

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
ホルモン受容機構異常に関する調査研究
分担研究報告書
ビタミンD欠乏・不足症の診断ガイドライン
研究分担者 岡崎 亮 帝京大学ちば総合医療センター 教授

研究要旨：ビタミンD欠乏・不足症が骨折および骨粗鬆症のリスクであることは国際的に確立されている。本邦においては、ビタミンD充足度の指標である血清25(OH)D濃度が保険収載されていないため、ビタミンD欠乏・不足症を規定する血清25(OH)D濃度のデータが十分集積されていない。本研究では、日本人女性4202名の血液サンプルが存在するJPOS研究での血清25(OH)D濃度測定を依頼し、骨折の有無が追跡できている1070名についてはその関連を解析した。また、高率に骨折を伴う慢性閉塞性肺疾患(COPD)男性43名について、血清25(OH)D濃度と骨の関連を解析した。その結果、日本人女性の63.4%が25(OH)D値20 ng/ml未満であり、20 ng/ml以上30 ng/ml未満を含めると93.5%がビタミンD非充足であることが明らかになった。また、5年間の椎体骨折発生は、25(OH)D値10 ng/ml未満14.6%、10～20 ng/ml 7.3%、20～30 ng/ml 4.3%、30 ng/ml以上0%であった。一方、COPD男性においても25(OH)D値20 ng/ml未満が41.8%存在し、血清25(OH)D濃度と大腿骨頸部骨密度との間に有意な正の相関関係が認められた。以上より、日本人においてもビタミンD欠乏・不足症は骨折・骨粗鬆症のリスクであり、血清25(OH)D値20 ng/ml未満をビタミンD欠乏、血清25(OH)D値20 ng/ml以上30 ng/ml未満をビタミンD不足と設定するのが妥当と考えられた。

A．研究目的

ビタミンD充足状態は、血清25(OH)D濃度により評価が可能である。ビタミンD非充足状態が、骨密度低下、骨石灰化障害、転倒リスクの増大を介して骨折リスクを亢進させることは国際的に認知されている。しかし、これらのリスク増大と関連する血清25(OH)D濃度に関しては、米国のInstitute of Medicineを代表とする20 ng/mlで充足とする派と、30 ng/mlは必要とする米国内分泌学会や国際骨粗鬆症財団を代表とする派の間で、国際的な論議が続いている。一方、本邦においては、血清25(OH)D濃度測定が保険収載されていないこともあり、ビタミンD充足状態と骨関連事象との関連について、十分な臨床的検討がなされていない。前身の研究班の臨床検討において、日本人

成人において骨密度低下と関連すると考えられる副甲状腺ホルモン上昇をきたさない血清25(OH)D濃度として、28 ng/mlを抽出した。一方、骨粗鬆症治療薬であるビスフォスフォネートに対する骨密度増加反応が低下する血清25(OH)D濃度としては、20 ng/mlが抽出された。しかし、日本人成人において、骨密度低下や骨折リスクの上昇と関連する血清25(OH)D濃度については、大規模な臨床検討がない。また、数百人規模の臨床検討において、血清25(OH)D濃度が低値であるにもかかわらずPTHが上昇しない群において、骨折リスクのさらなる上昇が認められるとの報告がある。

そこで、本研究では、数千人規模の骨折および骨密度、骨代謝マーカーなどのデータが存在する既存コホートにおいて、血清

25(OH)D 濃度を測定し、日本人における骨折リスク、骨密度低下と関連する血清 25(OH)D 濃度を規定することを第一の目標とする。さらに、血清 25(OH)D 濃度低値群において骨折リスク上昇および骨密度低下と関連する交絡因子の解析を目指す。これらの臨床検討の成績を踏まえ、日本人におけるビタミン D 不足・欠乏症のガイドライン策定を目標とする。

一方、骨代謝に直接関係しない多様な疾患とビタミン D 不足・欠乏症の関連が、国際的に数多く報告されているが、本邦における検討はほとんどない。われわれは、冠動脈疾患の評価のために冠動脈造影検査を受けた約 300 名のコホートを確立している。また、閉塞性呼吸器疾患 (COPD) のコホートを築きつつある (現在約 150 名)。心血管イベント、COPD の増悪のいずれも、ビタミン D 不足・欠乏症との関連が示唆されている。また、心血管疾患および COPD は、いずれも、骨折リスクの増大と関連することが、海外の研究では報告されている。そこで、一般人口におけるビタミン D 不足・欠乏症を規定する血清 25(OH)D 濃度を検討した後に、これらの疾患コホートにおいて、ビタミン D 不足・欠乏症と当該疾患関連イベントおよび骨関連イベントとの関連を検証することを視野に入れる。

B . 研究方法

1)JPOS(Japanese population-based osteoporosis study)研究コホート(主任研究者近畿大学 伊木雅之教授)において血清 25(OH)D 値の測定を依頼し、骨関連事象との関連を検討した。1996 年に血液サンプルを採取した 15-79 歳の日本人女性 4202 名の血清 25(OH)D 濃度を測定した。また、その

後 5 年間の椎体骨折発生の有無が明らかな閉経後女性 1070 名について、血清 25(OH)D 基礎値と骨折との関連を解析した。

2)COPD 関連骨粗鬆症におけるビタミン D 欠乏・不足の検討

椎体骨折・骨密度などが評価済みの COPD 男性 43 名において、血清 25(OH)D 値を測定し、骨代謝との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

研究 1 は、コホート研究として包括的に承認済み。

研究 2 のプロトコールは帝京大学ちば総合医療センター倫理委員会で承認された

C . 研究結果

1)JPOS 研究 1996 年に血液サンプルを採取した 15-79 歳の日本人女性 4202 名の 25(OH)D 値 10 ng/ml 未満 7.9%、10~20 ng/ml 55.5%、20~30 ng/ml 30.1%、30 ng/ml 以上 6.5%であった。年齢別には 20~40 歳の比較的若年層の 25(OH)D 値が低い傾向が見られた。全体として血清 PTH と 25(OH)D 値との間に負の相関関係が認められた。

骨折の有無が追跡された 1070 名の閉経後女性における 25(OH)D 値の分布は 10 ng/ml 未満 48 名、10~20 ng/ml 561 名、20~30 ng/ml 374 名、30 ng/ml 以上 86 名であった。それぞれの群における 5 年間の椎体骨折の新規発生は 14.6% (7 名)、7.3% (41 名)、4.3% (16 名)、0% (0 名)であった。

2) COPD 男性 43 名の平均血清 25(OH)D 値は、22.5 ng/ml とビタミン D 不足域であったが、20 ng/ml 未満のビタミン D 欠乏は 18 名で、必ずしもビタミン D 欠乏の頻度は高くなかった。血清 25(OH)D 値と大腿骨頸部骨密度とは正の相関関係を示した。血清 25(OH)D 値と PTH 値の間には関連を認めな

かった。

D. 考察

JPOS 研究における血清 25(OH)D 値の検討から、日本人においても血清 25(OH)D 20 ng/ml 未満のビタミン D 欠乏は確実な骨折のリスクであり、逆に 30 ng/ml 以上のビタミン D 充足では骨折が認められないことが明らかとなった。また、COPD における血清 25(OH)D 値の検討から、日本人 COPD においてもビタミン D 欠乏が、骨粗鬆症の増悪に寄与していることが示唆された。

E. 結論

日本人においても血清 25(OH)D 値 20 ng/ml は骨折の確実なリスクであること、逆に 30 ng/ml 以上は骨折の防御因子であることが明らかとなった。日本人のビタミン D 欠乏・不足症のガイドラインとして、ビタミン D 欠乏は血清 25(OH)D 値 20 ng/ml 未満とし、血清 25(OH)D 値 20 ng/ml 以上 30 ng/ml 未満をビタミン D 不足とすることが妥当であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Tai N, Hirano J, Inoue D, Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese male subjects with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function J Bone Miner Metab : epub, 2014
- 2) 渡部玲子,岡崎亮. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)における骨代謝異常. Clinical Calcium 2014; 24:1651-1659.

- 3) 岡崎亮. ビタミン D と悪性腫瘍. Clinical Calcium 2014; 24:1193-1199.

- 4) 渡部玲子,岡崎亮. 骨と呼吸器疾患. 腎と骨代謝 2014; 27:165-168.

2. 学会発表

- 1) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Tai M, Hirano J, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Homma T, Inoue D, Okazaki R. Serum Levels of Growth Differentiation Factor (GDF)-15 Are Elevated, And Decreased after Introduction of Oxygen Therapy in Japanese Male Subjects with COPD-Associated Osteoporosis. ASBMR 36th Annual Meeting (Houston, Texas, USA 9/12-15, 2014)
- 2) 渡部玲子、田井宣之、井上大輔、岡崎亮 COPD 男性では Growth differentiation factor 15 (GDF15)が高値を示し、酸素療法導入により低下する。第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪. 2014 年 7 月 24-26 日
- 3) 岡崎亮 ビタミン D 不足・欠乏症ガイドラインに向けて 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪. 2014 年 7 月 24-26 日
- 4) 岡崎亮 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に伴う骨粗鬆症 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪. 2014 年 7 月 24-26 日
- 5) 田井宣之、渡部玲子、平野順子、井上大輔、岡崎亮 2 型糖尿病患者においてシタグリプチンまたはアログリプチンが骨代謝に及ぼす影響についての検討 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 大阪 2014 年 5 月 22-24 日
- 6) 渡部玲子、井上大輔、田井宣之、平野順子、田中健、会田啓介、萩谷政明、

本間敏明、横須賀恭子、山川久美、鎗田努、岡崎亮 COPD(慢性閉塞性肺疾患)男性には椎体骨折および骨密度低下が高頻度に合併し、呼吸機能の低下と関連する 第87回日本内分泌学会学術総会 福岡.2014年4月24-26日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

