

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に関する研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大園 恵一

平成29(2017)年 5月

目次

・総括研究報告

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	大園恵一	-----1
------------------------------	------	--------

・分担研究報告

1. 大分県におけるビタミンD欠乏症のリスク因子調査と健常小児のビタミンD 欠乏状況の把握	井原健二-----5
2. リスクに基づく臨床研究のデータ管理方法の検討	大庭幸治-----7
3. 全国の日本人小児の血中ビタミンD濃度の現状	北中幸子-----9
4. 乳幼児の栄養管理ガイドラインとの連携	楠田聡-----17
5. 小児ビタミンD欠乏症患者のデータ収集・解析	窪田拓生-----19
6. 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	小山さとみ-----22
7. 順天堂大学の活動実績報告	清水俊明-----26
8. 北海道におけるビタミンDくる病欠乏性くる病の疫学調査	棚橋祐典-----29
9. 中国地方におけるビタミンD欠乏症の実態把握	塚原宏一-----31
10. 小児ビタミンD欠乏症の実態把握発症率の推定	長崎啓祐-----33
11. 所属施設内D欠乏の頻度の調査	長谷川行洋-----35
12. 成人のビタミンD欠乏管理指針との連携	福本誠二-----37
13. ビタミンD欠乏症の全国調査（東北）	藤原幾磨-----39
14. ビタミンD欠乏症の臨床像とその発症危険因子の検討	水野晴夫-----41
15. 小児病院におけるビタミンD欠乏症の実態把握	道上敏美-----43
16. ビタミンD欠乏症の全国調査（近畿）	依藤 亭-----45

・研究成果の刊行に関する一覧表

-----47

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

大分県におけるビタミン D 欠乏症のリスク因子調査と健常小児のビタミン D 欠乏状況の把握

研究分担者 井原健二 大分大学医学部小児科学講座 教授

研究要旨

大分県におけるビタミン D 欠乏症の発症率やそのリスク因子調査を行い、また大分県内の健常小児についてビタミン D 欠乏状況を調査した。大分大学及医学部附属病院を受診したビタミン D 欠乏症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。また同院を受診した健常小児についてビタミン D 欠乏状況を調査した。今回の我々のデータは九州地方からの唯一の調査であり、全国調査との比較検討により地域性等を考慮した介入治療への発展が見込まれる。

A．研究目的

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が、そ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が主要因である。一方で日本におけるビタミン D 欠乏症の発症率やそのリスク因子に関して大規模に検討した報告はない。今回の研究全体の目的としては、ビタミン D 欠乏症患者を全国登録することでそのリスク因子を明確にし、また一般小児における生活習慣上の特性と血清 25OHD、FGF23 濃度を明らかにすることで、ビタミン D 欠乏症の診断における基準の作成とビタミン D 欠乏症の予防のガイドライン策定に寄与することである。さらに我が国のガイドラインを策定するにあたり、地域性と生活習慣の情報は必要不可欠である。そこで我々の分担研究は、日本の南西に位置する九州の中で太平洋側海岸の温暖な気候で人口約 120 万人の大分県における調査を実施した。県内唯一の大学病院である大分大学医学部附属病院を対象とすることで大分県におけるビタミン D 欠乏症の頻度およびリスク因子が明らかにし、また大分県内の健常小児のビタミン D 欠乏状況を調査することで地域性に関するデータを得ることができる。

B．研究方法

リスク因子調査：大分大学及医学部附属病院を受診したビタミン D 欠乏症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。

1) 登録方法

調査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。

2) 観察・測定項目

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）など

3) 実施方法

身体所見、血液・尿検査、治療内容は約 1～3 カ月毎、また画像検査は半年～1 年毎に評価した。

日本人の小児のビタミン D 状況の調査

1) 対象

大分大学及医学部附属病院を受診しビタミン D 欠乏等の状態に問題がないと推定される 0-12 歳の患者（1 型糖尿病、低身長症、クレチン症など）または同年齢層の健常小児で、研究に同意が得られた児を対象とした。

2) 観察・測定項目

血液中のビタミン D 濃度、カルシウムとリンの濃度、骨の酵素、副甲状腺ホルモンを測定した。

3) アンケート調査

東京大学で準備された「生活や食事に関するアンケート」について対象者の家族に回答を依頼し回収した。

倫理面の配慮

大分大学医学部倫理審査委員会において下記の倫理審査を受け、いずれも承認を得た後に施行した。

「ビタミン D 欠乏症の実態把握に関する研究」(平成 28 年 8 月 4 日承認：第 1048 号)

「日本人の小児、新生児、妊婦のビタミン D 状況の調査」(平成 28 年 11 月 21 日承認：第 1125 号)

C. 研究結果

リスク因子調査：

2 例の患者を登録した。1 例目はほぼ母乳栄養のみを継続中の 1 歳女児で歩容異常を契機に整形外科から紹介された。臨床所見と検査結果から典型的なビタミン D 欠乏性くる病と診断した。ビタミン D 内服と栄養指導により完治した。2 例目は生後 2 か月に低カルシウム血症によるけいれんを契機にビタミン D 欠乏が明らかになった。家族歴で母親が出産の約 1 か月前頃より薬剤性の胆汁鬱滞型肝障害を指摘されており、その結果母体の脂溶性ビタミン吸収障害が遷延し、胎児がビタミン D 欠乏状態の状況下のままで出生したと推定された。重度のビタミン D による低カルシウム血症を発症し、また拡張型心筋症を認めた。

日本人の小児のビタミン D 状況の調査：

10 例の対象者から同意を得て採血検査とアンケートを回収し、データを東京大学に送付した。解析結果に関しては東京大学から一括して報告される。

D. 考察

2 例の患者については全国データベースに登録の上、研究全体として大阪大学から報告される。健常人のデータについては東京大学から全国の解析結果が報告される。今回の研究により全国的なビタミン D 欠乏症と健常小児の疫学データを得られたことの意義は大きい。我々のデータは九州地方からの唯一の解析結果であり、今後は地域性などを考慮したビタミン D 欠乏症の予防や治療法の確立が求められる。

E. 結論

大分県におけるビタミン D 欠乏症の発症率やそのリスク因子調査と、県内の健常小児についてビタミン D 欠乏状況を調査した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

矢部友奈、糸永知代、久我修二、武口真広、前田美和子、井原健二：
ビタミン D 欠乏性低 Ca 血症に拡張型心筋症を合併した 1 か月の男児例
第 120 回日本小児科学会 2017.4.14-16、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 リスクに基づく臨床研究のデータ管理方法の検討

研究分担者 氏名 大庭 幸治 所属施設 東京大学 役職 准教授

研究要旨:臨床研究を実施するうえで得られるデータの質をどのように管理するかは近年盛んに議論されており、得られるデータの質を中央で管理するための方法を検討した。複数の統計手法を検討した結果、Digit preference に関する評価が有用であることが明らかとなり、オンサイトで検出できないエラーが見いだせる可能性が示唆された。

A．研究目的

臨床研究を実施するうえで得られるデータの質をどのように管理するかは近年盛んに議論されており、中でも研究の質や参加する被験者の安全性にかかわるリスクに基づいて管理する方法が提案されている。本研究では、得られるデータの質を中央で管理するための方法を検討する。

B．研究方法

主に2つの側面からデータの質を管理する方法を検討した。1つは、統計的な手法を用いて質の評価を行うための方法論を開発すること、もう1つは、現在利用可能なツールについて比較を行い現状得られるツールを用いた運用方法を検討することである。前者については、前向きの研究において中央で得られるデータに対して統計的な手法を用いて、異質なデータを検出するために外れ値検出の手法を適用し、オンサイトでデータの祖語などを確認した結果との食い違いを評価する。後者は、勉強会形式で実際のツールのレビューを行い、それぞれの意義と課題を明らかにする。

（倫理面への配慮）

なし

C．研究結果

用いた手法は、単変量、多変量、時系列解析手法として、図による提示（ヒストグラム、箱ひげ図）、分布（平均値、標準偏差）の比較、Digit preference（数字の末尾の好み）の比較、相関図プロット、相関係数の比較、多変量マハラノビス距離、推移図、前値が同じ累積割合、個人内のSDの分布（箱ひげ図）であった。中でもDigit preferenceに関する評価については、オンサイトの確認では気づかないエラーを確認することができ、中央での統計学的手法を用いた評価の意義が明らかとなった。

ツールのレビューを行った結果、JMP Clinicalの機能の紹介が主であったが、それぞれの機能の操作の確認だけでなく、それぞれの機能が実業務のどのような場面で活用出来るかなど、実際の状況を想定して、踏み込んだ議論を行う事が出来た。Fraud Directionの章では、統計的手法については、生物統計家から丁寧な解説があり、施設状況については、モニターや医療機関のメンバーから経験の共有など、多業種で構成されたメンバーの特性を生かし、多角的にディスカッションを行う事ができた。

D．考察

統計的な手法を用いる際に症例数が十分に集積されている必要があること、多職種がかかわる際に多様なスキルセットが必要となるため、他職種を対象とする教育プログラムが重要となる。

E．結論

統計学的手法を用いることによって、オンサイトで検出できないエラーが見いだせる可能性がある。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

1. 宮路天平, 高田宗典, 上村夕香理, 大庭幸治, 林行和, 富金原悟, 菅波秀規, 山口拓洋 .RBM 運用ツールの活用に向けた産学連携の勉強会の取り組みについて .RBM 運用ツールの活用に向けた産学連携の勉強会の取り組みについて .第 8 回日本臨床試験学会学術総会 ,大阪 ,2017 .
2. 上村夕香理、田中佑美、岡崎愛、岸礼子、竹田万里子、源京子、高田宗典、宮路天平、川原拓也、大庭幸治、梅舟仰胤、木暮宏史、伊佐山浩通、赤堀眞、山崎力 . ARO における RBM 実装のための準備と具体的手法について - 統計的モニタリングを用いたアプローチ - .第 37 回臨床薬理学会学術総会 , 米子 , 2016 .

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

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

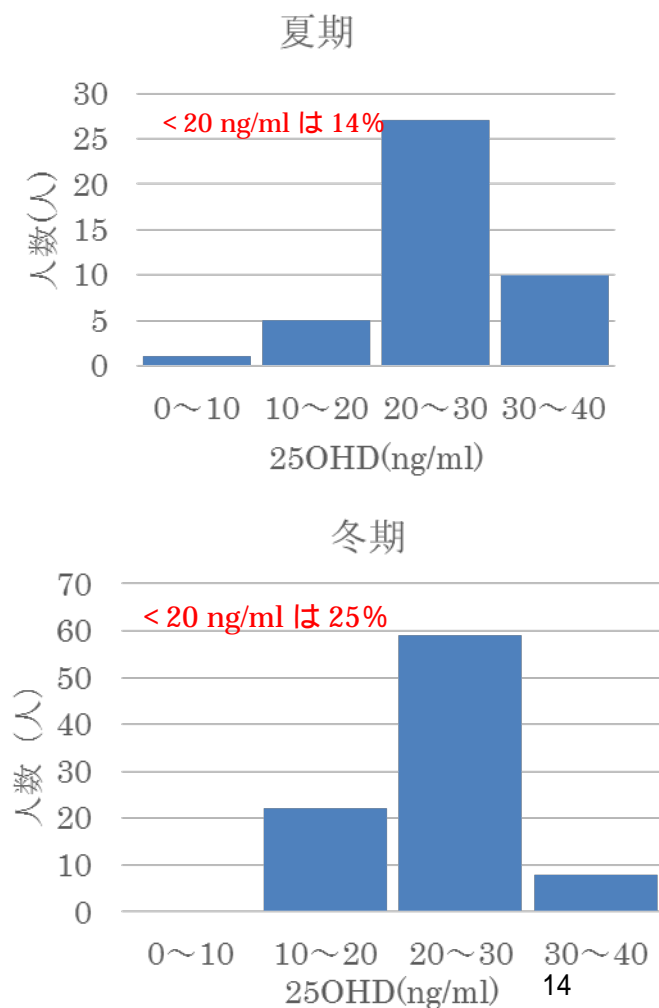
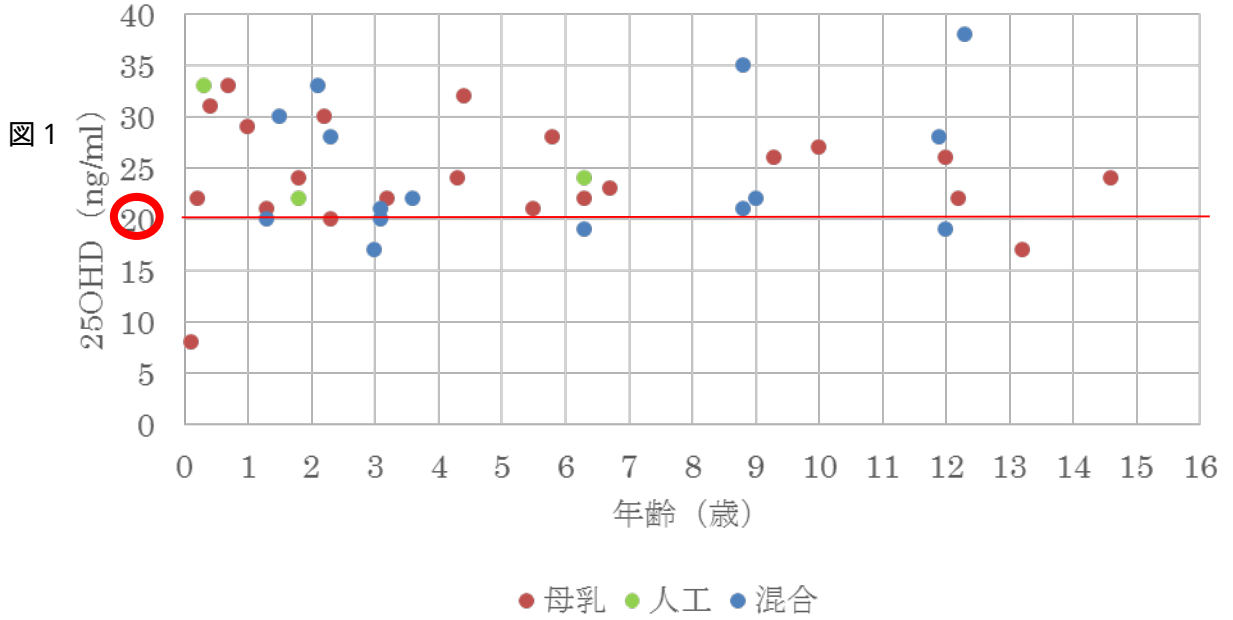
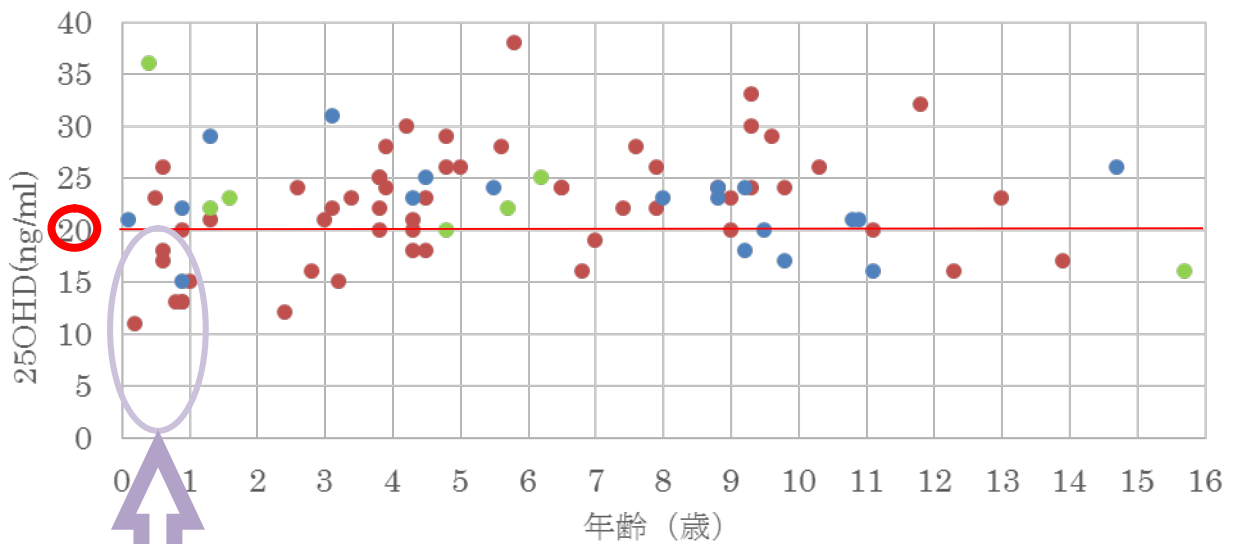


図2 年齢と乳児期の栄養法別の25OHD値

乳児期の栄養法と25OHD（夏期）

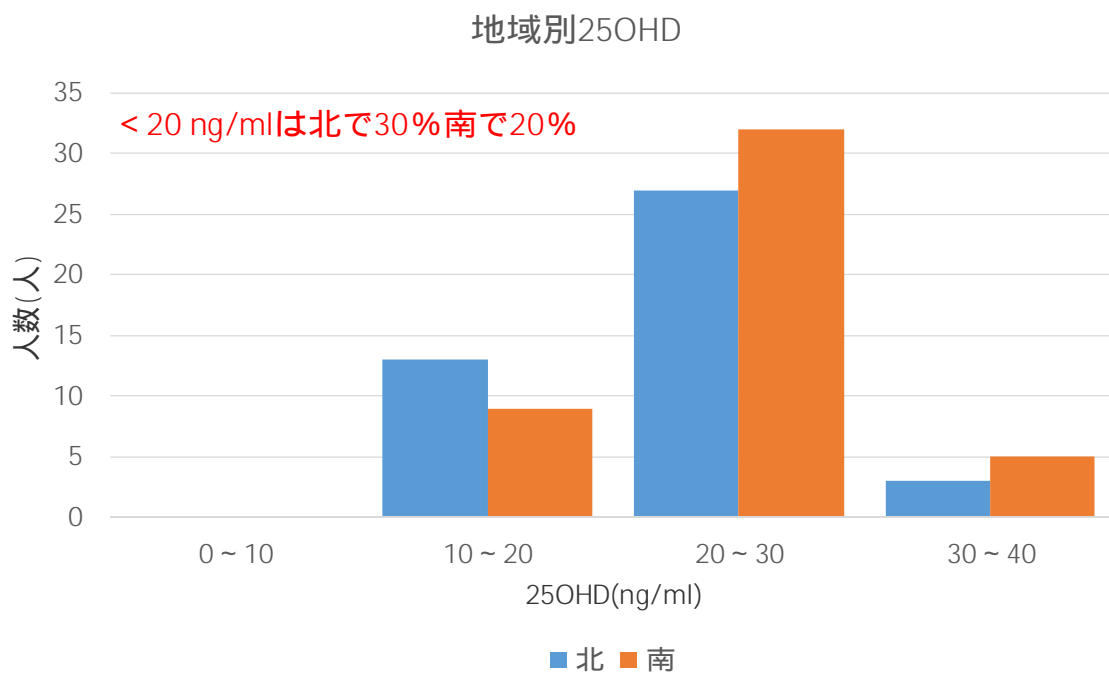


乳児期の栄養法と25OHD（冬期）



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

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

乳幼児の栄養管理ガイドラインとの連携

研究分担者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター所長・教授

研究要旨：本研究班の小児ビタミン D 欠乏症の実態把握と発症率の推定の結果、本邦でも一定頻度の発生が明らかとなった。そこで、平成 19 年に作成された「授乳・離乳の支援ガイド」について、厚生労働科学研究の研究班で改定案が作成されているので、小児 VitD 欠乏症の予防のための栄養管理方法を本研究班から提言する必要がある。

A．研究目的

乳幼児の栄養は、一生の健康維持にとって大変重要である。そこで、平成 19 年に作成された「授乳・離乳の支援ガイド」に従い、保護者に栄養指導が行われている。しかしながら、このガイドが作成されてから約 10 年が経過し、栄養に関する新たな多くの科学的知見が蓄積された。そこで、厚生労働科学研究「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）の研究班が組織され、現行ガイドの改正案の作成作業が行われている。本研究班で小児 VitD 欠乏症の発生実態が明らかとなった場合には、本欠乏症を予防するために、本研究班から「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」班に提言する必要がある。そこで、両研究班の連携を研究目的とする。

B．研究方法

本研究班で小児ビタミン D 欠乏症の実態把握と発症率の推定を行う。そして、一定頻度で小児ビタミン D 欠乏症が発生している実態が明らかとなれば、本症を予防するための栄養管理のあり方を「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」へ提言し、改定する「授乳・離乳の支援ガイド」の内容に反映させる。

（倫理面への配慮）

改定「授乳・離乳の支援ガイド」への提言なので、特に配慮の必要無し。

C．研究結果

小児 VitD 欠乏症の発症率の推定のために実施した病院を対象としたアンケート調査の結果、諸外国と同様に一定頻度の発症が明らかとなった。本症予防のためには、授乳および離乳期の栄養指導も重要である。そこで、改定する「授乳・離乳の支援ガイド」に、小児 VitD 欠乏症予防のための栄養指導の在り方を追記する必要があると判断された。

D．考察

本研究班の調査の結果、一定頻度での小児 VitD 欠乏症の発生が明らかとなった。したがって、本症の予防のための栄養管理、サプリメントの必要性について、検討する必要がある。また、改定する「授乳・離乳の支援ガイド」では、本症予防のための栄養指導について言及する必要性がある。

E．結論

改定する「授乳・離乳の支援ガイド」に、小児 VitD 欠乏症予防のための追記を本研究班から提言する必要がある。

F．健康危険情報
無し。

G．研究発表
1．論文発表
無し。

2．学会発表
無し。

H．知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1．特許取得
無し。
2．実用新案登録
無し。
3．その他
無し。

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欠乏症性くる病・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欠乏症性くる病・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いて、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。

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 ± 3.3 (14(最小)~31(最大))、中 1 男子で 22.2 ± 3.3 (15~31)、中 1 女子で 20.9 ± 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。

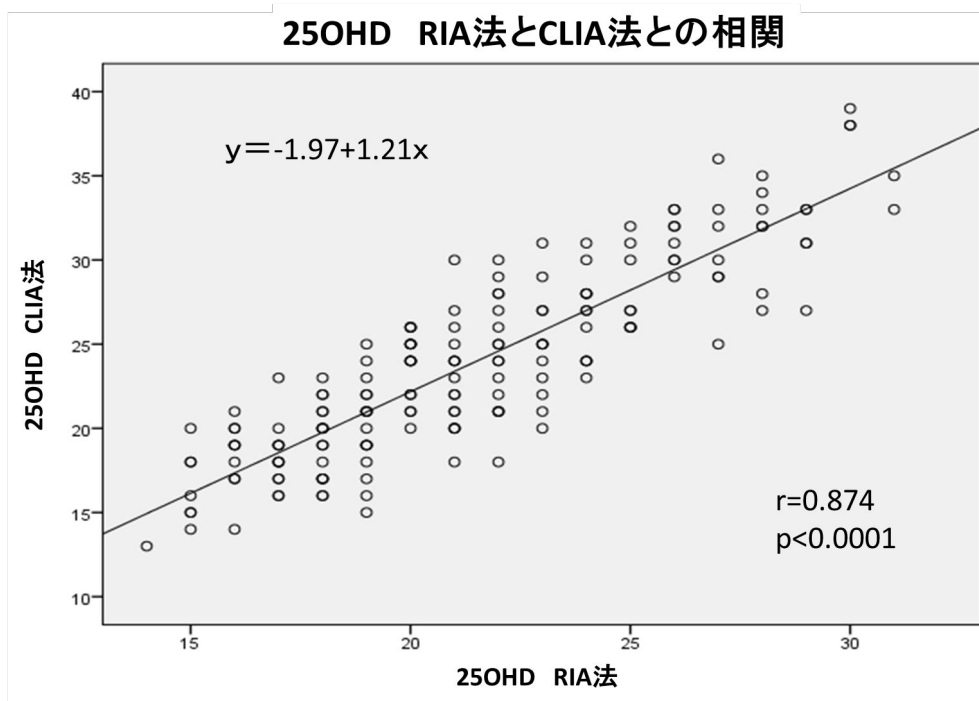
FGF23 値が高値 (50 pg/ml を超える) であったものは男子 6 名、女子 25 名いた。うち女子 5 名において低 P 血症 (3.3 ~ 3.9 mEq/l) を伴っていたが、いずれも Ca 値、インタクト PTH 値は正常であった。女子のうち 1 名で FGF23 値 740 pg/ml と高値を示した者がいたが、他 Ca, P, インタクト PTH 値に異常を認めなかった。FGF23 値が 20 pg/ml 未満のものは男子 6 名、女子で 1 名いた。うち男子 2 名は 12 pg/ml, 13 pg/ml と 15 pg/ml 未満であったが、10 pg/ml 未満を示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 未満を示し、うち11名(2.2%)で15 ng/ml 未満であった。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。

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

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られる。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られる。

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

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 北海道におけるビタミン D くる病欠乏性くる病の疫学調査

研究分担者 氏名 棚橋 祐典 所属施設 旭川医科大学小児科 役職 講師

研究要旨：北海道（高緯度地域）でのビタミン D 欠乏性くる病についての調査を計画した。
北海道は三大学（旭川医科大学、北海道大学、札幌医科大学）の関連病院でほぼ網羅される比較的閉鎖された地域である。したがって、Hospital-based の疫学調査を三大学小児科の協力のもとに計画した「北海道におけるビタミン D くる病欠乏性くる病の疫学調査」すでに北海道内三大学小児科の協力も取り付けており、旭川医大倫理委員会で承認後にアンケートを送付する予定である。

A．研究目的

北海道は日本の高緯度地域にあり、紫外線不足からビタミン D 欠乏性くる病の発症リスクが高いことが危惧されている。北海道では、1999 年から 2004 年までを対象に道内の病院（84 施設）にアンケート調査を実施し、発症頻度、発症要因が検討された。（Matsuo, K. et.al, Japan. Pediatr Int, 2009.51(4): 559-62.）

その後、十数年が経過し、ビタミン D 欠乏性くる病の診断ガイドラインも制定され、ビタミン D のサプリメントも市販されるようになった現在において、同様の調査を行ない、発症頻度を比較する重要性が出てきている。

本研究では、最近 5 年間の北海道におけるビタミン D 欠乏性くる病の発症頻度および発症発症要因を明らかにし、前回の研究での結果と比較検討することを目的とする。

B．研究方法

調査対象期間、調査対象病院 調査の対象は、2012 年から 2016 年までの 5 年間。

前回の調査対象病院（道内 84 施設）を基に小児科外来の有無、医師の異動を加味して、調査対象病院とする。

調査方法

調査対象病院にビタミン D 欠乏性くる病の発症の有無を聞くアンケート調査を送付する

調査手順

第 1 ステップ

倫理委員会で承認された旨を明記して、一次アンケート調査を調査対象病院に送付する。 原則
として回答をもって同意を得たものと見なす。

第 2 ステップ

発症の症例がありと回答した調査対象病院に、二次調査票を送付し、アンケートを回収する。

第 3 ステップ

旭川医科大学小児科にて、回収された調査データを解析する。

（倫理面への配慮）

アンケート調査に際し、旭川医科大学倫理委員会に申請し、承認された。

C．研究結果

【主な解析計画】

記述統計

基本情報の項目は、年齢、性別、居住地域、栄養方法、食事過誤（偏食・食事制限）の有無、血清 Ca、P、ALP、intactPTH、1,25-（OH）₂D、25-OHD および X 線上でのくる病所見の有無である。

分析

年次変動および季節変動を分析する。さらに北海道を地域別に分け、それぞれの地域における出生 1 万人に対する発症頻度を算出する。

探索的な解析

前回調査データ（1999 年-2004 年）との比較をおこなう。

D．考察

このアンケート調査を解析することにより、北海道におけるビタミン D 欠乏性くる病の発症頻度、発症要因が明らかとなる予定である。さらに、12 年前の同様の調査と比較検討することにより、最近の傾向を分析し、ビタミン D 欠乏性くる病発症の予防への啓蒙、指導に役立つことができる予定である。

E．結論

北海道におけるビタミン D 欠乏性くる病の発症頻度、発症要因が明らかとなる予定である。さらに、12 年前の同様の調査と比較検討することにより、ビタミン D 欠乏性くる病発症の予防への啓蒙、指導に役立つことができる予定である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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 中国地方におけるビタミンD欠乏症の実態把握

研究分担者	塚原宏一	岡山大学医歯薬学総合研究科小児医科学	教授
研究協力者	長谷川高誠	岡山大学病院	小児科 講師
	樋口洋介	岡山大学病院	小児科 医師

研究要旨：当科は岡山県のみならず、中国地方全体からの患者を受け入れている特性から中国地方におけるビタミンD欠乏症の実態把握、及び疾患コントロールが良好な外来患者において25(OH)ビタミンD濃度を夏期、冬期で測定を行った。

A. 研究目的

岡山県を中心とした中国地方におけるビタミンD欠乏症の実態把握をする。

B. 研究方法

- 1) 当院通院中のビタミンD欠乏性くる病患者的臨床情報を収集する。
- 2) 外来通院中の疾患コントロールが良好である患者の25(OH)ビタミンD濃度を測定し、その患者背景との関連、採取時期との関連などを検討する。

(倫理面への配慮)

岡山大学病院における倫理審査の承認の下、患者の親族からの同意を得た上で、上記1)、2)を行った。

C. 研究結果

- 1) 当院には2名の日本人ビタミンD欠乏性くる病患者が通院中であった。
- 2名の臨床情報については下記の通り。

	症例 1	症例 2
血清カルシウム(mg/dl)	9.8	7.9
血清リン(mg/dl)	2.8	3.2
ALP(IU/L)	1558	4151
1,25(OH)2D(pg/ml)	66	259
25(OH)D(ng/ml)	5.1	14.5
intact PTH(pg/ml)	310	532
リスクファクター	本人の食物アレルギー 日焼け止め	兄弟の食物アレルギー 菜食主義

発症のリスク因子としては本人の食物アレルギー、兄弟の食物アレルギー、菜食主義、日焼け止めの使用が挙げられた。

25(OH)ビタミンD濃度は5.1ng/ml、14.5ng/mlであった。後者では通院までに食生活の改善を行っており、実際にはもう少し低い値であったことが想定される。

- 2) 8月～10月の夏期の外来患者13名、12月～1月の冬期の外来患者21名の採血を行い、

血清、及び臨床情報を東京大学小児科に送付し、現在解析中である。

D．考察

症例1は本人の食物アレルギーによる除去食が原因であったが、症例2は菜食主義や兄弟の食物アレルギーで除去食を家族が食べていたことが原因で有り、患者本人のみならず、患者の兄弟の食物アレルギーの存在もビタミンD欠乏症のリスクファクターであると考えられ、詳細な病歴聴取が重要であると考えられた。また日本人家庭であっても菜食主義家庭が有り、こちらもビタミンD欠乏症のリスクファクターであり、注意が必要であると考えられた。

E．結論

ビタミンD欠乏症のリスクファクターとして本人のみならず、その家族の食物アレルギーの存在や食事形態にも留意が必要である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

Yamashita M, Hasegawa K, Higuchi Y, Miyai T, Okada A, Tanaka H, Tsukahara H. Urinary Cross-linked N-terminal Telopeptide of Type I Collagen Levels of Infants with Osteogenesis Imperfecta and Healthy Infants. Acta Med Okayama. 2016 Dec;70(6):435-439.

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 欠乏症の実態把握発症率の推定

研究分担者 氏名 長崎啓祐 所属施設 新潟大学医歯学総合病院小児科 役職 講師

研究要旨：新潟県における小児ビタミン D 欠乏症の発症率の推定と新潟県における日本人の小児、新生児のビタミン D 状況の調査をおこなった。新潟県における小児ビタミン D 欠乏症の発症率は、少なくとも 3.5 人/100,000・年以上である。新潟県の小児のビタミン D は概ね充足していた。冬期においては、乳児のビタミン D 不足に注意が必要と思われた。

A．研究目的

新潟県における小児ビタミン D 欠乏症の実態把握発症率の推定

新潟県における日本人の小児、新生児、妊婦のビタミン D 状況の調査

B．研究方法

2013 年 4 月 1 日～2016 年 3 月 31 日の当院の小児科および整形外科を受診した小児ビタミン D 欠乏症を後方視的に検討した。また当院通院中の健常小児の夏期および冬期の 25-OHD 値を測定した。

倫理面への配慮

当院医学部倫理委員会で承認を得た。小児期ビタミン D 欠乏症患者を研究対象としているため、代諾者が必要な者の研究参加が必要不可欠である。対象者は 16 歳未満であるため、代諾者の同意取得を行った。未成年者本人に十分な説明を行い、できる限りその未成年者からも同意が得られるように努めた。

C．研究結果

研究期間における小児ビタミン D 欠乏症の初診患者数は 7 名（1 歳 6 名、2 歳 1 名）で、いずれもビタミン D 欠乏性くる病であった。当院通院中の健常小児 9 名の夏期 25-OHD 値は、20 ng/ml 未満は、1 名のみ（19 ng/ml）であった。冬期 14 名のうち、20 ng/ml 未満は 2 名のみ（13, 13 ng/ml）でいずれも 1 歳未満の乳児であった。2 名とも ALP や intact PTH の上昇はなく、くる病の所見も認めていなかった。

D．考察

新潟県では、乳幼児の著明な O 脚の多くは、当院整形外科に紹介される。新潟県の 3 歳以下の人口は 65,000 人であり、新潟県における 3 歳以下の小児ビタミン D 欠乏症の発症率は少なくとも 3.5 人/100,000・年以上であった。また新潟県の小児において、夏期のビタミン D は概ね充足していた。冬期においては、乳児のビタミン D 不足に注意が必要と思われた。

E．結論

新潟県における 3 歳以下の小児ビタミン D 欠乏症の発症率は、少なくとも 3.5 人/100,000・年以上である。

F．健康危険情報

特記事項なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 所属施設内D欠乏の頻度の調査

研究分担者 氏名 長谷川 行洋 所属施設 都立小児総合医療センター 役職 部長

研究要旨：本事業の研究調査期間 2103 年 4 月以降、2016 年 3 月までに測定してある 25 ビタミン D 測定値を電子カルテからすべて抽出した。この期間の総測定数、12 ng/mL 未満の測定数、5 ng/mL 未満の測定数を調査した。さらに、12 未満のうち、新生児症例、外科症例を除いた症例からビタミン D 欠乏症の症例数を調査した。当施設でビタミン D 欠乏、欠乏症の頻度は述べ測定数 518 検体のうち、それぞれ 24%、5.4%であった。今後、こういった臨床情報からビタミン D 欠乏を疑うことが可能かを提案することが課題である。

A．研究目的

所属施設内のビタミンD欠乏、欠乏症の頻度の調査

B．研究方法

本事業の研究調査期間 2103 年 4 月以降、2016 年 3 月までに測定してある 25 ビタミン D 測定値を電子カルテからすべて抽出した。この期間の総測定数、12 ng/mL 未満の測定数、5 ng/mL 未満の測定数を調査した。さらに、12 未満のうち、新生児症例、外科症例を除いた症例からビタミン D 欠乏症の症例数を調査した。

（倫理面への配慮）

電子カルテから研究分担者者の PC のエクセルにデータを読み取るときには、個人情報を抜いた形のファイルとした。なお、詳細な調査を今後行うときのために患者を匿名化するには連結表を作成した。なお、こうした方法は当施設の倫理委員会の審査において承認されている。

C．研究結果

この期間の総測定数、12 ng/mL 未満の測定数、5 ng/mL 未満の測定数は、それぞれ 518 例、123 例、29 例であった。ビタミン D 欠乏症の総数はこの期間で 518 症例の測定中 28 症例（5.4%）であった。

D．考察

本研究により、当施設のビタミン D 欠乏症の症例数がこの期間に 28 症例であることが判明した。この詳細については、研究責任者に調査票として送付した。当院を含む国内 5 施設の症例の特徴については、研究責任施設でまとめ解析、発表予定である。

研究期間に測定した 518 症例数の中でのビタミン D 欠乏と判断できる症例数は 123 例（24%）であった。この頻度が一般集団に比べて高いと思われるが、エコチル調査のような一般集団での頻度と今後、比較する必要がある。

ビタミン D 欠乏症の頻度、約 5 %は一般の疾患罹患率と比して明確に高いと判断できる。これは、施設でビタミン D 欠乏を疑った患者から測定された結果を解析したためである。

今後、研究班全体の結果とは別に、当施設のビタミン D 欠乏、ビタミン D 欠乏症の臨床情報の特徴を調査、検討予定である。こうした解析がこういった臨床情報からビタミン D 欠乏を疑うことが可能かを提案することが次の課題である。

E．結論

研究期間において当施設でビタミンD欠乏、欠乏症の頻度は述べ測定数518検体のうち、それぞれ24%、5.4%であった。今後、どういった臨床情報からビタミンD欠乏を疑うことが可能かを提案することが課題である。

F．健康危険情報

特にありません。

G．研究発表

1. 論文発表

現時点で特にありません。

(以下の学会発表をまとめて論文化することを予定しています)

2. 学会発表

2017年第51回小児内分泌学会 発表予定

「当院ビタミンD欠乏症の臨床的検討」

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H．知的財産権の出願・登録状況

特にありません。

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 成人のビタミン D 欠乏管理指針との連携

研究分担者 氏名 福本誠二 所属施設 徳島大学 役職 特任教授

研究要旨：低リン血症性くる病の原因は、ビタミン D 欠乏に加え過剰な FGF23 作用による疾患など多岐に渡る。臨床的にビタミン D 欠乏と考えられた患者の 4 名中 2 名で、FGF23 濃度の高値が認められた。従って FGF23 測定は、ビタミン D 欠乏を含む低リン血症性疾患の鑑別に有用と考えられた。

A．研究目的

低リン血症性くる病の原因は、ビタミン D 欠乏に加え過剰な FGF23 作用による疾患など多岐に渡る。一方血中 25-水酸化ビタミン D [25(OH)D] の測定が昨年まで保険適用となっていなかったこともあり、ビタミン D 欠乏の確実な診断は困難であった。そこで低リン血症性疾患の鑑別における FGF23 測定の意義を検討した。

B．研究方法

臨床的にビタミン D 欠乏と考えられる低リン血症性疾患患者の血中 FGF23 濃度を、活性を有する全長 FGF23 のみを測定する ELISA で測定した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認のもと、患者の同意を得て検体を採取し、匿名化して解析した。

C．研究結果

4 名中 2 名では、FGF23 濃度は測定感度以下である、従来の報告とあわせビタミン D 欠乏と考えられた。一方残りの 2 名では、FGF23 はむしろ高値であり、FGF23 関連低リン血症性疾患と考えられた。

D．考察

ビタミン D 欠乏は、血中 25(OH)D 濃度の低下により診断される。一方、ビタミン D 欠乏の頻度は高いことから、25(OH)D 濃度の低下は必ずしもビタミン D 欠乏が疾患の原因であることを意味しない場合がある。従って 25(OH)D 濃度以外の生化学指標も、ビタミン D 欠乏による疾患の診断に有用である。ビタミン D 欠乏では FGF23 は低値を示すことが報告されていることから、FGF23 の高値は FGF23 関連低リン血症性疾患の存在を示している。

E．結論

血中 FGF23 濃度の測定は、ビタミン D 欠乏を含む低リン血症性疾患の病因鑑別に有用である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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 ビタミン D 欠乏症の全国調査（東北）

研究分担者 氏名 藤原幾磨 所属施設 東北大学大学院医学系研究科小児環境医学分野
役職 教授

研究要旨：東北大学病院小児科で「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」の全項目を満たす診断確定例は 4 年間で 2 例のみであったが、臨床的にくる病と診断、治療された患者は 16 例あった。今後、治療開始のめやすを設定するなどの対応が望まれる。

A．研究目的

東北地域におけるビタミン D 欠乏症患者の頻度および 25 水酸化ビタミン D（25OHD）値低下例の頻度調査を本研究の目的とする。

B．研究方法

東北大学病院小児科（以下、当科）でビタミン D 欠乏性くる病と診断された患者について、症状、初発年齢、治療開始時期、骨 X 線所見、血液尿検査所見（血清・尿中カルシウムおよびリン濃度、血清 ALP、血清副甲状腺ホルモン [whole PTH]）などの情報を、診療録より後方視的に検討した。

25OHD 測定目的で、他の理由で当科を受診し、ビタミン D 欠乏の疑いのない小児 10 例（年齢 3～15 歳）より血液を採取した。検体は東京大学へ送付し、一括測定した。

（倫理面への配慮）

本研究については、東北大学病院倫理委員会で審理され承認を受けている。また採血は他の必要な血液検査の際、25OHD 測定用に余分に血液量を採取することについて説明し、本人もしくは保護者より同意を得て行った。なお、ビタミン D 欠乏症の調査については、過去の患者にかかる情報を他機関へ提供する場合に相当するため、必ずしも同意を得ることを必要とはしておらず、代わりに情報を公開する。

C．研究結果

2013 年から 2016 年の 4 年間に当科でくる病と診断されビタミン D を投与された患者は 16 例（月齢平均 21.25 ± 6.26 ）であり、いずれも下肢変形を認めていた。診断時各種検査所見の平均値は、血清 ALP 2017 IU/L、血清補正カルシウム 9.03 mg/dl、血清リン 5.03 mg/dl、血清 whole PTH 82.47 pg/ml であった。すべての例で骨 X 線上くる病所見を認めたが、これらのうち、低カルシウム血症（8.4 mg/dl 未満）を認めたもの 2 名、低リン血症（1 歳未満で 4.5 mg/dl 未満、1 歳以上小児で 4.0 mg/dl 未満）を認めたもの 2 名、高 ALP 血症（1 歳未満で 1200 IU/L 以上、1 歳以上小児で 1000 IU/L 以上）を認めたもの 13 名、高 PTH 血症（39 pg/ml 以上）を認めたもの 7 名であり、「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」のすべての項目を満たす診断確定例は 2 例のみであった。

ビタミン D 欠乏の疑いのない 10 例での 25OHD 値は、平均 19.2 ± 5.2 ng/ml（範囲：10～24）であった。

D．考察

今回の当科での検討では、「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」の全項目を満たす診断確定例は 4 年間で 2 例のみであり、その数だけからは本症の頻度は高いとは言

えない。しかし、骨 X 線所見よりくる病と診断され治療を要したものは 16 例おり、そのうち血清 ALP が高値であったのは 13 例と多く、「診断の手引き」の診断要件を治療開始の判断にどう活用するかは、それぞれの医師によるところがある。どのような症例で治療を行うべきか、あるいは生活指導のみで良いのかなどの判断基準についての検討が必要であり、今後は治療開始とする臨床症状や検査所見のめやすを設定することが、一般臨床医にとって有用であると考えられる。

ビタミン D 欠乏の疑いがない小児での 25OHD 濃度は、10 例の平均値がビタミン D 不足気味とされる 20ng/ml よりも低値であり、ビタミン D 不足とされる 15ng/ml より低いものが 2 例いた。これは対象が東北地域という日照時間がより少ない地域に居住していることも背景にはあるが、採血時期が 1 月から 3 月にかけての冬期であったことが影響していることが推察される。

E．結論

当科でビタミン D 欠乏性くる病と診断、治療された患者は 4 年間で 16 例いたが、「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」の全項目を満たす診断確定例は 2 例のみであった。今後、治療開始のめやすを設定するなどの対応が望まれる。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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 ビタミン D 欠乏症の臨床像とその発症危険因子の検討

研究分担者 水野晴夫 所属施設 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 役職
准教授

研究要旨：ビタミン D 欠乏症の患者 8 名について治療前検査データのみならず、発症前の栄養摂取状況、外出時間などの環境因子を含めて検討した。日光照射不足も一因とは思われるが、全例でアレルギーを過剰に心配から食事全般に対する漠然とした不安が、ビタミン D 欠乏症を起こす一つの大きな原因となっている可能性が示唆された。

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。当院では、後方視的に、ビタミン D 欠乏症患者について臨床的データの検討を行う。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。

B．研究方法

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）

当院の倫理委員会の承認を取っている。カルテ調査による後方視的研究であるため、すでに治療が終了している患者については、研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、及び研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにする

情報の公開方法：下記の HP サイトに研究内容を詳細に掲載する

http://www.med.osaka-u.ac.jp/~ped/www/study/st06_kidney_kenkyu07.html

研究対象者となることの拒否を保障する方法：上記サイトで「2013 年 4 月 1 日以降に表記の施設を受診し対象者と診断された患者さんの中で、本研究への参加を拒否する場合、診療を受けた施設の担当医にご連絡下さい。」と明記する。現在、まだ通院中の患者については、文書によるインフォームド・コンセントを受ける。

C．研究結果

過去 4 年以内で当科を初診されたビタミン D 欠乏性くる病 8 例について検討を行った。発症年齢が不明のものを除くと全例が 1 歳 6 ヶ月から 2 歳までに下肢の変形を主訴に来院していた。完全母乳、適切

な時期に離乳食を開始するも、卵、牛乳アレルギーがあり、さまざまな程度の食事の制限を受けていた。1例では、母が紫外線に対して敏感で、日光浴が不十分と思われた症例があった。別の1例では、仙台で発症しており、東日本大震災後、放射能を恐れ外出を極端に避けていた。ただ、これら2例も卵、牛乳アレルギーによる食事制限がなされていた。

D．考察

食事全般に対する漠然とした不安が、ビタミンD欠乏につながっている可能性が示唆された。

E．結論

アレルギー疾患による食物除去や補完食（離乳食）の摂取不足はビタミンD欠乏症のリスクを高めることを念頭において診療にあたるべきである。

F．健康危険情報

本研究での当施設の分担はカルテ調査による後方視的研究であるため、健康危険情報は起きていない。

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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

小児病院におけるビタミン D 欠乏症の実態把握

研究分担者 道上敏美 大阪府立母子保健総合医療センター 環境影響部門部長

研究要旨：近年、ライフスタイルの変化などに伴い世界的にビタミン D 欠乏が増加している。乳幼児のビタミン D 欠乏の誘因はビタミン D 経口摂取の減少と紫外線照射減少に大別されるが、我国に特徴的なリスク因子に関する検討はなされていない。2013 年～2016 年の診療録からビタミン D 欠乏性くる病 10 名、ビタミン D 欠乏性低カルシウム血症 1 名が把握されたので、これらの症例について、身体所見や X 線所見、血液検査所見、ビタミン D 充足状態に影響を及ぼしうる様々な要因などの診療情報を収集し、REDCap データ集積管理システムに登録した。当センターにおいては小児整形外科が存在するため、くる病難治例の整形外科からの紹介が散見された。

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、ビタミン D 欠乏はくる病や低カルシウム血症をもたらす。ビタミン D は経口摂取に加えて紫外線照射により皮膚で合成され、その充足状態は血清 25 水酸化ビタミン D（25OHD）値により評価される。近年、ライフスタイルの変化などに伴い世界的にビタミン D 欠乏が増加しており、大きな問題となっている。乳幼児のビタミン D 欠乏の誘因はビタミン D 経口摂取の減少と紫外線照射減少に大別されるが、これまで、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されていない。本研究ではビタミン D 欠乏症患者を対象とした調査を行い、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）を解析する。

B．研究方法

当センターを受診したビタミン D 欠乏症患者の診療情報を REDCap データ集積管理システムに登録した。REDCap の使用については、研究代表施設である大阪大学医学部附属病院小児科を介して利用申請を行い、利用が許可された後、当センターから直接、REDCap に研究対象者の診療情報を入力した。診療情報の登録に際しては、当センターにおいて連結可能匿名化を行った。

【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

【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）

研究は当センターの倫理委員会の承認のもとに行った。新規受診患者およびフォロー中

の患者に対しては、患者本人あるいは代諾者から文書にて研究参加の同意を得ることとした。過去に受診し、現在フォローされていない患者の診療情報も対象とするので、情報を公開し、参加への拒否機会を設けた。

C．研究結果

研究の可否について当センター倫理委員会に申請し、5月23日付で研究実施が許可された。2013年～2016年の診療録からビタミンD欠乏性くる病10名、ビタミンD欠乏性低カルシウム血症1名が把握されたので、これらの症例のデータをREDCapに入力した。当センターにおいては小児整形外科が存在するため、くる病難治例の整形外科からの紹介が散見された。

D．考察

大阪地区において、症状を伴うビタミンD欠乏症はかならずしも珍しくない。また、治療が不十分な場合には、くる病の治癒が遅延する場合があります。適切な診断・加療に加え、リスクが高いと考えられる症例の検出および予防が必要であると考えられる。

E．結論

ビタミンD欠乏症は現在の日本においても遭遇しうる疾患である。治療に難渋する症例もあるところから、適切な診断・加療に加え、予防のための施策が必要である。

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

1. 論文発表

道上敏美 . ビタミンD受容機構異常症 . 内分泌・糖尿病・代謝内科 . 2016; 42:174-178

2. 学会発表

道上敏美 . ビタミンD欠乏性くる病の診断・予防・管理に関する国際コンセンサス . 第119回日本小児科学会 . 2016.5.13-15, 札幌, シンポジウム講演

道上敏美 . 副甲状腺・ビタミンD関連疾患と骨 . 第34回日本骨代謝学会学術集会 . 2016.7.20-23, 大阪, シンポジウム講演

道上敏美 . ビタミンD欠乏性くる病と低ホスファターゼ症 . 第26回日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update. 2016.11.17-18, 大宮, シンポジウム講演

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

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

ビタミンD欠乏症の全国調査（近畿）

研究分担者 依藤 亨 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科 部長

研究要旨：我が国における小児ビタミンD欠乏症の実態把握と発症率の推定を行うため、近畿地区における基礎データを集積した。大阪市立総合医療センター外来受診者のうち健康に問題がないと思われる幼児の、自施設臨床研究倫理委員会の承認と保護者の書面による承諾を得たうえで24人について血中25水酸化ビタミンDを測定した。また、平成22-26年の5年間に大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科で診療したビタミンD欠乏性クル病またはビタミンD欠乏性低カルシウム血症41例について、大阪大学主幹のREDCapデータベースに登録した。さらにこのうち、活性型ビタミンDによる治療を行い、1年以上経過を観察できた35例について、身長経過を追跡した。早期に十分な期間の治療を行うことで、変形の改善と約+0.8 SDの身長増加が得られることも明らかにした。

A．研究目的

我が国における小児ビタミンD欠乏症の実態把握と発症率の推定を行うため、近畿地区における基礎データを集積する。診断後の治療効果についても検討する。

B．研究方法

(1) 我が国でのビタミンD充足状態を明らかにするため、自施設受診者のうち健康に問題がないと思われる幼児について、自施設臨床研究倫理委員会の承認と保護者の書面による承諾を得たうえで血中25水酸化ビタミンDを測定した。

(2) 平成22-26年の5年間に自施設で診療したビタミンD欠乏性クル病またはビタミンD欠乏性低カルシウム血症について、大阪大学主幹のREDCapデータベースに臨床所見を登録し、他施設の症例と比較することで全体像を把握するための基礎データとした。

(3) 上記のうち0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の活性型ビタミンDによる治療を行い、1年以上経過を観察できた35例について、身長経過を追跡した。身長改善が見られた場合は、下肢変形の改善効果と実質身長増加のそれぞれについて検討した。

(倫理面への配慮)

すべての研究は人を対象とした臨床研究に関する倫理指針に沿って行い、大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会承認を受けた。

C．研究結果

(1) ビタミンD血中濃度に影響する基礎疾患を持たない小児24例について、代諾者同意のうえで、血中ビタミンD測定のための採血を行った。現在、班員の北中のもとで検査中である。

(2) 平成22-26年の5年間に自施設で診療したビタミンD欠乏性クル病またはビタミンD欠乏性低カルシウム血症の47例のうち、治療過程において初診時25水酸化ビタミンDが20 ng/mL を超えた症例を除く41例について、大阪大学主幹のREDCapデータベースに登録

し、他施設の症例と比較することで全体像を把握するための基礎データとした。

(3) 35例においてビタミンD投与により、開始時からの身長 SDS 差 (Ht-SDS) として、6ヶ月後に平均+0.51 SDS (-0.4 ~ +2.1)、12ヶ月後に+0.79 SDS (-0.5 ~ +2.7)の身長改善を認めた。また、15例においてX線上下肢変形を補正した補正身長でも検討したところ、治療前後の Ht-SDS は、実測身長が+0.97 SDS (-0.3 ~ +2.6)、補正身長も+0.90 SDS (-0.6 ~ +2.7)であり、身長増加効果は下肢変形の改善によるものだけではないことが明らかになった。治療開始時の身長 SDS 低値、ALP 高値、インタクト PTH 高値が高い身長改善効果の主な予測因子であった。

D . 考察

平成 22 - 26 年の 5 年間に大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科において 47 例のビタミン D 欠乏症例を把握し、我が国における小児ビタミン D 欠乏症の実態把握と発症率の推定を行うための近畿地区における基礎データを集積することができた。一施設のみで年間 10 例弱の症例が存在したことになり、全国ではかなりの症例数が存在することが推測された。本症の主たる臨床表現型は骨変形 (クル病) と低カルシウム血症であるが、早期に十分な期間の治療を行うことで、変形の改善と身長増加が得られることも明らかになった。

E . 結論

我が国での小児ビタミン D 欠乏症の実態把握を行うため、近畿地区において欠乏症児 41 例、対象として正常小児 24 例の症例集積を行った。全国調査の一部として全体像の把握の基礎データとできた。早期治療により、骨変形や身長改善が得られることも明らかにした。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

村上修一、榊原杏美、川北理恵、細川悠紀、依藤 亨「ビタミン D 欠乏性くる病のビタミン D 治療：身長への影響」日本成長学会雑誌 2017 年 (印刷中)

2. 学会発表

2016.11.16 榊原 杏美, 橋本 有紀子, 川北 理恵, 細川 悠紀, 依藤 亨: ビタミンD欠乏性くる病における活性型ビタミンD製剤内服の身長に対する効果 第50回日本小児内分泌学会 (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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
北中幸子	くる病	五十嵐隆	小児疾患ガイドライン - 最新の診療指針 第3版	総合医学社	東京	2016	451-454
北中幸子	ビタミンD欠乏性くる病、低リン血症性くる病、その他のくる病	横谷進 他	専門医による新小児内分泌疾患の治療 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	279-296

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohata Y, Ozono K, Michigami T.	Current concepts in perinatal mineral metabolism	Clin Pediatr Endocrinol	25 (1)	9-17	2016
大園恵一	Milkman症候群	小児科診療	79 (増刊号)	376	2016
大園恵一	くる病・骨軟化症	診断と治療	104 (10)	1321-1325	2016
大園恵一	骨発育	小児疾患診療のための病態生理	小児内科48 (601)	584-588	2016
大園恵一	くる病とビタミンDサプリメント	チャイルドヘルス	20 (1)	25-29	2017
大園恵一	ビタミンD欠乏症	SRL宝函	37 (4)	35-37	2017
村上修一、榊原杏美、川北理恵、細川悠紀、依藤 亨	ビタミンD欠乏性くる病のビタミンD治療：身長への影響	日本成長学会誌	印刷中		2017

Yamashita M Hasegawa K Higuchi Y Miyai T Okada A Tanaka H Tsukahara H	Urinary Cross-linked N-terminal Telopeptide of Type I Collagen Levels of Infants with Osteogenesis Imperfecta and Healthy Infants	Acta Med Okayama	70	435-439	2016
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
Ikeno M, Okumura A, Abe S, Igarashi A, Hisata K, Shoji H, Shimizu T.	Clinically silent seizures in a neonate with tuberous sclerosis.	Pediatr Int	58	58-61	2016
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		
Tamura M, Isojima T, Kasama T, Mafune R, Shimoda K, Yasudo H, Tanaka H, Takahashi C, Okada A, Kitanaka S	Novel DHCR7 mutation in a case of Smith-Lemli-Opitz syndrome, showing 46,XY disorder of sex development.	Hum Genome Var	in press		
北中幸子	くる病	チャイルドヘルス	19	26-29	2016
北中幸子	健診で見つけるビタミンD欠乏	小児科診療	79	641-644	2016
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
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

北中幸子	ビタミンD依存症の病 因と治療.	Clinical Cal cium	26	277-283	2016
北中幸子	ビタミンD依存症	The BONE	30	355-359	2016
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