の幼児では、PKU 児 28 名、アルギニノコハク酸尿症児 4 名、PKU およびアルギニノコハク酸尿症以外の先天性代謝異常症児 11 名、6 歳以上 16 歳未満の学童では、PKU 29 名、PKU 以外の先天性代謝異常症 13 名、および 16 歳以上の成人では、PKU 9 名、PKU 以外の先天性代謝異常症の 13 名であった。

担当医は、プロトコールに従って、対象者が病院を訪れた際に血液と尿を採取した。また対象者が入院している場合には、随時尿を採取したが、随時尿を採取できない乳幼児では採尿バックで採尿し、サンプルとした。

なお、対象者の血液、尿および母乳を採取するにあたっては、乳幼児では保護者、学童以上の年齢のものでは、保護者および本人の承諾を得て行った。また、本研究は、各協力機関の倫理委員会で承認を受け、「ヒトを対象とした生物医学的研究に携わる医師のための勧告、いわゆるヘルシンキ宣言（1964 年、2000 年修正）」の精神に則り実施した。

2. 分析方法

血清については、ビオチン（遊離および総）量、ビオチンの代謝と関連しているビオチニダーゼ（biotinidase）活性、 B_{12} 量、および葉酸量を分析した。尿については、ビオチン量およびクレアチニン（creatinine）量を測定した。それぞれの測定方法は下記のとおりである。

ビオチンに関しては、まず血清に 1/15 M リン酸緩衝液を加えたものを測定試料とした。試料の一部は、そのままビオチンの測定を行い、これを遊離ビオチン量とした。残りの試料は、4.5 N 硫酸で 121°C 1 時間加水分解し、4.5 N 水酸化ナトリウムで中和した後、ビオチン量を測定し、これを総ビオチン量とした。ビオチンの分析は、福井ら⁷⁾が開発した乳酸菌 *Lactobacillus plumtarum* ATCC 8014 を用いた微生物学的測定法のひとつである寒天プレート法に従った。これらのビオチン量は、ng/ml として表わした。ビオチニダーゼ活性については、Wolf ら⁸⁾の方法に従って測定し、n mol/min/ml として表わした。これらの方法による血清中の遊離および総ビオチン量の基準値は、それぞ

れ 0.4-1.1 ng/ml および 1.6-3.7ng/ml とした。また、ビオチニダーゼ活性は 3.4-7.5 nmol/min/ml を基準値とした。

葉酸および B_{12} は化学発光免疫測定（CLIA）法で分析を行った。しかし、乳児の血清が少ない場合には、正確な値が求められず、測定結果を $20 <$ （2 倍希釈まで測定）や $80 <$ （4 倍希釈まで測定）とした。なお、血清中の葉酸量および B_{12} 量の基準値は、それぞれ 2.4-9.8 ng/ml および 249-938 pg/ml とした。なお、これらの基準値は、著者らがこれまでに分析して得られた成人のものである。

尿中のビオチン量は、クレアチニン量で補正してから、比較した。尿中のクレアチニンの測定は自動分析器で行った。尿中のビオチン量は ng/g creatinine として表した。

3. 統計学的分析

統計ソフトは、StatView Ver 5.0 (SAS Institutes Inc., Cary)を使用し、対象者間の差の検定には Student's unpaired *t*-test および ANOVA を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とし、分析値はすべて平均値 $\pm$ SD で表した。

C. 結果

表 1 は、母乳栄養児および人工栄養児における血清ビオチン量をまとめたものである。まず、健常な乳児について血清総ビオチン量および遊離ビオチン量をみると、母乳栄養児 18 名ではそれぞれ平均 2.3 ng/ml および 0.6 ng/ml であり、混合栄養児 5 名ではそれぞれ 2.4 ng/ml および 0.6 ng/ml であった。これらの値は、一般調製粉乳のみが与えられている人工栄養児 7 名および一般調製粉乳と PKU 治療用特殊ミルクを併用している PKU 乳児 22 名と比較しても、差異は認められなかった。血清ビオチニダーゼ活性についてもこれらの対象者群の間で差異は見られなかった。なお、これらの値はいずれも基準値内であった。

PKU などの先天性代謝異常症で治療用特殊ミルクが投与されている幼児、学童、成人においても、血清総ビオチン量および遊離ビオチン量にほとんど差異はなかった。ただし、アルギニノコハク酸尿症の乳児で血清総ビオチン量およびビオチニダーゼ活性が、PKU 乳児と比較して、有意に高い値であった。とくにビオチニダーゼ活性は、

対象者数が4名と限られているが、平均7.7 mol/min/mlで、うち2名は基準値より高い値を示した。

尿中のビオチン排泄量についてまとめたものが表2である。健常者についてみると、早期新生児では母乳栄養児および人工栄養児の尿中排泄量は、それぞれ平均14.1および12.6 μg/g creatinineと、両者に差異は認められなかった。一方、乳児についてみると、母乳栄養児では、尿中ビオチン量は平均70.2 μg/g creatinineと高値を示した。しかし、大きなばらつきが認められ、もっとも高い尿中ビオチン量は250 μg/g creatinineであった。母乳栄養児の尿中ビオチン量は、混合栄養児や人工栄養児と比べ、約2倍と高くなっていた。これらの値は、基準値内であった。なお、早期新生児の尿中ビオチン量は、乳児と比較すると有意に低い値であり、とくに母乳栄養の乳児の1/5であった。

先天性代謝異常症についてみると、PKU乳児の尿中ビオチン量は平均16.8 μg/g creatinineと、健常な人工栄養児と比べ有意に低下していた。PKU患者の尿中ビオチン量は、幼児、学童、成人において、それぞれ8.2, 5.1, 11.0 μg/g creatinineであり、何れも健常な人工栄養児の約1/2以下と低い値を示した。また、乳児、幼児、学童、成人と、年齢が大きくなるに従って低くなる傾向が観察された ($p<0.001$)。アルギニノコハク酸尿症の乳児4名では、90.5 μg/g creatinineと、ビオチン排泄量が増加した。

健常な乳児では、人工栄養児の血清B₁₂量は平均1,201 pg/mlと、母乳栄養児375 pg/mlに比べ、約3倍に増加しており、これは基準値よりも高い値であった。しかしながら、PKU乳児およびその他の先天代謝異常症乳児では、それぞれ729 pg/mlおよび791 pg/mlと、健常な人工栄養児と比べると、低い値であったが、何れも基準値内であった。しかし、健常な母乳栄養児や混合栄養児に比べると、約2倍の値であった。なお、PKUおよびその他の先天性代謝異常症の患児の血中のB₁₂量には、年齢による差異は見られなかった。

健常な乳児における血清葉酸量は、人工栄養児で47.7 ng/mlと、母乳栄養児の21.6 ng/mlおよび混合栄養児の12.0 ng/mlと比べ明らかに高い値であった。PKU乳児におい

ても、71.9 ng/mlと高い値を示した。PKU以外の先天性代謝異常症乳児では39.7 ng/mlと、健常な母乳栄養児の約2倍であった。PKU患者の血清葉酸量については、幼児、学童、成人においても、それぞれ69.1 ng/ml, 63.7 ng/mlおよび49.7 ng/mlと、いずれもPKU以外の先天性代謝異常症の患児よりも有意に高値を示し、成長に伴って減少する傾向が認められた。

D. 考察

早期新生児における尿中ビオチン量が、母乳栄養児および人工栄養児とも、乳児と比較して著しく低値であった。この原因として、初乳のビオチン含有量が成乳と比較して少ないため、人工栄養児と同様に母乳栄養児でも低い値となっていることが考えられる。これまでの諸外国の報告を見ると、初乳のビオチン含有量は0.22-3.0 μg/lで、平均0.9 μg/lである。一方、成乳では4.0-12.7 μg/lで、平均6.4 μg/lとなっている⁹⁾¹⁰⁾。最近の報告¹¹⁾によると、わが国の母乳の総ビオチン量は、成乳で平均3.87 μg/lであり、これまでの報告と一致している。このため出産後1週間以内の乳児では血清ビオチン値が非常に低い。しかし、生後5ヵ月以内の健康な母乳栄養児の血清ビオチン値は成人とほぼ同じレベルであるといわれている。

このように母乳栄養の早期新生児においては、初乳からのビオチン摂取量が少ないために、尿中ビオチン量に影響していることが示唆される。このほか、早期新生児においては、腸内細菌叢が十分に発達していないことや消化管の機能が十分に整っていないことなどもビオチン排泄量の低下と関連しているのかもしれない。また、初乳にはビオチンダーゼが成乳の約5倍含まれており、これは新生児においてビオチン要求量が高いことを示唆している。このため母乳栄養児においても、出産後のビオチンの栄養状態に注意が必要である。

わが国の調製粉乳に含まれる総ビオチン量は、一般調製粉乳では平均1.04 μg/100kcal (0.68 μg/100ml)であり、治療用特殊ミルクでは平均0.40 μg/100kcal (0.27 μg/100ml)である¹²⁾¹³⁾ので、米国小児科学会(AAP)およびFAO/WHOの推奨値(1.5 μg/100kcal)に比較して低い値である¹⁴⁾¹⁵⁾。調製粉乳を

飲んでいるわが国の乳児のビオチン摂取量を推定すると、一日 750ml 摂取しているとした場合に、一般調製粉乳では平均 5.2 μ g/日となり、最も含有量の少ないミルクの場合には 2.3 μ g/日である。一方、治療用特殊ミルクの場合には、平均で 2.3 μ g/日、最も少ないミルクの場合にはわずか 0.2 μ g/日である。これまでの症例報告で使用されている「明治乳業(株)エレメンタルフォーミュラ」および「雪印乳業(株)S-22」では、ビオチン摂取量は、それぞれ 0.75 μ g/日、0.4 μ g/日と著しく少ない¹³⁾。このことから、わが国では人工栄養児のビオチン摂取量が十分でないことが懸念される。

乳児のビオチン欠乏として、樋口ら²⁾¹⁶⁾および阿部ら³⁾は、ミルクアレルギーや先天性代謝異常症などの治療の目的で、治療用特殊ミルクが投与した乳児において、アトピー性様皮膚炎が見られ、血清ビオチンが低下することが報告している。これらの症例は、嘔吐、下血や下痢など食物アレルギーの症状を呈し、ミルクアレルギーと診断されたため、出産直後から特殊治療ミルクを与えられた。治療開始後アレルギー症状は消失したが、特殊治療ミルクを長期間摂取するに伴って、眼瞼、口唇周囲および陰部などに紅斑やおむつかぶれ様湿疹などのアトピー性様皮膚炎が見られてきた。皮膚炎の原因は明らかではないが、上記の 3 症例では血中ビオチン量が減少していた。このため、ビオチンを投与したところ、アトピー様皮膚炎の改善が見られている。

高野ら¹⁷⁾は、methylmalonic acidemia の乳児に中心静脈栄養と治療用特殊ミルクを与えていたところ、陰股部には湿疹様病変が出現し、眉毛と頭部に完全脱毛が認められたことを報告している。この患児の血清ビオチン量は 1.3 ng/ml と低値であったため、ビオチンを投与したところ、産毛が生えはじめ、皮疹も著明に改善されている。このように、治療用特殊ミルクの摂取による皮膚炎の発症については、ビオチンが何らかに関与していることが示唆される。一般に乳児では食事の多様性が少ないため、ビオチン供給が妨げられると、容易にビオチンの不足状態になるものと推測される。

わが国では、第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-において、新たに 9 種類

のビタミンおよびミネラルの所要量が策定された。ビオチンの所要量は、0-5 カ月乳児で 5 μ g/日、6-11 カ月乳児で 6 μ g/日とされており、この値は、米国の医学研究所が食事摂取基準として提唱している Adequate Intake の値と同じである¹⁸⁾¹⁹⁾。これらの値と比較すると、わが国の治療用特殊ミルクからのビオチン摂取量は非常に低い値であり、また一般調製粉乳においても、メーカーによっては、乳児の所要量を下回るものがある。調製粉乳、特に治療用特殊ミルクに対しては早急に添加することができるような対策が必要であると思われる。

幼児、学童および成人期においても、PKU や先天性代謝異常症の尿中ビオチン量は基準値内に入っているが、低い値であった。これは摂取している食事に含まれているビオチンが十分でないのかもしれない。PKU 児が利用している食品のビオチン含有量を分析したところ、0-58.5 μ g/100g の範囲にあった(表 4)。ビオチン含有量は、穀類やでんぷん食品ではが高く、果物類や野菜類では低値であり、一般の食品と差異は認められない。食品中のビオチン含有量から、PKU 幼児および学童のビオチン摂取量は、およそ 20~60 μ g/日と算出され、この値はこれまでに報告されている成人の摂取量と類似した範囲である²⁰⁾。

わが国においてビオチンは、日本薬局方外医薬品規格、化粧品原料基準および飼料添加物として認可されている。しかし、食品添加物としては、2003 年に栄養機能食品のみに使用できるようになった。米国においては、GRAS 物質として認可されており、医薬品、化粧品、食品、飼料への添加が可能である。ヨーロッパにおいてもビタミンの一つとして、米国と同じ状況にある。ビオチンの摂りすぎによる健康影響については、著者らが知る限りでは報告されていない。これまで、臨床において大用量が使用されている症例があるが、健康障害は知られていない。このため第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-では、ビオチンの許容上限摂取量は策定されていない。しかし、米国 CRN の報告では、成人においては 1 日あたり 10 mg までは健康障害がみられないため、NOAEL が 2.5 mg/日となっている²¹⁾。また、栄養機能食品においては、ビ

オチンの上限量を 500 µg/日としている。

これまでの症例報告では、生後 3 ヶ月齢以下の乳児におけるビオチン投与試験では、1 日あたり 2-6 mg のビオチンを 7-28 日間経口投与した 9 名の乳児、5 mg を 5-17 日間投与した 15 名の乳児、およびこれらの併用投与した乳児において、副作用は見られていない²²⁾。先天性ビオチン代謝異常症としては、ホロカルボキシラーゼ欠損症とビオチニダーゼ欠損症が知られている。これらはともに乳幼児期にビオチン欠乏症が発症し、ビオチンを投与すると劇的に緩解する。ホロカルボキシラーゼ欠損症では 10-40 mg/日、ビオチニダーゼ欠損症では 5-20 mg/日のビオチンが経口投与されている²³⁾。しかし、これらの症例でビオチンの副作用は報告されていない。このようにビオチンの毒性は非常に低く、安全性が高いと考えられる。

最近、生体内のビオチンの動態を確認する指標としては、尿中ビオチン量の減少とともに有機酸の一つである 3-hydroxyisovalerate (3-HIA) の増加が有効であることが示唆されている²⁴⁾²⁵⁾。一方、血清ビオチン量は、ビオチン摂取量の低下を検出するには十分でないことが報告されている。たとえば、生卵を摂取したり、明らかにビオチン欠乏を起こしている場合でも、約半数しか血清ビオチンの低下は認められていないとされている²⁶⁾²⁷⁾。このように、今後、乳児においても、体内のビオチンの状態を知るためには尿中のビオチン量や 3-HIA 量が、ビオチン状態をスクリーニングするための 1 つの指標として、有用であるかもしれない²⁸⁾²⁹⁾。

今回の結果によると、一般の調製粉乳が与えられている健常な人工栄養児における血清および尿中ビオチン量は、健常な母乳栄養児および混合栄養児と同程度であった。また、人工栄養児と治療用特殊ミルクが与えられている PKU 乳児やその他の先天性代謝異常症乳児との間で、血清ビオチン量に差異は認められなかった。このように血清ビオチン量は、調整粉乳、つまり食事に含まれるビオチン量を十分に反映していないのかもしれない。一方、尿中ビオチン量は、母乳栄養児に比べ、一般調製粉乳の人工栄養児および治療用特殊ミルクが与えら

れている PKU 乳児で低下していた。これは、人工栄養児、とくに治療用特殊ミルクを使用している場合には、ビオチン摂取量が不十分である可能性があると考えられる。また、これらの乳児におけるビオチンの低下と皮膚炎の発症についての因果関係は明らかではないが、一般調製粉乳や治療用特殊ミルクが与えられている乳児においては、ビオチンの摂取量について慎重な管理が必要である。最近、ビタミンサプリメントが急速に広まってきている。ビオチンが食品添加物としてようやく認可され、栄養機能食品として使用することができるようになった。調製粉乳、とくに治療用特殊ミルクに対しても、早急に添加することができるような対策が必要である。

E. 健康危機情報

特記する情報なし

F. 研究発表

1. 発表論文

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許予定

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H 参考文献

- 1) 日本ビタミン学会編 (1980) ビタミン学. [II] 水溶性ビタミン. 東京化学同人, 東京
- 2) Higuchi R, Noda E, Koyama Y (1996) Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula and hypoallergenic rice. *Acta Paediatr* 85, 872-874
- 3) 阿部博紀, 金沢正樹, 大竹明 (1991) アミノ酸調製粉末 (605z) によるとと思われるビオチン欠乏症の 1 例. *日本先天代謝異常学* 7, 172 (抄録)
- 4) 健康・栄養情報研究会編 (1999) 第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基

- 準-, 厚生省, 東京
- 5) 渡辺敏明 (1997) 葉酸の妊娠および胎児発育に及ぼす影響. ビタミン 71, 512-514
 - 6) Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, Weir DG, Scott JM (1997) Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 350, 1666-1669
 - 7) 福井徹, 大泉純, 飯沼和三 (1989) *Lactobacillus* を用いた血清ビオチンの簡易定量法. 病体生理 23, 28-32
 - 8) Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL (1983) *Clin Chim Acta* 131, 272-283
 - 9) Salmenpera L, Perheentupa J, Pispä JP, Siimes MA (1985) Biotin concentration in maternal plasma and milk during prolonged lactation. *Int J Vit Nutr Res* 55, 281-285
 - 10) Hirano M, Honma K, Daimatsu T, Hayasaka K, Oizumi J, Zaima K, Kanke Y. (1992) Longitudinal Variation of biotin content in human milk. *Int J Vit Nutr Res* 62, 281-282
 - 11) 渡辺敏明, 谷口歩美, 福井徹, 太田万理, 福渡努, 米久保明得, 西牟田守, 柴田克己(2004) 日本人女性の母乳中ビオチン, パントテン酸およびナイアシンの含量. ビタミン 78, 399-407
 - 12) 渡辺敏明, 福井徹 (1996) 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 49, 343-347
 - 13) Watanabe T, Fukui T (1998) Low biotin content of infant formulas made in Japan. *Food Add Contam* 15, 619-625
 - 14) American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition (1976) Commentary on breast-feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatr* 57, 278-285
 - 15) Joint FAO/WHO Food Standard Programme, Codex Alimentarius Commission (1994) Codex standard for infant formula. CODEX STAN 72-1981 (amended 1983, 1985, 1987) 4, 17-24
 - 16) 樋口隆造, 水越真理, 小山佳紀 (1996) アミノ酸調整粉末によるビオチン欠乏症の2例. 日本小児科学会 100, 1908-1912
 - 17) 高野祐子, 梅林典子, 広瀬伸一, 渡辺敏明, 吉田一郎, 満留昭久 (1998) 特殊調製乳 (S22) による栄養中にビオチン欠乏症を呈したメチルマロン酸血症の乳児例. 日本先天代謝異常学会 14, 218 (抄録)
 - 18) IOM(Institute of Medicine) (1997) Biotin. in: *Dietary Reference Intakes: Vitamins*. Washington, DC, National Academy Press. pp. 11-1-11-9
 - 19) National Research Council (1989) *Recommended Dietary Allowances*, 10th ed., National Academy of Sciences, Washington, DC. pp.165
 - 20) Murphy SP, Calloway DH (1986) Nutrient intake of women in NHANES II, emphasizing trace minerals, fiber, and phytate. *J Am Diet Assoc* 86, 1366-1372
 - 21) Hathcock JN (1997) Vitamin and Mineral Safety. Council for Responsible Nutrition. Washington, DC.
 - 22) Gautier P (1957/1958) Dermatite Seborrhoid et Biotine. *Inter Z Vitaminforsch* 28, 61-67
 - 23) 成澤邦明 (1985) 先天性ビオチン代謝異常症. 代謝 27, 129-135
 - 24) Mock NI, Malik MI, Stumbo PJ, Bishop WP, Mock DM (1997) Increased urinary excretion of 3-hydroxyisovaleric acid and decreased urinary excretion of biotin are sensitive early indicators of decreased status in experimental biotin deficiency. *Am J Clin Nutr* 65, 951-958
 - 25) Clevidence BA, Marshall MW, Canary JJ (1988) Biotin levels in plasma and urine of healthy adults consuming physiological doses of biotin. *Nutr Res* 8, 1109-1118
 - 26) Carlson GL, Williams N, Barber D, Shaffer JL, Wales S, Isherwood D, Shenkin A, Irving MH (1995) Biotin deficiency complicating long-term total parenteral nutrition in an adult patient. *Clin Nutr* 14, 186-190
 - 27) Khalidi N, Wesley JR, Thoene JG, Whitehouse WM, Jr, Baker WL (1984) Biotin deficiency in a patient with short bowel syndrome during home parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 8, 311-314
 - 28) 渡辺敏明, 大口憲一, 榎原周平, 福井徹 (2004) ビオチン欠乏状態の指標と

しての尿中 3-ヒドロキシイソ吉草酸の
高速液体クロマトグラフィによる測定
法の検討. 生物試料分析 27, 309-312

- 29) Watanabe T, Oguchi K, Ebara S, Fukui T
(2005) Measurement of
3-hydroxyisovaleric acid in urine of
biotin-deficient infants and mice by
high-performance liquid chromatography.
J Nutr 135 615-618.

表1. 調製粉乳の摂取による血清ビオチン量への影響

対象者		栄養状態	対象者数	ビオチン量		ビオチニダーゼ活性 nmol/min/ml
				遊離 ng/ml	総 ng/ml	
乳児	健常	母乳	18	0.6±0.2 ^b	2.3±0.6	5.0±1.3
	健常	混合	5	0.6±0.1	2.4±0.4	4.9±1.9
	健常	人工	7	0.8±0.4	2.4±0.5	6.2±1.6
	PKU	母乳	1	1.2	1.9	1.9
	その他 ^a	母乳	2	0.7±0.2	2.6±0.7	5.8±0.8
	PKU	人工	22	0.6±0.1	2.5±0.4	6.6±0.9
	その他 ^a	人工	13	0.8±0.3	2.7±0.4	6.4±2.1
幼児	PKU		28	0.6±0.2	2.4±0.4	5.9±1.6
	アルニノコハク酸尿症		4	0.6±0.1	3.1±0.4#	7.7±0.5##
	その他 ^a		11	0.7±0.2	4.1±0.2##	6.0±0.1
学童	PKU		29	0.7±0.5	2.4±0.7	5.7±0.9
	その他 ^a		13	0.6±0.2	3.4±0.4#	6.1±1.3
成人	PKU		9	0.6±0.2	2.1±0.4	5.8±0.7
	その他 ^a		13	0.5±0.1	2.0±0.2	6.0±0.6
基準値				0.4-1.1	1.6-3.7	3.4-7.5

^a先天性代謝異常症.

^bmean±SD.

#p<0.05、##p<0.01、それぞれのPKU患者との比較(Student's t-test).

表2. 調製粉乳の摂取による尿中ビオチン排泄量への影響

対象者		栄養状態	対象者数	ビオチン量 $\mu\text{g/g creatinine}$
早期新生児	健常	母乳	20	$14.1 \pm 8.2^{**b}$
	健常	人工	20	$12.6 \pm 8.9^{**}$
乳児	健常	母乳	8	70.2 ± 61.8
	健常	混合	5	24.1 ± 6.5
	健常	人工	5	$39.3 \pm 24.2^*$
	PKU	母乳	0	—
	その他 ^a	母乳	2	$14.0 \pm 4.6^{**}$
	PKU	人工	20	$16.8 \pm 11.1\parallel$
	その他 ^a	人工	12	22.6 ± 10.1
幼児	PKU		16	$8.2 \pm 3.1\parallel$
	アルギニノコハク酸尿症		4	90.5 ± 97.5
	その他 ^a		9	38.2 ± 3.2
学童	PKU		12	$5.1 \pm 1.2\parallel$
	その他 ^a		9	9.8 ± 2.6
成人	PKU		5	$11.0 \pm 7.9\parallel$
	その他 ^a		10	18.5 ± 1.9
基準値				4.0–25.0

^a先天性代謝異常症.

^bmean $\pm$ SD.

* $p < 0.01$, ** $p < 0.01$, 健常な人工乳児との比較 (Student's t-test).

$\parallel p < 0.01$, (ANOVA)

表3. 調製粉乳の摂取による血清ビタミンB12量および葉酸量への影響

対象者		栄養状態	対象者数	ビタミンB12量 pg/ml	対象者数	葉酸量 ng/nl
乳児	健常	母乳	6	375±147* ^b	6	21.6±12.3*
	健常	混合	4	470±162	4	12.0±6.7
	健常	人工	7	1202±563	6	47.7±14.8
	PKU	母乳	0	—	0	—
	その他 ^a	母乳	1	609	1	29.2
	PKU	人工	22	729±198	22	71.9±16.8*
	その他 ^a	人工	12	792±196	8	39.7±21.7##
幼児	PKU		21	884±546	21	69.1±22.8
	アルギニノコハク酸尿症		4	819±455	4	39.6±18.4#
	その他 ^a		11	597±167	9	18.0±21.2##
学童	PKU		23	849±394	21	63.7±20.1
	その他 ^a		10	570±151##	10	34.8±26.2##
成人	PKU		8	644±291	8	49.7±27.5
	その他 ^a		13	1241±304#	13	31.5±13.3##
基準値				249-938		2.4-9.8

^a先天性代謝異常症.

^bmean±SD.

*p<0.01、健常な人工乳児との比較(Student's t-test).

#p<0.05、##p<0.01、それぞれのPKU患者との比較(Student's t-test).

表4. PKU患者が利用している食品に含まれるビオチン量

食品群別 番号	食品群	食品	ビオチン含量 $\mu\text{g}/100\text{g}$
1	穀類	こめ、精白米	17.6
		こめ、全かゆ	3.1
2	いも及びでん粉類	さつまいも	12.2
		じゃがいも	9.8
		でんぷん粉	6.8
		でんぷんうどん	9.5
		でんぷん米	18.6
3	砂糖及び甘味料	砂糖	0
4	豆類	豆腐、絹ごし	8.2
5	種実類		—
6	野菜類	きゅうり、生	3.2
		にんじん、生	8.2
		だいこん、生	2.0
7	果実類	りんご	5.0
		なし	4.2
		みかん	3.9
8	きのこ類		—
9	藻類	のり、つくだ煮	10.6
10	魚介類	えび、生	14.1
		さけ、水煮缶詰	15.7
11	肉類	なわとり、ささ身	6.6
		ぶた、ひき肉	8.5
12	卵類	卵黄、生	67.7
		卵白、生	3.1
13	乳類	牛乳	1.3
14	油脂類	サラダ油	0
15	菓子類	せんべい	17.0
16	嗜好飲料類		—
17	調味料及び香辛料類	しょうゆ	3.4
18	調理加工食品類		—