

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

総括研究報告書

小児ビタミン D 欠乏症の実態把握と発症率の推定に関する研究

研究代表者 氏名 大藪 恵一

所属施設 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 役職 教授

研究要旨：全国調査によって、本邦の 15 歳未満の小児人口 10 万人当たりのビタミン D 欠乏症の年間推定発症率は 1.13 人と算出された。食事摂取不足と日光照射不足が誘因であった。中学 1 年生 492 人（男子 247、女子 245）に対し、血清 25OHD を RIA 法より測定した。その結果、全体で 21.5 ± 3.3 ng/ml。血清 25OHD 濃度 20 ng/ml 以下のビタミン D 欠乏は、全体では 185 人（37.6%）、15ng/ml 以下は、全体では 11 人（2.2%）であった。今後、ビタミン D 欠乏症の発症予防対策が必要である。

A．研究目的

ビタミン D は健全な骨発育に必要な栄養素であり、その欠乏はくる病あるいは低カルシウム血症をもたらす。近年、世界的にビタミン D 欠乏が増加していることが報告されている。乳幼児のビタミン D 欠乏の誘因としては、ビタミン D 経口摂取の減少と紫外線照射減少であるが、日本全体におけるビタミン D 欠乏症の発症率やそのリスク因子に関する検討はない。そこで、本研究では平成 28 年度に 2 つの方法によりビタミン D 欠乏の頻度とそのリスク因子を調査する。調査 1: 何らかの症状を伴い外来受診した患者におけるビタミン D 欠乏症患者の全国におけるアンケート調査(100 例以上の患者数の把握)。調査 2: 乳児検診や肥満検診などにおける、25 水酸化ビタミン D 値低下例の頻度調査（1500 例以上の対象者）。ビタミン D 欠乏の誘因となる環境因子（栄養、外出時間、周産期情報、サプリメントの使用の有無等）についても調査を行う。目的を達成するため、本研究班は、地域的な偏りのない、全国にわたる研究分担者から構成されており、疫学の専門家も含まれるような分担研究者とした。本研究により本邦におけるビタミン D 欠乏の頻度およびリスクとなる環境要因が明確になると期待でき、また、地域や生活習慣上の特性も明らかにできる。研究結果をガイドライン等に反映させるため関係学会の理事が複数参加している。

B．研究方法

1. ビタミン D 欠乏症のアンケートによる全国調査

申請者らは以前、小児内分泌医を中心とするビタミン D 欠乏症研究会を組織し、医療機関を対象に 5 年間(2003 年～2007 年)のビタミン D 欠乏症の診療経験についてのアンケート調査を行った。その結果、母乳栄養児における離乳の遅れや日光照射不足、アレルギーによる食事制限などがリスクとなっていることが推察されたが、アンケート回収率は充分ではなく、また、当時は明確な診断指針がなかったために、診断根拠も施設ごとに異なっていた。そこで、この調査結果に基づいて、ビタミン D 欠乏性くる病・低カルシウム血症の診断ガイドラインを策定し、2013 年から小児内分泌学会ホームページで公開した。

この成果をふまえ、当該申請課題においては、日本小児内分泌学会と緊密に連携し、学会主導のもとで全評議員を対象とする全国アンケート調査を行い、診断ガイドラインに基づいて診断されたビタミン D 欠乏性くる病・低カルシウム血症の症例データを収集する。また、これらの児について、臨床検査デー

タ、居住地域（日照射量に影響する緯度・高度に関連して）、屋外活動時間、サンスクリーンの使用の有無、母乳栄養の割合、離乳開始・終了時期、除去食の有無（卵黄や乳製品の摂取）、ビタミンDやカルシウムサプリメント使用の有無、出生体重、出生週数、児を妊娠時の母体合併症の有無などについても情報を収集する。前回の調査では、ビタミンD欠乏症500例以上把握されたが、二次調査で臨床データが得られたのは40例程度であった。本研究では100例以上の臨床データの解析を目標とする。また、発症頻度の推定するため、以前に難治性疾患克服事業において施行した低リン血症性くる病の調査と同様、病院規模別の一定の抽出条件を使用する。

また、地域の特性を考慮して検討するために、北海道（棚橋）、東北（藤原）、関東（長谷川、清水）、新潟・北陸（長崎）、東海（水野）、近畿（依藤、窪田、道上）、中国・四国（塚原）、九州（井原）と、各分担者が担当する。また、新生児期の因子の解析を楠田、成人期との関わりを福本が担当する。

・ 血中25OHD濃度を指標としたビタミンD充足率のコホート研究

協力施設において、乳児健診受診者・定期受診で疾患のコントロールがついており健康状態に問題のない小児・小中学生を対象とした肥満検診受診者（ビタミンD欠乏はインスリン抵抗性に関わる可能性もあることから、肥満度と25OHDの関係について調査されている）を対象としたコホート調査を行う。対象者に対して文書による説明を行い、同意を得た場合のみ調査を行う。日本人小児のビタミンD不足の実態調査研究については、すでに、東京大学医学部倫理委員会で承認済みである。肥満検診者に対しては、獨協医大の倫理委員会で承認済みである。協力施設を追加する場合は、倫理委員会の承認を得て行う。生活様式・食事状況・乳児期の栄養法・妊娠中の状況に関するアンケート用紙に保護者からの回答を得る。2mlの追加採血を行い、血中25OHD、Ca、P、ALP、iPTHを検査会社に委託して測定する。血中25OHD濃度と食事や外出、日焼け止め使用などの生活習慣との関連を解析し、関連する因子を抽出する。

研究計画の調整および得られた成果のガイドライン等への反映は、以下の学会理事を中心に行う。

日本小児科学会理事：清水、大園 日本小児内分泌学会理事：依藤、大園

日本新生児成育学会理事：楠田 日本骨代謝学会理事：福本、大園 日本内分泌学会理事：大園

（倫理面への配慮）

本研究に関して、大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会の承認を得た。フォローしている対象者からインフォームドコンセントを得た。また、診療科のホームページ上で研究内容を公開し、フォローされていない研究対象者が参加することを拒否できるようにした。その他の倫理委員会の承認も受けている。

「日本人の小児、新生児、妊婦のビタミンD状況の調査」東京大学医学部倫理委員会で承認済み（3183号）

「Adiposity reboundと肥満・代謝異常に関する縦断的な出生コホート研究 乳児肥満、幼児肥満の将来の肥満、代謝異常の影響について」独協医科大学医学部倫理委員会で承認済み（23020号）。

C．研究結果

小児ビタミンD欠乏症の実態把握と発症率の推定のために、病院を対象としたアンケート調査、患者レジストリの構築、肥満ないし健常の小児のコホート調査の3本の柱からなる研究を行った。アンケート調査では、2016年までの3年間におけるビタミンD欠乏症の診療患者数を把握した。方法は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に従い、病院要覧を元に、全国の病院の小児科2677から、病床別に、855病院を無作為に抽出した。回答は458病院から得られ、把握され

たビタミンD欠乏症患者数は合計250人であった。小児人口10万人当たりの年間発症率は1.13人(95%信頼区間:0.89~1.37)と算出された。計画を達成したので、論文報告を行う。

データ集積管理システムREDCapを用いて、ビタミンD欠乏症患者レジストリデータベースを構築した。代表および分担研究者により、77例が登録された。血清25水酸化ビタミンD(25OHD)は測定された65例中、62例が20ng/ml以下、中間値11ng/mlであった。さらに、症例を増加させて、100例となったので、同様な解析を行う。

中学1年生492人(男子247、女子245)に対し、5~7月に採血を実施し、血清25OHDをRIA法より測定した(単位ng/ml)。その結果、全体で 21.5 ± 3.3 (14~31)、男子で 22.2 ± 3.3 (15~31)、女子で 20.9 ± 3.1 (14~29)であった。血清25OHD濃度20ng/ml以下は、全体では185人(37.6%)、15ng/ml以下は、全体では11人(2.2%)であった。今後、FGF23など他の検査データとの関連性を検討する。

健常幼児34人(平均年齢4.7歳)の検討では、平均25OHD濃度は24.8ng/mlであった。25OHDの値が20ng/ml未満の児は4人(12%)、15ng/ml未満は1人(3%)であった。関東地方で5年前に行った研究では、20ng/ml未満の小児が、夏期6%であり、ビタミンD不足率が増加している可能性がある。今後、さらに検討症例が増える見込みである。

ビタミンD欠乏状態の、第一指標は血清25OHDの低値であるが、病院対象の調査からのビタミンD欠乏症推定発症率と、コホート研究からの推定率は大きく異なる。理由として、25OHD濃度のカットオフポイントの問題、症状出現のリスク因子の存在、身長増加速度の低下や骨吸収の増加など気づかれにくい症状を見逃している可能性などが考えられる。これらを明らかにし、「妊産婦及び乳幼児の栄養管理の支援のあり方に関する研究」班と連携して、ビタミンD欠乏の予防に積極的に取り組む。

D．考察

2016年は、ビタミンD欠乏症の診療に大きな影響を与える出来事が複数あった。内分泌領域のトップジャーナルであるJournal Clinical Endocrinology and Metabolismに、栄養性くる病の管理に関するコンセンサスが公表された(代表および分担研究者は共著者となっている)。8月にはビタミンD欠乏症の第一指標である25OHDの測定が保険収載された。我が国におけるビタミンD欠乏・不足判定の指針が発表された(代表および分担研究者は共著者となっている)。これらにより、臨床現場での25OHDの測定数が顕著に増加し、それに基づく診断治療に関する診療の質の向上が期待される。本班研究の成果が診療に役立つ素地が整ったと考えられる。世界的にみて、ビタミンD欠乏は治療から予防に対策がシフトしている。「妊産婦及び乳幼児の栄養管理の支援のあり方に関する研究」(研究代表者:楠田 聡、本研究の分担研究者)が平成28年度から開始されており、本研究班との連携により、「授乳・離乳の支援ガイド」の見直しを行って、ビタミンD欠乏の予防が行える可能性がある。

E．結論

病院を対象とした調査および小児肥満検診対象者による血清25OHD測定では、ビタミンD欠乏症発症者およびビタミンD欠乏は稀ではなく、今後、ビタミンD欠乏症の発症予防対策が必要である。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1. 論文発表

)Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets.

Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal

M.Z, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio Linda A, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W.
J Clin Endocrinol Metab, 85 (2): 83-106, 2016.

) Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion].

Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T.

J Bone Miner Metab. 2016 Nov 23. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

大園恵一 第11回 しまなみ骨・関節フォーラム：16.06.30, 愛媛（招待講演）
）石灰化障害を伴う疾患の病態と治療

大園恵一 第34回 小児代謝性骨疾患研究会：16.12.3, 大阪（特別講演）
）ビタミンD欠乏性くる病における25水酸化ビタミンD測定的重要性

大園恵一第13回 栃木骨粗鬆症集談会：17.1.26, 宇都宮（特別講演）
）骨石灰化と骨脆弱性に関する骨疾患

3. その他

) 骨系統疾患で診療GL、創薬を後押し
日刊薬業, 第14440号, 06.01.2016.

大園 恵一

) 増えている小児のくる病
ラジオNIKKEI「医学講座」, 08.09.2016.

) 我が国の内分泌代謝領域における指定難病の現状と今後（座談会）
柳瀬敏彦, 大園恵一, 島津章
最新医学, 71(10):7-15, 2016.

) 未診断疾患イニシアチブ (IRUD)
大阪小児科医会 会報, 180:57-58, 2017.

) 骨ミネラル代謝研究・臨床における国内外の動向（座談会）
田中栄, 宗圓聡, 大園恵一, 福本誠二
THE BONE Vol.30 No.4 メディカルビュー社, 2016.冬

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし