

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不足・欠乏における骨折リスク上昇の予測因子の検討

研究分担者 杉本利嗣 島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授

山内美香 島根大学医学部内科学講座内科学第一 准教授

研究要旨： 25(OH)D 30ng/mL未満をビタミンD不足、25(OH)D 20ng/mL未満をビタミンD欠乏とする「ビタミンD不足・欠乏の判定基準」を策定した。しかし、ビタミンD不足・欠乏に該当する例は極めて多く、全て治療対象とすることは現実的ではない。そこで、ビタミンD不足で骨折リスクが高まっている例の抽出方法について検討を行った。低25(OH)Dかつ低腰椎骨密度群、低25(OH)Dかつ低sclerostin群で骨折の割合が高いことを明らかにした。このことからビタミンD不足例の中で骨折リスクが高まっている例の抽出には、25(OH)Dとともに骨密度、およびsclerostinの測定も候補指標のひとつとして有用であることを明らかにした。

A. 研究目的

ビタミンDは骨・ミネラル代謝調節に重要であり、ビタミンD欠乏はくる病・骨軟化症をきたす。よって骨・ミネラル代謝異常による難治性疾患の診断において、ビタミンDの欠乏の有無の評価は必須である。ビタミンDの充足状態を最も反映するのは25hydroxyvitamin D [25(OH)D]である。ビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症の診断およびその管理時において、25(OH)Dの測定が保険承認された。そして、25(OH)D 30ng/mL未満をビタミンD不足、25(OH)D 20ng/mL未満をビタミンD欠乏と判定するとの「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定し、関連学会の承認を得、公表した。判定基準は、国際基準との整合性をとったものとなっているが、日本人では大部分がビタミンD不足・欠乏に該当することが報告されており、我々も閉経後女性の約80%が該当することを報告している。このことから、ビタミンD不足・欠乏と判定された全ての例に治療介入を行うことは現実的

ではない。

25(OH)Dの低値は明らかな骨折リスク因子であることが示されている。ビタミンD不足の程度であっても骨に影響をおよぼし、骨脆弱性に関与する。このことから、ビタミンD不足でかつ骨折リスクが高まっている例に治療介入することが重要であると考えられる。そこで、ビタミンD不足で骨折リスクが高まっている例の抽出に有用な因子を明らかにする。また、ビタミンD不足・欠乏による骨脆弱化の機序の詳細は明らかとなっておらず、今回の検討はその解明の一端ともなりえると考えられる。

B. 研究方法

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性201名を対象とした。血液検査において25(OH)D (ng/mL)、Ca (mg/dL)、P (mg/dL)、Cr (mg/dL)、intact PTH (pg/mL)、骨吸収マーカーであるI型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX) (ng/mL)と、骨形成マーカーであるI型プロコラーゲンN-プロペ

プチド(P1NP) (ng/mL)、オステオカルシン(OC) (ng/mL)、sclerostin(ng/mL)を測定した。DXA法で腰椎骨密度(L-BMD)、および大腿骨頸部骨密度(FN-BMD)を測定し、椎体骨折の有無を判定した。非椎体骨折の有無は医師による聴取により確認した。非外傷性の椎体骨折および非椎体骨折のいずれかを有する者を脆弱性骨折有りと判定した。統計解析はSPSS-17.0を用い、いずれの場合も危険率5%未満をもって有意とした。

(倫理面への配慮)

検討したすべての患者から informed consent を取得しており、当施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

対象群の平均年齢は63.5 ± 7.5歳で、脆弱性骨折既往者数は71名であった。25(OH)D 平均値は16.0 ± 4.2ng/mL、20ng/mL未満が80.7%であった。

【25(OH)D値と各因子の単相関】

25(OH)Dは年齢と有意な負の相関を認めた($r=-0.242$, $p=0.001$)。また、25(OH)Dは血清Ca値と有意な正($r=0.163$, $p=0.025$)、PTHと有意な負相関を認めた($r=-0.231$, $p=0.001$)。さらに、L-BMD($r=0.213$, $p=0.003$)、およびFN-BMD($r=0.302$, $p<0.001$)と有意な正相関を認めた。また、25(OH)DはCTX($r=-0.215$, $p=0.003$)、P1NP($r=-0.167$, $p=0.022$)およびOC($r=-0.251$, $p<0.001$)と有意な負の相関を認めた。

一方、sclerostinとは相関を認めなかった($r=0.007$, $p=0.929$)。

【骨折の有無での各因子の比較】

脆弱性骨折の有無で、年齢(骨折有り群65.9 ± 7.0, 無し群62.0 ± 7.4, $p<0.001$)、25(OH)D(15.0 ± 3.5, 17.0 ± 4.7, $p=0.001$)、L-BMD(0.798 ± 0.145, 0.864 ± 0.143, $p=0.002$)、FN-BMD(0.599 ± 0.097, 0.634 ± 0.084, $p=0.009$)に有意差を認めた。骨代謝マーカーはいずれも骨折の有無で差を認めなかった。一方、sclerostinは骨折の有無で有意差を認めた(1.38 ± 0.40, 1.23 ± 0.37, $p=0.012$)。

【25(OH)DとBMDによる4群分けによる検討】

25(OH)D値とBMDをそれぞれ高値群と低値群の2群に分け、これらを掛け合わせた4群分けで検討を行った。25(OH)DとFN-BMDで分けた4群間では低25(OH)Dかつ低FN-BMD群は、高25(OH)Dかつ高FN-BMD群に比し有意に骨折の割合が高かった(21.0% vs 46.7%, $p=0.003$)。しかし、年齢で補正後は有意差を認めなかった。一方、25(OH)DとL-BMDで同様に4群分けを行い検討したところ、高25(OH)D高L-BMD群(24.6%)、高25(OH)D低L-BMD群(31.8%)、低25(OH)D高L-BMD群(31.8%)、低25(OH)D低L-BMD群(51.8%)といずれの群と比しても低25(OH)D低L-BMD群の骨折の割合が有意に高かった($p=0.003$, $p=0.045$, $p=0.045$)。そして低25(OH)D低L-BMD群であることは、年齢、BMIで補正後も有意に骨折の割合が高い結果であった[Odds比(95%CI): 2.56 (1.30-5.02), $p=0.006$]。

さらに、25(OH)Dとsclerostinで同様に4群分けを行い検討したところ、高25(OH)D高sclerostin群(29.2%)、高25(OH)D低sclerostin群(24.4%)に比し、低25(OH)D高sclerostin群(50.0%)は有意に骨折の割合が高かった($p=0.037$,

p=0.011)。そして低 25(OH)D 高 sclerostin 群であることは、年齢、BMI、BMD で補正後も有意に骨折の割合が高い結果であった [Odds 比 (95%CI): 2.49 (1.22-5.08), p=0.013]。

D. 考察

ビタミン D 不足・欠乏に該当する例は極めて多く、全て治療対象とするわけにはいかない。ビタミン D 不足例の中でも骨折リスクが高まっている例は治療の対象となるため、その対象例を効率よく抽出できる方法の解明が临床上極めて重要である。

25(OH)D と BMD の相関については正相関を有するとの報告が多いが、相関を認めない報告もあり、一定した見解は得られていない。ビタミン D 不足・欠乏における骨の脆弱化の一部は BMD の低下で説明されるが、それ以外にも転倒リスクの上昇等の関与が考えられている。実際我々はこれまで、25(OH)D 低値は BMD とは独立した骨折リスクであることを報告した (Yamauchi et al. *Calcif Tissue Int.* 2011)。しかし、今回の検討では 25(OH)D が低値でかつ L-BMD が低値な群は骨折リスクが高いことを明らかにした。低 L-BMD は若年成人平均 (YAM) の 80%程度で骨粗鬆症に至らない骨量減少の程度であり、低 25(OH)D がある場合は骨量減少の程度であっても、骨折リスクが高いため治療介入の候補となりうることを明らかにした。

一方、骨細胞から産生される sclerostin は、Wnt- β -カテニンシグナルを阻害することで骨形成を抑制する。sclerostin 高値は骨折リスク因子であるとの報告がある。我々もこれまでに糖尿病患者において sclerostin 高値が BMD とは

独立した骨折リスク因子であることを報告した (Yamamoto M et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013)。本検討では、25(OH)D 低値でかつ sclerostin 高値群において骨折リスクが高いことを明らかにした。これは BMD とは独立しており、ビタミン D 不足・欠乏による骨脆弱化において、BMD 以外の因子として sclerostin 高値が関与することを明らかにした。これまで、BMD が骨粗鬆症域でなくても骨折をきたす原因の詳細は明らかとなっていないが、そこには 25(OH)D 低値や sclerostin 高値などが関わる可能性がある。

E. 結論

現状の成人 XLH 患者に対する治療法は必ずしも十分ではなく、骨変形や疼痛などの発症を予防する新たな治療法が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan - proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan

- Endocrine Society [Opinion].
Endocr J. 64(1):1-6, 2017
- 2) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. J Bone Miner Metab. 35(1):1-5, 2017
- 3) Tanaka K, Kanazawa I, Miyake H, Yano S, Amano C, Isikawa N, Maruyama R, Sugimoto T: Vitamin D-Mediated Hypercalcemia in Multicentric Castleman's Disease. J Bone Miner Metab 35:122-125, 2017
2. 学会発表
- 1) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and osteoporotic fracture risk in postmenopausal women with chronic kidney disease stage G2. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting. Atlanta, September 16-19, 2016
- 2) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationships between bone fragility caused by vitamin D deficiency and bone turnover markers, as well as sclerostin, in postmenopausal women. International Osteoporosis Foundation Regionals 6th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Singapore, November 4 - 6, 2016
- 3) 山内 美香、名和田 清子、山本 昌弘、杉本 利嗣: 骨細胞産生因子である sclerostin および FGF23 と骨脆弱性の関係. 第 2 回日本骨免疫学会学術集会. 沖縄、2016 年 7 月 7 日
- 4) 山内 美香、名和田 清子、山本 昌弘、杉本 利嗣: 閉経後女性におけるビタミン D 不足による骨脆弱性と骨代謝マーカーおよび sclerostin の関係. 第 18 回日本骨粗鬆症学会. 仙台、2016 年 10 月 6 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
特記事項なし