

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

順天堂大学の活動実績報告

研究分担者 清水 俊明

所属施設 順天堂大学大学院医学研究科 小児思春期発達・病態学

役職 教授

研究要旨：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。そこで他の共同研究施設と同様に、当施設ならびに関連施設のビタミン D 欠乏症症例を登録し、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）について関連性を解析することを目的とした。研究結果として、当施設ならびに関連施設における 2013 年 4 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日での対象症例は 7 例であり、年齢 1 歳から 3 歳 6 か月で 0 脚や歩行障害を主訴とし、いずれも血清 25 ビタミン D 値は 5～18ng/mL と低値であった。個々の症例の理学的所見や検査所見にはばらつきがあり、確定診断には血清 25 ビタミン D 値の測定が必須であるが未だ測定基準値がなく、今後のさらなる症例の蓄積と基準値の設定が必要と考える。

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。母乳栄養や離乳食など、乳幼児期の栄養学的観点からもビタミン D 欠乏症の実態を明らかとすることで、授乳・離乳支援ガイド策定の一助となる可能性も期待される。

そこで全国の共同研究施設におけるビタミン D 欠乏症患者の調査が計画され、他の共同研究施設と同様に当施設ならびに関連施設のビタミン D 欠乏症症例を登録し、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）についての関連性を解析することを目的とした。

B．研究方法

2013 年 4 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日の対象期間で、順天堂大学医学部附属順天堂医院 小児科・思春期科、及び研究分担者の所属する関連医療施設を受診した小児のビタミン D 欠乏症患者を対象とした。

選択基準は、

ビタミン D 欠乏症（ビタミン D 欠乏性くる病、もしくはビタミン D 欠乏性低カルシウム血症）ビタミン D 欠乏症の診断は、日本小児内分泌学会の「ビタミン D 欠乏性くる病・低 Ca 血症の診断の手引き」に基づいて行った。

0 歳以上 16 歳未満の患者

本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、被験者本人の自

由意思による文書同意が得られた被験者。自分の意思表示ができない場合には、親権者または未成年後見人による同意を得た者。

リスク因子調査：順天堂大学医学部附属順天堂医院及び、研究分担者の所属する関連医療施設（順天堂大学医学部附属順天堂練馬病院、順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院、賛育会病院）を受診した研究対象者の診療情報を REDCap データ集積管理システムに登録した。そして、下記の検査、調査項目から、ビタミン D 欠乏症のリスク因子を検討した。

- 1) 主要評価項目：屋外活動時間、サンスクリーンの使用の有無、母乳栄養・人工栄養の割合、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、妊娠時の母体のサンスクリーンの使用の有無、妊娠時の母体のビタミン D やカルシウムサプリメント使用の有無
- 2) 副次的評価項目：患者基本情報（年齢、性別、病型）、病歴（周産期歴、母体・母親情報、現病歴、既往歴、生活歴、家族歴等）、身体所見、血液・尿検査（血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ、アルブミン、クレアチニン、副甲状腺ホルモン、1,25 水酸化ビタミン D、25 水酸化ビタミン D、線維芽細胞増殖因子 23 等、尿中カルシウム、リン、クレアチニン等）、骨レントゲン検査、治療内容（使用薬剤等）

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に則り、順天堂大学医学部附属順天堂医院病院倫理委員会の倫理審査を受け承認されている。

（承認番号 16-130）

C．研究結果

対象期間における対象症例は 7 例であった。症例は年齢 1 歳から 3 歳 6 か月で、0 脚、または歩行障害を主訴に小児科、あるいは整形外科を受診していた。いずれも完全母乳栄養児であり、血液検査で血清アルカリホスファターゼの上昇を認めるが、血清カルシウム値は必ずしも低値ではなく、くる病の骨レントゲン所見も明確に認めるものから、ほぼ所見のないものまで幅広く存在した。しかし、いずれも血清 25 ビタミン D 値は 5~18ng/mL と低値であった。サプリメント使用や、サンスクリーンの使用はなかった。

D．考察

症例の理学的所見、検査所見にはばらつきがあり、確定診断には血清 25 ビタミン D 値の測定が必須であると考え。検査自体は保険適応となり、今後 25 ビタミン D 値低値の症例は比較的容易に検出されると予想されるが、未だ測定基準値がなく多くの臨床医は診断に苦慮するものと思われる。さらなる症例の蓄積と、基準値の設定が必要と考える。

E．結論

本研究での日本全体におけるビタミン D 欠乏症のリスク因子に関する検討で、ビタミン D 欠乏症予防のための公衆衛生方策の立案に寄与できると考える。

F．健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

- Shoji H, Watanabe A, Ikeda N, Mori M, Kitamura T, Hisata K, Shimizu T. Influence of gestational age on serum incretin levels in preterm infants. J Dev Orig Health Dis 7:685-8. 2016
- Ikeda N, Shoji H, Suganuma H, Ohkawa N, Kantake M, Murano Y, Sakuraya K, Shimizu T. Effect of insulin-like growth factor-I during the early postnatal period in intrauterine growth-restricted rats. Pediatr Int 58:353-8. 2016

2. 学会発表

- 中澤美賀、田中沙季、坂口陽平、入鹿山佳代、高京愛、醍醐政樹、小松充孝、春名英典、田久保憲行、清水俊明：けいれん発作の精査のため来院した ビタミン D 欠乏性低カルシウム血症の 1 例。第 630 回日本小児科学会東京都地方会(2016 年 9 月 10 日、東京)

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