

4 病態生理からみた診断のための臨床検査

血液検査では、骨芽細胞の骨形成活性が亢進するため、アルカリホスファターゼ値の上昇がみられる。血中カルシウムが低下するのが基本であり、乳児では低値をとることが多いが、1歳以降の幼児では正常範囲となることがある。これは、カルシウムを上げるために副甲状腺ホルモンが上昇することによるもので、そのため血中リン値が低値となる。つまり、アルカリホスファターゼ値が高値で、血中のカルシウムあるいはリンのいずれかが低値の場合、ビタミンD欠乏症が考えられる。血中PTHは高値となる。

骨のX線所見では、手首や膝の長幹骨骨端部に、杯状変形 (cupping)、けば立ち (fraying)、骨端部の拡大 (flaring) などのくる病に特徴的な所見がみられる (図)。ただし、乳児では骨所見が明らかでないこともある。

くる病の病型診断においては、血中ビタミンD代謝物質測定が必要である (表2)。ビタミンD欠乏症では、25(OH)Dの測定が必須である (現在保険適用外)。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) より低い³⁾。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。一方、保険適用がある活性型の1,25(OH)₂Dは、ビタミンD欠乏では低値から高値までさまざまな値をとる。とくに、1,25(OH)₂Dが高値の場合は、ビタミンD依存性くる病2型と鑑別が紛らわしいことがあり、誤って診断をしないように専門的知識を要す

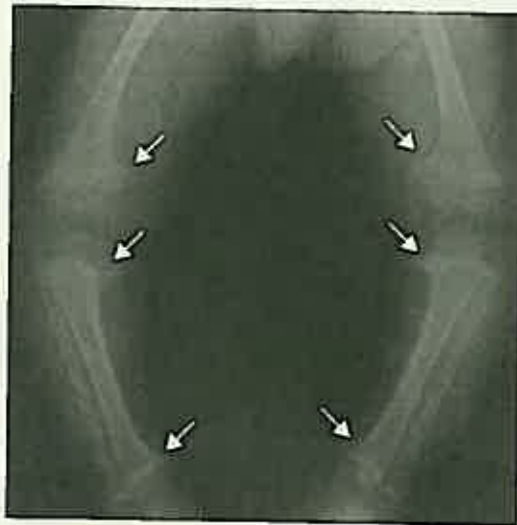


図 ビタミンD欠乏性くる病の下肢骨X線写真 (2歳, 男児)

長管骨骨端部に、杯状変形 (cupping)、けば立ち (fraying)、骨端部の拡大 (flaring) のくる病に特徴的な所見がみられる。

る。ビタミンD依存性くる病1型・2型はほとんどが単一の原因遺伝子であるため、遺伝子診断も有用である。ビタミンD欠乏症では、低リン血症・正カルシウム血症となる例も多く、その場合は遺伝性の低リン血症性くる病と鑑別する。その際には、PTH値や、保険適用外の血清FGF23 (fibroblast growth factor 23) の測定が有用である。ビタミンD欠乏症ではPTHは高値をとり、FGF23は高値にならない。そのほかに、症状・検査所見によっては、低ホスファターゼ症、骨幹端異形成症、Blount病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、乳児一過性高ALP血症を鑑別する。

表2 くる病の病型と検査所見

病型	原因遺伝子	血中カルシウム	血中リン	ALP	25 OH-D	1,25 OH ₂ D	PTH	血中リン	FGF23
ビタミンD欠乏症		↓, N	N, ↓	↑	↓	↓, N, ↑	↑	N, ↓	N
ビタミンD依存性くる病1型	CYP27B1	↓	N, ↓	↑	N, ↑	↓	↑	N, ↓	
ビタミンD依存性くる病2型	VDR	↓	N, ↓	↑	N, ↑	↑	↑	N, ↓	
低リン血症性くる病	PHEXなど	N	↓	↑	N	N, ↓	N	↑	↑, N

N: 正常, ↓: 低値, ↑: 高値

表3 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

1. ビタミンD欠乏性くる病	
a)	血清25水酸化ビタミンD [25(OH)D] 低値
b)	単純X線像：くる病変化
c)	臨床症状、身体徴候：内反膝（O脚）・外反膝（X脚）などの下肢変形、跛行、脊柱の彎曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、横隔膜附着部肋骨の陥凹、関節腫脹、病的骨折、成長障害のうち少なくとも一つ
d)	低リン血症、または低カルシウム血症
e)	高アルカリホスファターゼ（ALP）血症
f)	血中副甲状腺ホルモン（PTH）高値
上記のすべての項目を満たすときは、診断確定例とする。	
a)	に加えて、b), e), f) のすべてがあればビタミンD欠乏性くる病がもっとも疑わしいが、低リン血症性くる病、骨髄端異形成症などにビタミンD欠乏が共存する場合（comorbidity）もありえる。したがって、これらの疾患を除外することにより、ビタミンD欠乏性くる病と確定診断してよい。
a)	があってもb) が明らかでない場合、ほかの項目をすべて満たしても、ビタミンD欠乏性くる病疑いとして、治療を行うかどうか慎重に判断する。
2. ビタミンD欠乏性低カルシウム血症	
a)	血清25水酸化ビタミンD [25(OH)D] 低値
b)	臨床症状：けいれん、テタニー、易刺激性、Trousseau 徴候、Chvostek 徴候
c)	身体徴候：内反膝（O脚）・外反膝（X脚）などの下肢変形、脊柱の彎曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹、病的骨折、成長障害のうち少なくとも一つ
d)	単純X線像：くる病変化
e)	低カルシウム血症：血清カルシウム補正值 8.4 mg/dL 未満、イオン化カルシウム 1.05 mmol/L 未満
f)	高アルカリホスファターゼ（ALP）血症
g)	血中副甲状腺ホルモン（PTH）高値
すべての項目を満たすときは、診断確定例とする。	
d)	に記載したくる病様変化を伴わない場合、偽性副甲状腺機能低下症が鑑別すべき疾患として重要である。偽性副甲状腺機能低下症では、一般的に血清25水酸化ビタミンD [25(OH)D] は低値を示さないが、ビタミンD欠乏が共存しているときには低値となりうる。偽性副甲状腺機能低下症では血清リンは通常高値であるが、ビタミンD欠乏性低カルシウム血症でも、血清リンが高値のときがある。実際には、活性化ビタミンD製剤の投与を行って、血清カルシウム値を補正する治療を行った後に、診断の再判定が必要となることもある。
<血清25(OH)D値基準>	
	20 ng/mL (50 nmol/L) 以下
	15 ng/mL (37.5 nmol/L) 以下であればより確実

(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, 2013)

診断については、最近、『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』が作成されたので、参照されたい（表3）。

5 治療目標とその手順、および症状・検査所見からみた効果判定指標

治療はビタミンDの内服を行う。本来ビタミンD欠乏症の治療は、天然のビタミンDの補充でよいが、日本で現在処方できる乳児用のビタミンD

製剤は、活性型ビタミンD製剤しかない。そのため、過量にならないよう注意して調節する必要がある。ビタミンD製剤は、基本的に生理量を補充する。0.05~0.1 μg/kg/日を目安にするが、初期は多めに必要とすることもある。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、血中カルシウムが改善し、血清ALP・PTHが低下し、骨X線所見はおむね半年程度で改善する。

この治療とともに、生活環境について指導する。ビタミンD欠乏症の原因を特定するために、栄養法（母乳、ミルク）、食事内容や制限、外出や日光浴、日焼け止めの使用、そのほかの基礎疾患についての検索をし、その対策を同時に行う。適切に生活環境が改善されていれば、骨所見改善後に、ビタミンD製剤を中止する。

6 よくある合併症の病態生理とその診断・治療・予防

適切に生活環境が改善されれば、くる病の予後は良好である。とくに乳児期発症の場合は、母乳以外の栄養が増えることによりビタミンD摂取量が増加し、外出の機会が増えることから、治療を終了できることが多い。なかには、くる病に気づかれずに自然に改善している例もある。一方、アレルギーなどの理由で食事制限が継続される場合や、抗けいれん薬に伴う場合などは、治療が長期に必要なこともある。そのような場合は、ビタミンD過量による腎石灰化に注意が必要である。尿中Ca/Crが0.3未満になるように投与量を調節したり、腎エコーを定期的に行う。

くる病が改善した後のフォローについては、まだ統一した見解はない。近年、ビタミンD不足と、さまざまな疾患との関連があることがいわれている³⁾。1型糖尿病や多発性硬化症、大腸癌などはある程度関連性が確立されている。現在は小児期のビタミンD欠乏症がどの程度発症に関係するのかわかではなく、今後長期的フォローによる検討が必要と考える。

ビタミンD欠乏症は、予防が可能な疾患である。欧米においては、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⁴⁾。ところが、日本では、乳児用の天然ビタミンD製剤がないことは問題である。現在わが国でできることは、母乳栄養児や食事制限をしている小児では、食事(魚、卵、きのこ類など)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(季節、緯度などにより異なるが、関東地方で夏季1日10~15分程度、冬季1時間以上など)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である。

また、成人のビタミンD不足も多く、母親のビタミンD不足による児への影響も考えられるため、親を含めた指導が必要な場合もある。妊婦のビタミンD不足も多く、妊娠中からビタミンD不足に対する知識をもつことも必要である。また、ビタミンD欠乏症には、環境因子だけでなく、遺伝因子も関与している可能性が示唆されている⁵⁾。同胞に発症する場合もある。一方、ビタミンDの投与によって高カルシウム血症になる病態も知られており、補充する場合は過剰摂取にも注意が必要である⁶⁾。

文献

- 1) Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-81, 2007
- 2) Holick MF, et al: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1911-1930, 2011
- 3) Holick MF: Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 7: 73-5, 2011
- 4) Wagner CL, et al: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 122: 1142-52, 2008
- 5) Kitanaka S, et al: Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children. *Endocr J* 59: 1007-1014, 2012
- 6) Schlingmann KP, et al: Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 365: 410-21, 2011

(関連ウェブサイト)

- ・日本小児内分泌学会: 学会ガイドライン 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
http://jspe.umin.jp/medical/files/_vitaminD.pdf

* * *



小児におけるビタミン D 代謝と骨

北中 幸子*

要旨 ビタミン D は、食事からの摂取と、皮膚における紫外線による合成により供給される。このビタミン D は、生体内で 2 段階の水酸化過程により活性型ビタミン D となり、カルシウム恒常性維持などの作用を呈する。ビタミン D の作用が不足することにより、くる病や低カルシウム血症を起こす。代表的な疾患として、最近増加しているビタミン D 欠乏症と、先天性のビタミン D 依存症がある。ビタミン D 欠乏症増加の背景や、これらのビタミン D 作用不足による疾患の概要、診断、治療について述べる。

〈Key point〉

はじめに

ビタミン D は小児の正常な骨代謝・骨成長に重要な要素である。ビタミン D 作用が不足すると、小児ではくる病や低カルシウム血症を起こす。本稿では、ビタミン D の代謝・作用と、ビタミン D 作用不足による疾患について述べる。

I. ビタミン D の作用

1. ビタミン D の供給源と代謝

ビタミン D の供給源は、食事からの摂取と、皮膚における紫外線による合成とがある (図)。食事から摂取するビタミン D には、おもに植物由来のビタミン D₂ と、動物由来のビタミン D₃ がある。ビタミン D が含まれる天然の食品の種類は限られており、もっとも豊富に含まれるのは魚であり、ほかにはキノコ類や卵黄などがある。一方、カルシウムが豊富なため骨に良いというイメージがある牛乳・乳製品。母乳は、ビタミン D の含有量は非常に少ない。

皮膚における合成

皮膚における合成は、紫外線 UV-B と熱 (体温) によって、コレステロール

ビタミン D の供給源
食事からの摂取

Key words: ビタミン D, くる病, ビタミン D 欠乏症, ビタミン D 依存症

* 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

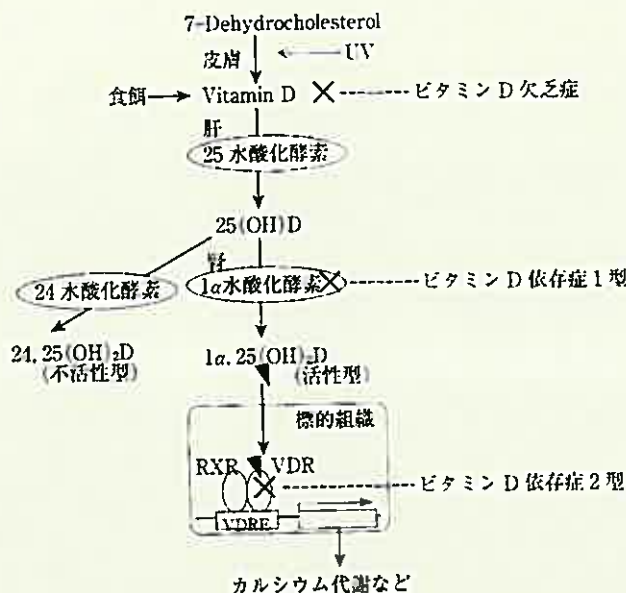


図 ビタミンDの代謝・作用と、その異常によるくる病
 RXR: レチノイドX受容体, VDR: ビタミンD受容体
 VDRE: ビタミンD応答配列

紫外線

前駆体の7-デヒドロコレステロールから行われる(図)。紫外線によるビタミンDの産生量には、紫外線量と時間、皮膚色が関連する。紫外線量としては、衣服をつけた状態でも、皮膚が少し赤くなる量(1MED: minimal erythemal dose)の数分の1程度で、1日に必要なビタミンDが産生される^{1),2)}。したがって、夏の時期は短時間でも十分量が産生できるのに対し、冬の時期は、紫外線量がかなり減り、日本と近い緯度の通常の生活では、十分なビタミンDは合成できないといわれる³⁾。皮膚色については、一般的に色が濃いほうが、ビタミンD産生量が少ない⁴⁾。つまり、皮膚色が濃い人種が緯度の高い地域に移住すると、ビタミンD産生が不足しやすい。

生体内活性化

これら摂取あるいは産生されたビタミンDは、そのまま作用するのではなく、生体内で2段階の水酸化過程により活性化される(図)。ビタミンDは、血中のビタミンD結合蛋白(vitamin D-binding protein: DBP)などの輸送蛋白により輸送され、まず肝臓で25水酸化酵素により25水酸化ビタミンD[25(OH)D]となる。25(OH)DはDBPにより腎臓に運ばれ、近位尿管細胞にあるメガリンによって、細胞内に取り込まれる。取り込まれた近位尿管細胞内のミトコンドリアで、1α水酸化酵素により活性型ビタミンD[1α,25(OH)2D]となる。おもにこの活性型ビタミンDが、標的組織において作用する。一方、

活性型ビタミンDが不要な場合は、腎で24水酸化酵素により24,25(OH)₂Dに不活化される。

2. ビタミンDの作用

ビタミンD受容体

活性型ビタミンDは、標的組織のビタミンD受容体(VDR)に結合して、作用を発揮する。ビタミンDのおもな作用はカルシウム代謝調節作用であり、標的組織として腸管・腎・骨・副甲状腺などがある。それ以外にも、ビタミンDには、免疫調節作用、細胞分化増殖作用、抗がん作用、神経系、循環器系、呼吸器系における作用が知られており、VDRの発現は、免疫系をはじめとしたこれらさまざまな臓器に存在する⁵。

カルシウム代謝における作用

活性型ビタミンDのカルシウム代謝における作用は、腸管からのカルシウム吸収を促進し、副甲状腺ホルモン(PTH)とともに腎遠位尿細管からのカルシウム再吸収を促進することによって、血中カルシウム濃度を上昇させる。この作用発現は、腎でのカルシウムチャネルであるTRPV5やTRPV6などを介して行われる。一方、活性型ビタミンDの骨への作用は、骨芽細胞にはVDRが発現し、活性型ビタミンDは骨芽細胞の分化や基質産生を促進することがわかっている。しかし、これがビタミンDの直接作用かカルシウムなどを介したものはまだ確立されておらず、骨への作用の詳細なメカニズムはまだ不明である。また、副甲状腺に対しては、PTH遺伝子発現の抑制作用、副甲状腺細胞の増殖抑制作用が知られている。

骨への作用

II. ビタミンD作用不足による疾患

1. ビタミンD欠乏症

ビタミンD作用不足

ビタミンDの作用が欠乏すると、血中カルシウム濃度を維持することができず低カルシウム血症となる。さらに低カルシウムによる二次性の副甲状腺機能亢進が加わることにより、血中リン濃度の低下とあいまって、骨の石灰化が障害され、くる病となる。くる病は大きく分けて、ビタミンD作用の欠乏により低カルシウム血症を主体とする場合と、リン排泄増加により低リン血症を主体とする場合がある。ビタミンD作用の欠乏によるものには、ビタミンDの不足によるビタミンD欠乏症と、ビタミンD代謝・作用過程の先天的異常によるビタミンD依存症があり、その他に胆汁うっ滞や消化管疾患によるビタミンD吸収障害、腎不全に伴う活性化障害、抗痙攣薬によるものなど、二次性のものがある。このなかで近年もっとも多いのが、ビタミンD欠乏症である⁶。

くる病

ビタミンD欠乏症

ビタミンD欠乏症は、世界的に増加しており、わが国でもかなりみられている^{6)~8)}。この背景には、小児全体のビタミンD不足があり、日本人小児でも、冬

期はかなりの割合がビタミンD不足状態である。

1) 紫外線量の不足

紫外線不足

ビタミンD欠乏症が近年増加してきた要因は複数あるが、おそらく、もっとも影響しているのは、紫外線に当たることが減ったからではないかと考えられる。昔、くる病が多くみられたころは、乳児に日光浴がすすめられた。ところが、欧米の白色人種で、紫外線による皮膚がんとの関連が明らかになってから、紫外線対策が盛んにとられるようになった。皮膚老化、いわゆるしみやしわ予防のため、若年女性はとくに紫外線対策に気をつけているため、母親世代にビタミンD不足が多い。白色人種では、小児期の紫外線曝露も皮膚がんに関与するというデータがあることから、乳児にまで紫外線対策の活動が広まっている。しかし、ビタミンDが合成されるためには、ある程度の日光浴が必要であり、紫外線曝露を過度に避けるあまりに日光をまったく浴びないと、ビタミンD欠乏となる。このことは、ビタミンD欠乏症が、北海道など緯度の高い地域や、外出を制限している乳幼児に多いことから明らかである⁹⁾。

2) 食事制限・偏食

摂取不足

もう一つの要因は、食事制限や食事の偏りである。そのなかでもっとも多いのは、食事アレルギーやアトピー性皮膚炎がある幼児で、卵や動物性タンパク質を制限している場合である。ビタミンDは魚、卵黄、キノコ類などに多く含まれている。アレルギーを心配して親が勝手に食事制限をしていたり、制限を行う際に適切な代替食品の指導が行われていなかったりする場合に、ビタミンD欠乏症が起こる¹⁰⁾。そのほかにも菜食主義や偏食によって起こる場合がある。

母乳栄養

さらに、母乳栄養で育てられる児が増えたことも、関連していると考えられる。母乳は、免疫など乳児にとって好ましいことが多いが、人工乳に比較して格段にビタミンD含有量が少ない。これまでビタミンD欠乏症を発症した児は、ほとんどすべて母乳栄養児である。症状がなくても、多くの母乳栄養児はビタミンD不足状態にあり、紫外線や食品による供給が十分でなければ、ビタミンD欠乏になりやすい。

3) 発症様式

ビタミンD欠乏症は、その発症様式が年齢により異なり、おもに幼児期以降はくる病として発症するビタミンD欠乏性くる病、おもに乳児期は低カルシウム血症の症状で発症するビタミンD欠乏性低カルシウム血症となる。

2. ビタミンD依存症

ビタミンD依存症1型

遺伝性くる病のうち、ビタミンD依存症1型（ビタミンD依存性くる病1型、

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、横隔膜付着部の肋骨の陥凹(Harrison溝)、頭蓋骨が柔うかくへこむ(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・齲歯・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、頻度的にもビタミン 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、それと関連する疾患(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 solar radiation: 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 1 α -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 補充製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、生涯をととしてビタミン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た。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、BATS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 1alpha-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, Jacobsson 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 D(3) 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, Irwin A, Goos C, John U, et al. (2011) Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 365(5), 410-421