

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 中学 1 年生コホートにおけるビタミン D 欠乏の頻度について

研究分担者 氏名 小山さとみ 所属施設 獨協医科大学小児科学 役職 准教授

研究要旨： 中学 1 年生 492 名（男子 247 名、女子 245 名）においてビタミン D 欠乏の頻度を明らかにすべく、25 水酸化ビタミン D(25OHD)濃度の測定を行った。185 名（男子 74 名、女子 111 名）で 25OHD 値は 20 ng/ml 未満を示し、うち 11 名(男子 3 名、女子 8 名)で 15 ng/ml 未満であった。25OHD 値が 20 ng/ml 未満であった者のうち 1 名において、Ca、P 値は正常であったがインタクト PTH および ALP 高値を認めた。

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、その欠乏はくる病や低カルシウム血症をきたす。近年、世界的にビタミン D の欠乏が増加していることが報告されているが、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報告はない。そこで今回中学 1 年生のコホートにおいて、ビタミン D 欠乏の頻度を明らかにする目的で調査を行った。

B．研究方法

【対象】栃木県大田原市において実施されている小児生活病健診を受ける中学 1 年生を対象とした。最終的に同意の得られた男子 247 名、女子 245 名、計 492 名を対象とした。

【方法】小児生活習慣病健診において採取された(採血時期は 5 月から 7 月)血清の残を用いて、ビタミン D の充足状態の指標として 25 水酸化ビタミン D(25OHD)を RIA 法で測定した。

男女別、全体での 25OHD の平均値 ± 標準偏差を算出した。

25OHD 値 20ng/ml 以下の欠乏を呈した頻度を男女別、全体で明らかにした。

25OHD 値 20ng/ml 以下を呈した検体を用いて、インタクト PTH, Ca, P, Alb, ALP, FGF23 を測定し、平均値を算出した。また異常値を呈した頻度も明らかにした。

492 名中 174 名において CLIA 法を用いて 25OHD 値を測定し、RIA 法との相関を確認した(保険収載が CLIA 法となっているため)。

(倫理面への配慮)

研究に関する試料・情報等を取り扱う際は、研究対象者とは無関係な番号等を付して管理し、個人情報の保護に十分配慮した。また、研究で得られた試料・情報等は研究目的以外で使用しないことを明記した。大田原市の小中学校で行われている生活習慣病健診で採取した血清の残を用いての測定とし、生活習慣病健診のお知らせ際に 25OHD の測定もあわせて行うことの説明文書を添付し、同意を得た。

C．研究結果

血清 25OHD 濃度(ng/ml)は、中 1 全体で  $21.5 \pm 3.3$  (14(最小)~31(最大))、中 1 男子で  $22.2 \pm 3.3$  (15~31)、中 1 女子で  $20.9 \pm 3.1$  (14~29)であった。血清 25OHD 濃度 20ng/ml 以下のビタミン

ンD 欠乏は、中1 全体では 185 名 ( 37.6%(185/492) ) 男子では 74 名 ( 30.0%(74/247) )、女子では 111 名(45.3%(111/245))であり、15ng/ml 以下は、中1 全体では 11 名 ( 2.2%(11/492) ) 男子では 3 名 ( 1.2%(3/247) )、女子では 8 名(3.3%(8/245))であった。

血清 25OHD 濃度 20ng/ml 以下の 185 名( 男子 74 名、女子 111 名 )について、インタクト PTH, Ca, P, Alb, ALP, FGF23 の測定を行った。しかし男子 2 名、女子 4 名は残血清の不足によりインタクト PTH の測定ができなかったため除外し、以下 179 名(男子 72 名、女子 107 名)で検討した。表 1 に全体、男女別のインタクト PTH, Ca, P, Alb, ALP, FGF23 の平均値 ± 標準偏差 ( 最低値 ~ 最高値 ) を示す。

25OHD 値が 20 ng/ml 以下であった 179 名中、インタクト PTH 高値を示した者は男子 1 名のみで値は 74 pg/ml であり、ALP 値は 1484 IU/l と高値であったが Ca 8.5 mEq/l、P 4.9 mEq/l と異常なく、25OHD 値は 16 ng/ml、FGF23 値は 23 pg/ml であった。

低 Ca 血症 ( 8.5 mEq/l 未満 ) を示した者は男子 1 名のみで値は 8.3 mEq/L であり、ALP 値は 1168 IU/l と高値であったが、P 値は 5.2 mEq/l、インタクト PTH 値は 21 pg/ml と正常であった。25OHD 値は 18 ng/ml。FGF23 値は 72 pg/ml と高値であった。

低 P 血症 ( 4.0 mEq/l 未満 ) を示した者は男子 2 名、女子 15 名おり、うち男子 1 名、女子 2 名は 3.5 mEq/l 未満であった。この中で高 ALP 血症を伴うものが男子 1 名、女子 1 名いたが、Ca 値、インタクト PTH 値は正常であった。また FGF23 高値を伴うものが女子で 6 名いたが Ca 値、インタクト PTH 値に異常はなかった。

高 ALP 血症 ( 1000 IU/l 以上 ) を示した者は男子 56 名、女子 21 名おり、うち男子 34 名、女子 6 名は 1200 IU/l 以上であった。この中で低 P 血症を示した者は 2 名、低 Ca 血症を示した者は 1 名いたが ( 上記と同じ者 ) インタクト PTH 値は正常であった。今回の検討では思春期が到来しているかは調査できておらず、思春期到来前か思春期進行中か、思春期完成しているかは明らかではない。

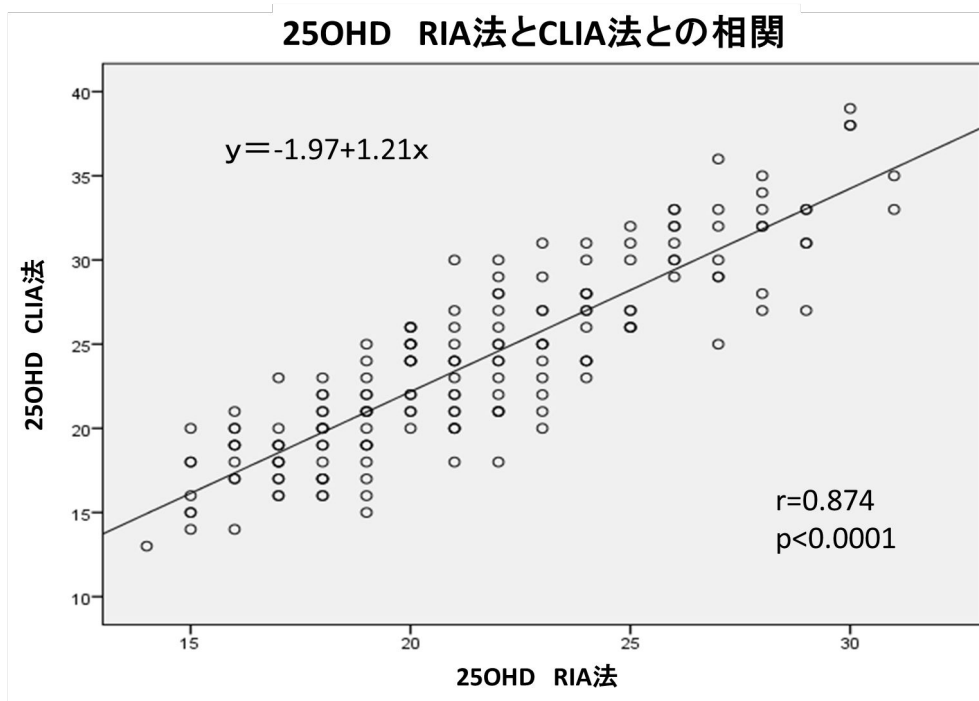
FGF23 値が高値 ( 50 pg/ml を超える ) であったものは男子 6 名、女子 25 名いた。うち女子 5 名において低 P 血症 ( 3.3 ~ 3.9 mEq/l ) を伴っていたが、いずれも Ca 値、インタクト PTH 値は正常であった。女子のうち 1 名で FGF23 値 740 pg/ml と高値を示した者がいたが、他 Ca, P, インタクト PTH 値に異常を認めなかった。FGF23 値が 20 pg/ml 未満のものは男子 6 名、女子で 1 名いた。うち男子 2 名は 12 pg/ml, 13 pg/ml と 15 pg/ml 未満であったが、10 pg/ml 未満を示した者はいなかった。FGF23 値が比較的低値であった 7 名において、Ca, P, インタクト PTH 値に異常を認めた者はいなかった。

最後に、CLIA 法と RIA 法による 25OHD 濃度の相関を図 1 に示す。値にばらつきはあるものの強い相関を示した。

表 1 .

|                   | 全体(179 名)                    | 男子(72 名)                      | 女子(107 名)                    |
|-------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| インタクト PTH (pg/ml) | 22.3 ± 8.9 ( 4 ~ 74 )        | 25.2 ± 10.2 ( 10 ~ 74 )       | 20.4 ± 7.4 ( 4 ~ 47 )        |
| Ca (mEq/l)        | 9.5 ± 0.4 ( 8.3 ~ 10.7 )     | 9.4 ± 0.4 ( 8.3 ~ 10.7 )      | 9.5 ± 0.4 ( 8.6 ~ 10.4 )     |
| P (mEq/l)         | 4.7 ± 0.6 ( 3.3 ~ 6.1 )      | 5.0 ± 0.6 ( 3.3 ~ 6.0 )       | 4.5 ± 0.6 ( 3.3 ~ 6.1 )      |
| Alb (g/dl)        | 4.6 ± 0.3 ( 3.5 ~ 5.2 )      | 4.5 ± 0.2 ( 3.9 ~ 5.0 )       | 4.6 ± 0.3 ( 3.5 ~ 5.2 )      |
| ALP (IU/l)        | 918.3 ± 340.1 ( 200 ~ 1834 ) | 1183.7 ± 241.2 ( 670 ~ 1834 ) | 739.6 ± 274.1 ( 200 ~ 1599 ) |
| FGF23 (pg/ml)     | 46.5 ± 58.2 ( 12 ~ 740 )     | 38.9 ± 31.6 ( 12 ~ 227 )      | 51.6 ± 70.4 ( 16 ~ 740 )     |

図 1 .



#### D . 考察

現在、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では、25OHD値 15 ng/ml 以下をより確実なビタミンD欠乏とし、15-20 ng/mlの間でもビタミンD欠乏は考えうる、という取り扱いになっている。今回中学1年生492名中185名(37.6%)で25OHD値は20 ng/ml未滿を示し、うち11名(2.2%)で15 ng/ml未滿であった。生化学検査でインタクトPTH高値を示した者は1名のみ(74 pg/ml)で、この1名における25OHD値は16 ng/mlであった。高ALP血症を示したが、Ca、P、FGF23値は正常であった。ビタミンD欠乏の指標とする値は今後も引き続き検討の余地があると考えられる。

#### E . 結論

中学1年生492名(男子247名、女子245名)中、185名(男子74名、女子111名)で25OHD値は20 ng/ml未滿を示し、うち11名(男子3名、女子8名)で15 ng/ml未滿であった。25OHD値が20 ng/ml未滿であった者のうち1名において、Ca、P値は正常であったがインタクトPTHおよびALP高値を認めた。

#### F . 健康危険情報

特になし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

今後投稿予定

##### 2. 学会発表

第51回小児内分泌学会にて発表予定(2017.9)

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