

当科で経験している乳幼児ビタミン D 作用不全性くる病の 8 例

群馬県立小児医療センター整形外科

富 沢 仙 一

原町赤十字病院整形外科

浅 井 伸 治

東前橋整形外科

長 谷 川 惇

野口病院整形外科

金 子 洋 之

要 旨 現在の日本では、食生活が改善され、乳幼児ビタミン D 欠乏性くる病はほとんどみられなくなっていたが、発生例が散見されるようになった。荷重開始頃からの O 脚として、整形外科を受診することがあるので、鑑別疾患の重要疾患として位置付けるために、当科で経験している、乳幼児ビタミン D 作用不全性くる病 8 例について報告する。

男児 3 例、女児 5 例、出生時体重平均 2850 g、家族例は全例にない。つかまり立ちは平均 7 か月、独歩は平均 13 か月、発症時期は平均 10 か月、主訴は全例 O 脚、初診時年齢は 2 歳 2 か月、初診時身長は平均 -1.3 SD であった。膝関節距離は平均 7 cm、アレルギー歴陽性は 2 人であった。確定診断後に内科的治療を行い、下肢変形に対し装具療法を用い、比較的良好な結果を得た。

はじめに

乳幼児ビタミン D 欠乏性くる病の報告例が散見されるようになった。

「飽食の時代」といわれる現代の日本にあっては、くる病は、家族性くる病を除いて発生例をみず、既に過去の病気と認識されていた感があつた。医療水準の向上は、早産児である超低出生体重児等の生存を可能とし、むしろ未熟児くる病例に多く遭遇するようになった。しかし、最近の乳幼児期におけるくる病の原因は、栄養状態の劣悪さ由来ではなく、アレルギー疾患の治療としての過度の食事制限、紫外線照射に対する過度の不安による極端な日光照射量の不足、あるいは極端な母乳栄養児等の生活習慣での問題と考えられる。この

ために、今後の発生例の増加が危惧される¹⁾³⁾。

本疾患の児は、荷重開始時期からの O 脚として、整形外科を受診することがある。鑑別疾患としての注意を喚起するために、当科で経験している乳幼児ビタミン D 作用不全性くる病の 8 例について報告する。

対象・方法

2005 年 4 月に当院整形外科開設以来、2009 年 10 月までの 4 年半間での、当科で新患総数は 1,780 人である。その中で本疾患は 8 例 0.45% を占める。8 例の診断の内訳は、ビタミン D 欠乏性くる病 6 例(うちくる病の X 線所見での病期分類で healing stage⁸⁾にあるもの 2 例)、抗けいれん剤による C₂₅水酸化障害と思われる例 1 例、ビタミ

Key words : bowlegs(O 脚), vitamin D insufficiency rickets(ビタミン D 作用不全性くる病), bracing(装具療法)

連絡先 : 〒 377-8577 群馬県渋川市北橘町下箱田 779 群馬県立小児医療センター整形外科 富沢仙一

電話 (0279) 52-3551

受付日 : 平成 22 年 2 月 3 日

表 1. 症 例

No		BBW (g)	家族歴	つかま り立ち (月)	独歩月 (月)	発症時期 (月)	主 訴	疑い病	当科初診 時期	身長 (SD)	顎間距離 (cm)	アレルギー	遮光歴	栄養
1	男	2664	(-)		18	24	O 脚	骨系統疾患	2 歳 10 か月	-2.2	6	アトピー	(+) ?	母乳(1.5 歳)
2	女	2390	(-)	7	15	7	O 脚		2 歳 5 か月	-2	6	(-)	(-)	
3	男	3052	(-)	7	12	7	O 脚	下肢変形	1 歳 5 か月	-1.4	10	(-)	(-)	
4	女	3060	(-)		12	15	O 脚	くる病	1 歳 10 か月	-1.7	8	卵・牛乳	(+)	母乳
5	女	2580	(-)	7	10	10	O 脚	Blount 病	1 歳 0 か月	0.5	6	(-)		母乳(1.0 歳)
6	女	3090	(-)		10	15	O 脚	Blount 病	2 歳 7 か月	-1.7	8	(-)	(-)	母乳(1.0 歳)
7	女	3116	(-)	7	13	13	O 脚	骨系統疾患	1 歳 11 か月	0	8	(-)	(-)	
8	男	2510	(-)				O 脚	くる病	2 歳 10 か月	-2.1	8	(-)	(-)	
平均		2807	(-)	7	13	10			2 歳 2 か月	-1.3	7			

(表 1 のつづき)

No	病型	Alp-ase (115~360)	Ca (8.6~10.6)	P (4.8~5.6)	PTH-i (10~65)	25(OH)D (9.0~33.9)	1,25(OH) ₂ D (20~60)	くる病変化	装具療法前 FTA(°)		装具療法前 MAD(cm)	
									右	左	右	左
1	D 欠乏症	1285	9.7	5.2	56		68	(+) H. S.	195	195	1.5	1.5
2	D 欠乏症	905	10.6	5.6	27	<5	85	(+) H. S.	205	215	2.5	2.5
3	D 欠乏症	2562	10	2.7	207		32	(+)	200	200	2.5	2.5
4	D 欠乏症	1982	10.4	4.8	98.8	7	88.3	(+)	200	200	3.0	3.0
5	D 欠乏症	4413	10	3	667	<5	33	(+)	205	205	4.0	4.0
6	D 欠乏症	2350	9.4	4.9	296	5.6	87	(+)	205	205	3.5	3.5
7	依存症Ⅱ	3315	9.2	3.7	498	16.3	254	(+)	205	205	3.5	3.5
8	25(OH)D 障害	2636	8.6	2.7	341		44	(+)	190	190	1.5	1.5
平均									200	202	2.8	2.8

H. S. : Healing Stage

ン D 依存性くる病Ⅱ型 1 例である。性別は男児 3 例，女児 5 例であった。つかまり立ちは平均 7 か月，独歩は平均 13 か月，発症時期は平均 10 か月，主訴は全例 O 脚，初診時年齢は平均 2 歳 2 か月，初診時身長は平均 -1.3 SD であった。

初診時両膝関節内顆間距離は平均 7 cm であった。アレルギー・遮光歴あるもの 2 例，1 歳を超えた母乳栄養歴 4 例である。

全例高 ALP 血症を認め，副甲状腺機能亢進を伴い，25(OH)D は低値であった。X 線所見でくる病変化を全例に認めた。装具療法前的大腿胫骨角 femorotibial angle(以下，FTA)は右 202°，左 202°，機能的下肢軸変位 Mechanical Axis Deviation(以下，MAD)は，内方へ右 3.0 cm，左 3.0 cm であった(表 1)。

内科的治療として，活性型ビタミン D を，0.02~0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ，尿中 Ca/Cr<0.3 に注意しながら，血清 ALP の正常化を指標に，X 線所見上くる病変化の消失まで投与する。

内科的治療後にも残存する O 脚変形の矯正を目的に，装具療法を行っている。横市大式に準じた長下肢装具で，装着は入浴時以外一日中とし，1 年間を目標に使用している。

結 果

内科的治療を行い，下肢変形に対し装具療法を行い，装具療法終了したものは，8 例である。これら 8 例の両膝関節内顆間距離は平均 0 cm，FTA は左右共に 181°，MAD は左右共に 0 cm に改善した(表 2)。

表 2. 結 果

No	Alp-ase (115~360)	Ca (8.6~10.6)	P (4.8~5.6)	PTH-i (10~65)	顆間距離 (cm)	装具療法後 FTA(°)		装具療法後 MAD(cm)	
						右	左	右	左
1	1076	9.7	6.6		0	177	177	0	0
2					0	180	180	1.5	1.5
3	657	10.1	4.4	24	0	186	186	0	0
4	994	10.2	4.7	39.1	0	180	180	0	0
5	1288	9.8	5.5	44	0	182	182	0	0
6	1214	9.6	4.1	51	0	180	180	0	0
7					0	176	176	0	0
8	730	9.9	2.7	113	0	180	180	0	0
平均					0	181	181	0	0

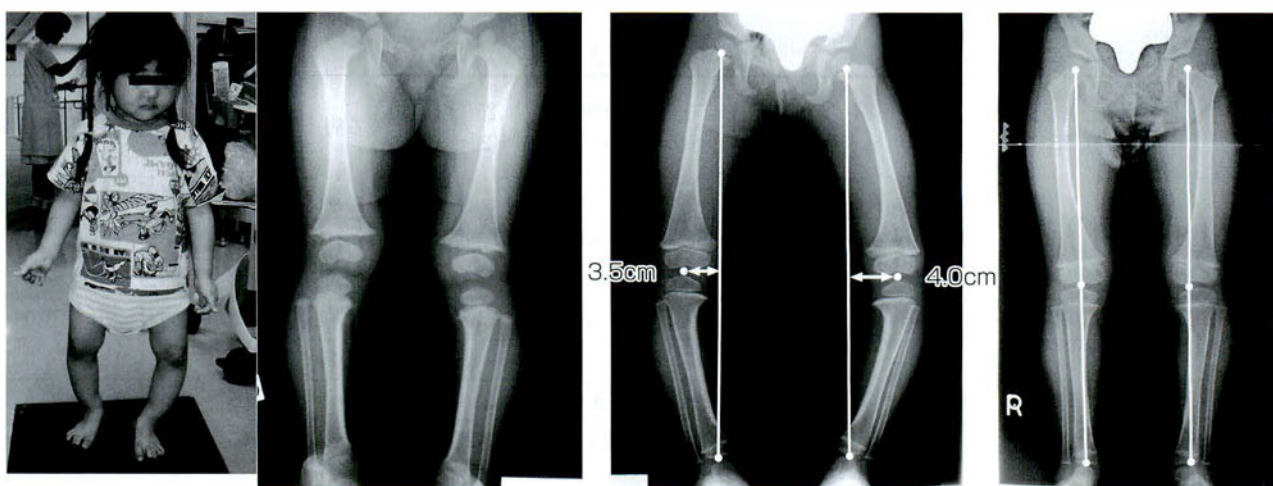


図 1. 症例 5

a|b|c|d

- a : 初診時. O 脚を認め, 両膝関節内顆間距離は 6 cm
b : X 線所見. 成長軟骨帯部に, 成長板幅拡大, 予備石灰化層不整, 骨幹端の杯状変化, 骨幹端辺縁の突出, 毛羽立ち様変化がみられる.
c : 内科的加療 10 か月後. X 線所見では, くる病所見は改善しているが, FTA は右 205°, 左 215°, MAD は, 内方へ右 3.5 cm, 左 4.0 cm と, O 脚変形が増強している.
d : 装具療法終了後の所見. 両膝関節内顆間距離は 0 cm, FTA 180°, MAD 0 cm に改善

症 例

症例 5 : 12 か月, 女児

主 訴 : O 脚

発育歴 : つままり立ち 7 か月, 独歩 10 か月

既往歴 : アレルギー歴はない, 母乳栄養

現病歴 : つままり立ちの頃より, O 脚が目立ってきた. 1 歳時に当科初診した.

現 症 : 身長は, 77.5 cm (+0.5 SD), 両膝関節内顆間距離は 6 cm であった(図 1-a).

X 線所見 : 成長板幅拡大(+), 予備石灰化層不整(+), 骨幹端の杯状変化(cupping)(+), 骨幹

端辺縁の突出(flaring)(+), 骨幹端の不鮮明化, 毛羽立ち様変化(fraying)(+)で, くる病所見は陽性である(図 1-b).

検査所見 : ([] 内は正常値)

ALP 4,413 IU/l [115~359], ALP-isozyme では ALP-第 3 分画が 84% を占めた. Ca 10.0 mg/dl, P 3.0 mg/dl [4.8~5.6] と低値を示した. intact-PTH 667 pg/ml [10~65] と著明な高値を示した. 25(OH)D 5 以下 ng/ml [7~41] と低値を示した. 1,25(OH)₂D 33 pg/ml [20~60] とほぼ正常である. すなわち, 高 ALP 血症, 副甲状腺機能亢進状態, 低 25(OH)D 血症が認められ,

表 3. くる病の分類

1. 活性型ビタミン D 作用不全(2 次性副甲状腺機能亢進症を伴う)
 - ・ビタミン D 欠乏症
 - ビタミン D の摂取不足…低栄養
 - …………アトピー性皮膚炎に伴う食事制限
 - …………(過度の)母乳栄養児
 - 日光照射不足によるビタミン D 生合成障害
 - …………高緯度地方
 - ・ビタミン D 活性化障害
 - C₂₅水酸化障害…………抗けいれん剤, 肝硬変
 - C₁水酸化障害…………慢性腎不全, ビタミン D 依存性くる病 I 型
 - ・ビタミン D 受容体異常…………ビタミン D 依存性くる病 II 型
2. リン欠乏(2 次性副甲状腺機能亢進症を伴わない)
 - ・家族性低リン血症性ビタミン D 抵抗性くる病
 - ・Fanconi 症候群
 - ・遠位尿管管性アシドーシス

ビタミン D 欠乏性くる病と診断した。

経過：活性型ビタミン D 内服を、0.033 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ にて 8 か月間行い、ALP 1,308 IU/l, Ca 10.4 mg/dl, P 5.5 mg/dl, intact-PTH 62 pg/ml, Ca/Cre 0.1 と副甲状腺機能亢進状態は改善した。しかし、X 線所見では、くる病所見は改善しているが、FTA は右 205°, 左 215°, MAD は、内方へ右 3.5 cm, 左 4.0 cm と、O 脚変形が増強している(図 1-c)。装具療法を開始した。装具を 1 年間使用した。装具療法終了時の所見では、両膝関節内顆間距離は 0 cm, 左右ともに FTA 180°, MAD 0 cm の矯正位が得られている(図 1-d)。

考 察

くる病は、活性型ビタミン D 作用不全性(2 次性副甲状腺機能亢進症を伴うもの)と、リン酸欠乏性(2 次性副甲状腺機能亢進症を伴わないもの)に大別することができる。ビタミン D 欠乏性くる病は、活性型ビタミン D 作用不全性くる病に分類され、2 次性副甲状腺機能亢進症を伴っている(表 3)。

先進工業国においても、乳幼児ビタミン D 欠乏性くる病に代表されるビタミン D 作用不全性くる病の報告例が散見されるようになった。劣悪な栄養状態が原因でなく生活習慣の変化が原因と考えられている。

母乳栄養は広く推奨され乳児にとって母乳に勝る栄養はないと、一般に位置づけられている。しかし、小児のビタミン D 所要量は 400 IU/日であり、また人工乳のビタミン D 濃度は 500 IU/L であるのに対し、母乳中のビタミン D 濃度は 20 IU/L しかない。母乳だけからのビタミン D 摂取は不十分であり、児は日光浴による皮膚でのビタミン D 産生で補ってきた。しかし最近では紫外線照射に対する過度の不安による極端な日光照射量の不足が見られる。実際、わが国では、1998 年から母子手帳から「赤ちゃんに日光浴をさせましょう」という文章の「日光浴」が「外気浴」と書き改められている。このため食物アレルギー等の何

らかの原因で母乳栄養児の離乳が遅れたりすると、ビタミン D 欠乏症になるリスクが高まることになる¹⁰⁾。我々の例でも 8 例中 1 歳を超えた母乳栄養歴を有する 4 例にくる病性変化がみられた。

活性型ビタミン D 作用不全性くる病の病態は、体内のカルシウム濃度を正常に保とうとする生体の homeostasis の発動である。すなわち、体内のビタミン D が減少すると 25(OH)D の生産が減少し、次いで $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が減少する。そのために腸管からの Ca と P の吸収が減少する。PTH は血清 Ca 濃度の低下に鋭敏に反応して分泌が増加する。PTH の増加は、骨から Ca と P の動員、腎近位尿管での 25(OH)D から $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ への変換促進、腎臓における Ca の再吸収と P の排泄を促す。 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ は腸管からの Ca と P の吸収を増加させる。その結果、血清 Ca は比較的速度やかに正常近くに回復し維持される。しかし血清 P は PTH による腎臓からの排泄のために低値を示すことが多い⁵⁾。P の低値は(家族性)低リン血症性ビタミン D 抵抗性くる病に近似するが、PTH 値正常、25(OH)D 値正常より鑑別は可能で、さらに尿管管リン再吸収率(% TRP)、尿管管リン再吸収閾値(TmP/GFR)にて判断しうる。最近では、リン利尿因子である, fibroblast growth factor 23(FGF23)を測定して鑑別している⁹⁾。



図 2. 石灰化障害は軟骨内骨化が最も活発に起こっている骨幹端部中央部分に起こりやすい。成長板幅拡大、予備石灰化層不整、骨幹端の杯状変化、骨幹端辺縁の突出、毛羽立ち様変化がみられ、成長軟骨帯における類骨の増加を意味し、くる病性骨幹端(rachitic metaphysis)と称される。

骨の細胞外基質は、有機性基質であるコラーゲンと無機性基質であるミネラルより構成される。ミネラルのうち結晶成分は主としてリン酸カルシウムの結合体である、hydroxyapatite(以下、HA)よりなる。骨の強度、剛性などの骨の力学特性は、HAが有機基質と絡み合って(石灰化して)得られる。骨の石灰化の開始される場所は基質小胞と呼ばれる小胞内である。これは骨芽細胞や、(成長軟骨帯においては)軟骨細胞から分泌される。この基質小胞内のカルシウムイオン、リン酸イオンの濃度が高まることによりリン酸カルシウムの結晶が析出し、さらにHA結晶に変換される。基質小胞内で成長した結晶が基質小胞膜を貫通し小胞外に出て、コラーゲン分子の間隙に入り込み骨基質の石灰化が進んでゆく。石灰化してない有機性基質が類骨組織である。類骨の増加のみの場合が骨軟化症であるが、小児期の成長軟骨帯が存在している時期には、成長軟骨帯における石灰化も障害され、後述の特徴的な、X線像を呈するのでくる病と呼ばれる⁷⁾。

ビタミンD欠乏状態においてはCa、Pともに低下し、くる病が発症する。イオン積 $[Ca][P]$ の溶解度積は、乳幼児で約30とされる。ビタミ

ンD不足によるCa、Pの低値はイオン積 $[Ca][P]$ の低下をもたらし、リン酸カルシウムの析出障害を生じる⁴⁾。石灰化障害による類骨の増加した骨は、骨強度の弱화를内在し、罹患骨は荷重に耐えられずにO脚変形が増強する。あるいは骨折を生ずることもある。このために患児は、荷重開始頃からのO脚を主訴として、整形外科を受診することとなる。

乳幼児期にO脚を呈する疾患は各種ある。生理的O脚、Blount病、各種くる病、骨幹端異形成(Schmid型)、軟骨無形成症のような骨系統疾患等が挙げられる。これらの中で、くる病は内科的治療を要するために鑑別する必要がある。さらにくる病は症候群であり、また各病型により治療方針が異なるので病型診断が必要である。

くる病性変化の診断はX線検査にて可能である。上記石灰化の障害は軟骨内骨化が最も活発に起こっている骨幹端部中央部分に起こりやすい。このため、各種くる病の共通のX線所見は、成長板幅拡大、予備石灰化層不整、骨幹端の杯状変化(cupping)、骨幹端辺縁の突出(flaring)、骨幹端の不鮮明化、毛羽立ち様変化(fraying)である。これはいずれも成長軟骨帯における類骨の増加を意味し、くる病性骨幹端(rachitic metaphysis)と称される²⁾⁶⁾(図2)。X線所見でくる病は次のように病期分類される。予備石灰化層不整、くる病性骨幹端の所見が見られるものは、active stageとされ、治療治癒機転の進行に伴い石灰化が進み、くる病性骨幹端、明瞭化した予備石灰化層、骨幹の3者が癒合しているものをhealing stageとしている⁸⁾。我々の症例1、2は、くる病としてはhealing stageにあったが、O脚変形が残存していた。

当科での、活性型ビタミンD作用不全性くる病の治療方針は、内科的治療と装具療法を平行して行うことである(図3)。横市大式に準じた長下肢装具で、装着は入浴時以外一日中装着してもらい、1年間を目標に使用している。齋藤らは、内側の金属支柱と外側のパッドによる3点圧迫短下

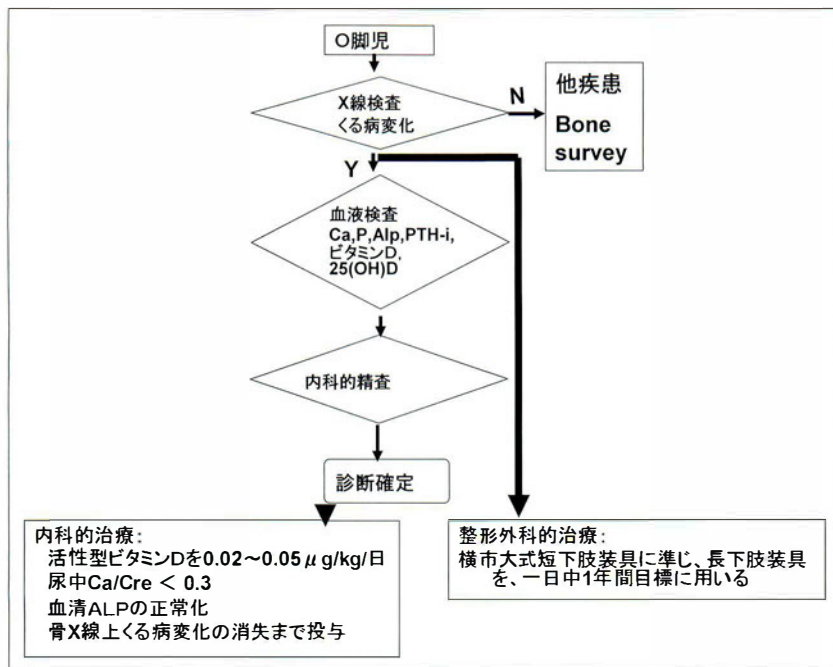


図 3. 当科の活性型ビタミン D 作用不全性くる病の治療方針



図 4. 横市大式に準じた長下肢装具で、装着は入浴時以外一日中装着してもらい、1年間を目標に使用している。内側の金属支柱と外側のパッドによる3点圧迫短下肢装具に、膝継ぎ手を介し、長下肢装具としている。

4). 当初、内科的精査にて確定診断後内科的治療終了後に装具療法を行っていた。しかし、症例5のように、骨強度の弱さのために変形が増強してしまった例を経験したために、ビタミンD内服開始前、あるいは最近画像診断を得た段階で、装具療法を開始している。当科での経験では、患児の装具装着コンプライアンスは良いようである。

まとめ

- 1) 乳幼児ビタミンD作用不全性くる病とその類縁疾患(状態)を8例経験した。
- 2) 本疾患は乳幼児のO脚の鑑別診断として位置づける必要がある。
- 3) O脚変形に対し、装具療法を用いて良好な結果を得た。

文 献

- 1) Brian Wharton : Rickets. Lancet **362** : 1389-1400, 2003.
- 2) Heird WC : Vitamin Deficiencies and Excesses. In Nelson TEXTBOOK OF PEDIATRICS (Behrman RE et al ed) 17ed. Saunders, Philadelphia, p. 177-190, 2004.

肢装具にて、原則24時間装着させ6か月で矯正が得られるとしている。短下肢型は、装着のコンプライアンスが良くなるとしている。しかし、我々は、大腿骨遠位にも内弯変形があり荷重と共に増強するので、膝中樞側にも配慮が必要と考え、膝継ぎ手を介し、長下肢装具としている(図

- 3) 加納健一：21 世紀初頭におけるビタミン D 欠乏性くる病の現状, 小児科臨床 58:1905-1911, 2005.
- 4) 松尾公美浩, 藤枝憲二：ビタミン D 欠乏症, 小児科臨床 62:1823-1827, 2009.
- 5) 松本日出男, 大柳玲嬉, 布施 茂ほか：低カルシウム血症で発症したビタミン D 欠乏性くる病の 2 例—ビタミン D 欠乏性くる病の Stage 分類—, 小児科臨床 58:1887-1892, 2005.
- 6) 西村 玄：Ca, P 代謝異常—遺伝性くる病, 骨系統疾患 X 線アトラス 遺伝性骨疾患の鑑別疾患第 1 版 (西村 玄著), 医学書院, 東京, p.26-30, 1993.
- 7) 大藪恵一：小児の低リン血症と FGF23, 小児科 50:1551-1559, 2009.
- 8) Silverman FN: Rickets. In Caffey's Pediatric X-Ray Diagnosis: an integrated imaging approach (Silverman FN ed) 9th ed. Mosby, St. Louis, p. 1746-1754, 1992.
- 9) 山岡完次：ビタミン D 欠乏性くる病, 小児内科 28 増刊号:498-501, 1996.
- 10) 矢野公一：母乳保育とビタミン D 欠乏症, 小児科 45:392-398, 2004.

Abstract

Vitamin D Insufficiency Rickets in Childhood : Report of 8 Cases

Senichi Tomizawa, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Gunma Children Medical Center

Vitamin D insufficiency rickets is now rare among infants and children in Japan as in other developed countries. However recently several cases have been reported. Here we report 8 further cases of vitamin D deficiency rickets presenting bowlegs in 3 boys and 5 girls. Their mean birth weight was 2850 g, and there no familial history. On average they could stand at 7 months and walk unassisted at 13 months. The onset of bowlegs occurred at 10 months, and they were first examined at 26 months, presenting a mean height of -0.3 sd. The chief complaint in all 8 cases was bowlegs, with an intercondylar distance of 7 cm. 2 of the 7 presented a food allergy. After diagnosis as rickets, treatment using vitamin D and bilateral braces were effective for good outcomes.