

◎ビタミンD  
◎ビタミンK  
◎転倒予防  
◎ucOC

# 活性型ビタミンD製剤など

Author 河手久弥\*, 高柳涼一\*

\*九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

## Headline

1. 高齢者では、ビタミンDやビタミンKの不足が骨粗鬆症の発症要因になる。
2. 活性型ビタミンD製剤は、骨強度改善効果と転倒防止効果で骨折発生率を抑制する。
3. 新規ビタミンD製剤エルデカルシトールは、カルシウム代謝改善効果に加えて、強い骨吸收抑制効果も有する薬剤である。
4. ucOCは、骨組織におけるビタミンK不足の指標と考えられている。

現在の骨粗鬆症に対する治療は、強力な骨吸収抑制作用を有し、大規模臨床試験で骨折予防効果が実証されている、ビスホスホネート製剤や選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator; SERM)が中心になっている。活性型ビタミンD<sub>3</sub>およびビタミンK<sub>2</sub>などのビタミン製剤は、わが国では骨粗鬆症治療薬として普及しているものの、大規模臨床試験のデータが少なく、第一選択薬としては推奨されていない。しかし高齢者では、食物摂取量減少や日光曝露不足などに起因するビタミン類の不足が、骨粗鬆症の増悪要因となることが示唆されており、不足しているビタミンを補充すれば骨折リスクを低下させることができ期待される。特にビタミンDは、筋力や平衡機能の改善による転倒抑制効果が骨折の予防につながることが示されており、最近改めて注目を集めている。さらに、骨吸収抑制効果を併せもつ新規の活性型ビタミンD製剤（エルデカルシトール）の登場により、骨粗鬆症治療におけるビタミン製剤の占める位置が高まりつつある。

## ビタミンDの作用機序

生体内のビタミンDは、皮膚で紫外線の作用により7-デヒドロコレステロールから合成されるものと、魚やキノコ類などの食品から摂取されるものがある。ビタミンDは、肝臓で25位が水酸化を受けて25-ヒドロキシビタミンD(25(OH)D)になり、さらに腎臓で1α位が水酸化を受け、活性型である1α,25-ジヒドロキシビタミンD(1α,25(OH)<sub>2</sub>D)へと変換される（図1）。1α,25(OH)<sub>2</sub>Dは、標的臓器（腸管、副甲状腺、腎臓、骨など）において、核内受容体の一員であるビタミンD受容体(vitamin D receptor; VDR)と結合して作用を発揮する。1α,25(OH)<sub>2</sub>Dは、①小腸におけるカルシウム(Ca)、リン(P)の吸収促進、②副甲状腺ホルモンの合成および分泌の抑制、③腎尿細管におけるカルシウムおよびリンの再吸収促進、などの作用を介して血中のカルシウムおよびリンの恒常性維持に寄与している。また骨芽細胞にもVDRが発現しており、ビタミンDの骨への直接作用も示唆されている。

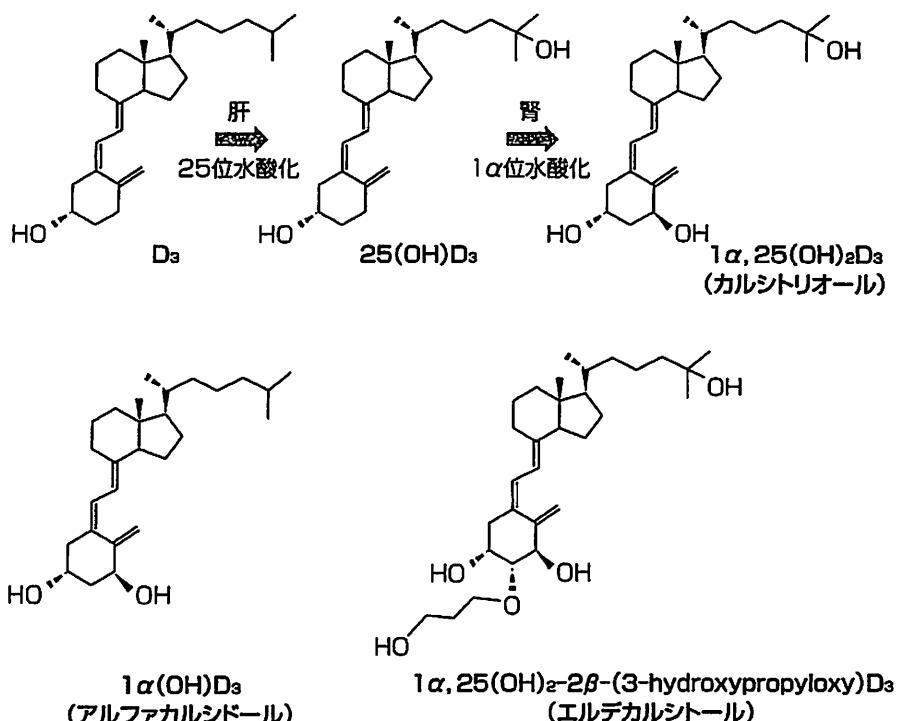


図1 ビタミンDの活性化および活性型ビタミンD製剤の構造

## ビタミンD不足と骨粗鬆症

ビタミンDの欠乏は骨石灰化障害をきたし、くる病や骨軟化症を発症させるが、最近、高齢者における軽度のビタミンD不足が、骨粗鬆症発症に関与することが示唆されている。高齢者では、食物摂取量の減少に伴うビタミンD摂取量の低下に加えて、腸管からのビタミンD吸収能が低下する。さらに日光曝露の減少や腎機能低下は、活性型ビタミンD合成能の低下をもたらす。このようなビタミンD不足状態は、血清カルシウム濃度の低下に伴う二次性の副甲状腺機能亢進をきたし、骨吸収が亢進し骨量低下に至るものと考えられている。ビタミンD不足状態をモニターする指標としては、血清25(OH)Dが推奨されており、血清25(OH)Dの低下と骨密度低下や骨折リスクとの関連が報告されている<sup>1,2)</sup>。しかしながら、現在のところ、わが国では血清25(OH)Dの測定は保険適用になっていない。

## 天然型ビタミンDとカルシウム製剤併用による骨折予防効果

天然型ビタミンDの骨折予防効果に関する臨床試験のメタ解析の結果では、天然型ビタミンDの単独投与では骨折予防効果を認めないものの、カルシウム製剤との併用で、大腿骨近位部骨折の発症が抑制された（表1）<sup>3,4)</sup>。1日の天然型ビタミンDの服用量は、400単位未満では十分な骨折抑制効果が得られないとの報告があり、1日400～800単位以上のビタミンDと、1,000～1,200mg以上のカルシウムを同時に摂取することが骨折予防につながるとして推奨されている<sup>3～5)</sup>。

## ビタミンDの転倒防止効果

骨粗鬆症患者の骨折を予防するためには、骨強度を改善することに加えて、骨折の発症につながる転倒を防止することが重要である。これまでにビタミンD投与によって、高齢者の転倒頻度が抑制されるという報告が複

表1 天然型ビタミンDとカルシウム併用による骨折抑制効果および転倒防止効果に関するメタ解析

	試験数	症例数	相対リスク (95%信頼区間)
<b>骨折抑制効果</b>			
大腿骨近位部骨折			
全症例	8	40,886	0.91 (0.78~1.05)
ビタミンD 400単位/日未満	3	9,014	1.09 (0.90~1.32)
ビタミンD 400単位/日以上	5	31,872	0.82 (0.69~0.97)
非椎体骨折			
全症例	12	42,279	0.86 (0.77~0.96)
ビタミンD 400単位/日未満	3	9,014	1.02 (0.92~1.15)
ビタミンD 400単位/日以上	9	33,265	0.80 (0.72~0.89)
<b>転倒防止効果</b>			
ビタミンD (天然型+活性型)	5	1,237	0.78 (0.64~0.92)

(文献3), (4), (6)を改変)

表2 活性型ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンK<sub>2</sub>の骨折抑制効果に関するメタ解析

	試験数	症例数	相対リスク (95%信頼区間)
<b>活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤</b>			
椎体骨折	7	970	0.64 (0.44~0.92)
非椎体骨折	3	788	0.87 (0.29~2.59)
<b>ビタミンK<sub>2</sub>製剤</b>			
椎体骨折	4	442	0.40 (0.25~0.65)
非椎体骨折	5	815	0.19 (0.11~0.35)
大腿骨近位部骨折	5	815	0.23 (0.12~0.47)

(文献7), (10)を改変)

数なされている(表1)<sup>6)</sup>。ビタミンD欠乏状態ではII型筋線維が萎縮して筋力が低下するが、ビタミンD補充によって筋力が回復することが示されており、ビタミンDの筋力増強効果が転倒抑制に重要であると考えられている。さらにビタミンDによる身体動搖の抑制効果や認知機能の改善効果なども転倒リスクの減少に関与している可能性が指摘されている。

### 活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の骨粗鬆症治療効果

活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤として、これまでわが国で骨粗鬆症治療に用いられてきたのは、 $1\alpha$ -(OH) D<sub>3</sub>(アルファカルシドール(アルファロール<sup>®</sup>、ワンアルファ<sup>®</sup>))と、 $1\alpha,25$

(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>(カルシトリオール(ロカルトロール<sup>®</sup>))の2種類である(図1)。活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の骨密度増加効果は、ビスホスホネート製剤やSERMと比較すると顕著ではなく、骨密度を維持する程度であるが、椎体骨折の発生頻度を有意に抑制することが報告されている(表2)<sup>4,7)</sup>。この結果から、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤が、骨密度増加だけでなく、骨質の改善や転倒防止効果などによって骨折発症を抑制していることが推測されている。しかしながら、これらの報告は少数例のものが多く、エビデンスレベルは決して高くない。活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の骨折抑制効果は、高齢者、既存骨折を有する患者、カルシウム摂取が不足している患者において認められることから、投与する対象者を十分検討す

る必要があると考えられる。

活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の副作用として高カルシウム血症があり、持続すれば腎不全や不整脈を惹起する可能性がある。特にカルシトリオールで、高カルシウム血症のリスクが高いことがメタ解析で示されている<sup>3)</sup>。活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を使用する場合は、血清カルシウム値を定期的にチェックする必要がある。

### 新規活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤エルデカルシトール

エルデカルシトール(ED-71, エディロー<sup>®</sup>)は、 $1\alpha, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ の $2\beta$ 位にヒドロキシプロピル基を導入した新規のビタミンD誘導体(図1)で、2011年にわが国で骨粗鬆症治療薬としての製造販売承認が得られた。エルデカルシトールは、これまでの活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤が有していたカルシウム代謝異常の改善効果に加えて、強い骨吸収抑制作用をもつことが示されており、骨密度を増加させて、骨強度を改善することが明らかになった<sup>8)</sup>。原発性骨粗鬆症患者1,054例を対象とした国内での第III相臨床試験では、アルファカルシドールと比較して、有意な骨代謝マーカーの低下および骨密度の増加を認めた。3年間の新規椎体骨折発生頻度は、エルデカルシトール群で13.4%、アルファカルシドール群で17.5%であり、エルデカルシトール群で26%の相対リスクの減少を認めた<sup>9)</sup>。また、エルデカルシトール群は、非椎体骨折発症率でもアルファカルシドール群と比較して減少傾向を認め、特に前腕骨の骨折発生リスクを71%減少させた。この臨床試験において、アルファカルシドールに対するエルデカルシトールの優位性が示されたことから、エルデカルシトールの骨密度増加効果や骨折抑制効果は、単なるビタミンD不足に対する補充効果だけではなく、この薬剤特有の薬理作用

に由来するものと考えられる。副作用としては、血中カルシウム增加の発現率が、エルデカルシトール群において高かったが(エルデカルシトール群21.0%, アルファカルシドール群13.5%), いずれも軽度で、高カルシウム血症に対する処置が必要な被験者はいなかった。

### ビタミンKの作用機序

ビタミンKは、血液凝固に必要な因子として発見され、プロトロンビンなどのグルタミン酸残基を $\gamma$ -カルボキシル化(Gla化)する際に補酵素として作用する。ヒトは緑黄色野菜や海藻類からビタミンK<sub>1</sub>を、納豆などの発酵食品からビタミンK<sub>2</sub>を摂取している。ビタミンK依存性にGla化された蛋白質は、カルシウムイオンに対する結合能を獲得して生理活性を発揮する。凝固因子以外にもGla化される蛋白質が存在し、骨組織ではオステオカルシン(osteocalcin; OC), マトリックスグラ蛋白質(matrix Gla protein; MGP)などが知られている。OCは骨芽細胞から分泌される蛋白質で、Gla化されると骨基質に取り込まれヒドロキシアパタイトに沈着する。ビタミンKが不足して、十分にGla化されなかつたオステオカルシン(undercarboxylated OC; ucOC)は、骨組織に沈着できずに血中に放出される。

最近、ビタミンKが核内受容体steroid and xenobiotic receptor(SXR)に結合して、骨形成にかかわる遺伝子の転写を活性化することが報告されており、ビタミンKの骨形成に対する新たな作用機序として注目されている。

### ビタミンK不足と骨粗鬆症

ビタミンKは肝臓で優先的に利用されるため、肝臓以外の組織において相対的なビタミンK不足が生じることが示唆されており、骨組織においては骨粗鬆症の発症要因になる可

能性がある。ビタミンK摂取が少ない人、血中ビタミンK濃度の低下している人、ucOCの血中濃度が高い人では、大腿骨頸部骨折や椎体骨折のリスクが高くなることが指摘されており、血中のucOC濃度が骨組織におけるビタミンK不足の指標になると考えられている。

### ビタミンK<sub>2</sub>製剤の骨粗鬆症治療効果

ビタミンK<sub>2</sub>製剤であるメナテトレノン（グラケー<sup>®</sup>、図2）は、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の場合と同様に、骨密度に関しては維持する程度であるが、有意な椎体骨折予防効果を認められる。また、ビタミンK<sub>2</sub>製剤投与による血中ucOCの低下も報告されている。わが国で行われた大規模臨床試験では、脊椎圧迫骨折の新規発症に関して、ビタミンK<sub>2</sub>投与群とカルシウム単独投与群の間で有意な差を認めなかつたが、椎体骨折5個以上の重症骨粗鬆症患者では骨折抑制効果を認めた。最近報告されたメタ解析では、椎体骨折および大腿骨近位部骨折の双方において、ビタミンK<sub>2</sub>製剤投与群で骨折抑制効果を認めた（表2）<sup>10</sup>。ビタミンKの摂取不足が予想される症例やucOCが高値を示す症例では、メナテトレノンの投与を検討する必要がある。

ビタミンKはワルファリンの抗凝固作用を阻害するため、心血管疾患で抗凝固療法を行っている患者に対しての使用は禁忌である。逆にビタミンK拮抗薬であるワルファリンの長期投与で骨折のリスクが高まるという報告もある。

### 骨吸収抑制薬とビタミンDあるいはビタミンK製剤との併用療法

ビスホスホネート製剤などの骨吸収抑制薬は、骨から血中へのカルシウムの溶出を抑えるため、投与後早期には血中カルシウム濃度が低下し、二次性の副甲状腺機能亢進症を引

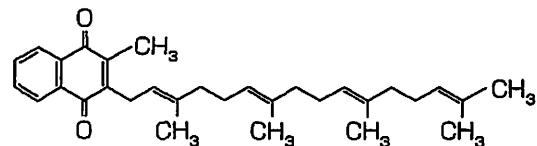


図2 ビタミンK<sub>2</sub>製剤（メナテトレノン）の構造

き起こす可能性がある。骨吸収抑制薬に対するビタミンD製剤の併用は、血中カルシウム濃度を増加させて、副甲状腺機能亢進を改善することが期待される。また、ビスホスホネート製剤であるアレンドロネートとアルファカルシドールの併用は、アレンドロネートと天然型ビタミンDの併用と比較して、骨密度増加および新規骨折抑制効果において優れていることが報告されている。日本骨粗鬆症学会の下部組織として設立された骨粗鬆症至適療法（adequate treatment of osteoporosis；A-TOP）研究会によるJOINT-02研究の結果でも、アレンドロネートと活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の併用療法が、アレンドロネート単独投与群と比較して、薬剤投与早期や重症骨粗鬆症において新規椎体骨折発生率を有意に低下させることが報告された。現在、リセドロネートとビタミンK<sub>2</sub>製剤の併用療法を評価するJOINT-03研究が進行中で、新たなエビデンスの構築が期待される。

また、わが国では、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤とビタミンK<sub>2</sub>製剤の併用療法が行われてきたが、その評価に関しては意見が分かれており、十分なエビデンスは得られていない。

### おわりに

骨粗鬆症患者、特に栄養状態の悪い高齢骨粗鬆症患者のなかには、ビタミンDやビタミンKが不足している症例が少くないと考えられる。このような患者では、血清マーカー(25(OH)D, ucOC)などを活用してビタミン不足状態を評価し、必要な場合には活性型

ビタミンD<sub>3</sub>製剤およびビタミンK<sub>2</sub>製剤投与を行うことが推奨される。新規の骨粗鬆症治療薬として、エルデカルシトール、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone;PTH)製剤、バゼドキシフェンなどが登場しており、骨粗鬆

症治療の選択肢が増えてきている。活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤およびビタミンK<sub>2</sub>製剤を含めた骨粗鬆症治療薬を、どのように組み合わせて、個々の患者に最も適した治療法を選択することが重要になっている。

- 文献 1) Bischoff-Ferrari HA, et al.:Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density:A population-based study of younger and older adults. Am J Med 116:634-639, 2004  
 2) van Schoor NM, et al.:Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. Bone 42:260-266, 2008  
 3) Avenell A, et al.:Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev (2), 2009:CD000227  
 4) Bischoff-Ferrari HA, et al.:Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency:A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 169: 551-561, 2009  
 5) Tang BMP, et al.:Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older:a meta-analysis. Lancet 370:657-666, 2007  
 6) Bischoff-Ferrari HA, et al.:Effect of Vitamin D on falls:a meta-analysis. JAMA 291: 1999-2006, 2004  
 7) Papadimitropoulos E, et al.:VIII:Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 23:560-569, 2002  
 8) Uchiyama Y, et al.:ED-71, a vitamin D analog, is a more potent inhibitor of bone resorption than alfalcacidol in an estrogen-deficient rat model of osteoporosis. Bone 30:582-588, 2002  
 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ [www.info.pmda.go.jp]。エディロールカプセル0.5μg/エディロールカプセル0.75μg, 2.7臨床概要, 2.7.3臨床的有用性, 2.7.3.2.4第Ⅲ相試験. 12-13  
 10) Cockayne S, et al.:Vitamin K and the prevention of fractures:systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 166:1256-1261, 2006

著者連絡先 (〒812-8582) 福岡県福岡市東区馬出3-1-1  
 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 河手久弥