

〔症例報告〕

ビタミン D 欠乏性くる病を来した魚肉アレルギーの 1 幼児例

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座

二村昌樹 加藤久美子 広瀬 泉 坂本龍雄

あいち小児保健医療総合センターアレルギー科

森下雅史 伊藤浩明

藤田保健衛生大学小児科

各務美智子 宇理須厚雄

愛知江南短期大学

林 久子

Key words : fish allergy — food elimination — vitamin D — vitamin D-deficient rickets

はじめに

最近、アレルギー疾患を有する乳幼児での、食物除去療法に起因すると考えられるビタミン D 欠乏性くる病(以下、くる病)の症例報告が散見される^{1)~3)}。報告されている症例は、必ずしも成長障害を伴うような過度な食事制限・除去施行例ばかりではない。このことは、くる病の発症を予防するためには、食物の制限・除去の程度に関わらず、ビタミン D (以下 V. D) を栄養学的に充足させることが不可欠であることを意味している。

V. D の栄養充足率は魚肉摂取に依存しており⁴⁾⁵⁾、魚肉アレルギー患者ではくる病を発症するリスクが高

くなると予想される。米国において、獣・魚肉を摂取しない厳格な菜食主義の小児はくる病になりやすいとの調査報告⁶⁾があるが、我が国では、魚肉の制限・除去とくる病の発症の關係に言及した報告は見当たらない。

我々は、魚肉アレルギーに対する魚肉の完全除去食療法施行中にくる病を来した 1 幼児例を経験した。患児は明らかな成長障害を伴わず、また栄養充足率の評

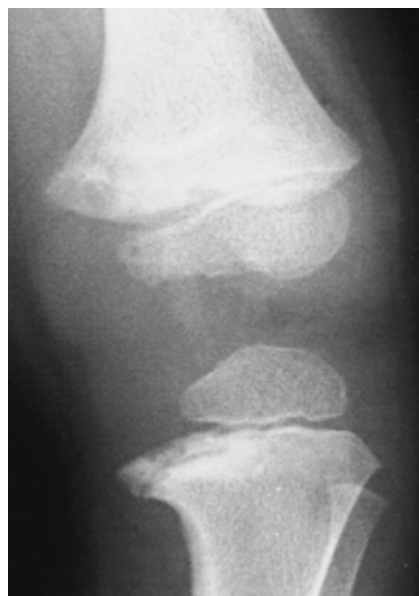


Fig. 1. Roentgenogram of the knee of the young child with the active stage of rickets.

Received : March 4, 2003

Accepted : May 14, 2003

VITAMIN D-DEFICIENT RICKETS IN A YOUNG CHILD WITH FISH ALLERGY

Masaki Futamura¹⁾, Kumiko Kato¹⁾, Izumi Hirose¹⁾, Masashi Morishita²⁾, Komei Ito²⁾, Michiko Kakami³⁾, Atsuo Urisu³⁾, Hisako Hayashi⁴⁾ and Tatsuo Sakamoto¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²⁾Division of Allergy, Aichi Children's Health and Medical Center, ³⁾Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine, ⁴⁾Aichi Konan College

Abbreviation : VD vitamin D

二村昌樹 : 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座
〔名古屋市昭和区鶴舞町 65〕

E-mail : futamura@med.nagoya-u.ac.jp

Table 1 Specific IgE levels to a variety of fish, detected by a CAP or paper disk system, in a patient's serum

Cod	17.32% (1.69%)	Herring	14.17% (1.85%)
Bluefin tuna	3.06% (1.48%)	Coho salmon	19.31% (1.72%)
Brown sole	8.07% (1.59%)	Ayuayu fish	19.17% (1.57%)
Japanese pilchard	14.50% (1.76%)	Rainbow trout	12.68% (1.28%)
Atlantic salmon	7.05% (1.34%)	Shishamo smelt	24.59% (1.72%)
Atlantic horse mackerel	13.16% (1.60%)	Pond smelt	11.27% (1.53%)
Silver hake	20.71% (1.46%)	Conger eel	16.59% (1.46%)
Hoki whiptail	28.49% (1.65%)	Yellow tail	3.65% (1.20%)
Japanese sea perch	10.39% (1.64%)	Yellowfin tuna	2.26% (1.22%)
Japanese whiting	40.72% (1.81%)	Anchovy	5.55% (1.32%)
Red sea bream	18.79% (2.37%)	Mackerel mackerel	4.50% (1.35%)
Alaska pollack	23.05% (1.25%)	Cod	61.1 UA/ml†
White croaker	45.95% (1.39%)	Bluefin tuna	40.0 UA/ml†
Chicken grunt	16.37% (1.60%)	Brown sole	47.8 UA/ml†
Eel	30.89% (1.98%)	Japanese pilchard	55.3 UA/ml†
Skipjack	7.29% (1.54%)	Atlantic salmon	88.3 UA/ml†
Bigeye tuna	3.35% (1.37%)	Atlantic horse mackerel	96.8 UA/ml†
Cutlass fish	30.49% (1.85%)	Japanese flying squid	< 0.35 UA/ml†
Greater amberjack	6.64% (1.75%)	Common octopus	< 0.35 UA/ml†
Barra cudasea pike	32.52% (1.40%)	Egg white	> 100 UA/ml†
Pacific halibut	3.19% (1.96%)	Ovomucoid	> 100 UA/ml†
Bastard halibut	14.91% (1.71%)	Cow milk	> 100 UA/ml†
Arabesque greenling	12.59% (1.78%)	Wheat	48.9 UA/ml†
Pacific saury	17.64% (1.49%)	Soy bean	26.4 UA/ml†
Flying fish	23.96% (1.90%)		
Monkfish	17.16% (1.57%)		

* Results of RAST using paper discs as a solid-phase were expressed as the relative uptake of ¹²⁵I anti-human IgE.

* Parentheses mean a cut off limit for positivity: mean plus 2 SD of ¹²⁵I uptake of 10 nonatopic controls.

* †CAP system.

価では V.D とコレステロール以外の栄養素は概ね良好に摂取されていた。今回、この症例の臨床経過を報告するとともに、魚肉アレルギー児におけるくる病の発症予防に対する注意を喚起したい。

症 例

症例：2歳9カ月、男児。

主訴：O脚。

家族歴：骨代謝疾患の家族歴なし。

既往歴：魚肉アレルギーを含む数種の食物アレルギー、気管支喘息、アトピー性皮膚炎。妊娠・分娩経過に異常なし。在胎41週、体重3854gにて出生、完全母乳栄養。離乳食開始は5カ月で、乳児期の成長・発達は順調であった。3カ月頃から湿疹が出現し、近医の指示で魚介類、鶏卵、牛乳、大豆、小麦、ソバとこれ

らを含む食品の完全除去を開始した。母親は栄養学を独学し、食物の制限・除去に伴う栄養不足を極力補充するよう努めたが、V.Dの補充は行わなかった。

現病歴：歩行開始とともにO脚が出現、2歳頃より転びやすくなった。2歳9カ月時に整形外科を受診、レントゲン上くる病と診断され小児科に紹介された。

初診時所見：身長87.4cm（-1.1SD）、体重14.7kg（+0.8SD）。著明なO脚を認めたが、肋骨の念珠様変化は触知しなかった。

検査所見：ALP値は108IU/l（骨型中心）と著明に上昇、血清中のCa値(10.0mg/dl)、P値(4.2mg/dl)は正常範囲であった。iPTHは181.8pg/mlと高値で、血中の25(OH)D₃濃度は7.1ng/mlと著しい低値を示した。一方、活性型の1,25(OH)₂D₃濃度は71.5pg/ml(RIA二抗体法：基準値20~70pg/ml)とほぼ正常範囲であった。血液ガス分析ではアシドーシスはなく、尿中Ca/Cr比は0.05と低値であった。また尿細管リン再吸

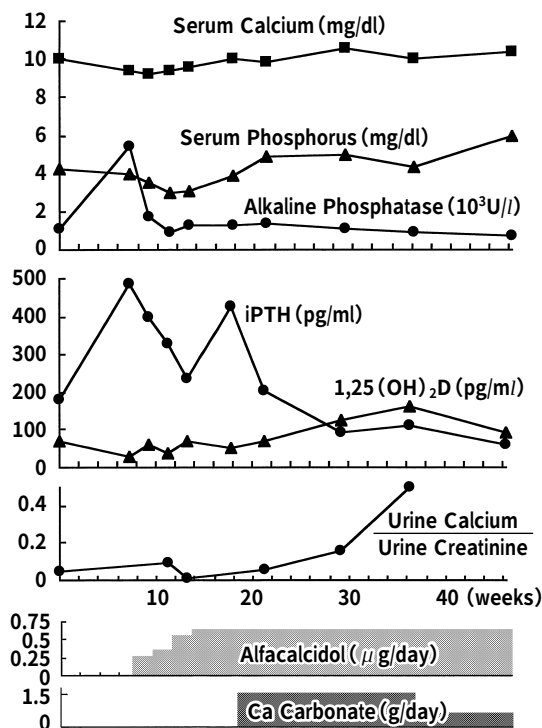


Fig. 2. Profile of biochemical and hormonal parameters for nutritional rickets during the treatment.

収率の著明な低下は認めなかった (78.6%)。下肢骨レントゲンでは骨端皮質の鳥爪様突起や羽毛だち、骨皮質と骨梁の菲薄化を認めた (Fig. 1)。種々の魚肉に対する IgE 抗体を CAP 法と Paper disk 法を用いて測定したが、いずれの IgE 抗体価も高値を示した (Table 1)。Paper disk 法では CNBr 化した濾紙に自家製の魚肉抗原を固相化し、血清を反応させたあと、 ^{125}I 標識抗ヒト IgE 抗体で抗原特異的 IgE 抗体を検出した。

栄養評価：治療開始前 3 日間の食事内容を調査し、日本人の栄養所要量 (第六次改定)⁷⁾をもとに、栄養充足率を算定した (エクセル栄養君 Ver. 3.0, 建帛社, 東京)。V.D 6%, コレステロール 28% と低値であり、カルシウムは 60% とやや低値であった。他の栄養素やエネルギー量は少なくとも 90% 以上充足されていた。なお、栄養評価は全て管理栄養士によって行われた。

診断及び治療経過：iPTH が高値、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ が低値であり、アシドーシスや腎機能異常、また尿中へのリン排泄異常を認めないことより、ビタミン D 欠乏性くる病と診断した。治療経過を Fig. 2 に示すが、alfacalcidol を経口投与し、栄養指導を行ってカルシウム摂取

を強化した。血液検査、骨レントゲン所見で一定の改善を見たものの、十分ではなく、alfacalcidol の増量や乳酸カルシウムの経口投与を行った。その後、検査所見の異常は良好に改善した。なお、患児はくる病の診断後、装具を用いた O 脚の矯正を実施した。

考 案

本症例が示すように、魚肉を制限・除去すると、V.D の栄養補充率は極めて低くなる。しかし、V.D は紫外線を浴びることで体内でも合成されるため、栄養学的な欠乏が必ずしもくる病の発症に直結しない⁸⁾。そこで、本症例がくる病を発症した要因について考案する。

欧米では全乳児に V.D の補充が勧められており、とりわけ母乳栄養児にはその必要性が強調されている⁸⁾。本症例は完全母乳栄養であり、さらに、母児ともに魚肉の完全除去食を続けていたにもかかわらず、V.D の補充を全く行わなかった。従って、本症例の深刻な V.D 欠乏状態は乳児期早期から慢性的に続いていたと推測される。

本症例はカルシウムが豊富な牛乳・乳製品や魚介類を完全除去していたが、カルシウムを多く含む小松菜などの野菜を多量に摂取しており、カルシウムの栄養補充は比較的良好に維持されていた (牛乳を飲まない学童と同水準 [未発表])。しかし、野菜に含まれるカルシウムの腸管からの吸収効率が悪く、実際のカルシウム充足率が計算上の数値を大きく下回っていた可能性がある。このことは、くる病の治療経過で乳酸カルシウムの補充を必要とし、栄養指導によるカルシウム強化だけでは不足であったことから推察される。カルシウム欠乏性くる病が報告されている⁹⁾が、本症例でもカルシウムの栄養学的欠乏がくる病の発症を促進した可能性がある。なお、今回、栄養評価を 3 日間の食事内容でしか行っておらず、実際のカルシウム充足率が十分に反映されていなかった可能性もある。

本症例では、特殊な生活環境や生活様式、また湿疹の重症化によって皮膚への紫外線照射時間が不足したとは考えがたい。しかし、この紫外線照射の効果は人種や民族で異なるだけでなく⁸⁾、個人差が大きいとすれば、この可能性も否定できない。

魚肉の主要アレルゲンである parvalbumin は各種魚肉間で構造上の相同性が高く、この蛋白に IgE 感作されると多くの種類の魚肉が食べられなくな

る¹⁰⁾¹¹⁾。また、この蛋白は熱や酸に対して非常に安定であり、調理・加工による低アレルゲン化が困難であることが知られている¹¹⁾。本症例は測定した全ての種類の魚肉に対して IgE 抗体価が高値であった。これまでに数種類の魚肉の摂取経験があるが、いずれもアナフィラキシー症状が認められた。IgE 感作されていても、全ての種類の魚肉にアレルギー反応を示すことは稀だと考えられる¹²⁾が、本症例のように重篤なアレルギー症状を示す例では、安全な魚肉を見つけ出すのは困難で、早期からの V. D 補充が必要と思われる。

食物アレルギーに対する除去食療法を行うにあたっては、栄養士による栄養指導と栄養評価が不可欠である。また、魚肉の制限、除去を実施する際には、くる病の発症を予防するための V. D とカルシウムの適切な補充と、発症を見逃さないための定期的な検査を実施し、さらに IgE 抗体価の低い魚類を対象にして、安全性に十分配慮して経口負荷試験を施行しつつ、魚肉の完全除去を極力回避する努力をすべきであろう。

本論文の要旨は第 39 回日本小児アレルギー学会（盛岡）で発表した。

文 献

- 1) Nishikura, K., Kano, K., Arisaka, O. and Morishima, N. : Case of incidentally diagnosed vitamin D deficiency rickets : A review of literature from Japan and a proposal for reintroduction of vitamin D₂. *Pediatr. Int.* **44**, 179–182, 2002.
- 2) 絹田恵子, 金澤秀美, 田中弘之, 井上 勝, 神崎晋, 他 : アトピー性皮膚炎に合併したビタミン D 欠乏性くる病. *日小児会誌* **102**, 141–144, 1998.
- 3) 田川正人, 松本和博, 土居 浩, 川崎千里, 吉本雅昭 : アレルギー疾患に対する過度の制限食に起因する低栄養性くる病の 2 症例. *日小児会誌* **101**, 1388–1391, 1997.
- 4) Nakamura, K., Nashimoto, M., Okuda, Y., Ota, T. and Yamamoto, M. : Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition* **18**, 415–416, 2002.
- 5) 科学技術庁資源調査会 : 五訂日本食品標準成分表. 大蔵省印刷局, 東京, 2000.
- 6) Dwyer, J.T., Dietz, W.H. Jr., Hass, G. and Suskind, R. : Risk of nutritional rickets among vegetarian children. *Am. J. Dis. Child.* **133**, 134–140, 1979.
- 7) 健康栄養情報研究会 : 第六次改定日本人の栄養所要量—食事摂取基準. 第一出版, 東京, 1999.
- 8) Hochberg, Z., Berket, A., Davenport, M., Delemarre-Van de Waal H.A., De Schepper, J., et al. : Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm. Res.* **58**, 39–51, 2002.
- 9) Davidovits, M., Levy, Y., Avramovitz, T. and Eisenstein, B. : Calcium-deficiency rickets in a four-year-old-boy with milk allergy. *J. Pediatr.* **122**, 249–251, 1993.
- 10) Swoboda, I., Bugajska-Schretter, A., Valenta, R. and Spitzauer, S. : Recombinant fish parvalbumins : candidates for diagnosis and treatment of fish allergy. *Allergy* **57**, 94–96, 2002.
- 11) de Martino, M., Peruzzi, M., de Luca, M., Amato, A.G., Galli, L., et al. : Fish allergy in children. *Ann. Allergy* **71**, 159–165, 1993.
- 12) Bernhisel-Broadbent, J., Scanlon, S.M. and Sampson, H.A. : Fish hypersensitivity. I : In vitro and oral challenge results in fish-allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* **89**, 730–737, 1992.