

あるいは1 α 水酸化酵素欠損症)は、ビタミンD活性化の異常であり、原因遺伝子は、染色体12q13.3にあるビタミンD 1 α 水酸化酵素 (CYP27B1) である¹¹⁾。ビタミンDのもっとも重要な最終活性化反応の1 α 水酸化ができないため、活性型ビタミンDの産生が障害される。

ビタミンD依存症2型

ビタミンD依存症2型(ビタミンD依存性くる病2型、遺伝性ビタミンD抵抗性くる病、ビタミンD受容体異常症)は、活性型ビタミンDに抵抗性を示すタイプであり、原因遺伝子は、12q12にあるビタミンD受容体(VDR)である¹²⁾。いずれも、典型例は常染色体劣性遺伝形式をとる。

3. 臨床症状

くる病の症状

ビタミンD欠乏症やビタミンD依存症で見られる。一般的にくる病の症状としては、成長障害、関節部の膨隆や肋骨念珠、歩行開始後は骨強度の低下によるO脚など下肢の変形である(表)。その他、横隔膜附着部の肋骨の陥凹(Harrison溝)、頭蓋骨が柔らかくへこむ(頭蓋癆: craniotabes)、歯のエナメル質形成不全などがある。乳児期は低カルシウム血症による症状が主体となることが多く、全身性の痙攣、筋力低下による運動発達の遅れなどがみられる。発熱時に低カルシウム血症が顕在化し、熱性痙攣と間違えられることもある。

発症時期は、ほとんどが乳幼児期であるが、ビタミンD依存症2型のなかでは、成人後に骨軟化症で発症した軽症例もある。2型のみの特徴的な所見として、禿頭が約半数に認められる。

4. 検査所見と診断

検査所見

くる病の検査所見は、骨X線検査で特徴的な骨端中央部の杯状陥凹(cupping)、骨端部辺縁の不整(fraying)、骨端部の拡大(flaring)がみられる。ま

表 くる病の症状

・成長障害・低身長
・O脚・X脚
・骨端部の膨大
・肋骨念珠
・Harrison溝
・頭蓋癆
・大泉門閉鎖遅延
・エナメル質形成不全・齲齒・歯牙萌出遅延
(低カルシウム性の場合)
・痙攣・テタニー
・筋力低下・運動発達遅延

25(OH)D

た血清アルカリフォスファターゼ (ALP) が高値となる。ビタミンD作用不足によるくる病では、血中カルシウム低値、リンは正常から低値であり、二次的にPTHが高値となる。くる病の病型の診断においては、血中ビタミンD代謝物質測定が必要である。ビタミンD欠乏症では、25(OH)Dが低下していることが重要な所見となるが、現在保険適用外である。また、注意すべきは、検査会社などの25(OH)D基準値は、世界的に用いられるビタミンD欠乏の基準値(15~20 ng/ml未満)より低くなっている。つまり、結果が検査会社の基準値内であっても、ビタミンD欠乏の場合がある。また、ビタミンD欠乏では血中 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が高値をとることもあることも注意が必要である。ビタミンD依存症1型は、血中25(OH)Dは正常から高値であり、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が低い。2型は、血中 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が高値となる。ただし、ビタミンD不足を合併した依存症や低リン血症性くる病などは、これらの値から区別できないときもあり、そのようなときは、治療反応性や遺伝子診断によって鑑別する。とくに、血中 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 高値の場合には2型と診断されやすいが、25(OH)Dが低値であれば、類症的にもビタミンD欠乏症の可能性が高い。また、血中カルシウムが正常でリンが低値の場合は、低リン血症性くる病と診断されやすいが、ビタミンD欠乏症も多い。この場合は、PTHの値や、測定できればFGF23(保険適用外)が低リン血症性くる病で高値、ビタミンD欠乏症では低値になることから鑑別する。

鑑別診断

最終的な確定診断、予後や遺伝性を知るうえでは、遺伝子診断が有用である。他の鑑別診断としては、尿細管障害やFanconi症候群(リン排泄亢進)、腎尿細管性アシドーシス(アシドーシスによる骨塩の溶解)、慢性腎不全(ビタミンD 1α 水酸化障害)、抗痙攣薬投与によるもの(ビタミンD不活化亢進)、低出生体重児、カルシウム・リン欠乏などがある。

5. 治療と予防

活性型ビタミンD

ビタミンD欠乏症およびビタミンD依存症1型は、生理量の活性型ビタミンDが有効である。ビタミンD欠乏症では、海外では天然のビタミンDが治療に使われるが、現在日本では医薬品としての天然ビタミンDはない。低カルシウム血症が強い例では、初期にカルシウム製剤も併用する。治療が有効であれば、血中カルシウムやリンが正常化、血清ALP、PTHが低下し、骨X線所見は半年以内に改善する。ビタミンD欠乏症では原因を特定するために、栄養法(母乳か人工乳か)、食事内容や制限、外出や日光浴、日焼け止めの使用、その他基礎疾患について検索し、生活習慣の改善を同時に行う。ビタミンD欠乏症ではそれらを改善すれば、投薬を中止しても再発しないはずである。

カルシウム製剤

生活習慣の改善

1型の維持量は $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ を $0.01\sim 0.03\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ とされるが、ビタミンDの有効量と中毒量が近接しており、血中カルシウム値と、尿中Ca/Cr比(0.3未満)で調節する。2型は、大量の活性型ビタミンDに反応する例もあるが、治療反応性は症例によってかなり異なる。概して脱毛を伴わない例は反応しやすいようであるが、なかには年齢とともに治療を中止できる症例もある。一方、重症例では、活性型ビタミンDには反応しないため、カルシウムの持続点滴や大量経口投与にて治療が行われる。

予防

ビタミンD欠乏症は、前述したような環境によることが多いため、予防が可能な疾患である。欧米では近年、全母乳栄養児にビタミンDの予防的投与が推奨されている¹³。日本でも、とくに、ビタミンDが不足しやすい母乳栄養児や食事制限のある児は、食事や乳児用ミルクからビタミンDを積極的にとること、適度な日光浴をすすめること、食事制限は危険性や必要性を認識したうえで行うこと、最近発売された乳児用の天然ビタミンDサプリメントで補充することがすすめられる。

現代は乳幼児だけでなく、成人のビタミンD不足も多く、それに関連する疾患(がん、糖尿病、心疾患など)が明らかとなってきた⁵。とくに若年女性や妊婦では、子どもへの影響もあるため、大人も含めてビタミンD不足への対策が必要であろう。

おわりに

小児に重要なビタミンDが、近年不足する傾向にあることを認識し、適切な対応をとることが望まれる。

文 献

- 1) McKenzie R, Scragg R, Liley B, et al: Serum 25-hydroxyvitamin-D responses to multiple UV exposures from solarium: inferences for exposure to sunlight. *Photochem Photobiol Sci* 11: 1174-1185, 2012
- 2) Miyauchi M, Hirai C, Nakajima H: The solar exposure time required for vitamin D3 synthesis in the human body estimated by numerical simulation and observation in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 59: 257-263, 2013
- 3) Godar DE, Pope SJ, Grant WB, et al: Solar UV doses of young Americans and vitamin D3 production. *Environ Health Perspect* 120(1): 139-143, 2012
- 4) Farrar MD, Kift R, Felton SJ, et al: Recommended summer sunlight exposure amounts fail to produce sufficient vitamin D status in UK adults of South Asian origin. *Am J Clin Nutr* 94: 1219-1224, 2011
- 5) Holick MF: Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a Debate. *Nat Rev Endocrinol* 7: 73-75, 2011
- 6) Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-281, 2007
- 7) Kitanaka S, Isojima T, Takaki M, et al: Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children. *Endocr J* 59: 1007-1014, 2012

- 8) 北中幸子：ビタミンD欠乏症. 小児内科 45 : 1658-1661, 2013
- 9) Matsuo K, Mukai T, Suzuki S, et al : Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency rickets in Hokkaido, Japan. *Pediatr Int* 51 : 559-562, 2009
- 10) 長谷川実穂：栄養の評価と患者への指導・サポート. 小児内科 44 : 2081-2085, 2012
- 11) Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, et al : Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med* 338 : 653-661, 1998
- 12) Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG, et al : Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science* 242(4886) : 1702-1705, 1988
- 13) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al : Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 1911-1930, 2011

Summary

Vitamin D-related bone diseases in children

Sachiko Kitanaka*

Humans obtain vitamin D either by diet or by sunlight exposure. Vitamin D is converted to its active form after going through two hydroxylation steps. A deficiency of vitamin D action in children or infants results in rickets and hypocalcemia. The main causes of vitamin D related rickets are vitamin D deficiency and congenital diseases of vitamin D dependency. This review summarizes the etiology, diagnosis, and management of these vitamin D-related diseases.

Key words : vitamin D, rickets, vitamin D deficiency, vitamin D dependency

* *Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo*

ミニレビュー

ビタミン D 欠乏症の発症に関する遺伝子多型

東京大学大学院医学系研究科小児医学講座*

北中 幸子

Vitamins (Japan), 89 (2), 72-74 (2015)

Gene polymorphisms associated with vitamin D deficiency

Sachiko Kitanaka

Dept. of Pediatrics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Deficiency of vitamin D due to an insufficient intake of vitamin D and lack of sunshine exposure in childhood leads to diseases caused by vitamin D deficiency such as hypocalcemic seizures, rickets, infantile convulsion, bowlegs, short stature, and developmental motor skills disorder. Recently, the number of patients with vitamin D deficiency has been increased with changes in environmental factors. However, there are many cases of vitamin D deficiency which cannot be explained by the environmental factors alone. We have analyzed the genetic predisposition for the onset of vitamin D deficiency and have found differences in the polymorphisms or haplotypes of *VDR*, *GC*, and *NADSYN1* genes in patients with vitamin D deficiency. Thus, genetic factors may predispose to vitamin D deficiency to some extent. Therefore, it has been thought that further examination is needed for establishment of tailor-made intake of vitamin D in the future.

Key words: rickets, vitamin D deficiency, disease susceptibility gene, gene polymorphism, vitamin D receptor

1. ビタミン D 欠乏症の増加とその背景

ビタミン D は生体に欠かすことができない因子である。小児期にビタミン D が不足すると、血中のカルシウムレベルを維持できなくなり、低カルシウム血症や骨の石灰化障害によりくる病となる。くる病の症状は、O脚や関節部膨大などの骨の変形、低身長、運動発達遅延である。乳児期には、低カルシウム血症による全身性けいれんが発症する¹⁾。近年、世界的にビタミン D 欠乏症が増加している²⁾。その要因として、紫外線

不足、母乳栄養の推進とアレルギーなどでの食事制限による摂取不足という、環境要因がある。我が国でもビタミン D 欠乏症は増加しており、全国的に症例が相次いでいる。わが国では、診断のために必要な血中 25 水酸化ビタミン D 濃度測定が保険適用になっていないこと、乳幼児の食事摂取基準が欧米より低く設定されていること、乳児用のビタミン D 補充剤がなかったことなど、ビタミン D 欠乏に対する認識にはいくつかの課題がある。そのような中、日本小児内分泌学会では、2013 年、「ビタミン D 欠乏性くる病・低カルシウ

*〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院医学系研究科 E-mail : sachi-tky@umin.ac.jp

ム血症の診断の手引き」を作成、発表した³⁾。今後、適切な診断が可能となれば、症例が増加してくる可能性がある。

また一方で、ビタミンD不足と関連する疾患が近年次々と明らかになっている。それには骨粗鬆症をはじめ、大腸癌・乳癌・前立腺癌などの悪性腫瘍、糖尿病や多発性硬化症などの自己免疫疾患、結核などの感染症、精神疾患など多くの疾患がある⁴⁾。そのため、生涯をとおしてビタミンD不足をなくすことが、くる病だけでなく多くの疾患発症の予防、さらには死亡率の低下に寄与すると考えられている⁵⁾。紫外線の害の情報が普及した現在、ビタミンD欠乏は、世界的に、そして全年齢を通して重要な課題であり、ビタミンD欠乏症の発症の機序や予防法がわかれば、多くの疾患の発症予防につながる可能性がある。

2. くる病の遺伝要因と環境要因

我々はこれまでに、遺伝性くる病の原因遺伝子を同定し、多数のくる病の遺伝子解析を行ってきた⁶⁾。国内外から依頼されたくる病症例について検討した結果、かなりの割合が、ビタミンD欠乏性くる病であることを診断してきた。その病歴を詳細に検討してみると、多くの症例では何らかの環境要因を有している一方で、ビタミンD欠乏となる環境要因がはっきりしない症例もあることに気づいた。また、わが国の小児のビタミンD濃度を検討した結果、冬期は約4割の小児でビタミンD欠乏の状態にあったが、そのような中でも、実際にくる病を発症する例は一部のみであった。

成人の骨疾患である骨粗鬆症も環境要因によると考えられていたが、実は骨密度の半分以上は遺伝的要因によって規定されることが明らかにされている。それを規定する遺伝子について、多くの関連解析が行われ、種々の疾患感受性遺伝子が同定されてきた。骨粗鬆症以外にも、環境要因によると考えられていた多くの疾患において、遺伝因子の関与が明らかとなってきている。上記のように、ビタミンD欠乏症には、臨床的に環境要因だけでは説明できないところがあることから、ビタミンD欠乏症にも遺伝的要因が関与する可能性がある。

3. ビタミンD欠乏症の疾患感受性遺伝子

血中ビタミンD濃度 25(OH)Dについては、双生児研究から、遺伝的要因が50~70%あると言われている⁷⁾。関連する遺伝子については、従来からの候補遺伝子解析や、近年の大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS)から、ビタミンD受容体、ビタミンD結合タンパク、

ビタミンD代謝酵素など多くの関連遺伝子が同定されてきた⁸⁾⁹⁾。しかし、ビタミンD欠乏症については、今まであまり遺伝的要因の研究はなされていなかった。我々は、わが国のビタミンD欠乏症の症例を集積し、疾患群とコントロール群において、ビタミンD関連遺伝子のSNP解析を行った。その結果、ビタミンD受容体(VDR)、ビタミンD結合タンパク(GC)、NAD合成酵素(NADSYN1)の多型に有意差が認められた¹⁰⁾。ビタミンD受容体については、有意差のあった多型が隣接しており、ハプロタイプ解析を行った。その結果、4つの多型のハプロタイプを用いると、BACSには、オッズ比5.6(95%信頼限界1.92-16.40)のリスクがあることがわかった。さらに、これらの多型の有無と臨床症状の関連性を検討した。発症年齢、環境要因の数、血中カルシウム濃度、血中25(OH)D濃度、血中1,25-dihydroxyvitamin D濃度について検討を行ったが、いずれも有意差は認められなかった。

ビタミンD受容体に検出された多型はマイナーアレルであり、これまで骨粗鬆症やビタミンD不足関連疾患との関連が判明している。その多型をもつと、VDR機能や発現に影響するという報告もあり、ビタミンD濃度が低下する際に強い影響がでる可能性がある。一方、ビタミンD結合タンパクとNAD合成酵素は、血中ビタミンD濃度と関連することがわかっている多型である。これらの結果から、ビタミンD欠乏症の発症には、ビタミンD結合タンパクとNAD合成酵素による血中ビタミンD濃度の低下に加え、ビタミンD受容体の多型によって、欠乏によるビタミンD作用の影響を受けやすい体質を生じていることが推察された。

4. ビタミンDのテラーメイド摂取について

ビタミンDを摂取した場合に、それがどの程度25(OH)D濃度に反映されるかは、GC遺伝子多型によって左右される可能性がある¹¹⁾。また、ビタミンD摂取によってもたらされる生体への影響の研究では、VDR多型が骨密度へ影響するというものや、結核治療へ影響するという報告もある¹²⁾¹³⁾。我々の研究や同様の研究によって、ビタミンD欠乏症を発症しやすい遺伝的要因がわかれば、遺伝的要因を持つものに対して、より積極的なビタミンD摂取やサプリメント補充をすれば、くる病などの疾患予防になるかもしれない¹⁴⁾。ビタミンDを不活化する代謝酵素CYP24A1の異常症で、通常量のビタミンD摂取によって、ビタミンD過剰の症状が出てしまう疾患が近年報告された¹⁵⁾。今後は、そのようなリスクを避けると同時に、必要な小児には適切な量のビタミンDを補充するために遺伝的背景を

みることが、生涯にわたる様々な疾患予防につながる
と考えられる。今後、人種ごとの大規模な検討が必要
であろう。

文 献

- 1) 北中幸子 (2013) ビタミン D 欠乏症. 小児内科 45, 1658-1661
- 2) Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(3), 266-281
- 3) 小児内分泌学会ビタミン D 診療ガイドライン策定委員会
ビタミン D 欠乏性くる病・低カルシウム血症の診断の手引き. 日本小児内分泌学会 HP <http://jspe.umin.jp/medical/files/vitaminD.pdf>
- 4) Holick MF (2011) Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 7(2), 73-75
- 5) Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot L, et al. (2014) Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 348, g3656
- 6) Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, Sato T, Okumura K, Nogami M, et al. (1998) Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med* 338(10), 653-661
- 7) Karohl C, Su S, Kumari M, Tangpricha V, Veledar E, Vaccarino V, et al. (2010) Heritability and seasonal variability of vitamin D concentrations in male twins. *Am J Clin Nutr* 92(6), 1393-1398
- 8) Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, et al. (2010) Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 19(13), 2739-2745
- 9) Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. (2010) Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 376(9736), 180-188
- 10) Kitanaka S, Isojima T, Takaki M, Numakura C, Hayasaka K, Igarashi T (2012) Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children. *Endocr J* 59(11), 1007-1014
- 11) Nimitphong H, Saetung S, Chanprasertyotin S, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B (2013) Changes in circulating 25-hydroxyvitamin D according to vitamin D binding protein genotypes after vitamin D₃ or D₂ supplementation. *Nutr J* 12, 39
- 12) Michaëlsson K, Wolk A, Jacobsen A, Kindmark A, Grundberg E, Stiger F, et al. (2006) The positive effect of dietary vitamin D intake on bone mineral density in men is modulated by the polyadenosine repeat polymorphism of the vitamin D receptor. *Bone* 39(6), 1343-1351
- 13) Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, et al. (2011) High-dose vitamin D₃ during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 377(9761), 242-250
- 14) Baroncelli GI, Bereket A, El Kholy M, Audi L, Cesur Y, Ozkan B, et al. (2008) Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5), 1743-1750
- 15) Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irvin A, Goos C, John U, et al. (2011) Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 365(5), 410-421