

平成 21 年度研究報告書

研究代表者

島根難病研究所老年医学研究部門

所属 島根大学医学部内科学講座第一

氏名 杉本 利嗣

1. 研究テーマ

栄養摂取状況が骨及び血管に及ぼす影響の検討: ビタミン D 充足状態を示す血清 25(OH)D と骨脆弱性の関係

2. 研究者氏名

杉本 利嗣¹、山内 美香¹、高岡 伸¹、名和田 清子²

3. 研究概要

(目的)

ビタミンD不足は骨粗鬆症の重要なリスク因子のひとつである。実際、ビタミンD充足状態を最もよく反映する指標である25(OH)D低値は骨折予測因子のひとつであり、25(OH)D低下は大腿骨頸部骨折リスクの有意なリスクとされる¹⁻³。しかし、日本人において、血清25(OH)D低値が骨折リスクの増大に関わるか否かについては明らかになっていない。また、25(OH)Dはいずれの年齢層においても副甲状腺ホルモン(PTH)と有意な負の相関を示す^{3, 4}。そして25(OH)Dは骨密度と有意な正の相関を示すことから^{3, 4}、ビタミンD不足に伴う骨脆弱性の機序には続発性副甲状腺機能亢進が関わりとされる{Mezquita-Raya, 2001 #473}。つまり、ビタミンD不足程度であってもPTHの上昇とそれに伴う骨吸収の亢進が、骨密度減少と骨折リスクの増加に関連するとされる。しかし、25(OH)D濃度とPTH、および骨折の有無との関連性について同時に検討した報告はなく、ビタミンD不足における骨脆弱性に続発性副甲状腺機能亢進が関与するか否かは明らかとなっていない。そこで、閉経後女性における、ビタミンD不足と骨折リスクの関係について検討し、それに続発性副甲状腺機能亢進が関与するか否かを明らかにする。

(方法)

1) 対象

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性 202 名を対象とし、Ca・骨代謝に影響を及ぼす薬剤の服用者は除外した。

2) 検査項目

血液検査にて 25(OH)D、Ca、P、Cr、intact PTH、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(PINP)、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)

¹ 島根大学医学部内科学講座第一

² 島根県立大学 短期大学部 松江キャンパス 健康栄養学科

を測定し、DXA 法で腰椎(L2-4)、大腿骨頸部(FN)骨密度を測定した。椎体骨折の有無は胸椎腰椎 X 線検査にて判定した。非椎体骨折の有無は医師による個別聴取により確認した。交通事故や身長以上の高さからの転落のような外傷性の骨折は除外した。脆弱性の椎体および非椎体骨折の既往を有すものを脆弱性骨折有りと判断した。

3) 統計解析

統計解析は StatView J-5.0 (Abacus Concepts, Inc.)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。

(結果)

対象群の平均年齢は 63.3 ± 7.4 (平均 \pm SD) 歳で、全脆弱性骨折既往者 64 名であった。対象群の背景は身長 151.5 ± 5.3 cm、体重 52.6 ± 7.2 kg、BMI 22.9 ± 3.1 kg/m²、25(OH)D 16.3 ± 4.4 ng/ml、補正 Ca 9.1 ± 0.3 mg/dl、P 3.5 ± 0.4 mg/dl、Cr 0.58 ± 0.10 (最小値 0.22 ~ 最高値 1.04) mg/dl、PTH 45.8 ± 14.9 ng/ml、CTX 0.40 ± 0.15 (0.03 ~ 0.26) nM/mM·Cr、PINP 54.5 ± 16.4 (15.4 ~ 59.9) ng/mL、L2-4 骨密度 0.841 ± 0.147 g/cm²、Z 値 0.3 ± 1.1 、T 値 -1.5 ± 1.3 、FN 骨密度 0.621 ± 0.090 g/cm²、Z 値 0.1 ± 1.0 、T 値 -1.5 ± 0.8 で、年齢相当の骨密度を有する群であった。Cr の正常範囲を越えるような腎障害を有するものは除外した。健常閉経後女性の 81% にビタミン D 不足(25(OH)D <20ng/ml)を認めた。

1) 25(OH)D と各因子の相関

25(OH)D は年齢 ($r = -0.244$, $p < 0.001$) および PTH ($r = -0.238$, $p < 0.001$) と有意な負の相関を認めた (図 1, 2)。骨代謝マーカーとの相関については PINP ($r = -0.161$, $p = 0.022$)、CTX ($r = -0.207$, $p = 0.003$) のいずれとも有意な負の相関を認めた (図 3)。骨密度については L2-4 骨密度 ($r = -0.235$, $p < 0.001$)、FN 骨密度 ($r = -0.264$, $p < 0.001$) と有意な正の相関を認めた (図 4)。25(OH)D は年齢、PTH、CTX と相関を認めたため、Multiple regression analysis にて検討したところ、25(OH)D と L2-4 骨密度 ($r = 0.144$, $p = 0.037$) および FN 骨密度 ($r = 0.158$, $p = 0.021$) との相関は年齢、BMI、Ca、P、Cr、PTH、CTX で補正後も有意であった。

2) 脆弱性骨折の有無での比較

脆弱性骨折群と非骨折群では骨折群で有意に年齢が高かったが (66.4 ± 6.7 , 62.9 ± 7.3 , $p < 0.001$)、BMI には差を認めなかった。また、PTH、骨代謝マーカーには有意差を認めなかったが、L2-4 骨密度 (0.790 ± 0.142 , 0.865 ± 0.142 , $p < 0.001$)、FN 骨密度 (0.595 ± 0.095 , 0.633 ± 0.085 , $p < 0.001$) は骨折群で有意に低値を示した。そして 25(OH)D は骨折群で有意に低値を示した (14.7 ± 3.2 , 17.1 ± 4.6 , $p < 0.001$)。25(OH)D は年齢、PTH、CTX、骨密度と相関を認めたことから、ロジスティック回帰分析にて検討したところ、年齢、BMI、Ca、P、Cr、CTX、PTH、FN 骨密度で補正後も全脆弱性骨折に関わる因子として選択された [OR 0.65 (95%CI 0.43-0.99), $p = 0.048$] (図 5)。

3) 25(OH)D におけるカットオフ値の検討

骨密度による 25(OH)D のカットオフ値の検討を行ったところ、21ng/ml 以上の値での 2 群分けでは有意差を認めなかったが、21ng/ml 未満と以上の 2 群分けにて初めて有意差を認め (0.615 ± 0.090 , 0.654 ± 0.083 , $p = 0.025$)、FN 骨密度によるカットオフ値は 21ng/ml で

あった。しかし、本対象群では21ng/ml未満の例が84%を占めた。次に全脆弱性骨折の有無でのカットオフ値の検討を行ったところ、16ng/ml未満と以上の2群分けにて有意差を認め(41.9%, 20.6%, $p=0.001$)、全脆弱性骨折の有無によるカットオフ値は16ng/mlであった。ロジスティック回帰分析にて、16ng/ml以上群であることは年齢、BMI、Ca、P、Cr、PTH、CTX、FN骨密度を考慮しても有意な骨折リスク低減因子として選択された[OR 0.444(95%CI 0.215-0.919, $p=0.029$)]。本対象群では16ng/ml未満の例は48%であった。

4) 25(OH)D および PTH レベルと骨折の関係

25(OH)D と PTH で4分割した検討において、高25(OH)D 高PTH群における骨折者の割合は23.1%、高25(OH)D 低PTH 20.3%、低25(OH)D 高PTH 37.1%、低25(OH)D 低PTH 47.6%で、低低群は高高群および高低群に比して有意に高い骨折率を示した($p<0.05$)。ロジスティック回帰分析にて低低群であることは年齢、BMI、Ca、P、Cr、CTX、FN骨密度を考慮しても有意な骨折リスク因子であった[OR 2.59 (95%CI 1.19 - 5.63), $p=0.017$] (図6)。

(考察)

活性型ビタミンDはCa・骨代謝調節ホルモンとして重要な役割を担っている。一方、25(OH)DはビタミンDの充足状況を反映する最も有用な指標であるが、現在のところその測定は保険収載されていない。この測定が臨床的に有用なものであるか否かについて、骨代謝の面から検討を行った。ビタミンD不足は骨粗鬆症の重要なリスク因子のひとつである。実際、25(OH)D低値は骨折予測因子のひとつであり、25(OH)Dの10ng/ml低下により大腿骨頸部骨折リスクは、1.33倍と有意に増大するとされる¹⁾。しかし、Ca摂取量が低い日本人において、25(OH)D低値が骨折リスク因子であるか否かは明らかとなっていなかった。今回の検討により、日本人においても、25(OH)D低値が、年齢やPTH、骨代謝マーカー、骨密度とは独立した全脆弱性骨折のリスク因子であることを明らかにした。

海外の報告では大腿骨頸部骨折リスク低減のためには、25(OH)D 30ng/ml以上を要するとされる²⁾。また、本邦での検討において、骨密度低下を予防するには28ng/ml以上を要すると報告されている⁴⁾。しかし、本対象群ではほとんどの例がこれらのカットオフ値未満に属する。今回、全脆弱性骨折から検討したカットオフ値は16ng/mlであり、本対象群では16ng/ml未満の例は48%であった。実際の臨床応用に向けたカットオフ値設定の一助となりうる結果と考える。

25(OH)Dはいずれの年齢層においてもPTHと有意な負の相関を示す^{3, 4)}。そして25(OH)Dは骨密度と有意な正の相関を示すことから、ビタミンD不足に伴う骨脆弱性の機序には続発性副甲状腺機能亢進が関わるとされる⁵⁾。つまり、骨軟化症をきたすようなVD欠乏ではなく、ビタミンD不足の程度であってもPTHの上昇とそれに伴う骨吸収の亢進が、骨密度減少と骨折リスクの増加に関連するとされる。しかし、25(OH)D濃度とPTH、および骨折の有無との関連性について同時に検討した報告はなく、ビタミンDにおける骨脆弱性に続発性副甲状腺機能亢進が関与するか否かは明らかとなっていない。本検討での25(OH)DとPTHで4分割した解析において、25(OH)D低下に伴う骨脆弱性に続発性副甲状腺機能亢進が関与するならば、低25(OH)Dかつ高PTH群における骨折率が最も高くなると想定された。しかし、最も高い骨折率を示したのは低25(OH)Dかつ低PTH群との結果であり、ビタミンD欠乏における骨脆弱性亢進に副甲状腺機能亢進状態は必ずしも関与せず、

むしろビタミンD不足にも関わらずPTHが上昇していないことが、骨折リスクの増大に関わる可能性を世界に先駆け明らかにした。この結果から、これまではビタミンDを補充する場合の指標は上昇したPTHを低減させることとされてきたが、この概念も再考する必要がある。

骨密度が低値でないにも関わらず骨折をきたす症例が存在し、これには筋力やバランス機能の低下による転倒頻度の増加や、骨自体における骨質の低下が関与するとされるが、その詳細は明らかとなっていない。25(OH)D低値は筋力やバランス機能の低下に関与し、転倒頻度が高まるとされるため、この関与が考えられる。しかし、我々の前検討の結果では筋力の指標のひとつである握力やバランス機能検査である閉眼片足立ち機能テストを考慮しても25(OH)D低値が有意な骨折リスク因子として抽出されており、一部骨質の低下も関与すると考えられる。

(結語)

閉経後女性において、ビタミンD不足は約8割に存在し、日本人においても25(OH)D低値は骨密度やPTHとは独立した骨脆弱性のリスク因子であるといえる。骨折の有無から算出した25(OH)Dのカットオフ値は16ng/mlであった。また、ビタミンD不足における骨脆弱性亢進に副甲状腺機能亢進状態は必ずしも関与せず、むしろビタミンD不足にも関わらずPTHが上昇していないことが、骨折リスクの増大に関わる可能性が示された。

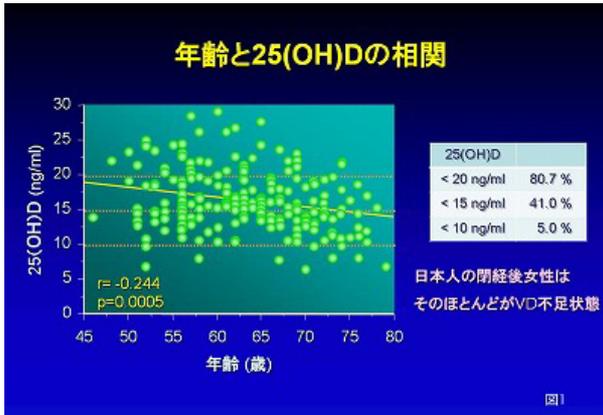


図1 : 年齢と 25(OH)D の相関

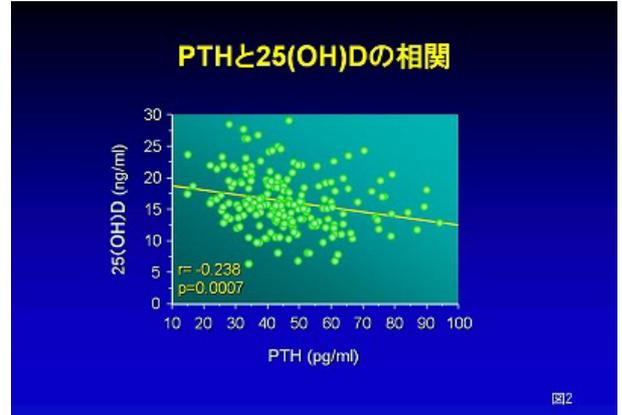


図2 : PTH と 25(OH)D の相関

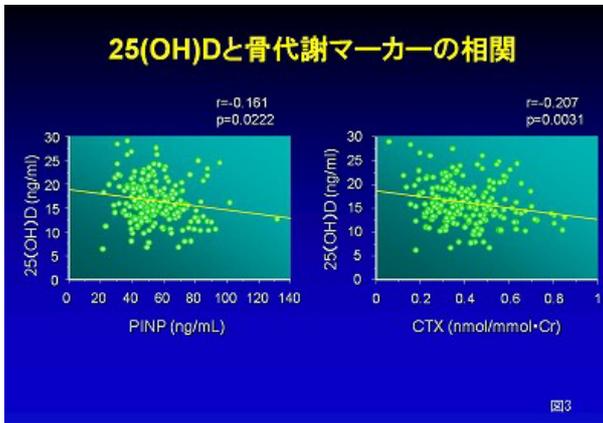


図3 : 25(OH)D と骨代謝マーカの相関

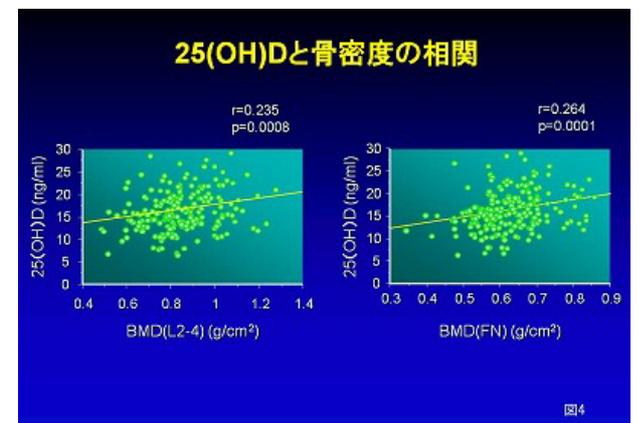


図4 : 25(OH)D と骨密度の相関

Association between the presence of all fractures and serum levels of 25(OH)D in postmenopausal women

Variables Included in the Multivariate Model	Presence of all fractures		
	25(OH)D	OR (95% CI)	p
unadjusted	25(OH)D	0.55 (0.39-0.77)	<0.001
adjusted for age	25(OH)D	0.61 (0.42-0.87)	0.007
Base analysis *	25(OH)D	0.61 (0.42-0.87)	0.007
Base analysis * + PTH	25(OH)D	0.58 (0.40-0.85)	0.005
Base analysis * + CTX	25(OH)D	0.62 (0.42-0.90)	0.012
Base analysis * + BMD(FN)	25(OH)D	0.64 (0.45-0.93)	0.020
Multivariate adjusted †	25(OH)D	0.65 (0.43-0.99)	0.048

*: adjusted for age and BMI
†: Multivariate adjustment indices: age, BMI, serum Ca, P, Cr, CTX, PTH and BMD(FN)

図5 : Association between the presence of all fractures and serum levels of 25(OH)D in postmenopausal women

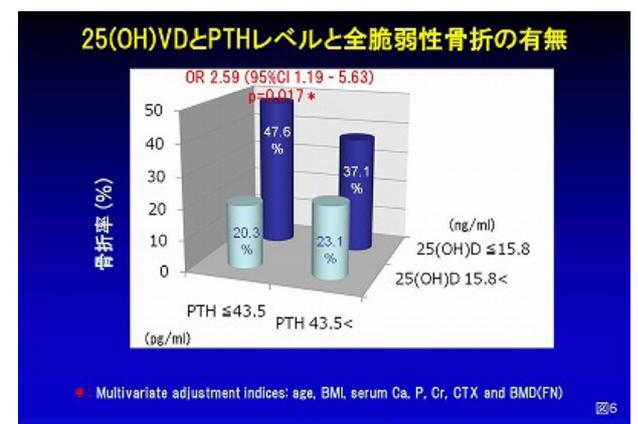


図6 : 25(OH)VD と PTH レベルと全脆弱性骨折の有無

(文献)

- (1) Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, Lee JS, Jackson RD, Robbins JA, Wu C, Stanczyk FZ, LeBoff MS, Wactawski-Wende J, Sarto G, Ockene J, Cummings SR: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 149:242-250, 2008
- (2) Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R: Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-716, 2005
- (3) Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD: Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 40:716-722, 2007
- (4) Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, Ishikawa M, Tsuchiya Y, Hyodo K, Maruyama K, Oshiki R, Kobayashi R, Nashimoto M, Yoshihara A, Ozaki R, Okano T, Yamamoto M: Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone* 42:271-277, 2008
- (5) Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jimenez F: Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 16:1408-1415, 2001

4. 学会機関誌もしくは学会への関連論文(演題)発表状況

[論文発表]

- (1) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications. *J Bone Miner Res.* 24(4):702-709, 2009
- (2) Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Kurioka A, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone.* 45:174-9, 2009
- (3) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Adiponectin is Associated with Changes in Bone Markers during Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(8):3031-7, 2009.
- (4) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum Osteocalcin/Bone-Specific Alkaline Phosphatase Ratio Is a Predictor for the Presence of Vertebral Fractures in Men with Type 2 Diabetes. *Calcif Tissue Int.* 85(3):228-34, 2009.
- (5) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 32(12):2263-8. 2009
- (6) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Sugimoto T. Baseline atherosclerosis parameter could assess the risk of bone loss during pioglitazone

treatment in type 2 diabetes mellitus. Osteoporos Int. 2010 Feb 4. [Epub ahead of print]

- (7) Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, Takaoka S, Sugimoto T. Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women. Clin Nutr. 2010 Mar 22. [Epub ahead of print]

[学会発表]

- (1) Mika Yamauchi, Kiyoko Nawata, Shin Takaoka, Toru Yamaguchi, Toshitsugu Sugimoto. Dietary calcium intake has negative effects on bone turnover independent of parathyroid hormone in elderly women. 19th IAGG (International Association of Gerontology and Geriatrics) World Congress of Gerontology and Geriatrics, Paris, France, 2009.7.5-9.
- (2) Mika Yamauchi, Toru Yamaguchi, Hiroshi Kaji, Toshitsugu Sugimoto. Mild Renal Dysfunction is a Risk Factor for Bone loss and Vertebral Fractures in Postmenopausal Women. The 31st American Society for Bone and Mineral Research, Denver, USA, 2009.9.11-15
- (3) Masahiro Yamamoto, Toru Yamaguchi, Mika Yamauchi, Shozo Yano, Toshitsugu Sugimoto. Serum Level of an Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-products (esRAGE) Is Useful for Assessing the Risk of Prevalent Vertebral Fractures Independent of BMD in Patients with Type 2 Diabetes. The 31st American Society for Bone and Mineral Research, Denver, USA, 2009.9.11-15
- (4) Toru Yamaguchi, Ippei Kanazawa, Masahiro Yamamoto, Mika Yamauchi, Shozo Yano, Toshitsugu Sugimoto. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. The 31st American Society for Bone and Mineral Research, Denver, USA, 2009.9.11-15
- (5) 山内美香, 山口徹, 梶博史, 杉本利嗣. 閉経後女性における腎機能と骨密度および骨脆弱性の関係: 第82回日本内分泌学会学術総会 (前橋) 2009年4月23日-25日
- (6) 山内美香, 名和田清子, 高岡伸, 今岡美奈, 景山明美, 山口徹, 杉本利嗣. Ca摂取量の骨代謝マーカーに及ぼす影響:閉経後女性における検討: 第27回日本骨代謝学会学術集会 (大阪) 2009年7月23日-25日
- (7) 山本昌弘, 山口徹, 名和田清子, 山内美香, 矢野彰三, 杉本利嗣. 腎障害のない2型糖尿病の低骨形成にPTH分泌障害が関与する.第27回 日本骨代謝学会学術集会 (大阪) 2009年7月23日-25日
- (8) 山内美香,山口徹, 梶博史, 杉本利嗣. 軽度の腎機能障害が骨密度および骨折リスクに及ぼす影響:閉経後女性における検討: 第11回日本骨粗鬆症学会学術総会 (名古屋) 2009年10月14日-10月16日
- (9) 名和田清子, 山内美香, 高岡伸, 今岡美奈, 景山明美, 山口徹, 杉本利嗣: 閉経後女性におけるカルシウム摂取量の骨代謝マーカーに及ぼす影響. 第11回日本骨粗鬆症学会学術総会 (名古屋) 2009年10月14日-10月16日
- (10) 山本昌弘, 山口徹, 山内美香, 杉本利嗣. 2型糖尿病における可溶性終末糖化物質受容体(esRAGE)は骨密度とは独立した既存椎体骨折の危険因子である: 第11回日本骨粗鬆症学会学術総会 (名古屋) 2009年10月14日-10月16日