

Perspective

J Prev Med Public Health 2017;50:278-281 • <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.111>

pISSN 1975-8375 eISSN 2233-4521



The Big Vitamin D Mistake

ビタミンDに関する大きな間違い

Dimitrios T. Papadimitriou^{1,2}

¹ Third Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Attikon University Hospital, University of Athens School of Medicine, Athens;

² Pediatric-Adolescent Endocrinology and Diabetes, Athens Medical Center, Athens, Greece

<https://www.jpmp.org/journal/view.php?number=1915>

2006年以降、フィンランドの1型糖尿病は横ばい状態にあり、コレカルシフェロールを乳製品に添加するという当局の決定を受けて減少した。自然免疫および適応免疫におけるビタミンDの役割は極めて重要である。ビタミンDの推奨栄養所要量(RDA)の推定値に統計的な誤差があることが最近発見された;米国医科学院(Institute of Medicine)が用いたデータの正しい解析では、50 nmol/L以上の値を達成するには97.5%の人が8895 IU/日の投与を必要とすることが明らかにされた。別の研究では、75 nmol/Lを達成するには6201 IU/日、100 nmol/Lを達成するには9122 IU/日が必要であることが確認された。1966年から2013年の間に発表された研究を対象として過去に実施された最大規模のメタアナリシスでは、25-ヒドロキシビタミンD濃度が75 nmol/L未満であると、安全性を確保するには低すぎる可能性があり、全死亡率の上昇と関連する可能性があることが示され、これまで推定されていたビタミンD濃度と関連する死亡率のU字型曲線が崩壊した。血清中ビタミンD濃度が100 nmol/L以上であれば全死亡率が1.0%に低下することから、Endocrine Society Expert Committeeが安全な耐容一日摂取量の上限として提案した濃度の少なくとも4分の3をRDAに指定することを考慮するよう、公衆衛生当局に要請する。このことから、栄養強化人工乳を使用している1歳未満の小児には1000 IU、生後6カ月以上の母乳栄養児には1500 IU、1歳以上の小児には3000 IU、若年成人とそれ以降の小児には約8000 IUを推奨することになる。世界の人々をビタミンD欠乏症から守るための行動が緊急に必要とされている。

キーワード: ビタミンD欠乏症、推奨栄養所要量、米国医科学院、1型糖尿病

はじめに

1型糖尿病(T1D)の発生率は20年毎に倍増している。フィンランドでは、毎日のビタミンD補充の推奨量が1964年の4000~5000 IUから1992年の400 IUへと徐々に減少した。同時に、T1Dは1~4歳で350%、5~9歳で100%、10~14歳で50%上昇した[1]。

しかし、当局が全ての乳製品にコレカルシフェロールを添加することを決定した後に血清25-ヒドロキシビタミンD(25[OH]D)値が上昇したことを受けて、2006年以降T1Dはプラトーに達し、低下している[2]。さらに、紫外線B波とビタミンDの状態がT1Dおよび多発性硬化症と世界的に関連していることが今や明白である。

Received: November 18, 2016 Accepted: May 3, 2017

Corresponding author: Dimitrios T. Papadimitriou, MD, PhD
58 Kifissias Ave., Athens 15125, Greece

Tel: +30-210-363-8536, Fax: +30-210-610-6406

E-mail: info@pedoendo.gr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

本文

ビタミンDと免疫修飾

自然免疫および適応免疫におけるビタミンDの役割は極めて重要である。樹状細胞との相互作用によるヒト自己反応性T細胞の誘導は、1,25-ジヒドロキシビタミンD3のアナログによって調節されることが示されている[3]。2016年にパリで開催されたEuropean Society for Paediatric Endocrinologyの総会を閉会した“Cell Therapy in Type 1 Diabetes”と題した最近の全体会議において、Bart O. Roep[3]は、2016年にヒトを対象とした第I相臨床試験を開始することを発表した。そのプロトコルとは、樹状細胞を患者の末梢血から分離し、カルシトリオールとともに培養した後、残りの免疫細胞にβ細胞を攻撃しないよう「教える」ため、腹腔内に再注入するというものであった。ある大規模な出生コホート研究では、1日2000 IUのコレカルシフェロール投与によりT1Dの発生率が78%低下した[4]。さらに、T1D自己抗体がカルシトリオールの経口投与により「negativated」することもある[5]。100 nmol/L(換算係数2.5倍で40 ng/mL)を超えるビタミンD濃度は、小胞体ストレスおよびスカベンジャー受容体A1のダウンレギュレーションを介してマクロファージの接着および遊走を抑制することにより、インスリン分泌を改善し[6]、β細胞の破壊を予防する[7]。

ビタミンDの推奨栄養所要量推定における統計的エラー

VeugiersとEkwaru[8]は、米国医学院(Institute of Medicine)が用いたデータの正しい再解析において、97.5%の患者が50 nmol/L以上の値を達成するに

は8895 IU/日が必要であることを証明した。Heaneyら[9]はこの知見を確認し、Endocrine Societyが推奨する75 nmol/Lを達成するには6201 IU/日、100 nmol/Lに達するには9122 IU/日が必要であると報告した。

どの程度の血清ビタミンD濃度を指すべきか？

Garlandら[10]は、1966年1月1日から2013年1月15日までに発表された血清25(OH)Dに関連した全死亡を対象とした全研究を対象とした最大規模のメタアナリシスを公表し、75 nmol/L未満の25(OH)D濃度は安全性の面で低すぎる可能性があり、全死亡の増加と関連することを示した。これにより、それまで想定されていたビタミンD濃度と死亡のU字曲線が崩壊した。

公衆衛生当局への要請

血清中ビタミンD濃度が100 nmol/L以上であれば、全疾患(自己免疫疾患、代謝症候群、2型糖尿病、癌)による死亡リスクは1.0に低下することから[10]、Endocrine Society Expert Committee(2011)がビタミンD欠乏のリスク(50 nmol/L未満)のある患者に対する安全な耐容一日摂取量の上限量として提案した摂取量(1歳未満では2000 IU、1~18歳では4000 IU、18歳以上では10000 IU)に相当する摂取量を推奨栄養所要量(すなわち、日光曝露が最小限であると仮定した場合に、ほぼ全ての健常者の栄養所要量を満たすのに十分な1日の平均摂取量)とすることを考慮するよう、全ての責任ある保健当局に要請する。

ビタミンD過敏症の患者を除き、100 nmol/Lを達成するには10000 IU/日が必要であり[9]、また血清25(OH)D濃度が140 nmol/L未満であることに関連した有害作用の証拠はなく、人口全体の濃度を100 nmol/L付近まで上昇させる努力にはかなりの安全域が残されていることから、ここで提示する用量は75 nmol/L、できれば100 nmol/Lの濃度に達するために用いることができる。もちろん、これらの推奨用量は食事および日光曝露の習慣ならびにその国の緯度に基づいて個別に設定することができ、またBMI、年齢、および皮膚の色に応じて調整することも可能であり、

肥満者、高齢者、および皮膚の色が濃い人ではより高用量が必要となる。

ビタミンD 欠乏症の世界的流行の説明

体内に蓄えられているビタミンDのうち、食事由来のものはわずか20%である。残りの80%は、ヒトの皮膚で太陽のUV-Bから産生されると予想される。くる病を避けるために4000~5000 IU/日を推奨していた1960年代の状況とは対照的に、今日の我々の食事には野生の魚(ビタミンDが10倍豊富)、野生の卵、新鮮な牛乳が不足している。小児は一日中屋内で遊び、人々は一日中屋内で働いており、悪性黒色腫を予防するために強力な日焼け止めが使用されている。秋から春にかけての太陽の角度では、通常の日光曝露では十分なビタミンD産生が得られないため、ギリシャなどの日当たりの良い国でもビタミンD欠乏症の有病率が高い。

最適なビタミンD 補充

ビタミンDの目標は100 nmol/Lに設定されており、投与量、投与回数、投与期間は、栄養状態を最適にしようとする健康な被験者にとって重要な因子となる。ビタミンDの場合、耐容量は食事からの摂取量(20%)と日光への曝露(80%)に依存するので、実用的なアプローチは、Endocrine Societyが提唱している上限値の少なくとも4分の3を、日光浴をする休暇などの場合を除いて1年中サプリメントとして摂取することを推奨することであろう。例えば、栄養強化人工乳を与えられている1歳未満の小児には1000 IU、生後6カ月以上で母乳栄養の小児には1500 IU、1歳以上の小児には3000 IU、若年成人とそれ以降の成人には最大8000 IUを投与し、小児以外の用量をBMIに合わせて目標用量を50 nmol/Lではなく100 nmol/Lに設定することを意味する。さらに重要なことに、Endocrine Societyの診療ガイドラインによると、生後6カ月までの乳児には1000 IU/日まで、生後6カ月から1歳までの乳児には1500 IU/日まで、1~3歳の小児には2500 IU/日まで、4~8歳の小児には3000 IU/日まで、8歳以上の全ての人には4000 IU/日までの用量は、単にビタミンD欠乏症を予防するために医学的な監督なしで安全に投与できるが、ビタミンD欠乏症を是正するためにはより高用量が必要になることがある。

ビタミンD 補充の重要性

このような戦略は、妊婦および授乳婦への適切な補充と、自己免疫標的へのセロコンバージョンが起こる前に全ての新生児に適切なタイミングで補充することに依存している。骨格の健康が明らかに改善されることを除けば、個人の全般的な健康状態に対する便益を完全に予測することは不可能であるが、ビタミンD欠乏がメタボリックシンドローム自体に及ぼす影響を考慮すると、個人の全般的な健康状態に対する便益は予想をはるかに上回る可能性がある。ビタミンDの状態を改善することは、メタボリックシンドロームによる公衆衛生上の負担、および2型糖尿病や心血管疾患などの続発する可能性のある健康状態による負担を軽減するのに役立つ可能性がある。

結論

残念なことに、ビタミンDが単にくる病を予防するだけのビタミンではないということを医学が認識するまでには、非常に長い時間がかかった。そのためには、400~600 IU/日で十分であろう。しかし今日では、ビタミンDが強力な核内受容体活性化ホルモンであり、特に免疫系にとって極めて重要であることが知られている。上述のデータが利用可能であれば、提案された用量は、ビタミンD濃度を75~100 nmol/L以上に維持するのにおそらく十分であり、毒性のリスクは実質的にゼロであると考えられる。ビタミンDの最適な補充を明らかにするためにさらなる研究が必要であることは否定できないが、普遍的な推奨栄養所要量が可能かどうかは不明である。一方で、ビタミンD欠乏による脅威から世界の人々を守るための行動が緊急に必要とされている。

利益相反

著者には、本稿で提示した資料に関連する利益相反はない。

ORCID

Dimitrios T. Papadimitriou
<http://orcid.org/0000-0002-6083->

参考文献

1. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care* 1999;22(7):1066-1070 [ArticlePubMed](#)
2. Makinen M, Simell V, Mykkanen J, Ilonen J, Veijola R, Hyoty H, et al. An increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations preceded a plateau in type 1 diabetes incidence in Finnish children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):E2353-E2356 [ArticlePubMedPMC](#)
3. van Halteren AG, van Etten E, de Jong EC, Bouillon R, Roep BO, Mathieu C. Redirection of human autoreactive T-cells upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25 dihydroxyvitamin D(3). *Diabetes* 2002;51(7):2119-2125 [ArticlePubMed](#)
4. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-1503 [ArticlePubMed](#)
5. Papadimitriou DT, Marakaki C, Fretzayas A, Nicolaidou P, Papadimitriou A. Negativation of type 1 diabetes-associated autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin in children treated with oral calcitriol. *J Diabetes* 2013;5(3):344-348 [ArticlePubMed](#)
6. Riek AE, Oh J, Darwech I, Moynihan CE, Bruchas RR, Bernal-Mizrachi C. 25(OH) vitamin D suppresses macrophage adhesion and migration by downregulation of ER stress and scavenger receptor A1 in type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A: 172-179 [ArticlePubMed](#)
7. Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, Moller N, Christensen B, Rejnmark L, et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2014;63(9):1115-1124 [ArticlePubMed](#)
8. Veugelers PJ, Ekwaru JP. A statistical error in the estimation of the recommended dietary allowance for vitamin D. *Nutrients* 2014;6(10):4472-4475 [ArticlePubMedPMC](#)
9. Heaney R, Garland C, Baggerly C, French C, Gorham E. Letter to Veugelers, P.J. and Ekwaru, J.P., A statistical error in the estimation of the recommended dietary allowance for vitamin D. *Nutrients* 2014, 6, 4472-4475; doi:10.3390/nu6104472. *Nutrients* 2015;7(3):1688-1690 [ArticlePubMedPMC](#)
10. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Giovannucci EL, et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health* 2014;104(8):e43-e50 [Article](#)

