

Table 1. 日本骨代謝学会骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表*

項目	質問数
痛み	5
日常生活(ADL)	
身の回りのこと	4
家事	5
移動	7
娯楽・社会的活動	5
総合健康度	3
姿勢・体型	4
転倒・心理的要素	5
家族支援	1
総括	1
合計	40

*JOQOL, (1999) 2000 version, Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire, Osteoporosis-targeted instrument, 自記式。

る。

大腿骨近位部(頸部)骨折は、脊椎骨折に次いで多い。この骨折は歩行不能をきたす。まれに転位がない不全骨折や骨折部で骨片が食い込むようになっている例で、歩行できる例もみられる。基本的には高齢者で軽微な外力、あるいは明らかな外傷がないにもかかわらず、股関節部に疼痛、圧痛があり、歩行不能になった例では骨折を疑う。

骨折は基本的には全例手術を行い、歩行、移動能力の回復を目指す。しかし、高齢で多くの内科的疾患を有している例や、高度の認知症の例、筋力、バランス機能の低下例では、手術後においても歩行能力は受傷前のレベルまで回復しない例も多い。骨折後においても歩行能力低下、バランス

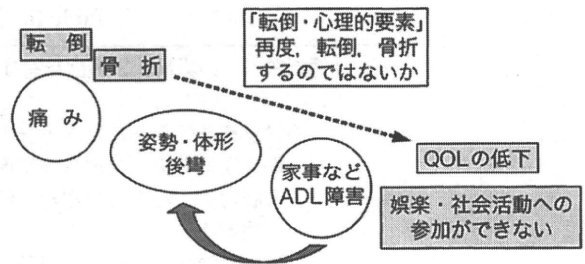


Fig. 1. 骨粗鬆症患者の転帰：ADL, QOL 低下

機能低下と易転倒性(さらには再骨折)を呈する。

骨粗鬆症性骨折の疫学調査結果より●

骨粗鬆症に起因する主な骨折としては、大腿骨近位部骨折、椎体圧迫骨折のほかに、橈骨遠位端骨折や上腕骨近位端骨折がある。

新潟県佐渡市(総人口 70,011 人、高齢化率は 34.0%)で 2004 年の 1 年間に行った疫学調査結果によれば、200 人に 1 人の割合で骨粗鬆症による 4 骨折のいずれかの骨折を起こしていた。大腿骨近位部骨折患者の 8 割に椎体圧迫骨折の既往が認められ、椎体圧迫骨折例(病院受診例)の 45% が 3~5 年後に大腿骨近位部骨折を発症するものと推定された。

転帰——ADL, QOL 障害とその原因●

骨粗鬆症に起因する椎体圧迫骨折で生じる後彎変形は、胃・食道逆流現象、神経障害、膀胱直腸障害などを引き起こす。

さらに、後彎変形の ADL, QOL に及ぼす影響を、日本骨代謝学会骨粗鬆症患者 QOL 評価質問

Table 2. 骨粗鬆症治療についての基本的考え方

- 1) 骨折危険性を抑制し、QOL の維持改善を図る
- 2) 薬剤治療基準は、骨粗鬆症診断基準とは別に定める
- 3) 日本における骨折危険因子：
 - 低骨密度、既存骨折、年齢(エビデンスあり)
 - WHO のメタアナリシス：
 - アルコール摂取(日本酒 2 合)、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴
- 4) 骨粗鬆症の薬物治療開始は、上記の骨折危険因子を考慮して決定する

[文献 5) より引用]

Table 3. 運動器不安定症

- I. 評価対象者 = 以下の 3 項目を有する者
- 1) 65 歳以上の高齢者
 - 2) 運動器機能低下をきたす下記の疾患群の既往ないし存在
 - ・ 脊椎圧迫骨折, 各種脊柱変形(亀背, 高度腰椎後彎・側彎など)
 - ・ 下肢骨折, とくに大腿骨近位部骨折
 - ・ 骨粗鬆症
 - ・ 変形性関節症(とくに股関節, 膝関節)
 - ・ 腰部脊柱管狭窄症
 - ・ 脊髄障害(頸髄症, 脊髄損傷など)
 - ・ 神経・筋疾患(神経内科的疾患)
 - ・ 関節リウマチ, 各種関節炎
 - ・ 下肢切断後, 長期臥床後の廃用, 高頻度転倒
 - 3) 日常生活自立度判定基準でランク J およびランク A(要支援+要介護 1, 2)
- II. 運動機能評価 = 下記の 1) または 2) に該当する者
- 1) 片脚起立時間が 15 秒未満
 - 2) Time up-&-go test が 20 秒以上

上記の I および II に該当する者を, 医師の管理下に保険診療で運動器リハビリテーション治療

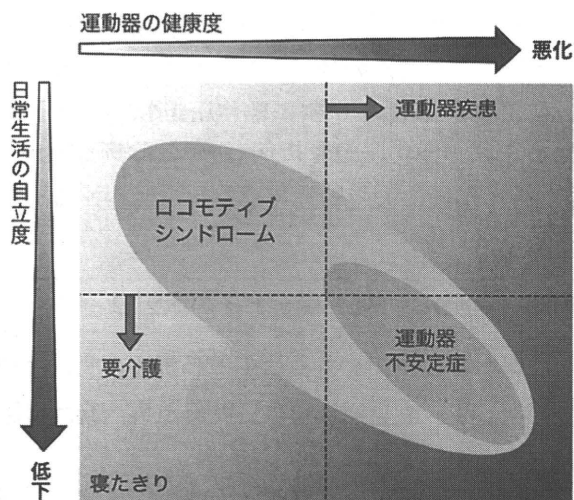


Fig. 2. 運動器不安定症とロコモティブシンドローム

ロコモティブシンドロームの概念は運動器不安定症を含み, より広く, かつ, より早期からの介護予防を目的としている。

[日本整形外科学会 中村耕三理事長, 2008 年 9 月記者会見より引用]

表(JOQOL)(Table 1)により検討した。この質問表は骨粗鬆症の疾患特異的な QOL 評価のために作成され, 「痛み, 日常生活, 娯楽・社会的活動, 総

合健康度, 姿勢・体型, 転倒・心理的要素, 家族支援, 総括」に分けられる質問から構成されている。後彎変形患者では, 非後彎変形患者に比して「痛み」, 「日常生活での家事」, 「姿勢と体型への不満」, 「転倒とそれに伴う心理的不安」が有意に低い点数であった。

また骨粗鬆症外来患者(平均年齢 64 歳)では, 「娯楽・社会的活動, 総合健康度, 姿勢・体型, 転倒・心理的要素」が低値であった。したがって, 骨粗鬆症患者では, 「骨粗鬆症による骨の強度の低下(脆弱化), さらに転倒, 軽微な外力により骨折する。その結果, 身体的な面で痛みと後彎変形をきたし, 心理的な面では姿勢・体型上の問題と不満が生じ, 結果として日常生活が障害され, 再度の転倒, 骨折への不安が重なる。これら一連の事項はまさに ADL, QOL の低下である」(Fig. 1)。

治療目標による QOL の変化

骨粗鬆症治療の目標は, 骨折予防に加えて, 疼痛の軽減と ADL・QOL の維持改善を目指すことである。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」で, 「骨折危険性を抑制し, QOL の維

持改善を図る」ことと治療についての考え方が明示されている (Table 2).

薬物治療開始基準は、脆弱性骨折の有無による。骨折既往例は骨折ハイリスクと考えられる。骨折既往がない例でも「過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴のいずれか一つ」を有する場合は、骨折ハイリスクとして治療を開始すべきと推奨している。

さらに、このガイドラインでは国内外のエビデンスに基づいて、骨密度に対する効果、椎体骨折・非椎体骨折の予防効果、および総合評価の各項目に分けて骨粗鬆症治療薬を評価している。骨粗鬆症患者の治療にあたって個々の患者を個別に評価し、どのような点が愁訴か、また骨折リスクとしてどのような因子があるかを評価し、それをもとに適した薬剤を選択すべきである。骨折予防効果、転倒予防や筋肉に対する効果、疼痛への効果、QOL 改善効果などから、薬剤を選択する。治療目的別に、効果ある薬剤を選択して ADL や QOL 改善を目指すことが重要であろう。

骨折ハイリスク例への対応●

受診してくる骨粗鬆症患者は実は一部であり、その他に多くの骨折予備軍となる高齢者がおられる。寝たきりや不動・低活動者のみならず、認知症や脳血管障害者、施設入居者、肝・腎・消化器障害や栄養障害を合併する患者は、いずれも骨折ハイリスク者である。これらの方を含めて、早期

にスクリーニングすることが大切である。

日本整形外科学会など 3 学会が、2007 年に「高齢化によりバランス機能および移動歩行能力の低下が生じ、閉じこもり、転倒リスクが高まった状態」を“運動器不安定症”として提唱した (Table 3)。骨粗鬆症は、この運動器不安定症の重要な疾患の一つである。

さらに最近、運動器不安定症の前段階として、運動器の健康度や日常生活自立度の低下が認められる状態を“ロコモティブシンドローム”と定義して、より広く、かつ、より早期からの介護予防を目的としたターゲットとして捉える考えが提唱されている (Fig. 2)。骨粗鬆症患者に対して骨折治療はもちろんのこと、骨折ハイリスク者をスクリーニングし、早期に介入して骨折予防を行っていくことが重要である。

文 献●

- 1) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会：原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版)。日骨代謝会誌 18：76, 2001
- 2) 高橋栄明ほか：骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表。日骨代謝会誌 8：85, 2001
- 3) Sakuma M et al：Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. Osteoporos Int 17：1608, 2006
- 4) 徳永邦彦ほか：円背が骨粗鬆症患者の Quality of Life に及ぼす影響。Osteopor Jpn 9：480, 2001
- 5) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (代表：折茂 肇) (編)、ライフサイエンス出版、東京、2006

3. 骨粗鬆症の危険因子を知る

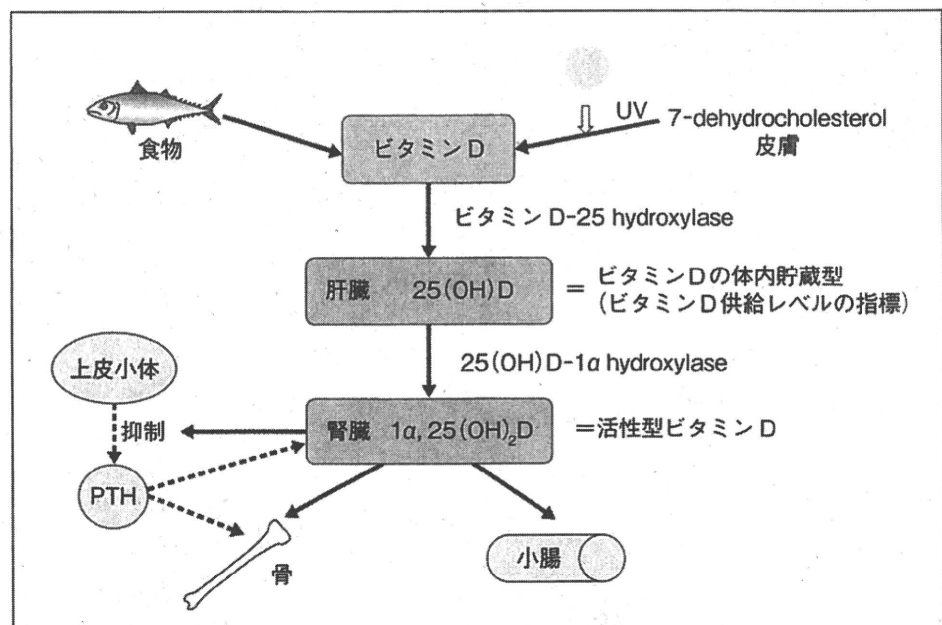
血液中ビタミンDレベル

ビタミンDの代謝

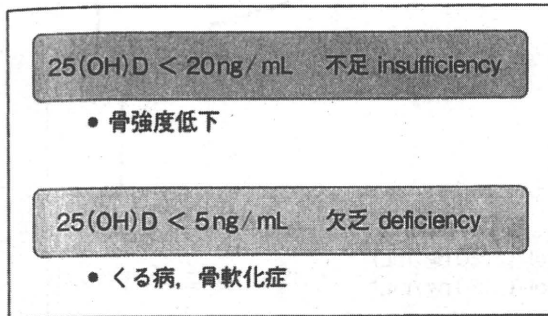
- 自然界に分布するビタミンDは天然型 (native) ビタミンDとよばれる。生体内では魚類 (D₃)、きのこ類 (D₂) などに多く含まれる食事由来のものと、皮膚で7-dehydrocholesterolが日光の紫外線的作用によりビタミンD₃に合成されるものがある。これらは肝臓で25位が水酸化され、25(OH)Dとなり血漿中を循環している。この形は比較的安定しており、ビタミンD供給レベルの指標とされる (①)。
- 25(OH)Dは腎臓で1位が水酸化されて1 α ,25(OH)₂Dとなり、これが活性型 (active) ビタミンDとして体内で生理作用をもつ。
- 活性型ビタミンDすなわち1 α ,25(OH)₂Dは骨、腸管、上皮小体 (副甲状腺 <parathyroid>), 腎臓に影響する。その主な生理作用は、①小腸におけるカルシウム、リンの吸収促進、②上皮小体ホルモン (parathyroid hormone : PTH) の合成・分泌抑制、③尿細管におけるカルシウム再吸収促進、④骨での骨吸収と骨形成により、カルシウムおよび骨代謝の恒常性を維持している。しかし、ビタミンDが骨強度に及ぼす作用の詳細は未解明の部分も残されている*¹。

★1

近年、骨密度のみならず骨質への作用として斎藤ら¹⁾は、骨コラーゲンの架橋組成比の異常に対するビタミンD不足の可能性を示唆している。骨コラーゲン架橋には、ホモシステイン、ビタミンB₆などほかにも種々の因子が関与する。

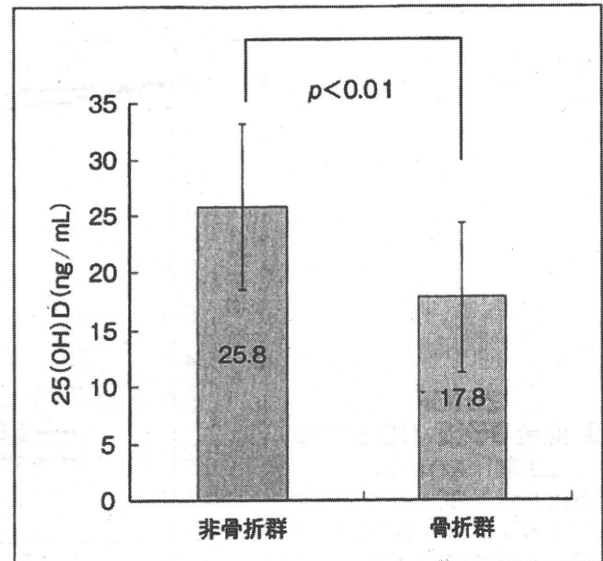


① ビタミンD代謝



② 25(OH)D insufficiency と deficiency *

(岡野登志夫ほか. Osteoporosis Japan 2004²⁾/Sakuma M, et al. J Bone Miner Metab 2007³⁾/Bikle D, et al. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. American Society for Bone and Mineral Research; 2008⁴⁾をもとに作成)



③ 血清 25(OH)D 値の比較

骨折群では血清 25(OH)D 値が非骨折群に比べ有意に低い (Mann-Whitney *U* test).

(Sakuma M, et al. Osteoporos Int 2006⁹⁾ より)

血清 25(OH)D レベル

- 1α,25(OH)₂D は生体内で通常、適正な値をとるよう調節されているため、活性化される前段階の 25(OH)D が十分にあることが前提として必要である。この 25(OH)D のカットオフ値は 50 nmol (20 ng/mL) との見方がなされている場合が多い (②)²⁻⁴⁾。さらにビタミン D 欠乏 (deficiency) は従来的には 25(OH)D < 5 ng/mL であり⁴⁾、くる病や骨軟化症を高率に伴う。しかし、これらの基準値をもう少し高く設定すべきではないかとの専門家の意見もみられる⁵⁾。
- アメリカやイタリアにおいて、それぞれ大腿骨近位部骨折症例におけるビタミン D レベルについて検討した結果、大腿骨近位部骨折患者は高率に血清 25(OH)D レベルが低値であるとの報告がみられる^{6,7)}。
- 日本国内では、新潟県佐渡市において 1 年間の大腿骨近位部骨折症例全例を調査した結果、大腿骨近位部骨折症例の血清 25(OH)D レベルが骨折を有しない同地域の方に比べて低値であった⁸⁾ (③)。骨折群の平均値は 20 ng/mL を下回っており、ビタミン D 不足の存在が示唆された。
- また、高齢女性のおよそ半数がビタミン D 不足であるとの報告^{9,10)} や、施設入居者では自立高齢者よりビタミン D が低値であるとの報告がされている¹¹⁾ ★2

転倒と 25(OH)D

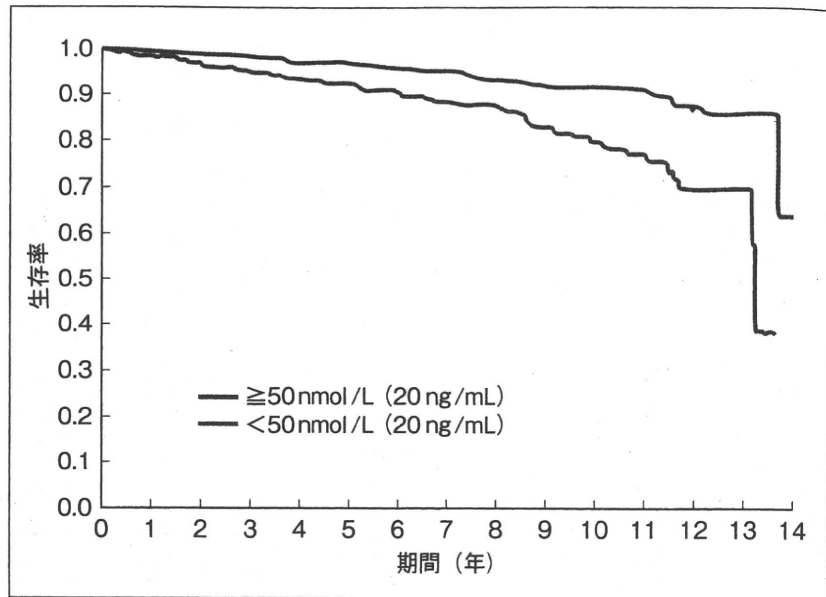
- 大腿骨近位部骨折の原因は、転倒によるものがその大部分を占める。したがっ

★2

さらに若年者では、ダイエットやアレルギーによる食事制限からくるビタミン D 不足に注意が必要である。

④ 血清 25(OH)D レベルと生命予後

25(OH)D < 20 ng/mL vs. 25(OH)D ≥ 20 ng/mL で生存率に有意差がみられた。(Kuroda T, et al. Bone 2009¹⁵⁾より)

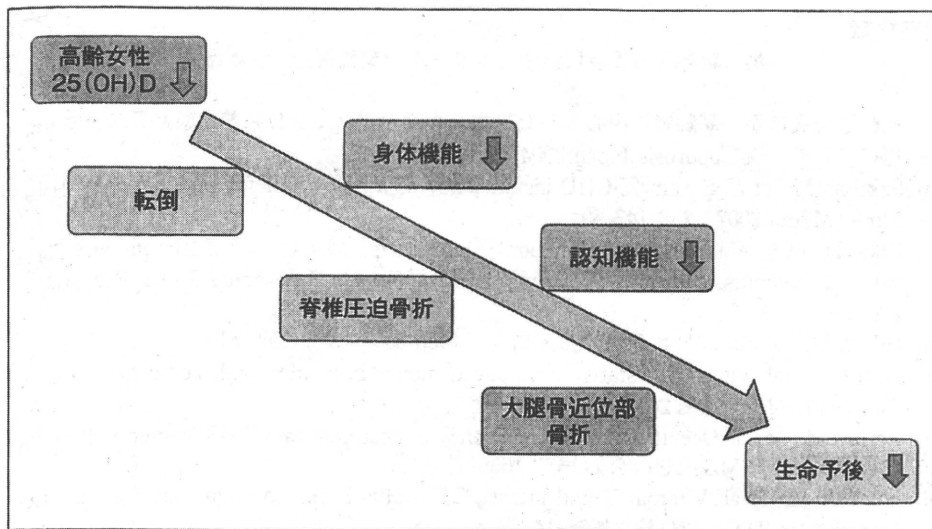


で高齢者における易転倒性、動揺性、筋力低下などは骨折の大きな危険因子となる。この転倒予防に関してもビタミンDとの関連が指摘されている。

- Bischoff-Ferrariら¹²⁾らのメタアナリシスによれば、ビタミンD投与群は非投与群に比し、有意に転倒の発生を抑制すると報告されている。また Pfeiferら¹³⁾は閉経後女性237人について、血清25(OH)Dレベルが体幹動揺性と負の相関を示すことを示した(すなわち、25(OH)Dレベルが高いほど動揺しにくい)。
- これらのメカニズムとして、筋線維ビタミンD受容体を介したビタミンDの筋への直接作用や、筋細胞・神経細胞のビタミンD受容体を介して筋と神経の協調性を高め、重心動揺を減少させる作用などの機序が考えられている。
- 日本国内では鈴木ら¹⁴⁾の報告によれば、2,957例の地域在住高齢者の25(OH)Dを測定した結果、男性の4.8%、女性の17.7%でビタミンDが不足(<20 ng/mL)しており、とくに女性では低レベルの25(OH)Dが転倒と関係していた(OR=0.97, 95%CI=0.94~0.99, p=0.01)。転倒予防に対しても、血清25(OH)Dが適切なレベルであることが重要であると考えられる。

生命予後と 25(OH)D

- 血清25(OH)Dレベルと生命予後に関して、歩行可能な閉経後女性1,232人を調査した結果、25(OH)D < 50 nmol/L (=20 ng/mL)は生命予後のリスクファクターとなると報告されている¹⁵⁾ (④)。
- また、大腿骨近位部骨折患者の80%に脊椎圧迫骨折が存在することから、脊椎圧迫骨折を起こした何年後かに大腿骨近位部骨折を受傷するリスクが高いと考えられる。さらに、これらの骨折後の生命予後の低下がみられること



⑤ 25(OH)D の低値と転倒・骨折リスクのシェーマ

血清 25(OH)D 低値は転倒、骨折の危険因子となる。身体機能、認知機能に関しても、ビタミンDとの関連が報告されている^{15, 16)}。

から、血清 25(OH)D レベル低値に関連した転倒・骨折や生命予後に及ぼすリスクをシェーマにて示した (⑤)。

高齢者のビタミンD不足と骨折予防

- 高齢者や施設居住者では外出の機会が減りやすく、日照曝露の減少が指摘されている。また皮膚でのビタミンD産生能も低下している。ビタミンDは紫外線による皮膚での合成も重要な部分を占めており、適度な日照曝露はビタミンD合成を効率良く行う手段でもある。
- 血清 25(OH)D 濃度は日照時間に影響を受けることから、夏季に高く冬季では減少するという季節変動があることが知られている。大腿骨近位部骨折の全国調査の結果では、骨折の発生は冬場により多く発生している。この要因は必ずしも 25(OH)D 値の減少によるとは限らないが、一因としては推察される。冬季に限らず、こうした状況にある場合、できるだけ日光に当たる機会を増やすことも骨折予防対策として大切であると考えられる。
- また栄養面では、栄養摂取量の減少から低栄養・ビタミンD不足となりやすい。さらに腸管からのカルシウム吸収能、腎臓におけるビタミンDの活性化能も低下しており、二次的に上皮小体ホルモンの分泌が高まり、骨吸収が亢進している場合がある。このようにビタミンDが不足している場合、食事や薬剤(活性型ビタミンD)によってビタミンDの補充を積極的に行うことは有用であると考えられる。食事では骨粗鬆症治療のためには 400~800 IU/日が推奨されている¹⁷⁾。薬剤では高カルシウム血症に留意し定期的検査を行う。

▶ p.179 参照。

(佐久間真由美, 生沼武男, 遠藤直人)

引用文献

- 1) 斎藤 充. 特集 新時代の骨粗鬆症学, コラーゲン架橋構造. 日本臨牀 2007 ; 65 : 209-13.
- 2) 岡野登志夫ほか. 高齢者を中心とした日本人女性のビタミンD栄養状態と骨代謝関連指標について. Osteoporosis Japan 2004 ; 12 : 77-9.
- 3) Sakuma M, et al. Serum 25-OHD insufficiency as a risk factor for hip fracture. J Bone Miner Metab 2007 ; 25 : 147-50.
- 4) Bikle D, et al. Vitamin D : Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. Durham, NC : American Society for Bone and Mineral Research ; 2008. p.141-9.
- 5) Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007 ; 357 : 266-81.
- 6) Nuti R, et al. Vitamin D status and bone turnover in women with acute hip fracture. Clin Orthop Relat Res 2004 ; 422 : 208-13.
- 7) LeBoff MS, et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. JAMA 1999 ; 281 (16) : 1505-11.
- 8) Sakuma M, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. Osteoporos Int 2006 ; 17 (11) : 1608-14.
- 9) 白木正孝. 骨粗鬆症の薬物療法. Molecular Medicine 2001 ; 38 (6) : 626-31.
- 10) 岡野登志夫. ビタミンD. 平成 14 年度老人保健健康増進事業 : 骨粗鬆症のビタミン所要量の調査検討事業報告書. 2003.
- 11) Nashimoto M, et al. Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism in physically inactive elderly Japanese living in nursing homes : Relationship with age, sunlight exposure and activities of daily living. Aging Clin Exp Res 2002 ; 14 (1) : 5-12.
- 12) Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of vitamin D on falls : A meta-analysis. JAMA 2004 ; 291 (16) : 1999-2006.
- 13) Pfeifer M, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001 ; 109 (2) : 87-92.
- 14) Suzuki T, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. J Bone Miner Res 2008 ; 23 (8) : 1309-17.
- 15) Kuroda T, et al. Contributions of 25-hydroxyvitamin D, co-morbidities and bone mass to mortality in Japanese postmenopausal women. Bone 2009 ; 44 (1) : 168-72.
- 16) Sato Y, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. Bone 1998 ; 23 (6) : 555-7.
- 17) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. 東京 : ライフサイエンス出版 ; 2006.

ビタミンDと骨折リスク

佐久間 真由美* 生沼 武男** 遠藤 直人***

ビタミンDは骨密度 (bone mineral density : BMD) 増加効果は低いものの骨折予防効果がある。この作用機序としては BMD に必ずしも依存しない骨強度改善の機序が考えられている。大腿骨近位部骨折患者においては非骨折者に比して血清 25(OH)D が低値であり、骨折の背景にビタミンDの不足が示唆される。ビタミンDは骨格筋や神経細胞に作用し、転倒予防効果も報告されている。さらに近年、認知機能やそのほかの骨外組織に対してもビタミンDの果たす役割が注目されている。

Hip fracture : assessment of fracture risk for treatment.

Vitamin D and risk of fracture.

*Department of Physical Therapy, Faculty of Medical Technology,
Niigata University of Health and Welfare/Division of Orthopedic Surgery, Department of Regenerative and
Transplant Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science.*

Mayumi Sakuma

Department of Orthopedic Surgery, Sado General Hospital.

Takeo Oinuma

*Division of Orthopedic Surgery, Department of Regenerative and Transplant Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science.*

Naoto Endo

Although an increase in vitamin D has a small effect on bone mineral density, it has an influence on fracture prevention. This may be explained by a mechanism of improvement of bone strength that does not necessarily depend on bone mineral density. The level of serum 25 (OH) D is low in hip fracture patients compared with non-fracture controls, which suggests that a background of vitamin D insufficiency may be

*新潟医療福祉大学医療技術学部理学療法学科・特任准教授 /

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野 (さくま・まゆみ)

**厚生連佐渡総合病院整形外科・部長 (おいぬま・たけお)

***新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野・教授 (えんどう・なおと)

involved in hip fracture. Vitamin D acts on skeletal muscle and nerve cells, and it has been reported that this has an effect on fall prevention. Furthermore, recent reports suggest a role of vitamin D in cognitive function and in other tissues not involving bone.

はじめに

骨粗鬆症の治療薬として活性型ビタミンDの存在はよく知られているところであるが、近年、ビタミンDが骨だけではなく骨格筋や神経に作用して筋力やバランスを改善し、転倒を抑制することや、さらに認知機能や骨外組織においてもその関連を示す報告が多くみられている。ビタミンDと骨折との関係を中心に、多様な広がりを見せるビタミンDの働きについて考察する。

骨折予防とビタミンD

活性型ビタミンD₃は、著明な骨密度 (bone mineral density : BMD) 増加効果はないものの、椎体および非椎体骨折の防止効果があるとの報告がみられる^{1)~4)}。WHO (World Health Organization) テクニカルレポートでは、カルシトリオール、 α カルシドールのいずれにおいても、BMD 増加作用、椎体骨折防止効果、非椎体骨折防止効果については「結果が一定しない」と評価されている。また、骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインによれば、活性型ビタミンD₃は椎体骨折・非椎体骨折ともにグレードB(行うよう勧められる)となっている。また「特にカルシウム (Ca) 不足が主体となっている症例や、転倒頻度が高く骨折を起こしやすい高齢者への使用が推奨される。高Ca血症には注意が必要」と記載されている。

骨折予防効果について、椎体骨折では Tilyard ら¹⁾の報告で既存の女性椎体骨折患者において3年間の活性型ビタミンD₃投与により、椎体骨折発生の有意な抑制が示された。国内では Orimo

ら²⁾の報告において、1年間の二重盲検比較試験の結果、活性化ビタミンD投与群で椎体骨折が有意に減少した。これらの臨床試験を含む8試験のメタアナリシス³⁾においても、椎体骨折での骨折抑制は相対リスク 0.63 (0.45 ~ 0.88, $p < 0.01$) となっている。

非椎体骨折では、6試験のメタ解析で相対骨折リスクは 0.77 (0.57 ~ 1.04, $p = 0.09$) で、抑制傾向はあるが有意ではなかった³⁾。Tanizawa ら⁴⁾の報告では新潟県佐渡市の住民約1万人を対象にした検討で、活性型ビタミンD₃ 0.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上の服用は非服用に比べて大腿骨近位部骨折の発生リスクを1/4程度に有意に減少させることが示された。また、この研究ではビタミンD投与を中止すると、骨折発生率が非治療群と同等に上昇することが報告され、治療の継続が重要であることが示された。

同じ佐渡市で2004年、1年間の大腿骨近位部骨折症例全例を調査した結果、大腿骨近位部骨折症例の血清25(OH)Dレベルが骨折を有しない同地域の方に比べて低値であった⁵⁾。骨折群の平均値は20 ng/mLを下回っており、ビタミンD不足の存在が示唆された。大腿骨近位部骨折におけるビタミンD不足は諸外国においても報告されている⁶⁾⁷⁾。また、大腿骨近位部骨折患者の約80%はX線検査上、既存の椎体骨折を有していたため、椎体骨折発生後、数年後に大腿骨近位部骨折を起こしているケースが多いことが推察される。椎体骨折の段階で既にビタミンD不足が存在する可能性があると考えられる。

BMD : bone mineral density (骨密度)

さらに、高齢女性のおよそ半数がビタミンD不足であるとの報告^{8) 9)}や、施設入居者では自立高齢者よりビタミンDが低値であるとの報告がされている¹⁰⁾。

活性型ビタミンD₃はBMD上昇効果という点ではビスホスホネート製剤と比べ決して高くはない。骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインにおいても「BMD増加についてはわずかな増加効果がある」(グレードB)となっている。ビタミンDの骨折抑制効果について、必ずしもその機序のすべてが明らかとなっていない。

骨強度=BMD+骨質であることから、BMDに対する作用とは独立した作用として、骨質に対してもビタミンDが何らかの作用を有するのではないかと推察されている。Saitoら¹¹⁾は、骨コラーゲンの架橋組成比(非生理的架橋/生理的架橋)の異常に対するビタミンD不足の関連を指摘している。骨コラーゲン架橋には、ホモシステイン、ビタミンB₆などほかにも種々の因子が関与しており、ビタミンDもそのうちのひとつの因子として役割を担っていると考えられている。

転倒と25(OH)D

大腿骨近位部骨折の原因は、転倒によるものがその大部分を占める。従って、高齢者における易転倒性、動揺性、筋力低下などは骨折の大きなリスク因子となる。この転倒予防に関してもビタミンDとの関連が指摘されている。Bischoff-Ferrariら¹²⁾らのメタアナリシスによれば、ビタミンD投与群は非投与群に比し、有意に転倒の発生を抑制すると報告されている。またPfeiferら¹³⁾は閉経後女性237名について血清25(OH)Dレベルが体幹動揺性と負の相関を示した。(すなわち25(OH)Dレベルが高いほど動揺しにくい。)これらのメカニズムとして、筋線維ビタミ

ンD受容体を介したビタミンDの筋への直接作用や、筋細胞・神経細胞のビタミンD受容体を介して筋と神経の協調性を高め、重心動揺を減少させる作用などの機序が考えられている。日本国内では鈴木ら¹⁴⁾の報告によれば、2,957例の地域在住高齢者の25(OH)Dを測定した結果、男性の4.8%、女性の17.7%でビタミンDが不足(<20 ng/mL)しており、特に女性では低レベルの25(OH)Dが転倒と関係していた(OR=0.97, 95% CI=0.94~0.99, p=0.01)。転倒予防に対しても血清25(OH)Dが適切なレベルであることが重要であると考えられる。

ビタミンDの骨外での作用

1. 認知症

ビタミンDと認知症に関して、Satoら¹⁵⁾はアルツハイマー患者における25(OH)D低値を報告している。この要因として、日光曝露の減少や栄養不良などが影響している可能性が示唆された。アルツハイマー病になった結果としてビタミンDが不足することが考えられるが、一方でビタミンD受容体(VDR)は認知機能に関わる大脳皮質、海馬などの中枢神経系に存在しており、近年、neurologistの間でもビタミンD不足と認知機能の関係について関心が高まっている。しかし、一口に認知機能といっても幅広く、25(OH)Dが高齢者の遂行機能とは関係するが記憶テストとは関係しないとの研究結果があり¹⁶⁾、特に認知機能のどの部分がビタミンDと深く関係しているのか、また分子レベルでの機序などについても今後のさらに詳細な報告が待たれる。

筆者らが佐渡市で行った研究でも、大腿骨近位部骨折患者において、介護保険の認知症高齢者の日常生活自立度が低いほど血清25(OH)Dが低値との結果が出ている(図1)⁵⁾。

VDR: ビタミンD受容体

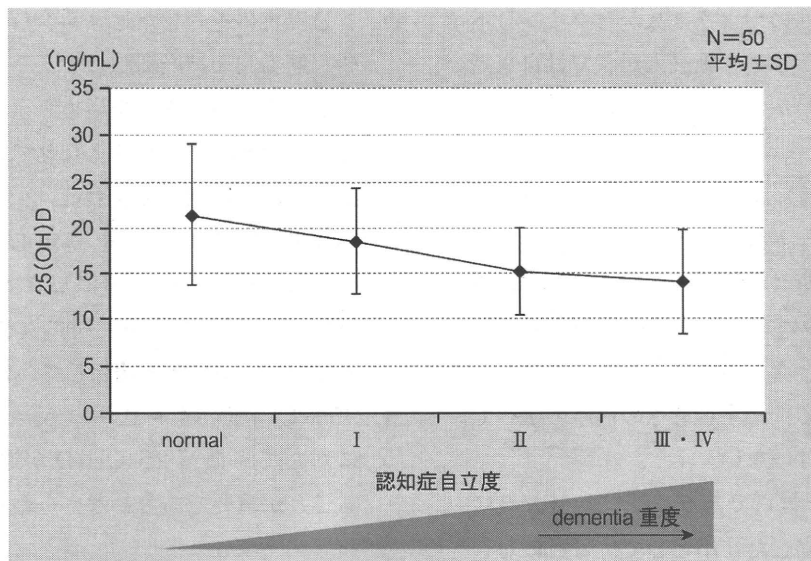


図1 大腿骨近位部骨折患者の認知症自立度と 25(OH)D
 認知症自立度が低下しているほど血清 25(OH)D が低値であった ($p < 0.05$)。
 (文献5より引用改変)

表1 低ビタミンD状態が関与する疾患

骨粗鬆症	++++
転倒	++++
1型糖尿病	++
腫瘍	++++
自己免疫疾患	++
高血圧	+++
歯周病	++++
易感染性 / 感染への応答低下	++++
多発性硬化症	++
変形性関節症	++

++++：ひとつ以上の無作為試験を含む強いエビデンス。
 +++：無作為試験はないが強い疫学的根拠。
 ++または+：強い根拠はないが疑われる。 (文献 17 より引用)

2. そのほかの骨外作用と生命予後

ビタミンD不足状態が関与していると考えられる疾患は、骨粗鬆症のほかにも、悪性腫瘍、自己

免疫疾患、糖尿病、高血圧、心疾患と全身の多岐にわたる慢性疾患での関与が疫学研究や RCT (randomized controlled trial：ランダム化比較

RCT：randomized controlled trial (ランダム化比較試験)

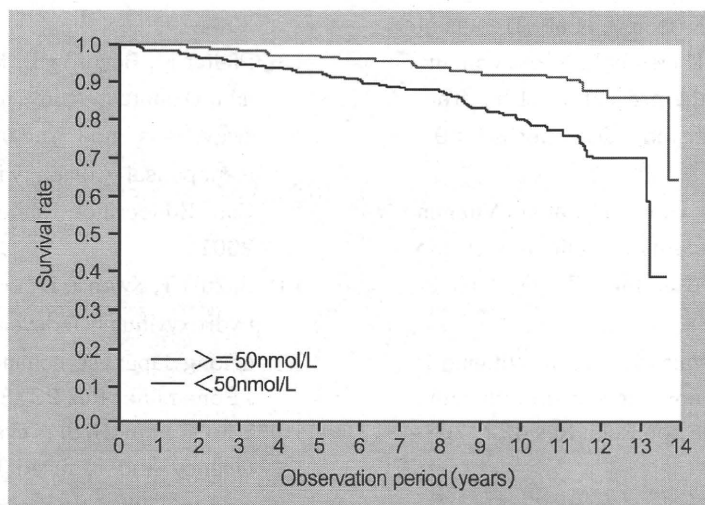


図2 血清 25 (OH) D レベルと生命予後

25 (OH) D < 50 nmol/L vs. 25(OH)D \geq 50 nmol/L で生存率に有意差がみられた。(p < 0.01)

(文献 20 より引用)

試験)の結果から指摘されている(表1)¹⁷⁾。心血管系において、ビタミンD不足は動脈硬化を悪化させる報告がみられている。Giovannucciら¹⁸⁾によると、米国で25(OH)D < 15 ng/mLの低ビタミンD群の男性は、ビタミンD充足群に比べて心筋梗塞のリスクが有意に高値であった。腫瘍においても、大腸がん、乳がん、前立腺がんなどの関係が報告されている¹⁹⁾。ビタミンD受容体は全身の臓器に分布しているため、骨以外にも全身にさまざまな作用を及ぼしていることが考えられる。

血清 25(OH)D レベルと生命予後に関して、歩行可能な閉経後女性 1,232 名を調査した結果、25(OH)D < 50 nmol/L (= 20 ng/mL) は生命予後のリスクファクターとなると報告されている²⁰⁾(図2)。大腿骨近位部骨折や脊椎骨折の受傷は生命予後に影響を与えることが報告されているが、骨折だけではなく全身の脆弱性にビタミンDが何らかの関与をしている可能性が示唆される。

おわりに

ビタミンDはBMDへの効果を含め、それ以外

の機序(骨質)も合わせて骨折の抑制に寄与するとみられる。また筋・神経においては転倒抑制効果、さらにそのほかの骨外組織や生命予後へのビタミンDの影響に関して、近年関心が高まっている。

文 献

- 1) Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, et al : Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* **326** (6) : 357-362, 1992.
- 2) Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al : Effects of 1 α -hydroxyvitamin D₃ on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* **54** : 370-376, 1994.
- 3) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII : Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* **23** (4) : 560-569, 2002.

- 4) Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, et al : Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatments in the prevention of hip fracture: a retrospective study. *Osteoporos Int* **9**: 163-170, 1999.
- 5) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al : Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporosis Int* **17** (11) : 1608-1614, 2006.
- 6) Nuti R, Martini G, Valenti R, et al : Vitamin D status and bone turnover in women with acute hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* **422**: 208-213, 2004.
- 7) LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al : Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* **281** (16) : 1505-1511, 1999.
- 8) 白木正孝 : 骨粗鬆症の薬物療法. *Molecular Medicine* **38** (6) : 626-631, 2001.
- 9) 岡野登志夫 : ビタミンD. 平成14年度老人保健健康増進事業：骨粗鬆症のビタミン所要量の調査検討事業報告書 2003.
- 10) Nashimoto M, et al : Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism in physically inactive elderly Japanese living in nursing homes : relationship with age, sunlight exposure and activities of daily living. *Aging Clin Exp Res* **14** (1) : 5-12, 2002.
- 11) 斎藤 充 : コラーゲン架橋構造. 日本臨床増刊 新時代の骨粗鬆症学. p209-213, 2007.
- 12) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al : Effect of Vitamin D on falls : a meta-analysis. *JAMA* **291** (16) : 1999-2006, 2004.
- 13) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al : Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **109** (2) : 87-92, 2001.
- 14) Suzuki T, Kwon J, Kim H, et al : Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* **23** (8) : 1309-1317, 2008.
- 15) Sato Y, et al : High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone* **23** (6) : 555-557, 1998.
- 16) Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al : 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* **74** (1) : 18-26, 2010.
- 17) Heaney RP : Vitamin D in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **3** : 1535-1541, 2008.
- 18) Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al : 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men : a prospective study. *Arch Intern Med* **168** (11) : 1174-1180, 2008.
- 19) Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al : The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* **96** (2) : 252-261, 2006.
- 20) Kuroda T, Shiraki M, Tanaka S, et al : Contributions of 25-hydroxyvitamin D, co-morbidities and bone mass to mortality in Japanese postmenopausal women. *Bone* **44** (1) : 168-172, 2009.



