

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

【診断の手引き作成の目的】

小児におけるビタミンD欠乏症の正確な診断を行う上で、統一された基準が必要であるため。

【対象とする疾患・病態】

小児期（骨端線閉鎖以前）におけるビタミンD欠乏症を対象とする。ただし、低出生体重児に伴ういわゆる未熟児くる病は対象としない。

【診断の手引きの利用者】

小児科を標榜する医師、医師全般

【はじめに】

体内のビタミンDの蓄積状態の指標である血清25水酸化ビタミンDが低値の場合をビタミンD欠乏状態と呼ぶ。また、ビタミンD欠乏状態に、下記に述べるような身体的、骨X線学的徴候を呈する場合をビタミンD欠乏症と呼ぶ。ビタミンD欠乏症は、臨床症状によりビタミンD欠乏性くる病とビタミンD欠乏性低カルシウム血症に大別されるので、それぞれの診断指針を記載する。なお、ビタミンD欠乏状態を意味する血清25水酸化ビタミンD(25OHD)の値については、国際的に完全に意見が一致している状況ではないが、文献および日本での経験をもとに、下記項目3で示した値を採用した。

【診断指針】

1. ビタミンD欠乏性くる病

a) 血清25水酸化ビタミンD(25OHD)低値

b) 単純X線像：くる病変化(骨幹端の杯状陥凹、骨端線の拡大、不整、毛ばだちなどのうち少なくとも1つ) 撮影部位としては、手関節および膝関節が推奨される

c) 臨床症状、身体徴候：内反膝(O脚)・外反膝(X脚)などの下肢変形、跛行、脊柱の彎曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、横隔膜付着部肋骨の陥凹、関節腫脹、病的骨折、成長障害のうち少なくとも1つ

d) 低リン血症*、または低カルシウム血症

e) 高アルカリホスファターゼ(ALP)血症*

f) 血中副甲状腺ホルモン(PTH)高値

上記のすべての項目を満たす時は、診断確定例とする。

a)に加えて、b)、e)、f)のすべてがあればビタミンD欠乏性くる病が最も疑わしいが、低リン血症性くる病、骨幹端異形成症などにビタミンD欠乏が共存する場合(comorbidity)もありえる。従って、これら疾患を除外することにより、ビタミンD欠乏性くる病と確定診断して良い。

a)があってもb)が明らかでない場合、他の項目をすべて満たしても、ビタミンD欠乏性くる病疑いとして、治療を行うかどうか慎重に判断する。

2. ビタミンD 欠乏性低カルシウム血症

a) 血清 25 水酸化ビタミン D(25OHD) 低値

b) 臨床症状：痙攣、テタニー、易刺激性、Trousseau 徴候、Chvostek 徴候

c) 身体徴候：内反膝(O 脚)・外反膝(X 脚)などの下肢変形、脊柱の彎曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹、病的骨折、成長障害のうち少なくとも1つ

d) 単純 X 線像：くる病変化(骨幹端の杯状陥凹、骨端線の拡大、不整、毛ばだちなどのうち少なくとも1つ) 撮影部位としては、手関節および膝関節が推奨される

e) 低カルシウム血症 血清カルシウム補正值 8.4 mg/dl 未満

イオン化カルシウム 1.05 mmol/l 未満

f) 高アルカリホスファターゼ(ALP)血症*

g) 血中副甲状腺ホルモン(PTH)高値

すべての項目を満たす時は、診断確定例とする。

d)に記載したくる病様変化を伴わない場合、偽性副甲状腺機能低下症が鑑別すべき疾患として重要である。偽性副甲状腺機能低下症では、一般的に血清 25 水酸化ビタミン D(25OHD)は低値を示さないが、ビタミンD 欠乏が共存している時には低値となりうる。偽性副甲状腺機能低下症では血清リンは通常高値であるが、ビタミンD 欠乏性低カルシウム血症でも、血清リンが高値のときがある。実際には、活性化ビタミンD 製剤の投与を行なって、血清カルシウム値を補正する治療を行なって後に、診断の再判定が必要となることもある。

3. 上記*を付けた項目については年齢に応じた基準値を用いて判断する。

以下に目安となる値を示す。

<低リン血症>

血清リン値	1 歳未満	4.5 mg/dl	未満
	1 歳以上小児期まで	4.0 mg/dl	未満
	思春期以降成人まで	3.5 mg/dl	未満

<高アルカリホスファターゼ血症>

血清 ALP 値	1 歳未満	1200 IU/L	以上
	1 歳以上小児期まで	1000 IU/L	以上
	思春期の成長加速期	1200 IU/L	以上

<血清 25OHD 値低値>

20 ng/ml (50 nmol/l) 以下

15 ng/ml (37.5 nmol/l) 以下であればより確実

注：25OHD の値については、測定法による差異を指摘する報告もあるが、換算方法が確立していないため、CPBA (competitive protein binding assay), RIA (radioimmunoassay), ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay) など、通常の臨床検査で測定された値を採用するものとする。LC/MS(liquid chromatography/mass spectrometry)による標準化などについては、診断薬として測定キットが承認される際に検討されることになる。

4. 参考所見

- a) 鑑別診断および充足状況の把握のため、採尿し、尿中カルシウム(Ca)、リン(P)、クレアチニン(Cr)を測定する事が望ましい。また、血清 FGF23 (Fibroblast growth factor 23) の測定も鑑別診断に有用である。すなわち、X連鎖性低リン血症の病では FGF23 は高値となり、ビタミンD欠乏症では高値とならない。
- b) ビタミンD欠乏症罹患のリスクが高い因子について問診する。
完全母乳栄養、母親のビタミンD欠乏、食事制限(アレルギー、偏食、菜食主義等)、慢性下痢、日光曝露不足(外出制限、紫外線カットクリームの使用、冬期、高緯度等)、早産児、胆汁鬱滞性疾患
- c) 鑑別を要する疾患、混同されやすい疾患に留意する。
低リン血症の病、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、ビタミンD依存症、乳児一過性高ALP血症
- d) ビタミンD欠乏症の回復途上で、くる病様変化のみが残るような症例も存在する。骨変化が正常化するかどうか経過観察を行う必要がある。
- e) 亜鉛欠乏時には、血清ALPが上昇しない事がある。
- f) 本診断の手引き作成時点で、血清25OHD、FGF23の測定には保険適用がない。

本診断の手引きを活用するための解説

ビタミンD欠乏症の歴史は古く、現代のエビデンス重視のガイドラインになじまない点はあるが、可能な限り文献に基づいて本診断の手引きを策定するようにした。文献検索等により客観性を持たせているが、推奨レベルを設定していないのでガイドラインではなく、手引きと名付けている。小児におけるエビデンスは少ないので、一部、成人における知見に基づく部分もある。また、本診断の手引きは骨端線の閉鎖していない小児期全体を対象とするが、成長および発達の特性もあり、年齢により正常値が異なる場合がある。正常値に関しては、施設間の差も存在するので、本診断の手引きに示した基準値にはある程度の幅を持たせて判断する必要がある。我が国のビタミンD欠乏症の頻度は、population-based studyに基づくデータはなく、限られた hospital-based study の報告があるのみであるが、1万人～1万5000人に1人程度と決まればではなく、小児科医が知っておくべき疾患であると考えられるので、本診断の手引きを策定した。ビタミンD欠乏症は、本来、予防が重要であり、そのための啓発活動も重要であるが、本診断の手引きは、ビタミンD欠乏症の診断に特化している。ビタミンD欠乏症の発症としては、くる病による骨の異常と、低カルシウム血症による痙攣の2病型に大別されるので、本診断の手引きも2つに分けているが、ビタミンD欠乏という共通の基盤が存在している事は理解しておく必要があり、2つの病型が重なる症例もある。本診断の手引きを作成するために、参照とした論文のリストを最後に記す。

まず、診断基準にあげた各項目について解説する。

a) 臨床症状、身体徴候（くる病）：

- i) O脚・X脚などの下肢変形：それぞれ、内反膝、外反膝とも言う。必ずしも病的と言えず、生後2歳までは生理的に内反膝(O脚)で、3-5歳は生理的外反膝(X脚)を示すことに留意する。生理的内反膝(O脚)は、概ね、膝間で3cm以下である。
- ii) 跛行：足が左右に大きく開き、重心の変動が大きい動揺性歩行を意味する。
- iii) 脊柱の彎曲：後弯、側弯など
- iv) 頭蓋癆：頭蓋骨を指でおすと、軽い力でへこむ状態、頭蓋骨の骨化不全
- v) 大泉門の開離：大泉門が生理的な大きさより広く開いていたり、閉鎖が遅れたりする。
- vi) 肋骨念珠：肋骨の骨軟骨移行部が膨隆し、念珠のようにつらなった状態
- vii) 横隔膜附着部肋骨の陥凹：ハリソン溝ともいう。肋骨の下縁に沿って走る陥凹溝
- viii) 関節腫脹：手関節、膝関節などにみられることが多い
- ix) 成長障害：下肢の変形もあり、身長増加が障害される事がある。また、低栄養などにもなうこともある。

b) 単純X線像：骨幹端のくる病様変化としては、スプレイング (splaying, 骨端線の拡大), カッピング (cupping, 盃状陥凹), フレイング (fraying, 毛ばだち) などがある。総合的には、骨幹端のラインが不整に見える。この所見で、くる病の原因が、ビタミンD欠乏性か低リン血症かは区別できない。偽骨折線(looser zone)が見られる事もある。

典型的なくる病の X 線像を示す。



- c) 低リン血症：空腹時採血が好ましいが、随時採血の場合は、数回の採血により判定する。ビタミン D 欠乏により低カルシウム血症が著しい場合、高リン血症を呈する場合がある。

低カルシウム血症：くる病を呈している場合、正常範囲の下限程度の値をとることも多い。すなわち、低リン血症と低カルシウム血症が同時にみられることが、ビタミン D 欠乏症の診断条件ではない。

- d) 高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症：年齢に応じて正常値が異なる事に注意する。胆汁鬱滞など他の原因を除外する。くる病様病変があり、血清 ALP が低い場合は、低ホスファターゼ症の可能性もある。

- e) 血中 25 水酸化ビタミン D (25OHD) 低値：保険適用がなく、ほとんどの施設で臨床検査の受託会社に依頼することになる。正常値として 7 ないし 9 ng/ml 以上と示されているが、最近の論文およびガイドラインの多くが、15 ないし 20 ng/ml を正常下限としている。15 から 20 ng/ml の値では特異度はやや低いと考えられ、本診断の手引きでは、15 ng/ml 以下をより確実なビタミン D 欠乏とし、15-20 ng/ml の値でも、ビタミン D 欠乏は考えうるという取り扱いとする。くる病は、発症に時間を要し、初診以前のビタミン D 欠乏状態が重要と推定されるが、発症時の血清 25OHD の値を診断基準に用いる。

- f) 血中副甲状腺ホルモン高値

活性のある PTH を測定する。intact PTH あるいは whole PTH 測定を行う。

- g) 臨床症状 (低カルシウム血症)：

痙攣：痙攣の原因検索として血清カルシウム値の測定は必須である。特に、痙攣時の採血が重要である。

テタニー：低カルシウム血症により、筋肉が拘縮しやすい状態で、独特の指位をとることもある。Trousseau 徴候、Chvostek 徴候などで判定する。しびれとして自覚される事もある。

易刺激性：新生児では低カルシウム血症が原因の場合がある。

参考所見：ビタミン D 欠乏症罹患のリスクが高い因子について問診する。

ビタミン D の供給源は摂取物と日光曝露による皮膚での合成である。また、ビタミン D

は脂溶性ビタミンであるので、吸収には胆汁が必要である。ビタミンDが生物活性を持つには体内で活性化される必要があるが、本診断の手引きではビタミンD依存症は取り扱わない。また、成長の盛んな時期である、新生児期、乳児期、幼児期早期、思春期にビタミンDの必要量が多く、この時期にビタミンD欠乏症に陥るリスクが高い。

鑑別診断：ビタミンD欠乏症との鑑別のために簡潔に記載しているので、各疾患を診断する場合は成書を参考にする必要がある。

1. 低リン血症くる病：尿細管でのリン再吸収が障害されることで低リン血症を来し得る。一般的に、低リン血症はみられるが、低カルシウム血症はなく、PTHは上昇しない。尿中リン排泄が増加する。多くの場合、FGF23が上昇するが、ビタミンD欠乏症では上昇しないので鑑別に役立つ（ただし、保険適用はない）。
2. 低ホスファターゼ症：組織非特異的アルカリホスファターゼ(ALP)遺伝子の異常により、血清ALP値は低値となる。骨X線像では、くる病所見を認めるが、血清ALP値は低く、血清リンは正常で、血清カルシウムは多くの場合正常、時に高値となる。
3. 骨幹端異形成症：骨幹端の不整像を特徴とする骨系統疾患で、X型コラーゲン異常症であるSchmid型などが含まれる。一般的に、ビタミンD、カルシウム代謝異常を呈さない。
4. Blount病：ブラウント病は脛骨内反とも呼ばれ、脛骨近位内側に限局した発育障害により内反膝(0脚)を呈する。X線像では脛骨近位内側に限局した不規則な骨化、形成異常等がみられる。ビタミンD、カルシウム代謝異常を呈さない。
5. 副甲状腺機能低下症：低カルシウム血症、高リン血症をきたし、血中PTH値は低値である。
6. 偽性副甲状腺機能低下症：PTHに対して抵抗性を示す偽性副甲状腺機能低下症では、低カルシウム血症、高リン血症をきたし、血中PTH値は高値である。このため、くる病所見のないビタミンD欠乏性低カルシウム血症との鑑別が重要である。一般的に、ビタミンD欠乏性低カルシウム血症では、血清リン値は、持続して高値とならない。
7. ビタミンD依存症：腎における 1α 位の水酸化異常によるのがI型で、ビタミンD受容体の異常症がII型である。ともにビタミンD欠乏症に類似した臨床像を示す。I型では、血中 $1,25$ 水酸化ビタミンDの値が低い。II型では、 $1,25$ 水酸化ビタミンDの値が高い。また、ビタミンD治療に抵抗性を示す事が多い。ビタミンD欠乏症でも $1,25$ 水酸化ビタミンDの値が高いことが多く、鑑別が困難なことがある。治療後の反応性を見る事や、遺伝子診断も必要になる場合がある。
8. 乳児一過性高ALP血症：乳幼児期に一過性に高ALP血症をきたす良性疾患。骨、ビタミンD、カルシウム、リン代謝に異常なく、高ALP血症の原因は骨型ALPの上昇ではない。

参考文献一覽

1. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, et al. : Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab* 97(10):3461-3466, 2012.
2. Beck-Nielsen SS : Rickets in Denmark. *Dan Med J* 59(2):B4384, 2012.
3. Bikle DD : Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep* 10(2):151-159, 2012.
4. Carpenter TO, Herreros F, Zhang JH, et al. : Demographic, dietary, and biochemical determinants of vitamin D status in inner-city children. *Am J Clin Nutr* 95(1):137-146, 2012.
5. Cianferotti L, Marcocci C : Subclinical vitamin D deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26(4):523-537, 2012.
6. Holick MF, Lim R, Dighe AS : Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 3-2009 : A 9-Month-Old Boy with Seizures. *N Engl J Med* 360(4):398-407, 2009.
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. : Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):1911-1930, 2011.
8. Kashyap AS, Anand KP, Kashyap S : Case 3-2009: A 9-Month-Old Boy with Seizures. *N Engl J Med* 360(15):1572-1574, 2009.
9. Kitanaka S, Isojima T, Takaki M, et al. : Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children. *Endocr J* 59(11):1007-1014, 2012.
10. Kubota T, Kotani T, Miyoshi Y, et al. : A Spectrum of Clinical Presentations in Seven Japanese Patients with Vitamin D Deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol* 15(1):23-28, 2006.
11. Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R : Calcemic actions of vitamin D: Effects on the intestine, kidney and bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(4):561-572, 2011.
12. Matsuo K, Mukai T, Suzuki S, et al. : Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency rickets in Hokkaido, Japan. *Pediatr Int* 51(4):559-562, 2009.
13. Mehrotra P, Marwaha RK, Aneja S, et al. : Hypovitaminosis D and Hypocalcemic Seizures in Infancy. *Indian Pediatr* 47(7):581-586, 2010.
14. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. : Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics* 122(2):398-417, 2008.
15. Miyako K, Kinjo S, Kohno H : Vitamin D deficiency rickets caused by improper lifestyle in Japanese children. *Pediatr Int* 47(2):142-146, 2005.
16. Mughal MZ : Rickets. *Curr Osteoporos Rep* 9(4):291-299, 2011.
17. Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, et al. : Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust* 196(7):466-468, 2012.

18. Ozkan B : Nutritional Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2(4):137-143, 2010.
19. Perez-Rossello JM, Feldman HA, Kleinman PK, et al. : Rachitic Changes, Demineralization, and Fracture Risk in Healthy Infants and Toddlers with Vitamin D Deficiency. *Radiology* 262(1):234-241, 2012.
20. Rajah J, Thandrayen K, Pettifor JM : Clinical practice: Diagnostic approach to the rachitic child. *Eur J Pediatr* 170(9):1089-1096, 2011.
21. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. : IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97(4):1146-1152, 2012.
22. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. : The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 96(1):53-58, 2011.
23. Sahay M, Sahay R : Rickets-vitamin D deficiency and dependency. *Indian J Endocrinol Metab* 16(2):164-176, 2012.
24. Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, et al. : Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr* 12:62, 2012.
25. Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, et al. : Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation. *Bone* 50(5):1074-1080, 2012.
26. Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, et al. : Craniotabes in Normal Newborns: The Earliest Sign of Subclinical Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5):1784-1788, 2008.

【作成委員】*委員名、所属、専門領域

ビタミンD診療ガイドライン策定委員会

委員名	委員所属	専門領域
田中弘之（委員長）	岡山済生会総合病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
大藪恵一（副委員長）	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
北中幸子	東京大学大学院医学系研究科 小児医学講座	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
田島敏広	北海道大学医学部 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
長谷川高誠	岡山大学病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
藤原幾磨	東北大学大学院医学系研究科 小児病態学分野	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
道上敏美	大阪府立母子保健総合医療セ ンター研究所 環境影響部門	小児科専門医
皆川真規	千葉県こども病院 内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
都 研一	福岡市立こども病院・感染症セ ンター 内分泌・代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医

【作成委員の利益相反】

各作成委員に本診断の手引き作成における利益相反について報告を受けたが、それに該当する事実は認められなかった（基準は所属施設あるいは日本小児内分泌学会の示した利益相反基準による）。

【作成のための資金源】

この診断の手引きの作成に要した資金は日本小児内分泌学会の負担によるものである。

【作成の経過】

1. 現状把握の方法:文献検索、学会発表等
2. 外部評価

外部評価として2013年3月11日から4月10日の間に日本小児内分泌学会学会員専用ホームページ上にガイドライン原案を当学会員向け公開し意見聴取を行い、その意見をふまえ2013年6月7日に改訂原案を作成した。改訂原案は診療ガイドラインとしての妥当性および内容の適否について外部委員を含む当学会ガイドライン委員会において検討され、ガイドライン委員会からの提言（2013年9月30日付け）を受けて、再修正を行ったのちに、2013年11月25日付け当学会理事会承認を受け公開にいたったものである。

3. その他関連学会との調整

特に行なってはいないが、日本内分泌学会・日本骨代謝学会において、成人も含んだビタミンD欠乏症の診断の手引きを作成中である。

4. 患者団体への意見聴取

該当する患者団体が存在しないため行っていない。

【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開5年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。