

# ビタミンD代謝物の測定 骨粗鬆症、くる病・骨軟化症などにおける臨床的意義

Measurement of vitamin D metabolites  
Clinical significance for patients with various diseases including  
osteoporosis, rickets and osteomalacia

ふくもと せいじ  
福本 誠二  
Seiji FUKUMOTO

## はじめに

ビタミンDは、抗くる病因子として同定された因子である。その後、ビタミンDは体内で1,25-水酸化ビタミンD [1,25-ジヒドロキシビタミンD, 1,25(OH)<sub>2</sub>D] に変換され作用すること、1,25(OH)<sub>2</sub>Dはカルシウム(Ca)調節ホルモンとして機能することが明らかにされてきた。一方本邦でも、2016年に25-水酸化ビタミンD [25-ヒドロキシビタミンD, 25(OH)D] の測定がビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症に対し保険適用となるとともに、くる病・骨軟化症診断マニュアル、ビタミンD不足・欠乏の判定指針が公表された<sup>1,2)</sup>。さらに2018年には、25(OH)Dの測定が原発性骨粗鬆症に対し保険適用となった。しかしビタミンDに関しては、ビタミンD<sub>2</sub>(エルゴカルシフェロール)、ビタミンD<sub>3</sub>(コレカルシフェロール)、活性型ビタミンD、天然型ビタミンDなど、多くの用語が使用されている。また、上述のように25(OH)D濃度の評価にあたっては、異なる測定法が違った疾患に対し保険適用となっている。以下本稿では、各種ビタミンD代謝物測定の臨床的意義につき概説する。なお、骨粗鬆症患者の診療においては、従来から25(OH)D以外の各種骨代謝マーカーが使用されてきた。これらのマーカーについては、別稿を参照されたい<sup>3)</sup>。

## I. ビタミンD代謝

動物は、皮膚で紫外線の作用のもとに、7-デヒド

ロコレステロールからビタミンD<sub>3</sub>を合成することができる(図1)。またキノコ類は、ビタミンD<sub>2</sub>を産生する(図1)。これらが、天然型ビタミンD(native vitamin D)である。ビタミンD<sub>2</sub>とビタミンD<sub>3</sub>を総称して、ビタミンDと呼んでいる。本稿では、ビタミンDはこの意味で使用する。ただし体内では、通常ビタミンD<sub>3</sub>代謝物がD<sub>2</sub>代謝物に比較し圧倒的に多いため、ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンDが同義として使用されている場合もある。また場合によっては、必ずしも正確な定義ではないものの、ビタミンDが後述の活性型ビタミンDの意味で使用されている場合も認められる。従って、文脈によってビタミンDの正確な意味を判断する必要がある。

皮膚で産生されたビタミンD<sub>3</sub>、あるいは食物中に存在し腸管で吸収されたビタミンD<sub>2</sub>やビタミンD<sub>3</sub>は、肝臓で25位に水酸化を受け25(OH)Dとなる(図2)。この25-水酸化反応はあまり厳密な調節

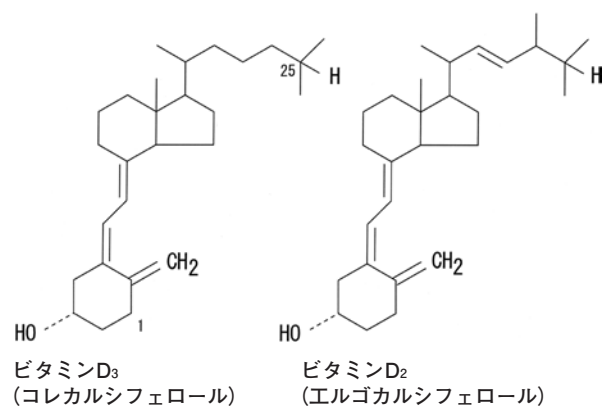


図1 ビタミンDの構造

ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンD<sub>2</sub>が、天然型ビタミンDである。数字は、炭素原子の番号を示す。

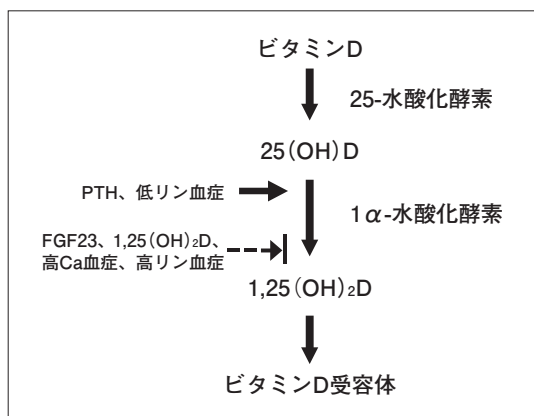


図2 ビタミンDの代謝

天然型ビタミンDは、体内で25位と1α位に水酸化を受け、1,25(OH)<sub>2</sub>Dに変換される。このうち1α位の水酸化は、PTHや低リン血症により促進され、FGF23や1,25(OH)<sub>2</sub>D、高Ca血症、高リン血症により抑制されるなど、厳密な調節を受けている。

を受けておらず、基質依存性に進行するものと考えられている。25(OH)Dは、さらに腎臓近位尿細管で1α位に水酸化を受け、1,25(OH)<sub>2</sub>Dとなる(図2)。この1,25(OH)<sub>2</sub>Dは、血中に放出され、Ca調節ホルモンとして機能する。25(OH)Dから1,25(OH)<sub>2</sub>Dへの変換を担う1α-水酸化酵素の活性は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)や低リン血症により刺激され、線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor 23: FGF23)や1,25(OH)<sub>2</sub>D、高Ca血症や高リン血症により抑制されるなど、厳密な調節を受けている(図2)。従って、血中25(OH)D濃度と1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度は必ずしも相関しない。

## II. Ca調節ホルモンとしての 1,25(OH)<sub>2</sub>Dの作用

1,25(OH)<sub>2</sub>Dは、ステロイド受容体スーパーファミリーに属するビタミンD受容体(vitamin D receptor: VDR)に結合することにより、作用を発揮する。1,25(OH)<sub>2</sub>Dは、腸管Caやリン吸収を促進するとともに、腎臓遠位尿細管でのCa再吸収を亢進させる。また1,25(OH)<sub>2</sub>Dは、副甲状腺でのPTHの合成を抑制する。1,25(OH)<sub>2</sub>Dの骨における作用については議論が分かれているが、少なくとも高濃度では骨吸収を促進するものと考えられている。これらの作用により、1,25(OH)<sub>2</sub>Dは血中Caやリン濃度を上昇させるよう作用する。逆に、1,25(OH)<sub>2</sub>D

D作用異常では、低Ca血症、低リン血症が惹起される。

## III. 1,25(OH)<sub>2</sub>Dの測定意義

1,25(OH)<sub>2</sub>Dの測定は、「慢性腎不全、特発性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミンD依存症I型若しくは低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病の診断時、又はそれらの疾患に対する活性型ビタミンD<sub>3</sub>剤による治療中に測定した場合にのみ算定できる。活性型ビタミンD<sub>3</sub>剤による治療開始後1月以内においては2回を限度とし、その後は3月に1回を限度として算定する」とされている。現状で用いられている測定法では、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>を区別できないことが多い。

慢性腎不全では、腎機能の低下などによる1,25(OH)<sub>2</sub>D産生の低下により低1,25(OH)<sub>2</sub>D血症が惹起され、続発性副甲状腺機能亢進症の発症、増悪に繋がる。特発性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症は、いずれもPTH作用の低下を特徴とする疾患である。いずれの疾患でも、特に低Ca血症による症候が問題となる。PTH作用の低下により、これらの疾患患者では未治療時には1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度が低下することがある。ビタミンD依存症I型は、1,25(OH)<sub>2</sub>D産生を担う1α-水酸化酵素をコードする遺伝子の不活性型変異により、低1,25(OH)<sub>2</sub>D血症から低Ca血症、低リン血症が惹起される疾患である。また、低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病の大部分は、近年の検討により過剰なFGF23作用により惹起されることが明らかにされてきた<sup>4)</sup>。本症の大部分は、*phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX)* 遺伝子変異によるX染色体優性低リン血症性くる病(X-linked hypophosphatemic rickets: XLH)である。ただしXLHに加え、常染色体優性や劣性遺伝形式を示す低リン血症性くる病など、他のFGF23作用過剰による低リン血症性疾患も存在する。FGF23は、前述のように1α-水酸化酵素を抑制することなどにより、血中1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度を低下させる。従って、保険適用となっている慢性腎不全、特発性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミンD依存症I型若しくは低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病は、いずれも低1,25

(OH)<sub>2</sub>D 血症を呈し得る疾患である。

またこれらの疾患患者の慢性的治療法としては、通常活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が使用される。ここで活性型ビタミン D とは、天然型ビタミン D とは異なり、1 $\alpha$  位に水酸基を持つビタミン D 化合物のことである。前述のように、1 $\alpha$ -水酸化反応は厳密な調節を受けている。このため、天然型ビタミン D が投与されたとしても、それがそのまま 1,25 (OH)<sub>2</sub> D に変換される訳ではない。一方、活性型ビタミン D は、体内で 1 $\alpha$  位への水酸化反応を要しないため、そのまま（あるいは肝臓での 25-水酸化反応後）、VDR に結合して作用を発揮する。ただし、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤の過剰投与により、高 Ca 血症や高 Ca 尿症などの有害事象が認められることがある。従って、これらの疾患の「診断時、又はそれらの疾患に対する活性型ビタミン D<sub>3</sub> 剤による治療中」に 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 濃度を測定することは妥当と考えられる。

一方、ビタミン D 依存症 II 型は、VDR 遺伝子不活性型変異などにより 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 作用が障害され、ビタミン D 依存症 I 型と同様に低 Ca 血症、低リン血症を示す疾患である。本症では、低 Ca 血症により PTH 分泌が促進され、PTH 作用により 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 産生が促進されることから、血中 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 濃度は著明な高値となる。従ってビタミン D 依存症 I 型と II 型の鑑別には、血中 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 濃度の測定が必須である。また、原発性副甲状腺機能亢進症でも、過剰な PTH 作用により血中 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 濃度が高値となることがある。さらに、サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患や悪性リンパ腫では、マクロファージによる 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 過剰産生により、高 Ca 血症が惹起される場合がある。しかし、これらの疾患に対しては、1,25 (OH)<sub>2</sub> D の測定は保険適用となっていない。

#### IV. ビタミン D 不足・欠乏とは？

前述のように、ビタミン D は抗くる病因子として発見された。くる病、骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症し、成長障害や O 脚、X 脚などの骨変形を主徴とするものをくる病と呼んでいる<sup>1)</sup>。また骨軟化症は、くる病と同じ病因により惹起される。

骨軟化症では、骨痛や筋力低下が主な症状となる。骨は、骨芽細胞が産生する骨基質蛋白に、ハイドロキシアパタイト [Ca<sub>10</sub> (PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub> (OH)<sub>2</sub>] 結晶が沈着することにより形成される。この骨石灰化には、血中 Ca、およびリン濃度が一定の範囲に維持されていることが必要である。このため、慢性の低 Ca 血症や低リン血症は、くる病や骨軟化症の原因となる。ビタミン D 欠乏は、慢性の低 Ca 血症や低リン血症を惹起することにより、くる病・骨軟化症の原因となることがある。本症はある種の脂肪摂取により治癒することから<sup>5)</sup>、脂溶性ビタミンとしてビタミン D が同定された。従って、ビタミン D 欠乏性くる病・骨軟化症は、栄養因子としてのビタミン D が充足されないために惹起されるものと考えられた。

前述のように、体内での 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 産生は厳密に調節されている。このため、ビタミン D の充足状態は 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 濃度によっては評価できず、血中 25 (OH) D 濃度により定義される。実際ビタミン D 欠乏患者の 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 濃度は、低値からむしろ高値まで、様々な値を取り得る。そうすると、何故 1,25 (OH)<sub>2</sub> D 濃度が必ずしも低値ではないのに、骨・ミネラル代謝異常症が惹起されるのかという疑問が残る。この点に関しては、血中 25 (OH) D 濃度が数十 ng/ml であるのに対し、1,25 (OH)<sub>2</sub> D 濃度は数十 pg/ml であり、親和性は低いものの 25 (OH) D も VDR に結合し得る、あるいは 1 $\alpha$ -水酸化酵素が腎臓近位尿細管以外の副甲状腺細胞や骨芽細胞などに発現しており、これらの組織で産生された 1,25 (OH)<sub>2</sub> D が直接作用する<sup>6)</sup>、などの可能性が考えられている。本邦のビタミン D 不足・欠乏の判定指針では、25 (OH) D 濃度が 30 ng/ml 以上をビタミン D 充足状態、20 ng/ml 以上 30 ng/ml 未満をビタミン D 不足、20 ng/ml 未満をビタミン D 欠乏と判定することになっている<sup>2)</sup>。

#### V. 25 (OH) D の測定意義

25 (OH) D 濃度の低値は、くる病や骨軟化症の原因となるばかりではなく、骨折、続発性副甲状腺機能亢進症の発症や増悪、転倒のリスク因子であり、骨吸収抑制薬に対する反応性の低下とも関連することが報告されている<sup>2)</sup>。さらにこれらの骨・ミネラル代謝関連事象に加え、ビタミン D 不足・欠乏は、

表 1

方法	適応疾患	保険点数	備考
CLEIA法	ビタミンD欠乏性くる病、ビタミンD欠乏性骨軟化症	400点	診断時においては1回を限度とし、その後は3月に1回を限度として算定する。
ECLIA法	原発性骨粗鬆症	117点	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。

CLEIA: Chemiluminescent enzyme immunoassay  
ECLIA: Electro chemiluminescence immunoassay

結核などの感染症、1型糖尿病や関節リウマチなどの自己免疫疾患、悪性腫瘍など、数多くの疾患との関連が報告されている<sup>7)</sup>。ただし、ビタミンD不足・欠乏がこれらの多様な疾患の直接の原因であるかどうかは明らかではない。

血中25(OH)D濃度の評価にあたっては、CLEIA (chemiluminescent enzyme immunoassay) 法による測定が、ビタミンD欠乏性くる病、ビタミンD欠乏性骨軟化症に対し、保険適用となっている(表1)。本測定は、診断時においては1回を限度とし、その後は3月に1回を限度として算定することとなっている。これに加え、ECLIA (electro chemiluminescence immunoassay) 法による測定が、原発性骨粗鬆症に対し使用可能となった。本測定は、骨粗鬆症の薬剤治療方針の選択時に1回に限り算定することとされている。従って現状では、2種類の25(OH)D濃度測定法が、異なる疾患に対し利用されることとなっている。オーダーリングや診療報酬算定の際には、この点に注意する必要がある。本邦では、医薬品として処方できる単独の天然型ビタミンD製剤は存在しない。このため、ビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症患者に対しては、日光への暴露の推奨、食生活の見直しとともに、通常活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤が使用される。原発性骨粗鬆症患者で25(OH)D濃度が低値の例に対しては、同様の生活習慣の改善に加え、天然型ビタミンDのサプリメントや骨粗鬆症治療薬の活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を考慮することになる。

## おわりに

現在25(OH)Dと1,25(OH)<sub>2</sub>Dの測定が、異なる疾患に対し保険適用となっている。ただし、ビタ

ミンD不足・欠乏は、非常に頻度の高い状態である<sup>8)</sup>。このため、例えば慢性腎臓病に伴う続発性副甲状腺機能亢進症患者の中にも、ビタミンD不足・欠乏は少なくないものと考えられる。ただしこのような対象に対しては、25(OH)Dの測定は保険適用となっていない。今後、特に25(OH)Dの測定頻度が増えることにより、ビタミンD不足や欠乏への理解が深まり、該当患者のよりよい管理に繋がることが期待される。

## 文 献

- 1) 福本誠二、大藪恵一、道上敏美、ほか. 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** (Suppl. November): 1-11.
- 2) 岡崎亮、大藪恵一、福本誠二、ほか. ビタミンD不足・欠乏の判定指針. 日本内分泌学会雑誌. 2017; **93** (Suppl. March): 1-10.
- 3) 三浦雅一. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの実践的活用法について. モダンメディア. 2016; **62**(9): 298-303.
- 4) Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab 2009; **20**(5): 230-236.
- 5) McCollum EV, Simmonds N, Becker JE. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. J Biol Chem 1922; **53**: 293-312.
- 6) Adams JS, Rafison B, Witzel S, et al. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. J Steroid Biochem Mol Biol 2014; **144**(Pt A): 22-27.
- 7) Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. Curr Drug Targets 2011; **12**(1): 4-18.
- 8) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. 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): 2775-2787.