

A Case of Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome

Yugo NAGAYAMA¹⁾, Ayako GOTO¹⁾, Takashi SETOUE¹⁾,
Tatsuro KODERA¹⁾, Atsushi ISHII¹⁾, Eiji OHTA¹⁾,
Kei KUBOTA¹⁾, Takashi SAKAGUCHI¹⁾, Makoto TSUTSUMI²⁾,
Shinichi HIROSE¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Department of Pediatrics, Chikushi Hospital, Fukuoka University

Abstract

A 0-day-old girl had been found to have enlarged ventricles as a fetus and was admitted to the neonatal intensive-care unit (NICU) after birth. Lactic acidosis was observed after birth, and a diagnosis of pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) deficiency was made based on mutations in the *PDHA1* gene. When Ketonformula[®] was started at day 7, vomiting appeared six hours after ingestion. She continued to vomit, but there was no worsening of lactic acidosis, so the attack was determined not to be due to PDHC deficiency. After switching from regular milk to breast milk and medium-chain triglyceride (MCT) oil, the symptoms improved. Eosinophils were positive in the stool, and lactoferrin was positive on the allergen-specific lymphocyte stimulation test (ALST). She was diagnosed with food protein-induced enterocolitis syndrome because an oral food challenge with regular milk and Ketonformula[®] was positive. As an alternative treatment, nutrition was started with MCT oil and Elental[®] P. However, she developed intractable diarrhea and growth retardation due to high amounts of MCT oil. While confirming the results of a gastrointestinal mucosal biopsy and the increase/decrease in the peripheral blood eosinophil count, we performed an oral food challenge with long-term titration and were able to induce remission and switch to therapeutic milk at an early stage, with consequent good weight gain.

Key words: Food protein-induced enterocolitis syndrome, pyruvate dehydrogenase complex deficiency, Milk allergy, Ketonformula[®]

ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症に食物蛋白誘発胃腸炎を 併発した症例

永山 悠悟¹⁾ 後藤 綾子¹⁾ 瀬戸上貴資¹⁾
小寺 達朗¹⁾ 石井 敦士¹⁾ 太田 栄治¹⁾
久保田 慧¹⁾ 坂口 崇¹⁾ 堤 信²⁾
廣瀬 伸一¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部小児科

²⁾ 福岡大学筑紫病院小児科

要旨：日齢0の女児。胎児期から脳室拡大を指摘され、出生後NICUに入院した。出生後より乳酸アシドーシスを認めPDHA1遺伝子変異からピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症（以下PDHC欠損症）と診断した。日齢7よりケトンフォーミュラ®を開始したところ、摂取6時間後に嘔吐が出現した。その後も嘔吐を繰り返したが乳酸アシドーシスの増悪はなく原疾患の嘔吐発作ではないと判断した。ミルクを除去し母乳とMedium Chain Triglyceride（MCT）オイルに変更したところ症状は改善した。便中好酸球陽性、Allergen-specific lymphocyte stimulation test（ALST）ではラクトフェリンが陽性であった。普通ミルク、ケトンフォーミュラ®の経口負荷試験が陽性であり食物蛋白誘発胃腸炎と診断した。代替治療としてMCTオイルとエレンタール®Pで栄養を開始したが、多量のMCTオイルによる難治性下痢、成長障害を来した。消化管粘膜生検結果や末梢血好酸球数の増減を確認しながら、長期的な漸増による経口負荷試験を行い、寛解を誘導しながら早期に治療乳へ変更ができ体重増加は良好となった。

キーワード：食物蛋白誘発胃腸炎、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症、牛乳アレルギー、ケトンフォーミュラ®

はじめに

ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症はアセチル-CoA不足によりTCAサイクルが回らなくなりエネルギー不足に陥り、乳酸アシドーシスによる組織障害をきたす。それにより、けいれん、意識障害、嘔吐などの症状がみられる。今回、我々は嘔吐を繰り返し原疾患による嘔吐発作と思われたが、食物蛋白誘発胃腸炎の合併を認めた症例を経験したため報告する。

症 例

症例：日齢0，女児

母体妊娠経過：母体は32歳の2妊1産。自然妊娠成立後、近医で妊娠管理を受けていた。妊娠32週4日に胎児の脳室拡大を疑われ当院産婦人科へ紹介された。当院産婦人科の胎児超音波検査ではFetal growth restriction（FGR）、胎児脳室拡大を認めた。明らかな外表奇形や血流異常、羊水量の異常はみられなかった。サイトメガロウイルス、トキソプラズマ、ヘルペスウイルスのIgM抗体、梅毒の血清抗体は陰性であった。胎児MRI検査では両側側脳室の拡大、脳回低形成がみられた。骨盤位であるため妊娠38週6日に予定帝王切開術で児を娩出した。

出生時経過：児は出生時呼吸が弱く、心拍数60/分未満で酸素下手換気を要した。徐々に啼泣がみられ、Apgar score 1分値5点、5分値8点であった。酸素投与を中止すると、SpO₂が低下するため、酸素投与しながらNICUへ入院した。

入院時現症：体重2,171g（-2.4SD）、身長45.2cm（-1.8SD）のSmall for gestational age（SGA）であった。バイタルサインは体温36.4℃、心拍数142回/分、呼吸

数38回/分、血圧63/31mmHgであった。身体所見では陥没呼吸、呻吟が軽度みられ、四肢の筋緊張は低下していた。

入院時検査所見：血液検査では動脈血液ガスで混合性アシドーシスがみられた。また、血液、髄液ともに乳酸、ピルビン酸は上昇しており乳酸・ピルビン酸比は正常であった。血中アミノ酸でアラニンの上昇を認めた。ケトン分画では3ヒドロキシ酪酸・アセト酢酸比は正常であった（図1）。超音波検査では頭部で左右対称性に側脳室の拡大がみられた。心臓に異常はみられなかった。

入院後経過（図2）：入院後はCO₂貯留がみられたためnasal CPAPによる呼吸管理を開始した。日齢1にはCPAPは終了できたが、乳酸アシドーシスの改善はみられなかった。脳室拡大と乳酸アシドーシス、乳酸ピルビン酸比の正常所見からPDHC欠損症を疑いVit.B1をはじめとする各種ビタミン、ジクロロ酢酸、カルニチン、コエンザイムQの投与を開始した。その後乳酸アシドーシスは改善傾向であった。日齢1から普通ミルクを開始し母乳がある場合は母乳を主に栄養した。日齢7から

（血算）		（生化学）		（カルニチン分画）	
WBC	15700 / μ L	AST	24 IU/mL	総カルニチン	27.1 μ mol/L
Eosino	1617 個	ALT	10 IU/mL	遊離カルニチン	20.9 μ mol/L
Hb	12.4 g/dL	LDH	269 U/L	アシルカルニチン	6.2 μ mol/L
PLT	31.7万 / μ L	BUN	4 mg/dL	（ケトン分画）	
（動脈血液ガス）		Cr	0.5 mg/dL	アセト酢酸(AA)	3,300 μ mol/L
pH	7.154	Na	138 mEq/L	3-ヒドロキシ酪酸	7,720 μ mol/L
pCO ₂	50.3 mmHg	K	3.4 mEq/L	(3-OHB)	
pO ₂	72.1 mmHg	Cl	109 mEq/L	総ケトン体	11,060 μ mol/L
HCO ₃ ⁻	17.7 mmol/L	Ca	9.4 mg/dL	3-OHB/AA	2.3
BE	-10.5 mmol/L	CRP	0.1 mg/dL	（髄液）	
		Lac	93 mg/dL	Lac	114 mg/dL
		Pyr	6.0 mg/dL	Pyr	16 mg/dL
		L/P比	15.5 (基準7-20)	L/P	7.1
		Gln	358.6 nmol/L	細胞数	1 / μ L
		Ala	518.4 nmol/L	蛋白	184 mg/dL
				糖	62 mg/dL

図1 入院時検査所見

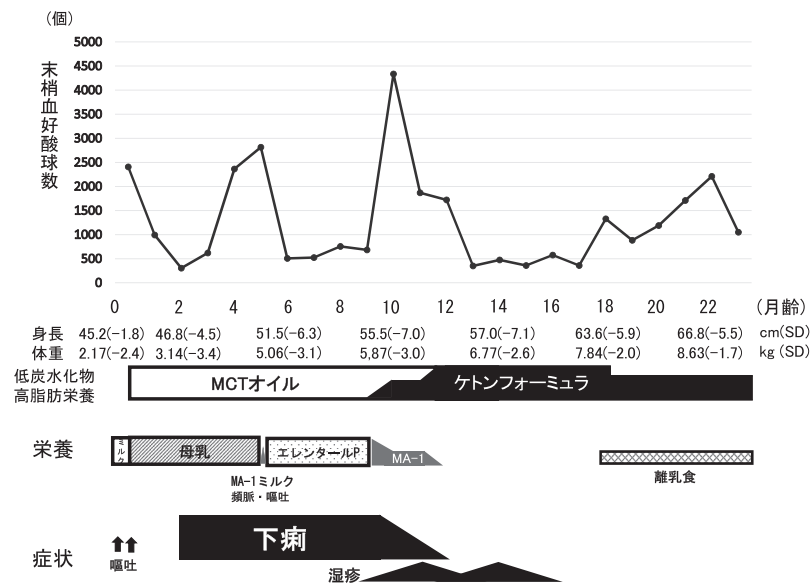


図2 入院後経過

母乳栄養に加えてPDHC欠損症の治療乳であるケトンフォーミュラ[®]による栄養を開始したところ、摂取6時間後より嘔吐が出現した。日齢9に血便が出現し、嘔吐も持続したため欠食とした。その後もケトンフォーミュラ[®]による栄養を試みたが同様の症状が出現した。乳酸アシドーシスの進行はみられず、血便がみられたことから原疾患の嘔吐発作ではなく、食物蛋白誘発胃腸炎を疑った。日齢9に施行した便中好酸球は陽性であった。ケトンフォーミュラ[®]を除去し母乳とMCTオイルに変更したところ嘔吐、血便は消失した。MCTオイルの増量にもない月齢2より下痢便となった。

月齢2に施行したALSTではラクトフェリンが陽性であり、診断目的で普通ミルク負荷試験を行ったところ摂取後6時間で嘔吐、活気不良が出現したため陽性と判断し食物蛋白誘発胃腸炎と診断した（図3）。月齢3でニューMA-1ミルク[®]負荷試験（60mL単回）を施行し陰性であった。月齢4に原疾患の治療薬であるケトンフォーミュラ[®]負荷試験をし、摂取2時間後に嘔吐が出現し陽性であった。月齢5より徐々に母乳が不足してき

年齢	日齢9	月齢2	月齢3	月齢4	月齢9
食物負荷試験	普通ミルク除去試験	普通ミルク負荷試験	MA-1ミルク負荷試験	ケトンフォーミュラ負荷試験	ケトンフォーミュラ負荷試験
判定	陰性	陽性（嘔吐） （活気不良）	陰性	陽性（嘔吐）	陰性

(ALST)		(特異的IgE)	
月齢2		月齢5	月齢18
ラクトフェリン	8.58 (SI)	総IgE	237 IU/mL
γ-カゼイン	0.63 (SI)	牛乳	15.5 UA/mL
α-ラクト		カゼイン	10.1 UA/mL
アルブミン	0.95 (SI)		

図3 アレルギー関連検査

たため、ニューMA-1[®]ミルクを追加したところ摂取6時間後より頻脈と嘔吐が出現したためニューMA-1[®]ミルクからエレンタール[®]Pへ変更した。MCTオイルの量が多いため下痢が持続し、沐浴後の沐浴槽にはいつもオイルが浮いていた。下痢が持続したため成長発育も遅れた。注入量が増え、エレンタール[®]Pでも嘔吐が頻回となったため、上部消化管造影検査を施行したところ、胃食道逆流がみられたため月齢8にNissen手術と経口摂取が困難のため胃瘻を造設した。同時に施行した胃粘膜生検では正常所見であったため、月齢9よりエレンタール[®]PからニューMA-1[®]ミルクへ変更し症状の出現はみられなかった。再度ケトンフォーミュラ[®]負荷試験を少量（0.5ml/kg）から開始し増量したところ、嘔吐はないものの徐々に末梢血好酸球数が増加し、皮膚湿疹が増悪してきた。ケトンフォーミュラ[®]の増量はせず維持し、湿疹に対しては外用治療を開始した。その後は徐々に好酸球数が減少し湿疹も改善傾向であるため再度ケトンフォーミュラ[®]を増量しMCTオイル、ニューMA-1[®]ミルクを減量していったが、湿疹の増悪や好酸球数の増加なく経過し、月齢12にケトンフォーミュラ[®]単独で栄養することが可能となった。下痢も改善し体重増加も良好となったためNICUを退院した。

退院後経過：外来管理を開始し月齢18より離乳食を開始するため、ケトン比を調整しながらケトンフォーミュラ[®]に離乳食を追加した。現在までは問題なく経過し体重増加は良好である。

考 察

食物蛋白誘発胃腸炎は新生児期・乳児期に食物抗原が

原因となり、非 IgE 依存性アレルギー炎症を起こす疾患の総称である¹⁾。嘔吐、血便、下痢などの症状を呈することが多いが、体重増加不良のみなど非特異的症状の場合もみられる。疾患の認知も広まり、近年症例数が増加してきている一方、症状が非特異的である事、原因食物抗原の摂取から症状出現まで時間がかかるため診断に難渋している例も多い。予後は比較的良好であり、一般的な改善率は1歳までに52%、2歳までに88%、3歳までに94%と報告されている²⁾。食物蛋白誘発胃腸炎の鑑別として代謝疾患が挙げるとされているが³⁾、代謝疾患に合併した食物蛋白誘発胃腸炎の症例報告は文献検索した範囲では認められず、本症例が第一例である。本症例は乳酸アシドーシスは改善傾向であるにも関わらず嘔吐発作が持続したため原疾患による嘔吐発作以外の鑑別をする必要があった。血便も出現したことから、食物蛋白誘発胃腸炎が鑑別に挙がり、便中好酸球やALSTが陽性であり、除去試験で症状が改善し、診断のための普通ミルク負荷試験で陽性であったことからミルクによる食物蛋白誘発胃腸炎と確定診断した。月齢4に施行したケトンフォーミュラ[®]負荷試験でも陽性であった。ケトンフォーミュラ[®]の製品100gには約15gの乳たんぱくが含まれている⁴⁾。標準調乳濃度で100mlのケトンフォーミュラ[®]ミルクを作製した場合は約2.1gの乳たんぱくが含まれている事になる。代謝疾患では特殊ミルクが治療となり、特殊ミルクが飲めない場合は致命的となる。PDHC欠損症の治療は急性期と慢性期に分かれており、急性期は乳酸アシドーシスの是正が重要であり、糖質負荷は厳禁である⁵⁾。慢性期治療は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、PDHCを介さずにエネルギーを産生できる高ケトン食、高脂肪食が有効である。19例の検討ではてんかん発作、失調、睡眠障害に有効で、1例のみ急性膵炎がみられたとされている⁶⁾。本症例の場合も出生後の乳酸アシドーシスを是正後、エネルギー産生不足を補うためケトンフォーミュラ[®]による高ケトン療法を開始したが、食物蛋白誘発胃腸炎の発症により断念せざるを得なかった。ニューMA-1[®]ミルクやエレンタール[®]PにMCTオイルを混ぜる事で高ケトンを保つ対応をしたが、MCTオイルの量が多くなり難治性下痢が出現し児の成長障害を来した。MCTは極めて速やかに消化されるため、MCTオイルの一回量が増えると小腸腔内が高浸透圧になる事で下痢が出現する⁷⁾。月齢8に施行した胃粘膜生検で好酸球浸潤がみられなかった事から耐性獲得のための負荷試験を試みた。少量から開始し、漸増していったところ嘔吐症状は認めなかったものの、末梢血好酸球数が上昇した。末梢血好酸球数は本邦では病型にかかわらず、約30%の患者で上昇がみられるとされているが²⁾、欧米の報告では食物蛋白誘発胃腸炎以外では上昇しないとされている⁸⁾。ただし新生

児期では生後3-5週をピークに増加をすることが多いため、その評価には注意が必要であるが、好酸球20%以上を一度でも示す場合には明らかな増加と考えてよいとされている⁹⁾。本症例の場合、好酸球は25%まで上昇しており、有意な上昇であったと考えられる。ただ食物蛋白誘発胃腸炎は症状のない量を摂取し続けると寛解を誘導できるといわれており¹⁰⁾ケトンフォーミュラ[®]は中止せず、維持することで、徐々に好酸球は低下し、ケトンフォーミュラ[®]を増量することが可能となり、1歳で寛解し、身長、体重ともにキャッチアップがみられた。本症例で示されたように、代謝疾患があったとしても、食物蛋白誘発胃腸炎は寛解する可能性はあり、積極的に負荷試験を行い、特殊ミルクへの早期の変更が望ましいと考えられる。食物蛋白誘発胃腸炎の診断には原因食物の除去試験及び負荷試験による症状誘発の確認が確定診断の一つであるが、本邦では新生児期、乳児期の負荷試験は重篤な誘発症状に対する不安から敬遠される事が多く、長期にわたり、不必要な除去を継続される可能性がある。積極的に消化管粘膜の生検も取り入れながら、末梢血好酸球数などを参考に長期的な漸増による負荷試験を安全に施行することで必要最小限の除去に努め寛解を誘導していく事が重要であると考えられた。

結 語

PDHC欠損症に食物蛋白誘発胃腸炎を合併した症例を経験した。本症例は、PDHC欠損症に食物蛋白誘発胃腸炎を合併した初の報告例である。現在、食物蛋白誘発胃腸炎や食物アレルギー患者の症例の増加傾向に伴い本症例のような代謝疾患に合併する患児が出現してくる可能性がある。PDHC欠損症の場合、発症時は治療乳であるケトンフォーミュラ[®]を除去せざるを得ないが、代替であるMCTオイルによる難治性下痢、成長障害を長期化させないため、寛解時期を見極めMCTオイルからケトンフォーミュラ[®]への早期変更が好ましい。その際、末梢血好酸球数の増減や消化管の粘膜生検結果などを参考にすると良いと考えられる。

文 献

- 1) Morita H, Nomura I, Matsuda A, et al.: Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int* 62: 297-307, 2013.
- 2) Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al.: Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 127: 685-688 e1-8, 2011.
- 3) Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al.:

International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome; executive summary -Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 139: 1111-1126 e4, 2017.

- 4) 特殊ミルク事務局. :登録特殊ミルクリスト及び成分表. 特殊ミルク情報 55: 128, 2019.
- 5) 内藤悦雄. : ミトコンドリアとミトコンドリア病. 日本臨床 60 巻増刊 : 751-754, 2002.
- 6) Sofou K, Dahlin M, Hallbook T, et al.: Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis* 40: 237-245, 2017.
- 7) Aoyama T.: Nutritional studies on medium-chain fatty

acid -From the recent research-. *Oleoscience* 3: 403-410, 2003.

- 8) Nowak-Wegrzyn A, Murano A.: Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Immunol* 9: 371-377, 2009.
- 9) 野村伊知郎. : 新生児食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES) の疾患概念確立, 実態把握, 診断治療指針作成に関する研究. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業. 平成 21 年度総括・分担研究報告書 : 9-15, 2010.
- 10) 大塚宣一. : 疾患と栄養指導・食事療法 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症. *小児科臨床* 72: 464-466, 2019.

(令和 3. 3. 12 受付, 令和 3. 4. 2 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態 : なし」

