

## ビタミンD不足・欠乏の判定指針

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

### <委員名簿>

- |      |                              |
|------|------------------------------|
| 岡崎 亮 | (帝京大学ちば総合医療センター 第三内科)        |
| 大藪恵一 | (大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)         |
| 福本誠二 | (徳島大学 藤井節郎記念医科学センター)         |
| 井上大輔 | (帝京大学ちば総合医療センター 第三内科)        |
| 山内美香 | (島根大学医学部 内科学講座内科学第一)         |
| 皆川真規 | (千葉県こども病院 内分泌科)              |
| 竹内靖博 | (虎の門病院 内分泌代謝科)               |
| 道上敏美 | (大阪府立母子保健総合医療センター研究所 環境影響部門) |
| 松本俊夫 | (徳島大学 藤井節郎記念医科学センター)         |
| 杉本利嗣 | (島根大学医学部 内科学講座内科学第一)         |

## 定義・意義

ビタミン D が正常に作用することが、骨・ミネラル代謝の維持には必須である。ビタミン D 作用の低下は、骨折リスクの上昇をはじめとした様々な骨・ミネラル代謝異常の原因となる。現在、ビタミン D 作用低下の原因として最も頻度が高いのは、体内のビタミン D 貯蔵量が減少したビタミン D 非充足状態、すなわち、ビタミン D 不足・欠乏であると考えられている。

ビタミン D 充足度の評価は、血清 25-水酸化ビタミン D [25(OH)D] 濃度測定によるのみ可能である。世界各国から、ビタミン D 充足度を血清 25(OH)D 値により判定したビタミン D 不足・欠乏のガイドラインが公表されている(1-5)。一方本邦では、永らく血清 25(OH)D 濃度測定が保険収載されていなかったこともあり<sup>注1)</sup>、血清 25(OH)D 濃度の骨・ミネラル代謝関連事象への関与について医療関係者の間で十分な情報共有がなされなかった。そこで本指針では、本邦における骨折リスク上昇をはじめとする骨・ミネラル代謝関連事象と血清 25(OH)D 濃度との関連の解析結果と海外のガイドラインとの整合性を勘案し、血清 25(OH)D 濃度によるビタミン D 充足・不足・欠乏の判定基準を示した。

本指針では、米国内分泌学会のガイドライン(1)などに準じて、比較的軽症のビタミン D 非充足状態をビタミン D 不足(vitamin D insufficiency)、重症のビタミン D 非充足状態をビタミン D 欠乏(vitamin D deficiency)と呼ぶ。臨床的には、ビタミン D 不足および欠乏は、骨折・転倒リスクの上昇に加え、続発性副甲状腺機能亢進症および骨粗鬆症治療薬に対する低反応の原因となり、ビタミン D 欠乏は、さらに、くる病・骨軟化症、あるいは低カルシウム(Ca)血症の原因となる。

なお、本指針は判定基準を示すものであり、診断基準ではない。治療介入の必要性などを含めた診療指針の作成は今後の課題とする。

注 1) 血清 25(OH)D 濃度測定は、2016 年 8 月 1 日保険収載された。

## 判定基準

- 1) 血清25(OH)D濃度が30 ng/ml以上をビタミンD充足状態と判定する
- 2) 血清25(OH)D濃度が30 ng/ml未満をビタミンD非充足状態と判定する
  - a. 血清25(OH)D濃度が20 ng/ml 以上30 ng/ml未満をビタミンD不足と判定する
  - b. 血清25(OH)D濃度が20 ng/ml未満をビタミンD欠乏と判定する

## 注

1. 血清 25(OH)D 濃度は、測定法によって差異がある。将来的には標準化が求められる。

2. 小児、周産期に関しては、異なる基準が必要になる可能性がある。また、小児の栄養性くる病に関しては国際コンセンサス指針がある(6)。
3. 本指針は、骨・ミネラル代謝関連事象の観点から作成されたものである。
4. ビタミンD非充足と悪性腫瘍、代謝疾患、心血管疾患、さらに免疫機能などとの関連が数多く報告されている。しかし本邦での検討は少なく、また海外のガイドラインでも非骨・ミネラル代謝関連事象は考慮されていない。従って本指針でも、これら非骨・ミネラル代謝関連事象については考慮していない。

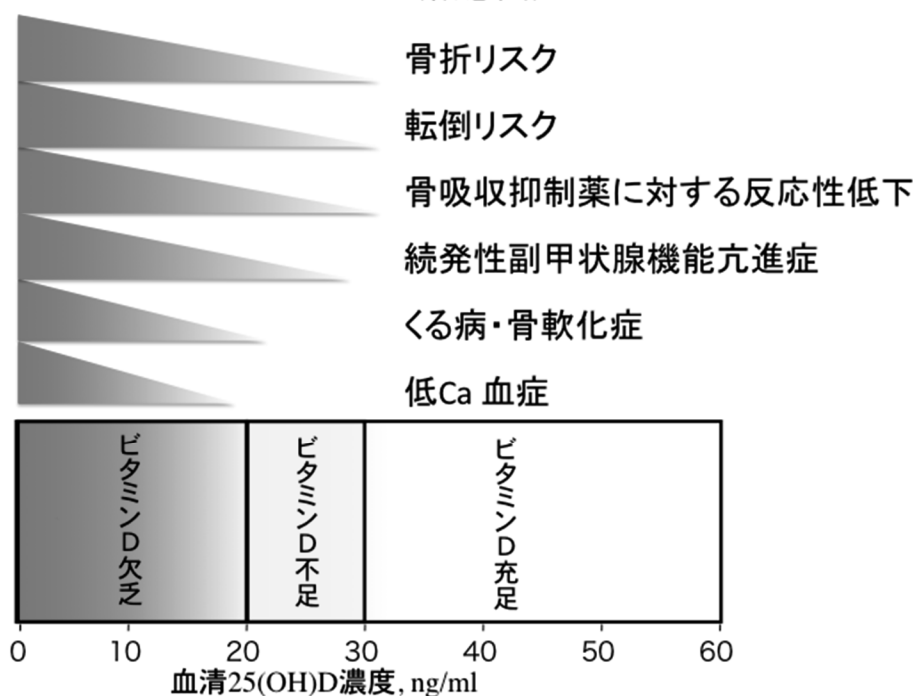
## 解説

### 1. ビタミンD不足・欠乏の定義、臨床的意義

ビタミンD不足・欠乏は、体内のビタミンD貯蔵量が減少し、ビタミンDの作用が不十分となり得る状態である。ヒトを含め動物は、紫外線エネルギーを用いて皮膚でビタミンD<sub>3</sub>を生合成することができる。一方、植物にはビタミンD<sub>2</sub>が含まれる。ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンD<sub>2</sub>は、同一の代謝を受け、作用にも質的な差はないので、本判定基準ではまとめてビタミンDと記す。皮膚で生合成もしくは経口摂取されたビタミンDは、ほとんど総てが肝臓で25(OH)Dに変換される。25(OH)DはビタミンD結合蛋白(D-binding protein: DBP)と結合し、安定な状態で血中を循環する。25(OH)Dの血中半減期は約3週間と比較的長いことから、血中25(OH)D濃度がビタミンD充足度の指標になると考えられている。したがって、ビタミンD不足・欠乏とは血清25(OH)D濃度が低いために、ビタミンDの作用不足が生じ得る病態と言い換えられる。

ビタミンDの古典的作用は、骨・ミネラル代謝の維持である。ビタミンD作用不全で生ずる骨・ミネラル代謝関連の異常を概念図に列挙した。ビタミンD作用不全は、腸管からのCa・リン(P)の吸収低下(低Ca血症、低P血症)に続発する骨石灰化障害(くる病・骨軟化症)、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)分泌の亢進(続発性副甲状腺機能亢進症)による骨吸収の亢進と骨密度の低下をもたらす。また、血清25(OH)D低値は、転倒の危険因子である。これらがあいまって骨折リスクが上昇する。血中25(OH)D値が低いほど、これらの障害の危険性は高くなり、逆に高いほど低くなる。さらに、血清25(OH)D濃度が低値の場合、ビスホスホネートなどの骨粗鬆症治療薬に対する反応性が損なわれることも報告されている。

### 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)



なお、血中には、25(OH)Dがさらに腎近位尿細管の $1\alpha$ 水酸化酵素により水酸化された1,25-水酸化ビタミンD[1,25(OH) $_2$ D]など種々のビタミンD代謝物が存在する。ビタミンD作用のほとんどは、核内受容体スーパーファミリーに属するビタミンD受容体(VDR)を介して発現すると考えられている。生理的ビタミンD代謝物の中でVDRに対する親和性が最も高いのは、1,25(OH) $_2$ Dである。従来、生理的な1,25(OH) $_2$ Dの産生は腎近位尿細管に限られると考えられてきた。しかし近年、副甲状腺、骨をはじめとしたビタミンD標的臓器の細胞に $1\alpha$ 水酸化酵素が発現し、1,25(OH) $_2$ D産生が可能になったことが明らかになった。したがって、これらの臓器におけるビタミンD作用は、腎で産生・分泌された血中1,25(OH) $_2$ Dに加えて、血中濃度がおおよそ1,25(OH) $_2$ Dの1000倍ある血中25(OH)Dが細胞内にとりこまれ、1,25(OH) $_2$ Dへと変換されることによっても、惹起されている可能性が高い。

また、ビタミンD不足・欠乏ではPTH分泌の亢進や低P血症により、腎臓での $1\alpha$ 水酸化酵素活性が刺激され、血中1,25(OH) $_2$ D濃度が高値となることも稀でなく、血中1,25(OH) $_2$ D濃度は正常、低値、高値と様々な値となることが知られている。さらに、1,25(OH) $_2$ Dの血中半減期は、一日未満である。したがって、血中1,25(OH) $_2$ D濃度は、多くの臓器でのビタミンD作用を反映せず、ビタミンD充足度も示さない。

## 2. 本邦における血清 25(OH)D 濃度と骨・ミネラル代謝関連事象の関係

### 1) 骨折

本邦の観察研究では、血清 25(OH)D 濃度低値と骨粗鬆症性骨折の関連を示した報告が複数存在する。大腿骨近位部骨折のために入院した 50 人の平均血清 25(OH)D 濃度は 17.8 ng/ml であり、対照群の非大腿骨近位部骨折入院患者 53 人の 25.8 ng/ml より有意に低値であったことが報告されている (7)。また、大腿骨近位部骨折で受診した 225 人の平均血清 25(OH)D 濃度は 16.3 ng/ml であり、同時期に新規椎体骨折で受診した 64 名の平均血清 25(OH)D 濃度 18.1 ng/ml より有意に低値であったとの報告がある (8)。さらに、整形外科を受診した未治療閉経後女性 330 人において血清 25(OH)D 20 ng/ml 未満群では、20 ng/ml 以上群と比較して有意に既存椎体骨折が多い (9) との報告、閉経後日本人女性 202 人を対象とし、既存骨折有り群では平均血清 25(OH)D 14.6 ng/ml であり、無し群に比して有意に低値であるとの報告 (10) がある。新潟の Muramatsu 研究では、773 人の地域住民女性を対象とした 6 年間のコホート研究で、血清 25(OH)D 値 71 nmol/l (28.4 ng/ml) 以上で、骨折のハザード比が 0.42 (95%CI, 0.18-0.99) と有意に低下すると報告されている (11)。また、長野の閉経後女性 1470 人のコホートでは、平均 7.2 年間の観察期間で、血清 25(OH)D 25 ng/ml 未満では長管骨骨折のリスクが上昇することが報告されている (12)。さらに、JPOS 研究では閉経後女性 1262 名において、基礎値の血清 25(OH)D 10 ng/ml 未満、10 ng/ml 以上 20 ng/ml 未満、20 ng/ml 以上 30 ng/ml 未満、30 ng/ml 以上の 4 群間で、その後 5 年間の全骨折発生率に有意差があったと報告されている (13)。

### 2) 骨密度

新潟の Yokogoshi 研究において、血清 25(OH)D 濃度と大腿骨頸部の骨密度には正の相関関係があり、血清 25(OH)D 値 50 nmol/l (20 ng/ml) 未満では、対照群の 70 nmol/l (28 ng/ml) 以上群と比較して、有意に骨粗鬆症域になる対象が多いことが報告されている (14)。血清 25(OH)D 濃度と骨密度の関連は、他の報告でも確認されている (10)。さらに、12-18 歳の健康日本人男女 1380 人の検討において、血清 25(OH)D 値と踵骨超音波骨強度指標は正の相関を示し、血清 25(OH)D 値 20 ng/ml 未満群と以上群では、超音波骨強度指標値に有意差があることが報告されている (15)。

### 3) PTH

多くの横断的検討で、本邦においても血清 25(OH)D 値と PTH 値は負の相関を示すことが報告され (13, 16)、その機序として副甲状腺で局所産生される 1, 25(OH)<sub>2</sub>D の関与が考えられ

ている。本邦でのビタミンD負荷に対するPTH反応性の検討では、血清25(OH)D値28 ng/mlがPTH上昇をきたす閾値であると推定された(16)。横断的検討では、前述のYokogoshi研究で血清25(OH)D濃度20 ng/mlを閾値として、血中PTH値に有意差があることが報告されている(14)。またROAD研究では、血清25(OH)D濃度、30 ng/ml以上、10 ng/ml以上30 ng/ml未満、10 ng/ml未満の三群間でPTH値に有意差があることが示されている(17)。

#### 4) 転倒

地域在住の高齢者を対象とした検討で、65歳以上の女性において血清25(OH)D 20 ng/ml未満が、その前年度の転倒と関連すること(18)、さらに75歳以上の女性において、前年および翌年の転倒とも有意に関連する(19)ことが示されている。

#### 5) 骨粗鬆症治療薬反応性

Ishijimaらは、アレンドロネートに対する骨密度増加反応が、25(OH)D 25 ng/ml未満群では有意に低いと報告している(20)。諸外国の報告では、血清25(OH)D濃度20-32 ng/mlを閾値として、それより低値ではビスホスホネートおよびSERMに対する骨密度増加反応の低下や、治療中の骨折の有意な増加が報告されている(21-24)。

#### 6) 骨軟化症・くる病

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、日本骨代謝学会、および日本内分泌学会が策定した「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」において(25)、血清25(OH)D濃度20 ng/ml未満ではビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症が惹起されうるとしている。小児の栄養性くる病に関する国際コンセンサス指針(6)では、25(OH)D 12 ng/ml未満の場合、あるいは25(OH)D 20 ng/ml未満にカルシウム摂取不足が合併した場合に、ビタミンD欠乏性くる病の危険が高まるとしている。一方、ドイツでの成人剖検標本665人における検討では、組織学的な骨石灰化障害は、血清25(OH)D濃度が20 ng/ml以上であっても30 ng/mlまでは認められ得ることが報告されている(26)。

#### 7) 低Ca血症

日本内分泌学会が策定した「低カルシウム血症の鑑別診断の手引き」(27)では、血清25(OH)D 15 ng/ml未満ではビタミンD欠乏による低Ca血症と診断されるとしている。

## 参考文献

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, and Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
2. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
3. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, and Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1151-4.
4. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA, Rosen C; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ.* 2010;182(12):E610-8.
5. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, and Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
6. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, and Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394-415.
7. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, Watanabe K, and Watanabe S. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1608-14.
8. Sakuma M, Endo N, Hagino H, Harada A, Matsui Y, Nakano T, and Nakamura K. Serum 25-hydroxyvitamin D status in hip and spine-fracture patients in Japan. *J Orthop Sci.* 2011;16(4):418-23.

9. Ikegami S, Kamimura M, Uchiyama S, and Kato H. Women with insufficient 25-hydroxyvitamin D without secondary hyperparathyroidism have altered bone turnover and greater incidence of vertebral fractures. *J Orthop Sci.* 2011;16(5):573-80.
10. Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, and Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int.* 2011;88(5):362-9.
11. Nakamura K, Saito T, Oyama M, Oshiki R, Kobayashi R, Nishiwaki T, Nashimoto M, and Tsuchiya Y. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):97-103.
12. Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, Shiraki Y, Yoshimura N, and Shiraki M. Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *J Bone Mineral Metab.* 2014;32(5):514-23.
13. 玉置 淳子, 伊木 雅之, 佐藤 裕保, 梶田 悦子, 西野 治身, 秋葉 隆, 松本 俊夫, 鏡森 定信, 香川 芳子, 米島 秀夫. 血中25水酸化ビタミンD低値は骨折リスクを高める JPOS Cohort Study. 第33回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集. 2015;p177.
14. 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, and Yamamoto M. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone.* 2008;42(2):271-7.
15. Tsugawa N, Uenishi K, Ishida H, Ozaki R, Takase T, Minekami T, Uchino Y, Kamao M, and Okano T. Association between vitamin D status and serum parathyroid hormone concentration and calcaneal stiffness in Japanese adolescents: sex differences in susceptibility to vitamin D deficiency. *J Bone Mineral Metab.* 2016;34 (4)464-74.
16. Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, Fujii Y, Shiraki M, Inoue D, Endo I, Okano T, Hirota T, Kurahashi I, and Matsumoto T. Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D(3) load in Japanese subjects. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(1):103-10.



17. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, and Akune T. Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: the ROAD study. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2775-87.
18. Suzuki T, Kwon J, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, and Yoshida H. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res.* 2008;23(8):1309-17.
19. Shimizu Y, Kim H, Yoshida H, Shimada H, and Suzuki T. Serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of falls in Japanese community-dwelling elderly women: a 1-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2015;26(8):2185-92.
20. Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, Tokita A, Kitahara K, Kaneko H, and Kurosawa H. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women. *Calcif Tissue Int.* 2009;85(5):398-404.
21. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, Minisola S, and Rossini M. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):239-44.
22. Carmel AS, Shieh A, Bang H, and Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2479-87.
23. Díez-Pérez AI, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, Pérez-Cano R, Muñoz-Torres M, Torrijos A, Jodar E, Del Rio L, Caeiro-Rey JR, Farrerons J, Vila J, Arnaud C, and González-Macías J. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27(4):817-24.
24. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, and Guanabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2012;51(1):54-8.
25. 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, 日本骨代謝学会, 日本内分泌学会. くる病・骨軟化症の診断マニュアル. 日本内分泌学会雑誌. 2015;91(Supple):1-11.

26. Priemel M, von Domarus C, Klatter T, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Mineral Res.* 2010;25(2):305-12.
27. 日本内分泌学会. 低カルシウム血症の鑑別診断の手引き.  
<http://endocrine.umin.ac.jp/tebiki/003/003001.pdf>