金沢大学十全医学会雑誌　第74巻　第3号　571－595　(1966)

ビタミンD過剰症，とくに早期診断に関する研究

金沢大学医学部小児科学教室(主任　佐川一郎教授)
国　谷　勝
(昭和41年9月14日受付)

本論文の要旨は昭和38年度日本小児保健学会ならびに第9回中部日本小児学会において発表した．

ビタミンD過剰症はビタミンDの過剰摂取により発症するものであり，すでにDebré[1)14)], Fanconi[2)]らをはじめわが国でも弘[3)]，佐野[4)]などの記載がある．発症には多くの要因があり，このうち過剰症を起させる摂取量については成人と年長児において Reed[5)]の記載はあるが，幼若な乳幼児についてはまとまつた報告はない．ことに本症はビタミンDの過剰摂取によつても直ちに発症するものでなく潜在的に発症準備状態がある程度続くものと推定されるが，この問題についての研究はなお不じゆうぶんである．

著者は金沢地方において高単位ビタミンDを摂取していた乳幼児について臨床的観察と生化学的検査を行ない，その成績にもとづいてビタミンDの中毒量を推定し，さらに早期発見に役立たせるために潜在的過剰症の診断の基準を求めんとした．

調査の対象および項目

1．対　象

昭和38年5月1日より同年9月30日までの金沢市彦三ならびに中央両保健所の育児相談および金沢大学医学部小児科外来を訪れた乳幼児のうち高単位ビタミンDを摂取していた59例を対象とした．

2．項　目

1）各症例の年齢，性，栄養法別分類

2）ビタミンD剤の摂取状況（摂取の方法，量および期間）

3）摂取の理由

4）臨床症状

5）腕関節部などのX線撮影

6）臨床検査（入院14例について血液，尿，赤血球沈降速度，心電図，血圧）

7）血液生化学的検査として血漿中のカルシウム値を柳沢法[6)]，無機燐値を Fiske-Subba Row 法[7)]，アルカリ性フォスファターゼ活性値を Bessey-Lowry 法[8)]，総コレステロール値を Zak-Henly 法[9)]，尿素窒素値を Diacetyl monoxime 法[10)]により測定した．この他に入院14例の Na. K. Cl の値をみた．

なお対照として対象児と同年齢層の健常小児89例（生後1カ月より3歳10カ月）の血漿カルシウム値，無機燐値およびアルカリ性フォスファターゼ活性値を測定し，また15例（生後4カ月より3歳1カ月）の小児において総コレステロール値，尿素窒素値を測定した．

調 査 成 績

1．年齢，性および栄養法別分類

各症例は表1，2に，小括は表3，4にしめした，年齢は生後3カ月14日より3歳2カ月におよび男児36例，女児23例であつた．うちまだ母乳および粉乳を主たる栄養源としていた未離乳例は52例で生後3カ月14日より1年7カ月までのものが含まれ，大部分は人工栄養児であつた．すでに離乳ずみのものは7例で1歳7カ月より3歳1カ月のものであつた．これらを症状の有無別でみると無症状別は17例，症状を有した例は42例であつた．

2．ビタミンD剤の摂取状況

1）摂取方法：59例のうち4例が注射と内服の併用のほかはいずれも内服によるもので注射は3例が週1回30万単位と，1例(症例56)が月2回60万単位の投与によるものであつた．内服は1ml 当りビタミンD10万単位含有するものを添付のスポイドにより摂取していた．なお内服の場合の摂取量は添付のスポイドの1滴の単位および滴数が一定しないため消費した瓶数より推定した（表1，2）．

2）摂取開始時期：（表1，2，5）最も早いものは生後14日より最もおそいもので2年9カ月より摂取

Clinical Observation on Hypervitaminosis-D in Infants. **Masaru Kunitani**, Department of Pediatrics (Director: Prof. I. Sagawa), School of Medicine, Kanazawa University.

をはじめていた．生後4カ月未満の早期に開始したものは31例で半数をしめていた．

3）1日当り摂取量：（表1，2，6） 最少やく3,000単位より最高やく125,000単位で，20,000単位以上の摂取例は27例でやく半数をしめていた．20,000単位未満の摂取例は大部分無症状で，30,000単位をこえるとすべて症状を有していた．

4）摂取期間：（表1，2，7） 最短15日より最長2年4カ月で，2カ月ないし5カ月間摂取していたものが30例と最も多く，ついで6カ月以上摂取していたものは21例であつた．期間が短かくても症状を有するものがあり，長期でも無症状のものがみられた．

5）摂取総量：（表1，2，8） 最少やく25万から最高やく4,500万単位までに達し，うちやく200万単位より400万単位未満が28例と半数をしめていた． 未離乳例では300万単位未満では無症状のものも，症状を有するものもみられたが，300万単位をこえるとすべて発症していた．しかし離乳群には300万単位をこえても無症状のものがみられた．

6）栄養法別摂取量：（表1，2，9，10） まだ離乳していない52例についてみると人工栄養児は母乳栄養児や混合栄養児に比し1日当り摂取量も総摂取量も大量のものが多かつた．

3．摂取の理由

表1，2，11のごとくクル病またはクル病の疑いありとしていたものが29例と半数をしめ，クル病と直接関係のない理由のものが25例であつた．

4．臨床症状

高単位ビタミンD摂取により59例のうち42例は表12のごとき症状をしめした．

それぞれの症状の発現頻度は表13のごとくで，食欲不振，体重増加の停止または減少が多かつた．

これらの症状は必ずしもビタミンDの摂取によつてのみ発現する特異な症状ではないがビタミンD摂取開始後にみられ，かつその後増悪または持続し，またビタミンD摂取の中止とともに消失，軽減したので過剰症々状と推察した．

5．X線所見

59例中腕関節，前腕部のX線撮影を42例について行ない，一部は他の長管骨，頭蓋骨の撮影も行なつたが，うち21例は正常であつた．のこり21例は骨端の陰影が鮮明で，うち6例は相当に陰影が強く石灰沈着を思わせ，横線状，帯状の陰影もみとめ，骨端部隣接骨幹部の脱灰像を2例にみとめた．この6例はいずれも3カ月以上のビタミンD剤の摂取例で，多量の摂取例であつた（表1，2，12）． また脱灰像をみとめた2例は頭蓋骨底部，眼窠辺縁等にも著明な石灰沈着像をみとめた．（写真1～5）

表1 調査対象，ビタミンD摂取状況およびレントゲン所見 （I） （無症状群）

症例	性別	栄養法	年齢 年月日	調査時 体重g	ビタミンDの摂取 方法	開始年齢 年月日	1日当り量 単位万	期間 年月日	総量 単位万	理由	レントゲン 所見
1	男	混合	4.28	7.930		1. 8	1.5	3.20	150	クル病	—
2	男	母乳	5.11	10.510		4.26	1.7	15	25	クル病の予防	—
3	女	混合	5.21	7.060	内	2.11	1.5	3.20	150	クル病	骨端やや鮮明
4	女	混合	5.26	7.470		4.26	2.5	1. 0	75	かぜをひきやすい	—
5	男	人工	6. 7	7.800		1. 6	0.33	5. 1	50	なにげなく	無
6	女	人工	6.20	7.400		3.15	1.1	3. 5	100	クル病	無
7	男	母乳	7. 6	10.830		3. 3	0.9	4. 3	110	クル病の疑い	無
8	女	人工	9.11	8.110		8.26	1.6	15	25	クル病の予防	骨端やや鮮明
9	女	人工	9.12	7.920	服	1. 7	0.65	8. 5	150	クル病	無
10	男	人工	10. 6	9.550		9. 6	0.8	1. 0	25	歯が生えぬ	—
11	男	人工	1.0. 1	9.310		3.11	0.8	8.20	200	クル病	—
12	女	人工	1.0.23	8.950		2.13	0.6	10.10	200	クル病	—
13	男	母乳	1.1. 1	11.600		9. 1	1.7	4. 0	200	クル病の疑い	無
14	女	離	1.7.27	10.230	内	4.27	0.9	1.3. 0	400	クル病	無
15	男		2.2.22	11.270		8.22	0.6	1.6. 0	300	クル病	—
16	男		2.7. 0	14.300		2.5.15	1.0	1.15	45	クル病	無
17	女	乳	3.1. 0	13.960	服	2.9. 0	8.3	4. 0	1,000	かぜをひきやすい	骨端やや鮮明

表2　調査対象およびビタミンD摂取状況　(II)　(有症状群)

症例	性別	栄養法	年齢 年月日	調査時 体重g	ビタミンDの摂取 方法	開始年齢 年月日	1日当り量 単位万	期間 年月日	総量 単位万	理由
18	男	母乳	3.14	5.125	内服	2. 4	3.0	1.10	150	なにげなく
19	女	混合	4. 8			2. 3	2.3	2. 5	155	ふとらせたい
20	女	混合	4.12	6.000		3.28	9.0	15	135	クル病
21	男	人工	4.29	6.172		2.14	2.9	2.15	200	かぜをひきやすい
22	男	母乳	5.12	4.860		3.12	3.0	2. 0	180	かぜをひきやすい
23	男	母乳	5.14	6.469		14	1.4	5. 0	200	クル病の疑い
24	女	人工	5.26	6.800		2. 1	2.6	3. 5	250	食欲増進
25	男		6. 0	4.860		2. 0	5.8	4. 0	700	クル病
26	男		6.10	5.180		4. 0	4.0	1.20	200	クル病
27	男		6.10	6.290	内服注射	3. 0	7.0	3.10	700	クル病
28	男		6.12	7.850	内服	2.12	2.0	4. 0	250	クル病
29	男		6.14	8.100		3. 4	1.5	3.10	150	クル病予防
30	男		6.25	6.320		2.15	2.5	4.10	325	なにげなく
31	男		6.29	6.290		2.29	2.0	4. 0	250	クル病
32	女		7. 0	5.360		3. 0	2.0	4. 0	250	ふとらせたい
33	男		7. 7	8.400		3.22	3.4	3.15	350	クル病予防
34	女		7.19	7.300		3.19	1.7	4. 0	200	クル病の疑い
35	男		7.24	6.430		4.21	3.1	3. 3	300	ふとらせたい
36	女		8. 2	5.810		2. 2	1.1	6. 0	200	先股脱
37	男		8.13	5.740		1.15	1.2	6.28	250	なにげなく
38	女		8.19	6.590		5.19	2.2	3. 0	200	クル病
39	男		8.24	10.200		4.19	0.8	4. 5	100	なにげなく
40	女		9.10	7.900		3. 0	1.0	6.10	200	先股脱
41	男		9.13	6.300		7. 9	4.0	2. 4	250	クル病
42	女	混合	10. 6	7.710		2.11	0.65	7.25	150	クル病
43	男	混合	10.14	8.580		4.14	1.1	6. 0	200	なにげなく
44	女	混合	10.20	6.170		40	1.8	6.20	360	クル病
45	女	混合	10.20	5.410		5.25	1.7	4.27	250	ふとらせたい
46	女	人工	11. 0	8.120		7. 0	3.3	4. 0	400	なにげなく
47	男	人工	1.0. 0	8.520		8. 0	3.0	4. 0	350	ふとらせたい
48	男	母乳	1.0.23	9.360		3. 1	0.9	9.22	200	かぜをひきやすい
49	男	人工	1.1. 0	6.900		11. 0	5.0	2. 0	300	クル病
50	男	人工	1.1. 8	6.000		1.10	0.9	11.28	320	なにげなく
51	男	母乳	1.1.10	6.100	内服注射	2.20	5.5	11.20	2,000	クル病
52	女	母乳	1.1.18	7.780	内服	7.15	0.9	6. 0	200	かぜをひきやすい
53	女	人工	1.2. 4	7.130		8. 4	1.1	6. 0	150	ふとらせたい
54	男	人工	1.3. 5	6.550		1.3. 5	12.5	2. 0	750	クル病
55	男	人工	1.5. 1	7.200	内服注射	9. 0	5.0	8. 0	1,000	クル病
56	男	母乳	1.7. 0	7.220	内服注射	7カ月	12.3	12.0	4,500	クル病
57	男	離乳	2. 6. 0	10.970	内服	7カ月	2. 0	約2年	2,000	クル病予防
58	男		2.11. 0	12.760		6カ月	1. 3	約1年5カ月	600	かぜをひきやすい
59	女		3. 1. 0	11.760		7カ月	1. 3	約2年4カ月	1.500	クル病予防

表3 月齢別・性別

		男		女		計
		無症状例	有症状例	無症状例	有症状例	
未離乳群	3カ月 ～ 6カ月	3	11	3	3	20
	7カ月 ～ 11カ日	2	6	2	9	19
	1歳～1歳7カ月	2	8	1	2	13
小計		7	25	6	14	52
		32		20		
離乳群	(1歳7カ月～3歳1カ月)	2	2	2	1	7
小計		4		3		
計		9	27	8	15	59
		36		23		

表4 栄養法別 (未離乳群)

	男		女		計
	無症状例	有症状例	無症状例	有症状例	
母乳栄養	3	6	0	1	10
混合栄養	1	1	2	5	9
人工栄養	3	18	4	8	23
計	7	25	6	14	52
	32		20		

表5 ビタミンD摂取開始時期別

摂取開始時期		生後<2カ月	2～3カ月	4～5カ月	6～11カ月	1年以後	最低 ～ 最高
未離乳群	無症状例	3	5	2	3		1カ月～9カ月
	有症状例	3	20	8	7	1	14日～1歳3カ月
離乳群	無症状例			1	1	2	4カ月～2歳9カ月
	有症状例				3		6カ月～7カ月
計		6	25	11	14	3	

表6 ビタミンD1日当り摂取量別

摂取量 万単位		< 2	2 ～	3 ～	4 ～	5 ～	最少 ～ 最高
未離乳群	無症状例	12	1				0.8 ～ 2.5
	有症状例	15	8	6	2	8	0.33～12.5
離乳群	無症状例	3				1	0.6 ～ 8.3
	有症状例	2	1				1. 3～ 2.0
計		32	10	6	2	9	

6．臨床検査成績

有症状群のうち入院加療を行なつた14例についてのその他の臨床検査成績は次のごとくである．

1）血液所見

一部に低色素性貧血をしめすものがみられ，白血球数が2万以上のものが3例あつたがこれらはリンパ球の増多によるものであつた．

2）尿所見

表14のごとく尿は一般に弱酸性で，14例中9例に軽度の尿蛋白をみとめ，サルコウイッチ反応は全例が陽性でうち7例は強陽性であつた．しかしこの反応はビタミンDの摂取量，症状の程度とは平行せず，経過中

表7　ビタミンD摂取期間別

摂取期間		<2カ月	2～3カ月	4～5カ月	6～11カ月	1年～	最短～最高
未離乳群	無症状例	4	3	3	3		15日～10カ月
	有症状例	3	12	11	12	1	15日～1年
離乳群	無症状例	1		1		2	1カ月～1年6カ月
	有症状例					3	1年5カ月～2年4カ月
計		8	15	15	15	6	

表8　ビタミンD摂取総量別

摂取量 単位万		<200	200～	300～	400～	500～	1,000～	最少～最高
未離乳群	無症状例	10	3					25～200
	有症状例	8	17	7	1	3	3	100～4,500
離乳群	無症状例	1		1	1		1	45～1,000
	有症状例					1	2	600～2,000
計		19	20	8	2	4	6	

表9　栄養法別ビタミンD 1日当り摂取量別　(未離乳群)

摂取量 単位万		<2	2～	3～	4～	5～	最少～最高
母乳栄養	無症状例	3					0.9～1.7
	有症状例	3		2		2	0.9～12.3
混合栄養	無症状例	2	1				1.5～2.5
	有症状例	4	1			1	0.65～9.0
人工栄養	無症状例	7					0.33～1.6
	有症状例	8	7	4	2	5	0.9～12.5
計		27	9	6	2	8	

表10　栄養法別ビタミンD摂取総量別　(未離乳群)

摂取量 単位万		<200	200～	300～	400～	500～	最少～最高
母乳栄養	無症状例	2	1				25～200
	有症状例	2	3			2	150～4,500
混合栄養	無症状例	3					75～150
	有症状例	3	2	1			135～360
人工栄養	無症状例	5	2				25～200
	有症状例	3	12	6	1	4	100～1,000
計		18	20	7	1	6	

表11 ビタミンD摂取理由別

理　　由	例　数	百分率%
クル病またはその疑い	29	49
なにげなく	8	14
かぜをひきやすい	7	12
ふとらせたい	6	10
クル病の予防	5	8
先天性股関節脱臼	2	3
歯が生えぬ	1	2
食欲増進	1	2
計	59	100

も変動があつた．沈渣には少数の赤血球，白血球，上皮細胞，円柱をみとめるものもあつた．3例に大腸菌と思われる細菌をみとめた．

3）赤血球沈降速度

表14のごとく5例に検しいずれも促進していた．

4）心電図

4例に行なつたがいずれも著変はなかつた．

5）血　圧

表14のごとく13例に測定し，最高血圧は 92～130 mmHg で11例が 110 mmHg 以上で，最低血圧は 40～95 mmHg で4例が 80 mmHg 以上であつた．

7）血液生化学的検査成績

高単位ビタミンD摂取児59例における血液生化学的諸検査の成績は表15，16のごとくで血漿中のカルシウム値は 9.1～18.4 mg/dl，無機燐値は 2.0～7.6 mg/dl，アルカリ性フォスファターゼ活性値は 1.3～12.9 mM/hr.（Bessey-Lowry 法），総コレステロール値は 102～290 mg/dl および尿素窒素値は 4.5～46.0 mg/dl の範囲内にあつた．

これらを正常値と比較するために著者が行なつた同年齢層の健常小児の血液生化学的諸検査の成績は表17，18，19，20のごとくであつた．このうち平均値および棄却限界（5%の危険率における）は血漿中のカルシウム値では 9.8±0.9 mg/dl，無機燐値では 4.7±1.5 mg/dl，アルカリ性フォスファターゼ活性値では 5.0±2.1 mM/hr，総コレステロール値では 153±51mg/dl，尿素窒素値では 8.6±4.0 mg/dl であつた．これをそれぞれの正常範囲と定めた．

このほか入院加療を行なつた14例の Na. K. Cl および血清蛋白の成績をみると表21のごとくである．

Na. K. Cl はいずれも正常の範囲内にあつた．

血清蛋白，A/G 比および分劃は表にみられるごとく2例をのぞいて著変はみられなかつた．

調査成績の相互の関係

（A） 未離乳群

未離乳の52例についてビタミンD摂取状況，臨床症状の発現の有無，程度および血液生化学的検査成績等の相互の関係について述べる．

まず症状の有無，程度別に次のように症例を分類しておく．

群0　無症状群

群Ⅰ　食欲不振，体重増加の停止および便秘等の比較的軽症のもの，口渇，多尿をみとめても軽度か単独のため腎機能障害との関係の少ないもの

群Ⅱ　食欲不振，体重の減少の著しいもの

群Ⅲ　不機嫌，不眠，吐乳等の神経症状と発熱等をともなう例

群Ⅳ　口渇，多尿，体重の減少等の脱水症状をともない腎機能障害の存在が疑われる例

群Ⅴ　群Ⅱ，群Ⅲ，群Ⅳ等の各症状をともなう重症なもの

1，ビタミンD摂取量と臨床症状との関係

（1） 1日当り摂取量

表22のごとく1日当り摂取量の増加と症状の有無，程度とはよく比例し，1万単位未満では発症するものは少なく，たとえ発症しても程度が軽い．ついで1万単位をこえると発症するものが多くなり，群Ⅲのものが増加する．しかし2万単位をこえるとほとんど全例が発症し，量が増すにつれて重症化し，群Ⅲ，Ⅳ，Ⅴが多くみられる．

（2） 摂取期間

摂取期間の長短は表23のごとく症状の有無・程度とは必ずしも比例せず，6カ月以上の長期摂取でも群0や群Ⅰがみられた．また2，3カ月の比較的短期間の摂取によつても群Ⅲ，Ⅳ，Ⅴの重症状例がみられた．

（3） 摂取総量

摂取総量の増加と症状の有無・程度は表24のごとく最もよく比例し，100万単位未満の摂取例には症状を有するものはみられないが100万単位をこえると症状を有するものがみられ，200万単位をこえると大部分が発症しかつ群Ⅲ，Ⅳ，Ⅴなどの重症例がみられ，300万単位をこえるとすべて発症しかつ重症となる．

（4） 1日当り摂取量と過剰症々状発現時期

ビタミンDの摂取を開始後過剰症々状が発現する時期は発症時期の明らかな30例についてみると，（表2）1日当り摂取量によく比例し図1にみられるごとく1万単位未満では発症に数カ月を要し，かつ多くは比較的軽症であるが，1日量が増加するにつれ発症に要す

表12 臨床症状・レントゲン所見 (有症状群)

	症例	食欲不振	体重増加の停止または減少	便秘	口渇	頻尿多尿	不機嫌	発熱	吐乳	その他	摂取開始後発症の時期	レントゲン所見
未離乳群	18	+	++	+			+	+	+	蒼白，筋弛緩，無欲状	1カ月以内	骨端鮮明
	19	+	++	+							1カ月	無
	20	+	+	+						多汗	1カ月以内	無
	21	+	++					+	+		1カ月	無
	22	+	+++	+	+	+				蒼白	1カ月	—
	23	+	+	+							4カ月	無
	24	+	+		+						2カ月	—
	25	+	+++		+	+	+	+	+		1カ月以内	—
	26	+	+++	+	+	+			+	無欲状、蒼白、筋弛緩	1カ月以内	—
	27	+	+++		+	+	+	+	+	筋弛緩、蒼白	数日	石灰沈着，横線
	28	+	+		+	+	+	+		蒼白	2カ月	—
	29	+	+								3カ月	—
	30	+	++	+	+	+					?	—
	31	+	++		+	+	+	+	+		2.5カ月	無
	32	+	+++				+	+			2カ月	石灰沈着，帯状脱灰
	33	+	+	+	+	+	+		+		1カ月以内	—
	34	+	+								?	無
	35	+	++	+							1カ月	石灰沈着
	36	+	++					+			4カ月	骨端鮮明
	37	+	++	+			+		+	運動障害	5カ月	骨端鮮明
	38	+	++	+			+				2カ月	無
	39	+				+					3.5カ月	無
	40	+	+	+						多汗	5カ月	無
	41	+	++	+	+	+			+	多汗	1カ月以内	骨端鮮明
	42	+	++			+					6カ月	—
	43	+									5カ月	骨端鮮明
	44	+	++					±			?	—
	45	+	+++	+			+		+	運動障害	2カ月	骨端鮮明
	46	+	+								2カ月	骨端鮮明．横線
	47	+	+								?	無
	48				+				+		8カ月	無
	49	+	++	+	+	+	(+)	+	+	不眠	1カ月以内	骨端鮮明
	50	+	+++				+	+		運動障害	9カ月	骨端鮮明
	51	+	+++	+	+	+	+		+	運動障害．蒼白．筋弛緩	1カ月	骨端鮮明
	52	+	+								4カ月	無
	53	+	+	+							?	石灰沈着
	54	+	+++	+	+	+	+		(+)	無欲状，筋弛緩	1カ月	骨端鮮明
	55	+	++							筋弛緩	?	無
	56	+	+++	+	+	+	+	+	+	筋弛緩，運動障害	1カ月	石灰沈着，脱灰
離乳群	57	+	+	+	+	+	+	+			乳児期	無
	58	+	+	+	+	+					乳児期	骨端鮮明
	59	+	+	+	+	+		+			乳児期	無

表13 症状別発現頻度 (42例中)

症状	例数(延)	百分率%
食欲不振	41	98
体重増加の停止または減少	39	93
便秘	22	52
口渇	18	43
多尿・頻尿	18	43
不機嫌	16	38
発熱	15	36
吐乳	15	36

る期間は短縮し3万単位をこえるとほとんど1カ月以内に発症し，かつ重症例が多い.

2．臨床症状と血液生化学的所見との関係

臨床症状の有無・程度と血液生化学的所見との関係をみると表25のごとくである.

群0 カルシウム値は半数が正常範囲をこえ，尿素窒素値および総コレステロール値は一部に正常範囲をこえるものがみられた.

群I カルシウム値は大部分が正常範囲をこえていたが，尿素窒素値はまだ半数以下が正常範囲をこえるにすぎなかつた．総コレステロール値はカルシウム値と同程度に正常範囲をこえるものがみられた．無機燐値とアルカリ性フォスファターゼ活性値はいずれも全例が正常範囲内にあつた.

群II カルシウム値はすべて正常範囲をこえていたが，尿素窒素値，総コレステロール値は半数以上が正常範囲をこえ，無機燐値も一部正常範囲をこえていたが，アルカリ性フォスファターゼ活性値は全例正常値であつた.

群III カルシウム値は全例，尿素窒素値は1例をのぞいてすべて正常範囲をこえ，無機燐値，アルカリ性フォスファターゼ活性値および総コレステロール値は半数以上が正常範囲をこえていた.

群IV カルシウム値および尿素窒素値は全例が正常範囲をこえていたが，無機燐値および総コレステロール値は正常範囲をこえる傾向をまさない.

群V カルシウム値は全例，尿素窒素値は1例をのぞいてすべて正常範囲をこえ，無機燐値，総コレステロール値は一部正常範囲をこえるものがみられたが，アルカリ性フォスファターゼ活性値は1例をのぞいてすべて正常範囲内にあつた.

ついで臨床症状とカルシウム値，尿素窒素値との相関をみると，カルシウム値と尿素窒素値との相関係数は図2のごとく0.6であり，群III，IV，V等ではカルシウム値はすべて12 mg/dl以上，尿素窒素値はすべて10 mg/dl以上をしめしていた.

またカルシウム値と総コレステロール値の相関をみると相関係数は0.4で明らかな相関はみられなかつた.

3．血液生化学的所見とビタミンD摂取量との関係

つぎに血液生化学的所見別にビタミンD摂取量との関係をまとめてみるとつぎのごとくである.

図1 1日当りビタミンD摂取量と症状発現時期

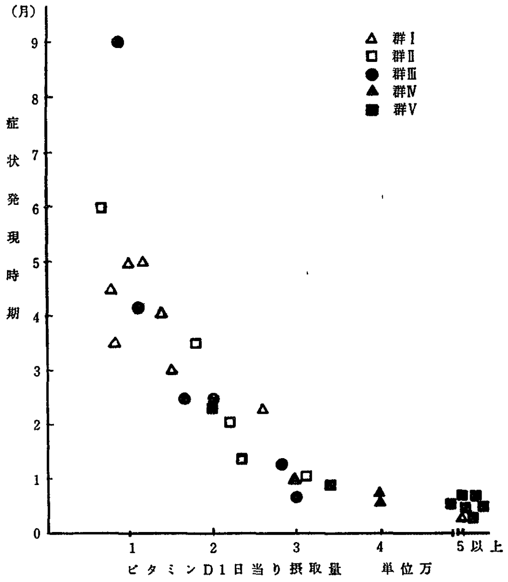


図2 臨床症状とカルシウム値ならびに尿素窒素値の相関

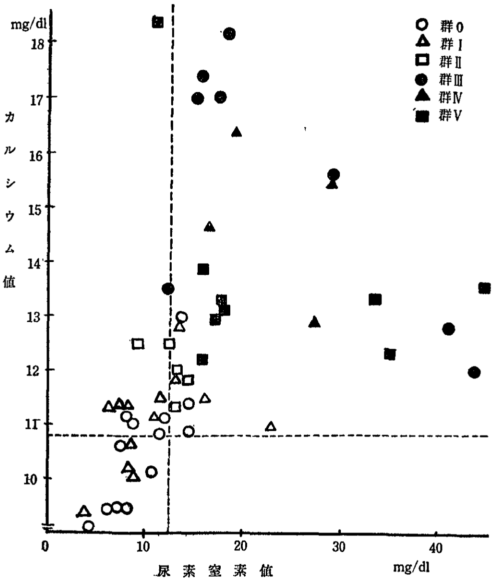


表14　尿・赤沈・心電図・血圧所見　(入院例)

症例	尿 pH	尿 蛋白	尿 サルコヴィッチ反応	沈渣 赤血球	沈渣 白血球	沈渣 上皮細胞	沈渣 円柱	沈渣 細菌	赤沈 1時間値 / 2時間値	EKG	血圧 水銀柱 最高 / 最低 粍
18	弱酸	+	+	+	+++	+	−	+			130 / 95
27	〃	+	−〜+	+	+	+	+	+	71 / 108	著変なし	110 / 70
31	〃	+	±〜+	±	±	+	+	−			130 / 95
32	〃	+	+	+	+++	+	−	+			128 / 80
36	〃	−	+++	±	+	+	+	−			128 / 78
37	〃	−	+〜++	−	−	−	−	−		著変なし	92 / 62
45	〃	−	++	−	+	+	−	−	110 / 126	著変なし	95 / 60
46	〃	+	++	−	+	+	−	−	22 / 50		110 / 70
49	〃	−	+++	−	−	−	−	−			112 / 80
50	〃	+	+	±	+	+	−	−			110 / 70
51	〃	+	+++	−	−	±	+	−			110 / 65
54	〃	+	++	−	−	−	−	−	48 / 86		120 / 60
55	〃	+	++	+	−	−	−	−		著変なし	
56	〃	+	+	−	−	−	+	−	92 / 138		120 / 40

表15　血液生化学的検査成績　(I)　(無症状群)

	症例	カルシウム値 mg/dl		無機燐値 mg/dl		アルカリ性フォスファターゼ活性値 mM/hr		総コレステロール値 mg/dl		尿素窒素値 mg/dl	
未離乳群	1	11.2		5.0		1.3		170		7.8	
	2	10.9		5.0		5.7		204		12.0	
	3	9.4		6.1		2.9		204		6.0	
	4	11.1		6.4		2.9		176		8.4	
	5	10.6		5.8		3.8		145		7.8	
	6	9.5		5.2		6.1		140		8.8	
	7	9.1	9.1〜13.0	5.2	4.6〜6.4	3.0	1.3〜6.1	190	135〜290	5.0	5.0〜14.9
	8	13.0		5.2		4.5		205		13.8	
	9	11.4		5.1		4.2		290		14.4	
	10	10.9		5.0		5.1		135		14.9	
	11	10.1		5.5		5.0		184		10.4	
	12	11.2		5.4		5.3		214		12.0	
	13	9.9		4.6		4.4		188		5.0	
離乳群	14	10.1		5.5		5.0		184		10.4	
	15	12.0	10.1〜12.1	6.2	5.4〜6.2	3.4	3.2〜5.0	162	143〜186	16.2	8.5〜16.2
	16	10.4		5.4		3.2		186		8.6	
	17	10.6		6.0		4.1		143		9.6	

表16　血液生化学的検査成績 (Ⅱ)　　　　　　　(有症状群)

	症例	カルシウム値 mg/dl	範囲	無機燐値 mg/dl	範囲	アルカリ性フォスファターゼ活性値 mM/hr	範囲	総コレステロール値 mg/dl	範囲	尿素窒素値 mg/dl	範囲
未離乳群	18	15.6		2.6		12.9		168		29.0	
	19	12.5		6.4		5.0		205		12.4	
	20	11.3		5.0		4.2		200		6.2	
	21	13.5		6.5		3.4		128		12.0	
	22	15.6		2.5		1.5		170		28.7	
	23	9.4		4.6		5.4		164		4.5	
	24	12.8		5.6		3.2		210		13.8	
	25	13.6		6.8		2.9		277		46.0	
	26	12.9		5.4		3.4		260		27.0	
	27	13.2		5.4		4.6		180		17.6	
	28	13.4		5.5		4.5		182		28.0	
	29	11.5		5.3		4.2		220		16.0	
	30	14.6		4.8		3.8		220		16.3	
	31	13.3		5.4		4.6		180		17.6	
	32	12.0		7.6		7.5		188		44.4	
	33	13.8		3.7		3.5		165		15.6	
	34	11.8		5.3		3.5		205		13.2	
	35	12.5		5.0		4.3		240		9.8	
	36	18.2		4.2		3.2		235		18.8	
	37	17.0	9.4～18.4	3.9	2.0～7.6	1.6	1.4～12.9	260	102～290	15.0	4.5～46.0
	38	12.0		6.7		4.7		180		13.0	
	39	11.3		5.2		5.4		210		8.4	
	40	10.2		5.4		5.4		124		8.6	
	41	16.4		4.0		4.4		165		19.6	
	42	11.3		5.5		3.8		210		12.8	
	43	11.3		5.6		5.3		212		9.8	
	44	11.8		4.2		4.9		210		14.2	
	45	17.4		3.1		3.0		290		16.0	
	46	11.2		4.0		4.9		173		10.7	
	47	11.5		5.6		5.0		276		11.8	
	48	11.2		6.1		4.1		214		22.8	
	49	18.4		2.0		2.0		245		11.0	
	50	17.0		5.1		2.4		271		17.5	
	51	12.2		3.8		2.3		175		15.5	
	52	10.7		5.2		3.0		140		8.0	
	53	10.1		5.8		5.2		102		7.8	
	54	13.0		5.2		3.4		290		17.5	
	55	12.8		3.9		1.4		250		41.0	
	56	12.4		7.1		3.1		208		35.0	
離乳群	57	10.6		5.6		4.2		135		20.8	
	58	10.5		4.9		2.5		159		8.0	
	59	10.1		5.4		3.5		256		16.0	

表17 健常小児の血液生化学的検査成績
健常小児の血漿カルシウム値 (柳沢法) 単位 mg/dl

年齢	例数	測定値範囲	平均値標準偏差	(5%の危険率)棄却限界	性別	例数	測定値範囲	平均値
1~11カ月	37	8.6~10.8	9.6±0.50	9.6±1.19	男 女	23 14	8.6~10.8 9.1~10.4	9.6 9.7
1歳	24	9.2~10.5	9.9±0.43	9.9±0.83	男 女	14 10	9.2~10.5 9.2~10.2	10.0 9.7
2歳	17	8.7~10.8	9.7±0.61	9.7±1.33	男 女	9 8	9.0~10.7 8.7~10.8	9.7 9.8
3歳	11	9.0~10.2	9.6±0.38	9.6±0.88	男 女	5 6	9.0~10.2 9.2~10.0	9.5 9.6
1カ月~3歳	89	8.6~10.8	9.8±0.44	9.8±0.88				

表18 健常小児の血漿無機燐値
(Fiske-Subba Row 法) 単位 mg/dl

年齢	例数	測定値範囲	平均値標準偏差	(5%の危険率)棄却限界	性別	例数	測定値範囲	平均値
1~11カ月	37	3.8~6.5	4.9±0.64	4.9±1.52	男 女	23 14	3.8~6.5 3.8~6.4	4.9 4.8
1歳	24	3.8~6.2	4.7±0.51	4.7±1.09	男 女	14 10	3.8~6.2 4.3~5.4	4.8 4.8
2歳	17	3.7~5.4	4.6±0.40	4.6±0.87	男 女	9 6	3.7~4.9 4.4~5.4	4.4 4.8
3歳	11	3.4~5.2	4.4±0.52	4.4±1.21	男 女	5 6	4.4~5.0 3.8~5.2	4.7 4.2
1カ月~3歳	89	3.4~6.5	4.7±0.75	4.7±1.50				

表19 健常小児の血漿アルカリ性フォスファターゼ活性値
(Bessey-Lowry 法) 単位 mM/hr.

年齢	例数	測定値範囲	平均値標準偏差	(5%の危険率)棄却限界	性別	例数	測定値範囲	平均値
1~11カ月	37	3.2~7.2	5.3±0.98	5.3±2.33	男 女	23 14	3.2~7.2 4.2~6.2	5.2 5.2
1歳	24	3.3~7.0	5.2±1.11	5.2±2.55	男 女	14 10	3.3~7.0 3.8~6.0	5.2 4.9
2歳	17	3.4~5.8	4.5±0.70	4.5±1.33	男 女	9 8	3.4~5.8 3.6~5.4	4.7 4.3
3歳	11	2.9~6.9	4.7±1.19	4.7±2.76	男 女	5 6	2.9~6.5 3.2~6.9	4.5 4.9
1カ月~3歳	89	2.9~7.2	5.0±1.05	5.0±2.10				

表20 健常小児の血漿コレステロール値および尿素窒素値 単位 mg/dl

番号	氏名	性別	栄養法	年齢 年 月	総コレステロール値 (Zak-Henly 法)	尿素窒素値 (Diacetlymonoxime 法)
1	坂○佳○	女	人工	4	155	8.4
2	谷○ 徹	男	混合	4	130	10.4
3	山○豊○	女	母乳	5	180	7.8
4	正○秀○	男	人工	6	135	9.6
5	長○信○	男	人工	6	138	7.4
6	三○秀三	女	混合	7	160	6.4
7	的○修○	男	人工	8	132	11.6
8	安○由○	女	人工	9	122	8.6
9	竹○宏○	男	母乳	10	162	8.4
10	田○和○	男	人工	10	196	7.2
11	今○京○	女	混合	1. 1	168	8.3
12	紺○和○	女	人工	1. 3	154	5.0
13	下○由○	男	離乳	1. 4	178	7.5
14	松○雅○	男		2. 5	109	10.8
15	小○博○	男		3. 1	166	11.0
測定値範囲					109〜1.96	5.0〜11.6
平均値±標準偏差					153±23.1	8.6± 1.8
棄却限界（5％の危険率）					153±50.8	8.6± 4.0

表21 血液生化学的検査成績（Ⅲ） （入院例）

症例	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	血清蛋白 g/dl	A/G比	アルブミン %	グロブリン α_1 %	α_2 %	β %	γ %
18										
27	143	4.0	106	8.0	0.98	49.5	3.5	22.6	10.0	14.4
31										
32	145	4.5	106	4.4	0.85	46.0	8.1	10.8	11.4	23.7
36	140	4.1	113							
37	137	4.5	104	6.7	1.15	53.5	7.5	12.7	13.0	13.3
45	138	3.8	95	9.0	1.00	50.0	7.6	12.0	14.2	16.2
46	140	4.0	106	7.0	0.72	42.0	5.9	10.7	13.2	28.3
49	140	3.6	103	7.4						
50	136	4.3	95							
51	141	4.6	102	7.9	0.90	47.5	5.5	15.0	18.0	14.0
54	148	3.3	96	6.6	1.06	51.5	7.5	13.3	12.6	15.1
55	140	3.7	97	7.9	0.93	48.2	4.3	13.8	11.0	22.7
56	133	4.8	108	7.0	1.22	55.0	5.0	10.0	10.0	20.7

1）カルシウム値

カルシウム値は図3，4，5のごとくビタミンD摂取量とくに1日量と総量とに比較的よく相関した．カルシウム値が正常範囲をこえるものはビタミンDの摂取が比較的少量でかつ短期間のものにもみられるが，1日量で2万単位，総量で200万単位をこえると全例が高値となる．

2）無機燐値

無機燐値とビタミンDの摂取量の多少，症状の有無，程度との関係は明らかでなかつた．（図6，7，8）

表22　ビタミンD1日当り摂取量と臨床症状の有無・程度別　（未離乳群）

摂取量 単位(万)	<1	1～	2～	3～	4～	5～	計
群 0	6	6	1				13
群 I	3	6	1	2		1	13
群 II	1	1	2	1			5
群 III	1	3	2	1		1	8
群 IV			1	1	2		4
群 V			2	1		6	9
計	11	16	9	6	2	8	52

表23　ビタミン摂取期間と臨床症状の有無・程度別　（未離乳群）

摂取期間 月	<2	2～	3～	4～	5～	6～	計
群 0	4		3	2	1	3	13
群 I	1		2	4	1	5	13
群 II		1	2			2	5
群 III	1	1		2		4	8
群 IV	1	2		1			4
群 V		2	2	3		2	9
計	7	6	9	12	2	16	52

表24　ビタミンD摂取総量と臨床症状の有無・程度別　（未離乳群）

摂取量 単位(万)	<100	100～	200～	300～	400～	500～	計
群 0	5	5	3				13
群 I		4	7	1	1		13
群 II		2	1	2			5
群 III		1	5	1		1	8
群 IV			2	1			4
群 V			2	2		5	9
計	5	13	20	7	1	6	52

3）アルカリ性フォスファターゼ活性値

アルカリ性フォスファターゼ活性値は図9，10，11のごとく無機燐値と同様一般に正常範囲内のものが多く，ビタミンDの摂取量との間には明らかな関係はみられなかつた．

4）総コレステロール値

図12，13，14のごとく総コレステロール値とビタミ

図3　カルシウム値よりみたビタミンD1日当り摂取量との関係

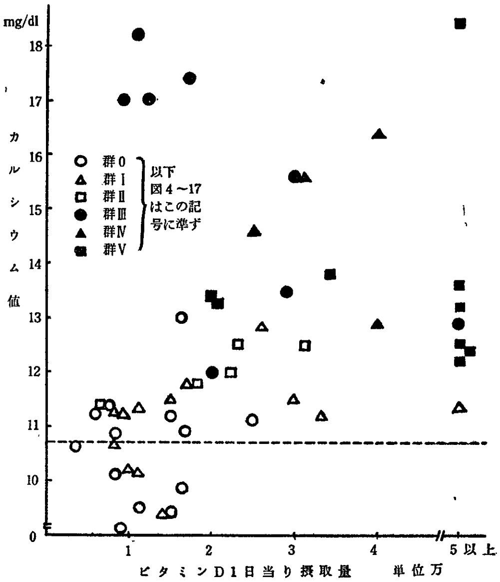
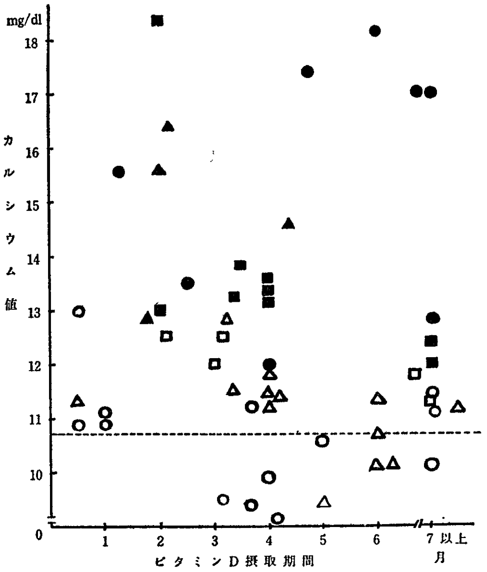


図4　カルシウム値よりみたビタミンD摂取期間との関係



ンD摂取量との関係はじゆんぶんでなかつた.

5）尿素窒素値

尿素窒素値は図15，16，17のごとくビタミンDの摂取量とくに1日量と総量によく相関した．すなわち尿素窒素値が正常範囲をこえるものはビタミンDの1日当り摂取量がやく1万単位以上，摂取期間でやく2カ月以上，摂取総量でやく200万単位以上の摂取例であつた.

(B) 既離乳群の過剰症

すでに離乳を終えた1歳7カ月より3歳1カ月の幼児7例は表1，2および表12のごとくビタミンDの摂取により7例中3例は症状をみとめたが，摂取量がかなり多量でも発症しないものがあつた．症状をみとめた3例は乳児期から摂取をはじめいずれも1年5カ月以上の長期摂取例で総量は600万単位以上であつた.

臨床症状のうちでも体重の減少は著明でなく，他の症状も一般に軽度であつたが生後7カ月よりやく2,000万単位を服用していた1例は前額部の突出，頭蓋縫合部附近の隆起をみとめた.

血液生化学的所見は表15，16，26のごとく一般に正

表25 臨床症状の有無・程度の血液生化学的所見との関係 (未離乳群)

	カルシウム値	無機燐値	アルカリ性フォスファターゼ活性値	総コレステロール値	尿素窒素値	計
群 0	● ● ○ ● ○ ● ○ ● ○ ○ ○ ● ●	○ ● ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	● ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ● ○ ○ ○ ● ●	○ ○ ○ ● ○ ○ ○ ● ○ ○ ○ ● ○	13
群 I	● ● ○ ● ○ ○ ● ● ● ● ● ● ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	● ● ○ ● ○ ○ ● ● ● ● ● ○ ○	○ ● ○ ○ ○ ○ ● ○ ● ● ○ ○ ○	13
群 II	● ● ● ● ●	● ○ ○ ○ ●	○ ○ ○ ○ ○	● ● ● ● ○	○ ● ○ ● ●	5
群 III	● ● ● ● ● ● ● ●	● ○ ○ ● ○ ○ ● ●	● ○ ● ○ ● ● ● ○	○ ● ● ○ ● ○ ○ ●	● ● ● ○ ● ● ● ●	8
群 IV	● ● ● ●	● ○ ○ ○	● ○ ○ ○	○ ○ ● ●	● ● ● ●	4
群 V	● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ○ ○ ○ ○ ○ ○ ● ●	○ ○ ● ○ ○ ○ ○ ○ ○	● ○ ○ ○ ○ ● ○ ● ●	● ● ● ● ● ● ● ○ ●	9
計	○ 10 ● 42	○ 41 ● 11	○ 44 ● 8	○ 27 ● 25	○ 23 ● 29	52

○8.9～10.7 mg/dl	○3.2～6.2 mg/dl	○2.9～7.1 mM/hr	○102～204 mg/dl	○4.6～12.6 mg/dl
●10.8 mg/dl 以上	●3.1 mg/dl以下 6.3 mg/dl以上	●2.8 mM/hr以下 7.2 mM/hr以上	●205 mg/dl以上	●12.7 mg/dl以上

表26 離乳群における臨床症状と血液生化学的所見との関係

	カルシウム値	無機燐値	アルカリ性フォスファターゼ活性値	総コレステロール値	尿素窒素値	計
無症状群	○ ● ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ● ○ ○	4
有症状群	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ● ○	○ ○ ●	● ○ ●	3

○8.9～10.7 mg/dl	○3.2～6.2 mg/dl	○2.9～7.1 mM/r	○102～204 mg/dl	○4.6～12.6 mg/dl
●10.8 mg/dl以上	●3.1 mg/dl以下 6.3 mg/dl以上	●2.8 mM/hr以下	●205 mg/dl以上	●12.7 mg/dl以上

常範囲のものが多いが，無症状の4例のうち1例はカルシウム値と尿素窒素値が高値をしめし，有症状3例のうち2例に尿素窒素値は高かつた．

すなわち離乳を完了した幼児ではたとえビタミンDの過剰摂取をしても発症することはまれで，かつ軽かつた．

ビタミンD過剰症の早期診断に注目すべき点

上述の成績からビタミンD過剰症の早期診断として離乳をしていない乳児ではつぎのような基準をあげることができる．

1）早期に現われる臨床症状のうち重視すべきもの

図5 カルシウム値よりみたビタミンD摂取総量との関係

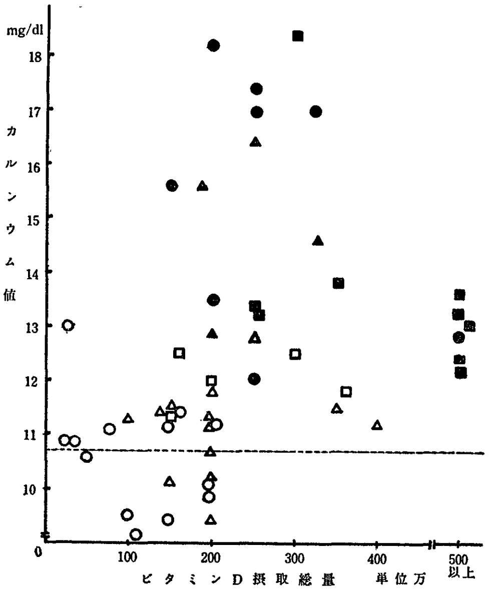


図6 無機燐値よりみたビタミンD1日当り摂取量との関係

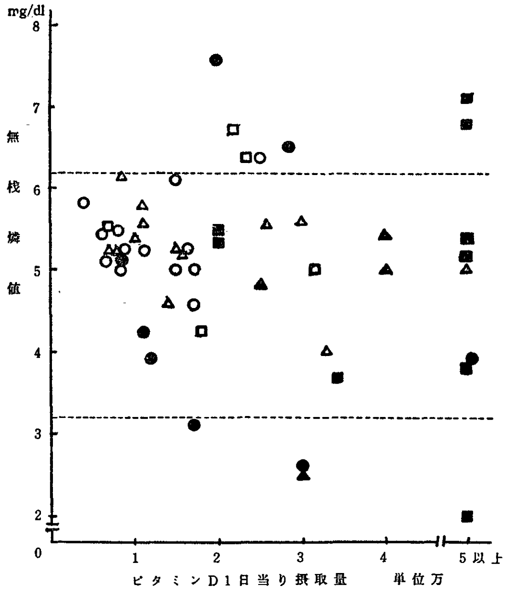


図7 無機燐値よりみたビタミンD摂取期間との関係

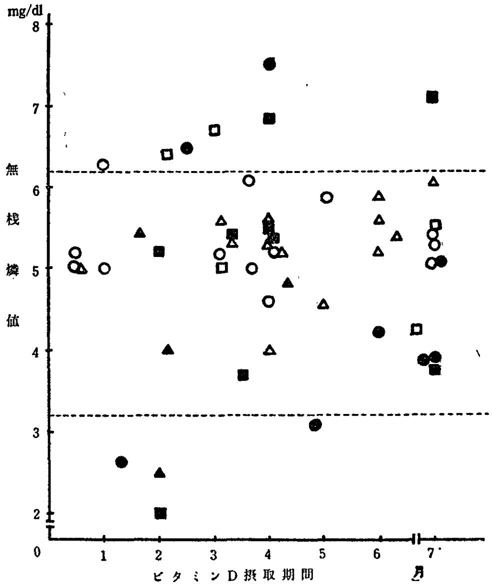
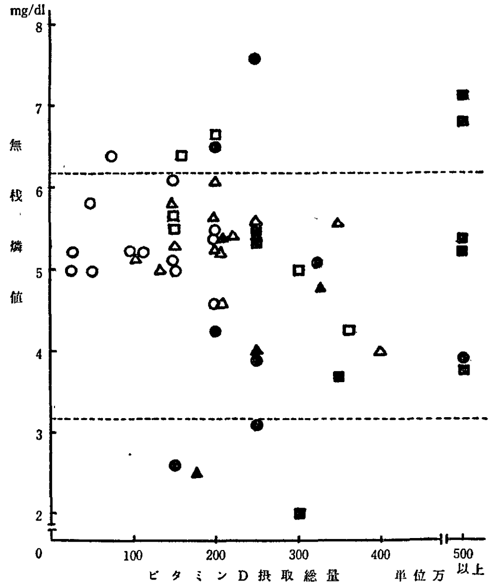


図8 無機燐値よりみたビタミンD摂取総量との関係



は食欲不振および体重増加の停止である.

2）血液生化学的所見としてとくにカルシウム値を重視すべきで，これにより潜在性の過剰症が発見される．ついで尿素窒素値の上昇が症状の程度を示すものとして意義がある.

3）発症にいたる摂取ビタミンDの量としては1日量および総量が重要で，1日量で2万単位以上，総量で，200万単位以上の摂取により発症するものが多い.

4）1日当り摂取量と症状発現の時期はよく相関し，1日量1万単位前後では発症に数カ月を要し，かつ軽症のものが多いが，1日量が増加すると短縮し3

図9　アルカリ性フォスファターゼ活性値よりみたビタミンD1日当り摂取量との関係

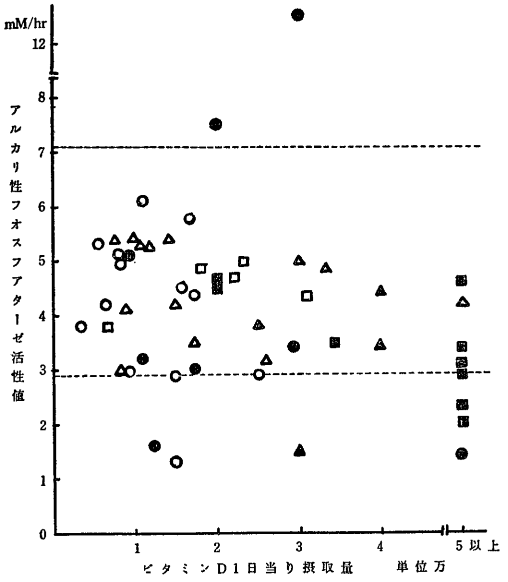


図11　アルカリ性フォスファターゼ活性値よりみたビタミンD摂取総量との関係

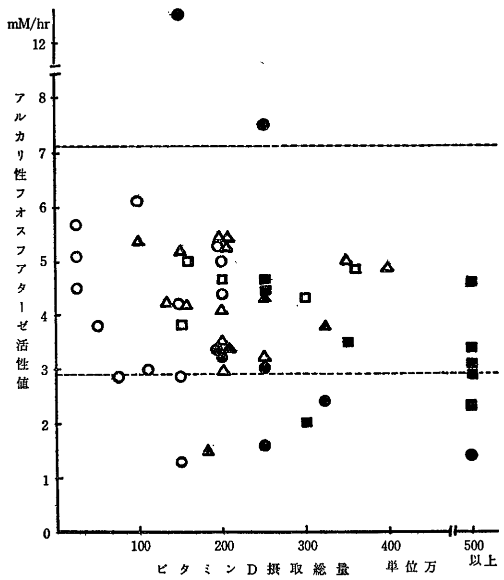


図10　アルカリ性フォスファターゼ活性値よりみたビタミンD摂取期間との関係

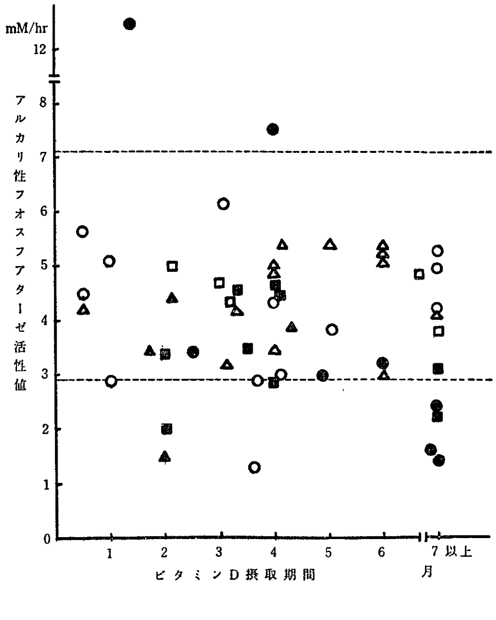
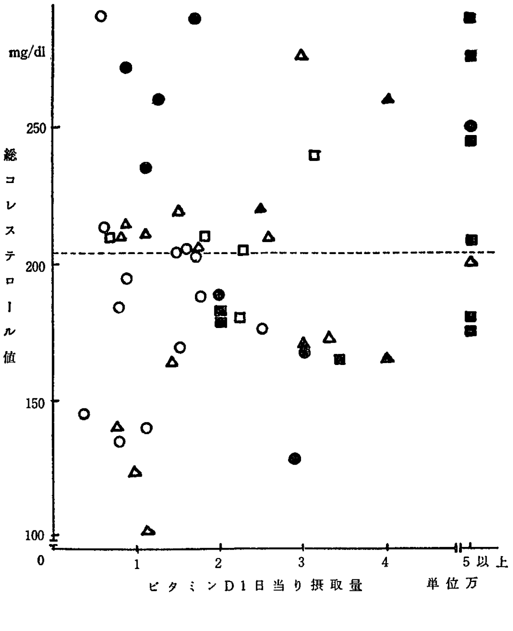


図12　総コレステロール値よりみたビタミンD1日当り摂取量との関係



万単位をこえると1カ月以内に発症し，かつ重症例が多くなる．

考察および総括

ビタミンDの中毒作用については1927年にPfannenstiel[11)]，ついでKreitmair & Moll[12)]およびHaris[13)]らが記載した．当初はビタミンDに微量に混在した不純物（tachysterol, toxisterol）が毒性をしめすためと考えられていたが，その後純粋に精製されたビタミンDが使用されるようになつてもビタミンD中毒症がみられることからビタミンDの過剰によるものとされた．

図13 総コレステロール値よりみたビタミンD摂取期間との関係

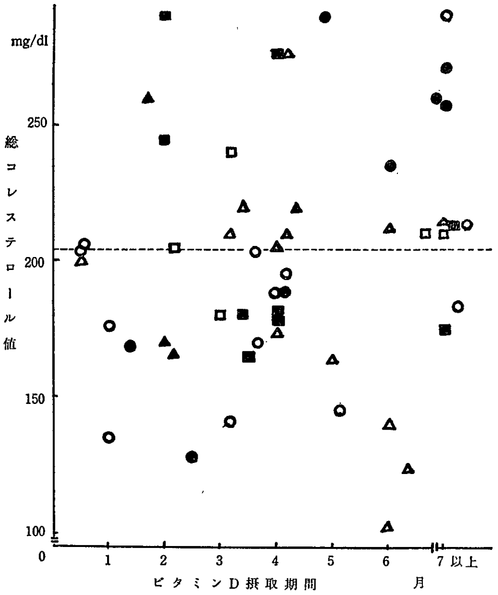


図14 総コレステロール値よりみたビタミンD摂取総量との関係

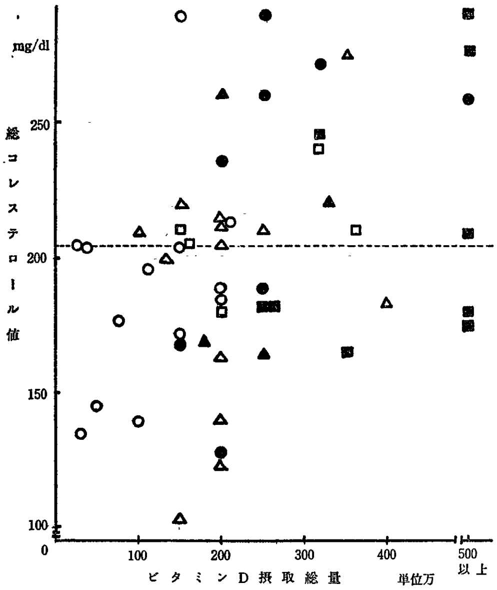


図15 尿素窒素値よりみたビタミンD1日当り摂取量との関係

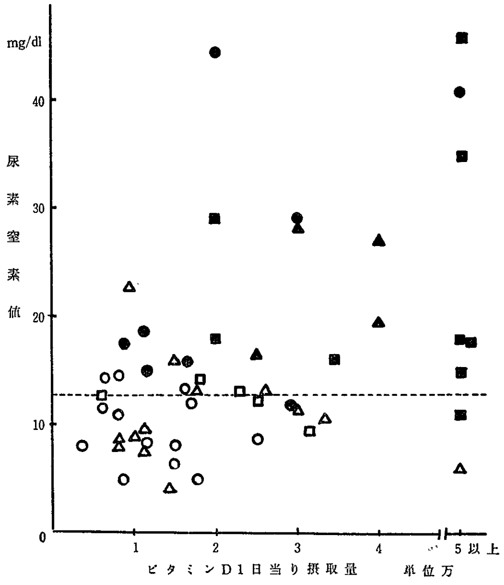


図16 尿素窒素値よりみたビタミンD摂取期間との関係

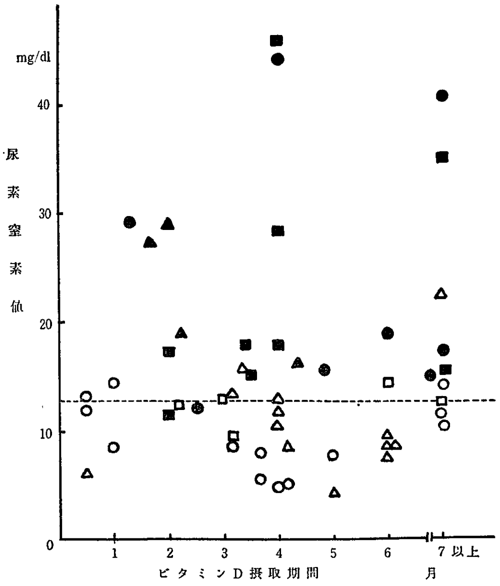
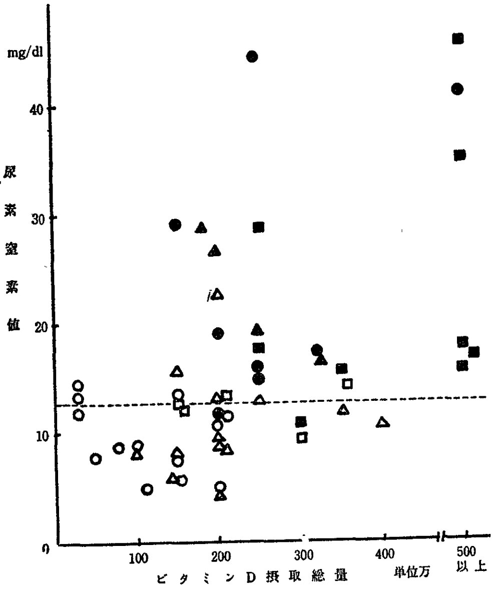


図17　尿素窒素値よりみたビタミンD摂取総量との関係



ビタミンD過剰症はその後欧米では多数の報告があり，わが国でも弘[3]，高橋[16]らの発表をはじめとし，この十年間にかつてのクル病の多発地域のみならず比較的クル病の少なかつた地域に多くの症例がみられるようになつた[17)~24)]．

本症はクル病の治療および予防のためとかその他の理由でビタミンDが必要以上に大量投与され発症し，乳幼児で多くの重症例や死亡例がみられることからいわゆる"Iatrogenic Disease"として近年注目を浴びてきた．著者の成績でもビタミンDの摂取の理由としてクル病またはその疑い，クル病の予防をあげていたものが大部分をしめていた．これらは従来北陸地方がクル病の多発地域として知れていたため一般にクル病に対する関心が強いことを物語つている．しかし近年栄養の向上や育児知識の普及のため当地方においてもクル病はほとんどみられなくなり，かえつて多数のビタミンD過剰症をみるにいたつた．

本症の発症には種々の要因が考えられるが，まず年齢的には Debré[1] は文献例および自験例を集め281例中15歳以下の小児は71例で，死亡例は16例中12例が小児でうち9例が2歳以下で乳幼児は重症化しやすく死亡例も多いと述べている．その後の報告の多くは乳幼児に関するものであり，小川[25]も1949年より1958年までの文献を集め55例中46例は15歳以下でうち生後6カ月より3歳までのものが最も多く29例であつたと述べている．わが国の報告例はほとんどすべて3歳以下の乳幼児である．

性別では男児に高単位ビタミンDの摂取者が多くみられるが，佐野[4]，和田[23]らもわが国では第1子ことに男子に多いのは家庭における育児態度が関係していると述べている．

栄養法別には人工栄養児に多量の摂取者や重症例が多くみられ，文献でも大半が人工栄養児であつた．これは従来クル病は人工栄養児に多いとされていたため高単位ビタミンDをより多く摂取させることも一因と思われる．また一方発症には食餌成分が関係するとされている．このうちカルシウムについては Hansler[26]は白鼠を使い大量のビタミンDを与えカルシウムの含有量の多い飼料のものは低カルシウムの飼料のものより重症の過剰症となりやすいと述べている．人工栄養児に過剰症の多いのは牛乳中のカルシウムが母乳のやく4倍を含有するためもあるがえ，さらに Sinclair[27]は牛乳中の必須脂肪酸が少ないことがビタミンDの毒性をたかめるためとも述べている．しかし母乳栄養児が発症することも珍らしくないので重要な因子ではないと思われる．

また未離乳群と既離乳群とでは発症状況に明らかな差がみられ，後者ではビタミンDの摂取量が相当の大量でも発症しないものもあり，かつ発症例も多くは離乳前より摂取を開始していたものである．

その他の発病の素因として栄養状態の良否やクル病の有無が関係することを浅野[28]が動物実験で証明し，栄養失調群やクル病群は中毒症を起しやすいと述べている．これに対し Fanconi[2] はクル病児は正常児より大量のビタミンDに堪えるが，腎疾患を有するもの，甲状腺の機能低下のあるもの，筋活動の少ないもの，間質性肺炎等は感受性が高いと述べている．

ビタミンD過剰症の発症の機序としては一般にまずビタミンDの生理作用の過剰な進行が起るとされている．すなわち腸よりのカルシウムおよび燐の吸収が増加し腸への排泄が減少し血中のカルシウム値の上昇を導くが，ビタミンDの比較的少量では副甲状腺等の作用により血中の値はほぼ正常に保たれるが大量では血中値は上昇する．一方腎ではカルシウムの排泄が増加し，燐の再吸収が促進され細尿管に燐酸石灰の沈着を招き腎の機能障害を導く．また身体各所ことにアルカリ性フォスファターゼの豊富な組織では石灰沈着を生じ，反面体内のカルシウム分布に変化を生じ骨の部分的脱灰がおこり，灰分の含有量が減少し骨粗鬆症を生ずる．

カルシウムの沈着の著しい臓器としては腎，胃，心，肺，血管等があげられている．

病理組織学的所見については Debré[1] (1949), Ross[15] (1952) らによる腎生検，剖検の成績のほか Malmberg[29] (1929), Patscher[30] (1929), Thatcher[31] (1936), Baggenstoss[32] (1943), Annig[33] (1949), Wagner[34] (1949), 菊池[35] (1956) らの報告があり，これらの主なる変化は各臓器の石灰沈着で，とくに腎における変化は著明で腎細尿管の石灰沈着がみられ，高度なものは糸球体鞘，腎内小血管にまで石灰沈着がおこり，その他血管とくに中膜，胃壁，肺胞中隔，気管支，心筋などにもみられたと記載されている．

つぎに発現する臨床症状は報告者によりその頻度，時期等に多少の差はあるが一般に食欲不振はほとんどすべての例に必発で，かつ早期よりみとめられる．同時に体重の増加が停止し，ときに著しく減少し消耗症となる．著者の成績でも同様で軽症，重症をとわず早期から食欲不振がほとんど全例にみられ次第に頑固となり，体重の増加の停止さらに減少を招いた．なかには食欲があまりないとの理由でビタミンDを与え，食欲不振が増強したのでさらにビタミンDの量を追加した例もみられた．また原因不明の食欲不振，体重の減少などを訴える乳幼児にビタミンD剤の摂取の有無をきくことにより本症の発見されることが多かつた．これらの点より本症の早期発見のためには食欲不振，体重の動きが最も注目される症状と思われる．

ついで便秘または下痢，腹痛，嘔吐等の消化器症状をしめすものが報告されている．著者も半数に便秘，36%に吐乳をみとめた．しかし明らかな下痢症状をみとめたものは少なかつた．便秘を重視する報告者もあり，便秘と下痢が交互に現われた症例も報告されている．

嘔吐はまた不機嫌，不眠等の神経症状とともにあらわれ，不安なあるいは無欲状の顔貌をもしめす．著者の例ではこれらの症状をしめすものに同時に発熱をみとめるものが多かつた．発熱をともなう例では髄膜炎，脳炎等と誤られやすい．また筋肉が弛緩し，運動能力の発達が遅延または減退し首坐り，起坐，歩行がおくれたり，可能であつた運動が不能になるものもみられた．

また口渇，多飲，多尿，頻尿等の腎機能障害の徴候をしめすものもみられる．これらの多くは体重の減少も著しく，皮膚乾燥し脱水症状を呈するものもある．文献にはこのため尿崩症と考えられたが後にビタミンD過剰症と判明したものもみられる[18]．

著者はさらにこれらの神経症状，腎機能障害を疑わせる症状を揃えている重症例をみとめた．一般に症状が進行すると尿毒症，蜘蛛膜下出血等をきたし痙攣，昏迷等をおこし，多くは脳出血により死亡するものとされている (Debre[1])．

X線上の異常としては Swoboda[36] が

1）長管骨および軟部組織のカルシウム異常沈着

2）長管骨の脱灰現象

3）骨膜反応

をあげこれらが同時に存在するときはビタミンD過剰症が確実であると述べている．すなわち長管骨の骨端の予備石灰層へのカルシウムの異常沈着による幅広い濃厚な陰影と骨膜の肥厚および骨端隣接骨幹部の脱灰現象をきたし骨粗鬆症をみる．著者は腕関節部と前腕部のX線撮影を行ない上述のごとく半数例に骨端部の鮮明化，骨端部の帯状の陰影増強，2例に脱灰現象をみとめた．これらは一般に軽度で個々のものだけではビタミンD過剰のためといい難く，もちろん大量の摂取で明らかな異常石灰沈着，脱灰現象をみとめたものもあつたが，反面大量の摂取例でもX線所見の正常のものもあり，X線所見の変化は必ずしもビタミンDの摂取量，臨床症状，血液生化学的所見とも平行しなかつた点より本症の早期診断には利用され難いものと思われる．

血液所見は一般に正赤血球性低色素性貧血と白血球数の増多が報告されている．著者も同様の成績を得たが，白血球増多はリンパ球の増加によるものであつた．

その他の臨床検査所見として尿は一般に酸性に傾き，低比重，蛋白，赤血球，円柱をみとめ，ときに細菌尿，膿尿をみるといわれる．また尿中にカルシウムの排泄が増加することによりサルコヴイッチ反応が陽性となるが本反応は経過中かなりの変動もある．著者も同様の成績を得た．

また赤血球沈降速度は一般に促進するといわれ[24]，著者の行なつた5例のすべてに促進していたが，Fanconi[2] は比較的大量のビタミンDを摂取している小児がなんら説明できる原因なく赤沈の促進をみとめるときは本症が疑われると述べている．

心電図所見として QT の短縮に注目している報告もあるが[4)17)29]，正常であつたとの報告もあり，著者らも4例に行ないいずれも正常であつた．

血液中の生化学的所見として著者は血漿中のカルシウム値，無機燐値，アルカリ性フォスファターゼ活性値，総コレステロール値および尿素窒素値について健常小児のそれと比較した．

カルシウム値は未離乳群52例中正常値をこえたものは無症状例では13例中7例，有症状例では39例中35例

であつた．離乳群では無症状例の4例中1例が高値をしめしたが有症状例は3例とも正常値であつた．小川[25]は文献上の過剰症のうち0歳～15歳の46例中10.5 mg/dl 以下のもの9例，10.6～12 mg/dl のもの11例，12.1～15 mg/dl のもの17例，15 mg/dl 以上のもの8例であつたと報告している．和田[23]は生後6カ月～14カ月の乳幼児19例中16例が 11 mg/dl 以上でうち12例が 12 mg/dl 以上，さらに 15 mg/dl 以上のものは6例であつたと述べている．このように諸家の報告では本症のカルシウム値は一般に上昇し，ときに著しい高値となり，一方重症例でも正常範囲のものが報告されている．しかし著者の例では重症例ではもちろん文献上例の少ない無症状例や軽症状例についての検索でもカルシウム値の上昇がみられた．ビタミンD摂取量との関係ではカルシウム値は1日量で2万単位以上，総量で200万単位以上ではすべて正常範囲をこえていた．これらの点よりカルシウム値は本症の早期診断には重要な基準となるものと思われる．しかし離乳群では臨床症状があつてもカルシウム値は上昇しがたく，安定している．

無機燐値は一般に変動が少なく，52例中11例が高値または低値をしめした．文献上も一般に正常範囲のものが多く，ときに上昇をしめし[25)37)38)]，また低値となるものも報告されている[4)23)37)]．無機燐値はビタミンDの摂取量とか症状の程度との関係はうすく診断の基準とはなり得ない．

アルカリ性フォスファターゼ活性値も一般に変動に乏しく，比較的重症々状をしめした未離乳群に高値または低値をしめしたが，ビタミンDの摂取量とも比例せず早期診断の基準とはならない．文献では無機燐値と同様に正常範囲のものが多く，上昇例は Grundler[38)]，低下例には Fanconi[2)]，Creery[37)] らの報告がある．

総コレステロール値は著者の成績では未離乳群で無症状や軽症の若干例で軽度の上昇をみとめたが，重症例でも上昇しないものがあり，症状やビタミンDの摂取量などとの関係はじゆうぶんでない．文献では総コレステロール値についての報告は少なく，Illig[39)] は栄養状態が著しく障害されているにもかかわらず正常ないし高めであると述べ，和田[23)]は6例中5例に 200 mg/dl 以上のものをみとめ高値となる傾向があると述べている．このように総コレステロール値の診断的意義は明らかでない．

尿素窒素値は未離乳群の52例中29例が正常範囲をこえ，無症状例や軽症状例でも軽度の上昇をみとめるものがあり，ビタミンD摂取量の増加とともに，かつ症状の重症化につれて高値のものが多かつた．測定値が 15 mg/dl をこえると比較的重症例のものが多かつた．小川[25]は非蛋白窒素値で36例中3例が 20～30 mg/dl，16例が 31～50 mg/dl，17例が 51 mg/dl 以上であつたと述べ，Illig[39)] は尿素窒素値および残余窒素値で15例中5例が高値であり，和田[23)]は尿素窒素値で4例中1例が高値であつたと報告している．

離乳群では著者は前述のごとく尿素窒素値は無症状の4例中1例，有症状の3例中2例に高値をしめした．

すなわち尿素窒素値はカルシウム値についで過剰症の程度を判断する重要な資料となる．

その他 Na, K. Cl などの変動については報告例も少なく，一般に変動は少ないとされており，著者も同様の成績を得た．

血清蛋白は正常のものもあるが高値となるとの報告もあり，和田[23)]は併存する脱水症状のいかんに関係するとも考えられると述べている．著者は1例に血清蛋白9.0 g/dl，1例に 4.0 g/dl との成績を得たが A/G 比，および分画には大きな変動はみられなかつた．

ビタミンD摂取量と発症との関係については定説はなく，今までの文献にみられたものでは1日当り摂取量で Jeans[40)] らは乳児において毎日 1,800 単位の摂取ですでに身長の成長がおくれることをみとめ，その後和田[23)]は1日2,250単位で，また若生[17)]らは2,000～4,000 単位で発症している2例をみとめ，さらに小川[25)]らは内外の文献55例のうち15歳以下の小児46例について1日量は13,000単位から30万単位で5万単位以下が14例であつたと報告している．その他中毒量として Ruziczke[41)] は1日3万単位以上，Ross[15)] は1日3～4万単位以上，Fanconi[2)] は1日5万単位以上，Holt & Mc Intosche[42)] は同様に5万単位以上を，Convey[43)] は1日15万単位以上をあげている．このように文献では後述の特発性高カルシウム血症との鑑別が問題になる少量によるものから，極めて大量による発症例がある．摂取期間についても前述の小川[25)]の記載にみるごとく最短2週間から最長9カ月で，6カ月までが最も多く全体の大半をしめていた．和田[23)]は最短28日から最長11カ月，佐野[4)]は50日から180日の摂取例をみとめている．

ついで摂取総量については和田[23)]は27万単位で発症した例を報告し，小川[25)]は120万単位から1,900万単位で500万単位までのものが多くみられたと述べ，佐野[4)]は350万から1,000万単位のものを記載している．しかしこれらの成績はほとんど典型的な症状をしめした症例についてのものであり，その年齢も0歳から15歳

の広汎な範囲にまたがつている．また摂取開始後発症に要した期間についての検討は不じゆうぶんである．

著者の例においては未離乳群では1日量3,300単位，摂取期間15日，総量で100万単位の摂取で軽度の発症をきたし，1日量で2万単位以上，摂取期間で2カ月以上，総量で200万単位以上の摂取では臨床症状も重症化し，血液生化学的値も異常となるものが多くみられた．

また1日当り摂取量と過剰症々状発現の時期との関係をみると1日当り摂取量が1万単位前後では発症に数カ月を要し，かつ発症しても症状は比較的軽度のものが多く，摂取量が増加するにつれて発症にいたる期間は短縮し，3万単位以上では1カ月以内となる．このように明らかな過剰症々状をしめした摂取量については文献にみられたものに比しやや少量であり，摂取期間も短かいがこれらはすべて幼若な乳児であり，かつ観察が早期に行なわれたためと思われる．

ついで離乳を終えたものでは例数が少ないが発症例はすべて乳児期より摂取を開始していたもので1日量で13,000単位以上，摂取期間で1年5カ月以上，総量は600万単位以上のものであつた．しかし発症の時期はいずれも乳児期であつた．無症状例では1日量で8万単位を4カ月間，総量で1,000万単位の事例もみられ，離乳を終えたものでは過剰症の発現が少ないのは興味深い．

近年（1963年）Blumberg[44]らはComittee on Nutritionで検討し種々の年齢層をふくめクル病予防に必要なビタミンDは食餌中のカルシウムと燐の摂取が適当であれば400単位でじゆうぶんで，それ以上は特発性高カルシウム血症の発生の恐れがあり，過剰症の中毒量として1歳で1日量1～3万単位をあげているが著者の成績とほぼ一致する．

ビタミンD過剰症は上述のごとく

1）臨床症状

2）血液生化学的検査成績

3）骨X線所見

4）その他尿，血液等の臨床検査成績

等より得られた所見と高単位ビタミンD剤の摂取の事実より診断される．典型的症状をしめす場合は診断も比較的容易であるが，初期または軽症例では高単位ビタミンDの摂取の事実を聞かなければ本疾患に特有の症状がないので診断は困難である．

ことにビタミンD過剰症と同様に高カルシウム血症をきたす疾患や類似の症状をしめす疾患など鑑別を要するものは少なくない．

すなわち高カルシウム血症をきたす疾患としてはつぎのようなものがあげられる．

1．特発性高カルシウム血症

2．上皮小体機能亢進症

3．甲状腺機能亢進症

4．サルコイドージス

5．ミルク・アルカリ症候群（von Burnett-Albright）

6・アジソン病や副腎摘出によるコーチゾン欠乏

7．白血病や転移性骨腫瘍による骨破壊がおこつた場合

8．四肢麻痺等により全身の運動機能が突然に停止したとき

9．低燐血症（Hypophosphatasie）

このうち特発性高カルシウム血症以外はそれぞれ特異な病因，症状および検査所見等を有し比較的鑑別は容易であるが，特発性高カルシウム血症[45)~47)]はその好発年齢，症状，経過，臨床検査所見等も酷似していて臨床的には鑑別はほとんど不可能である．ただ発症に発症にいたつたビタミンDの撮取量が過剰症に比し少量で，ほぼ生理的所要量に近い量でも発症している点が相違している．

特発性高カルシウム血症の病因にはつぎのような説がある．

1．ビタミンDの過剰摂取　英国において本症が多く発生したのは同国における粉乳等へのビタミンDの添加量が比較的多かつたためであり，添加量を減らすと発生例が減少したのでビタミンDの過剰摂取が本症の大きな病因であるとMorgan[48]らは述べている．

2．ビタミンDに対する特殊な過敏性　本症がD過剰症に比し摂取ビタミンDが少量でも発症しているのは本症患児がビタミンDに対し特殊な過敏性を有するためとした[45)48)49)]．

3．先行する感染症[50)51)]　食餌中のカルシウム含有量[37)]，食餌中の必須脂肪酸の不足[27)]，アルカリ剤等の投与[52)53)]なども本症の発症に関係するといわれている．

一般には本症とD過剰症とは全く別個の疾患ではなく，両症の間に移行型があつて[54)]特発性高カルシウム血症は2）にあげたビタミンDに対する過敏性をもつて説明されている．ただしこの過敏性は何に起因するか不明であるがForferら[51)]のコレステロール代謝の異常によるとの説もみられるが今後の研究にまたねばならぬ．

著者の症例は特発性高カルシウム血症を思わせるほどとくに感受性が著しく強いものはみられず，ビタミンD中止後すみやかに臨床症状，血液生化学的所見も

軽減または消失した点よりビタミンD過剰症と推定した.

また過剰症はその臨床症状の類似性より

1）いわゆる“ミルク嫌い”

2）急性感染症

3）幽門狭窄症または痙攣症

4）尿崩症

などと誤まられた報告もあり，これらとの鑑別にはビタミンDの摂取状況の聴取などにより容易である.

結　　論

高単位ビタミンD剤を摂取していた乳幼児59例についてビタミンDの摂取状況，過剰症症状の発現の有無，程度を調査し，血漿中のカルシウム値，無機燐値，アルカリ性フォスファターゼ活性値，総コレステロール値および尿素窒素値を測定し，あわせて腕関節X線撮影等を行ない，これらの成績の相互の関係を検討しビタミンD過剰症の発症および早期診断に関しつぎの結論を得た.

1．未離乳群52例についての観察

1）早期に現われる臨床症状のうち重視すべきものは食欲不振および体重増加の停止である.

2）血液生化学的所見としてはまずカルシウム値が，ついで尿素窒素値が上昇する．ことにカルシウム値は臨床症状の発現以前に高値をしめすものがあり早期診断に価値があり，尿素窒素値は症状の程度をしめす.

3）発症にいたる摂取ビタミンDの量として1日量と総量が重要で，明らかな臨床症状および血液生化学的異常所見を有するものは1日量で2万単位以上，総量で200万単位以上であり，1日当り摂取量が1万単位前後では発症には数カ月を要するが，摂取量が増加すると症状発現の時期は短縮し，3万単位以上では1カ月以内に発症するものが多く，かつ重症である.

2．離乳をすませた7例の幼児についての観察

症例も少なく，ビタミンD摂取と発症との関係は明らかにできなかつたが比較的大量のビタミンDの摂取でも発症せず，血液生化学的変動として尿素窒素値がやや上昇をしめしたほかはカルシウム値の動きも著明ではなかつた.

3．類似疾患として特発性高カルシウム血症との鑑別は客観的に困難であるがビタミンDの摂取量が重要な拠り所となる.

稿を終るにあたり，御懇篤な御指導，御校閲を賜つた恩師佐川一郎教授をはじめ谷口昂講師ほか教室諸先生，金沢市彦三，中央保健所保健婦の御援助に深く感謝致します.

文　　献

1) **Debré, R. & Brissaud, H. E.** : Ann.med., 50, 417 (1949).　2) **Fanconi, G. & Chastonay, E.** : Helv. Med. Acta., 5, 5 (1950).　3) **弘　好文・高木昭三**：小児科診療, 18, 777 (1955).　4) **佐野　保・広岡　豊・浅野善助**：小児科臨床, 11, 559 (1958).
5) **Reed, C. I.** : J. A. N. A., 26, 1746 (1934).
6) **柳沢文正**：化学の領域,（関根・笹川・森田・木村・倉富編), 増刊 33, 生化学領域における光電比色法, 各論1, 13頁, 東京, 南江堂, 1958.
7) **Fiske, C. H. & SubbaRow, Y.** : J. Biol. Chem., 66, 375 (1925).　8) **Bessey, O. A., Lowry, O. H. & Brock, H.** : J. Biol. Chem., 164, 321 (1946).　9) **石井　暢**：化学の領域（関根・笹川・森田・木村・倉富編）増刊48, 生化学領域における光電比色法, 各論4,36頁, 東京, 南江堂, 1962.　10) **金井　泉**：臨床検査法提要, 第20版, Ⅶ, 40頁, 東京・京都, 金原出版, 1958.　11) **Pfannenstiel, W.** : Klin. Wschr., 11, 2310 (1927).　12) **Kreitmair, H. & Moll, T.** : Munch. Med. Wschr., 75, 637 (1928).　13) **Haris, I. J.** : Lancet, i, 236 (1930).　14) **Debré, R.** : Am. J. Dis. Child., 75, 787 (1948).　15) **Ross, S. G.** : J. Pediat., 41, 815 (1952).　16) **高橋公男**：臨床小児医学, 5, 820 (1957).　17) **若生　宏・石川敬治郎・小川英治・白岩道夫**：日本医事新報, 1998, 21 (1962).　18) **高津忠夫**：小児科診療, 23, 12 (1960).　19) **糸賀宜三**：臨婦産, 16, 355 (1960).　20) **飯田稔子**：小児科診療, 23, 1386 (1960).　21) **村山徳治**：小児科診療, 20, 1127 (1957).　22) **大久保雄二郎・渡辺　寛・馬永　昌**：小児科紀要, 8, 219 (1962).　23) **和田惟敬**：臨床小児医学, 11, 197 (1963).　24) **佐川一郎・国谷勝**：小児科, 5, 745 (1964).　25) **小川次郎・飯田稔子**：治療, 40, 1350 (1958).　26) **Hansler, H,.**: Zeitshr, Kinderh., 76, 33(1955).
27) **Sinclair, H. M.** : Lancet, ii, 101 (1956).
28) **浅野善助**：日本ビタミン学会第10回大会昭和33年発表: Cit. 4))　29) **Malmberg, N.** : Acta Paediat., 8, 364 (1929) (Cit 4))
30) **Putsher, W.** : Zschr. Kinderh., 48, 269 (1929).　31) **Thatcher, L.** : Lancet, i, 20 (1936).　32) **Baggenstoss, A. H. & Keith,**

H. M. : J. Paediat., **18**, 95 (1941). 33) **Annig, S. T. et. al.** : Qurt. J. med. N. S. **17**, 203 (1948). Cit. 4) 34) **Wagner, H.** : Wirch. Arch. **316**, 666 (1949). 35) **菊池 脩・綿貫 勤・岡野泰三** : 綜合医学, **13**, 104 (1956), 36) **Swoboda, W.** : Österr. Z. Kinderh, **9**, 4 (1953). Fortschr. Röntgenstr. **77**, 101 (1952). 37) **Creery, R. D. & Neil, D. W.** : Lancet, ii, 110 (1954). 38) **Grundler, E.** : Deutsch. Med. Wschr., **80**, 285 (1955). 39) **Illig, R. & Prader, A.** : Helvet. Pediat. Acta., **14**, 618 (1959). 40) **Jeans, D. C. & Sterns, G.** : J. Pediat., **12**, 730 (1934). 41) **Ruziczka. O.** : Österr. Z. Kinderh., **9**, 4 (1953). 42) **Holt, L. & Mc Intosch, R.** : Holt, Pediatrics, 20th Edit, P. 329, Appleton, Century Crotts, 1953. 43) **Convey, G. W.** : Ann. Int. Med., **25**, 508 (1946). 44) **Blumberg, R. W., Forbes, G. B., Fraser, D., Hansen. A. E., Lowe, C. U., Smith, N. J., Sweeney, M. J., & Formon, S. J.** : Pediatrics, **31**, 512 (1963). 45) **Lightwood, R.** : Arch. Dis. Childh., **27**, 302 (1952). 46) **Fanconi, G. & Girardet, P.** : Helvet. Pediat. Acta. **7**, 314 (1952). 47) **Schlesingcr, B. E., Butler, N. R., & Black, J. A.** : Helvet. Acta, **7**, 335 (1952). 48) **Morgan, H. G., Strowers, J. & Thomaon, I.** : Lancet, ii, 925 (1956). 49) **Lowe, K. G., Henderson, J. L., Park, W. W. & Greal, D. A.** : Lancet, ii, 101 (1954). 50) **Creery, R. C. G. & Neill, D. W.** : Lancet, ii, 1359 (1956). 51) **Forfer, J. O., Balf, Ch. L., Maxwell, G. M. & Tompsett, S. L.** : Lancet, i. 981 (1956). 52) **Cveery, R. C.,** : Lancet, ii, 17 (1953). 53) **Haris, L. C.** : Arch. Dis. Chilah., **29**, 232 (1954). 54) **Raeha, C. E. & Fanconi, G.** : Fanconi's Lehrbuch. der Pediatrie, (Fanconi, G. & Wallgren, A) 7 Aufl. S. 172, Benno. Schwabe & Co, Verlag. Basel/Stuttgart, 1958.

Abstract

Fifty nine infants, who had excessive intakes of vitamin D, were the subjects for this study. Anorexia and failure to thrive were the most prominent early symptoms. The level of calcium in serum was elevated at first and then urea nitrogen increased. In same cases, hypercalcemia was found before clinical symptoms manifested.

Therefore, the level of calcium in serum might be very important for early diagnosis. The level of urea nitrogen in serum was suggestive of the severity of the disease and proportional to the degree of renal impairment.

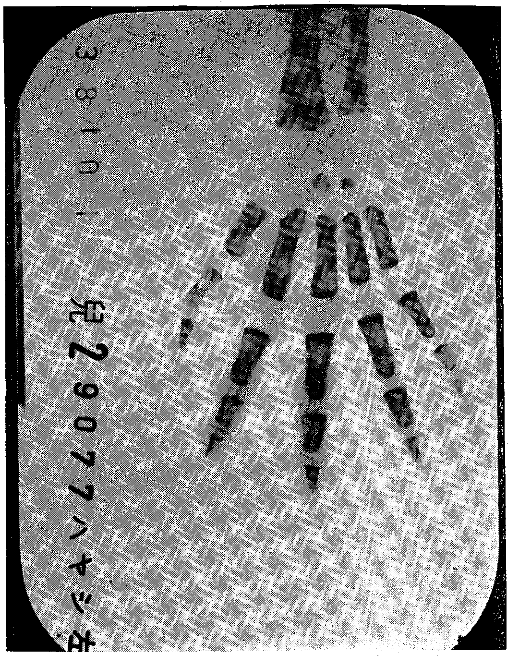
The amount of daily and total intakes of vitamin D was significantly related to the development of symptoms. The infants who developed severe clinical symptoms and abnormal laboratory findings had ingested over 20,000 I.U. of vitamin D per day or a total of over 2,000,000 I.U.

Several petients, who had received approximately 10,000 I.U. of vitamin D per day, manifested mild symptoms several months later.

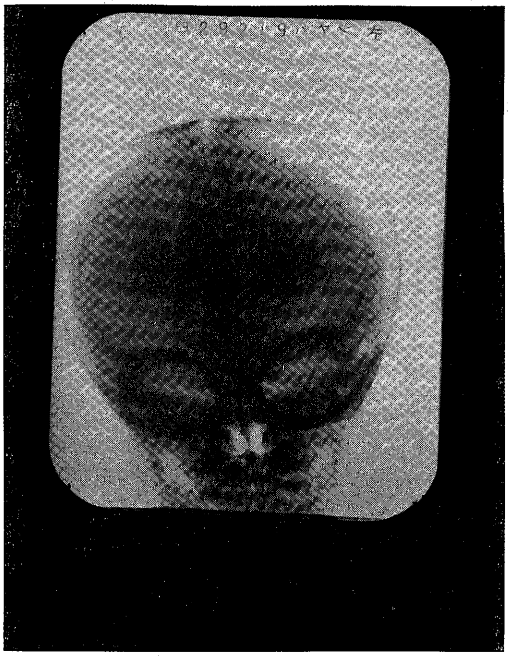
But the majority of patients whose daily intakes were 30,000 I.U. or more, developed severe symptoms within one month.

In children over oneyear old, the relationship between the ingested dosage and the manifestation of symptoms was not so clear and the clinical manifestation was usually mild.

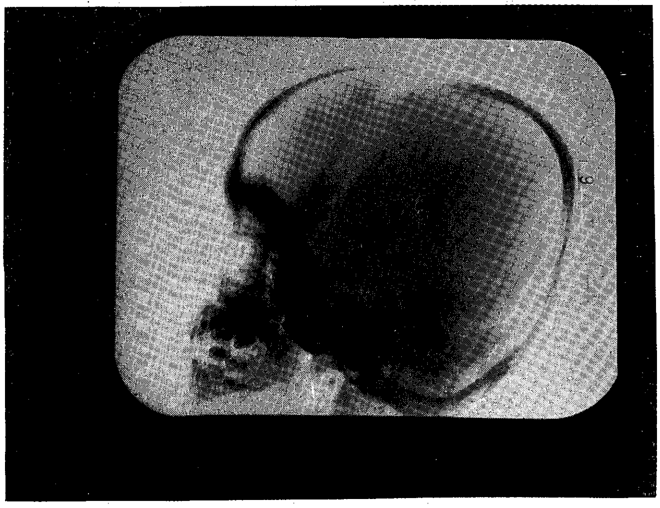
写 真 1　症 例 56



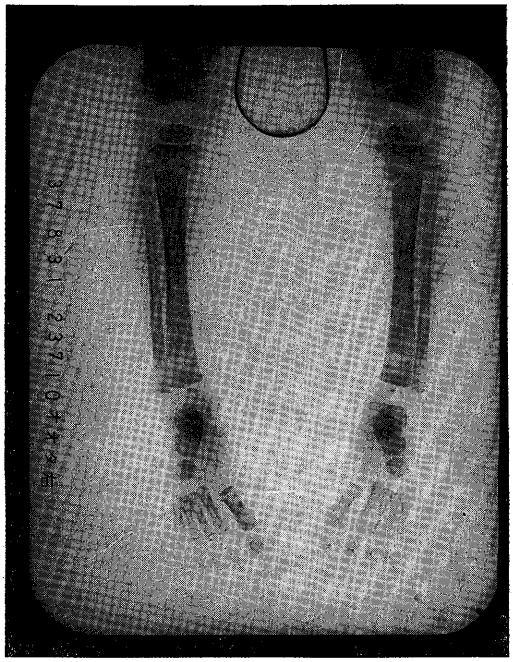
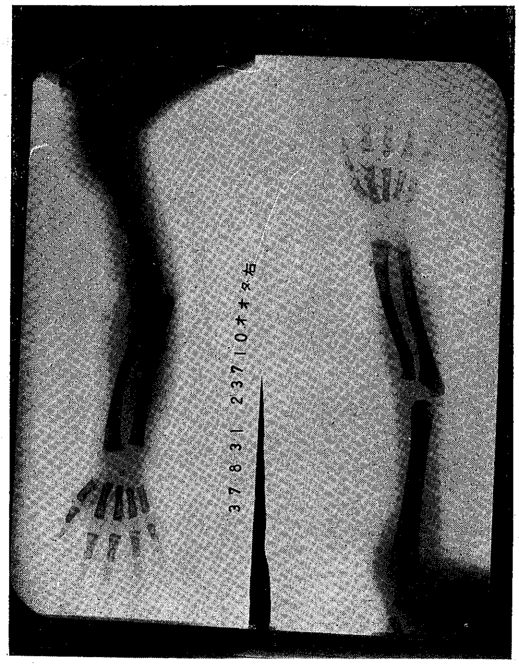
写 真 2　症 例 56



写 真 3　症 例 56



写 真 4　症 例 32



写 真 5　症 例 32