

第64回日本小児保健協会学術集会 シンポジウム2

子どもに対するサプリメントを考えてみよう！

くる病とビタミンDサプリメント

大 藪 恵 一 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学)

I. はじめに

ビタミンDは健全な骨発育, 特に骨の石灰化に必須の栄養素であり, 小児期の骨疾患であるくる病 (rickets) を防ぐ必須の栄養因子として発見された¹⁾。くる病は, 17世紀の英国で初めて報告された骨の病気であり²⁾, ビタミンD欠乏性くる病は19世紀から20世紀にかけて, 多くの乳児が罹患するありふれた疾患 (common disease) であった。くる病に, 日光照射とタラの肝油が有効であることがわかり, 肝油からビタミンDが1920年代に同定された。ビタミンDの発見後, ビタミンD欠乏症は激減したが, 天然型のビタミンDの摂取では治癒しないくる病 (低リン血症性くる病およびビタミンD依存症) が存在することが示され, ビタミンDの体内での2段階の活性化 (水酸化) 過程やビタミンD受容体の存在が証明された。さらに, 1990年頃から, 発展途上国のみならず先進国においてもくる病の増加が指摘されるようになり, 世界中がその対策に取り組んでいる状況である³⁾。

II. くる病・骨軟化症とは

くる病は小児の疾患, 骨軟化症は成人の疾患であるが, ともに, 骨の低石灰化を特徴とする。石灰化を受けていない骨組織を類骨と呼び, その増加がくる病・骨軟化症の定義である¹⁾。類骨は非脱灰骨において特殊染色で, 石灰化骨と区別可能である。さらに, くる病では, 成長軟骨帯においても低石灰化がみられることが, 骨軟化症との決定的な違いとなっている。成長軟骨帯は小児期にのみ存在するので, くる病は小児の疾患となる。成長軟骨帯において, 軟骨細胞は静止軟骨, 増殖軟骨, 肥大化軟骨と規則正しく分化し, 最終

的に石灰化して, 骨と置き換わる。くる病では石灰化が低下するため, 軟骨が骨に置き換わる過程が障害され, 不規則に骨に変換されるので, 毛ばだちや盃状変形などの典型的な骨X線像を示すようになる (図)。

骨の石灰化には, カルシウム (Ca) とリン酸からなる結晶 (ハイドロキシアパタイト) が形成される必要がある。骨においては, まず, I型コラーゲン線維を中心とする骨基質が産生され, 非石灰化骨である類骨が形成される。骨基質には, コラーゲンのほか, オステオポンチンやプロテオグリカンが存在し, 石灰化を抑制している。ピロリン酸もまた, 結晶化の阻害因子である。骨芽細胞より放出された基質小胞は, Ca, リンの結晶の核形成の起点となる⁴⁾。基質小胞の膜に多量に存在するALPは, 阻害因子のピロリン酸を分解して, 材料のリン酸を産生することで, 結晶化を促進する。形成されたハイドロキシアパタイトは, 骨基質上に沈着し, 骨石灰化過程が完了する。



図 ビタミンD欠乏性くる病患者の骨X線像
典型的なくる病変化である長管骨骨幹端の杯状陥凹, 骨端線の拡大, 毛ばだちといったくる病所見が認められる。

Ⅲ. ビタミン D

くる病を治癒させる栄養因子として発見されたビタミン D は、食物から摂取されるほか、ビタミンとしては例外的に、皮膚において紫外線のエネルギーを利用して生合成される^{1,3)}。このため、ビタミン D の不足は、ビタミン D の摂取不足のほか、日光照射不足も原因となる。ビタミン D には構造の違う D2 (菌類由来) と D3 (動物由来) があるが、生物学的にはほぼ同等の活性であり、この2つを合わせてビタミン D と呼ぶ。

ビタミン D が生理的作用を発揮するためには、水酸化を受ける必要がある。すなわち、食物として摂取されたビタミン D および皮膚で生合成されたビタミン D は、まず肝臓において25位が水酸化されて25OHD となり、さらに、腎臓において1 α 位が水酸化されて、1 α , 25(OH)₂D となる^{1,3)}。1 α , 25(OH)₂D は最も強い生物活性を持つので活性型ビタミン D と呼ぶ。血中25OHD 濃度は体内のビタミン D の貯蔵量を反映するので、ビタミン D 欠乏症の診断に用いられる⁵⁾。活性型ビタミン D の血中濃度は、副甲状腺ホルモン (PTH), 線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) や Ca 濃度により厳密にコントロールされている^{1,3)}。

ビタミン D の主な作用は、腸管からの Ca の吸収を促して血清 Ca を上昇させ、軟骨・骨の石灰化を維持することにある。従って、ビタミン D が欠乏すると、石灰化障害であるくる病に罹患する場合と、低 Ca 血症をきたす場合とがある。Ca は生体にとって、筋肉収縮、神経伝達、血液凝固、骨石灰化、細胞内シグナル伝達等に必須の栄養素であり、低 Ca 血症により、テタニー、痙攣、くる病、心電図異常等が引き起こされる。

世界的にビタミン D 欠乏の増加が報告されている。日本において、ビタミン D と Ca は、摂取すべき量に達していない、二大栄養素である。日光照射の不足も、ビタミン D 欠乏症の増加の一因として指摘されている。また、食物アレルギーの増加により、不適切な食品除去によるビタミン D 欠乏も数多く報告されている。ビタミン D 欠乏ないし Ca 不足によるくる病は、栄養障害性くる病として、まとめて検討されている。

Ⅳ. ビタミン D 欠乏症

ビタミン D 欠乏症の症状としては O 脚やテタニー

以外に、頭蓋癆、関節腫脹、肋骨念珠、横隔膜附着部肋骨の陥凹、低身長などが挙げられる。単純 X 線検査においては、膝関節部や手関節部の撮影で、長管骨骨幹端の骨端線の拡大、盃状陥凹、毛ばだちなどを特徴とする (図)。

ビタミン D 欠乏症の臨床検査データとしては、血清 Ca 値および血清リン値の低下、血中アルカリフォスファターゼ活性の上昇、血中 PTH 値の上昇、血中25水酸化ビタミン D 値 (25OHD) の低下がみられる。中でも、25OHD の低値が重要であり、20ng/mL (50nmol/L) 以下をビタミン D 欠乏症、32ng/mL (80nmol/L) 以下をビタミン D 不足とする報告が増えている^{3,5)}。15 ng/mL 未満であれば、ビタミン D 欠乏の診断はより確実である。より因果関係を厳しく捉えるには、ビタミン D 欠乏は12 ng/mL 未満とすべきという報告が最近された⁶⁾。ビタミン D 欠乏に由来する症状 (くる病や低 Ca 血症) を伴う場合をビタミン D 欠乏症と呼び、単なる欠乏状態と区別する必要がある。また、より軽症のビタミン D 不足に関しては、骨粗鬆症、骨脆弱性の観点から、小児よりも成人領域で注目されている⁷⁾。

日本小児内分泌学会からビタミン D 欠乏性くる病・低 Ca 血症の診断の手引きが発表されている (<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)。また、くる病・骨軟化症の診断マニュアルは、日本内分泌学会、日本骨代謝学会、厚生労働省班研究「ホルモン受容機構異常に関する研究」班の合同で発表されている⁸⁾。

くる病・骨軟化症の診断には、鑑別診断も重要である (表)。これらの疾患を除外する必要がある。診断マニュアルに書かれている FGF23 は、新しく発見されたリン利尿ホルモンである。FGF23 値が上昇してい

表 くる病・骨軟化症の鑑別診断

低リン血症性くる病・骨軟化症
尿細管異常症
低ホスファターゼ症
骨幹端異形成症
Blount 病
副甲状腺機能低下症
偽性副甲状腺機能低下症
乳児一過性高 ALP 血症
骨粗鬆症
ガンの多発骨転移
副甲状腺機能亢進症
慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常

くる病は、FGF23関連性くる病と言われるが、ビタミンD欠乏症の場合にはFGF23値は低下するので、両者の鑑別に有用である⁹⁾。しかし、FGF23の測定には保険適用はない。

V. ビタミンD欠乏症の治療と予防

ビタミンD欠乏症の危険因子としては、完全母乳栄養、母親のビタミンD摂取不足、食事摂取不足、アレルギー等による食事制限、慢性下痢、外出の不足、皮膚の高い色素含量、高緯度などが挙げられる。特に、Caの摂取不足は、くる病の発症を促進すると考えられ、牛乳アレルギーによる乳製品の除去は、強いリスク因子である。わが国の最近の傾向としては、アレルギー疾患に対する過度な食事制限や偏食、生活習慣の変化による日光照射不足などが原因として報告されている。米国小児科学会の2008年版「Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents」では、ビタミンD推奨量は400単位(10 μ gに相当)を、生まれた日から毎日補充する必要があると書かれている¹⁰⁾。この摂取量は、通常の食事のみでは達成困難で、サプリメントの使用や、ビタミンDを添加した強化食品の利用が必要となる。ビタミンDを多く含んだ食品には、魚肉、しらす干し、アンコウの肝などの魚介類、卵黄、バター、キノコ類などがある。また、ビタミンD欠乏を防ぐには日光照射も必要であるが、米国の基準では、皮膚への悪影響を回避するために、日光曝露は特に6か月未満では推奨しないとなっている。日本人も同様にすべきかどうか結論はない。

ビタミンD剤としてのサプリメントは販売されているので、利用は可能である。乳児用には液剤のBabyD[®]があり、学童期以降には錠剤のサプリメントがある。Caやマグネシウム、ビタミンAなど他の成分が含まれているかどうか、ビタミンDの含量はどれくらいかなどを参照する必要がある。

VI. カルシウム

くる病を予防するには、Caの摂取も重要で、Caの極端な摂取不足はくる病の原因となる¹¹⁾。血清Ca値は厳密に制御され、軽度のCa摂取不足では低下しないように調節されている。しかし、Ca摂取不足は、長期的には歯、骨、爪等にさまざまな障害をもたらす。

VII. おわりに

現在の日本の状況から見て、小児科医・整形外科医にとって、ビタミンD欠乏症の患者を診る機会は増加していると理解すべきである¹²⁾。発症予防には、栄養としての摂取が大事であり、それでも無理な場合はサプリメントによる補給も考える必要がある。実際にくる病を発症した場合は、原因としてビタミンD欠乏症を疑って、血液検査、骨X線検査を行い、適確に診断し治療することが大切である。

文 献

- 1) Glorieux FH, Pettifor JM. Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo-vitamin D deficiency rickets. *Bonekey Rep* 2014; 19 : 3 : 524.
- 2) O' Riordan JL. Rickets in the 17th century. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (10) : 1506-1510.
- 3) Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116 (8) : 2062-2072.
- 4) Millán JL. The role of phosphatases in the initiation of skeletal mineralization. *Calcif Tissue Int* 2013; 93 (4) : 299-306.
- 5) Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels : variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res* 2015; 30 (7) : 1119-1133.
- 6) Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and nagement of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2) : 394-415.
- 7) Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, et al. Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D₃ load in Japanese subjects. *J Bone Miner Metab* 2011; (1) : 103-110.
- 8) Fukumoto S, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia-Proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion]. *J Bone Miner Metab* 2015; 33 (5) :

- 467-473.
- 9) Kubota T, Kitaoka T, Miura K, et al. Serum fibroblast growth factor 23 is a useful marker to distinguish vitamin D-deficient rickets from hypophosphatemic rickets. *Horm Res Paediatr* 2014;81 (4) : 251-257.
- 10) Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008 ; 122 (5) : 1142-1152.
- 11) Thacher T, Fischer P, Pettifor J, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999 ; 341 (8) : 563-568.
- 12) 大藺恵一. ビタミン D の作用と臨床的課題—過去から未来へ—. *日児誌* 2015 ; 119 (9) : 1604-1613.