

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）

小児ビタミン D 欠乏症の実態把握と発症率の推定

分担研究報告書

タイトル 全国の日本人小児の血中ビタミン D 濃度の現状

研究分担者 氏名 北中幸子

所属施設 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座 役職 准教授

研究要旨：我々は2012年に、関東在住の小児を対象に小児のビタミンD濃度を検討し、冬期では約4割がビタミンD不足であることを学会報告した。今回、東北から九州の6施設に協力を得て同様の検討を行った。疾患コントロールのついた定期受診者や健常ボランティアを対象に、夏期・冬期に分け、血中25OHDなどの検査を行い、生活習慣に関するアンケートを行った。対象は夏期43人、冬期89人の計132人で、平均年齢はそれぞれ5.6歳（1か月～14歳11か月）、6.0歳（1か月～15歳8か月）であった。25OHDは夏期 24.7 ± 5.8 ng/ml (Mean \pm SD)、冬期 22.4 ± 5.3 ng/mlで有意差はなかったが、ビタミンD不足の基準とされる20 ng/ml未満の割合は、夏期14%、冬期25%であった。生活習慣と25OHDとの相関はほとんどみられなかった。1歳以下の乳児のうち25OHD < 20 ng/mlは夏期17%に対し冬期は57%あり、冬期では乳児の方がそれ以外より25OHDが低かった（ $P=0.0035$ ）。冬期のみ関東以北とそれより南の地域に分けて25OHDを検討したが、有意に北の方が低かった（ $P=0.025$ ）。ビタミンD欠乏症を示唆する異常値を呈する児はいなかった。以上の結果、現在の日本人小児は、冬期には25%、夏期には17%がビタミンD不足であった。また南に比し北の地域では低値のものが多かった。特に冬期に乳児では57%がビタミンD不足であり、今後充足にむけた対策が必要である。

A. 研究目的

ビタミンDは、食物で摂取あるいは紫外線により皮膚で合成され、生体内のカルシウム恒常性維持に必須の栄養素である。ビタミンD欠乏による小児のくる病が世界的に増加していることが注目されており、国内でも10年ほど前から報告が相次いでいる。我々は、レセプト調査により、ビタミンD欠乏症が日本で2009年から2014年までに3倍に増加していることを見出した(Itoh M et al. Global Pediatr Health in press)。一方、一般人口においては、海外で20～80%がビタミンD不足であるという報告が出されている。乳幼児にビタミンD不足が多いことから、欧米では乳児にビタミンD補充が推奨されている。ところが日本では実態調査が少ない。成人では47～75%が不足しているといわれるが、小児の報告はほとんどない。ビタミンD不足の増加のリスク因子として、紫外線不足、アレルギー等による食事制限、母乳栄養がある。日本でも乳児用のビタミンDサプリメントが発売されたところであり、補充が可能となった。そのため、日本人小児のビタミンD不足の実態把握と対策が急務である。

我々は2012年に、関東在住の小児を対象に小児のビタミンD濃度を検討し、冬期では約4割がビタミンD不足であることを学会報告した。本研究では、さらに対象を広げ、

日本各地の小児のビタミンD濃度の検討を行い、ビタミンD不足の実態調査および国民への啓発を目的とする。また、には、食事や外出などの生活習慣に関するアンケートを行い、ビタミンD濃度と関連する栄養・生活習慣を検討する。その関連性に応じて対策を検討し、ビタミンD不足の実態調査結果と合わせて、国民へ広く啓発することを目的とする。

本研究の結果から得られる成果は、国内の小児ビタミンD不足の実態を明らかにできる。現代の小児は日光浴を避けるような指導をされているが、それによって、弊害がおこっていないかがわかる。さらに、生活習慣との関連をみることで、ビタミンD不足にならないような生活指導が検討可能となる。さらに、ビタミンDの重要性を国民に啓発することで認識が広まり、ビタミンD欠乏の予防につながる。紫外線の安全性など外出への不安が強い地域があるようなら、ビタミンDサプリメントを検討する必要性がわかる。さらには、ビタミンD不足は、悪性腫瘍や糖尿病、死亡率など、多くの病態との関連があり、小児ビタミンD不足を低減することで、将来的には多くの疾患の予防につながる可能性もある。

B. 研究方法

対象は、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、各施設の院内掲示・HP等で健常ボランティアを募って行う。除外規定としては、日常生活に制限をきたす健康の問題がある場合、治療として食事制限や外出制限がある場合、早産・低出生体重児である。対象者は、文書により説明を受け、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。今回は、協力施設を追加し、東京大学には追加申請、協力施設には各倫理委員会の審査を受けるか、当倫理委員会への委託を受けて承認を得てから行う。保護者には、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回答をもらう。回答に要する時間は5-10分程度である。2mlの追加採血を行い、血中25OHD (RIA法)、Ca, P, ALP, iPTHを検査会社(SRL)に委託して測定する。血中ビタミンD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。

夏期は2016年7月～9月、冬期は2016年11月～2017年2月の期間に検体を採取する。

(倫理面への配慮)

本研究は、「日本人の小児、新生児、妊婦のビタミンD状況の調査」にて東京大学医学部倫理委員会で承認された(3183号)。また、各施設の倫理委員会の承認を受けた。対象者には、研究目的と方法を文書と口頭で説明した。研究に参加することによる危険性は、疾患フォローのための採血児については採血量が2ml増えること、ボランティアについては採血に伴う痛みなどがあることである。同意は、書面で得て、各施設に保管した。血清検体は、各施設で匿名化を行い、匿名化番号のみを付して東京大学に送られ、一括して測定を行った。結果は、匿名化番号のまま各施設に送られ、各施設で対象者に

結果が伝えられた。

C . 研究結果

研究は、東北大学、新潟大学、東京大学、大阪市立総合医療センター、岡山大学、大分大学の全国6施設の研究分担者によって行われた。対象の人数は夏期43人(男26人、女17人)、冬期89人(男41人、女47人、回答なし1人)の計132人で、それぞれ平均年齢は5.6歳(1か月~14歳11か月)、6.0歳(1か月~15歳8か月)であった(表1)。

1) 季節性(表1、図1)

250HDは夏期 24.7 ± 5.8 ng/ml (Mean \pm SD)、冬期 22.4 ± 5.3 ng/ml で有意な差はなかったが、ビタミンD不足の基準とされる20 ng/ml未満の人数の割合は、夏期14%、冬期25%と冬期の方が多かった。

2) 食事(卵・魚摂取回数)との関連

夏期と冬期で摂取回数に差はなく、夏期は卵3.5回/週、魚2.7回/週、冬期は卵3.3回/週、魚3.1回/週だった。250HDとは夏期には魚の摂取回数と、冬期には卵の摂取回数と弱い相関があった($R=0.2$)。

3) 日光暴露時間との関連

夏期と冬期で暴露時間に差はなく、夏期2.3時間/日、冬期2.6時間/日だった。いずれも250HDとの相関はなかった。

4) 乳児(1歳以下)の250HD濃度と栄養法との関連(図2)

夏期は43人中6人(14%)、冬期は89人中14人(16%)が1歳以下だった。夏期は250HDが20 ng/ml未満の乳児は1人(17%)で、生後1か月の母乳栄養児だった。250HDは8 ng/mlと極めて低かった。

冬期は250HDが20 ng/ml未満の乳児は8人(57%)で、うち15ng/ml未満は4人(28%)いた。8人のうち7人が母乳栄養だった。

1歳以下とそれ以上の年齢の250HD平均はそれぞれ 18.8 ± 6.4 ng/ml、 23.1 ± 4.7 ng/ml で有意に1歳以下の方が低かった($P=0.0035$)。

5) 乳児期の栄養法との関連(図2)

全年齢でみた時、乳児期の栄養が母乳栄養とそれ以外の栄養(人工・混合)で、250HDに夏期も冬期も有意な差はなかった。

6) 地域性(図3)

冬期のみ、関東以北とそれより南の地域に分けて 250HD を検討した(北:東京・新潟・宮城、南:大阪・岡山・大分)が、北の 250HD 平均は 21.3 ± 5.1 ng/ml、南は 23.5 ± 5.2 ng/ml で有意に北の方が低かった ($P=0.025$)。食事・日光暴露の時間に有意な差はなかった。

D . 考察

今回、くる病の児や血液検査上異常を呈しているような児はおらず、夏期冬期とも 250HD の平均値はビタミン D 不足の目安である 20 ng/ml を上回っていた。冬期と夏期で 250HD の平均値には差がなかったが、20 ng/ml 未満の人数の割合は冬期の方が多かった。冬期では特に母乳栄養の乳児で 250HD が低値になる傾向があることがわかった。

また、北と南で生活習慣に差がないにもかかわらず 250HD が北の方が低かった。これらの原因は紫外線量の違いが考えられる。

2012 年に行った研究のデータと比較してみると、卵・魚の摂取回数や日光暴露時間は大きく変わっていないが、250HD の平均値が全体的に低くなっている印象がある(2012 年 夏期: 30.9 ± 7.7 ng/ml、冬期: 23.5 ± 9.4 ng/ml)。しかし 250HD が 20 ng/ml 未満の人数の割合は、5 年前は夏期 6%、冬期 42%と今回夏期で増加、冬期で減少していた。冬期の母乳栄養乳児で 250HD が低くなる傾向は同様だった。

E . 結論

現在の日本人小児は、冬期には 25%、夏期には 17%がビタミン D 不足であった。また南に比し北の地域では低値のものが多かった。特に冬期に乳児では 57%がビタミン D 不足であり、今後充足にむけた対策が必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Itoh M, Tomio J, Toyokawa S, Tamura M, Isojima T, Kitanaka S, Kobayashi Y. Vitamin D-deficient rickets in Japan. *Global Pediatric Health*. in press
- 2) Tamura M, Ishizawa M, Isojima T, Özen S, Oka A, Makishima M, Kitanaka S. Functional analyses of a novel missense and other mutations of the vitamin D receptor in association with alopecia. *Scientific Reports* in press.
- 3) 北中幸子: くる病. *チャイルドヘルス* 19: 26-29, 2016
- 4) 北中幸子: くる病 小児疾患ガイドライン - 最新の診療指針第 3 版 (編集 五十嵐隆) 総合医学社 東京 pp.451-454 (総 670) 2016
- 5) 北中幸子: 健診で見つけるビタミン欠乏 小児科診療 79: 641 644, 2016
- 6) 北中幸子: 乳幼児に増加するビタミン D 欠乏症の現状と予防 *ペリネイタルケア* 35: 1202-1205, 2016

- 7) 北中幸子：ビタミンD依存性くる病／骨軟化症 最新医学 72：1943-1948, 2016
- 8) 北中幸子：ビタミンD依存症の病因と治療.Clinical Calcium 26：277-283,2016
- 9) 北中幸子：ビタミンD依存症．The BONE 30:355-359,2016
- 10) 北中幸子：ビタミンD欠乏症と低リン血症性くる病 小児内科 49：229-232, 2017

2. 学会発表

- 1) 北中幸子 乳幼児のビタミンD不足-いま本当に増えているの？ どうして？ - 第22回山形小児内分泌・代謝研究会 2016/7/8

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
特になし

表1 対象者背景と結果

	夏期	冬期
総数	43	89 北 43 (宮城、新潟、東京) 南 46 (大阪、岡山、大分)
年齢	5.6 歳 (1 か月 ~ 14 歳 11 か月)	6.0 歳 (1 か月 ~ 15 歳 8 か月)
男女比	男 26 人、女 17 人	男 41 人、女 47 人、回答なし 1 人
25OHD (Mean ± SD)	24.7 ± 5.8 ng/ml	22.4 ± 5.3 ng/ml
< 20 ng/ml の割合	14%	25%
卵の摂取回数	3.5 回/週	3.3 回/週
魚の摂取回数	2.7 回/週	3.1 回/週
日光暴露時間	2.3 時間/日	2.6 時間/日

図1 夏期および冬期の 25OHD 値の分布

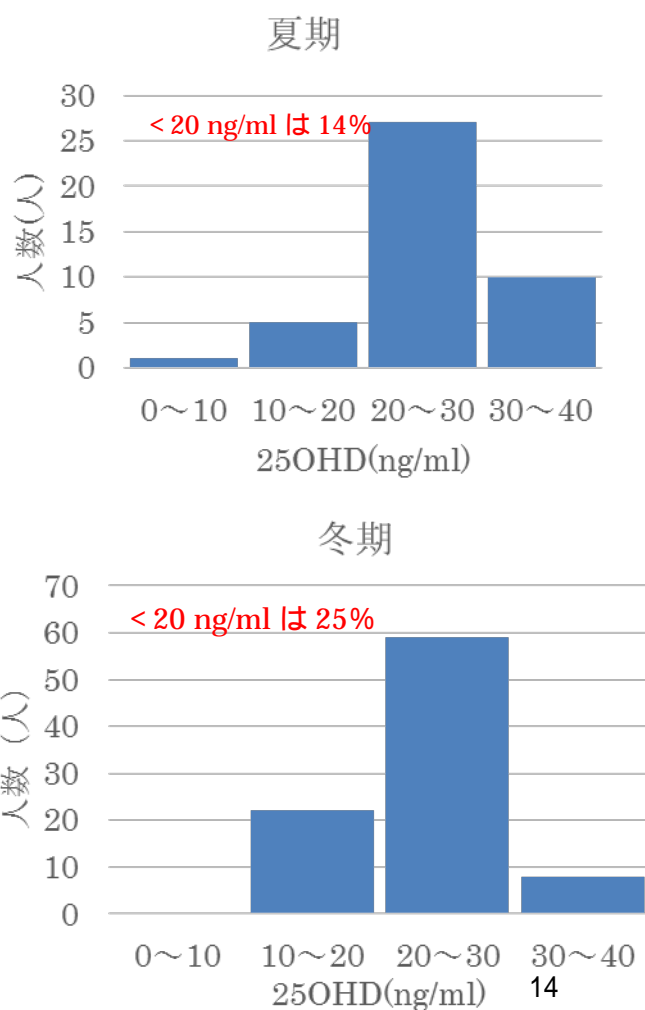
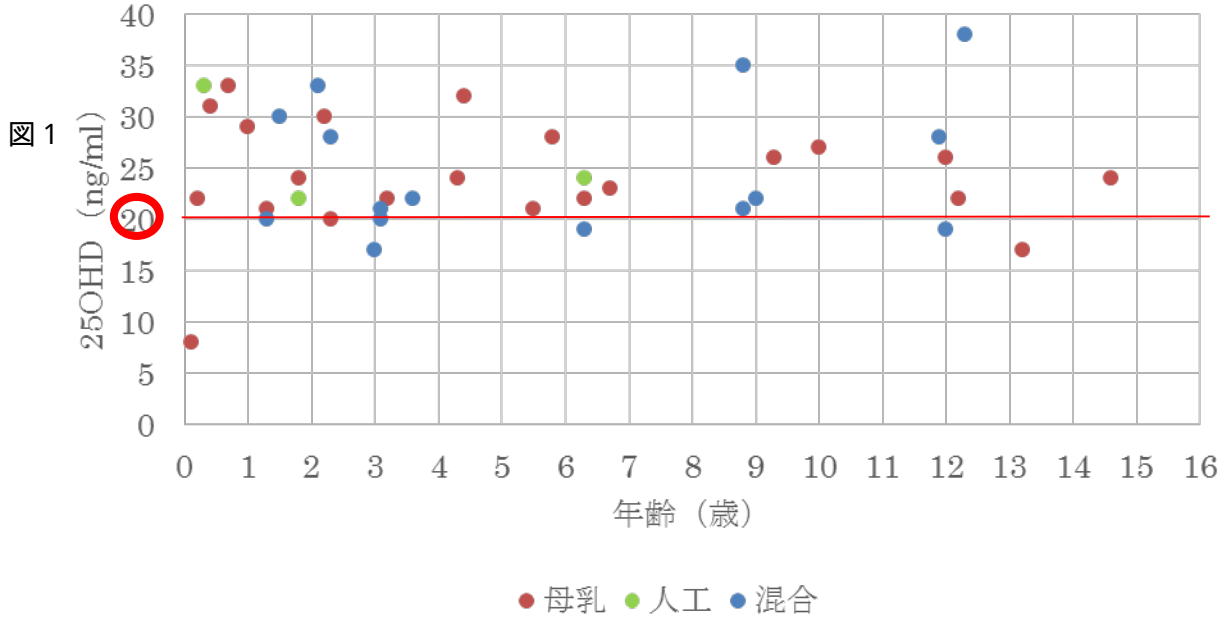
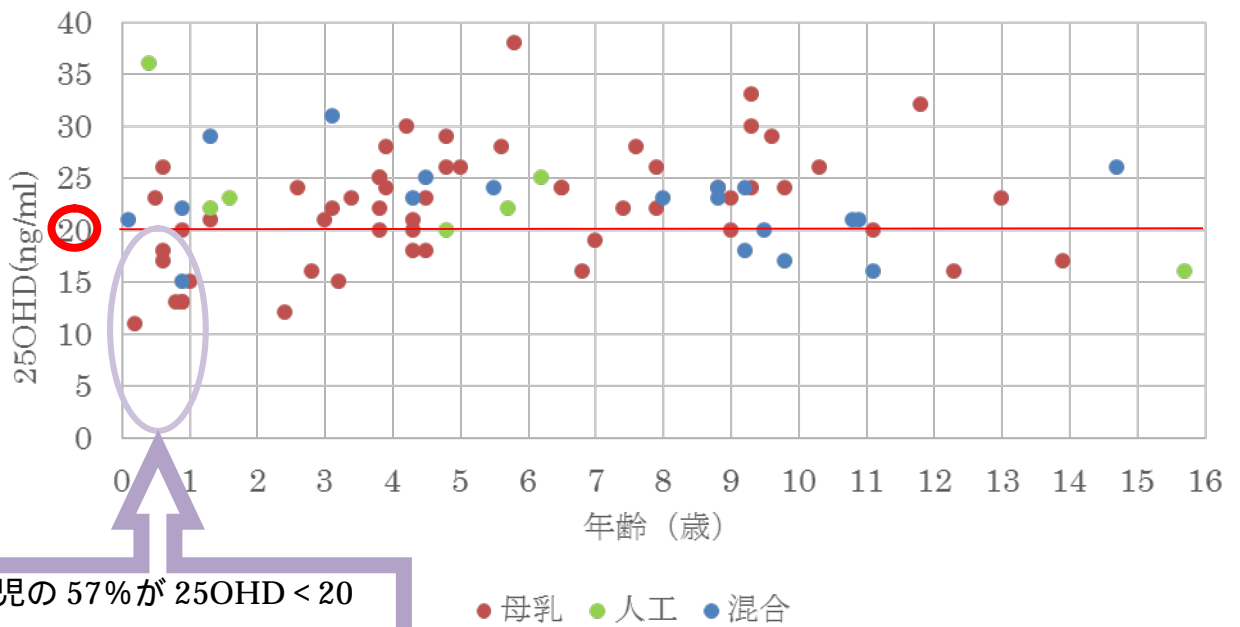


図2 年齢と乳児期の栄養法別の25OHD値

乳児期の栄養法と25OHD（夏期）

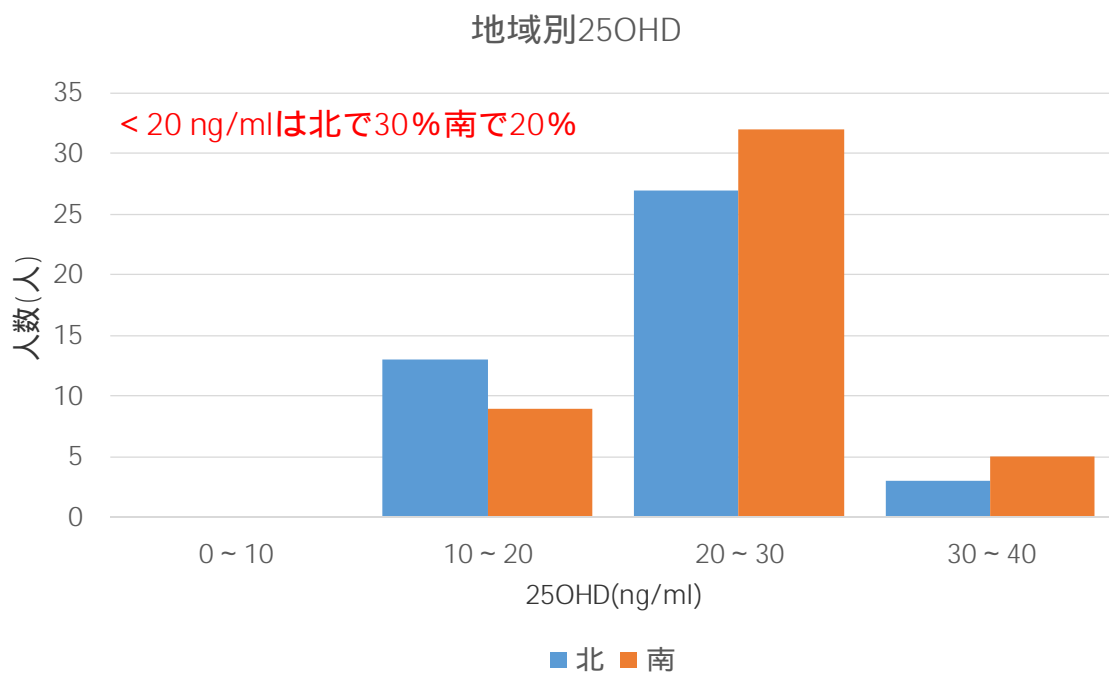


乳児期の栄養法と25OHD（冬期）



乳児の57%が25OHD < 20
ng/ml
ほぼ全員が母乳栄養児

図3 . 冬期の地域別 25OHD



25OHD 北 : 21.3±5.1 ng/ml 南 : 23.5±5.2 ng/ml