©NSCA JAPAN
Volume 27, Number 1, pages 15-19

健康増進におけるビタミンDの役割とその必要量

田中 清　M.D., Ph.D., 神戸学院大学栄養学部

はじめに

ビタミンはその名の由来のとおり必須栄養素の1つであり、欠乏すると古典的な欠乏症となる(いわゆる疾病の発症)。例えばビタミンB_1欠乏による脚気は、かつては日本の国民病といわれていた。またビタミンD欠乏の結果、クル病や骨軟化症が起こる。しかしこれら重症の欠乏症は、現在の日本では概ね克服されたと考えられており、そのため健康増進におけるビタミンの役割が軽視されがちである。最近、筆者はビタミン欠乏(deficiency)と不足(insufficiency)の違いに関して研究を進めるに従い、欠乏より軽度の不足であっても、種々の疾患リスクが増加することに注目している(8)。本稿では、ビタミンD不足に関する種々の健康阻害要因および種々の疾患リスクに関して記述する。

ビタミンDの役割

骨はコラーゲンを中心としたタンパク質の枠組みがまず作られ、その上にリン酸カルシウムが沈着して生成される(石灰化)。ビタミンDの最も基本的役割は、腸管からのカルシウムとリンの吸収促進であり、ビタミンD欠乏によりカルシウム・リンの吸収が障害されると、石灰化障害であるクル病・骨軟化症が起こる。

骨は2つの重要な役割を果たしている。1つはもちろん、硬い組織として体の支持組織の働きであるが、もう1つは、血清カルシウム濃度を維持するためのカルシウム貯蔵庫である。血清カルシウム濃度は厳密に維持される必要がある。軽度のビタミンD不足であっても、カルシウムバランスが負となり、血清カルシウム濃度維持のため、二次性副甲状腺機能亢進症による骨吸収亢進をきたし、骨粗鬆症・骨折のリスクが増加する。

ビタミンDの代謝とビタミンD栄養状態の指標

ビタミンDには、他のビタミンにはない重要な特徴がある。まず本来ビタミンは体内で生成できないため、食品から摂取する必要がある栄養素であるが、ビタミンDは、日照により皮膚で紫外線の作用によりかなりの量が生成できるという、ユニークな特徴がある。またビタミンDは、作用発揮のためには代謝が重要な意味をもつという特質がある(**図1**)。ビタミンDは肝臓でCYP2R1などの作用により25位の水酸化を受けて25ヒドロキシビタミンD[25(OH)D]に代謝され、次いで腎臓においてCYP27B1により1α位の水酸化を受けて、活性型である1,25-ジヒドロキシビタミンD[1,25$(OH)_2$D]となる。CYP27B1活性は厳密に調節されており、副甲状腺ホルモン(PTH)により誘導され、ビタミンD過剰摂取による血中カルシウム濃度の上昇の結果として高カルシウム血症が起こると、それによりCYP27B1活性は抑制される。このため活性型ビタミンDの過剰産生は起こりにくく、栄養素としてのビタミンDの安全性は高い。

ビタミンD栄養状態の最も良い指標は、血清25(OH)D濃度の測定である。従来保険診療で測定できなかったが、最近保険収載され医療現場で使用可能となった。その判定に関して、最近発表された「ビタミンD不足・欠乏の判定指針(案)」は下記のとおりである(6)。

・血清25(OH)D濃度≧30 ng/ml
　：ビタミンD充足
・血清25(OH)D濃度20 ～ 30 ng/ml

：ビタミンD不足

・血清25(OH)D濃度＜20 ng/ml

：ビタミンD欠乏

近年多数の報告により、ビタミンD欠乏／不足者の割合が高いことが報告されて注目されている。運動器疾患に関する大規模なコホート研究であるROAD Studyでは、1,683名(男性595名、女性1,088名)の対象者において、血清25(OH)D濃度が30 ng/ml未満のビタミンD欠乏／不足者は81.3％にも達したと述べられている(11)。**図2**に示すように、ビタミンD不足者の割合は男女ともいずれの年代でも高く、男性の約70％、女性の90％近くに達し、ビタミンD不足による健康への影響が懸念されている。特に女性で欠乏／不足者が多いことは、他の報告でもほぼ一致している。ビタミンD欠乏／不足者の割合が非常に高いことは我が国に限らず世界的に広く認められ、公衆栄養上の大問題となっており、epidemicとまでいわれている。なお血清25(OH)D濃度についてはモル表示も用いられており、20 ng/mlは50 nmol/ℓに相当する。またビタミンD量に関しても、国際単位(IU)表示も用いられ、10 μgは400 IUである。

ビタミンD不足と骨粗鬆症

ビタミンD不足が骨折リスクであることについては、多数の報告があり認知も高いことから、読者もご存じであろう。**図3**に長野県で行なわれたコホート研究の結果を示す(9)。海外ではビタミンD介入による骨折発生の抑制が多くの論文において示されており、またこのような介入試験に対するメタアナリシスも多く発表されている(1)。**図4**にその例を示すが、400 IU(10 μg)/日では骨折を抑制できていないが、800 IU(20 μg)/日では有意に骨折を抑制できている。残念ながら我が国ではまだ、栄養素としてのビタミンDが骨折リスクを低下させることを証明した介入試験は行なわれていない。

ビタミンDの必要量

エネルギーや各栄養素の必要量は、5年ごとに改訂される日本人の食事摂取基準(以下摂取基準)に定められており、2020年版が発表され来年4月より運用される(4)。**図5**に摂取基準における各指標の概念図を示す。推定平均必要量(EAR)は、その栄養素の欠乏リスクが50％である摂取量、推奨量

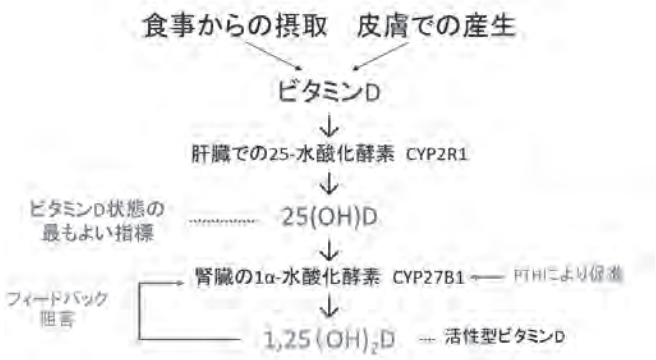

図1　ビタミンDの代謝

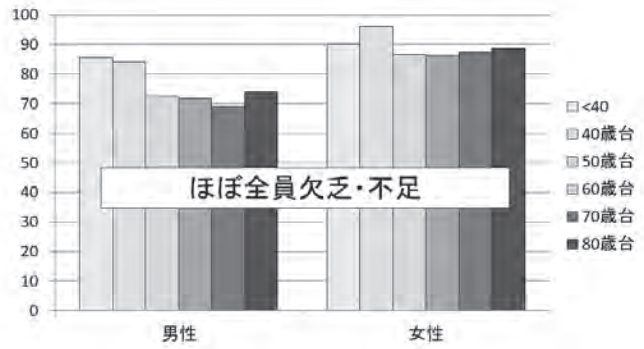

図2　日本における血清25(OH)D＜30 ng/ml者の割合(％)

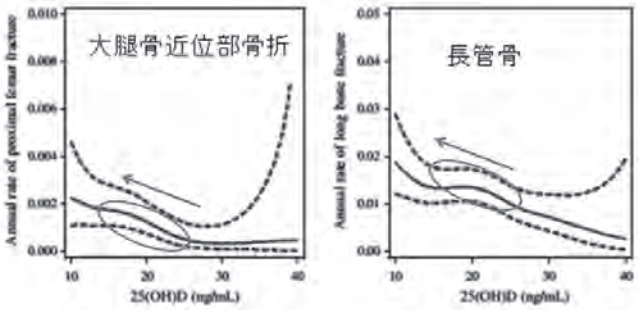

図3　血清25(OH)D濃度と骨折発生率

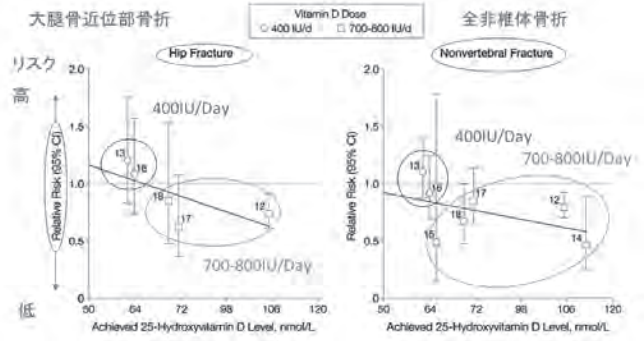

図4　ビタミンD介入による骨折予防効果(400 IU＝10 μg)

(RDA)は欠乏リスクが2～3%の摂取量である。EARやRDAを定めるのに十分の根拠がない場合、目安量(AI)を策定する。耐容上限量(UL)は摂取過剰による有害事象のリスクを回避する指標である。これらとは全く別の指標が目標量(DG)である。これは生活習慣病予防を目的とした指標であり、摂取基準2020年版において目標量の対象疾患として定められているのは、糖尿病・高血圧・脂質異常症・慢性腎臓病(CKD)である。

摂取基準において、ビタミンDに対しては目安量が定められており、2015年版では5.5μg/日であった。目安量の最も基本的な定め方は、健康人の摂取量の中央値であり、ビタミンDの目安量も、このようにして定められた。しかしこの策定方法では、その栄養素不足者がほとんどいない場合という大前提がある。上記のように、ビタミンD欠乏／不足者の割合が非常に高いということが明らかになると、もはやこのような、現状を追認するような方法によって目安量を定めることはできない。

そこで2020年版においては、骨折リスクを上昇させないために必要なビタミンD量から、日照により皮膚で産生される量を引いたものを、必要な摂取量とすることとし、骨折リスクを上昇させないために必要なビタミンD量は、アメリカ・カナダの食事摂取基準にならって15μg/日とされた。最近中島ら(5)は、日照により皮膚で産生されるビタミンD量を、7月・12月に、札幌・つくば・那覇において、5.5μgのビタミンDを産生するのに必要な日照時間を発表しており、それによると12月の札幌では、正午こそ76分だが、9時の日照量であれば497分、15時では2,741分という、達成困難な時間であった(**図6**)。すなわち、冬の札幌においては、正午前後のごく短い時間帯以外、日照によるビタミンD産生は期待できないことが示唆された。目安量は、集団のほとんどの人が不足しない量なので、冬の札幌でも5μg/日程度のビタミンDは産生されるものとして、15μg−5μg=10μgが必要なビタミンD摂取量とし、摂取の現状に鑑みて、達成の現実的な8.5μg/日が成人に対する目安量とされた(**図7**)。ただしこの値が絶対不変の数字というわけではなく、夏の沖縄であれば必要量はより低いと予想されるし、また外出機会の乏しい高齢者などでは、より多くのビタミンD摂取が必要と考えられる。

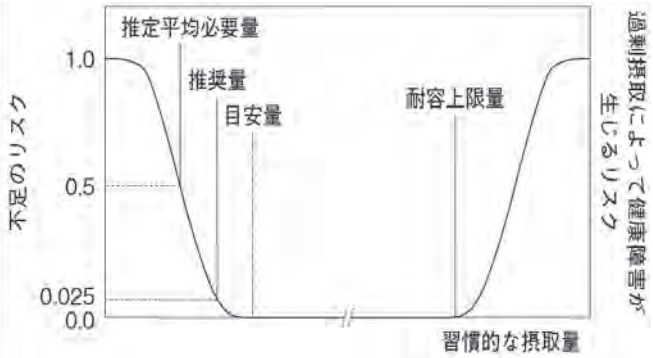

図5　食事摂取基準の各指標を理解するための概念図（推定平均必要量、推奨量、目安量、耐容上限量）

測定地点（緯度）	7月			12月		
	9時	12時	15時	9時	12時	15時
札幌（北緯43度）	7.4	4.6	13.3	497.4	76.4	2,741.7
つくば（北緯36度）	5.9	3.5	10.1	106.0	22.4	271.3
那覇（北緯26度）	8.8	2.9	5.3	78.0	7.5	17.0

図6　5.5μgのビタミンD産生に必要な日照時間(分)

性別	男性		女性	
年齢等	目安量	耐容上限量	目安量	耐容上限量
0～5(月)	5.0	25	5.0	25
6～11(月)	5.0	25	5.0	25
1～2(歳)	3.0	20	3.5	20
3～5(歳)	3.5	30	4.0	30
6～7(歳)	4.5	30	5.0	30
8～9(歳)	5.0	40	6.0	40
10～11(歳)	6.5	60	8.0	60
12～14(歳)	8.0	80	9.5	80
15～17(歳)	9.0	90	8.5	90
18～29(歳)	8.5	100	8.5	100
30～49(歳)	8.5	100	8.5	100
50～64(歳)	8.5	100	8.5	100
65～74(歳)	8.5	100	8.5	100
75以上(歳)	8.5	100	8.5	100
妊婦			8.5	—
授乳婦			8.5	—

[1]日照により皮膚でビタミンDが産生されることを踏まえ、フレイル予防を図る者はもとより、全年齢区分を通じて、日常生活において可能な範囲内での適度な日光浴を心がけるとともに、ビタミンDの摂取については、日照時間を考慮に入れることが重要である。

図7　ビタミンDの食事摂取基準(μg/日)[1]

ビタミンDの安全性

ビタミンDは脂溶性ビタミンだから、体内に蓄積しやすいので危険であろうといわれることがあるが、これは正しくない。上記に述べたように、腎臓におけるビタミンDの活性化は厳密に調節されており、仮に過剰摂取しても、活性型ビタミンDがそのまま増加するわけではないので、安全性は高いことが確認されている。

摂取基準2020年版において、ビタミンDの耐容上限量は成人に対して100μg/日である(4)。栄養素の必要量を決める研究とは異なり、どの程度の過剰摂取によって有害事象が起こるのかを調べる研究など、倫理的にできない。したがって、耐容上限量の決定はそのために行なわれた研究によるのではなく、偶発的事象に基づいて定めざるをえないので、必要量の決定に比べると不確実さが残る。実際ビタミンD過剰症が報告されているのは、きわめて多量の摂取によるものであり、摂取基準2020年版には「250μg/日未満では高カルシウム血症の報告はみられないため、これを健康障害非発現量とし、アメリカ・カナダの食事摂取基準に準拠して、不確実性因子を2.5として、耐容上限量を100μg/日とした」と書かれている(4)。すなわち耐容上限量は100μg/日と定められているが、実際に高カルシウム血症という有害事象の報告があるのは、250μg/日以上であり、かなりの安全を見越して100μg/日とされたものである。すなわちビタミンDの過剰摂取が報告されているのは、常識的にありえないレベルの量で起こったものであり、安全性の高いビタミンである(8)。

サルコペニアとビタミンD

最近ビタミンDは、カルシウム代謝・骨作用以外にも全身に作用を有することが示されており、その中でも特に、筋力との関連については多くの報告がある。骨粗鬆症性骨折のうち、椎体骨折以外そのほとんどが転倒によって起こるので、ビタミンD不足は骨強度低下と筋力低下による転倒リスク増加の両面から、骨粗鬆症性骨折のリスクを増大させることが考えられる。

転倒をエンドポイントとして、ビタミンD栄養状態との関連を検討した、我が国におけるコホート研究を紹介しておく(7)。血清25(OH)D濃度が25 ng/ml以上群に対して、その濃度が<20 ng/ml群では、転倒のオッズ比は有意に高かった(**図8**)。すなわちビタミンD欠乏／不足は骨への悪影響に加え転倒リスクを増大させるので、その両面から骨折リスクを増加させるものと考えられる。

その他のビタミンDの健康増進・疾患予防効果

近年骨・筋肉以外の臓器においても、ビタミンDの作用が報告され、疾患との関連も示されているので記述する。

がんとビタミンD

ビタミンDとがんとの関係も古くから疫学的に示唆されているが、最近、血清25(OH)D濃度と肺がんリスクとの関係を検討したメタアナリシスでは、血清25(OH)D濃度が21 ng/mlで最もリスクが低下し、36 ng/mlまではリスク低下が維持された(2)。ビタミンDががんに関係を示す要因として、多くのがん細胞においてビタミンD受容体が発現しており、ビタミンDによるがん細胞の増殖抑制・分化誘導作用の関与が示唆されている。また、ビタミンD_3介入のがん罹患率およびがん死亡率への有効性を検討したメタアナリシスでは、2～7年の間ビタミンDを投与したRCTでは、全がん罹患率に有意な効果は認められなかったが、全がん死亡率については、12%のリスク低下がみられたとされており、がん死亡リスクに対するビタミンDの有効性は他の報告でも示されている。

上気道感染症とビタミンD

血中25(OH)D低値(20 ng/ml未満)は、感染症(肺炎、尿路感染症、菌血症、腹腔内感染症)のリスクであることが報告されている。介入試験のメタアナリシスにおいても、ビタミンDは気道感染症の発症リスクを有意に抑え、特に毎日のビタミンD付加が気道感染症予防に有効であることも示されている(10)。健常人のみのデータを用いたメ

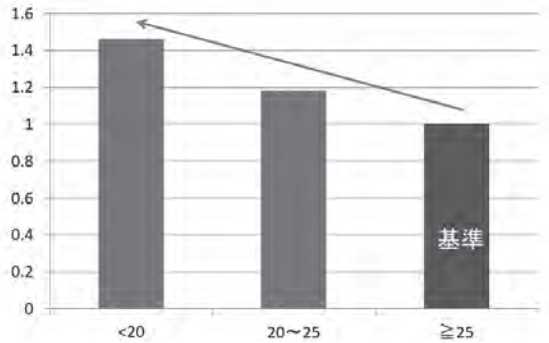

図8　血清25(OH)D濃度と転倒リスク

タアナリシスにおいては、ビタミンD介入による有意な効果がみられなかったとされており、いまだ結果に一致をみていない。

死亡とビタミンD

血中25(OH)D濃度低群では、死亡率が高いことが報告されている(3)。30 ng/ml以上の群を基準とした場合、これより低値群では有意に総死亡リスクが上昇していた一方、40 ng/ml以上の場合には明らかに脳卒中と冠動脈疾患による死亡率が上昇しており、ビタミンDのレベルは極端な低値・高値とも望ましくないと考えられる。介入効果については、特に80歳未満でビタミンD介入用量が800 IU/日未満、介入前の血中25(OH)D濃度が20 ng/ml未満(不足レベル)の場合、ビタミンD付加による死亡リスクへの有効性が高いとされている。

ビタミンD充足のために

ビタミンDは、植物性食品に含まれるビタミンD_2(エルゴカルシフェロール)と動物性食品からのビタミンD_3(コレカルシフェロール)からなる。ビタミンD_2はきのこ類に含まれ、ビタミンD_3は脂肪に富んだ魚に多く含まれる。魚をあまり食べない欧米では、牛乳にビタミンDが添加されている国もある。

ビタミンDを充足させるためには、皮膚で十分量のビタミンDを産生するか、食事から十分量のビタミンDを摂取するという2つの方法があるが、ビタミンDを豊富に含む食品は魚など非常に限られており、食事だけから十分量のビタミンDを摂取するのは容易ではない。皮膚での産生に関しても、高齢者では皮膚におけるビタミンD産生能が低下している。また緯度の高い地域においては、冬季には皮膚でのビタミンD産生はほとんど期待できない。したがってビタミンDは非常に欠乏／不足が起こりやすい栄養素である。日照による産生や普段の食事から摂取する量で不足が懸念される場合はサプリメントを有効活用する手段をお薦めする。

おわりに

ビタミンD不足は骨折リスク増加・筋力低下による転倒リスク増加だけではなく、種々の健康阻害要因のリスクを上昇させる。またビタミンD不足者の割合は非常に高い。ビタミンDを多く含む食品は魚など限られている。ビタミンD不足の対策は、公衆栄養上の大問題であるが、社会的にその重要性が十分には理解されていない。今後の研究とともに、不足を改善することで健康への懸念を低下させる行動が望まれる。◆

参考文献

1. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et.al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 293:2257-2264, 2005
2. Budhathoki S, Hidaka A, Yamaji T et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: large case-cohort study within Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. *BMJ* 360:k671, 2018
3. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0170791
4. 厚生労働省, 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/stf/shingi2/0000209592_00004.html(参照日：2019年12月6日)
5. Miyauchi, M., C. Hirai, and H. Nakajima, The solar exposure time required for vitamin D3 synthesis in the human body estimated by numerical simulation and observation in Japan. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 59, 257-263, 2013.
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 the 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]. *J Bone Miner Metab* 35:1-5, 2017
7. Shimizu Y, et.al. 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
8. 田中 清. ビタミン不足の臨床的・社会的意義に関する研究. *ビタミン*. 93:325-333, 2019
9. Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, Shiraki Y, Yoshimura N, Shiraki M (2014) Serum 25-hydroxyvitamin D below 25ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 32, 514-523
10. Urashima M, Segawa T, Okazaki M et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 91:1255–60, 2010
11. 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. *Osteoporosis Int*. 24:2775-2787, 2013

著者紹介

田中 清：
京都大学医学部卒業後、同大学附属病院や米国オレゴン大学などで医師として勤務。2000年からは教育者として、骨粗鬆症やビタミン不足に関する研究を続けている。2018年より神戸学院大学栄養学部公衆栄養・衛生学教授を務める。国内外の栄養に関する学会に多数所属している。