

Vitamin D Resistance in Calcium Absorption in the Intestine is a Suspected Pathomechanism Underlying Persistent Hypocalcemia in Infancy

Eiji OHTA^{1,2}), Kenichirou YAMAMURA¹), Junko YAMAMOTO¹),
Yasuhiko TAKAHASHI¹), Kunitaka JOO¹), Atsushi OGAWA²)
and Shinichi HIROSE²)

¹) *Departments of Pediatrics, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital*

²) *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

Abstract: Late onset hypocalcemia (LHP) is a rare condition in neonates that can be caused by various mechanisms. Historically, LHP is observed in babies fed with infant formula that used to formerly be available before the phosphate content in infant formula was adjusted to that found in human milk. The parathyroid function was evaluated in a boy who had convulsions due to persistent LHP in infancy from birth. He was born as a small-for-date infant and had been treated with vitamin D₃ and calcium lactate for late onset hypocalcemia. His parathyroid hormone (PTH) level was initially at the lower limits of the standard range indicative of hypoparathyroidism. At the age of one month, the PTH level increased to twice the higher limit of the standard range while hypocalcemia and hyperphosphatemia continued and consequently convulsions occurred. The pathomechanism underlying these convulsions were consistent with pseudohypoparathyroidism (PHP). Nevertheless, vitamin D₃ and calcium lactate were not effective, however, a restriction of dietary phosphate proved to be effective. This patient's persistent hypocalcemia was therefore not considered to be due to the function of either the parathyroid or PTH resistance, but it was likely considered to be associated with resistance to vitamin D in the adsorption of calcium in the intestine. This case therefore suggests that vitamin D resistance in the intestine should be considered as a cause of persistent LHP although further investigations are necessary to fully elucidate this potential mechanism.

Key words: Late onset hypocalcemia, Intrauterine growth restriction, Transient pseudohypoparathyroidism of the neonate, Pseudohypoparathyroidism type 2, Vitamin D resistance in the intestine

消化管のビタミンD不応により新生児低Ca血症が 遷延したと考えられた正期産不当軽量児の一例

太田 栄治^{1,2}) 山村健一郎¹) 山本 順子¹)
高橋 保彦¹) 城尾 邦隆¹) 小川 厚²)
廣瀬 伸一²)

¹) 九州厚生年金病院小児科

²) 福岡大学病院小児科

要旨: 新生児低カルシウム (Ca) 血症において、遅発型低Ca血症は比較的稀な病態であり、その原因は様々である。歴史的にリン (P) 含有の多い人工乳によるものが有名であるが、人工乳の改良により現

在みられることはほとんどない。今回我々は、高P血症を伴う遅発型低Ca血症が遷延し、乳児期にけいれんをきたした症例において副甲状腺機能を新生児早期から継続して追跡する機会を得た。症例は、正期産の不当軽量児であり、遅発型低Ca血症に対して活性型ビタミン(Vit)D₃及びCa製剤による加療中であった。血中の副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone;PTH)値は、生後1カ月までは正常下限で経過し、副甲状腺機能が抑制された病態であった。生後1カ月以降はPTH値が正常上限の約2倍まで上昇したにもかかわらず、低Ca血症は遷延し高P血症は徐々に進行してけいれんをきたした。本症例は、けいれん発症時に偽性副甲状腺機能低下症(pseudohypoparathyroidism;PHP)の病態を呈していたものの、活性型VitD₃とCa製剤の内服は効果がなく、最終的にP摂取制限が最も奏功した。本症例の遅発型低Ca血症が遷延した原因として、副甲状腺機能低下や器官のPTH不応は考えにくく、VitDが介する消化管でのCa吸収障害が疑われた。さらなる研究が必要であるが、遷延する遅発型低Ca血症の一因として消化管におけるVitD不応を考慮すべきである。

キーワード：遅発性低カルシウム血症，子宮内発育遅延，新生児一過性副甲状腺機能低下症，偽性副甲状腺機能低下症2型，消化管のビタミンD不応

緒 言

新生児低Ca血症(表1)は、生後24~72時間に発症する早発型と日齢5~7に発症する遅発型に分類される。遅発型は通常成熟児にみられ、その原因としてP含有の多い人工乳によるものが有名である。しかし、人工乳の改良により現在ではほとんどみられず、実際には原発性副甲状腺機能低下症やビタミンDの異常などが原因となる¹⁾。また、新生児から乳児期に発症する偽性副甲状腺機能低下症(pseudohypoparathyroidism;PHP)²⁾や新生児一過性PHPの報告例³⁾が散見されるようになり、遅発型低Ca血症の原因になり得ることが示唆されている。

子宮内発育遅延(intrauterine growth restriction; IUGR)に伴う不当軽量児は、早発型及び遅発型低Ca血症のいずれの原因にもなり得る。その機序としては、胎

盤を介する母体からのCa輸送が低いことに加え、出生後にみられる生理的副甲状腺機能低下症が高まること、及び低血糖時に分泌されるグルカゴンによってカルシトニン(CT)分泌が促進されることなどが考えられている⁴⁾。

今回我々は、遅発型低Ca血症で発症し、PTH分泌が回復した乳児期においても低Ca高P血症が遷延した正期産不当軽量児の一例を経験した。本症例の遷延した低Ca血症は、消化管におけるVitD不応の関与が疑われたので報告する。

症 例

症例：日齢42，男児

主訴：けいれん

家族歴：特記事項なし

妊娠・分娩歴：母体に基礎疾患はなく、妊娠中の栄養

表1 新生児低カルシウム血症

早発型低カルシウム血症
a) 発症時期：生後24~48時間
b) 主な原因
早産児
糖尿病母体児
仮死
遅発型低カルシウム血症
a) 発症時期：日齢5~7
b) 主な原因
リン含有の多い人工乳による高P血症(現在は稀)
副甲状腺機能低下症
1) 原発性副甲状腺機能低下症
DiGeorge症候群など
2) 新生児一過性副甲状腺機能低下症
3) 母体副甲状腺機能亢進症に伴う一過性副甲状腺機能低下症
4) 低Mg血症
ビタミンDの異常
偽性副甲状腺機能低下症(PHP)

摂取も問題なかった。妊娠32週頃より子宮内胎児発育遅滞を指摘されており、在胎37週3日に胎児機能不全のために緊急帝王切開で出生した。Apgar score 8点（1分）、9点（5分）。出生体重 1,666g（10% tile 未満）、身長 41.0cm（10% tile 未満）、頭囲 31.0cm（10% tile 以内）の不当軽量児であったが、顔貌異常や外表奇形はみられなかった。当院 NICU に入院とし、生後6時間頃より普通ミルク（100ml 当たり Ca 44.5mg, P 27.9 mg, Vit D₃ 41.9IU 含有）を開始した。ミルクの増量は順調に可能であり、日齢3には 100ml/kg/day まで達した。ミルク量が 130ml/kg/day に達した日齢5に初めて低Ca血症（ionized Ca 0.75mmol/l）を来したため、グルコン酸Ca静注を開始した。ミルク量が 180 ml/kg/day に達した日齢8に血清Ca 8.3mg/dl、血清P 6.5mg/dl、尿管管P再吸収率（% TRP）は98.7%、intact PTH は 10pg/ml であり、副甲状腺機能抑制状態と判断した。日齢11よりグルコン酸Ca静注から乳酸Ca内服（50mg/kg/day）へ変更し、活性型 Vit D₃ 内服（1-OH D₃; 0.2 μg/kg/day）を開始したが、その後も低Ca高P血症は持続した。しかし、経過を通じて無症状であり日齢23には% TRP が87.7%と低下したた

め、新生児一過性副甲状腺機能低下症と診断して活性型 Vit D₃ と乳酸Caの内服を継続したまま、日齢26に退院とした。

現病歴：NICU 退院後は主に普通ミルク（100ml 当たり Ca 45.5mg, P 26mg, Vit D₃ 48.1IU 含有）による人工栄養を行われ、哺乳は良好で体重増加も順調であった。日齢42より約5分毎に四肢のつっぱりと眼球固定を繰り返したため、当科救急外来を受診した。来院時、全身性強直間代性けいれんが20分以上持続した状態であったが、ジアゼパムとグルコン酸Ca静注でけいれんは消失した。しかし、数分でけいれんが再発したため当院小児科に入院とした。

入院時現症：体重 3,484g、体温36.8℃、脈拍数144回/分（整）、呼吸数44回/分。

大泉門の膨隆なく、胸腹部に異常はみられない。けいれん間欠期には視線が合い、明らかな神経学的異常もみられなかった。

入院時検査所見（表2）：生化学検査では、低Ca血症と高P血症がみられ、PTH は正常上限の約2倍に上昇しており、尿中 cAMP の基礎値は明らかに高値であった。心電図所見（図1）ではQTが著明に延長（QTc

表2 小児科入院時検査

静脈血ガス		生化学	
pH	7.193	BUN	13mg/dl
pCO ₂	58.5mmHg	Cr	0.26mg/dl
HCO ₃	22.0mmol/l	Na	142mEq/l
BE	-6.2mmol/l	Ca	6.1mg/dl
		IP	9.8mg/dl
		Mg	2.3mg/dl
		ALP	1,910IU/l
		CRP	0.01mg/dl
		intact PTH	83pg/dl (10~42)
		1,25(OH) ₂ D ₃	57.3pg/ml (20~70)
		尿中 cAMP	44pmol/dl (11~21)

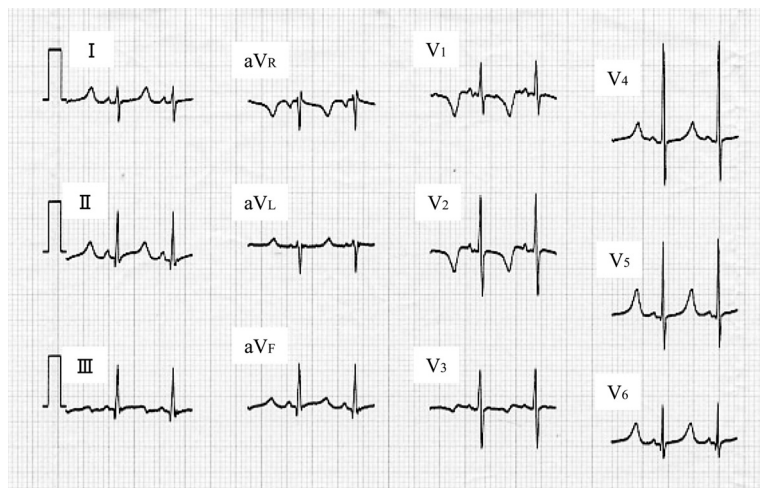


図1 小児科入院時の心電図

0.5) し、脳波所見(図2)で右半球に律動的鋭派が出現しており、低Ca血症に特徴的な所見と判断した。また、手関節の骨X線写真でくる病所見はみられず、頭部CT及びMRIで頭蓋内病変はみられなかった。

入院後経過(図3):入院後もけいれんが群発したため、グルコン酸Ca静注を繰り返し行い、フェノバルビタール投与も併用した。その後もけいれんの群発が続いたため、リドカイン持続点滴を開始したところ、けいれんは速やかに消失した。しかし、活性型Vit D₃大量補充にもかかわらず、グルコン酸Ca静注を中止すると血

中Ca値を維持できなかった。日齢47よりミルクを低リンフォーミュラ(100ml当たりP 16mg含有)に変更したところ、血清Ca及びP値とも速やかに正常域にコントロールすることができ、日齢53にはPTHが12pg/mlとなった。リドカインは5日間で中止したが、けいれんの再発はみられなかった。

小児科退院後も、けいれん発作はみられず、血清Ca 10mg/dl台、P 6mg/dl台と安定した。このため、日齢67に低リンフォーミュラを漸減中止し(約3週間投与)、日齢126には活性型Vit D₃を中止しすべての治療

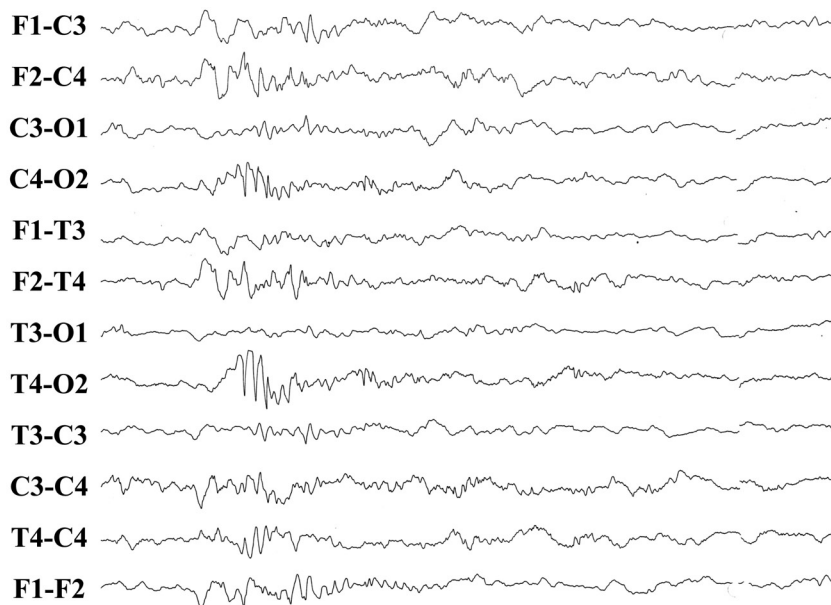


図2 小児科入院時の静睡眠脳波

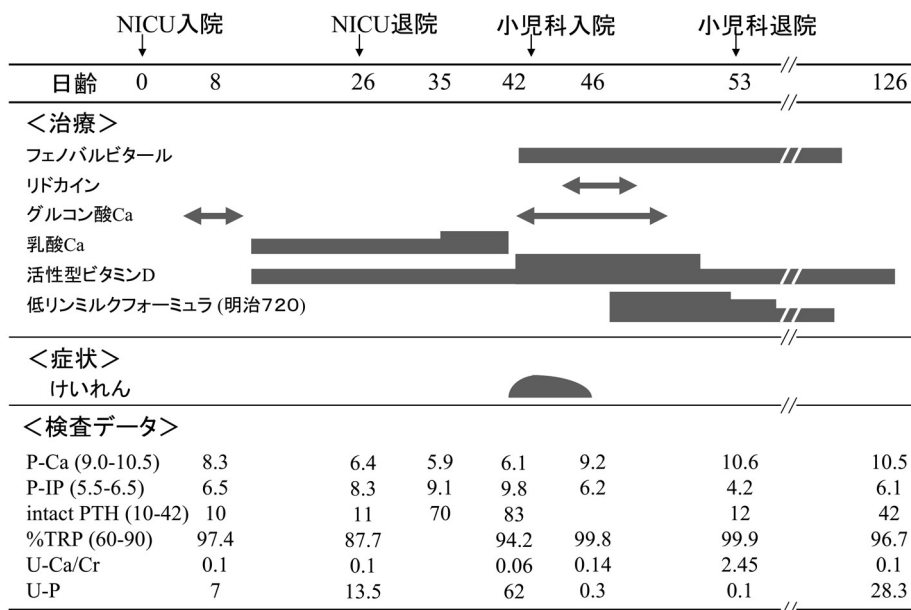


図3 治療経過

を終了することができた。本症例は、現在6歳になるが、再発はみられておらず発達・発育ともに順調である。

考 察

PHPは、PTHに対する不応性に基づく疾患群である⁵⁾。低Ca高P血症を呈するものの、原発性副甲状腺機能低下症と異なって血清PTHが高値を示し、Ellsworth-Howard試験（E-H試験）でPTH負荷に対する正常な尿中cAMP及びP排泄の増加がみられない。2型は非常に稀であり、1型と同様にE-H試験で尿中P排泄の増加がないが、1型と異なって尿中cAMPの反応が正常であることを特徴とする。乳児期に発症するPHPの報告は少ないものの、稀な2型の病態を呈する症例報告が多い⁶⁾。また、Minagawaらにより報告された新生児一過性PHP³⁾は、新生児後期（日齢4～28）に一過性にPTH高値の低Ca高P血症をきたす。その病態は、内因性・外因性PTHに対するcAMPの産生がみられる点が、PHP2型と非常に類似している。

低Ca血症の鑑別診断は、図4に示すように行うが⁷⁾、PTH高値の低Ca高P血症があり、腎機能障害が存在しなければ、PHPが最も疑われる。けいれん発症時の本症例は、腎機能障害のないPTH高値の低Ca高P血症を呈しており、PHPを強く疑った。本症例はE-H試験が未実施であり確定はできないが、尿中cAMPの基礎値が高値であり、PHP2型や新生児一過性PHPと類似した病態を呈していた。しかし、PHPと新生児一過性PHPのいずれもCa製剤と活性型VitD₃製剤が有

効である³⁾のに対し、本症では全く無効であったことがPHP以外の病態の存在を示唆した。また、本症例は血清25(OH)D測定も未実施であり、ビタミンD欠乏症を完全に除外することはできないが、危険因子（日光照射不足、食事制限、脂溶性ビタミンの吸収障害をきたす肝・消化器疾患、抗けいれん剤投与など）が存在しなかったこと、高P血症があったこと、手関節の骨X線所見が正常であったこと、活性型VitD₃が無効であったことから否定的であった。さらに、P摂取制限（約24mg/kg/day）が奏功したことからP過剰摂取も考えられたが、NICU入院中が約50mg/kg/day程度、退院後が約47mg/kg/day程度であり過剰摂取はなかったものと判断した。

早産児は、消化管におけるVitD依存性のCa吸収が未発達であるため、生後一過性にVitD不応の時期が存在することが知られている⁸⁾。本症例において、十分なCa製剤投与にもかかわらず尿中Ca排泄の増加がなかったこと、Ca製剤の静注が有効で内服は無効であったことは、低Ca血症の遷延の原因として消化管におけるCa吸収障害の存在を示唆した。消化管におけるCa吸収はVitD依存性に主として十二指腸で行われるものの、P吸収はCa吸収と比較するとVitDの影響をあまり受けず下部小腸で行われるとされる⁹⁾。つまり、消化管におけるVitD不応が遷延していたとすれば、活性型VitD₃投与にもかかわらず低Ca高P血症が進行したことを説明できる。また、遅発型低Ca血症の遷延にもかかわらず新生児期にPTH低値を示したのは、不当軽量児に伴う副甲状腺機能抑制状態の遷延のためと考え

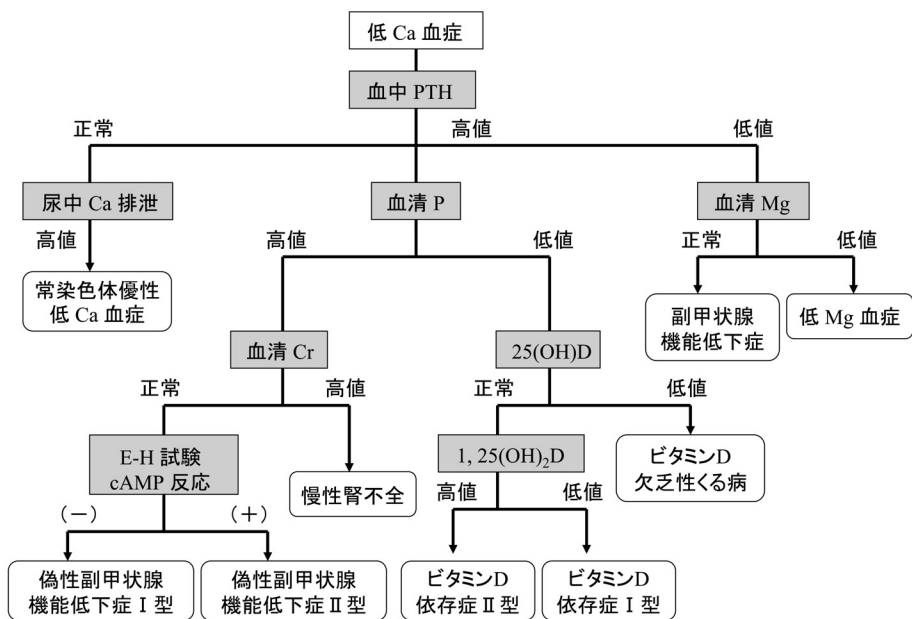


図4 低カルシウム血症の鑑別診断（文献7）より引用）
E-H試験：Ellsworth-Howard試験

た。さらに、乳児期に副甲状腺機能が回復し PTH 高値となったにもかかわらず、消化管の Vit D 不応が遷延したことにより低 Ca 高 P 血症は徐々に進行し、最終的には高 P 血症の進行自体が低 Ca 血症をより増強し、けいれんを発症したものと考えた。新生児や乳児は腎近位尿管での P 排泄が不十分であり、生理的に低 Ca 高 P 血症をきたしやすい状態にあることを改めて考えると、本症例の高 P 血症に対してより早期に P 摂取制限を開始すべきであったことを痛感する。

結 び

遷延する遅発型低 Ca 血症をきたした正期産不当軽量児における副甲状腺機能を新生児早期から継続して追跡できた。本症例の低 Ca 血症が遷延した原因として、副甲状腺機能低下や器官の PTH 不応よりも消化管における Vit D 不応の遷延の関与が疑われた。便中 Ca 及び P の測定方法や基準値に関して確立されたものがないため、本症例の病態解明はできなかったものの、消化管における Vit D 不応の遷延という新生児の適応生理障害が存在する可能性が示唆された。

尚、本論文の要旨は第108回日本小児科学会(平成17年4月、於東京)において発表した。

文 献

- 1) Salle BI, Delvin E, Glorieux F, et al: Human neonatal hypocalcemia. *Biol neonate* 58: 22-31, 1990.
 - 2) 但馬 剛, 清水浩志, 溝口信行ほか: 乳児期に発症した偽性副甲状腺機能低下症の1例. *小児科臨床* 51: 2349-2353, 1998.
 - 3) Minagawa M, Yasuda T, Kobayashi Y, et al: Transient pseudohypoparathyroidism of the neonate. *Eur J Endocrinol* 133: 151-155, 1995.
 - 4) 仁志田博司, 楠田 聡: 超低出生体重児新しい管理指針. 改訂3版, メジカルビュー社(東京), pp. 133-143, 2006.
 - 5) 皆川真規: 偽性副甲状腺機能低下症. *ホルモンと臨床* 54: 611-619, 2006.
 - 6) 白井 勝, 竹田津原野, 荒木章子ほか: 新生児痙攣で発症した偽性副甲状腺機能低下症2型の1例. *旭川厚生病院医誌* 6: 53-56, 1996.
 - 7) 長岡由修, 酒井好幸, 大柳尚彦ほか: 乳幼児のビタミンD欠乏性くる病. *小児内科* 39: 737-741, 2007.
 - 8) Bronner F, Salle BL, Putet G, et al: Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies. *Am J Clin Nutr* 56: 1037-1044, 1992.
 - 9) 五十嵐隆: 小児の血液電解質異常の臨床. 第1版: 診断と治療社(東京), pp. 34-43, 1998.
- (平成20.12. 1 受付, 21. 2.27 受理)