

《総合研究プロジェクト》

## 日本人におけるビタミンD濃度

尾形真規子\*

### Serum Vitamin D Level in Japanese

Makiko OGATA

#### 1. 低濃度ビタミンDの身体への影響

ビタミンDには動物由来のビタミンD<sub>3</sub>と植物由来のビタミンD<sub>2</sub>があるが、代謝過程や、働きなどに差異は無いとされており、従ってビタミンD<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>を合わせてビタミンDとされることが多い。ビタミンDは肝臓で25位が水酸化され、安定的に血液中に存在する。その後、主に腎臓の遠位尿細管において1位が水酸化され、活性型となる。従って血液中のビタミンD濃度の評価はこのうち安定してビタミンD受容体とともに血中に存在する25水酸化ビタミンD濃度(25[OH]D)で定義される。

ビタミンD欠乏症は、骨代謝への悪影響のみならず、糖代謝異常<sup>1)</sup>、認知症<sup>2)</sup>、様々な癌<sup>3-5)</sup>、うつ病<sup>6)</sup>をはじめとする精神疾患やアレルギー疾患<sup>7)</sup>のリスクとなることが示されている。ビタミンDは免疫力にも関与するとされ、近年ではビタミンD低値はCOVID-19感染症の重症化リスクの一つとされている<sup>8)</sup>。

#### 2. ビタミンD減少症・欠乏症の日本における診断基準

イギリス在住の白人に比し、アジア人、特に南アジア人は低ビタミンD血症の有病率が高いことが報告されている<sup>9,10)</sup>が、否定的な報告もある。日本人において、腰椎や大腿骨頸部骨折をはじめとする様々な骨折と血液中の25[OH]D濃度との関連が報告されており<sup>11,12)</sup>、各報告において、骨折リスクの増加は25[OH]D濃度が20 ng/mL未満の値で有意に認められている。また反対に30 ng/mL以上では有意に頻度が少なくなるとされている<sup>13)</sup>。また骨密度とビタミンDの関連においてもやはり20 ng/mL未満で有意な骨密度の低下が報告されている。さらに、骨吸収抑制剤による骨密度上昇効果も20 ng/mLでは低いとされている<sup>14)</sup>。また、高齢者においての転倒リスクの上昇も25[OH]Dが20 ng/mL未満で有意に増加する<sup>15)</sup>ことが報告されている。そして、日本人においては25[OH]D濃度と副甲状腺ホルモン値が逆相関することが知られている

が、副甲状腺ホルモン値の上昇も25[OH]D濃度が28 ng/dLから認められる<sup>16)</sup>。

これらの日本人における血中25[OH]D濃度と臨床的な影響や先に検討されているビタミンD欠乏性くる病や骨軟化症予防のために提示された12もしくは20 ng/mL未満、から鑑みて、日本においては30 ng/mL未満をビタミンD減少症、20 ng/mL未満をビタミンD欠乏症と定義している<sup>17)</sup>。

#### 3. 日本人健常者におけるビタミンD濃度

##### 1) 日本人の血中ビタミンD濃度

このように、有病者における結果比較にて血中25[OH]D濃度の診断閾値は決定されている。しかし、日本人の健常者はビタミンD濃度が正常なのであるか。ビタミンDはその半分が皮膚への紫外線照射により合成されている。日本は緯度や四季により日光照射度が異なり、それに伴い、血中のビタミンD濃度にも地域差と季節変動が認められる<sup>18)</sup>。日本人の血中25[OH]D濃度は様々な報告がされている。総じて健常者においてもビタミンD欠乏症は特に日照時間が少ない冬を越した春先には頻度が高い。札幌市、那覇市と筑波の居住者における紫外線曝露量を比較した報告によると、600 cm<sup>2</sup>の皮膚に昼に1分間の紫外線照射によるビタミンD合成量概算値は7月で那覇市1.9 μgと東京1.6 μg、札幌1.2 μgであるが、12-1月には那覇市0.8 μg、東京0.3 μg、札幌0.1 μgであった。

また日本におけるもっとも大規模に行われた1,683名(男性545名、女性1,088名)の血中25[OH]D濃度の検討では、欠乏症の診断基準確定前で、減少症を30 ng/mL、欠乏症の定義を25[OH]D10 ng/mL未満としているが、減少症の有病率が81.3%、欠乏症が1.2%であったとしている<sup>19)</sup>。減少症のリスクとしては、女性、年齢(低>高)、居住地(海岸沿い<山陸)、検査時期10-12月<1月)、血中副甲状腺ホルモン高値が、欠乏症のリスクとしてはこの他に日常生活における外出歩行運動(有<無)、喫煙習慣(有>無)が上げられている。本検討の中心は60代から70代で、50歳未満は10%に過ぎないが、50歳未満ではビタミンD減少症の有病率がやや高い傾向となっているこ

\* 東京家政大学家政学部栄養学科 (Department of Food and Nutrition, Faculty of Home Economics, Tokyo Kasei University)

とが示されている。

## 2) 高齢者におけるビタミン D 欠乏症

1990年代において、新潟県豊栄市の160名の平均年齢65.6歳の高齢者を対象とした検討において、夏で平均32 ng/mL、冬でも平均24 ng/mLで、特に農業従事者で有意に高値であったと報告されている<sup>20)</sup>。しかし、近年の報告では、雲仙市の高齢者施設入所者の平均年齢67.9歳、730名を対象とした検討において男性の56.9%、女性の42.9%がビタミン D 減少症で、さらに男性の15.1%、女性の52.6%がビタミン D 欠乏症であった。すなわち、男性の71.9%、女性の91.5%と多くが低ビタミン D 血症であったとしている<sup>21)</sup>。日本でも南方の雲仙市での割合は、それより北方の居住地ではさらに有病率が上がることを示唆する。またこの報告では超音波を用いた骨密度測定において、女性においては血中ビタミン D 濃度と骨密度が関連したとしている。日本人高齢者において、年代や生活様式によってビタミン D 濃度は大きく影響を受けることが考えられる。

## 3) 若年健常者におけるビタミン D 欠乏症

日本人においては3歳時から既にビタミン D 欠乏症が29.6%存在することが報告されている<sup>22)</sup>。幼児においては、血中25[OH]D濃度と食事内容は関連が無く、日照暴露時間との関連性が認められたとされている。乳幼児の日光浴は、オゾン層の破壊による紫外線曝露量増強による皮膚への影響という点で、母子手帳からも‘外気浴’のみとなっているが、やはり幼児においては、紫外線照射が依然として重要な意味を持つことが考えられる。1,380名の12-18歳を対象とした検討結果ではビタミン D 欠乏症は男性の30%、女性の47%に認められ、また超音波による骨密度測定において、Zscore が有意に低い傾向となっていることが報告されている<sup>23)</sup>。さらには京都、富山、鳥取の妊産婦2030名平均年齢31.4歳の結果では、4月では89.8%、10月には47.8%のビタミン D 欠乏症を認めたとしている<sup>24)</sup>。また関東圏での検討では、2014年の報告で、48名の大学生においてビタミン D 欠乏症は33%存在し、カルシウム負荷ミルク投与にて改善したとの報告があり<sup>25)</sup>、また2020年には東京での175名の21-23歳を対象とした1施設の検討では60.6%がビタミン D 欠乏症であったとの報告がある。この報告では、ビタミン D 欠乏症の対象のうち、脂肪摂取量が多い対象では超音波骨密度と関連したとしている<sup>26)</sup>。したがって、20歳代については、特に日本人女性ではビタミン D 欠乏症の有病率は上記の高齢者に比して変わらないか、やや高い傾向さえあると考えられる。実際新潟の同じ介護施設の勤務者において検討

した結果、30歳未満の38名では平均13.6 ng/mLと30歳以上の平均20.0 ng/mLより有意にビタミン D 濃度が低かったと報告されている<sup>27)</sup>。

## 4. ビタミン D 欠乏症リスクの非観血的予知

日本人のビタミン D 濃度は様々な年代で計測されているが、特に女性において最大骨量に達しているはずの20歳代女性においてビタミン D 欠乏症のリスクが高いことが推測される。しかしながら日本においては地理上、季節変動も大きく、また、公的な健診において採血検査が無い対象も多い。ビタミン D 欠乏症の結果である、骨密度や、脂肪量の変化、食事内容などを非観血的に測定することで、リスク群を洗い出すことも大切である。海外における食事量のビタミン D 量と日光暴露量での簡便な質問表<sup>28)</sup>が報告されているが、日本でも食事と紫外線量から質問票を作成する試みが報告されている<sup>29)</sup>。紫外線照射量は、日本の地理的な条件により居住地域や、外出時間、天気など様々な要因が重なる。同じ地域であっても、つくば市のデータで一日のビタミン D 必要量5.5 μgを補うには、昼間ならお天気なら12月には22.4分、しかし朝9時なら106分、夕方15時なら271分必要とされている<sup>18)</sup>。我々は、東京都の緊急事態宣言直後の140名の平均年齢21歳を対象に対して、一般採血検査とともに血清25[OH]Dおよび、簡易食事調査BDHQ、超音波骨密度、In Bodyによる体組成を行った結果を得ている。(倫理審査板2020-38) In Bodyと超音波骨密度は痛みを伴わず、また短時間で計測結果が得られ、簡便にスクリーニングに用いることが可能である。自粛の結果、ほぼ均一に紫外線照射時間が短い対象となっており、相関なしとの既報<sup>30)</sup>もあるが、より食事内容とビタミン D 濃度との直線関係が得られている。また間接的・簡易的な脂肪摂取状況ではなく、脂肪量の測定結果との関連も検討可能である。これらの結果をまとめ、報告予定である。

## 文 献

- 1) Kirii K. *et al.*: Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort. *Diabetologia* **52**, 2542-2550 (2009).
- 2) Dickens A. P., Lang I. A., Langa K. M., Kos K., Llewellyn D. J.: Vitamin D, cognitive dysfunction and dementia in older adults. *CNS Drugs* **25**, 629-639 (2011).
- 3) Takahashi R. *et al.*: Circulating vitamin D and colorectal adenomas in Japanese men. *Cancer Sci* **101**, 1695-1700 (2010).
- 4) Piatek K. *et al.*: Vitamin D analogs regulate the vitamin D system and cell viability in ovarian cancer cells. *Int J Mol Sci* **23** (2021).
- 5) Watanabe M. *et al.*: Significance of vitamin D receptor

- gene polymorphism for prostate cancer risk in Japanese. *Anticancer Res* **19**, 4511–4514 (1999).
- 6) Mizoue T. *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).
  - 7) Kanatani K. T. *et al.*: Association between vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women. *PLoS One* **14**, e0214797 (2019).
  - 8) Boucher B. J.: Vitamin D status as a predictor of Covid-19 risk in Black, Asian and other ethnic minority groups in the UK. *Diabetes Metab Res Rev* **36**, e3375 (2020).
  - 9) Man R. E. *et al.*: Prevalence and determinants of suboptimal vitamin D levels in a multiethnic Asian population. *Nutrients* **9** (2017).
  - 10) Akhtar S.: Vitamin D status in south asian populations—Risks and opportunities. *Crit Rev Food Sci Nutr* **56**, 1925–1940 (2016).
  - 11) Sakuma M., Endo N., Oinuma T.: Serum 25-OHD insufficiency as a risk factor for hip fracture. *J Bone Miner Metab* **25**, 147–150 (2007).
  - 12) Ikegami S., Kamimura M., Uchiyama S., Kato H.: Women with insufficient 25-hydroxyvitamin D without secondary hyperparathyroidism have altered bone turnover and greater incidence of vertebral fractures. *J Orthop Sci* **16**, 573–580 (2011).
  - 13) Nakamura K. *et al.*: Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: The Muramatsu Study. *Osteoporos Int* **22**, 97–103 (2011).
  - 14) Nakamura K. *et al.*: Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone* **42**, 271–277 (2008).
  - 15) Shimizu Y., Kim H., Yoshida H., Shimada H., 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* **26**, 2185–2192 (2015).
  - 16) Okazaki R. *et al.*: 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* **29**, 103–110 (2011).
  - 17) Okazaki R. *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 [Opinion]. *Endocr J* **64**, 1–6 (2017).
  - 18) Miyauchi M., Hirai C., Nakajima H.: The solar exposure time required for vitamin D3 synthesis in the human body estimated by numerical simulation and observation in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **59**, 257–263 (2013).
  - 19) Yoshimura N. *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* **24**, 2775–2787 (2013).
  - 20) Nakamura K., Nashimoto M., Hori Y., Muto K., 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).
  - 21) Honda Y. *et al.*: Association between vitamin D and bone mineral density in Japanese adults: the Unzen study. *Arch Osteoporos* **16**, 127 (2021).
  - 22) Ando E. *et al.*: Serum 25-hydroxyvitamin D levels showed strong seasonality but lacked association with vitamin D intake in 3-year-old Japanese children. *Br J Nutr* **120**, 1034–1044 (2018).
  - 23) Kohri T. *et al.*: Search for promotion factors of ultrasound bone measurement in Japanese males and pre/postmenarcheal females aged 8–14 years. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **58**, 263–271 (2012).
  - 24) Kanatani K. T. *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).
  - 25) Suzuki Y., Maruyama-Nagao A., Sakuraba K., Kawai S.: Milk fortified with vitamin D could reduce the prevalence of vitamin D deficiency among Japanese female college students. *Arch Osteoporos* **9**, 188 (2014).
  - 26) Nakaoka K. *et al.*: A high-fat diet in the presence of vitamin D deficiency status is associated with a negative influence on calcaneal quantitative ultrasound parameters in young adults: A cross-sectional study. *Nutr Res* **86**, 88–95 (2021).
  - 27) Nakamura K., Nashimoto M., Matsuyama S., Yamamoto M.: Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: A cross sectional study. *Nutrition* **17**, 921–925 (2001).
  - 28) Kuhn T. *et al.*: Dietary, lifestyle, and genetic determinants of vitamin D status: A cross-sectional analysis from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *Eur J Nutr* **53**, 731–741 (2014).
  - 29) Kuwabara A. *et al.*: A simple questionnaire for the prediction of vitamin D deficiency in Japanese adults (Vitamin D Deficiency questionnaire for Japanese: VDDQ-J). *J Bone Miner Metab* **37**, 854–863 (2019).
  - 30) Shiraishi M. *et al.*: Validity of a self-administered diet history questionnaire for estimating vitamin D intakes of Japanese pregnant women. *Matern Child Nutr* **11**, 525–536 (2015).