

岐阜赤十字病院女性職員における血中ビタミンD濃度の検討

中村重徳¹⁾ 水谷保彦²⁾

要旨：2020年6月に行った職員健診時、364名（平均39.0歳、範囲20～67歳）の女性職員で25-ヒドロキシビタミンD、25(OH)DをECLIA法で測定した（内6名は妊娠中）。非妊娠女性358名の25(OH)Dは平均12.6ng/mL（範囲 4.1～36.6ng/mL）であった。なお、25(OH)D濃度と年齢との間に正や負の相関は認めなかった。日本内分泌学会・日本骨代謝学会などの基準によるビタミンD充足状態（25(OH)D \geq 30ng/mL）を示したのは6名1.7%、ビタミンD不足状態（30ng/mL $>$ 25(OH)D \geq 20ng/mL）は15名4.2%、ビタミンD欠乏状態（20ng/mL $>$ 25(OH)D）は337名94.1%であった。妊婦6名の25(OH)Dは平均10.4ng/mL（範囲 8.4-11.9ng/mL）と全員欠乏状態であった。ビタミンD充足と不足を示した21例中14例（66.7%）ではビタミンDないしマルチビタミンのサプリを摂っていた。一見健康な女性職員の多くがビタミンD欠乏を示しており、今後は、ビタミンD産生には欠かせない紫外線を適度に浴び、ビタミンDを多く含む魚類やキノコ類などの摂取を増加させると共に、ビタミンDを含むサプリを適切に摂ることが望まれる。

【はじめに】

ビタミンDは脂溶性のビタミンで、血中ビタミンDの多くは皮膚において紫外線下で合成され、食物からの摂取は少ない¹⁾。これらビタミンDは肝臓において25-ヒドロキシビタミンD、25(OH)Dに変換され、最終的には腎臓で活性型の1,25(OH)₂Dになる¹⁾（図1）。ビタミンDを含む食物としては脂肪が多い魚（サケ・マグロ・サバ）やキノコなどであり²⁾、多くの食物では含有量が少ない。近年の食生活の変化（魚やキノコなどの摂取の減少）や日光を浴びる時間の減少、日焼け止めクリームの使用などにより、ビタミンDの不足や欠乏例が増えている³⁾。ビタミンD欠乏の程度が強いと、石灰化障害が生じ小児ではくる病、成人では骨軟化症を引き起こす⁴⁾。程度がさほど強くない時でも、腸管からCaの吸収は低下し、腎臓でのCa再吸収が低下、そのため2次性の副甲状腺機能亢進が生じるため、骨吸収が亢進し、骨粗

鬆症の発症や骨折・転倒の危険性が増すことが知られている⁴⁾。長期間のビタミンD欠乏や不足がQOLの低下を引き起こすことは容易に想像されるが、わが国ではビタミンD不足や欠乏の判断に必要な25(OH)Dの測定は骨粗鬆症診断確定時やくる病・骨軟化症の存在時しか保険適応が認められていない。それゆえ、これらを発症していない、いわゆる健康な人のビタミンD不足や欠乏に対して食事指導や治療などの介入はできず、残念な状況である。

今回、私たちは当院の女性職員の血中25(OH)Dを測定する機会を得たのでその結果について報告する。

【対象および方法】

2020年6月前半に行われた前期健診を受けた女性職員364名（平均年齢 39.0歳、範囲20～67歳）を対象とした（内6名は妊娠中）。女性職員の内、234名は看護師（内5名は妊娠中）である。血清25(OH)D濃度の測定はcobas[®] エクルシース試薬を用い、ECLIA法（電気化学発光免疫測定法）で測定した⁵⁾。日本内分泌学会・日本骨代謝学会などの基準に基づき⁶⁾、25

1) 岐阜赤十字病院 甲状腺・糖尿病内科

2) 岐阜赤十字病院 検査部

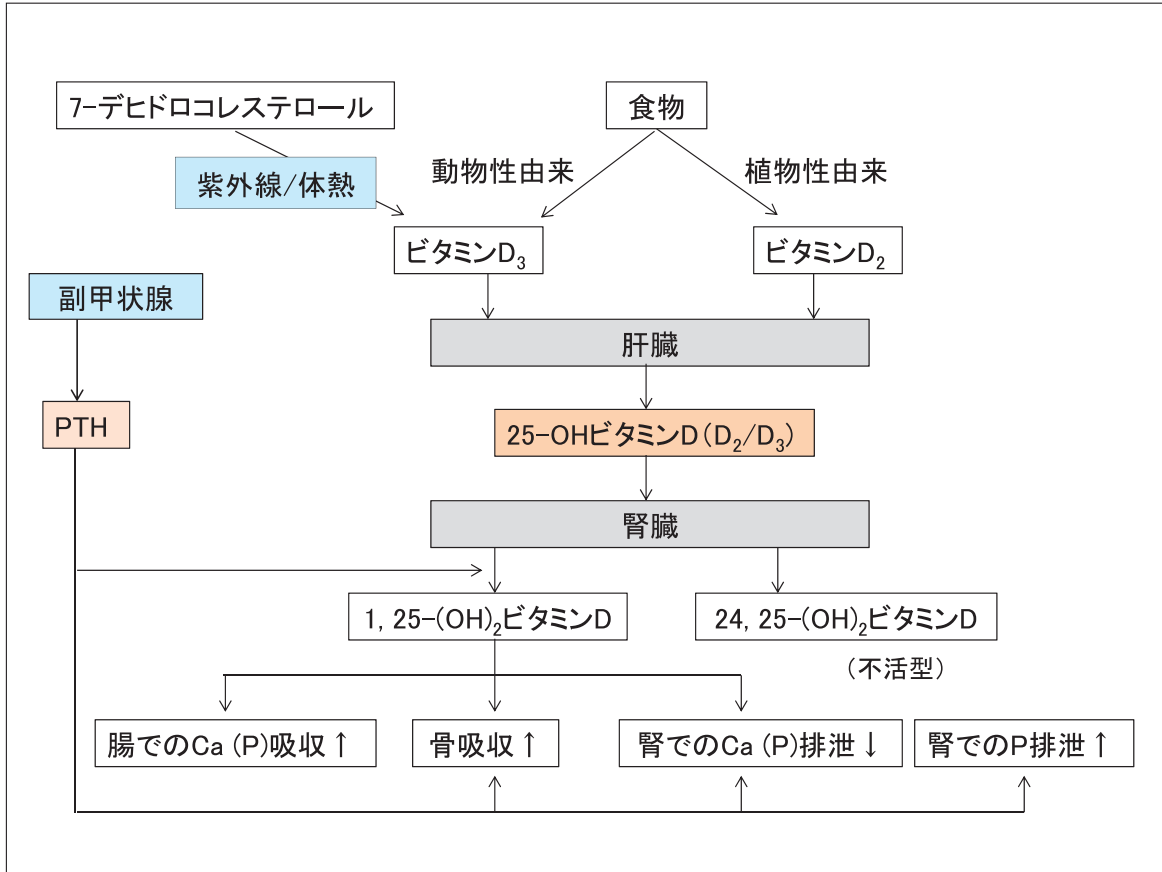


図1 ビタミンDの代謝および作用 (PTHの作用) (UpToDateより、一部改変)

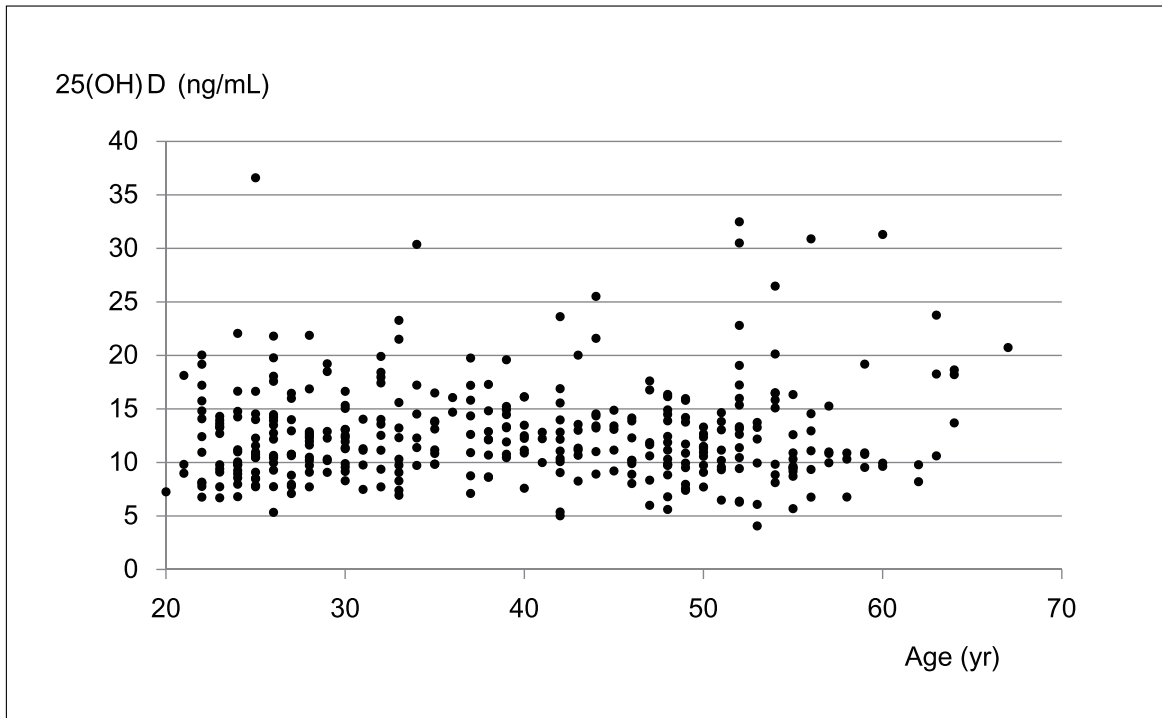


図2 非妊婦における年齢と25(OH)D濃度

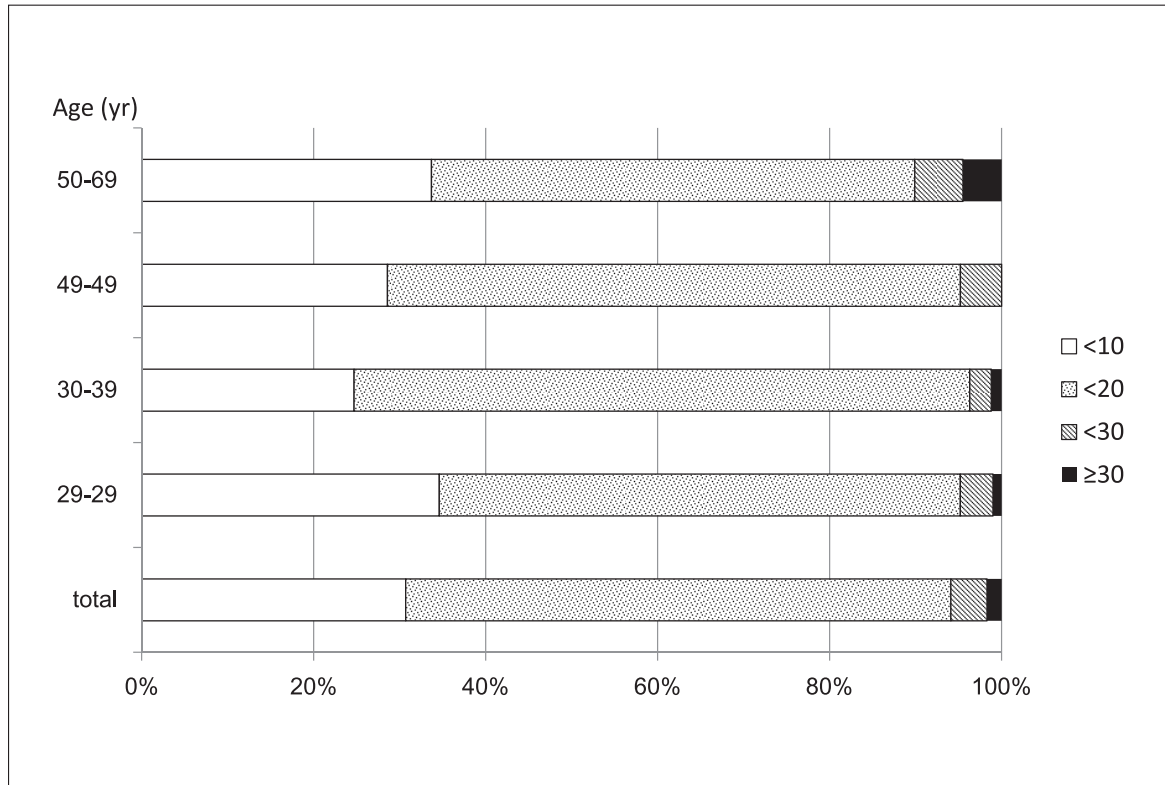


図3 非妊婦における25(OH)D濃度の分布

(OH)D濃度が30ng/mL以上をビタミンD充足状態、20ng/mL以上、30ng/mL未満をビタミンD不足状態、20ng/mL未満をビタミンD欠乏状態と判定し、ビタミンD欠乏状態を10ng/mL以上、20ng/mL未満の軽度欠乏状態と10ng/mL未満の高度欠乏状態の2群に分け検討した。25(OH)D濃度と年齢との関係はピアソンの相関係数の検定を用い検討した。また、ビタミンD充足状態と不足状態を示した職員にはビタミン類の摂取状況を個別に問い合わせた。なお、本検討は岐阜赤十字病院倫理審査委員会の承認（承認番号 I20022602）を得て行いインフォームドコンセントが得られた職員を対象としている。

【結 果】

1) 非妊娠群の検討

358名の25(OH)Dは平均12.6ng/mL（範囲4.1-36.6ng/mL）であった。図2に年齢と25(OH)D濃度との関係を示した。統計上、両者の間には有意な関係は得られなかった

($p=0.857$)。多くの例では25(OH)D濃度は20ng/mL未満のビタミンD欠乏状態であった。図3に各年代および全体でのビタミンD充足・不足・欠乏（軽度・および高度）の割合を示す。各年代での割合に大きな差は無く、全体としてビタミンD充足は6名1.7%、不足15名4.2%、欠乏337名94.1%（軽度227名63.4%、高度110名30.7%）であった。充足であった6名中4名、また不足であった15例中10名はマルチビタミンやビタミンDをサプリとして摂取していた。

2) 妊婦群での検討

6例の25(OH)Dは平均10.4ng/mL（範囲8.4-11.9ng/mL）と全例が欠乏状態を示した（高度欠乏は2例）。

【考 察】

血中の25(OH)D濃度は、皮膚で産生されたビタミンDと食物から摂取されたビタミンDの両者の総和量を反映しているため、生体のビタミンDの指標として25(OH)D濃度が用いられ

表1 ビタミンDの実際の摂取量と目安量・推奨量

A	年令	歳	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70	妊婦	授乳婦
	ビタミンD	μg/日	5.2	5.6	4.8	6.5	7.5	7.8	5.0	5.3
	Ca	mg/日	384	441	441	489	559	546	401	504
	キノコ類	g/日	15.3	13.8	13.5	17.5	20.9	17.4	18.6	15.3
	魚介類	g/日	43.0	51.4	44.0	65.0	76.5	77.0	79.8	72.4
	卵類	g/日	36.4	37.6	40.1	41.6	44.0	40.0	40.9	38.5
B	ビタミンD	μg/日	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
C	ビタミンD	μg/日	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0 [#]	20.0 ^{##}	15.0	15.0

A: 平成30年国民健康・栄養調査(女性の摂取量)¹⁾

B: 日本の食事摂取基準(2020)の目安量⁴⁾

C: アメリカ・カナダの食事摂取基準(2011)の推奨量⁷⁾

#: 60-70, ## ≥71

ている。日本内分泌学会・骨代謝学会などは25(OH)D 30ng/mL以上をビタミンD充足状態、20ng/mL以上、30ng/mL未満を不足状態、20ng/mL未満を欠乏状態との基準を発表した⁶⁾。この基準によれば、当院の女性職員でビタミンD充足状態を示したのは、わずかに6名1.7%であり、ほとんどは不足状態や欠乏状態であった。一方、日本人の食事摂取基準(2020版)では参照値として25(OH)D、20ng/mLの値を用いている⁴⁾。また、米国のIOM (Institute of Medicine) では25(OH)D、20ng/mLを基準(多くの人にとって十分であるビタミンDと判断)としているが⁷⁾⁸⁾、米国内分泌学会やIOF (International Osteoporosis Foundation) などでは高齢者に転倒や骨折を防ぐためには少なくとも25(OH)D、30ng/mLが必要であるとの立場をとっている¹⁾。このような点を踏まえ、今後の目標として、当面は若年者が多い当院女性職員の25(OH)D濃度が少なくとも20ng/mL以上になるよう指導していきたい。

25(OH)D欠乏では、骨折リスク、転倒リスク、骨吸収薬に対する反応性低下、2次性の副甲状腺機能亢進症、くる病・骨軟化症、低Ca血症、骨密度低下などとの関係が示唆されている⁶⁾。Tamakiら⁹⁾は、骨代謝に異常の無い50歳

以上の1,211名(43歳以前の閉経を除いた)を対象として、ベースラインの25(OH)Dとその後(15年間)発生した骨折との関係を検討し、ベースラインの25(OH)Dが20ng/mL未満では20ng/mL以上に比べて骨折のRISKが有意に高いことを報告した。また、Nakamuraら¹⁰⁾は平均19歳(範囲19-24歳)の女子学生79例を検討し(25(OH)Dは平均13.7ng/mL)、25(OH)D濃度と骨強度との間に正の関係があると報告している。これらの報告からは、若年から老年までの年代でも25(OH)D低値が骨に対してRISKになることが考えられる。

ビタミンD低値の原因として、1) ビタミンDを含む食物の摂取低下、2) 紫外線(波長290-320 nmのB領域紫外線)を浴びる時間の減少(または日焼け止めの使用)、3) 脂肪吸収に影響する腸疾患または手術歴、4) 活性型のビタミンD合成に必要な酵素活性の低下を来す肝臓や腎疾患の存在、などが挙げられる³⁾。今回の検討では通常の勤務をしている職員かつ比較的若年者を対象としており、ビタミンD欠乏ないし不足の原因として、前述の3)と4)が大きな原因となっていることは考え難く、1)と2)が原因となっている可能性が極めて高い。更にビタミンDを含むサプリの使用が多

くないことが考えられた。

平成30年国民健康・栄養調査¹¹⁾では20歳代の女性では1日平均5.2 μ gのビタミンD (2.5 μ g = 100IU) を摂取し、年齢が増すにつれて増加し、60歳代では7.5 μ g、70歳以上では7.8 μ gを摂取しているが、妊婦では5.0 μ g、授乳婦では5.3 μ gとなっている (表1)。ビタミンDの主な食物供給源である、キノコ類、魚介類、卵類のデータをその下段に示した。これらの成績と一致する25(OH)D濃度が年齢と共に増加する報告がされている^{12)~14)}。一方、今回の当院での成績では25(OH)D濃度と年齢の間には正の相関は得られなかった。その原因は不明であるが、キノコ類や魚介類の摂取が当院職員では比較的高齢の年代でも多くない可能性が考えられる。ビタミンDの摂取について、アメリカ・カナダの推奨量⁷⁾⁸⁾は70歳までは15 μ g (600IU) /日、71歳以上では20 μ g (800IU) /日、本邦の骨粗鬆症学会¹⁵⁾では15 (600IU) ~ 20 μ g (800IU) /日を勧めている。我が国の食事摂取基準 (2020)⁴⁾では日照により皮膚で産生させるビタミンDを差し引いた目安量として8.5 μ g (340 IU) /日を挙げている。それゆえ、紫外線下の皮膚で10 μ g (400 IU) /日程度のビタミンDが毎日産生されることが、ビタミンD摂取の目安量の前提となっている。肌の露出面積が600cm² (顔と手のひら) で10 μ g (400IU) のビタミンDが産生される日光の照射時間は名古屋では (正午ごろ)、1月は80分、4月は20分、7月は15分、10月は30分と報告されている¹⁶⁾。いつも晴れの日ばかりではなく、戸外での活動に乏しい人では、1年中、皮膚において10 μ g (400 IU) /日のビタミンDを産生させることは困難であり、ビタミンDの補給が必要と考えられる。

ビタミンDの補給としては天然型のビタミンDが米国では薬剤として投与されているが³⁾、我が国では薬剤では承認されておらず、健康食品のサプリとして摂られている。Gallagherら¹⁷⁾は、米国の閉経後白人女性 (平均67歳、25(OH)Dは平均15.3ng/mL、範囲5.2~20ng/mL) に1年間ビタミンDを400, 800,

1,600, 2,400, 3,200, 4,000IU/日投与した結果を報告している。ビタミンD投与による25(OH)D濃度は1,600IU/日まではほぼ直線的に増加し、その後増加は鈍るデータを示し、800IU/日投与で97.5%の対象が25(OH)D、20ng/mLを、また1600IU/日投与で97.5%の対象が25(OH)D、30ng/mLを示した。彼らは実際には検討しなかった600IU/日の投与でも理論上、25(OH)Dが20ng/mLを満たす可能性を挙げている。彼らの検討では低用量のビタミンD補充で100単位当たり、25(OH)Dは0.98ng/mL増加している。更に、治療による25(OH)Dの増加とBMI (body mass index) との関係は興味深い。治療1年の時点で、BMI<25kg/m²の群ではBMI 25~29.9kg/m²と BMI \geq 30kg/m²の群と比較し、25(OH)Dはそれぞれ平均4.9ng/mL、7.1ng/mL高値であり (統計的にそれぞれ有意)、体重を適切に管理する重要性が示唆されている。ビタミンD投与による25(OH)Dの上昇度は、低用量ほど高く、高容量で鈍る傾向があるが、1,200IU/日までは、100IU/日あたりおおよそ25(OH)Dは1.0~1.2ng/mL上昇すると日本人では報告されている¹⁸⁾。骨粗鬆症学会では600~800IU/日のビタミンD摂取を勧めている。この容量で期待される25(OH)D濃度の増加は600IU/日で6~7ng/mL、800IU/日で8~10ng/mLである。ビタミンD欠乏の患者ではビタミンD投与3~4ヶ月の時点で25(OH)D濃度を再度測定し、ビタミンDの投与量を調節することが勧められているが³⁾、25(OH)D濃度の測定が容易ではないわが国ではどのように経過をみるのが良いのであろうか? 保険適応のすみやかな拡大を望みたい。

当院の妊婦6例の検討では全例がビタミンD欠乏状態であった。日本人妊婦における25(OH)D濃度の低値は1963年~2015年までの研究論文の系統的レビューでもその可能性が指摘されている¹⁹⁾。Kanataniらは、日本人妊婦血清を用いた (1,592例の2,030検体) 検討で、73.2%が20ng/mL未満の欠乏状態、10.8%が10ng/mL未満の高度欠乏状態と報告した²⁰⁾。その上で、1) 週に1日ないし2日、少なくとも

15分太陽に浴びることで、25(OH)Dは冬以外の季節では1 ng/mL、冬では0.5ng/mL増加し、2) 食事中のビタミンDを1 µg/日増加させると血中25(OH)Dがおよそ0.5ng/mL増加したと報告した。多変量解析では採血時期、ビタミンDサプリの使用、紫外線への暴露頻度、食事でのビタミンD摂取などが25(OH)D濃度と相関があったと報告している。なお、ビタミンDサプリの使用は5.1%の少数であったと報告している。

Yorifujiらは1,120例の新生児でビタミンD欠乏の指標として頭蓋癆を検討した²¹⁾。全体では246例(22.0%)で頭蓋癆が陽性であったが、明確な季節変動を示し、4～5月出生児が最も頻度が高く、11月が最も低かったと報告した。すなわち、紫外線量の多い夏の時期を胎内で過ごす新生児のビタミンD欠乏の頻度が少ないこと示唆した。頭蓋癆が陽性であった246例の中、出産1ヶ月後にフォローアップされた233例では63例に頭蓋癆の継続を認め、その内24例に骨Xpにて“くる病”の所見を認めている。更に、出産1ヶ月の時点で、この233例中87例(37.3%)に25(OH)Dが10ng/mL未満の高度ビタミンD欠乏を認めた(母乳栄養されている新生児では56.9%、一方、人工/混合栄養では0%)。これらの成績より、新生児の頭蓋癆は胎内でのビタミンD欠乏によって生じ、母乳栄養では出産1ヶ月まで持続する可能性を示唆した。新生児期にビタミンDを定期的に投与されていると1型糖尿病発症のRISKが1/8に減少²²⁾、新生児期にくる病があると1型糖尿病の発症RISKが3倍になる²²⁾との報告や、妊娠中ビタミンD不足や欠乏であった母親から生まれた子では9歳時点で骨量が明らかに少ないとの報告²³⁾があり、妊婦における25(OH)Dの測定(低値の場合のビタミンDサプリの摂取)や母乳でのみ栄養されている新生児へのビタミンDサプリの使用が望まれる。

25(OH)D濃度が低い日本人労働者ではうつ症状の頻度が高く²⁴⁾、またメタボリックシンドロームの頻度が高い²⁵⁾と報告されている。また、最近、Barbarawiらは、9個のランダム化

比較試験(43,559名が対象)を検討し、糖尿病予備軍を対象に1,000IU/日以上のビタミンDを投与すると2型糖尿病の発症が有意に抑制されたと報告した²⁶⁾。また、Fanらは、ベースラインで心血管疾患、癌、糖尿病が無い365,530名(年齢37-73歳)で25(OH)Dを測定した²⁷⁾。その後、平均8.9年の経過観察で10,175名が亡くなり、(1,841名、18.1%が心血管病変、5,737名、56.4%が癌、2,597名が他疾患、25.5%)、ベースラインの25(OH)Dと死亡との関係を検討した。その結果、25(OH)Dが低くなるに従い各病態における死亡率が上昇し、全体、心血管疾患、他の原因では24ng/mL付近、また癌では18ng/mL付近に死亡率増加のポイントがあったと報告した。これらの報告からは、ビタミンD濃度をある程度の高さに維持することにより、ADLの向上や疾患の予防に寄与する可能性が考えられる。

今回の検討では、ビタミンDサプリ使用有無を参加者全員から聞いていない、ビタミンD欠乏者でCa、P、i-PTHなどを検討できず、2次性の副甲状腺機能亢進を示した例をピックアップできていない、また屋外での運動の有無や体重・BMIなど検討していないなどの問題点があるが、多くの女性職員でのビタミンD欠乏を明らかにした。今後、ビタミンD産生には欠かせない紫外線を適度に浴び、ビタミンDを多く含む魚類やキノコ類などの摂取を増加させると共に、ビタミンDを含むサプリを適切に摂ることを多くに女性職員に望みたい。

【謝 意】

25(OH)D測定試薬をご供頂いたロシュ・ダイアグノスチクス株式会社に深謝致します。

【文 献】

- 1) Pazirandeh S, Burns DL: Overview of vitamin D. <https://www.uptodate.com> ©2020 UpToDate, Inc. and/or its affiliates [accessed 2020年11月1日]
- 2) 食品成分データベース https://fooddb.mext.go.jp/result/result_top.pl?USER_ID=15436 [accessed 2020年11月1日]
- 3) Dawson-Hughes B: Vitamin D deficiency in

- adults : definition, clinical manifestations, and treatment. <https://www.uptodate.com> ©2020 UpToDate, Inc. and/or its affiliates [accessed 2020年11月1日]
- 4) 「日本人の食事摂取基準 (2020年版)」策定検討会報告書. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> [accessed 2020年11月1日]
 - 5) 浜口拓郎, 藤井知佐子, 三栖徹也ほか: 血中25-ヒドロキシビタミンD測定試薬「エクルシース試薬ビタミンDトータルII (ECLIA)」の基礎性能評価. 医と薬 76 : 999-1010, 2019
 - 6) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S et al : Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan - proposal by an expert panel supported by 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. *Endocr J* 64 : 1-6, 2017
 - 7) Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academy Press. Washington, DC, 2011
 - 8) Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al : The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine : what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 53-58, 2011
 - 9) Tamaki J, Iki M, Sato Y 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. *Osteoporosis Int* 28 : 1903-1913, 2017
 - 10) Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y et al : Vitamin D insufficiency in Japanese female college students : a preliminary report. *Int J Vitam Nutr Res* 71 : 302-305, 2001
 - 11) 平成30年国民健康・栄養調査報告書. <https://www.mhlw.go.jp/content/000681200.pdf> [accessed 2020年11月1日]
 - 12) Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S et al : Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women : a cross sectional study. *Nutrition* 17 : 921-925, 2001
 - 13) Ono Y, Suzuki A, Kotake M et al : Seasonal changes of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels in a normal Japanese population. *J Bone Miner Metab* 23 : 147-151, 2005
 - 14) Miyamoto T, Katsuyama E, Kanagawa H et al : Vitamin D deficiency with high intact PTH levels is more common in younger than in older women : a study of women aged 39-64 years. *Keio J Med* 65 : 33-38, 2016
 - 15) D. 骨粗鬆症の一般的な治療 (薬物以外) a. 食事指導. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版, 78-79, 日本骨粗鬆症学会・日本骨代謝学会・骨粗鬆症財団, 東京, 2015
 - 16) 地球環境研究センター ビタミンD生成・紅斑紫外線量情報 (名古屋局). https://db.cger.nies.go.jp/dataset/uv_vitaminD/ja/nagoya_climatology.html [accessed 2020年11月1日]
 - 17) Gallagher JC, Sai A, Templin II T et al : Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women : a randomized trial. *Ann Intern Med* 156 : 425-437, 2012
 - 18) 岡崎 亮 : ビタミンDの適正補充量. 太田博明, 松本俊夫 : ファーマナビゲーター 活性型ビタミンD₃製剤編, 218-225, メディカルレビュー社, 東京, 2012
 - 19) 高岡宣子, 長尾匡則, 梅澤光政ほか : 日本人の再生産年齢女性における血中ビタミンD濃度の分布. *日本公衛誌* 64 : 133-142, 2017
 - 20) Kanatani KT, Nakayama T, Adachi Y et al : High frequency of vitamin D deficiency in current pregnant Japanese women associated with UV avoidance and hypo-vitamin D diet. *PLoS One* 14 : e0213264., 2019
 - 21) Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K et al : Craniotabes in normal newborns : the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 1784-1788, 2008
 - 22) Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A et al : Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth-cohort study. *Lancet* 358 : 1500-1503, 2001
 - 23) Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC et al : Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years : a longitudinal study. *Lancet* 367 : 36-43, 2006
 - 24) Mizoue T, Kochi T, Akter S et al : Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with increased likelihood of having depressive symptoms among Japanese workers. *J Nutr* 145 : 541-546, 2015
 - 25) Akter S, Eguchi M, Kurotani K et al : Serum

25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population : The Furukawa nutrition and health study. *Nutrition* 36 : 26-32, 2017

- 26) Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O et al : Effect of vitamin D supplementation on the incidence of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 105 : 2857-2865, 2020
- 27) Fan X, Wang J, Song M et al : Vitamin D status and risk of all-cause and cause-specific mortality in a large cohort : results from the UK Biobank. *J Clin Endocrinol Metab* 105 : 1-14, 2020