

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 小児ビタミンD欠乏症患者のデータ収集・解析

研究分担者 氏名 窪田 拓生 役職 助教

所属施設 大阪大学大学院医学系研究科小児科学

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。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

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。ビタミンD欠乏の誘因としては、紫外線照射減少とビタミンD経口摂取不足があるが、日本における要因は明確ではない。また、本邦の全国レベルでのビタミンD欠乏の頻度は報告されていない。そこで、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を行った。

B．研究方法

病院対象のアンケート調査では、2013年4月1日～2016年3月31日の小児ビタミンD欠乏症の新規診療患者数の把握のために、「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から病床規模別に855病院を無作為抽出した。2016年6月にアンケート用紙を送付した。対象患者は、日本小児内分泌学会が策定した「ビタミンD欠乏性くる病・低カルシウム血症診断の手引き」の血清25水酸化ビタミンD濃度（保険未収載のため）以外の診断項目を全て満たし、かつ、手引きに記載の鑑別疾患を除外できた、ビタミンD欠乏性くる病・低カルシウム血症の患者とした。診断項目は、身体徴候、骨レントゲン検査所見、血液検査所見からなっている。また、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症例が登録された。

（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。

C．研究結果

病院対象のアンケート調査では、回答は458病院から得られ、把握された新規発症患者数は合計250人であった。3年間の推定患者数は550人、つまり183人/年の発症率と推定された。15歳未満の小児人口10万人当たりの年間推定発症率は1.13人（95%信頼区間：0.89～1.37）と算出された。

データ集積患者レジストリ管理システムREDCapに登録された症例は、当施設から8例であった。研究協力施設からの登録症例を含めると、合計102例であった。性別は男児58例（57%）、女児44例（43%）であった。ビタミンD欠乏性くる病が91例（89%）、ビタミンD欠乏性低カルシウム血症が6例（6%）、その他が5例（5%）であった。発症時平均年齢は、くる病において1.62歳、低カルシウム血症において1.2カ月であった。主訴は下肢変形が75例と最も多く、検査値異常（22例）、低身長（19例）、跛行（15例）と続いた。発症要因としては、食事摂取不足が48例（47%）、日光照射不足が31例（30%）であった。食事摂取不足の内訳は食事アレルギーが30例、偏食が

11 例などであった。食事制限に品目は卵が 43 例と最も多く、次いで乳製品が 36 例であった。日光照射不足の内訳は、日中の外出不足が 21 例、サンスクリーンの使用が 9 例などであった。哺乳の種類は、完全母乳栄養が 80 例（87%）、混合栄養が 10 例（11%）、人工栄養が 2 例（2%）であった。血清 25OHD は 96 例（92%）の症例で測定されており、20 ng/ml 以下が 90 例、15 ng/ml 以下が 80 例、12 ng/ml 以下が 69 例、平均値は 10.6 ng/ml であった。治療は 94 例（92%）において活性型ビタミン D 製剤が投与されていた。

D．考察

本邦における初めての全国調査によって、15 歳未満の小児人口 10 万人当たりのビタミン D 欠乏症の年間発症率は 1.13 人（95%信頼区間：0.89～1.37）と算出された。一方、海外の先進国の報告では、カナダは 2.9 人、豪国は 4.9 人、英国は 7.5 人と本研究より発症率は高い。しかし、対象者は本研究とは異なり、カナダの研究では骨レントゲン検査が、豪国の研究では身体徴候と骨レントゲン検査が必須ではなく、英国の研究では 5 歳未満の小児の発症率であった。対象者の選択基準によって発症率は異なると考えられる。本研究のビタミン D 欠乏症の発症時平均年齢は、くる病において 1.62 歳であり、多くは乳幼児であった。母集団の設定の仕方によっても発症率は大きく異なる。さらに、各国固有のビタミン D 欠乏症の誘因も影響している可能性がある。

ビタミン D 欠乏状態の指標は血清 25OHD 濃度であるが、病院対象の調査によるビタミン D 欠乏症推定発症率とコホート研究による推定率は大きく異なる。その理由として、選択基準の違い、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。

本研究におけるビタミン D 欠乏症の誘因として、食事制限、偏食、日中の外出不足、サンスクリーンの使用、完全母乳栄養などが挙げられる。ビタミン D 欠乏症は予防できる疾患であり、今後、啓蒙活動をしていくことが欠かせないと考える。

E．結論

小児ビタミン D 欠乏症は稀ではなく、食事摂取不足と日光照射不足が誘因であるため、今後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

- 1) 窪田拓生. ビタミン D と小児のくる病. *O.Li.v.e.* 6(3): 42-44, 2016.
- 2) 窪田拓生, 大藺恵一. くる病・骨軟化症. *診断と治療*, 104(10): 97-101, 2016.

2. 学会発表

- 1) 窪田拓生. ビタミン D 欠乏症-古くて新しい疾患-. 第 3 回 大阪小児科医会総会・教育セミナー: 16.05.28, 大阪.
- 2) 窪田拓生. くる病-カルシウム・リン代謝の恒常性維持機構と疾患-. 第 4 回 中国四国若手内分泌の会: 16.06.04, 高松.
- 3) 窪田拓生. 本当はおもしろいカルシウムリン代謝・くる病. 第 12 回 小児内分泌入門セミナー: 16.07.30-31, 千葉.
- 4) 窪田拓生, 宮田京, 武鑑真司, 山本賢一, 中山尋文, 山本景子, 藤原誠, 北岡太一, 高桑聖, 山本威久, 大藺恵一. ビタミン D 欠乏性くる病の診断における血清 FGF23 濃度の有用性-X連鎖性低リン血症性くる病との比較-. 第 49 回 発育異常研究会: 16.06.18, 大阪.
- 5) 橋本和久, 武鑑真司, 山本威久, 溝口好美, 山本勝輔, 北岡太一, 窪田拓生, 廣島和夫

，道上敏美，大園恵一．ビタミン D 欠乏性くる病における内反膝(O脚)と血清 Cr 値との関係．第 34 回 日本骨代謝学会学術集会：16．07．20-23，大阪．

- 6) 窪田拓生．くる病 - カルシウム・リン代謝調節と疾患 - ．第 31 回 北陸小児内分泌研究会．17．1．28．金沢．
- 7) Takuo Kubota, Yosikazu Nakamura, Kenji Ihara, Koji Oba, Sachiko Kitanaka, Satoshi Kusuda, Satomi Koyama, Yusuke Tanahashi, Yukihiro Hasegawa, Seiji Fukumoto, Ikuma Fujiwara, Toshimi Michigami, Tohru Yorifuji, Keisuke Nagasaki, Yuko Sakamoto, Toshiaki Shimizu, Hirokazu Tsukahara, Haruo Mizuno, Keiichi Ozono . Incidence rate of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan . Joint Meeting of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society and the International Federation of Musculoskeletal Research Societies. Brisbane , Australia. 17 . 6 . 17-21. (応募済) .
- 8) 窪田拓生、中山尋文、北中幸子、道上敏美、藤原幾磨、福本誠二、長谷川高誠、坂本 優子、大園恵一．本邦における小児ビタミン D 欠乏症の発症率．第 35 回日本骨代謝学会．福岡．17．7．27～29．(応募済)．
- 9) 窪田拓生、井原健二、田久保憲行、清水俊明、塚原宏一、大園恵一．本邦における症状を有する小児ビタミン D 欠乏症の発症率．第 64 回日本小児保健協会学術集会．大阪．17．6．29～7．1．(応募済)．

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。