

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。わが国では、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、本邦における血清25(OH)D濃度と骨折を含む骨ミネラル関連事象の検討諸成績およびJPOS研究における日本人女性1,262名のデータ解析から、「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定し、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）。また、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、ビタミンD欠乏が日本人男性COPD患者において骨密度低下および貧血と関連すること、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。本年度は、ビタミンD欠乏と骨粗鬆症治療薬反応性について新たな検討をおこなった。本邦でのリセドロネート第III相試験に参加した骨粗鬆症患者のうち基礎値の血清25(OH)D濃度結果のある1,281名について、治療低反応との関係を解析した。その結果、リセドロネート治療にもかかわらず骨密度低下もしくは新規骨折発生で定義した治療低反応と血清25(OH)D濃度16 ng/ml未満のビタミンD欠乏が、骨代謝マーカー反応性とは独立に関連することが明らかになった。

A. 研究目的

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。わが国では、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、本邦における血清25(OH)D濃度と骨折を含む骨ミネラル関連事象の検討諸成績とJPOS研究における日本人女性1,262名

のデータ解析から、「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定し、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）。また、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、ビタミンD欠乏が日本人男性COPD患者において骨密度低下および

貧血と関連すること、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。

本年度は研究の目標をビタミンD欠乏・不足との関連性が報告されている骨粗鬆症治療薬反応性と血清 25(OH)D 濃度と関係を検討した。既に、日本人骨粗鬆症患者のビスホスホネートに対する骨密度増加反応が、アレンドロネートにおいて 25(OH)D 25 ng/ml 未満で有意に低値であること (Ishijima M, et al. Calcif Tissue Int 85:398-404, 2009) 、リセドロネートにおいては、21 ng/ml 未満で有意に少ないこと (Mawatari T, et al. Osteoporosis Int 28:1279-1286, 2017) が報告されている。今回は、治療低反応性を、治療後の骨密度低下と新規骨折発生で定義し、血清 25(OH)D 濃度を含む種々のパラメーターとの関連を検討した。

B. 研究方法

既に結果の詳細が公表されている2つのリセドロネート第3相試験 (Kishimoto H, et al. J Bone Miner Metab 24: 405-413, 2006; Hagino H, et al. Bone 59:44-52, 2013) に参加した日本人骨粗鬆症患者のうち、血清 25(OH)D 濃度の基礎値、骨代謝マーカーの基礎値およびリセドロネート開始6ヶ月後の値があり、かつ12ヶ月後の骨密度とその間の新規骨折の有無が明かな1,281名を対象とした。リセドロネート開始後12ヶ月間の新規骨折発生もしくは12ヶ月の骨密度低下を治療反応不十分と定義し、種々の基礎値および骨代謝マーカー反応性との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

原プロトコールは臨床第3相試験として包括的かつ個々の施設で承認済みであり、全ての参加者から文書による同意が取得されている。

C. 研究結果

1) 1,281名中、12ヶ月の腰椎骨密度が基礎値より低かったのは104名、また新規椎体骨折が15名に確認された (うち1名は椎体骨折+骨密度低下)。治療低反応全体118人中、骨折群と骨密度低下群の間には、骨折群で既存骨折が多かったことと、治療後の骨密度低下がなかったことを除けば両者間に有意差はなかった。したがって、後の解析は、治療低反応群全体として118名を解析した。

基礎値 25(OH)D は低反応群で 20.2 ± 7.3 ng/ml、正常反応群で 21.1 ± 6.5 ng/ml であり、低反応群で低かったが、有意差はなかった。しかし、全体の 25(OH)D 値の4分位最低群である 16ng/ml 未満は、低反応群で 32.2%、正常反応群では 20.5%と、低反応群で有意に多かった。また、低反応群では代謝マーカー基礎値が有意に低値で、骨密度の基礎値は高かった。これらと、リセドロネート低反応性との関連を多変量解析した結果、すべての因子が独立に関連していた。

さらに、治療開始6ヶ月後の代謝マーカーの低下との関連を検討した。その結果、治療低反応群では代謝マーカー低反応が有意に多かった。代謝マーカー低反応を含めて多変量解析を行った結果、基礎値の代謝マーカー低値との関連は消失したが 25(OH)D 16ng/ml 未満は独立因子として残った。

D. 考察

血清 25(OH)D 16 ng/ml 未満では、リセドロネート治療にもかかわらず骨密度低下もしくは新規骨折がおこる危険が高まることが明らかになった。骨密度増加反応の相対的低下は、Mawatari らによる今回の対象を含むリセドロネートの先行研究で、「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」によるビタミンD不足の範囲に入る血清 25(OH)D 濃度 21 ng/ml を閾として有意差があることが報告されている。今回の検討では、更に、薬物治療にもかかわらず骨密度低下もしくは新規骨折発生が比較的軽度のビタミンD欠乏である 25(OH)D 濃度 16 ng/ml 未満と関連することが明らかになった。

ビタミンD不足・欠乏がビスホスホネートをはじめとする骨粗鬆症治療薬に対する低反応と関連することは諸外国でも多数報告されている。その原因としては、ビタミンD不足・欠乏による続発性副甲状腺機能亢進症が、ビスホスホネートによる骨代謝回転抑制を損ねる可能性が考えられてきた。今回の検討においては副甲状腺ホルモンのデータがなく、詳細な検討は不可能であったが、治療開始6ヶ月後の骨代謝マーカー反応性とは独立にビタミンD欠乏が治療低反応と関連したことは、ビタミンD欠乏による石灰化障害など別の機序の関与が想定された。

E. 結論

血清 25(OH)D 16 ng/ml 未満のビタミンD欠乏は、日本人骨粗鬆症患者のリセドロネート低反応と関連した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Watanabe R, Tai N, Hirano N, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos Int* 29(3):615-623, 2018.
 - 2) Watanabe R, Shiraki M, Saito M, Okazaki R, Inoue D. Restrictive pulmonary dysfunction is associated with vertebral fractures and bone loss in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 29(3): 625-633, 2018.
 - 3) 渡部玲子, 岡崎亮. 糖代謝異常におけるビタミンD欠乏の関与. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 45(1):28-32, 2017
 - 4) 岡崎亮. ビタミンD不足・欠乏. *Clinical Calcium* 27(11):1601-1608, 2017
 - 5) 岡崎亮. 代謝 ビタミンD不足・欠乏の診断 血清 25(OH)D 測定の意義. *医学のあゆみ* 263(13):1088-1092, 2017
 - 6) 岡崎亮. 25 水酸化ビタミンD 測定の意義. *Modern Media* 63(3):47-50, 2017
 - 7) 岡崎亮. ビタミンD作用不全の運動器障害. *整形・災害外科* 60(13):1593-1597, 2017
 - 8) 渡部玲子, 田井宣之, 平野順子, 井

上大輔, 岡崎亮. 糖尿病コントロールと骨密度および骨質との関連についての横断的・縦断的観察研究. 日本骨粗鬆症学会雑誌 3(3):313-314, 2017

2. 学会発表

- 1) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Obesity contributes to low trabecular bone score (TBS) in type 2 diabetes. 5th Meeting of the Asian Federation of Osteoporosis Societies (AFOS). (Kuala Lumpur, Malaysia, 10/6-8/2017)
 - 2) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. ASBMR 2017 Annual Meeting (Denver, Colorado, USA 9/8-11/2017)
 - 3) 間宮悠、田井宣之、渡部玲子、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮. チロシンキナーゼ阻害薬による薬剤性副甲状腺機能亢進症の1例. 第27回臨床内分泌 UPDATE (11/24-25, 2017、神戸)
 - 4) 岡崎亮. 内分泌診療における血中 25 (OH) D 測定の意義. 第27回臨床内分泌 UPDATE (11/24-25, 2017、神戸)
 - 5) 岡崎亮. 骨粗鬆症診療における血中 25 (OH) D 測定の意義. 第19回日本骨粗鬆症学会 (10/20-22, 2017、大阪)
 - 6) 岡崎亮. シンポジウム5 骨粗鬆症の薬物療法 Update 活性型ビタミンD. 第19回日本骨粗鬆症学会 (10/20-22, 2017、大阪)
 - 7) 岡崎亮. 学会合同シンポジウム7 ビタミンD 欠乏に関するコンセンサスと残された課題. 骨ミネラル代謝異常症以外の病態におけるビタミンD欠乏の意義. 第35回日本骨代謝学会学術総会 (7/27-29, 2017、福岡)
 - 8) 渡部玲子、田井宣之、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮. 2型糖尿病男性における骨代謝異常の横断的検討. 第35回日本骨代謝学会学術総会 (7/27-29, 2017、福岡)
 - 9) 岡崎亮. シンポジウム2 ジェネリストにも分かりやすい骨粗鬆症の基礎知識 骨粗鬆症の診断と治療薬の選択. 第30回日本臨床整形外科学会学術集会 (7/16-17, 2017、東京)
 - 10) 岡崎亮. シンポジウム7「生活習慣病に伴う骨粗鬆症の病態」COPD の骨粗鬆症. 第37回日本骨形態計測学会 (6/22-24, 2017、大阪)
 - 11) 岡崎亮. シンポジウム6 “生活習慣病の合併症「続発性骨粗鬆症」を改めて考える、呼吸器疾患による酸化ストレスと骨粗鬆症. 第17回日本抗加齢医学会総会 (6/2-4, 2017、東京)
 - 12) 渡部玲子、田井宣之、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮. 長期喫煙男性において短期禁煙はスクレロスチン低下およびPTHの上昇をもたらし、骨形成を回復させる. 第90回日本内分泌学会学術総会 (4/20-22/2017、京都)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
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