

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・不足症の判定指針

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。しかしながらわが国においては、ビタミンD充足度の指標である血清 25(OH)D 濃度測定が 2016 年 8 月まで保険収載されていなかったため、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かった。昨年度の本研究では、JPOS 研究における日本人女性 1,262 名のデータ解析から、25(OH)D濃度の基礎値が低いほど5年間の骨折率が高かったことは報告した。またPTH 4 分位でみても PTH 高値ほど骨折発生が多く、PTH 値と骨折の関連は、25(OH)D 基礎値 20 ng/ml 未満群においてはより顕著であった。本年度はこれらのデータをもとに策定中であったビタミンD不足・欠乏の判定指針を完成し、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不足として公表した(日本内分泌学会、日本骨代謝学会の英文機関誌である Endocrine Journal および Journal of Bone and Mineral Metabolism)。さらに続発性骨粗鬆症/骨代謝異常症の研究コホートにおいて 25(OH)D 濃度が 20 未満の臨床的意義を検討した。その結果、ビタミンD欠乏は日本人男性 COPD 患者において骨密度低下および貧血と関連していた。また、冠動脈カテーテル施行患者においてはベースラインのビタミンD欠乏は死亡率増加と関連することが示唆された。今回のビタミンD欠乏・不足判定指針の基準値の妥当性については、今後わが国においても実診療データを集積していく必要がある。

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、転倒リスクの増大など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、未だに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、臨床的検討の集積が十分でなく、コンセンサスの形成には至っていなかった。我々は、前身の研究班での検討において、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かったため、平成 26 年度の検討では 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、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。その結果、25(OH)D 基礎値 10 ng/ml 未満、10~20 ng/ml、20~30 ng/ml、30 ng/ml 以上の 4 群間で 5 年間の全骨折の新規発生率に群間差があり、日本人閉経後女性においても血清 25(OH)D が低値であるほど骨折リスクが高いこと、IOM の定義ではいずれもビタミン D 充足群となる血清 25(OH)D 基礎値 20~30 ng/ml と 30 ng/ml 以上の 2 群間に骨折リスクの差があることが明らかとなった。

平成 27 年度には、JPOS コホートにおいてさらに PTH 基礎値との関連を検討することを試みた。その過程において、データ欠落値などを再検討し、1262 人に関して、血清 25(OH)D および PTH 基礎値と 5 年間の骨折発生率の関連を検討することができた。その結果、25(OH)D 値の分布は 10 ng/ml 未満 60 名、10~20 ng/ml 648 名、20~30 ng/ml 440 名、30 ng/ml 以上 114 名であった。それぞれの群における 5 年間の全骨折の発生率は 16.7% (10 名)、9.3% (60 名)、6.1% (27 名)、2.6% (3 名) であった。1262 名を PTH 値で 4 分位にすると、

30 pg/ml 未満、30~37 pg/ml、37~47 pg/ml、48 pg/ml 以上に群別され (各群 315 名前後)、各群の骨折率は、それぞれ 5.8%、8.1%、6.8%、11.0% (Cochran-Armitage trend test:  $P = 0.018$  片側) と PTH が高値であるほど有意に骨折発生が多いことが明らかになった。さらに、25(OH)D 基礎値が 20 ng/ml 未満のビタミン D 欠乏群 708 名に限り、PTH 値と骨折発生の関連を解析すると、上記 4 群の骨折発生率は、それぞれ 7.6%、7.8%、9.4%、13.2% (Cochran-Armitage trend test:  $P = 0.027$  片側) であり、PTH が高値であるほど有意に骨折発生が多かった。

本年度の研究の主要な目的の一つはこれらのデータをもとにビタミン D 欠乏・不足の判定指針を完成、公表することである。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、本年度の研究では、これらの疾患コホートにおいて当研究班で策定したビタミン D 不足・欠乏症の判定指針の意義を検討した。将来的には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目指す。

## B. 研究方法

1) ビタミンD欠乏・不足の判定指針の案を日本内分泌学会および日本骨代謝学会で公表し、public commentを得た後に完成した。判定指針は両学会の英文機関誌であるEndocrine JournalおよびJournal of Bone and Mineral Metabolismに投稿した。

2) 2006年から2007年に帝京大学ちば総合医療センターで冠動脈造影検査を受けたCHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia And Bone Association) studyのコホートにおいて2014年12月から2015年4月にかけて実施した書状による調査への返答があった314名において、血清25(OH)D濃度をはじめとする各種骨ミネラル代謝関連指標と心脳血管イベントおよび生命予後の関連を解析した。

3) 帝京大学ちば総合医療センターおよび市原市鎗田病院に通院中のCOPD男性患者136名について椎体骨折、骨密度、各種血液・生化学パラメーターの関連を横断的に解析した。

### (倫理面への配慮)

研究2、3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済である。

## C. 研究結果

1) 25(OH)D濃度が20未満を欠乏、20以上30未満を不足、30以上を充足というビタミンD不足・欠乏の判定指針を策定した。この指針はEndocrine Journal、Journal of Bone and Mineral Metabolismにacceptされ、すでにWeb上で公開されている。また日本語版は日本内分泌学会雑誌2017年suppl (3月)に掲載された。

2) 対象者314名のうち血清25(OH)D値が20未満の欠乏者は191名、非欠乏(不足または充足)123名であった。ビタミンD欠乏群では非欠乏群に比して、腎機能・心機能が悪く、PTHおよび骨代謝マーカーが有意に高値であった。血清25(OH)D値の低値は総死亡率の増加と関連しており、性別、腎機能、年齢で補正後も有意な規定因子であった。血清PTH値は、心脳血管イベント、総死亡と関連しなかった。

3) 対象者136名は平均71.6歳で、79.4%に椎体の形態骨折が認められた。25(OH)Dを測定し得た50名において、20未満の欠乏者は36名、非欠乏は14名であった。25(OH)Dを連続変数として単相関解析を行うと、BMI、骨密度、呼吸機能などと有意な正相関を示したが、ビタミンD欠乏群と非欠乏群との間に有意差がみられたのはHb(ヘモグロビン)および大腿骨頸部骨密度のみであった。ビタミンD欠乏で貧血が多いとの成績はこれまでも報告があり、組織虚血とビタミンD代謝との関わりも示唆されるが、その機序は未だ不明である。

## D. 考察

JPOS研究を含めた国内データを総合的に考慮し、国際的な基準との整合性も踏まえて25(OH)D濃度が20未満を欠乏、20以上30未満を不足、30以上を充足とするビタミンD欠乏・不足の判定指針を策定した。この妥当性については国内のデータを蓄積して検証していく必要がある。

一方、CHIBA studyコホートでは、ビタミンD欠乏と死亡率増加との関連が示唆されたが、心機能などとも独立性は明確でなく、一般の日本人で検証していく必要がある。

る。日本人男性COPD患者においてもビタミンD欠乏が骨密度低下、貧血に関連することが示されたが、その意義についてもさらに検討を進めていく必要がある。将来的にはこのようなコホート研究成果をもとに、疾患特異的なビタミンDの意義と有効な cut-off 値を決定していくことが望ましい。

#### E. 結論

「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定し、学会誌および英文機関誌に公表した。ビタミンD欠乏の一般的あるいは疾患特異的意義と cut-off 値の妥当性については、今後さらに検討を進めていく必要がある。

#### 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 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.
- 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. Endocrin J 64 (1) : 1-6, 2017

- 3) Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks and treatment challenges (Review) . Int J COPD 11:637-648, 2016
- 4) Okazaki, R. Watanabe, R. Inoue, D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Review). J Bone Metab 23(3): 111-120, 2016
- 5) Daisuke Inoue, Ryoichi Muraoka, Ryo Okazaki, Yoshiki Nishizawa and Toshitsugu Sugimoto. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension and/or Dyslipidemia: A Post-hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. Calcif Tissue Int 98(2): 114-122, 2016.
- 6) ビタミンD欠乏・不足の判定指針 日本内分泌学会雑誌 93 suppl. March: p1-10, 2017
2. 学会発表
  - 1) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Okazaki

- R, Inoue D. Short-term smoking cessation improved bone formation in healthy male smokers. ECTS 2016 (Rome, Italy, May 14-17, 2016)
- 2) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (1CTP) is the strongest predictor of survival among bone turnover markers in a cohort of Japanese male patients undergoing coronary angiography: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study. ASBMR 2016 Annual Meeting (Atlanta, Georgia, USA 10/16-19/2016)
  - 3) Ryo Okazaki. Vitamin D in Asia-Pacific: A Japanese Overview. Symposium 5: Vitamin D in Asia Pacific 1. 第3回アジア太平洋骨代謝学会議 (APBMR, 大阪、7/20/16) .
  - 4) 田井 宣之、渡部 玲子、正木 宏明、天木 幹博、中村 文隆、平野 順子、岡崎 亮、井上 大輔. 冠動脈カテーテル検査施行患者において MMP 依存性骨吸収マーカーである 1CTP は生命予後予測因子となる。第 89 回日本内分泌学会学術総会 (4/21-23/2016、京都)
  - 5) 渡部玲子、田井宣之、正木 宏明、平野順子、岡崎亮、井上大輔 1 型糖尿病 (T1DM) では若年発症と骨密度低下が、長期罹病と Trabecular Bone Score (TBS) が関連する。第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 (5/19-5/21/2016、京都)
  - 6) 渡部玲子、田井宣之、井上大輔、岡崎亮長期喫煙男性において禁煙は骨形成を促進する。第 34 回日本骨代謝学会学術総会 (7/20-23/2016、大阪)
  - 7) 田井宣之、渡部玲子、岡崎亮、井上大輔冠動脈カテーテル患者において MMP 依存性骨吸収マーカーである 1CTP は生命予後予測因子となる。第 18 回日本骨粗鬆症学会 (10/6-8/2016、仙台)
  - 8) 古村健多、渡部玲子、田井宣之、平野順子、井上大輔、岡崎亮 保存的治療により改善を認めた成人低リン血症性骨軟化症. 第 26 回臨床内分泌 UPDATE (11/18-19/2016、さいたま市)
- 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