

# 活性型ビタミンD (1- $\alpha$ -OH D<sub>3</sub>)の未熟児 クル病予防効果に関する臨床的検討

日本大学医学部小児科

馬場 一雄  
井村 総一  
新津 直樹  
高田 昌亮

## 研究目的

未熟児におけるビタミンD所要量は成熟児より多く、相対的D欠乏状態に陥入りやすい。とくに長期間の施設内養護を必要とする極小未熟児ではクル病性変化を生ずる危険があり、なかには病的骨折や慢性の呼吸障害を呈する例もみられているので、その予防が望まれる。また最近では極小未熟児に対しても母乳栄養を行う機会が増しており、その際のビタミンあるいはミネラルなどの添加が再び問題になっている。

そこで今回は極小未熟児における血清アルカリフォスファターゼ(A1-p)値、血清CaおよびP値の経時的变化および橈骨、尺骨端のX線学的所見の変化を観察し、活性型ビタミンD(1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>)の予防および治療効果について検討した。

## 研究方法

日大板橋病院NICUに入院した出生体重1500g以下の極小未熟児53例を対象とした。

平均在胎週数29.2週、平均出生体重は1205gで、そのうちAFD児39例、SFD児7例、新生児肝炎またはGOTが55IU以上で肝機能障害を有すると思われた児が7例である。

1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>投与群は32例で、0.04 $\mu$ g/day 1日1回経口(経細管)投与し、退院時まで続けた。チョコラD(D<sub>2</sub>)投与(10 $\mu$ g/day)を行った21例を対照とした。血清A1-p値、Ca、P値を経時的に測定し、橈尺骨端のX線所見は田坂の分類(小児科臨床、8:349,1955)を参考として判定した。

## 研究結果

血清A1-p値の上昇は生後10週頃までは1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>投与群で抑制される傾向にあったが、その後は非投与群との差はなく、生後の変動に有意差はみられなかった(図1)。

1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>を投与した児について、AFD児、SFD児、肝機能障害児に分けてA1-p値の推移をみてみると、AFD児群に比し、SFD児群ではその上昇傾向は少なく、肝機能障害群では上昇傾向が強かった(図2)。

血清Ca値の変動は1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>投与群と非投与群との間に差はなく、1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>投与群で高カルシウム血症のレベルに達したものはなかった。血清P値の変動も両者間に差はみられなかったが、とくに母乳栄養児において生後早期に低値を示す例が多かった。

1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>を投与したAFD児24例(平均在胎週数28.8週、平均出生体重1196g)のA1-p値について、最高値が1000I.U.以上に達した群(n=7)、と1000I.U.未満の群(n=17)に分けて比較検討すると、出生体重、在胎週数、性別、栄養法別には明らかな差はなかったが、投与開始時期が早い方がA1-p値の上昇が抑制される傾向にあった。また肝機能障害例では1000I.U.以上に達する例が多かった。

骨X線写真上、骨端の変化を来たした例は(±)13例、(+)3例で、(++)以上の変化を来たした例はなかった。

## 考察

血清A1-p値の上昇は1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>の投与により抑制される傾向にはあったが、非投与群との間の差は有意ではなかった。これは今回の投与開

始時期が生後30日以降に遅れる例が少なくなく、すでに上昇してから投与開始している例のあることと、投与量が少なく、体重増加からみても相対的に少なくなっていることがあるのではないかと考えられる。

体重別にみると、1000g未満の児ではとくにその抑制効果が十分でないように思われる。また栄養別では人工栄養群と混合栄養群に明らかな差はみられなかったが、母乳単独投与の場合その組成からみるとおり、ビタミンD含量が少ないので、極小未熟児の場合には添加の必要性が出て来ると思われる。実際にA1-p値が上昇した例で人工栄養(プレミルク)に変えたところ、A1-p値が下降した例が経験されている。

肝機能異常例では胆汁酸の流出障害による腸管からの吸収障害および肝での25位の水酸化障害からその効果が発揮されない可能性がある。実際に肝機能障害例での観察でもA1-p値が高値となる例が多く、また骨X線写真上、骨端の変化を来たした例(±~+)が多くみられたが、肝機能正常群との間の差異は有意ではなく、25位水酸化反応は肝障害時にも保持されているように思われた。

1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>投与によって高カルシウム血症を来たした例は経験されなかったが、投与量を増した場合には嚴重にチェックすべきであろうと思

われる。また経細管的に1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>を投与する場合には本剤が油性のためチューブの管壁にかなりの量が付着するので投与量が確実に投与されない可能性がある点にも留意すべきである。

以上を勘案して、クル病防止のための1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>の投与基準案(表1)を示す。今後更にこれに沿って投与方法をさらに検討してゆきたい。

## 要 旨

極小未熟児の救命率の向上、母乳栄養の普及に伴ってクル病性変化が再び注目されるようになった。このクル病性変化はなかば生理的なもので、X線写真上骨変化があらわれるような例でも重大な病変には到らず、自然に回復することが多い。しかし極小未熟児で長期に亘って集中治療を要するような例では病的骨折さらには慢性呼吸障害をも起すことがあるので、ビタミンD剤の予防的投与あるいは治療が必要と思われる。

このようなクル病性変化は単にビタミンD欠乏のみで解釈されるものではなく、A1-p値の推移のみならず、Ca、p値の変化、微量元素、血清蛋白さらにはビタミンD輸送蛋白およびビタミンD受容体など種々の要因がからんでいると考えられるので、さらにきめ細かい検討によってその投与方法が決定されるべきであろう。

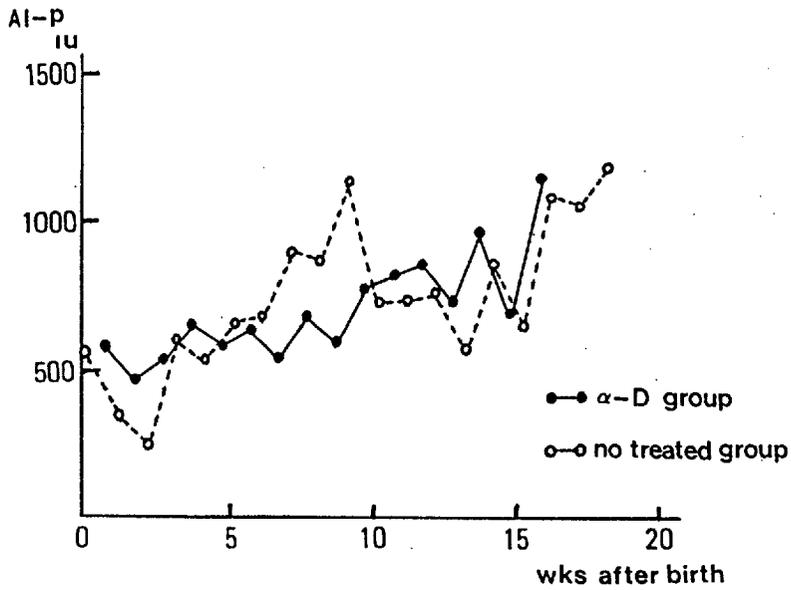


図1.  $\alpha$ -D<sub>3</sub>投与群と非投与群のアルカリフォスファターゼ値 (平均値) の変動

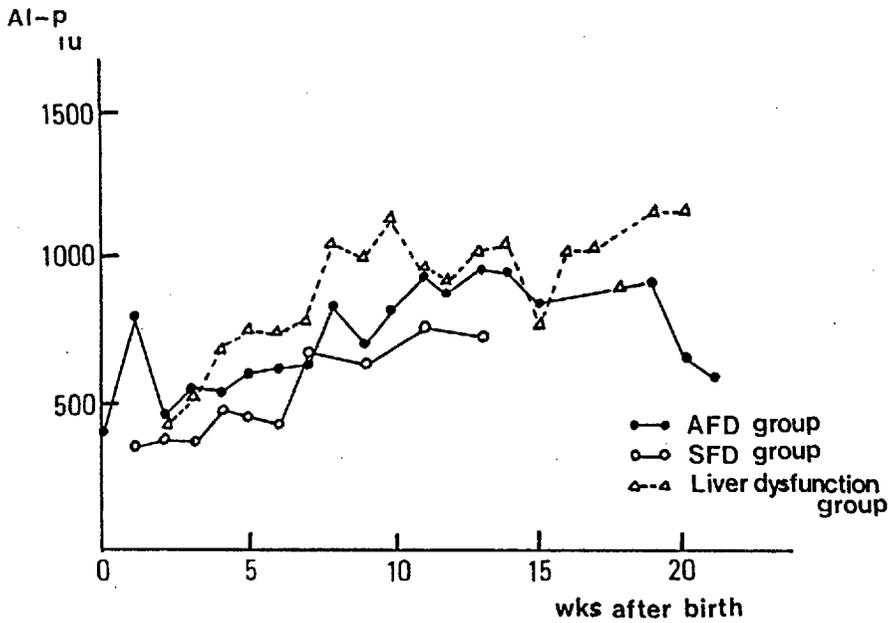


図2.  $\alpha$ -D<sub>3</sub>を投与したAFD, SFDおよび肝機能障害例のアルカリフォスファターゼ値 (平均値) の変動

表1. クル病防止のためのビタミンD投与基準案

- 
1. ビタミンD剤：1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>（アルファロール<sup>®</sup> 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）
  2. 投 与 対 象：(1) 出生体重1500g未満の児に対して予防的投与  
(2) 出生体重1500～2000gの児でもAl-p高値となったもの、骨変化を生じたものは治療を開始
  3. 投与開始時期：生後2週
  4. 投 与 量：0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ . 効果ないときは0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  まで増量
  5. 投 与 期 間：原則として退院時あるいは2500gまで。  
Al-p高値を持続するものは継続投与

注 意 事 項：1. Al-p, Ca. P. の経時的チェック

2. 前腕骨X線

3. Al-p高値を持続するものあるいはAl-p低値でも骨変化を呈するものはCa. pの厳密なチェックとともに微量元素（とくに亜鉛）および血清蛋白をチェックする。

4. 母乳栄養児ではとくに注意が必要。

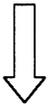
5. 高Ca血症（Ca 11.0  $\text{mg}/\text{dl}$  以上）が出現した際には一時的に投薬を中止し、再開時には減量する。

---



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 研究目的

未熟児におけるビタミンD所要量は成熟児より多く、相対的D欠乏状態に陥入りやすい。とくに長期間の施設内養護を必要とする極小未熟児ではクル病性変化を生ずる危険があり、なかには病的骨折や慢性の呼吸障害を呈する例もみられているので、その予防が望まれる。また最近では極小未熟児に対しても母乳栄養を行う機会が増しており、その際のビタミンあるいはミネラルなどの添加が再び問題になっている。

そこで今回は極小未熟児における血清アルカリフォスファターゼ(A1-p)値、血清CaおよびP値の経時的変化および橈骨、尺骨端のX線学的所見の変化を観察し、活性型ビタミンD(1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>)の予防および治療効果について検討した。