

骨粗鬆症の予防医学的研究 —地域住民のビタミンD低下症について—

中 村 和 利

新潟大学大学院医歯学総合研究科地域予防医学講座
社会・環境医学分野

Study on the Prevention of Osteoporosis: Hypovitaminosis D in the Community

Kazutoshi NAKAMURA

*Division of Social and Environmental Medicine,
Department of Community Preventive Medicine,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences*

Abstract: The incidence of osteoporosis is increasing in recent years. Osteoporotic fractures are one of the major diseases responsible for the “bedridden” status of the elderly, and they reduce the level of their activities of daily life and/or their quality of life. For all of these reasons, the prevention of osteoporosis is very important, however, osteoporosis is usually dealt with in orthopedics and gynecology. Risk factors for osteoporosis include physiologic factors, such as menopause and aging, genetic predisposition, and unfavorable lifestyles, such as low levels of physical activity, and poor calcium and vitamin D nutritional status. Nevertheless, the risk factors in the Japanese population have not been clearly identified. The author and colleagues have been investigating the nutritional risk factors for osteoporosis in the Japanese population. Hypovitaminosis D and low calcium intake have been reported to be risk factors for osteoporosis in European and North American countries, but they have not been well investigated in Japan. This article summarizes our investigation of hypovitaminosis D in Japanese communities.

Key words: 25 - hydroxyvitamin D, Hypovitaminosis D, Osteoporosis, Prevention, Vitamin D

Reprint requests to: Kazutoshi NAKAMURA
Division of Social and Environmental Medicine
Department of Community Preventive Medicine
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市旭町通り 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科地域予防医学講座
社会・環境医学分野 中村和利

はじめに

骨粗鬆症は、日常の活動のなかで起こる程度のわずかな衝撃で骨折が発生するような骨強度の低下した状態であり、骨格の脆弱性を有する状態と定義される¹⁾。近年、骨粗鬆症による骨折(転倒骨折)が急増している。新潟県における大腿骨骨折の発生数は人口の高齢化も伴って15年間に約2.5倍増加したと報告されている²⁾。転倒骨折は高齢者の「寝たきり」の主要な原因疾患の一つであり³⁾、日常生活動作(ADL)やクオリティオブライフ(QOL)の低下を招く。また、骨粗鬆症関連医療費の総額は年間1.3兆円との試算⁴⁾があり、本疾患の増加は医療費の増大に拍車をかける。骨粗鬆症は一般に整形外科や産婦人科など臨床各科で扱われることが多いが、前述の理由で予防が非常に重要な疾患であるといえる。

骨粗鬆症に関連する要因としては、閉経、加齢といった生理的な要因、遺伝的要因、および運動、栄養などの外的要因(広義の環境要因)が指摘されている。これらの要因のうち、著者は栄養面、特にビタミンDからのアプローチを試みている。ビタミンDの低栄養状態は、カルシウム摂取不足と同様に、高齢者における骨粗鬆症のリスクファクターだからである。本稿では地域住民のビタミンD低下症について、著者および共同研究者の行ったこれまでの研究の経過および成果を報告する。

生体におけるビタミンDの代謝

自然界には動物由来のビタミンD₃と植物由来のビタミンD₂が存在する。ヒトの体内のビタミンDはビタミンD(D₂, D₃)を含む食品の摂取および紫外線(UVB)を浴びることによる皮膚での産生(D₃)により供給される。ビタミンDは血中に入ると、速やかに肝臓で代謝を受け25-hydroxyvitamin D(25[OH]D)となる。25(OH)Dは体内で安定して存在するため、ビタミンDの栄養状態の指標とされる。25(OH)Dは腎臓で代謝を受け、1,25-dihydroxyvitamin D

(1,25[OH]₂D, 活性型ビタミンD)となりカルシウム・骨代謝における様々な生理活性を示す。ビタミンD摂取量の低下や日光浴の減少によりビタミンDの供給が減少すると血中25(OH)D濃度が低下する。血中25(OH)D濃度がある閾値を越えて低下すると、副甲状腺機能亢進症を引き起こす。この閾値については、30nmol/L⁵⁾、37.5nmol/L⁶⁾、50nmol/L⁷⁾などが報告されているが、いまだ一致した結論が得られていない。そこで、本稿では比較的よく用いられる30nmol/Lを基準に、それ未満をビタミンD低下症と定義する。

ビタミンD低下症

過去においてはビタミンD欠乏症によるクル病(骨軟化症)がみられたが、現在は問題となることは少ない。しかしながら、緯度の高い地域に暮らす欧米の人々にとっては冬季の日照量が少なくなるため、ビタミンD低下症が問題となっている。特に高齢者は加齢により皮膚でのビタミンD産生が低下すると考えられているため、ビタミンD低下症のハイリスクグループとされる。白人女性における冬季のビタミンD低下症の有病率は14~65%との報告がある⁵⁾⁸⁾⁻¹⁰⁾。それゆえ、これらの多くの国では食品へのビタミンDの添加が行われている。ところが近年、欧州での多施設研究により、緯度の低い地域に暮らす高齢者にもビタミンD低下症が少なからず存在することが明らかになった⁸⁾。高齢者のビタミンDの栄養状態を決定する要因は、日照量だけでなく、活動度や食事などの生活習慣に由来する要因などが関与していることも示唆された。そこで、著者らは日本人にも同様な問題が存在するかどうかを調べるため文献をレビューした。血中の25(OH)Dの測定はすでに1980年代に確立されており、日本人成人のボランティアの血中25(OH)Dレベルについて、その季節変動および食習慣との関連が報告されていた。しかしながら、骨粗鬆症およびビタミンD低下症の観点から、高齢者に焦点をあてた研究はみあたらなかった。そこで、我々は地

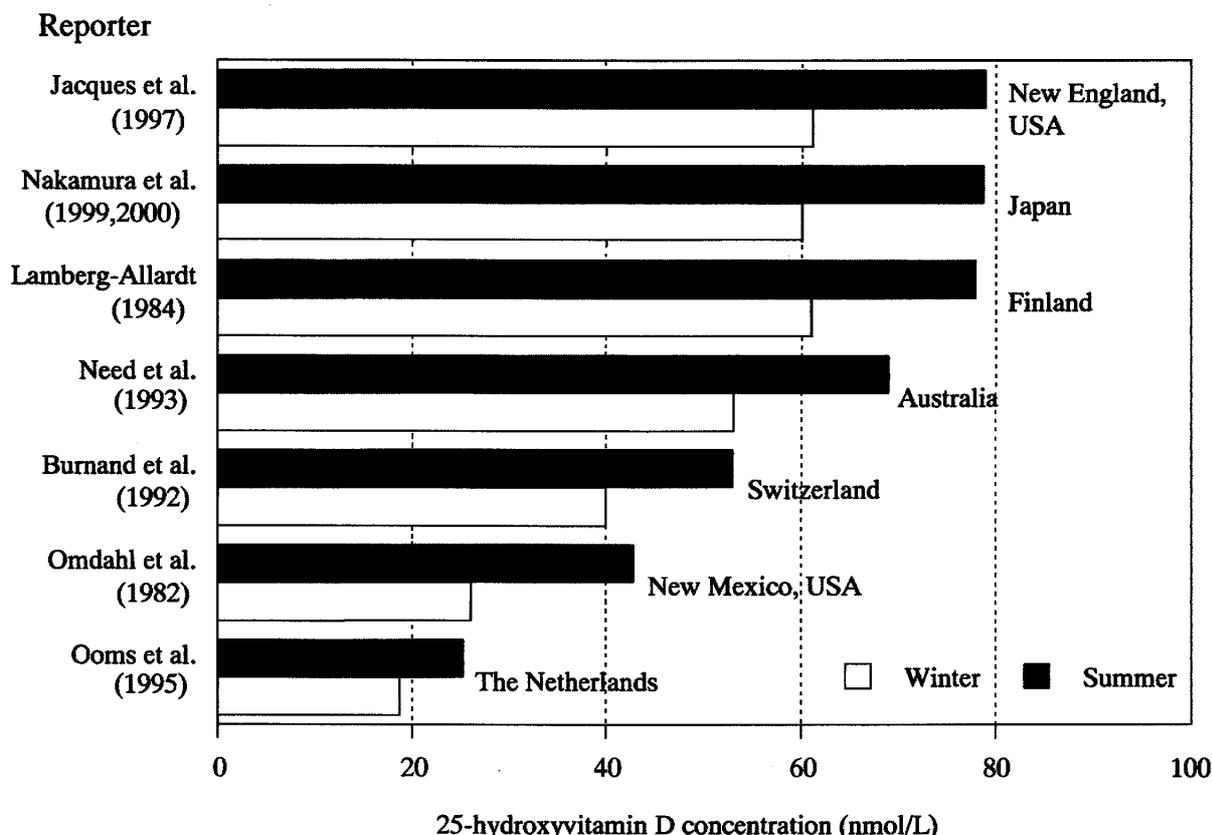


図1 冬季および夏季の血中 25-hydroxyvitamin D 濃度の比較。(文献 13 より許可を得て一部改変し転載)

域高齢者の血中 25 (OH) D レベルについての記述疫学像を明らかにすることから研究を開始した。

自立した高齢者の血中 25 (OH) D レベル (豊栄スタディー)

地域で自立した高齢者のビタミン D の栄養状態を調べる目的で、新潟県豊栄市の N 地区において夏季と冬季における中高年女性の血中 25 (OH) D レベルの疫学調査を行った¹¹⁾¹²⁾。定期健康診査を受診した 236 人中、夏季には 160 人 (平均年齢 65.6 ± 8.3 歳) が、冬季には 151 人 (平均年齢 66.5 ± 6.7 歳) が調査に参加した。対象者の血清 25 (OH) D 濃度は高速液体クロマトグラフィー法により測定した。夏季の血中 25 (OH) D 濃度は 78.8 (± 17.5) nmol/L であり、ビタミン D 低

下症を示す者はみられなかった。また血中 25 (OH) D は農作業に従事している者に高かった。冬季の血中 25 (OH) D 濃度は 59.9 (± 17.0) nmol/L であり、7 人 (4.6%) にビタミン D 低下症がみられた。いずれの季節においても、血中 25 (OH) D レベルは血中 PTH との関連がみられなかった。この集団の血中 25 (OH) D レベルが良好であったことによると考えられる。

豊栄スタディーにおける血中 25 (OH) D レベルについて、これまでの報告と比較した結果を図 1 に示す¹³⁾。諸外国からの報告と比較し、両季節とも良好な栄養状態であることがわかる。また、自立した高齢者の血中 25 (OH) D レベルは、報告によりかなり差がみられる。これは、生活様式の違いによる影響が考えられる。日光浴の頻度、あるいはそれを規定する活動量の違い、食事またはサプリメントによるビタミン D 摂取量の違い

などである。緯度の高い地域の血中 25 (OH) D レベルは意外にも高い。食品へのビタミン D の添加が行われていることに加え、日光浴の習慣やビタミン D サプリメントの使用などが一般的になっているからであろう。

冬季の調査において、魚の摂取頻度が高い者に血中 25 (OH) D 濃度が高かった¹²⁾。具体的には、魚を週 4 回以上摂取する者の血中 25 (OH) D 濃度は、週 1～3 回摂取する者と比較し約 10 nmol/L 高かった。日照量の少ない冬季には、魚からのビタミン D の摂取が日本人のビタミン D の栄養状態維持に重要な役割を果たしていると思われる。夏季には魚の摂取量と血中 25 (OH) D 濃度に関連はみられなかった。

日本人の食事において、主要なビタミン D の供給源は魚である¹⁴⁾。そこで、この地域の高齢者の食事調査(冬季)を行った結果、食事からのビタミン D の摂取量は約 350IU/日であった¹⁵⁾。この数値は、日本人のビタミン D についての栄養所要量 (RDA) の 100 を大きく上回り、欧米における推奨値の 400 IU/日に近いものであった。実際に摂取した食事をみると、特にビタミン D の豊富な鮭や鯖などを摂っていた者が多く、食事からのビタミン D が体内のビタミン D の栄養状態維持に重要な役割を果たしていると考えられた。

豊栄スタディーにおける夏と冬のビタミン D レベルを比較した結果、血中 25 (OH) D 濃度が低い者はその季節差が小さかった¹⁶⁾。日照量や紫外線暴露量の季節差の他に、皮膚でのビタミン D の産生能力に個人差が存在することが示唆された。

特別養護老人ホーム入居者の 血中 25 (OH) D レベル

一般に、日常の活動量の低下した高齢者は、日光浴の機会および食事量が減るため、ビタミン D 低下症のハイリスク群であると予想されるが、このような集団のビタミン D の栄養状態を調査した報告は少ない。そこで、ADL レベルの低下した高齢者のビタミン D の栄養状態を調べるため、新潟市近郊の 3 つの特別養護老人ホーム入居者を対

象に、秋から冬にかけて血中 25 (OH) D レベルの調査を行った¹⁷⁾。全入居者 220 人中 156 人が調査に参加し、133 人 (平均年齢 84.6 ± 8.2 歳) を分析対象とした。その結果、血中 25 (OH) D 濃度の平均値は 29.9nmol/L と低く、半数以上 (57.9%) にビタミン D 低下症がみられた。血中 25 (OH) D レベルは地域の健康な高齢者に比較するとかなり低い。副甲状腺ホルモン (Intact PTH) が基準値以上を示した者も 15.8% にみられ、低 25 (OH) D との関連が明らかになった。しかしながら、同時に測定した 1, 25 [OH]₂D と副甲状腺ホルモンとの関連はみられなかった。短期的には 1, 25 [OH]₂D は副甲状腺ホルモンを調節する作用を持つが、長期的にはビタミン D の低栄養を反映する 25 (OH) D が副甲状腺ホルモンに影響を与えると考えられる。また、加齢も副甲状腺ホルモンを上昇させる重要な要因である¹⁷⁾¹⁸⁾。

若年女性のビタミン D 低下症

骨粗鬆症の予防対策の柱は中高年者の骨量低下および転倒骨折の防止であるが、もう一つの重要な戦略は若年時にできるだけ多くの骨量を獲得することである。それにもかかわず、若年女性のビタミン D の栄養状態に関してはこれまであまり注目されず、世界的にも報告は少ない。そこで、我々は若年女性を対象に血中 25 (OH) D を測定したところ、そのレベルが全体に低いことを初めて報告した¹⁹⁾。さらに、若年女性と中高年女性の血中 25 (OH) D 濃度を比較検討するため、老人ホームに勤務する女性職員の血中 25 (OH) D を測定した。その結果、20 歳代の女性の血中 25 (OH) D 濃度が 30 歳以上の女性より有意に (約 15nmol/L) 低いことが明らかになった²⁰⁾。この現象は、若年女性において魚の摂取が少ないことにより一部説明された。それ以外の要因として、若年者の日中屋外での活動量が少ないことが推測される。これらの集団の低 25 (OH) D は骨量低下と関連が示唆されたが¹⁹⁾²⁰⁾、若年女性のビタミン D 低下症については不明な点が多く、今後さらなる研究が必要である。

ま と め

著者らが行った骨粗鬆症の予防医学的研究のうち、地域住民のビタミンD低下症に関する記述疫学的アプローチについて述べた。これまでの一連の研究から以下の点が明らかになった。1) 健康で自立した高齢者にはビタミンD低下症は少ない。2) ADLの低下した高齢者にはビタミンD低下症が高率にみられる。3) 若年女性のビタミンDの栄養状態は、中高年のそれに比較して不良であり、骨量低下に関連している可能性がある。4) 魚の摂取は高齢者のビタミンD栄養の維持（特に冬季）に重要な役割を果たしている。今後は分析疫学研究の手法により、ビタミンD低下症の骨量および骨代謝に対する影響を明らかにする必要がある。特に、大規模疫学研究や介入研究のデザインによるエビデンスが求められている。最近、ビタミンD低下症は高齢者の筋力、平衡機能の低下を引き起こし、転倒に関連することが報告された²¹⁾⁻²³⁾。転倒骨折が骨粗鬆症の重大な転帰であることを考慮すると、ビタミンDの骨粗鬆症予防における重要性はより従来考えられているものより大きい可能性がある。

本論文は第600回新潟医学会における特別講演の内容をまとめたものである。

参 考 文 献

- 1) Marcus R and Majumder S: The nature of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) Osteoporosis Vol. 2. 2nd ed, Academic Press, San Diego, pp3-17, 2001.
- 2) Morita Y, Endo N, Iga T, Tokunaga K and Ohkawa Y: The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. *J Bone Miner Metab* 20: 311-318, 2002.
- 3) (財)厚生統計協会：国民衛生の動向。(財)厚生統計協会, 東京, 2003.
- 4) 折茂 肇：骨粗鬆症 update. *日本医師会雑誌* 117: 1029, 1997.
- 5) Van der Wielen RPJ, Löwik MRH, van der Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O and van Staveren WA: Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346: 207-210, 1995.
- 6) Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL and Finkelstein JS: Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338: 777-783, 1998.
- 7) Malabanan A, Veronikis IE and Holick MF: Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351: 805-806, 1998.
- 8) Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S and Meunier PJ: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 7: 439-443, 1997.
- 9) Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD and Meunier PJ: Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1129-1133, 1996.
- 10) Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJ, Popp-Snijders C, Bezemer PD and Bouter LM: Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 10: 1177-1184, 1995.
- 11) Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, Muto K and Yamamoto M: Serum 25-hydroxyvitamin D levels in active women of middle and advanced age in a rural community in Japan. *Nutrition* 15: 870-873, 1999.
- 12) Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y and Yamamoto M: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri- and postmenopausal Japanese women. *Am J Clin Nutr* 71: 1161-1165, 2000.
- 13) Nakamura K, Nashimoto M, Endoh K and Yamamoto M: Vitamin D nutritional status of women living on a solitary island in Japan: a population-based study. *Environ Health Prev Med* 5: 49-52, 2000.

- 14) Nakamura K, Nashimoto M, Okuda Y, Ota T and Yamamoto M: Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition* 18: 415-416, 2002.
 - 15) Nakamura K, Hori Y, Nashimoto M, Okuda Y, Miyazaki H, Kasai Y and Yamamoto M: Nutritional covariates of dietary calcium in elderly Japanese women: results of a study using the duplicate portion sampling method. *Nutrition* 19: 922-925, 2003.
 - 16) Nakamura K, Nashimoto M and Yamamoto M: Summer/winter difference in the serum 25-hydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone levels of Japanese women. *Int J Biometeorol* 44: 186-189, 2000.
 - 17) Nashimoto M, Nakamura K, Matsuyama S, Hatakeyama M and Yamamoto M: Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism in physically inactive elderly Japanese living in nursing homes: relationship with age, sunlight exposure, and activities of daily living. *Aging Clin Exp Res* 14: 5-12, 2002.
 - 18) Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y and Yamamoto M: Serum parathyroid hormone in healthy female Japanese in relation to serum 25-hydroxyvitamin D. *Int J Vitam Nutr Res* 70: 287-292, 2000.
 - 19) Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, Obata A, Miyanishi K and Yamamoto M: Vitamin D insufficiency in Japanese female college students: a preliminary report. *Int J Vitam Nutr Res* 71: 302-305, 2001.
 - 20) Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S and Yamamoto M: Low concentrations of the serum 25-hydroxyvitamin D in young Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition* 17: 921-925, 2001.
 - 21) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, Lazarescu AD and Pollahne W: Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109: 87-92, 2001.
 - 22) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D and Hansen C: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 15: 1113-1118, 2000.
 - 23) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA and Conzelmann M: Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18: 343-351, 2003.
-