

成長障害・運動発達の退行を主訴に受診したビタミンD依存性くる病 I 型の1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安田, 祐希, 松岡, 尚史, 杉原, 茂孝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031773

成長障害・運動発達の退行を主訴に受診したビタミンD依存性くる病I型の1例

東京女子医科大学東医療センター小児科

ヤスダ ユウキ マツオカ ヒサフミ スギハラ シゲタカ
安田 祐希・松岡 尚史・杉原 茂孝

(受理 平成29年2月8日)

A Case Report on Vitamin D-dependent Rickets Type 1 with Failure to Thrive
and Regression of Motor Development

Yuki YASUDA, Hisafumi MATSUOKA and Shigetaka SUGIHARA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Vitamin D-dependent rickets type1 is a rare autosomal recessive disorder caused by renal deficiency of 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase. We had a 20-month old male patient with failure to thrive and regression of motor development. His clinical findings and biochemical data were consistent with a diagnosis of rickets. Furthermore, X-ray examination results showed typical signs of rickets. He was treated with 1 α -hydroxyvitamin D supplementation. Both his height and motor development were gradually improved. Consequently in case of short stature, the rare possibility of vitamin D-dependent rickets type1 should be considered.

Key Words: vitamin D-dependent rickets type 1, 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase, short stature

緒 言

ビタミンD依存性くる病I型は25(OH)VitDを1,25-(OH)₂VitDに変換する腎の1 α 水酸化酵素障害によって生じる稀な常染色体劣性遺伝性疾患である^{1)~4)}。我々は成長障害と運動発達の退行を主訴に受診し、本疾患と考えられた症例を経験した。稀な疾患とはいえ、このような症状を診た場合、鑑別疾患のひとつとして本症も念頭におく必要があると考えられるため、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 1歳6か月, 男児。

主訴: 低身長, 運動発達の退行。

出生歴: 在胎41週2日, 身長49 cm(-0.59 SD), 体重2,900 g(-1.05 SD), 第1子, 正常経膈分娩で出生。

既往歴: 生後9か月より泣き入りひきつけを4~5回/月認め, 他院で脳波検査, 血液検査, 頭部MRI

検査を施行し異常なし。

家族歴: 父 熱性痙攣1回, 母 子宮頸癌術後初診時妊娠4か月。

発達歴: 頸定3か月, 座位6か月, 独歩1歳, 有意語1歳3か月。

現病歴: 出生時特に問題なく, 生後6か月までは発育良好で身長体重ともに平均レベルであった。その後急激に発育不良となり, 10か月健診時に身長-3.0 SD, 体重-2.5 SDとなり, 1歳時には体重も-3.0 SDとなった(Fig. 1)。運動発達は1歳時までは順調であり独歩可能であったが, その後徐々に退行がみられ, 1歳3か月で歩行不可能, つかまり立ち不安定となり, 1歳4か月でずり這い不可能となった。精神発達はおおむね順調で, 特に退行は認めていない。1歳6か月健診にて身長・体重増加不良を指摘されるも, 半年後の経過観察とされ, 両親が心配し当科外来を受診し, 精査目的に入院となった。

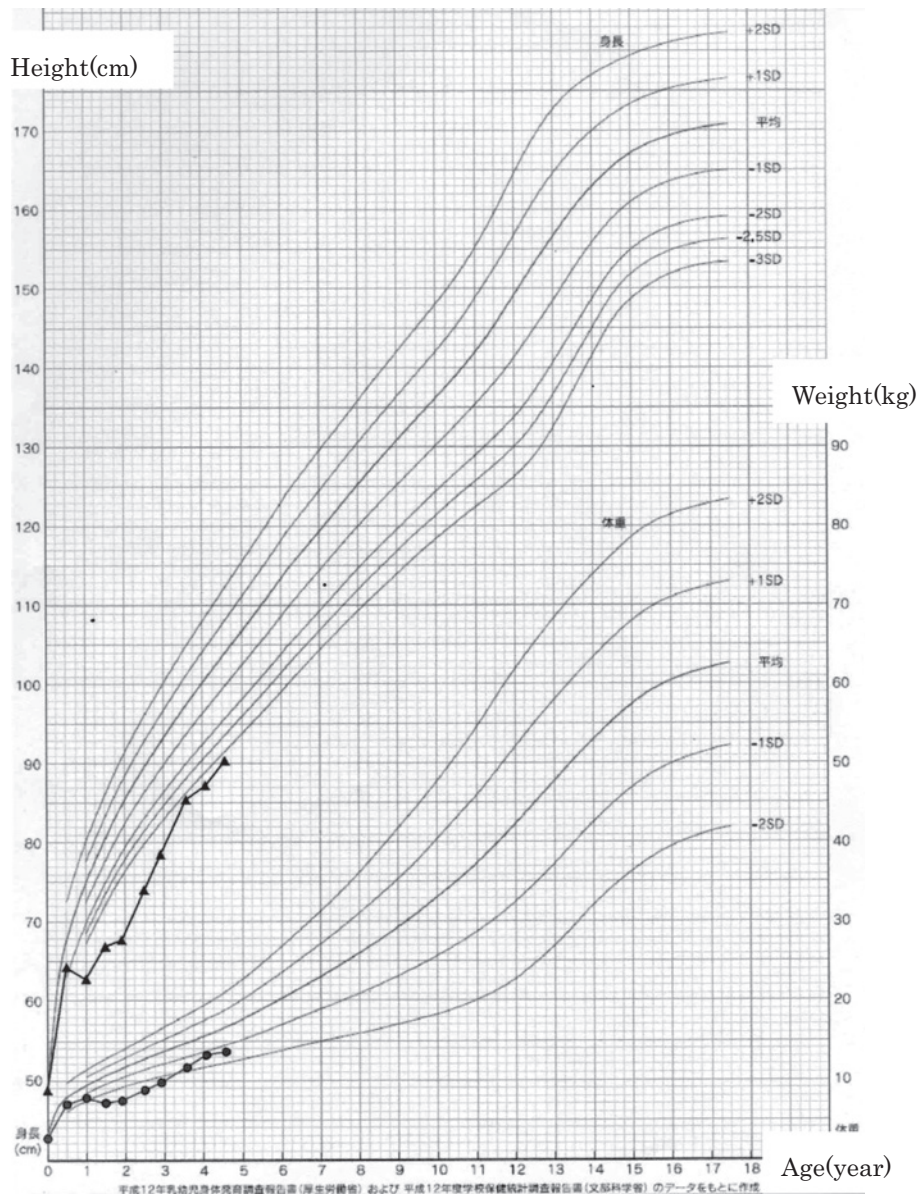


Fig. 1 Growth curve (Cross-sectional growth chart for Japanese male)

Height velocity was good until 6 months old, but it was an underdevelopment gradually.

入院時現症：身長 66.5 cm (-4.3 SD), 体重 7.45 kg (-2.5 SD), 頭囲 47 cm (mean), 胸囲 40.5 cm (-3.5 SD), 全身状態良好, 意識清明, 頭部形状正常, 脱毛なし, 大泉門閉鎖, 顔貌正常, 既萌出歯に帯状の着色あり, 胸腹部異常所見なし, 皮膚異常所見なし, 筋萎縮なし, O 脚で足趾屈曲していることが多い, 深部腱反射は下肢でやや減弱しているがその他の神経学的所見は正常, 不随意運動なし, 翼状頸なし, 陰毛なし, 睪丸 2 ml.

入院時検査所見・経過：血中 Ca 値 5.2 mg/dl, イオン化 Ca 値 0.5 mmol/l, 血中 P 値 4.2 mg/dl とともに低値であり, ALP 値 3,079 IU/l, intact-PTH 値 219 pg/ml と高値であった (Table 1). 骨の単純 X 線写

真では, くる病に特徴的とされる骨端部辺縁の不整 (flaring) 所見や長管骨骨幹端の杯状陥凹 (cupping) 所見を認めた (Fig. 2). さらに 25(OH)D 値 32 pg/ μ l と正常, 1,25(OH)₂D 値は 3.8 pg/ μ l と低値であった. また, 頭部 MRI 検査は下垂体茎離断なく, 脳実質にも異常所見は認めなかった. 頭部 CT 検査でも石灰化所見を認めなかった. 歯の単純 X 線検査を行ったところ, 乳歯の形成はすべて見られていたが, 永久歯の形成はみられなかった. 脳波検査も施行したが, 異常波は見られていない. 神経疾患の鑑別のために, 末梢神経伝導検査, 大脳誘発電位検査を行ったが, いずれも正常反応であった. 血中アミノ酸分析や尿中有機酸分析も提出したが, 異常所見は得ら

Table 1 Laboratory data on admission

<Complete blood count>	ALP	3,079 IU/l	25 (OH) D	32 pg/ μ l
WBC 7,700 / μ l	liver type	7 %	1,25 (OH) ₂ D	3.8 pg/ μ l
RBC 445 \times 10 ⁴ / μ l	bone type	93 %		
Hb 11.8 g/dl	CPK	248 U/l	<Urinalysis>	
Ht 34.4 %	BUN	8.4 mg/dl	Ca/Cr	0.02
Plt 29.4 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	0.12 mg/dl	%TRP	94.3 %
<Blood chemistry>	Na	139 mEq/l		
TP 6.4 g/dl	K	4.4 mEq/l		
Alb 4.5 g/dl	Cl	107 mEq/l		
CRP 0.03 mg/dl	Ca	5.2 mg/dl		
AST 48 IU/l	i-Ca	0.508 mmol/l		
ALT 28 IU/l	P	4.2 mg/dl		
LDH 448 IU/l	i-PTH	219 pg/ml		



Fig. 2 X-ray of left hand and wrist at diagnosis

This X-ray showed the rarefaction of bone cortex, the flaring of the marginal region of bone and decline of bone shadow (arrow).

れなかった。

以上の臨床像、内分泌学的検査よりビタミンD依存性くる病I型と診断した。診断後、1歳6か月より活性型ビタミンD製剤の投与を0.04 μ g/kg/日から開始した。血中Ca, P, ALP値の改善には2歳2か月時点で0.20 μ g/kg/日まで増量が必要であったが、その後次第に減量可能となっており4歳4か月時には0.05 μ g/kg/日である。身長は、治療前の-4.3 SDから-3.2 SDまで改善している。運動発達も速やかに改善を認め、治療開始1年後には再び歩行可能となった。骨の単純X線所見でも、くる病所見は徐々に改善を認めている (Fig. 3)。

考 察

神経疾患、筋疾患、内分泌・代謝性疾患、骨疾患などを疑い、各種精査を施行した。骨の単純X線検査、血中Ca低値、ALP高値よりくる病が考えられた。普段の生活で極端な食事制限や偏食はしておらず、日光暴露不足や目立った既往歴もなく、ビタミンD欠乏性のくる病は考えにくい。また乳歯の石灰化は胎生期に開始されるものであり、本児で認めたエナメル形成不全は胎生期に生じたものと考え、後天性よりも先天性くる病の可能性が高いと考えた。このことに加え、25-(OH)VitD値正常、1,25(OH)₂VitD低値よりビタミンD活性化酵素の1 α 水酸化酵素障害であるビタミンD依存性くる病I型と考えられた。

ビタミンD依存性くる病は、I型とII型に分類される。ともに出生時は健常であるが、乳幼児期に成長障害、筋力低下による発達の遅れ、骨変形、低カルシウム血症によるけいれんなどで発症する^{5)~7)}。歩行開始の遅れで発見されることも多い。本症例のように、運動発達の退行が主訴となる報告もみられる⁶⁾⁷⁾。成長障害は、骨基質の石灰化障害により、長管骨の縦方向への成長が障害されるために起こる。骨変形は、関節部における類骨の増加に伴い膨隆として生じる。肋軟骨部に生じた同様の変化は、肋骨骨移行部の腫大となって肋骨念珠 (rachitic rosary) となる。歩行開始後では、骨幹部に生じた骨軟化症による骨強度の低下によりO脚など下肢の変形が起こる。歯の萌出は遅延し、エナメル形成不全が認められる⁸⁾⁹⁾。我々の症例でも既萌出歯にエナメル形成不全と考えられる帯状の着色を認めていた。本疾患は2015年、厚生労働省の定める指定難病となり診断基準が定められた¹⁰⁾。診断時はそれ以前であったが、

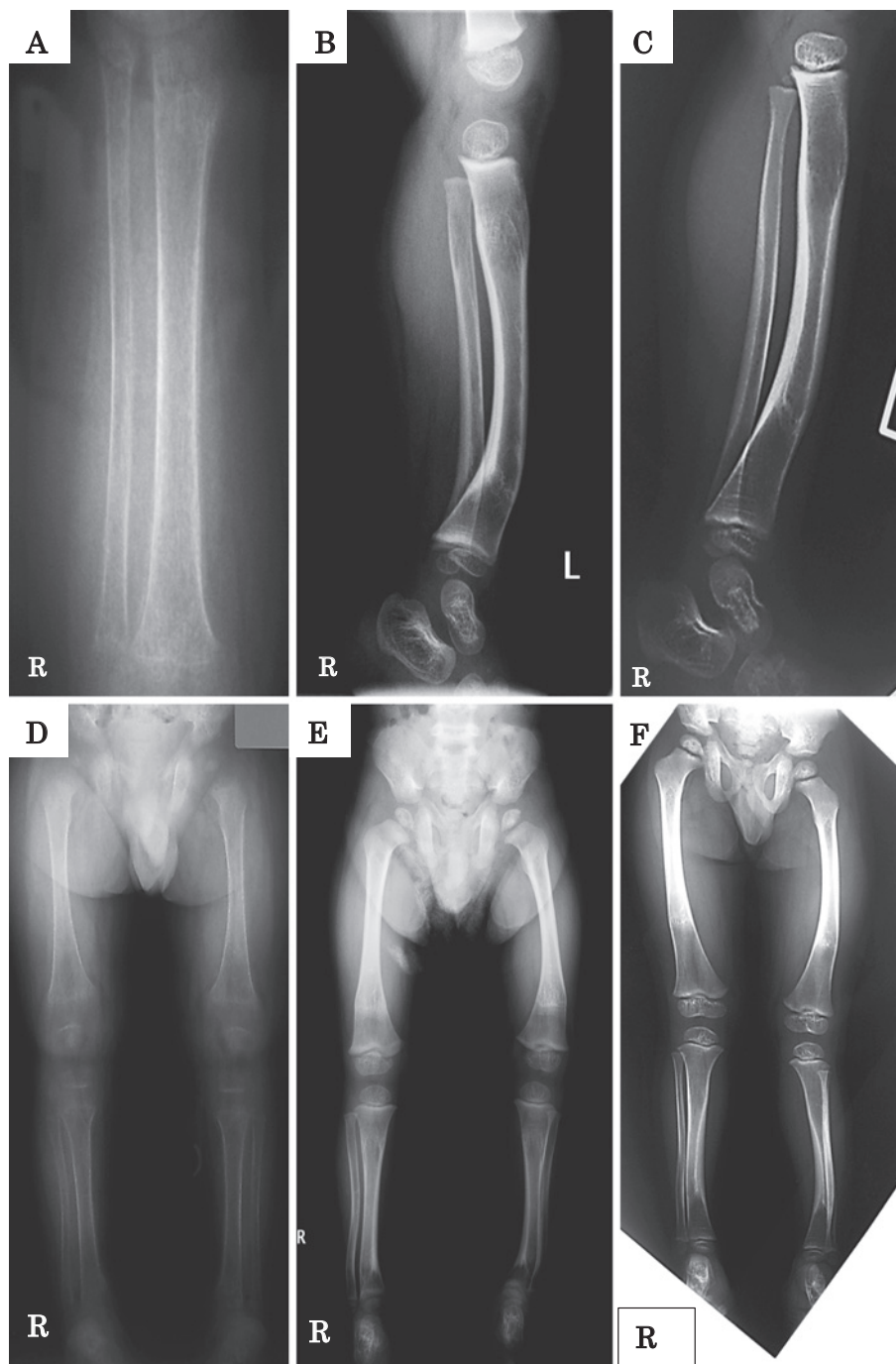


Fig. 3 X-ray of lower extremities

A, D: Before 1α -hydroxyvitamin D treatment. This X-ray showed the rarefaction of bone cortex and the flaring of marginal region of the bone.

B, E: 1 year after treatment.

C, F: 2 years after 1α -hydroxyvitamin D treatment. The signs of rickets were improved gradually. A curve of a bone stood out.

現在では診断の参考とすることができる。

ビタミンD依存性くる病I型はビタミンDの生体内活性化の先天的異常による疾患である。ビタミンDは食物より摂取、あるいは皮膚で紫外線により合成された後、肝臓で25位水酸化酵素により25

(OH)Dになる。さらに、主として近位尿細管で 1α 位水酸化酵素により活性型の $1\alpha25(\text{OH})_2\text{D}$ に変換され、最も強い生理活性を発揮するため、活性型ビタミンDと呼ばれる¹¹⁾。この過程の 1α 水酸化酵素活性の障害により活性型ビタミンDが産生されず

生後早期よりビタミンD欠乏症状を呈する。常染色体劣性遺伝形式をとり、ほとんどの患者で1 α 水酸化酵素遺伝子(CYP27B1)の両アレルの変異が認められる¹²⁾。現在までに日本および海外から50種類程度の遺伝子変異が報告されており、遺伝子診断が可能である。全長にわたってミスセンス、ナンセンス、塩基挿入欠失、フレームシフトなどの変異がみられる¹³⁾。本児が入院時に、母が第2子妊娠中であった。次子出生後、症状を来す前に早期に予防・対策ができるように本児の遺伝子検査をする意味があると考えられた。今後、両親に同意を得たうえで遺伝子検査をする予定である。

治療は生理量の活性型ビタミンDの投与が有効であるが、治療初期にはCa補充が必要となる場合が多い。本児では、診断後すぐに活性型ビタミンD製剤の投与を開始した。血中Ca値を改善させるために、治療初期は増量が必要であったが、運動発達、身長伸びは速やかに改善を認めた。成長曲線上では3歳ころまで成長率が改善していたが、その後も低身長が持続している。原疾患によるものか、その他に低身長を来す原因が存在するのか今後の経過観察が必要であると思われる。

結 語

今回ビタミンD依存性くる病I型の症例を経験した。本疾患の頻度は稀であるが、多くは小児期に発見される。活性型ビタミンD製剤の投与のみで、臨床所見や身長SDスコアの改善が認められる。臨床所見、各検査所見で診断にたどり着くことが可能であるが、遺伝子変異も同定されており遺伝子解析が有用な場合もある。また、本症例のように退行を主訴に受診する例もあるため、鑑別疾患のひとつとして念頭におくべき疾患であると考えられる。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 北中幸子：リン代謝異常症ビタミンD依存症の病因と治療. *Clin Calcium* **26**: 277-283, 2016
- 2) 梶 博史：カルシウム・リン代謝異常症 診断と治療の進歩 低リン血症・骨軟化症 ビタミンD依存症I型, II型. *日内会誌* **96**: 737-741, 2007
- 3) 藤原幾磨：内分泌症候群(第2版) その他の内分泌疾患を含めて 副甲状腺・骨・ミネラル代謝 代謝性骨疾患 骨軟化症・くる病 ビタミンD依存性くる病 [type I, II]. *日臨別冊内分泌症候群II* 113-115, 2006
- 4) 道上敏美：小児疾患診療のための病態生理1 改訂第5版 代謝栄養性疾患 ビタミンD依存性くる病. *小児内科* **46** (増刊): 796-800, 2014
- 5) Babiker AM, Al Gadi I, Al-Jurayyan NA et al: A novel pathogenic mutation of the CYP27B1 gene in a patient with vitamin D-dependent rickets type 1: a case report. *BMC Res Notes* **7**: 783, 2014
- 6) Führtbauer L, Brusgaard K, Ledaal P et al: Case report: vitamin D-dependent rickets type 1 caused by a novel CYP27B1 mutation. *Clin Case Rep* **3**: 1012-1016, 2015
- 7) Giannakopoulos A, Efthymiadou A, Chrysis D: A Case of Vitamin-D-dependent rickets type 1A with normal 1,25-dihydroxyvitamin D caused by two novel mutations of the CYP27B1 gene. *Horm Res Paediatr* **87**: 58-63, 2017; doi: 10.1159/000446774
- 8) Zambrano M, Nikitakis NG, Sanchez-Quevedo MC et al: Oral and dental manifestations of vitamin D-dependent rickets type 1: report of a pediatric case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **95**: 705-709, 2003
- 9) Foster BL, Nociti FH Jr, Somerman MJ: The rachitic tooth. *Endocr Rev* **35**: 1-34, 2014
- 10) 難病情報センター: www.nanbyou.or.jp/entry/4562
- 11) Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A et al: The molecular basis of vitamin D-dependent rickets type I. *Endocrine J* **48**: 427-432, 2001
- 12) Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A et al: Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med* **338**: 653-661, 1998
- 13) Cui N, Xia W, Su H et al: Novel mutations of CYP27B1 gene lead to reduced activity of 1 α -hydroxylase in Chinese patients. *Bone* **51**: 563-569, 2012