

平成 30 年度研究報告書

研究代表者

所属 島根大学医学部内科学講座 内科学第一

氏名 杉本利嗣

1. 研究テーマ

ビタミン D 不足・欠乏が骨、筋および動脈硬化におよぼす影響の検討
研究者氏名

山内美香¹⁾、名和田清子¹⁾²⁾、杉本利嗣¹⁾

島根大学医学部内科学講座内科学第一¹⁾、島根県立大学健康栄養学科²⁾

2. 研究概要

(目的)

ビタミン D 不足・欠乏は明らかな骨粗鬆症のリスク因子であることに加えて、転倒リスクにも関わり、筋にも影響することが明らかとなりつつある。さらに、免疫機能や糖尿病の発症にも関わるとされる。このことからビタミン D 不足・欠乏は健康寿命に関わる重要な問題である。

我々のこれまでの検討では健常閉経後女性の 8 割がビタミン D 不足・欠乏に該当するとの結果を得ている。すべての例に治療を行うことは現実的ではなく、よりリスクの高い例を抽出し効率よく治療介入する必要がある。そこで、ビタミン D 不足・欠乏と骨折や骨密度低下、転倒や筋力低下、動脈硬化や脂質・糖代謝異常の関係を明らかにし、ビタミン D 不足・欠乏例の中から治療介入すべき例を抽出するために有用な指標を解明する。

(方法)

1) 対象

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。

2) 検査項目

血液検査においてビタミン D の充足状態を反映する指標である 25 位水酸化ビタミン D [25(OH)D (ng/mL)] を測定した。また、血中 Ca (mg/dL)、P (mg/dL)、Cr (mg/dL)、LDL-C (mg/dL)、空腹時血糖 (mg/dL)、HbA1c (%)、intact PTH (pg/mL)、骨吸収マーカーである I 型コラーゲン

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(PINP) (ng/mL)を測定した。

また、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。海綿骨微細構造の指標とされる trabecular bone score(TBS)について、DXA スキャンデータを取り出し、専用解析ソフト(TBS iNsight software (version 2.0.0; medimaps, Geneva, Switzerland)を用いて第 1 から第 4 腰椎について算出した。動脈硬化は頸動脈エコー、脈波伝導速度にて測定を行った。また、栄養士による聞き取り調査から、各種栄養素の摂取量を算出し、運動指導士により各種筋力、運動機能測定を行った。

3) 統計学的解析

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。

(結果)

1) 対象者の背景

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。対象群の背景を表 1 に示す。

対象群の背景

	Mean ± SD		Mean ± SD
n (名)	201	25(OH)D (ng/mL)	16.0 ± 4.2
有椎体骨折者 (名)	46	PTH (ng/mL)	45.6 ± 14.3
非椎体骨折者 (名)	35	P1NP (ng/mL)	53.9 ± 16.6
全脆弱性骨折者 (名)	71	CTX (nmol/mmol-Cr)	0.40 ± 0.15
年齢 (歳)	63.5 ± 7.5		
閉経後年数(年)	13.3 ± 8.2		
身長 (cm)	151.8 ± 5.4	腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.839 ± 0.148
体重 (kg)	52.4 ± 7.5	Z値	0.3 ± 1.1
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 3.2	T値	-1.6 ± 1.3
Ca (mg/dl)	9.1 ± 0.3	大腿骨頸部骨密度 (g/cm ²)	0.619 ± 0.091
P (mg/dl)	3.5 ± 0.4	Z値	0.1 ± 1.0
Cr (mg/dl)	0.58 ± 0.10	T値	-1.5 ± 0.8
		TBS	1.313 ± 0.728

表1

2) 25(OH)D と各因子の単相関

25(OH)D は年齢($r=-0.244$, $p=0.005$)および PTH($r=-0.238$, $p<0.001$)と有意な負相関を認めた (図1)。

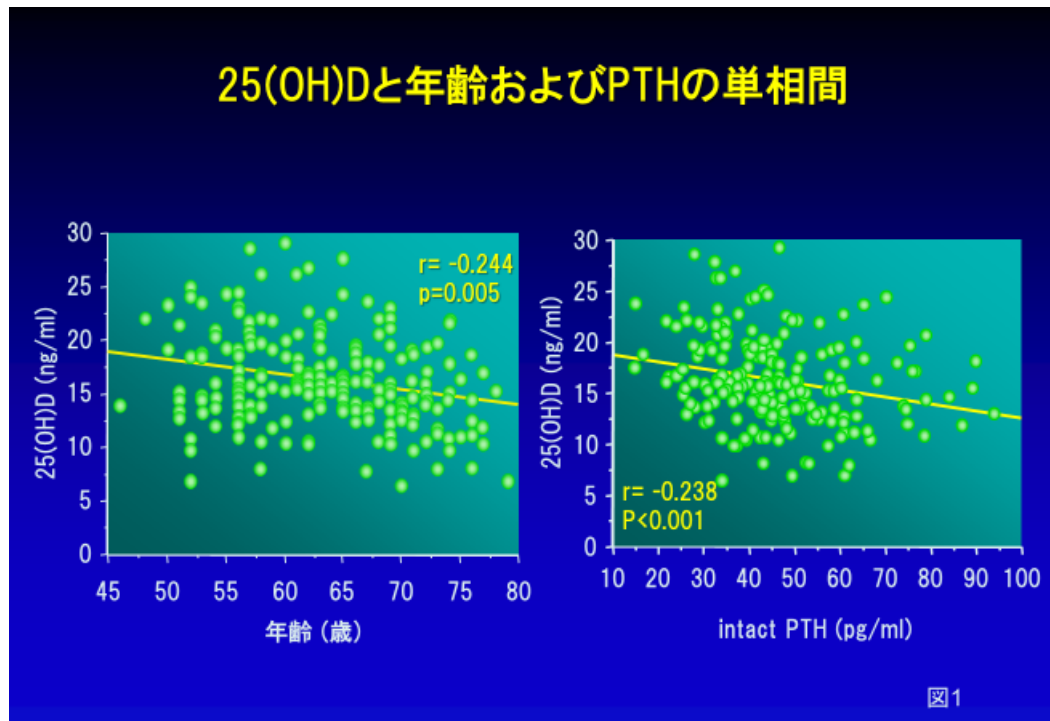
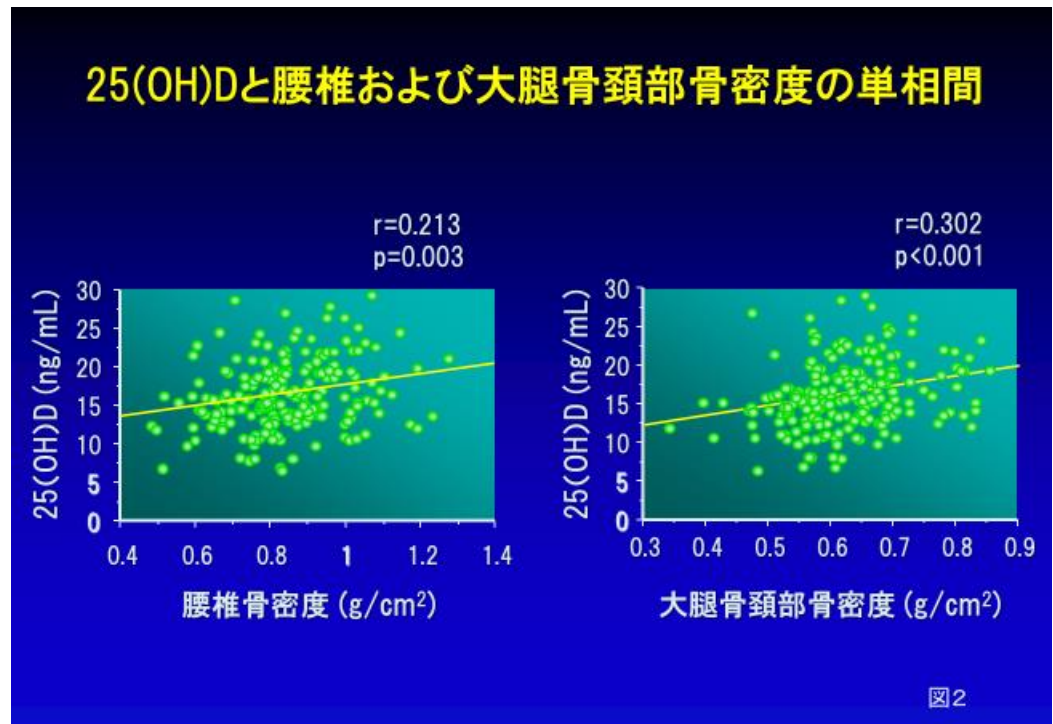


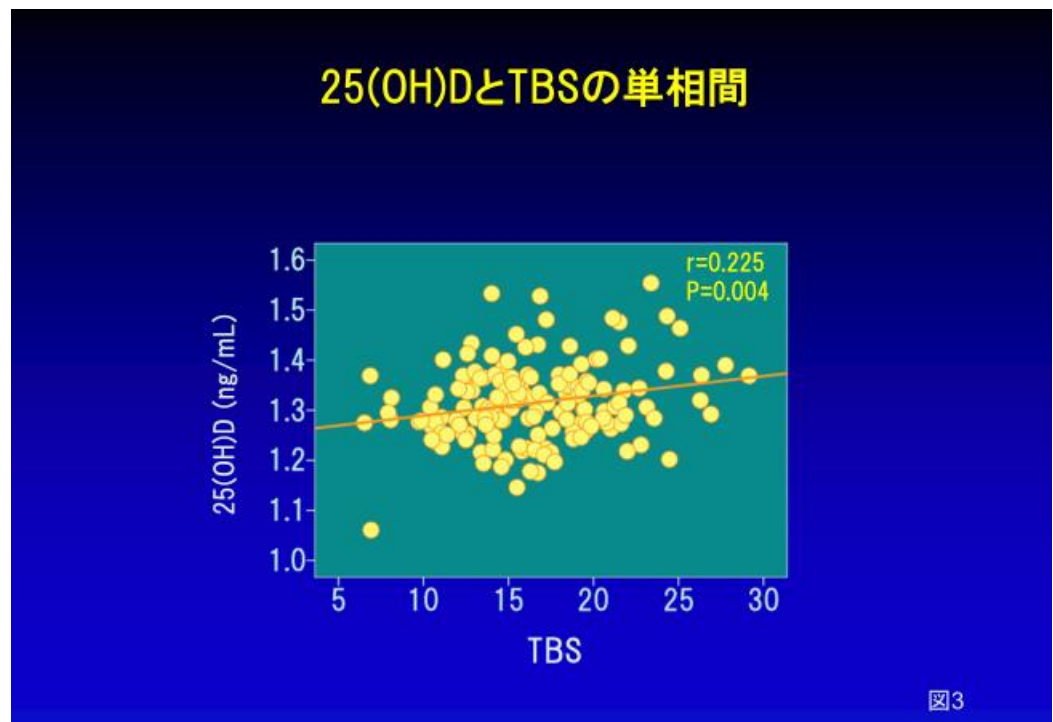
図1

また、25(OH)D は腰椎($r=0.213$, $p=0.003$)および大腿骨頸部骨密度

($r=0.302$, $p<0.001$)と有意な正相関を認めた (図2)。



さらに、25(OH)D は TBS と有意な正相関を認めた($r=0.225$, $p=0.004$) (図3)。



骨代謝マーカーである P1NP($r=-0.167$, $P=0.022$)と CTX($r=-0.215$, $P=0.003$)とは正相関を認めた。

25(OH)D は LDL-C、空腹時血糖、HbA1c、動脈硬化指標である IMT や PWV とは相関を認めなかった。一方、運動機能指標である椅子立ち上がり時間とは相関を認めなかったが、握力($r=0.143$, $p=0.043$)および最大一歩幅 ($r=0.147$, $p=0.037$) と有意な正相関を認めた。

3) 骨折の有無での検討

25(OH)D、腰椎および大腿骨頸部骨密度、TBS は骨折群で有意な低値を認めた (表 2)

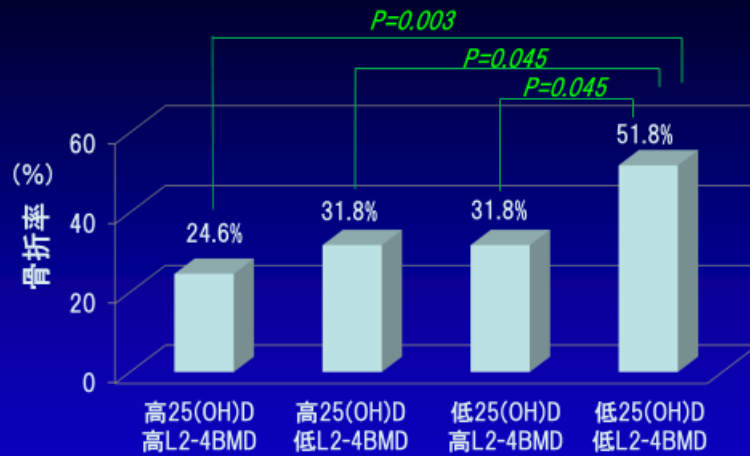
	骨折		P
	有	無	
n (名)	71	130	
年齢 (歳)	65.9 ± 7.0	62.0 ± 7.4	<0.001
閉経後年数 (年)	16.5 ± 8.3	11.6 ± 7.7	<0.001
BMI	23.1 ± 3.1	22.9 ± 3.1	0.705
25(OH)D (ng/mL)	15.0 ± 3.5	17.0 ± 4.7	0.001
CTX (nmol/mmol-Cr)	0.40 ± 0.13	0.41 ± 0.16	0.830
P1NP (ng/mL)	53.0 ± 14.5	55.0 ± 17.6	0.421
PTH (ng/mL)	45.5 ± 15.5	46.0 ± 14.8	0.821
腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.798 ± 0.145	0.864 ± 0.143	0.002
大腿骨頸部骨密度 (g/cm ²)	0.599 ± 0.097	0.634 ± 0.084	0.009
TBS	1.287 ± 0.065	1.3271 ± 0.073	<0.001

表2

4) 25(OH)D と腰椎骨密度による 4 群分けにおける骨折の割合の検討

25(OH)D と腰椎骨密度を高値群と低値群に分け、これらで 4 群分けした検討では低 25(OH)D 低腰椎骨密度群はいずれの群と比較しても有意に骨折の割合が高かった (図 4)。

25(OH)Dと腰椎骨密度による4群分けにおける全脆弱性骨折の割合



n	57	44	44	56
平均年齢±SD	62.4±7.7	61.8 ±5.4	65.1±7.5	64.3±8.3

腰椎骨密度:L2-4BMD

図4

- 5) 低 25(OH)D 低腰椎骨密度群とその他の群における骨折の有無との関連

ロジスティック回帰分析において、低 25(OH)D 低腰椎骨密度群は年齢と BMI で補正後も有意な脆弱性骨折のリスク因子として選択された (表 3)。

低25(OH)D低腰椎骨密度群とその他の群における骨折の有無との関連

—ロジスティック回帰—

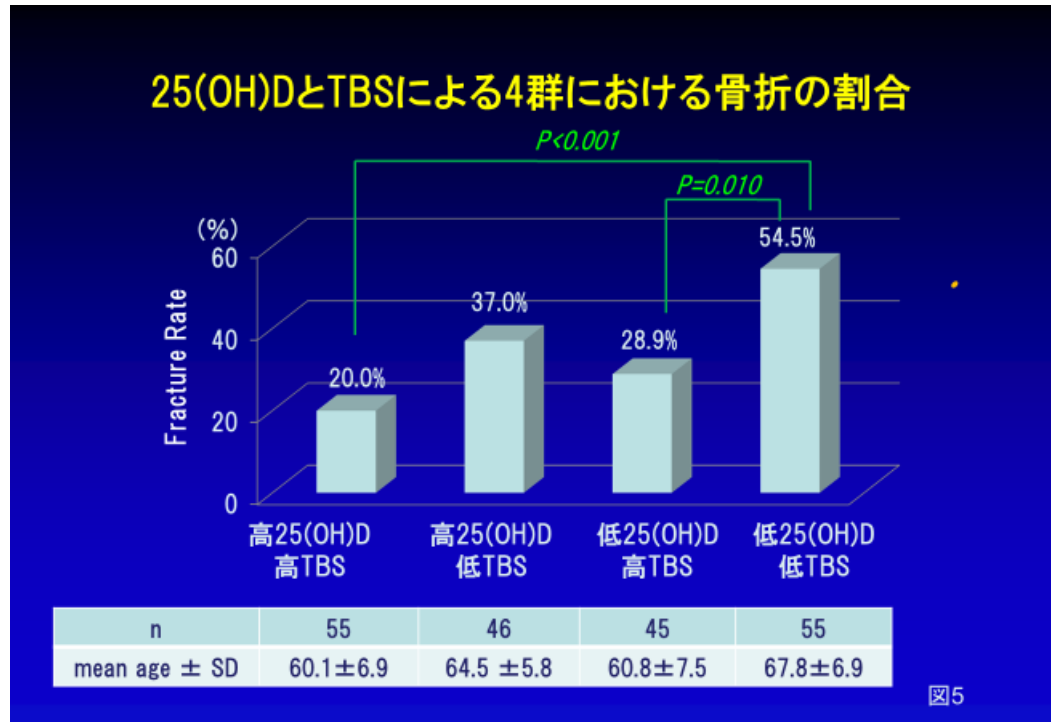
独立因子	骨折	
	低25(OH)D低L2-4BMD群 オッズ比(95%CI)	p値
	2.63 (1.40-4.97)	0.003
+ 年齢	2.55 (1.32-4.92)	0.005
+ 年齢, BMI	2.56 (1.30-5.02)	0.006

腰椎骨密度:L2-4BMD

表3

6) 25(OH)D と TBS による 4 群における骨折の割合の検討

25(OH)D と TBS の 4 群分けでは高 25(OH)D 高 TBS 群および低 25(OH)D 高 TBS 群に比し、低 25(OH)D 低 TBS 群は有意に骨折の割合が高かった (図 5)。



7) 低 25(OH)D 低 TBS 群とその他の群における骨折の有無との関連
低 25(OH)D 低 TBS 群は、年齢と BMI で補正後も有意な脆弱性骨折のリスク因子として選択された (表 4)。

低25(OH)D低TBS群とその他の群における

骨折の有無との関連

—ロジスティック回帰—

独立因子	骨折	
	低25(OH)D低TBS群 オッズ比(95%CI)	p値
	3.07 (1.62-5.84)	0.001
+ 年齢	2.26 (1.14-4.50)	0.020
+ 年齢, BMI	2.24 (1.12-4.47)	0.023

表4

(考察)

骨粗鬆症患者においても 2018 年度よりビタミン D の充足状態の指標である 25(OH)D の測定が可能となった。これまで、我々の閉経後女性を対象とした検討において、ビタミン D 欠乏を 8 割に認めることを報告した¹⁾。日本におけるコホート研究などでも 5~7 割にビタミン D 欠乏を認めるとされる^{2, 3)}。骨粗鬆症を認め、ビタミン D 欠乏の方には全例治療すべきであるが、骨量減少であった場合、すべての方に治療介入することは現実的ではない。よりリスクの高い例を抽出し効率よく治療介入する必要がある。ビタミン D 欠乏は筋力低下や転倒、そして糖代謝にも影響を及ぼす可能性が示唆されており、これらの指標との検討を行った。しかし、年齢を考慮すると相関を認める因子はなく、骨折の有無でも差を認めなかった。

そこで、骨密度、および TBS と 25(OH)D の関係を検討した。TBS は DXA 法で撮影した椎体骨の正面像をソフトウェアでテクスチャー解析し、その分布とばらつきから算出される指標で、海綿骨の微細構造と関連するとされる⁴⁾。TBS は骨密度とは独立した骨折予測因子であり、臨

床使用可能な骨構造指標として注目されている^{5, 6)}。日本人閉経後女性を対象とした、10年間の検討においてもTBSは骨密度とは独立した形態椎体骨折の予測因子であることが報告されている⁷⁾。25(OH)Dと腰椎骨密度およびTBSで4群分けを行った検討において、低25(OH)D低腰椎骨密度群、あるいは低25(OH)D低TBS群で有意に骨折の割合が高く、年齢、BMIで補正後も有意であった。本検討の低腰椎骨密度群は骨粗鬆症には至らない骨量減少のレベルであり、骨量減少のレベルであってもビタミンD欠乏がある場合は骨折リスクが高い可能性を明らかにした。また、ビタミンD欠乏があり、さらにTBS低値つまり海綿骨微細構造の劣化がある場合も同様に骨折リスクが高まる可能性を示す結果を得た。

(結語) ビタミンD欠乏例の中で骨折リスクが高まっている例の抽出には、骨密度とともにTBSの測定も候補指標のひとつとしてあげられる。

文献

- 1) Yamauchi M, et al: Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int* 88: 362-369, 2011.
- 2) Okazaki R, et al: 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: 1-5, 2017.
- 3) Tamaki J, 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. *Osteoporos Int* 28: 1903-1913, 2017.
- 4) Pothuaud L, et al: Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 42: 775-787, 2008.
- 5) Leslie WD, et al: Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int* 25: 2817-2824, 2014.
- 6) McCloskey EV, et al: A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 31: 940-948, 2016.
- 7) Iki M, et al: Trabecular bone score may improve FRAX(R) prediction accuracy for major osteoporotic fractures in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Osteoporos Int* 26: 1841-1848, 2015.

3. 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

- 1) Miyake H, Kanazawa I and Sugimoto T. Association of bone mineral density, bone turnover markers and vertebral fractures with all cause mortality in type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 102(1):1-13,2018.
- 2) Tanaka S, Kanazawa I and Sugimoto T. Visceral fat accumulation is associated with increased plasma sphingosine-1-phosphate levels in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 143:146-150,2018.
- 3) Kanazawa I and Sugimoto T. Prehypertension increase the risk of atherosclerosis in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 13(7):e0201055,2018
- 4) Miyake H, Kanazawa I and Sugimoto T. Albuminuria increases all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med* E234,2018
- 5) Kanazawa I, Tanaka S and Sugimoto T, Association between osteocalcin and chrtonic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus *Calcif Tissue Int* 103(6):599-605,2018.
- 6) Kanazawa I and Sugimoto T. Diabetes mellitus-induced bone fragility. *Intern Med* 57(19):2773-2785,2018
- 7) 矢野彰三、杉本利嗣. 骨粗鬆症・骨代謝改善薬. *Pocket Drugs* 2018. 福井次矢、小松康宏、渡邊裕司編 378-386 医学書院（東京）2018.1.1(1066 頁)
- 8) 山内美香、杉本利嗣. 生活習慣病関連骨粗鬆症と骨折リスク. 骨粗鬆症診療-骨脆弱性から転倒防止の治療目標へ Total Care の重要性-. 稲葉雅章編. 94-97 医薬ジャーナル社（東京）2018.10.30(288 頁)
- 9) 野津雅和、山内美香. 5 章続発性骨粗鬆症, II 内分泌疾患, C) 甲状腺疾患. 骨粗鬆症診療-骨脆弱性から転倒防止の治療目標へ Total Care の重要性-. 稲葉雅章編. 157-8, 医薬ジャーナル社（大阪）2018.10.30(288 頁)
- 10) 山内美香、杉本利嗣. 骨形成促進薬 PTH（1-34）製剤. 骨粗鬆症診療-骨脆弱性から転倒防止の治療目標へ Total Care の重要性-. 稲葉雅章編. 197-199 医薬ジャーナル社（東京）2018.10.30(288 頁)
- 11) 山内美香. 糖尿病関連骨粗鬆症（病態）. 糖尿病と骨粗鬆症 -治療薬を考

- える 井上大輔編. 24-30,日本医事新報社（東京）2018.8.15(176 頁)
- 12) 山内美香、杉本利嗣. 内分泌・代謝疾患と骨疾患. 臨床検査 62:712-717, 2018
 - 13) 山内美香、杉本利嗣. 生活習慣病関連骨粗鬆症の病態と骨折リスク. 循環 plus 18(5):10-12, 2018.
 - 14) 山内美香. ビタミン D の骨外作用. CLINICAL CALCIUM 28:1359-1364, 2018.
 - 15) 野津雅和、山内美香. 骨粗鬆症-高齢者における骨折予防のためにできること - Seminar:実臨床でのポイント整理と活用 1. 続発性骨粗鬆症の診断と治療. Geriatric Medicine 56(12):1179-1184, 2018
 - 16) 山内美香、杉本利嗣. 骨粗鬆症の治療目標. THE BONE 32(3):263-267, 2019
 - 17) 山内美香. 生活習慣病に伴う骨粗鬆症に対する薬物療法. THE BONE 32(3):299-303, 2019
 - 18) 野津雅和、山内美香. 骨粗鬆症-転ばぬ先の予防法-. 糖尿病ライフ さかえ 59(3):17-21,2019

学会発表

- 1) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. An analysis of the influence of high sodium intake on trabecular bone score (TBS) and fracture in postmenopausal women World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Kraków, Poland, April 19 - 22, 2018
- 2) Kanazawa I, Notsu M, Tanaka K, Sugimoto T. Overweight and underweight are risk factors for vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. American Society for Bone and Mineral Research 2018 Annual Meeting, Canada (Montreal), September 28-October 1, 2018
- 3) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationships between high sodium intake and trabecular bone score (TBS) as well as fracture in postmenopausal women. American Society for Bone and Mineral Research 2018 Annual Meeting. Montreal, September 28-October 1, 2018
- 4) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Investigation of factors

that influence concentration of serum 25-hydroxyvitamin D. International Osteoporosis Foundation Regionals 7th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Sidney, November 28 – December 1, 2018

- 5) 三宅仁美、金沢一平、杉本利嗣：2 型糖尿病において骨格筋量減少は生命予後と関連するか？. 第 115 回日本内科学会総会・講演会、京都、2018 年 4 月 13-15 日
- 6) 野津雅和、山内美香、竹野歩、仲田典子、清原信昭、守田美和、金沢一平、山本昌弘、名和田清子、杉本利嗣：甲状腺乳頭癌は重症骨粗鬆症のリスク因子である. 第 91 回日本内分泌学会総会. 宮崎. 2018 年 4 月
- 7) 山本昌弘、清原信昭、杉本利嗣: 高齢 2 型糖尿病椎体骨折者では、椎体微細構の劣化が存在する. 第 38 回日本骨形態計測学会粗鬆症学会、大阪、2018 年 6 月 22 日
- 8) 金沢一平、野津雅和、田中賢一郎、杉本利嗣：2 型糖尿病における body mass index と椎体骨折の関係. 第 20 回日本骨粗鬆症学会. 長崎. 2018 年 10 月
- 9) 田中賢一郎、金沢一平、野津雅和、杉本利嗣：2 型糖尿病男性において、血中尿酸値の上昇は筋力低下に関連する. 第 20 回日本骨粗鬆症学会. 長崎. 2018 年 10 月
- 10) 名和田清子、山内美香、山本昌弘、杉本利嗣: 血清 25 水酸化ビタミン D 濃度に影響を与える因子についての検討. 第 20 回日本骨粗鬆症学会、長崎市、2018 年 10 月