

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

分担総合研究報告書

ビタミンD不足・欠乏における骨折リスク上昇に関与する因子の検討

および、潜在性副甲状腺機能異常における骨代謝および運動機能についての検討

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。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とともに骨形成マーカー、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。一方、潜在性副甲状腺機能低下では、骨代謝マーカー、骨密度、骨折リスク、運動機能検査のいずれにも差を認めなかったことから、治療介入を要さないことを明らかにした。これらの結果は、今後予定している低Ca血症、副甲状腺機能低下症、くる病・骨軟化症の治療指針、診療ガイドラインの策定の一助となる。

A. 研究目的

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の充足状態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 25hydroxyvitamin D [25(OH)D]による「ビタミンD不足・欠乏の判定基準」の策定が必要であり、これを目指す。また、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、治療指針の策定に向け、治療すべき対象の抽出方法について明らかにする。また、副甲状腺機能低下症やビタミンD欠乏などを含めた低Ca血症の診断基準の改訂、および診療ガイドラインの策定に向け、潜在性副甲状腺機能異常の病態について検討する。これにより潜在性副甲状腺機能低下を治療対象とする必要があるか否かを明らかに

する。

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、大腿骨頸部骨密度を測定し、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。運動機能検査として、握

力(kg)、最大一步幅(身長補正:%)、30秒あたりの椅子立ち上がり回数(回/30秒)を測定した。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と骨代謝マーカーによる4群分けによる検討】

25(OH)D値とCTX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CTXで分けた4群間では骨折の割合に差を認めなかった。一方、25(OH)DとP1NPで同様に4群分けを行い検討したところ、高25(OH)Dかつ高P1NP群に比し、低25(OH)D低P1NP群は有意に骨折の割合が高かった(26.1% vs 48.9%, p=0.031)。さらに25(OH)DとOCによる検討においても、高25(OH)D高OC群に比し、低25(OH)D低OC群は有意に骨折の割合が高かった(30.4% vs 50.9%, p=0.044)。さらに、高25(OH)D低OC群と比しても、低25(OH)D低OC群は有意に骨折の割合が高かった(25.5% vs 50.9%, p=0.010)。

【25(OH)DとBMDによる4群分けによる検討】

25(OH)D値とBMDによる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]。

【25(OH)Dとsclerostinによる4群分けによる検討】

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]。

【Ca値とPTH値による4群分けによる検討】

Ca値とPTH値を高値群と低値群に分け、これらを掛け合わせた4群分けで検討を行った。P1NPおよびCTXは、高Ca高PTH群で高値を示し、他の3群のいずれと比較しても有意であった。L-BMDには差を認めなかったが、FN-BMD(g/cm²)は、高Ca低

PTH 群 0.640 ± 0.096 、高 Ca 高 PTH 群 0.598 ± 0.081 と高 Ca 高 PTH 群で有意に低値を示した。椎体、非椎体、全脆弱性骨折の割合はいずれの群にも差を認めなかった。

運動機能検査については、最大一歩幅、椅子立ち上がり検査が高 Ca 高 PTH 群で有意に低値を示した。一方、低 Ca 低 PTH 群は骨密度、骨代謝マーカー、骨折リスク、および運動機能に影響をおよぼさなかった。

【ビタミン D 不足・欠乏の判定基準の策定】

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・欠乏の判定基準」を策定し、関連学会の承認を得、公表した。

D. 考察

「ビタミン D 不足・欠乏の判定基準」を策定したが、わが国ではビタミン D 欠乏である 25(OH)D 20ng/mL 未満に該当する例は極めて多いとされ、我々の結果でも 80% が該当した。このことから、全てを治療対象とするわけにはいかず、治療対象の抽出方法が問題となる。そこで、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について検討した。今回の検討結果から、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 とともに骨形成マーカー、骨密度、および sclerostin の測定も候補指標のひとつとしてあげられることを明らかにした。

また、PTH 不足性副甲状腺機能低下症では、白内障や心血管疾患、腎機能障害、感

染症、骨折のリスクが高く、筋力や運動機能が低下していることが報告されている。明らかな低 Ca 血症を示す副甲状腺機能低下症に対し、治療を行うことは必須であるが、潜在性副甲状腺機能低下に対しての治療の必要性については明らかとなっていない。今回の検討結果から、現時点では潜在性副甲状腺機能低下は治療対象とする必要はないと考えられた。

今回の結果は今後予定している、くる病・骨軟化症、低 Ca 血症および副甲状腺機能低下症の治療指針の策定の一助となる。

E. 結論

「ビタミン D 不足・欠乏の判定基準」を策定した。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 とともに骨形成マーカー、骨密度、および sclerostin の測定も有用であることをあきらかにした。また、低 Ca 血症、副甲状腺機能低下症の治療指針策定にあたり、潜在性副甲状腺機能低下は治療介入を要さないことを明らかにした。

F. 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
 - 4) 山内美香：原発性副甲状腺機能亢進症と骨代謝異常、整形・災害外科 60(13): 1571-1577. 2017
 - 5) 山内美香、杉本利嗣：ビタミンDと代謝性疾患、*Clinical Calcium* 27(11): 1561-1569. 2017
 - 6) 宗圓聰、酒井昭典、杉本利嗣、三浦雅一：ビタミンD欠乏性骨軟化症の病態、症状、および血清25(OH)ビタミンD測定の意義と測定タイミング、*Clinical Calcium* 27(10): 1464-1474. 2017
 - 7) 野津雅和、山内美香、杉本利嗣：尿路結石＋高Ca血症、*総合診療* 27(8): 1065-1067. 2017
 - 8) 山内美香、杉本利嗣：副甲状腺機能低下症の診断と治療、*新薬と臨床* 66(7): 953-957. 2017
 - 9) 山内美香、杉本利嗣：原発性副甲状腺機能亢進症の病因と病態、*Clinical Calcium* 27(4): 507-514. 2017
 - 10) 山内美香：副甲状腺ホルモン(PTH)、ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、26-7、メディカルビュー社、東京、2017
 - 11) 山内美香：原発性副甲状腺機能亢進症ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、91-3、メディカルビュー社、東京、2017
 - 12) 杉本利嗣：原発性副甲状腺機能亢進症内科学第11版、矢崎義雄総編集 1599-1601、朝倉書店、東京、2017
 - 13) 杉本利嗣：二次性副甲状腺機能亢進症内科学第11版、矢崎義雄総編集 1601-1604、朝倉書店、東京、2017
 - 14) 山内美香、杉本利嗣：くる病・骨軟化症、内科学第11版、矢崎義雄総編集 1836-1839、朝倉書店、東京、2017
 - 15) 竹野歩、金沢一平、杉本利嗣、仁科雅良：活性型ビタミンD製剤過剰投与による高Ca血症を認めた1例、*救急医学*、39(9)：1131-1135、2015
2. 学会発表
 - 1) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T.: Role of bone mineral density and trabecular bone score in the identification of bone fragility in postmenopausal women with vitamin D deficiency/insufficiency. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting. Denver, September 8-11, 2017
 - 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) 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
 - 4) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Investigation of the Association Between Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Osteoporotic Fracture in Postmenopausal Women. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Milan, Italy, March 27, 2015
 - 5) 杉本利嗣：シンポジウム テリパラチド、第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20～22 日
 - 6) 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・欠乏による骨脆弱性と骨密度および trabecular bone score の関係。第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20～22 日
 - 7) 山内美香：ビタミン D 不足・欠乏 Update、第 60 回日本甲状腺学会学術集会（別府）2017 年 10 月 6 日
 - 8) 山内美香：シンポジウム：ビタミン D 欠乏に関するコンセンサスと残された課題；ビタミン D 欠乏からみた骨代謝異常の病態、第 35 回日本骨代謝学術集会（福岡）2017 年 7 月 28 日
 - 9) 山本昌弘、守田美和、山内美香、杉本利嗣：2 型糖尿病患者では 25 水酸化ビタミン D 非充足状態に対する副甲状腺・カルシウム代謝障害が存在する。第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、2017 年 5 月 18～20 日
 - 10) 山内美香：教育講演 15 副甲状腺・骨代謝；FGF23 とリン代謝、第 90 回日本内分泌学会学術集会（京都）2017 年 4 月 22 日
 - 11) 山内美香：シンポジウム 5：カルシウム・骨代謝調節因子（の今昔）；骨細胞産生因子である sclerostin と骨代謝、第 90 回日本内分泌学会学術集会（京都）2017 年 4 月 20 日
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 山内美香：Update 3 副甲状腺・骨代謝 ビタミン D と骨ミネラル代謝

Update、第 25 回臨床内分泌代謝
Update、東京、2015 年 11 月 27 日

- 15) 山内 美香, 名和田 清子, 田中賢一
郎, 小川典子, 山本昌弘, 杉本 利
嗣: 閉経後女性における Fibroblast
Growth Factor23 (FGF23) と骨粗鬆症
性骨折の関係についての検討、第 17
回日本骨粗鬆症学会、広島、2015 年 9
月 18 日
- 16) 山内 美香, 山本 昌弘, 野津 雅和,
名和田 清子, 杉本 利嗣: 閉経後健常
女性における Ca・P 代謝と可溶性 α
-Klotho の関係の検討、第 88 回日本
内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4
月 23 日

G. 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