

〈特集〉

代謝性骨疾患における25-ヒドロキシビタミンD検査の意義

片野 信司

Significance of 25-hydroxy vitamin D measurement for metabolic bone diseases

Shinji Katano

Summary Vitamin D (25-hydroxy vitamin D, or 25 (OH)D) is a nutrient element supplied through oral ingestions or being synthesized in skin tissue exposed to ultraviolet radiation, and it is essential in modulating physiological calcium in skeletal tissue and mineral metabolism. The current guideline of vitamin D deficiency test, which has been formulated in 2016, uses 25(OH) D level in the bloodstream as the marker, and it has been approved for the health insurance coverage in osteoporosis examinations since September 2018. It has been demonstrated that vitamin D deficiency involves with increased risk of bone fracture as well as reduction in the response to bone resorption inhibitors, strongly suggesting the importance of clinical testing to monitor the Vitamin D status. Osteoporosis could significantly hinder the quality of life for elderly people, while it has been shown that the majority of Japanese women are in some extent of possible Vitamin D deficiency. Given the accelerating trend of aging society in Japan, we expect that vitamin D tests will be implemented in bone density exams as well as normal health checkups under a supervision by the healthcare authority, thereby protecting elderly people from the risk of osteoporosis or long-term damages resulting from bone fracture.

Key words: ECLIA, Metabolic Bone Diseases, Osteoporosis, 25-Hydroxy Vitamin D

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社
シニアアドバイザー
〒108-0075 東京都港区港南1-2-70
品川シーズンテラス
TEL: 03-6634-1036
FAX: 03-5479-0537
E-mail: shinji.katano@contractors.roche.com

Senior Advisor Roche Diagnostics K.K.
Shinagawa Season Terrace, 1-2-70, Konan, Minato-ku,
Tokyo, 108-0075 Japan
TEL: +81-3-6634-1036
FAX: +81-3-5479-0537
E-mail: shinji.katano@contractors.roche.com

I. はじめに

ビタミンDは脂溶性ビタミンの1つで、食事による経口摂取と紫外線照射による皮膚での合成の2つの経路によって体内に取り込まれ、カルシウムを主とした体内の骨・ミネラル代謝に関連する栄養素である。ビタミンDには植物由来のビタミンD₂、動物由来のビタミンD₃の2種が存在するが、体内における役割は同等であることからいずれも区別をつけずにビタミンDと呼ばれている。

体内に取り込まれたビタミンDはすぐに肝臓に運ばれ、25位が水酸化された25-ヒドロキシビタミンD（以下、25(OH)D）に代謝され、ビタミンD結合蛋白（VDBP）と結合した形で血中を循環しながら貯蔵される。そして、生理作用が必要になると腎臓において25(OH)DがPTHの刺激を受けて生理活性のある1,25(OH)₂Dへ代謝される。1,25(OH)₂Dは、標的臓器である骨や小腸などに作用することでカルシウムを主とした体内のミネラル代謝調節を行っている¹⁾ (Fig. 1)。このようにビタミンDは血中にいくつかの形で存在しているが、充足度の評価を行う際には、より安定な血中25(OH)Dを測定することが推奨されている²⁾。

体内のビタミンDが低下して不足または欠乏状態になると、骨粗鬆症やくる病、骨軟化症などの合併症が起こることで骨折リスクが上昇す

ることが報告されている³⁾。さらに、骨粗鬆症の治療においては、体内のビタミンD値が不足または欠乏している患者では、骨吸収抑制薬に対して反応性が不良になることが報告されている²⁾。本稿ではこれらビタミンD不足に伴う疾患の治療および発症予防の観点から、血中25(OH)D検査の意義について概説する。

II. 代謝性骨疾患とビタミンD

代謝性骨疾患とは骨粗鬆症、くる病、骨軟化症などビタミンD不足などにより骨折リスクが増大する疾患の総称として用いられている。ビタミンD不足／欠乏などにより骨折リスクが上昇する機序をFig. 2に示す⁴⁾。ビタミンDが不足するとまず起こるのは、腸管でのカルシウムおよびリンの吸収低下であり、骨の材料となるこれらの吸収低下により骨の石灰化障害が起き、くる病・骨軟化症の発症リスクが上昇する。さらに、カルシウムとリンの吸収低下により血中濃度が下がると、それを元に戻すために副甲状腺ホルモン：PTHの分泌が亢進する。PTHには骨吸収（骨からCaやPを血中に移動させる）を促進させる作用があるため、PTH産生亢進に伴って骨吸収が促進され、骨粗鬆症の発症リスクが上昇すると考えられている。

これらの疾患は、いずれも骨石灰化障害や骨の脆弱化を引き起こすことで、骨折リスクが上

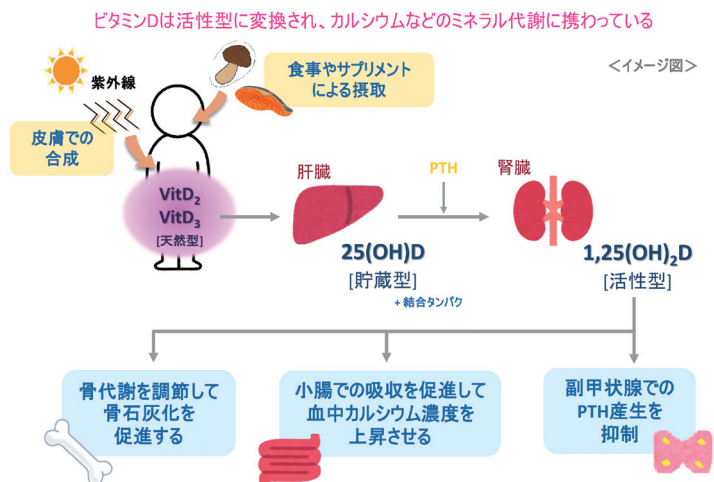


Fig. 1 体内でのビタミンDの代謝と作用（文献1より引用）

代謝性骨疾患の原因の一つはビタミンDの非充足

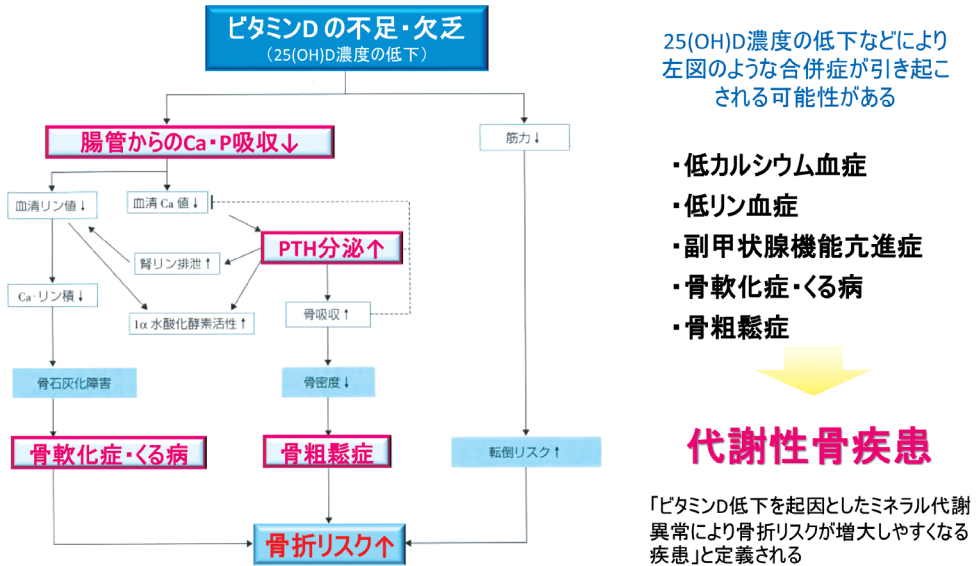


Fig. 2 ビタミンD不足/欠乏に伴う骨折リスク上昇の機序 (文献3より引用)

昇することから、代謝性骨疾患とは「ビタミンD低下を起因としたミネラル代謝異常により骨折リスクが増大しやすくなる疾患」と定義されている³⁾。

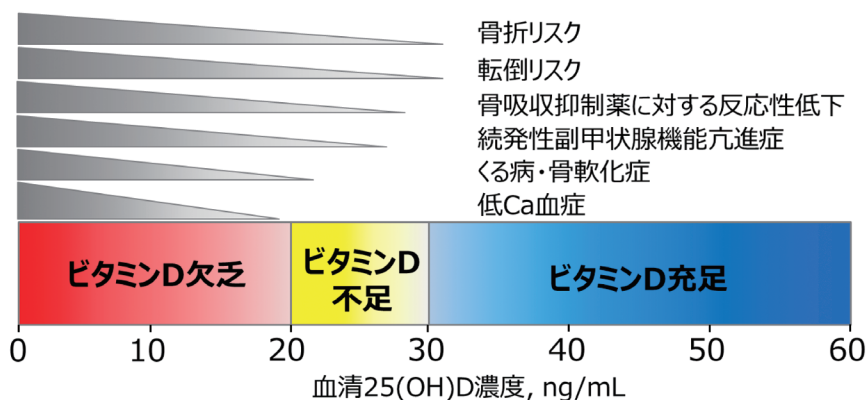
Ⅲ. ビタミンD不足・欠乏の判定指針

本邦においてはビタミンDの評価の基準として、2017年に厚生労働省、日本内分泌学会および日本骨代謝学会合同により策定された判定指針²⁾をFig. 3に示す。この判定指針において、ビタミンDの不足・充足を決める基準は25(OH)Dの測定値で設定されており、血中25(OH)Dの値を測定し、30 ng/mL以上であればビタミンDが充足していると判定、逆に30 ng/mL未満であればビタミンDが不足、さらに20 ng/mL未満であればビタミンDが欠乏していると判定される。また、この判定指針にはビタミンDが不足すればするほど骨折リスクや転倒リスクが上昇することが示されており、さらにビタミンDが足りないと、骨吸収抑制薬での治療反応性が悪くなることも記載されている。これらを防ぐためにも、ビタミンD検査を実施し、充足度を把握することは今後重要になってくると考えられる⁹⁾。

Ⅳ. 骨粗鬆症とビタミンD

本邦においては、2016年にCLIA法による25(OH)D検査が、ビタミンD欠乏性くる病・ビタミンD欠乏性骨軟化症の診断時、またはこれらの疾患の治療中に測定した場合に保険適応にて算定(400点)できるようになり、翌年の2017年にCLEIA法による25(OH)D検査もCLIA法に準じて適応となったが、骨粗鬆症に対しては適応外であった。その後、2018年9月よりECLIA法による25(OH)D検査が原発性骨粗鬆症を対象に保険適応となった(保険点数:117点)。使用目的は、血清または血漿中の25(OH)D濃度の測定であり、従来のくる病や骨軟化症におけるビタミンD欠乏の判定に用いる場合と同じであるが、留意事項として、「本検査は、原発性骨粗鬆症の患者に対して、ECLIA法により測定した場合にのみ算定できる*。ただし、骨粗鬆症の薬剤治療方針の選択時に1回に限り算定する」とあり、モニタリングには使用できない点、および病名によって検査方法と保険点数を選択する必要があることに十分注意する必要がある。(*2019年7月よりCLIA法およびCLEIA法にも適応が拡大)

2016年厚労省・日本骨代謝学会・日本内分泌学会合同で策定された判定基準
【血清25(OH)D濃度とビタミンD充足度および骨・ミネラル関連事象の関係(概念図)】



血清25(OH)D濃度の低下に伴い、骨・ミネラル関連事象のリスクは高くなる。
 事象ごとに血清25(OH)D濃度の閾値が異なることに留意すべきである。

Fig. 3 ビタミンD不足・欠乏の判定指針 (文献2より引用)

1. 骨粗鬆症

骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されており、代謝性骨疾患の中で最も罹患率の高い疾患である。骨粗鬆症患者は男女比で3倍以上女性に多く国内に約1,280万人と推計されているが、人口の高齢化によって今後さらに増えると予測されている。一方で骨粗鬆症は自覚症状に乏しいいわゆるサイレント・ディジーズであるため、実際に骨粗鬆症と診断されて治療を受けている受療患者数は約215万人(推計)しかないことが報告されている⁶⁾。

2. 骨粗鬆症の診断と治療

骨粗鬆症が疑われる患者の診断および治療に関する詳細については本稿では割愛するが、問診や各種検査を行い続発性骨粗鬆症の鑑別を行った上でX線画像と骨密度検査の結果をもとに診断が行われる。治療に関しても同様に、ビスフォスフォネートに代表される骨吸収抑制薬やPTH製剤である骨形成促進薬による治療は、有意に骨折および死亡のリスクを低下させることが報告されており、検診にて早期に診断を行い、適切な治療を受けることを推進していくことの意義は大きいと思われる。

3. 骨粗鬆症治療におけるビタミンDの意義

前述の本邦における「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」の中で、ビタミンDが足りないと、骨吸収抑制薬での治療反応性が悪くなることが記載されているが、その根拠となるデータをFig. 4に示す⁷⁾。

骨吸収抑制薬であるビスフォスフォネート製剤にて治療中の骨粗鬆症患者1,515人を対象として、血中25(OH)D濃度と治療による骨密度の変化に関する関係を部位別に算出したところ、ビタミンD不足群では充足群に比べ有意に骨密度の変化量(改善量)が低く、特に大腿骨頸部においては、ビスフォスフォネート治療中にもかかわらずビタミンD不足群では、むしろ骨密度が低下した結果であった。すなわち、ビタミンDが充足していない状態で骨吸収抑制薬を投与しても、期待される効果が十分に得られないことを示すものと考えられる。

V. 健診におけるビタミンD

1. 骨粗鬆症とQOL

骨粗鬆症は高齢者のQOL(生活の質)を低下させる大きな要因の一つであり、背骨の圧迫骨折で背中が曲がると、腰痛、神経障害、食欲

ビタミンD不足により薬物治療効果は有意に低下

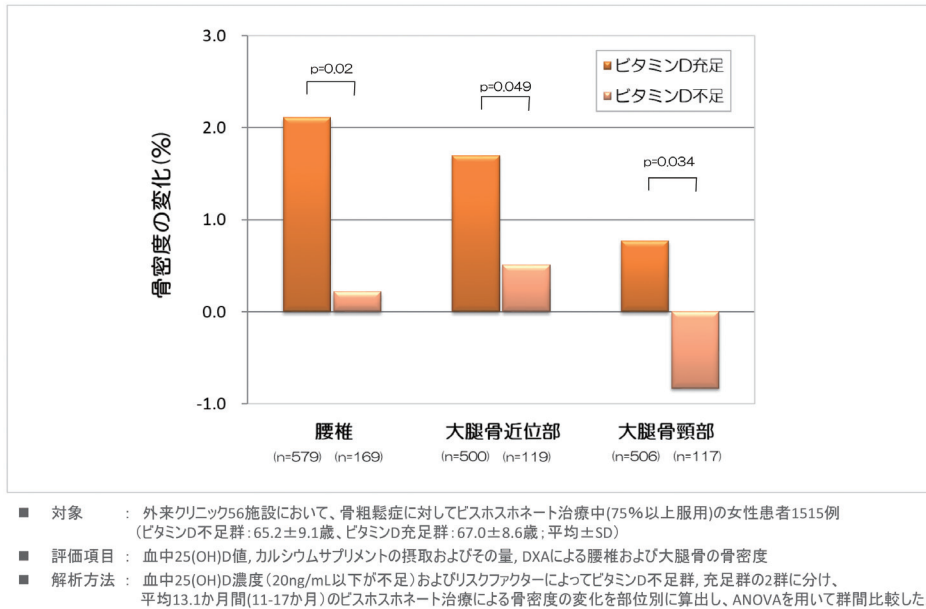


Fig. 4 骨粗鬆症の治療（ビスホスホネート）とビタミンD濃度（文献7より引用）

不振、呼吸機能の低下などを引き起こし、さらに骨折を起こすと寝たきりになることが少なくないことが報告されている⁸⁾ (Fig. 5)。

また、骨粗鬆症検診率と要介護の関係を調査した論文⁹⁾によると、平成17年度の骨粗鬆症検診の受診者は約27万人で、都道府県別の受診率を見てみると、0.4%から14.3%とかなり地域差があることが明らかになっており、骨粗鬆症検診の受診率が高い都道府県ほど要介護の割合が低いという傾向が示されている。

つまり、骨粗鬆症検診は骨粗鬆症や骨折の予防の一助になっており、要介護を予防する一定の効果が期待されることから、今後のさらなる高齢化に伴う要介護対策という観点からも、骨粗鬆症検診を進める意義は高いと考えられる。

2. 日本女性のビタミンD充足度の現状と将来の骨折リスク

ビタミンDの不足・欠乏が将来の骨折リスクを増加させることは多数報告されているが、中でも日本の7地域の15-79歳の女性4,550人を対象に行われたJPOS (Japanese Population-based Osteoporosis) コホート研究¹⁰⁾の結果をFig. 6に示す。本研究では、ベースライン調査時におけ

る血中25(OH)D濃度によって4群に分け (<10、10-20、20-30、30 ≤ ng/mL)、15年間の骨折発生について追跡調査を行っており、血中25(OH)D濃度が低い群ほど、累積骨折発生率が高いことが示されている。すなわち現在のビタミンD濃度の不足は将来の骨折リスクを上昇させることから、ビタミンD不足・欠乏は骨折発症の危険因子であり、ビタミンDの充足度を把握し適切な対応を行うことは今後重要になっていくものと考えられる。実際に本研究のサブ解析において日本人女性におけるビタミンD濃度分布も調査されており、全体の結果では、日本人の成人女性の6%しかビタミンDが充足しておらず、残りの9割強はビタミンD不足・欠乏状態であることが示された¹⁰⁾ (Fig. 7)。

さらに年代別に見ていくと、年長者ほど充足群の割合が多く、逆に若年者で欠乏群の割合は多いことがわかり、この結果は若年者における偏食や過度なUV (紫外線) カットが要因になっているのではないかと考えられる。

いずれにせよ日本女性においては、どの年代においてもビタミンD不足が多いことに変わりはなく、骨・ミネラル代謝を踏まえて考えると、今後は改善に向けた介入や指導の必要性が示唆

骨粗鬆症は健康寿命を短くする一因になっている
 <要介護が必要となった主な原因の構成割合>

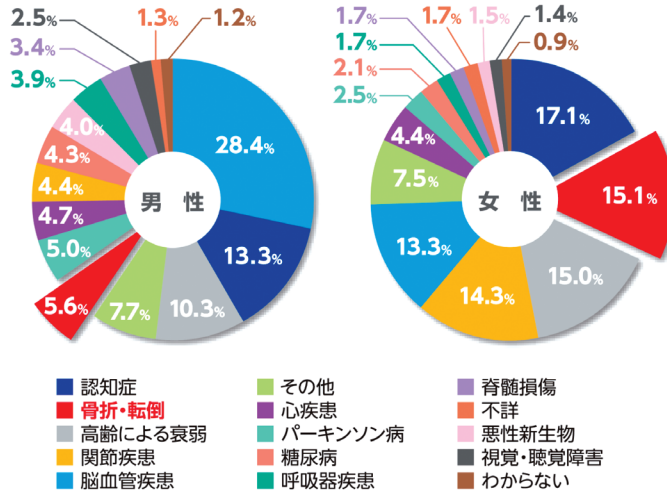


Fig. 5 骨折が介護に発展する可能性 (文献8より引用)

<JPOSコホート研究, サブグループ解析>

【対象】日本の7地域の15-79歳の女性4,550人を対象に行われたJPOSコホート研究の参加者のうち、50歳以上で、43歳以下では閉経していない、または骨、骨格筋に影響を与える疾患に罹患しておらず、15年以上のフォローアップが可能であった1,211例(64 ± 8.2歳; 平均 ± S.D.)

【方法】ベースライン調査時における血清25(OH)D濃度によって4群に分け(< 10、10-20、20-30、30 ≤ ng/mL)、15年間の骨折発生について追跡調査を行った。
 ベースライン調査時における血清25(OH)D濃度別に Kaplan-Meier 曲線を作成した。

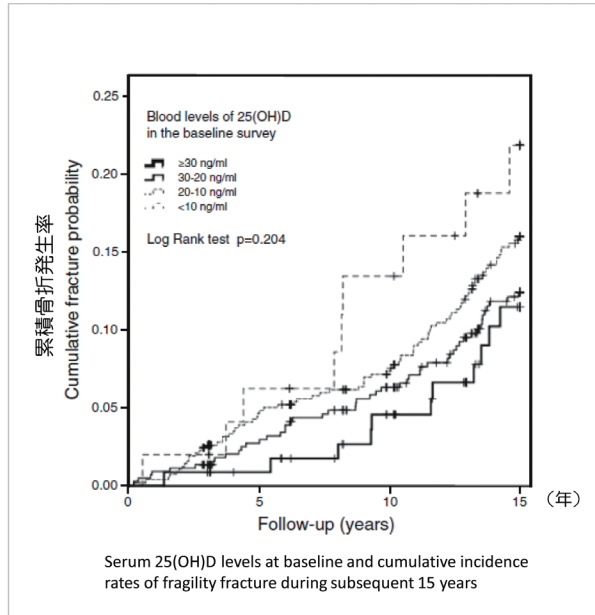


Fig. 6 ビタミンD濃度と将来の骨折リスク (文献10より引用)

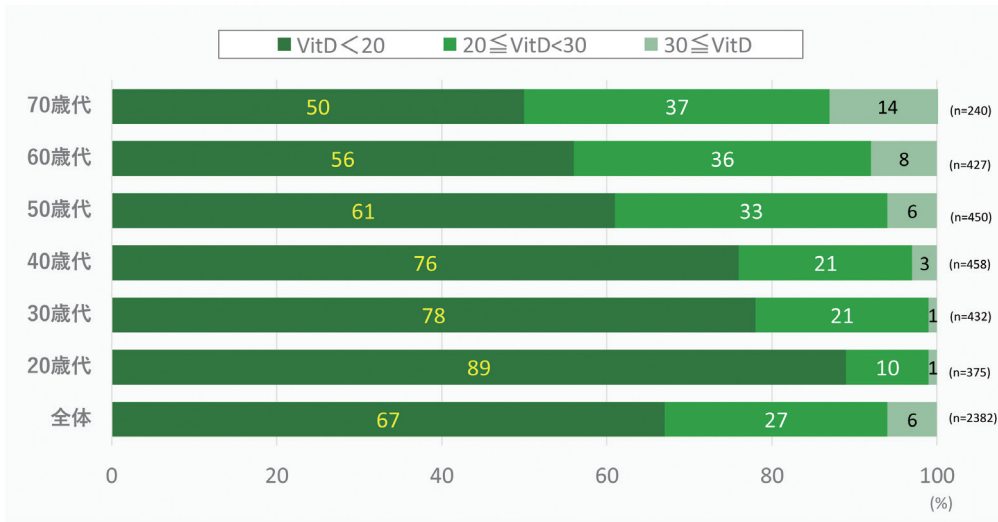
される。

3. 骨検診におけるビタミンD検査の意義

現在本邦における骨検診は、骨量評価のための骨密度測定により実施されているが、JPOS

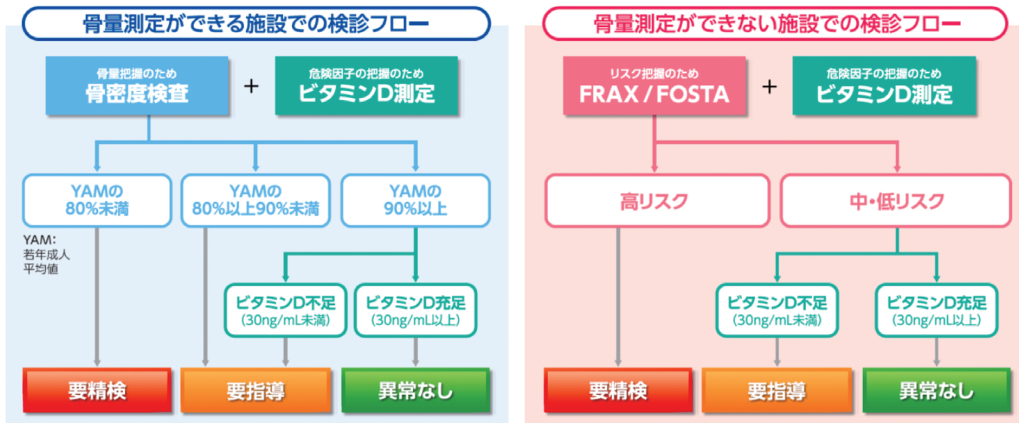
研究の結果からも大半の日本人女性がビタミンD不足であることから、今後はビタミンD検査が骨検診や通常の健診に導入される意義は十分にあると考えられる。一方で、骨量測定ができない場合の代替ツールとして、WHOによる骨

日本女性の67%がビタミンD欠乏 (<20ng/mL) 状態であることが示唆された



- 対象：日本7地域の15-79歳の女性4,550人を対象に行われたJPOS研究のうち、20歳以上でベース検体が残存した2,382例
- 方法：全体および各年代別に25(OH)D濃度によって3群に分け(<20, 20-30, 30 ≤ ng/mL)、各群の割合を調査した

Fig. 7 日本女性の年代別ビタミンD濃度分布 (文献10より引用)



- FRAXはWHOによる骨折リスク評価ツールで、問診項目に答えることで10年間の骨折確率が算出できる(75歳以上は対象外)
- FOSTAはアジア人女性を対象とした骨粗鬆症リスク評価ツールで、体重から年齢を引いた値に0.2倍して危険指数を算出

Fig. 8 健診における活用例 (文献13より引用)

折リスク評価ツールであるFRAX¹¹⁾や、アジア人女性を対象とした骨粗鬆症リスク評価ツールであるFOSTA¹²⁾も有用であり、骨密度測定ができない場合の有効なツールとしての活用が期待されている。従って、ビタミンD検査を検診で活用する方法として、骨密度測定が可能な施設は、骨密度(骨量評価)+ビタミンD(危険因子評価)による運用を、骨密度測定ができな

い施設は、FRAXまたはFOSTA(リスク評価)+ビタミンD(危険因子評価)による運用が考えられる¹³⁾(Fig. 8)。具体例としては、骨密度の結果でYAM値90%以上を対象とし、ビタミンD不足(判定指針に則って30 ng/mL未満)が確認されれば「危険因子あり」の判定ができるため、「要指導」としてYAM 80%以上90%未満と併せて、転倒やロコモの予防指導および食

事や生活指導によるビタミンD改善を行う。特に血中ビタミンD濃度は生活習慣の改善（食事や日光浴）やサプリメントの服用で改善させることが可能なため、保険指導により将来の骨折を予防することは、今後益々重要になってくるものと思われる。

VI. おわりに

ECLIA法によるビタミンD検査が新たに骨粗鬆症で保険適応となり、不足・欠乏患者に対するビタミンD製剤投与など適切な治療方針の選択時に測定が可能となったが、ビタミンDの不足・欠乏は将来の骨折リスクを高めることから¹⁰⁾、特に日本人女性においては自身の充足状態を把握し、不足・欠乏の場合には改善に努めることが重要になってくると考えられる。今後、超高齢化社会が続くことが予測されている本邦において、骨折・転倒の予防や骨折に伴う寝たきりを引き起こさないためにも25(OH)D測定は骨粗鬆症診療だけでなく、一般人にとって益々重要な検査になる可能性がある。従って、ビタミンD検査が今後診療だけでなく健診などに広く活用されることを期待したい。

文献

- 1) Thacher TD and Clarke BL: Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*, 86: 50-60, 2011.
- 2) 一般社団法人日本内分泌学会, 一般社団法人日本骨代謝学会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業
- ホルモン受容機構異常に関する調査研究班: ビタミンD不足・欠乏の判定指針. *日本内分泌学会雑誌*, 93: 1-10, 2017
- 3) 岡崎亮: ビタミンD不足・欠乏症の診断. *THE BONE*, 30: 43-48, 2016
- 4) 岡崎亮: 25水酸化ビタミンD測定の意義. *モダンメディア* 63巻3号47-50, 2017.
- 5) 竹内靖博: 骨粗鬆症診療における血清25-ヒドロキシビタミンD測定の意義. *JIOS*, 5: 101-104, 2019.
- 6) 伊木雅之: 骨粗鬆症・骨折の疫学～現状と課題～. *CLINICAL CALCIUM*, 22: 797-803, 2012.
- 7) Adami S, Giannini S, Bianchi G et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 20: 39-44, 2009.
- 8) 厚生労働省大臣官房統計情報部: グラフでみる世帯の状況 -平成26年 国民生活基礎調査 (平成25年) の結果から- (2013).
- 9) 山内広世, 他: 骨粗鬆症 VII. 骨粗鬆症の予防法 骨粗鬆症検診の現状. *Nippon Rinsho*, 69: 1300-1304, 2011.
- 10) Tamaki J, Iki M, Sato Y, et al: Total 25-hydroxyvitamin D levels predict fracture risk: results from the 15-year follow-up of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporosis Int*, 28: 1903-1913, 2017.
- 11) McCloskey E, Kanis JA: FRAX updates 2012. *Curr Opin Rheumatol*, 24: 554-560, 2012
- 12) 太田博明: 骨は若返る! . さくら舎, 東京 (2016)
- 13) 太田博明: 骨検診で”骨粗鬆症による骨折”を防ぎましょう. ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社資料 (2019).