

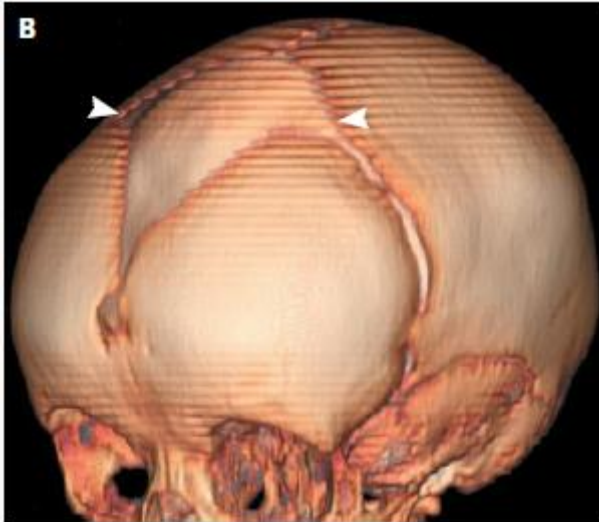
【画像所見】

○胸部 Xp(Figure1.-A)

- ・無気肺(部位：右肺上葉) →痙攣の最中の誤嚥が原因か？
- ・肺門部周囲の間質の陰影 →正常構造物による肺容積低下 or 気道の軽度炎症が原因か？

○CT3 次元再構築(Figure1.-B&C)

B：大泉門開大 5.4cm C：前頭部突出



【鑑別疾患を考える前に】

○「小児の痙攣」の鑑別といえど？

感染性髄膜炎・脳炎(両方同時に発症することもある)、加えて腫瘍、脳内出血、ビタミン B6 欠乏症、フェニルケトン尿症などがある。また、小児の痙攣では、低血糖・低 Na 血症・低酸素血症・低 Ca 血症といった代謝障害の評価をすべきである。

○代謝障害や臨床所見について

1)低 Ca 血症

- ・一般的な臨床症状：疲労・不安感(精神症状)・筋痙攣。ひどくなるとテタニー・痙攣・喉頭痙攣
- ・出生時や幼少期は normal であることが多い(DiGeorge 症候群などの遺伝性疾患は例外的)。
- ・原因は多彩：敗血症・瘰癧・大理石病・腫瘍の骨転移(この症例では考えにくい)。稀だが、くる病・骨飢餓 hungry bone syndrome の可能性も考慮したい。

2)泉門開大と前頭部突出

- ・泉門開大の原因も多彩：感染による頭蓋内圧亢進など  
ただ... **3~4 か月の乳児の広い泉門と柔らかく薄膜のような頭蓋骨といえど⇒くる病を示唆！！**
- ・前頭部突出：頭蓋骨表面における、骨膜からの新しい骨の形成を示唆。  
原因は多彩(軟骨無形成症・Hurler 症候群・先天性梅毒・くる病)

3)栄養欠乏：患児は最初の 9 か月は母乳栄養のみであり、鉄・脂溶性ビタミンなどの栄養素が不足しやすい。

●ビタミン D 欠乏

- ・ビタミン D 欠乏症のサインは見逃されやすい。

○くる病○

【臨床症状】落ち着かない、頭部発汗(特異的)、肋軟骨接合部開大(生後 6~9 か月)、前頭部突出(頭部が四角ばって見える)、骨境界部軟化(ビタミン D 欠乏は軟骨細胞成熟も阻害)、歯が生えるのが遅い、筋力低下、上気道感染、貧血(von Jaksch-Luzet 症候群)、肝脾腫(代償的髄外造血のため)

【鑑別診断】先天性梅毒、乳児壊血病(ビタミン C 欠乏)、軟骨發育不全、腎障害、ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 抵抗性くる病、低 P 血症(常優/X-linked)、Ca 欠乏症、フッ素症

\*ビタミンD 欠乏症により

1.二次性副甲状腺機能亢進症となる。(血清 Ca を正常値に保つために骨から Ca が溶出する)

2.低 P 血症となる。(尿中への P 排泄のため。これにより骨への Ca 沈着が抑制される)

→以上により、頭蓋骨軟化・前頭部突出・泉門開大などの骨格異常が生じる。

\*その他の骨軟化の症状は生後 6-9 か月まで生じない。立位をとるようになると重力のために足の骨が彎曲する。

\*軟骨細胞の栄養も障害されるため、長管骨の骨端線拡大や肋軟骨接合部開大が見られる。

\*von Jaksch-Luzet 症候群：ビタミン D 欠乏症と二次性副甲状腺機能亢進症により骨髄の線維化が進み、貧血となる。

- ・症例では母親がアフリカ系アメリカ人：黒色人種ではビタミン D 不足の risk が上がる。
- ・くる病を示すビタミン D 不足は近年合衆国では増加中。(特に母乳単独栄養の小児で著明。母乳中には 25IU/L のみ。ゆえに授乳中の母親は 2000~4000IU/L 補充すべき)

#### ●鉄欠乏

- ・貧血を起こす。
- ・6 か月間母乳単独栄養で育った児(6~24 か月)の鉄欠乏性貧血発症リスクは、そうでない児の 3~5 倍。
- ・強化粉ミルク fortified formula に比べ母乳は生体鉄利用率は高いが、鉄含有量は非常に低い(35~40µg/dl)。

#### 4)糖尿病を伴う高 Cl 性アシドーシス

- ・一次/二次性副甲状腺機能亢進症→腎での HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の再吸収抑制→高 Cl 性アシドーシス・糖尿・アミノ酸尿を生じる(=Fanconi 症候群)。
- ・高血糖はストレスによるものか？
- ・尿中ケトン体：痙攣発作、もしくは入院前数週間に起きていた可能性のある手足攣縮によるものか？

⇒以上より**ビタミンD 欠乏性くる病**が最も考えやすいが、鑑別疾患をまとめると？

#### 【鑑別疾患】

##### ○ビタミンD 欠乏

●**ビタミンD 欠乏性くる病**：ビタミンD 摂取不足

●**ビタミンD 依存性くる病**

**I 型(=偽性ビタミンD 欠乏性くる病)**：腎臓の C1 水酸化酵素の遺伝子変異による 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 減少

**II 型(=ビタミンD 不応症=ビタミンD 抵抗性くる病)**：ビタミンD 受容体の異常による血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の顕著な増加。成人では完全脱毛症となる。

**III 型**：非相同性核結合蛋白(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> とビタミンD 受容体の結合を阻害)の増加のため、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> が顕著に増加

●**症候性** ※この症例では否定的

胃：胃切除後骨軟化症(Billroth II 法による胃切除)

小腸：吸収不良症候群・小腸切除・セリアック病などビタミンD の吸収不良を生じる病態

肝胆膵：慢性的胆道閉塞(胆汁不足によりビタミンD の吸収が低下するため)

抗てんかん薬

慢性腎不全

○**血清リン欠乏** ※この症例では P はさほど低値でないため否定的

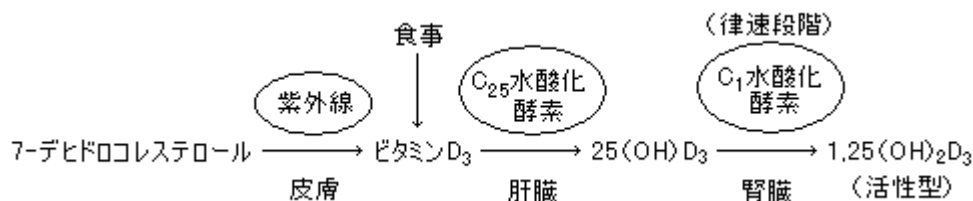
●**低リン血症性ビタミンD 抵抗性くる病**

：後天性・遺伝性(常優/X-linked)。腫瘍による FGF23 と phosphatonin 放出による。血清 Ca は normal, P は非常に低値。FGF23 と phosphatonin 増加→腎での 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 産生阻害→1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 低値で診断

●**II 型 RTA(近位 RTA) (Fanconi 症候群)**

○**副甲状腺機能低下症** ※この症例の月齢の小児に多いが、この症例では P が上昇していないので否定的

(参考)



※25(OH)D<sub>3</sub>=25-ヒドロキシビタミンD ※1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>=1,25-ジヒドロキシビタミンD=calcitriol ※ビタミンD<sub>3</sub>=cholecalciferol

※ビタミンD<sub>2</sub>=ergocalciferol ※C1 水酸化酵素=1α-ジヒドロキシラーゼ=25-ヒドロキシビタミンD-1α-ヒドロキシラーゼ

## 【症例検討】

○施行された「ある診断的技」とは？

⇒①血清 25(OH)D<sub>3</sub> ②副甲状腺ホルモン ③血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の測定

○なぜ患児は重症の低 Ca 血症となったのか？

- ・上気道感染・下痢も原因として考えられるが…
- ・最近の粉ミルク milk-based formula(おそらく多量の P 含有)と multivitamin 投与(おそらくビタミン D 含有)  
: P により通常の Ca-P 積 calcium-phosphate product が正常値となった。そこにビタミン D が投与されたために骨飢餓 hungry bone syndrome となり、低 Ca 血症が引き起こされた。

## 【Pathological Discussion】

○診断は？

患児の血清 25(OH)D<sub>3</sub> を測定したところ 16ng/ml(32-)と低値であった。また低 Ca 時の副甲状腺ホルモンは 264ng/ml(10-60)と上昇していた。(すなわち患児の Ca と副甲状腺ホルモンのバランス calcium-parathyroid axis は正常に機能していた。)

以上およびビタミン D 欠乏を示唆する臨床症状より、「ビタミン D 欠乏性くる病」が最も考えやすい。

○ビタミン D 欠乏症の「診断的技」について (ここちょっとポイント！)

ところで低 Ca 時の血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は 98pg/ml と上昇していた。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の半減期は短いため(4~6時間)、ビタミン D 欠乏症では C1 水酸化酵素の活動性により量が決まる。C1 水酸化酵素は 25(OH)D<sub>3</sub> を 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> に転換するので、結果的に 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は最近の血清 Ca・P・副甲状腺ホルモンの濃度に依存する。

今回のような副甲状腺ホルモンの活性が上昇している症例では、C1 水酸化酵素が活性化され、その結果、臨床的にはビタミン D 欠乏症の症状がでていながらも関わらず、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> が増加している。

→ポイント：1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の測定は、ビタミン D 欠乏症の評価に意味をなさない！  
遺伝性くる病やもっと複雑な病態の場合に行うべき。

○追加のラボデータも見てみたら…

### ●栄養失調

追加の検査を行ったところ、栄養失調が示唆された。具体的には血清ビタミン A 7μg/ml(11.3-64.7)、経口ビタミン K 投与 2 日後の PT 正常化(Table1)、貧血など。以下貧血について

- ・小球性貧血：鉄欠乏性貧血を示唆。RBC 大小不同(RBC 体積分布幅上昇)
- ・鎌状赤血球症：Hb 電気泳動にて HbS 34.8%(単純性鎌状赤血球症では 40)であり、付随性鉄欠乏 and/or α-サラセミアに矛盾しない。トランスフェリン飽和度低値(4.9%)が鉄欠乏性貧血を示唆。

### ●リンパ球減少症 lymphopenia、グロブリン軽度減少

フローサイトメトリーにて T 細胞のみ減少、免疫グロブリンは normal であった。これについて特別な説明はつかないが、ビタミン・mineral・calorie は免疫系の機能のためには欠かせない。実際に栄養状態の改善に伴い改善した。

○胸部 X-p(入院 2・3 日目)

・ Figure2.-A 胸部 X-p(入院 2 日目)

肺野：酸素化改善(右肺上葉の再拡張)

骨：[肋軟骨(→マーク)] くる病念珠 rachitic rosary(肋軟骨前縁の肋軟骨移行部の腫大。骨端の成長軟骨が過剰増生するため、前胸部の肋軟骨が首飾り状に結節状隆起。この症例では低位に顕著)

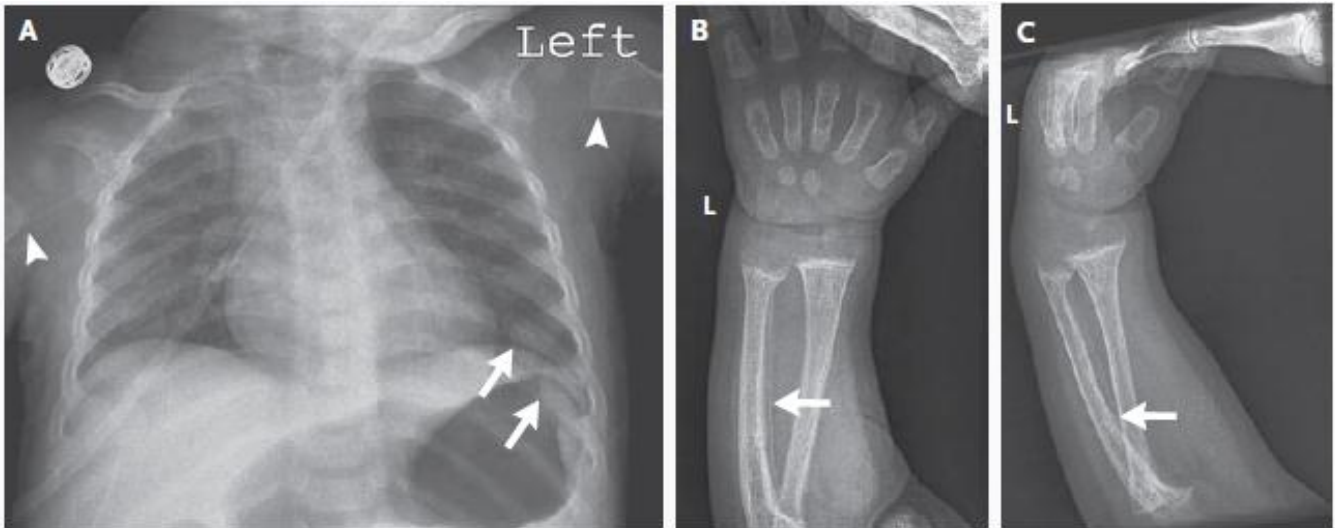
[上腕骨近位骨幹端(▶マーク)] demineralization、fraying(境界不鮮明)、骨端線開大、皮質菲薄化、粗な骨梁

・ Figure2.-B&C 左前腕 X-p B:anteroposterior, C:lateral (入院 3 日目)

[橈骨・尺骨] diffuse demineralization に伴う異常所見：fraying(境界不鮮明)、火焰状 flaring、盃状変形 cupping(中央が陥凹)、彎曲・骨膜反応(尺骨近位)、ルーザー層 Looser Zone(偽骨折。骨軸に直角に走る透明帯)、骨端線開大(橈骨遠位)

→いずれもビタミン D 欠乏性くる病でみられる所見(特に下線部は特徴的)。生化学・組織的变化が起きた数週間後にみられる。

- ・ビタミン D 欠乏性くる病では、9 か月現在では前頭部突出以外の症状がみられない可能性もある



### 【Discussion of Management】

#### ○ビタミン D 欠乏性くる病の基本的治療方針

- ・まず：ビタミン D<sub>2</sub> または D<sub>3</sub> 投与(200000~600000IU, 経口/非経口)
- ・その他：ビタミン D 1700~4000IU/日×10 週 or 2000~4000IU/日×3~6 か月

\*乳児期のビタミン D の有害性は基本的には知られていない。ビタミン D 欠乏症(くる病・呼吸器疾患・糖尿病・喘鳴)を防ぐため、推奨されるビタミン D(drops/tablets)の一日投与量が 200IU から 400IU へ、また期間も生後から思春期までと変更された。

#### ○治療経過

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>・ビタミン D<sub>2</sub>・炭酸 Ca を 2 週間投与したところ、血清 Ca が正常値に戻った。(\*1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は根本的な欠乏症は修正しないものの、活性を示すまでの時間がビタミン D<sub>2</sub>(日単位) に比べ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (時間単位)では長いので、血清 Ca 値の素早い正常化に用いる。) 同時にその他の栄養欠乏の治療のため、multivitamin drops, 硫酸第一鉄、経口リン酸 Na、ビタミン E、ビタミン K を投与した。

また感染症の評価をしたところ便中ロタウイルス抗原陽性、CSF は normal(ただしグルコースが軽度上昇)、微生物は培養・PCR とともに陰性であった。

患児は、2 週間後に小児病院に転院し、さらに 1 週後に退院となった。

小児病院退院時、たくさんの薬剤投与を避けたいという母親の意向を踏まえ、炭酸 Ca(3 回/日)・ビタミン D<sub>2</sub>(1 回/週, 経口, 50000IU)投与の方針となった。

母親が内分泌外来の受診を継続させず、ビタミン D<sub>2</sub> は 3 週間で中断してしまった。一方、経口 polyvitamin drops(400IU/日のビタミン D を含む)は小児科医により投与が継続された。

退院 5 か月後、25(OH)D<sub>3</sub> は低値(12.7ng/ml)であり、ビタミン D 注射(800IU/日)を勧めたが両親が follow-up に現れなかった。

次に患児が来院したのは退院 11 か月後で、順調に成長していたものの、25(OH)D<sub>3</sub> は 26ng/ml であった。この時 multivitamin のみ服用していたので、ビタミン D<sub>2</sub> (1600IU)を追加した。

もしビタミン D 不足の小児にビタミン D<sub>2</sub>orD<sub>3</sub> を投与したら、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> となり、これが 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase(CYP24R)の活性を高め、25(OH)D<sub>3</sub> と 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の両方が減少してしまうだろう。ゆえに、ビタミン D<sub>2</sub>orD<sub>3</sub> の投与は避けたい。

### 【最終診断】

ビタミン D 欠乏性くる病、鉄欠乏性貧血、(重症)蛋白-カロリー栄養失調症