

# ビタミンD不足の肥満者へのビタミンD投与は骨密度を増やす

萩原 真

## はじめに

ボディマス指数 (BMI) とは、体重と身長の関係から算出される、ヒトの肥満度を表す体格指数であり、体重 (kg) ÷ 身長 (m) ÷ 身長 (m) で算出される。BMI 値が 18.5 未満を低体重 (やせ型)、18.5 以上 25 未満を普通体重、25 以上を肥満とし、BMI 値 22 が最も病気になりにくいとしている。さらに、BMI から骨密度を算出することができ、以前は、その算出方法を用いると肥満者の方がやせ型より骨密度が高いため骨粗しょう症のリスクが低いと考えられていた<sup>1)</sup>。しかし、現在、肥満者は、算出される値による見かけ上の骨密度は高いにもかかわらず、骨粗しょう症になりやすく骨折しやすいことが明らかになりつつある<sup>2)</sup>。

肥満者が骨折のリスクを高める理由はいくつかある。1 つ目は、肥満者はやせ型と比べて運動能力が低く、転倒しやすいためである<sup>3,4)</sup>。2 つ目は、内臓脂肪の増加は、炎症性サイトカインの血中濃度を高めて<sup>5-7)</sup>、それら作用によって骨の健康を阻害し、骨密度を低下させるからである<sup>8,9)</sup>。3 つ目は、肥満者はビタミンD代謝が低下し活性型ビタミンDの合成量が下がるため、骨代謝が活発になることによって、骨密度が低下するからである<sup>6)</sup>。このように、肥満者は様々な理由から骨折しやすい傾向にある。

本稿では、血漿中 25-ヒドロキシビタミンD濃度に着目し、ビタミンD不足の肥満者へのビタミンD投与は、骨密度を改善し、骨粗しょう症の予防に有効であるという可能性を紹介する。

## 血漿中 25-ヒドロキシビタミンD濃度と骨密度

PTH (parathyroid hormone: 副甲状腺ホルモン) は、最も重要なカルシウム調節ホルモンである。食事から摂取するカルシウムが不足すると血中カルシウム濃度が低下し、副甲状腺からPTHが血液中に放出され、PTHが骨代謝を活発化させることによって、骨からカルシウムを奪い、血中カルシウム濃度を一定に保っている<sup>10)</sup>。従っ

て、血漿中のPTHは、生化学的には骨代謝マーカーとして用いられ、臨床的には骨粗しょう症の診断において用いられる。

ビタミンDを投与すると血漿中活性型ビタミンDが上昇し、PTHが低下することが多くの研究によって明らかになっている。しかし、PTHが低下するにもかかわらず、ビタミンD投与では骨密度が増えないとする Jorde<sup>11)</sup> の論文と、その反対にビタミンDを投与すると骨密度が増えることを示す Wamberg<sup>12)</sup> の論文がある。

Jordeらの調査では、1年間にわたり、肥満者に対して、高濃度ビタミンDと500mgのカルシウムを投与したところ、血漿中PTHは低下していたが、骨密度に有意差はなかった。

補足すると、高濃度あるいは低濃度のビタミンD投与の明確な定義はない。日本人の食事摂取基準(2020年版)では、成人における1日当たりのビタミンD摂取の目安量は340IU (8.5μg/日)で、耐用上限量は1日当たり4,000IU (100μg/日)とされている(40IUの生物活性が1μgに相当する)。

Jordeらの論文において、骨密度に有意差がなかった理由について検討すると、被験者の試験前における血漿中 25-ヒドロキシビタミンD (カルシジオール) 濃度の平均値が 58nmol/l と比較的高かったことが原因である可能性がある。

25-ヒドロキシビタミンDとは、肝臓でビタミンDから代謝された活性型ビタミンD前駆体である。25-ヒドロキシビタミンDは、血中を長時間循環するため、栄養生化学的な指標として重要であり、血漿中の25-ヒドロキシビタミンDを測定することによって、体内のビタミンD量が正常なのか、それとも不足あるいは過剰なのかを知ることができる。ビタミンD不足のはっきりとした定義は定められていないが、血漿中 25-ヒドロキシビタミンD濃度が 50nmol/l 以下あるいは 75nmol/l とすることが多い。

ビタミンD不足の定義について、血漿中 25-ヒドロキシビタミンD濃度を 50nmol/l 以下とすると、Jordeらの調査では、ビタミンD不足でない被験者が多かった。

そこで、Wambergらは、肥満者のうち血漿中 25-ヒドロキシビタミンD濃度が 50nmol/l 以下のビタミンD不

はぎわら まこと

〒950-8680 新潟県新潟市東区海老ヶ瀬471

新潟県立大学 人間生活学部 健康栄養学科

hagimako@unii.ac.jp

足の被験者に限定してビタミンDを投与した方が骨密度改善に有効ではないかと考え、予想通りの結果が得られた。Wambergらの調査では、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度の平均は35nmol/lであった。

その後、別の研究者による調査においても、ビタミンD不足の肥満者では、ビタミンD投与によって骨密度が改善することが報告され、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度がおよそ30nmol/l以下のビタミンD不足の人には、ビタミンD投与の効果が得られやすいことが明らかとなってきている。

#### 肥満者に対するビタミンD投与による骨密度への影響

##### ・被験者の平均値がビタミンD不足でない場合 (Jordeらの報告)

Jordeらの調査では、21歳から70歳の男女の肥満者（病気でない者、血漿中ビタミンD濃度についてはスクリーニングなし）で調査を行い、ビタミンD投与によって血漿中PTH量は低下したが、骨密度に差はなかったことを報告している。

被験者147人に1年間にわたって40,000IUのビタミンD（1週間当たり）と500mgのカルシウム（1日当たり）を含む食事を与えた群（以下DD群とする。DDは、20,000IUのビタミンDが入ったカプセルを2つ与えたことを意味する）、被験者132人に1年間にわたって20,000

IUのビタミンD（1週間当たり）と500mgのカルシウム（1日当たり）を含む食事を与えた群（以下DP群とする。DPは、20,000IUのビタミンD入りカプセル1つとプラセボ（有効成分を含まない）カプセルを1つ与えたことを意味する）、被験者142人のプラセボ群の3群に分けて試験した。

ビタミンD投与1年後に血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度を解析した。その結果、ビタミンDを1年間投与した群での血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度は、DD群では平均で58nmol/lから141nmol/lに上昇し、DP群では58nmol/lから100nmol/lに上昇していた。

次に、ビタミンD投与26週間後の血漿中PTH濃度を解析した。その結果、血漿中PTH濃度はDD群では18%低下し、DP群では13%低下していたが、DD群、DP群ともに血中カルシウム濃度には有意差はなかった。

さらに、ビタミンD投与1年後に骨吸収の程度を示す血漿中のRANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) とOPG (osteoprotegerin) について解析した。RANKLは破骨細胞の形成、機能や生存に必須の因子であり、破骨細胞および破骨細胞前駆細胞に発現しているRANKL受容体 (RANK) に結合し、破骨細胞による骨吸収を促進することで骨破壊を誘導し、骨密度を下げる因子である。OPGはRANKLに結合してRANKL/RANK

シグナルを阻害する機能を有しており、骨吸収を阻害することによって骨密度の低下を抑制する因子である。解析の結果、試験前と試験後では、血漿中RANKLとOPGともに有意差はなかった。

また、ビタミンD投与前とビタミンD投与1年後の骨密度について比較した。その結果、試験前と試験後では腰椎 (L2-L4) の骨密度、腰の骨密度いずれも有意な差はなく、血漿中RANKLとOPGの測定結果と整合性がとれていた。

##### ・被験者をビタミンD不足に限定した場合 (Wambergらの報告)

Wambergらは、ビタミンD不足の肥満者にビタミンDを投与することによる骨代謝と骨密度への影響について検討し、血漿中PTH量は低下し、骨密度は上昇することを報告している。

18歳から50歳の男女の肥満者に、1日当たり7,000IUのビタミンDを26週間（2010年の2月から2011年5月まで）投与し、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度、PTH、骨代謝マーカーの発現量ならびに骨密度を測定した。なお、被験者は、病気である者、妊娠の可能性のある者、アルコールあるいは薬物中毒者である者など試験に影響する者は排除し、さらに、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が50nmol/l以下（平均値が35nmol/l）の者に限定後、プラセボ群26人、ビタミンD投与群26人に分けた。

まず、ビタミンD投与26週間後に血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度を解析した。その結果、ビタミンDを投与した群では血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が平均で35nmol/l（ビタミンD投与前）から110nmol/l（ビタミンD投与後）に上昇し、ビタミンD投与後のうち全員が50nmol/l以上であり、1人を除く25人が80nmol/l以上であった。

次に、ビタミンD投与26週間後のPTH濃度を解析した。その結果、ビタミンD投与によって血漿中PTH濃度は15%程低下した。また、血中カルシウム濃度は、両群ともに若干上昇したものの、プラセボ群とビタミンD投与群で有意な差は認められなかった。

さらに、ビタミンD投与26週間後に骨吸収マーカーであるC-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) について解析した。CTXは、破骨細胞による骨吸収過程において、I型コラーゲン繊維が、マトリックスメタロプロテアーゼによって分解を受けて生成されるペプチドであるため、骨吸収の指標として用いられる。解析の結果、プラセボ群と比較して、ビタミンD投与群では、血漿中CTXは平均で8.6%低下していた。

また、ビタミンD投与前とビタミンD投与26週間後の骨密度について比較した。その結果、ビタミンD投与前

と比較して、ビタミンD投与によって、前腕の骨密度は平均で1.6%上昇し、脊椎の骨密度は平均で0.9%上昇しており、血漿中CTXの測定結果と整合性がとれていた

#### ・被験者のビタミンDが足りている場合（Jordeらの報告）とビタミンD不足（Wambergらの報告）との比較ならびに最近の研究報告

Jordeらの調査では高濃度ビタミンD投与による骨密度に差はなかったが、Wambergらの論文では、高濃度ビタミンD投与によって骨密度が上昇した。この結果の違いには、様々な要因が推測できるが、重要な違いは被験者がビタミンD不足かそうでないかである。つまり、Jordeらの論文では、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度についてはスクリーニングしておらずビタミンD不足でない被験者が多かったが、Wambergらの論文では、骨代謝に最も影響を及ぼす因子の一つである活性型ビタミンD前駆体である血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度について解析し、被験者をビタミンD不足（血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度50nmol/l以下、平均で35nmol/l）である者に限定していたという点で異なっている。

その後、Macdonaldら<sup>13)</sup>による調査では、BMIにより普通体重の被験者も含むが、平均的には肥満である被験者たちに、1日当たり10,000IUのビタミンDを1年間投与すると、投与前の血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が30nmol/l以下のグループでは、骨密度が有意に上昇し、その一方、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が30nmol/l以上のグループでは、骨密度に変化はなかった。

さらに、Mesinovicら<sup>14)</sup>の調査では、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が50nmol/l以下の肥満者に、1日当たり4,000IUのビタミンDを16週間投与した。その結果、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が50nmol/l以下の肥満者における骨密度の平均値に変化はなかったが、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が30nmol/l以下の肥満者に限定した場合、骨密度が有意に上昇していた。この実験では、ビタミンD投与が16週間と短い期間であるが、有意な差が見られたことから、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度が30nmol/l以下の肥満者に、継続してビタミンDを投与することによって、数か月程度で骨密度の低下抑制に効果が表はれ始めるものと考えられる。

Bislevら<sup>15)</sup>の調査では、閉経後の肥満女性で血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度の平均が33nmol/lのグループに、1日当たり2,800IUのビタミンDを3年間投与し、3次元骨密度を解析した。閉経後の肥満女性で血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度の平均が33nmol/lのグループにビタミンDを3年間投与した場合、3次元骨密度が上昇することが明らかとなった。

補足すると、3次元骨密度の解析方法は、比較的新し

く、マイクロCTと三次元骨形態計測ソフトウェアを用いて、非破壊的に骨密度を3次的に表したものであり、この方法によって骨質・骨強度を評価する上で重要と考えられる骨内部の空間構造を定量化することが可能となった。

Burtら<sup>16)</sup>の調査では、BMIにより普通体重の被験者も含むが、平均的には肥満である被験者たちに、ビタミンDを3年間投与しても骨密度は上昇しなかった。この調査では、10,000IUビタミンD投与群の投与前の血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度の平均値は78.4nmol/l、4,000IUビタミンD投与群の投与前は81.3nmol/l、400IUビタミンD投与群の投与前は76.7nmol/lであり、いずれの群もビタミンD不足ではなかった。

また、Burtら<sup>16)</sup>の調査では、血漿中PTHが低下するのにも関わらず、高濃度ビタミンD投与は低濃度ビタミンD投与と比べて、骨密度が上昇するのではなく、低下することが示されていた。さらに、低濃度ビタミンD投与と比較して、高濃度ビタミンD投与の被験者では、尿中CTXが上昇していることや、高カルシウム血症や高カルシウム尿症の割合が多かった。

高カルシウム血症や高カルシウム尿症と骨密度低下に因果関係があるのかはわからないが、ビタミンDは脂溶性であり体内に蓄積しやすく過剰症による健康被害が知られている。高濃度ビタミンD投与は、体に毒性を示し、何らかの作用によって骨密度を低下させている可能性が考えられるため、今後、高濃度ビタミンDによる体への影響について、分子レベルで詳細なメカニズムを明らかにしていく必要がある。

骨密度改善の観点より適切なビタミンD投与量については、日本の食事摂取基準（2020年版）よりも高い、1日当たり600IUから4,000IUが適切ではないかとする考えもあるが<sup>17)</sup>、体内のビタミンD量、体重、骨密度（骨粗しょう症であるのかそうでないのか）、骨粗しょう症以外の病気の有無、遺伝子多型、その他様々な要因によって、個々人で異なる可能性がある。個々人の適切なビタミンD投与量についても、今後の研究で明らかにしていく必要があり、そういったことを明らかにすることによって、将来的に、個人の体質に応じたテーラーメイド（オーダーメイドと同様の意味）療法の開発に繋がっていくことが期待される。

以上のことより、ビタミンD投与は、ビタミンDが不足している肥満者において骨密度の低下を抑制し、骨粗しょう症の予防に有効である可能性が高いものと考えられる（図）。特に、最近の研究報告から、血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度がおよそ30nmol/l以下のビタミンD不足の人においては、ビタミンD投与による骨密度改善効果が得られやすそうである。ただし、高濃度ビ

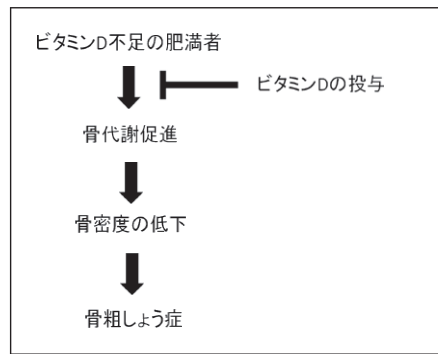


図 ビタミンD不足の肥満者へのビタミンD投与が骨粗しょう症のリスクを下げる

ビタミンD摂取は、骨密度を低下させる可能性があるため、サプリメントなどでビタミンDを過剰に摂取し続けることは避けた方が良くもしい。

### おわりに

本稿では、ビタミンD不足の肥満者にビタミンDを投与することによって骨密度が増える可能性を紹介した。以前、骨粗しょう症は女性の病気と考えられていたが、女性と比較して男性の方が患者数は少ないものの男性の方が重症化しやすいことなどから、現在では男女ともに予防が推奨されている病気である。また、特に、高齢者では、転倒による骨折が原因となって寝たきりになるとクオリティ・オブ・ライフ（生活の質）が著しく低下する。骨粗しょう症のリスクを減らすためには、適正な体重（BMI値22前後）を維持することや個々の血漿中25-ヒドロキシビタミンD濃度を考慮した上で、高濃度ではなく、適切な量のビタミンDを投与することが有効である可能性が高いと考えられる。

### 文献

- 1) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 1993; 8: 567-73.
- 2) Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 496-502.
- 3) Friedmann JM, Elasy T, Jensen GL. The relationship between body mass index and self-reported functional limitation among older adults: a gender difference. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 398-403.
- 4) Fjeldstad C, Fjeldstad AS, Acree LS, et al. The influence of obesity on falls and quality of life. *Dyn Med.* 2008; 7: 4.
- 5) Cartier A, Lemieux I, Almeras N, et al. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of

interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1931-8.

- 6) Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116: 1234-41.
- 7) Wood IS, Wang B, Jenkins JR, et al. The pro-inflammatory cytokine IL-18 is expressed in human adipose tissue and strongly upregulated by TNFalpha in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 337: 422-9.
- 8) Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3387-93.
- 9) Morley JE, Baumgartner RN. Cytokine-related aging process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59: M924-9.
- 10) Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2010; 47: 181-95.
- 11) Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, et al. No significant effect on bone mineral density by high doses of vitamin D3 given to overweight subjects for one year. *Nutr J.* 2010; 9: 1.
- 12) Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B, et al. The effect of high-dose vitamin D supplementation on calciotropic hormones and bone mineral density in obese subjects with low levels of circulating 25-hydroxyvitamin D: results from a randomized controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2013; 93: 69-77.
- 13) Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, et al. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2018; 33: 1464-9.
- 14) Mesinovic J, Mousa A, Wilson K, et al. Effect of 16-weeks vitamin D replacement on calcium-phosphate homeostasis in overweight and obese adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 186: 169-75.
- 15) Bislev LS, Langagergaard Rodbro L, Rolighed L, et al. Bone Microstructure in Response to Vitamin D3 Supplementation: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Calcif Tissue Int.* 2019; 104: 160-70.
- 16) Burt LA, Billington EO, Rose MS, et al. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322: 736-45.
- 17) Li H, Xu Z, Kong LQ. High-Dose Vitamin D Supplementation and Bone Health. *JAMA.* 2020; 323: 92-3.