

The Vitamin D Deficiency Pandemic: a Forgotten Hormone Important for Health

ビタミンD欠乏症のパンデミック: 忘れられた健康に重要なホルモン

Michael F. Holick, PhD, MD¹

<https://publichealthreviews.biomedcentral.com/articles/10.1007/BF03391602>

注：文中の【】は参考文献番号であることを意味しています

要約

20世紀初頭には、先進諸国である欧州と北米の小児の80%以上が、くる病による骨格への深刻な影響に苦しんでいた。紫外線や日光への曝露がくる病の治療および予防につながるという知見から、牛乳を含む食品にも紫外線が照射されるようになった。こうした慣行に加えて、乳製品を含む様々な食品への肝油の添加やビタミンDの広範な使用により、1930年代後半までくる病は重大な健康問題として根絶された。多くの国では、戦時のビタミンD欠乏時にくる病を予防するため、牛乳へのビタミンDの添加が義務づけられた。1950年代に欧州では、新生児におけるビタミンD中毒のアウトブレイクを理由として、朝食用シリアルおよびマーガリンを除く乳製品および食品へのビタミンDの添加が多くの国で禁止された。

ビタミンDの欠乏症は、骨粗鬆症、骨軟化症、骨折、さらに最近では癌、糖尿病、心疾患、その他の慢性疾患の予防との関連で、再び公衆衛生上の大きな関心事となっている。生活習慣の変化により、定期的な日光曝露が減少している。ビタミンD欠乏症は、特に北半球に住む皮膚の色濃い小児および成人、ならびに肥満の小児および成人に多くみられる。世界的にビタミンDの状態が改善されれば、公衆衛生に劇的な効果をもたらされ、多くの慢性疾患の医療費が削減されるであろう。この欠乏症を改善する最も費用対効果の高い方法は、より高濃度のビタミンDによる食物の栄養強化を行うとともに、知覚可能な日光への曝露、および十分なビタミンD補充を行うことである。私はビタミンD欠乏症の病態生理とその健康への影響をレビューし、この重要な公衆衛生問題に対する新たな政策アプローチのための推奨事項を提示する。

キーワード: ビタミンD不足、微量栄養素欠乏症、パンデミック、世界的な健康、25-ヒドロキシビタミンD、骨粗鬆症、くる病

¹ Department of Medicine, Section of Endocrinology, Nutrition, and Diabetes, Vitamin D, Skin and Bone Research Laboratory, Boston University Medical Center, Boston University School of Medicine, 85 East Newton Street, M-1013 Boston, MA, USA.

Correspondence: Michael Holick at email mholick@bu.edu

はじめに:歴史的観点

20 世紀初頭において、くる病は依然として産業革命による健康被害の中で最も深刻なものの 1 つであった。

【1, 2】 北欧の小児の 90%以上とボストンおよびニューヨーク市の小児の 80%が、この骨変形疾患の証拠を示したと推定された。Sniadecki は早くも 1822 年に、くる病に伴う成長遅延および骨格変形を予防する上で日光曝露が重要であることを指摘し、ワルシャワのスラム街に住む小児ではくる病の発生率が高い一方、隣接する農村地域に住む小児では発生率が低いことに注目した【3】。その後、1889 年に Palm が洞察に満ちた観察を行い、ロンドンとグラスゴーに住む小児はくる病に悩まされていたが、アジアとインドのみすぼらしい環境に住む小児にはくる病はみられなかったことを明らかにした【1】。彼はスラム街の小児に日光曝露を勧め、予防および治療戦略として日光浴を奨励した。しかし医学界は、皮膚への日光曝露が骨の健康に有益な効果をもたらすとは考えられないと判断した。1919 年、Huldschinsky は小児を水銀ランプに曝露させ、X 線画像上でくる病が治癒することを実証した【4】。米国と欧州の薬局は、小児を炭疽菌の紫外線に曝露させるための紫外線ランプを親に販売していた。1921 年、Hess と Unger は、くる病の小児数人をニューヨーク市の病院の屋上で日光に曝したところ、くる病が劇的に改善したことを実証した【1】。

肝油がくる病の予防と治療に効果があることは、特にスカンジナビア諸国や英国沿岸部では一般的な民間伝承として知られていた。くる病の齧歯類を用いた研究では、紫外線ランプを照射すると、くる病の治癒は肝油を投与した場合と同様であったことから、抗くる病因子は栄養素であると同時にホルモンでもあることが示唆された。これらの観察結果を受けて、Steenbock はヒトや動物に放射線を照射して抗くる病活性を誘導するという概念を提唱し、続いて食物に放射線を照射することを提唱した。著者らは、様々な食品に紫外線を照射することで抗くる病活性が得られることを実証した。そこで著者らは、小児のくる病を予防する簡単な方法として、牛乳に紫外線を照射することにした。牛乳に紫外線を照射する習慣は、小児のくる病を予防する手段として、米国、カナダ、および欧州で速やかに導入された。

1920 年代に、酵母の放射線照射が抗くる病活性を促進することが発見された。エルゴステロールは、照射されると抗くる病活性をもつ酵母のステロールとして同定された;エルゴステロールはプロビタミン D₂ と呼ばれ、その照射産物であるビタミン D₂ と呼ばれた。牛乳にエルゴステロールを添加した後、紫外線照射して牛乳の抗くる病活性を高めた。Windaus らは、照射を受けたエルゴステロールと同様の抗くる病活性を示すコレステロール側鎖をもつエルゴステロール類似体を開発した。この新しいビタミン D 前駆体は 7-デヒドロコレステロールと呼ばれ、生成されたビタミン D はビタミン D₃ と呼ばれていた【1, 2】。

エルゴステロールからビタミン D₂ が容易に合成されるようになると、ビタミン D₂ は牛乳に直接添加されるようになり、放射線照射の工程に取って代わった。1930 年代に母乳にビタミン D を添加するこのプロセスが導入されてから数年のうちに、くる病は健康問題として根絶された【5】。これは肝油の広範な使用とともに 1930 年代に導入され、数年のうちにくる病は健康問題として根絶された。【4】 ビタミン D 強化は非常に一般的になったため、米国ではカスタードクリーム、ホットドッグ、さらにはビールにも添加された。

1950 年代初頭には、英国で乳児に高カルシウム血症が集団発生したことがあり、これは牛乳にビタミン D を過剰に添加することが原因であると考えられていたが、このことが証明されたわけではなかった。その結果、小児が牛乳からビタミン D を摂取して中毒を起こすというヒステリーが起こり、英国ではほとんどの食品にビ

タミンDを強化することが禁止され、他の全ての欧州諸国もすぐにこれに続いた。ビタミンDを強化したマーガリンは、最終的に小児のビタミンD欠乏を予防する方法として欧州に導入され、今日では多くの朝食用シリアルも欧州のほとんどの国でビタミンDが強化されている。フィンランドとスウェーデンでは1990年代に牛乳にビタミンDを強化することが開始されたが、全体として、欧州ではビタミンDの強化は広く行われていない。

骨の健康に対するビタミンDの生物学的機能

日光に曝露されると、表皮および真皮の7-デヒドロコレステロールが紫外線B波を吸収し、プレビタミンD₃が産生される。プレビタミンD₃は、熱によって誘導される二重結合の再配置によって急速に変換され、ビタミンD₃となる。ビタミンD₃は循環系に入り、ビタミンD結合タンパク質に結合している。ビタミンD₂とビタミンD₃はともにそれぞれの25-ヒドロキシ代謝物に変換され、両者を合わせて総25-ヒドロキシビタミンD[25(OH)D]と呼ばれる[25(OH)D]。25(OH)Dは循環血液中に存在する主要な形態のビタミンDであり、臨床検査室で患者のビタミンD状態を判定するために測定される。【6】25(OH)Dは生物学的に不活性であり、ビタミンD結合タンパク質に乗って腎臓に輸送され、そこで1,25-ジヒドロキシビタミンD【1,25(OH)₂D】に変換されるが、これはビタミンDの生物学的活性型と考えられている。25(OH)Dは、腸管からのカルシウム吸収を促進し、骨格からカルシウムを動員することによって、カルシウムおよび骨代謝の調節に関与している(図1)。【6】

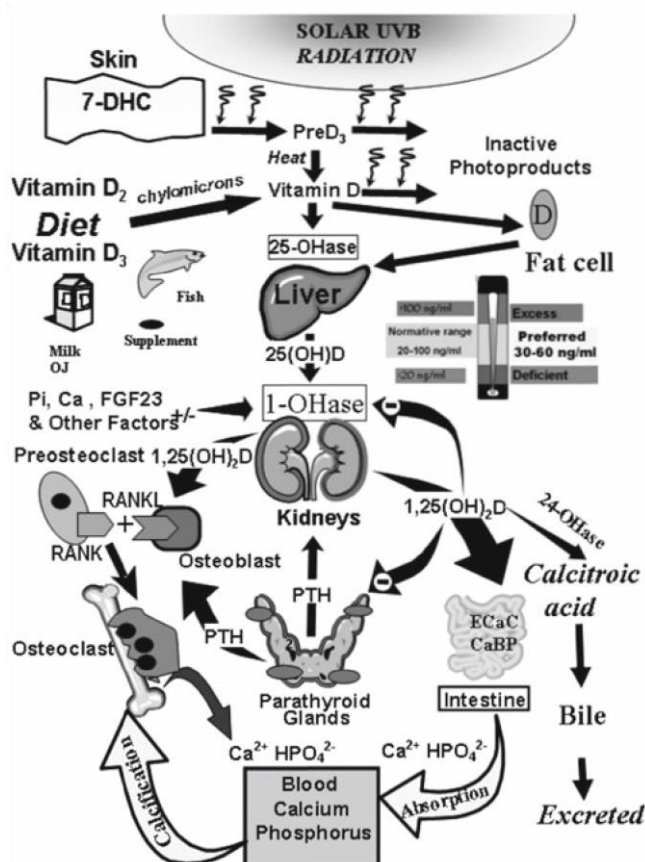


図1. カルシウム、リンおよび骨代謝を調節するためのビタミンDの合成と代謝の模式図。

注:日光に曝露すると、皮膚内の 7-デヒドロコレステロールがプレビタミン D3 に変換される。PreD3 は熱依存過程により直ちにビタミン D3 に変換される。過度の日光曝露により、プレビタミン D3 およびビタミン D3 は不活性な光産物に分解される。食事由来のビタミン D2 およびビタミン D3 はカイロミクロンに組み込まれ、リンパ系によって静脈循環に輸送される。皮膚で作られたり食事から摂取されたりしたビタミン D (D2 または D3 を表す) は、脂肪細胞に貯蔵され、その後脂肪細胞から放出される。循環血液中のビタミン D はビタミン D 結合タンパク質に結合して肝臓に運ばれ、肝臓でビタミン D-25-水酸化酵素によって 25-ヒドロキシビタミン D [25(OH)D] に変換される。これはビタミン D の主要な循環型であり、医師がビタミン D の状態を測定するために用いる(ほとんどの基準となる検査室は正常範囲を 20~100 ng/mL と報告しているが、健康によい範囲として望ましいのは 30~60 ng/mL である)。これは生物学的に不活性であり、腎臓で 25-ヒドロキシビタミン D-1 α 水酸化酵素(1-0Hase)によって生物学的に活性のある 1, 25-ジヒドロキシビタミン D [1, 25(OH)2D] に変換されなければならない。血清リン、カルシウムイオン増殖因子(FGF-23)およびその他の因子は、腎臓での 1, 25(OH)2D 産生を増加(+)または減少(-)させる可能性がある。1, 25(OH)2D フィードバックは、それ自身の合成を調節し、副甲状腺における副甲状腺ホルモン(PTH)の合成および分泌を減少させる。1, 25(OH)2D は 25-ヒドロキシビタミン D-24-ヒドロキシラーゼ(24-OH アーゼ)の発現を増加させ、1, 25(OH)2D を胆汁中に排泄される水溶性の生物学的に不活性な方解石酸に異化する。1, 25(OH)2D は、上皮カルシウムチャンネル(ECaC)とカルピンジン 9K(カルシウム結合たんぱく質;CaBP)の発現を刺激することによって小腸でのカルシウム吸収を促進する。1, 25(OH)2D は骨芽細胞の受容体によって認識され、NF κ B 活性化受容体リガンド(RANKL)の発現を増加させる。前破骨細胞上の受容体 RANK は RANKL に結合し、これが前破骨細胞を成熟破骨細胞に誘導する。成熟した破骨細胞は、カルシウムとリンの血中濃度を維持するために骨からカルシウムとリンを除去する。適度なカルシウムとリンのレベルは骨格の無機質化を促進する。【6】

Source: Reference 【6】 Holick copyright 2007. Reproduced with permission.

ビタミン D が不足している患者は、食事中的カルシウムの約 10~15%、リンの 60%しか吸収しない。ビタミン D の欠乏が是正されると、腸管からのカルシウム吸収は約 30~40%に増加し、リン吸収は約 80%に増加する。したがって、骨の健康に対するビタミン D の主な機能は、適切なカルシウム-リン産物を維持することであり、その結果、骨芽細胞によって形成された類骨の石灰化が起こる。

ビタミン D 欠乏がカルシウムおよび骨代謝に及ぼす影響

ビタミン D が欠乏すると、腸管からのカルシウム吸収効率が低下し、イオン化カルシウム濃度も低下する。副甲状腺のカルシウムセンサーはこの減少を直ちに認識し、副甲状腺による副甲状腺ホルモン(PTH)の産生と分泌を増加させる(図 1)。【6, 7】 PTH は腎臓でのカルシウムの尿細管再吸収を増加させることによって血清カルシウム濃度を維持する。PTH は骨芽細胞上の受容体を介して破骨細胞の形成を促進し、破骨細胞は骨基質とミネラルを溶解してカルシウムを細胞外腔に放出する(図 1)。【6】 この過程は二次性副甲状腺機能亢進症として知られており、骨減少症と骨粗鬆症の両方を促進および増悪させ、骨折のリスクを増大させる可能性がある。【6, 8】 PTH はまた、尿中へのリン喪失を引き起こし、血清リン濃度が正常低値となる。

最終的には、コラーゲン基質の石灰化に必要なカルシウム-リン酸生成物が不十分になり、骨軟化症に至る。

【1, 6】 小児では、基質の石灰化不良と軟骨細胞の成熟異常により、くる病の古典的な骨格変形が生じるが、これには下肢の内反または外反、長管骨骨端と肋軟骨移行部の骨端軟骨板の開大、頭蓋骨の前頭隆起、頭蓋癆、歯の萌出遅延などが含まれる。【1, 2】 成人では、長管骨には十分なミネラルがあり、骨端軟骨板は閉じている；

したがって、明らかな骨格変形はない。しかし、知覚神経によって強く支配されている骨膜下の石灰化していない基質は水和されて上方に押し上げられ、しばしば患者にはずきずきする骨の痛みとして知覚される。これらの患者はしばしば線維筋痛症、慢性疲労症候群、または関節炎と誤診される。骨格 X 線も骨密度スキャンも骨軟化症、骨減少症、骨粗鬆症を区別できない。外観は同じである、すなわち、骨ミネラル(カルシウム)含有量が減少しており、骨折のリスクが増大する可能性がある。【6, 8】

ビタミン D の非カルシウムの機能

高緯度(および低緯度)(すなわち、緯度 35 度線より上または下)での生活と、がん、1 型糖尿病、多発性硬化症、および高血圧による死亡リスクの増大との関連が十分に立証されている【6, 8, 9】。温帯を越えて高緯度地域に住むと、冬が長くなることで日光曝露が減少し、また太陽の角度が増すことで紫外線 B 波の放射が減少するため、ビタミン D 欠乏症のリスクが増大すると考えられてきた。また、免疫細胞、脳細胞、結腸細胞、前立腺細胞、および乳腺細胞をはじめとする体内のあらゆる組織および細胞がビタミン D 受容体(VDR)を有していることも認識されている【6-10】。2000 を超える遺伝子が 1, 25(OH)₂D によって直接的または間接的に調節されていることが研究によって明らかにされている【6, 11】。当初は、ビタミン D の摂取量を増やしたり日光に曝露したりすると、血中 25(OH)D 濃度が上昇し、その結果血中 1, 25(OH)₂D 濃度が上昇すると考えられていたが、このことが多数の細胞および器官における多種多様な遺伝子と相互作用して細胞および器官の健康を維持し、それによって慢性疾患のリスクを低減すると考えられていた。しかし、腎臓が産生する 1, 25(OH)₂D の量はわずかであり、この量は循環血中のカルシウム、リンおよび PTH の血清中濃度によって厳密に調節されているというのが難問であった。皮膚、乳腺、前立腺、脳、活性化マクロファージをはじめとする体内の多くの組織や細胞には、腎臓と同様に 25(OH)D を 1, 25(OH)₂D に変換する酵素過程があるという認識は、ビタミン D がカルシウムや骨の代謝とは関係のない他の健康上の有益な作用をどのようにして発揮できるかについて新たな洞察をもたらした図 2。【6, 12】

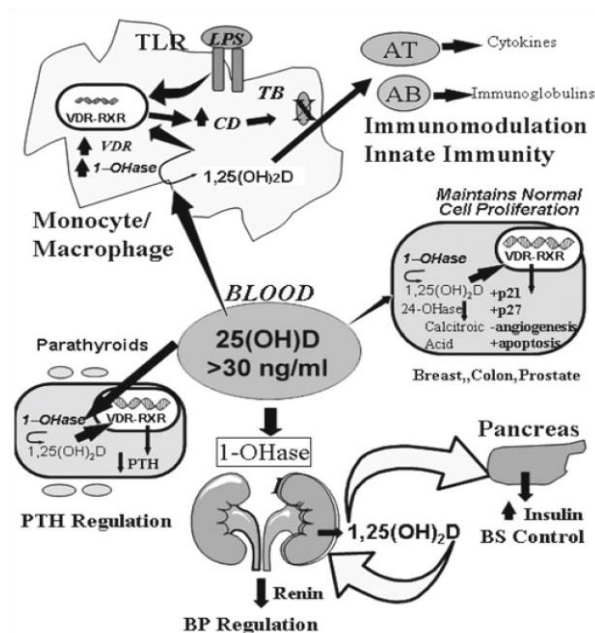


図 2. 25-ヒドロキシビタミン D [25(OH)D] から 1, 25-ジヒドロキシビタミン D 1, 25(OH)2D への代謝(非骨格系機能に対して)
 注:結核菌(TB)やそのリポ多糖体(LPS)などの感染因子によって単球/マクロファージが Toll 様受容体 2/1(TLR2/1)を介して刺激されると、そのシグナルによってビタミン D 受容体(VDR)および 25-ヒドロキシビタミン D-1-水酸化酵素(1-OHase)の発現がアップレギュレートされる。25(OH)D 濃度が 30 ng/ml を超えると、1-OH アーゼが 25(OH)D を 1, 25(OH)2D に変換するのに十分な基質となる。1, 25(OH)2D は核に戻り、先天性免疫を促進し、結核などの感染因子の破壊を誘導する能力のあるペプチドであるカテリジン(CD)の発現を増加させる。また、単球/マクロファージで産生された 1, 25(OH)2D が放出されて、サイトカインおよび免疫グロブリン合成をそれぞれ調節する活性化 T(AT) および活性化 B(AB)リンパ球に局所的に作用する可能性もある。25(OH)D 濃度が約 30 ng/mL になると、多くの一般的ながんのリスクが低下する。乳房、結腸、前立腺および他の細胞における 1, 25(OH)2D の局所産生は、p21 および p27 を含む増殖を制御する様々な遺伝子、ならびに血管新生を阻害しアポトーシスを誘導する遺伝子を調節すると考えられている。1, 25(OH)2D は、正常な細胞増殖および分化を維持する働きを完了すると、25-ヒドロキシビタミン D-24-水酸化酵素(24-OH アーゼ)を誘導する。24-OH アーゼは 1, 25(OH)2D の、生物学的に不活性なカルシトロン酸への代謝を促進する。したがって、局所で産生された 1, 25(OH)2D は循環系には入らず、カルシウム代謝に影響を及ぼさない。副甲状腺は 1-OH アーゼ活性を有し、1, 25(OH)2D の局所産生は PTH の発現と合成を阻害する。腎臓で産生された 1, 25(OH)2D は循環系に入り、腎臓でのレニン産生を抑制し、膵臓の β 膵島細胞でのインスリン分泌を刺激する。

Source: Reference [6] Holick copyright 2007. Reproduced with permission.

ビタミン D 欠乏症の世界的流行

1940 年代には、くる病に伴う明らかな骨格変形を予防するには 100 IU/日のビタミン D で十分であると考えられていた【6】。その後、米国および欧州の規制当局は用量を 2 倍に引き上げ、小児の必要量を満たすには 200 IU/日のビタミン D が必要であると勧告した。同じことが成人にも当てはまると考えられていた。くる病は一般的にはみられないため、医師、規制当局、医療当局および一般大衆は、ビタミン D 欠乏症は克服されたと結論した。カナダでは、第二次世界大戦後に強制的な規制が撤廃され、多くの酪農家で牛乳へのルーチンのビタミン D 添加が中止された後、モンリオールの病院への入院数でくる病の症例が増加したと報告され、1979 年に連邦規制によりビタミン D による強制的な牛乳添加が再導入された。1950 年代に英国で発生した高カルシウム血症はビタミン D 中毒が原因とされ、穀物とマーガリンを除く乳製品とほとんどの食品へのビタミン D の添加を禁止する法律が制定された。

1970 年代に、血清中の 25(OH)D を測定する臨床的測定法が開発された。測定のための正常範囲を決定するために、ビタミン D が十分であると思われる健康な成人から採血し、平均 \pm 2 標準偏差をその時点での正常範囲(10-55 ng/mL)として用いた。1998 年には、25(OH)D の血中濃度が 11~25 ng/mL の健康な成人はビタミン D が十分であると考えられていた。8 週間にわたり週 1 回 50,000 IU のビタミン D₂ を投与したところ、PTH 濃度が大幅に低下した。血中 PTH 濃度が 20 ng/dL 未満であった成人では、PTH 濃度が平均 35%低下していた。したがって、ビタミン D 不足は 25(OH)D < 20 ng/mL と定義すべきであると結論された【13】また、PTH 濃度は 25(OH)D 濃度が 30~40 ng/mL の間でプラトーに達し始めることも観察された。【14】25(OH)D の血中濃度が 20 ng/mL から 30 ng/mL に上昇した閉経後女性では、腸管からのカルシウム吸収効率が平均 65%上昇した。【15】これら全てのデータに基づいて、ビタミン D 不足は 25(OH)D < 20 ng/mL、ビタミン D 不足は 21~29 ng/mL と定義すべきであると提案されている(図 1)【6, 8】。

ビタミンDの不足と不足に関する新しい定義に基づくと、世界中で10億人以上の人々がビタミンDの不足または不足状態にあると推定されている【6, 8, 9】。多くの研究で、米国と欧州の高齢男女の50~100%がビタミンDの不足状態にあると報告されている【6】。小児、妊婦、授乳婦、若年成人も同様にリスクが高い。女性は妊娠中に約600 IU/日のビタミンDを摂取していたにもかかわらず、出産時には母親の76%、新生児の81%がビタミンD不足であった。【6】米国では5000万人以上のティーンエイジャーがビタミンD不足または不足状態にあると推定されている。【16】米国では1~5歳の小児の50%、6~11歳の小児の70%がビタミンD不足または不足状態であることが明らかにされた。【17】インド、中国、サウジアラビアに住む小児の30~50%以上がビタミンD不足であった。【6】ボストンのある病院で、400 IU/日のビタミンDを含む総合ビタミン剤を服用し、1日1杯のビタミンD強化牛乳を飲んだ健康な医師および研修医の32%が、ビタミンD欠乏であることが判明した。欧州では、ビタミンDが強化された食品は非常に少ないため、小児も成人もビタミンD欠乏のリスクが高い。米国では、1994年から2004年の間に、全国データベースNHANES IIIによって測定された血清25(OH)D濃度の20%低下が報告された。主な原因は、肥満、生活習慣の変更、牛乳摂取量の減少、および紫外線防御の使用の増加であった。【18】

英国【19】オーストラリア、【20】ドイツ、【21】フィンランド、【22】ニュージーランド【23】およびインド【24】など多様な国から報告されているビタミンD不足の報告は、パンデミックの範囲を示している。晴れたオーストラリアでさえ、小児と成人の30~50%にビタミンDが不足していると報告されている【6】。これらの国の研究に含まれている年齢層には若年成人と高齢者が含まれており、居住国によって大きなばらつきがある。【25】米国やカナダのように、牛乳へのビタミンD添加が何十年も前から行われている国でも、季節、居住地、年齢、性別、社会的条件に関連した重大な欠陥が依然として存在する。【26】十分な栄養を供給するためには、夏の日光に十分に曝すことが不可欠であるが、基礎となる貯蔵量を維持するためには、栄養強化と補給の両方により強化された経口摂取が必要である。

ビタミンD欠乏が健康に及ぼす影響

ビタミンD不足が骨の健康に及ぼす骨格系への影響としては、骨粗鬆症や骨折リスクの増大などがあり、特に股関節、脊椎、前腕では生活の質と生存に深刻な影響を及ぼす。【6, 8】あまり認識されていないのは、ビタミンD欠乏症により筋力低下が生じ、動揺や転倒のリスクが増大するため、フレイルな高齢者では骨折のリスクがさらに増大するという点である。【6, 8】

ビタミンDの不足は、乳癌、前立腺癌、結腸癌、卵巣癌などの癌のリスク増加と関連している。【6-10】血中25(OH)D濃度が約48 ng/mLの女性で乳癌の発生リスクが50%低下した。【27】このことは、10代や若年成人の頃に日光への曝露が最も多かった女性で、その後の乳癌の発生リスクが60%以上低下したという観察結果と一致している。【28】1日にカルシウム1500 mgとビタミンD 1100 IUを投与された閉経後女性を対象とした後ろ向き解析では、カルシウムのみを投与された女性またはプラセボを投与された女性と比較して、全ての癌の発生リスクが60%以上低下したことが明らかにされた。【29】International Agency for Research on Cancerによる2008年のビタミンDと癌に関するエビデンスのレビューでは、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度が低いと大腸癌および大腸腺腫のリスクが増大するというエビデンスが示されている。【30】

骨粗鬆症およびビタミンD欠乏症は、心疾患、2型糖尿病、自己免疫疾患、感染症、喘息、その他の喘鳴疾患など、多くの慢性疾患のリスク増加とも関連があるとされている。高緯度および低緯度地域での生活が多発性硬化症および1型糖尿病のリスクを増大させることは十分に立証されている。25(OH)Dの血中濃度が最も高かった女性では、血中濃度が最も低かった女性と比較して、多発性硬化症の発生リスクが42%低下した。【6, 8】同様に、ビタミンDの摂取量が最も高かった女性では、関節リウマチの発生リスクが40%以上低下した。【6】フィンランドで、生後1年間に2000 IU/日のビタミンDを投与され、31年間追跡された小児では、1型糖尿病の発生リスクが78%低下したことが明らかにされた。【31】

ビタミンD不足は心筋梗塞を発症するリスクの50%増加と関連している。【32】高血圧、うっ血性心不全および末梢血管疾患はビタミンD不足と関連している【6】血管平滑筋および心筋細胞はビタミンD受容体を有しており、心血管系の健康に関連する最大200の遺伝子が1,25(OH)2Dによって直接的または間接的に影響を受ける可能性があることが推定されている。さらに、レニン産生は1,25(OH)2Dによってダウンレギュレートされる。【6】

活性化したマクロファージは25(OH)Dを1,25(OH)2Dに変換できる。マクロファージは1,25(OH)2Dを産生すると、結核菌などの感染因子を死滅させることを目的とするデフェンシタンパクファミリーのメンバーであるカテリシジンの産生を指示する【6, 33】。このことから、上気道感染症およびインフルエンザが冬に最も多く発生する理由は、25(OH)D濃度が最も低くなる冬であることが示唆された。血中25(OH)D濃度が最も高い米国の成人では、血中濃度が最も低い成人と比較して上気道感染症の発生リスクが最も低かったとの報告がある【34】。閉経後女性に2000 IU/日のビタミンDを投与した研究では、上気道感染症のリスクが1年間で90%低下することが示された【6】。

皮膚癌のリスクを予防するために日光を避けるようにとの助言を受けると、日光曝露を減らす傾向がある。成人は主に屋内で仕事をしており、小児および青年は屋外ではなく屋内でコンピュータで遊ぶ時間が増えている。オーストラリアでの「slip slap slop」メッセージなどの広告によって促進されたサンスクリーンの使用は、小児および成人におけるビタミンDの欠乏を著しく増加させている。オーストラリアの皮膚科医の87%は、夏の終わりには25(OH)Dの血中濃度が20 ng/mL未満であった。【35】

ビタミンDの欠乏および不足に対する予防および治療

ビタミンDの状態を維持する上で、ビタミンD2はビタミンD3より効果が低く、ビタミンD2は25(OH)D3の分解を促進することを示唆する2つの報告がある。しかし、他にも小児と成人の両方でビタミンDの状態を維持する上でビタミンD2がビタミンD3と同程度に有効であることを報告した研究がいくつかある【6, 36, 37】。実際には、血清25(OH)D濃度を維持する上で、ビタミンD2 2000 IU/日の投与はビタミンD3 2000 IU/日の投与と同程度に有効であった。【37】ビタミンD2 1000 IU、ビタミンD3 1000 IU、またはビタミンD2 500 IU+ビタミンD3 500 IUを投与された健康な成人では、血中25(OH)D濃度を10 ng/mL上昇させることができた。

ビタミンDを100 IU/日摂取する毎に、血中25(OH)D濃度が1 ng/mL(2.5 nmol/L)上昇すると推定されている【6, 36】。ボストンで冬の3カ月間、1日1000 IUのビタミンDを摂取していた健康な成人で、血清25(OH)Dの平均値が18 ng/mLであった人は、血中濃度が28 ng/mLに上昇したためにビタミンD不足を達成できなかった。

た。【36】ビタミンD不足を治療するには、薬理的用量のビタミンDがしばしば必要となる。単純な戦略は、50,000 IUのビタミンD2を週1回8週間投与することによって、空のビタミンDタンクを満タンにすることである。これは1日に6000 IUのビタミンDを摂取することに相当する。しかしながら、ビタミンD欠乏症の再発を予防するための効果的な戦略は、その後50,000 IUのビタミンD2を2週間毎に1回、予防的に投与することである。最近、被験者にこの治療法を6年間継続したところ、男女とも25(OH)Dの血中濃度を30 ng/mL超(範囲約40~60 ng/mL)に維持できたことが報告された【38】。血清カルシウム値は試験期間を通じて正常であり、毒性や腎結石の発生率上昇は報告されなかった。

現在では、小児と成人の両方に1日2000 IUのビタミンDを最長1年間投与した結果、血中濃度が25(OH)D>30 ng/mLに維持されたという報告がいくつかある。ある研究では、2000 IUのビタミンD3を1日1回1年間投与された思春期前の少女と10代の少女が骨密度の改善を示した【39】。1日800 IU以上のビタミンDを投与された成人は、骨折のリスクを50%以上、転倒のリスクを72%も減少させることができると推定されている【40, 41】。

ビタミンD中毒

高カルシウム血症、高リン血症、腎石灰化症、および軟部組織石灰化(いずれも死亡リスクの増大に寄与する可能性がある)を引き起こすビタミンD中毒の可能性があるため、小児および成人に対するビタミンD摂取量の増加が強く懸念されている。研究によると、成人は血清カルシウムまたは尿中カルシウム排泄量を変化させることなく、1日10,000 IUまでのビタミンDを少なくとも数カ月間摂取できることが示されている【42】。欧州のスラム街で新生児のくる病を予防する1つの方法は、ビタミンD 200,000 IUを単回注射することであった【1, 6】。小児および成人にビタミンD 2000 IUを1日1回投与した研究では、毒性は報告されていない。

ビタミンD中毒は最もまれな疾患の1つであり、1日平均10,000 IU以上のビタミンDを6カ月以上摂取することによって得られる過剰な量のビタミンDに意図的または不注意に曝露することによって引き起こされる。ある症例報告では、ある男性が6カ月以上にわたり、小さじ1杯当たり1000 IUのビタミンDが含まれていると思いながら、製品を小さじ2杯/日で摂取していた。この患者がビタミンD中毒を発症したとき、この患者のビタミンD製剤を分析したところ、希釈されておらず、小さじ2杯に100万 IUのビタミンDが含まれていることが判明した【6】。

結論と提言

ビタミンD不足と不足は世界的に流行しており、基本的に世界のあらゆる国で見られる。多くの原因があるが(図3)、この欠陥の重要性に対する認識の欠如は、個人および公衆衛生にとって極めて重要である。脂肪分の多い魚、肝油、および日光または紫外線に曝されたキノコ類が唯一の天然の摂取源である。ビタミンDという重要なホルモン/栄養素の主な摂取源である過剰な日光曝露は皮膚癌と関連しており、生活習慣の改善により小児や他の多くの年齢層で屋外曝露が減少することから、ビタミンDで基礎食品を強化する必要性は現在ますます重要になっている。ビタミンDが強化された食品は非常に少なく、一般的に1人前に100 IUのビタミン

Dしか含まれていないため、自然食品から摂取できるのは、小児または成人のビタミンD必要量のごく一部にすぎない。日光曝露および皮膚癌に関する世界的な懸念も問題を悪化させている【6, 8, 35】。

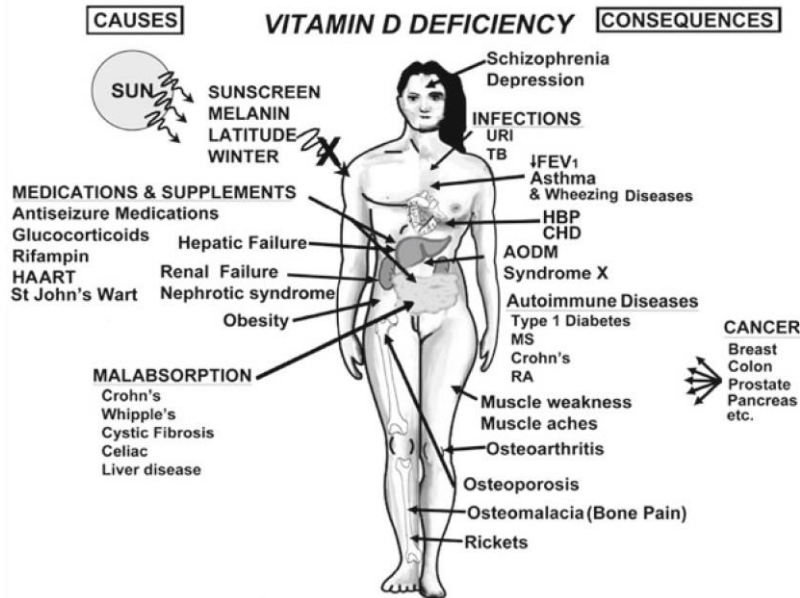


図 2. ビタミンD不足の主な原因と考えられる健康上の影響の模式図

Source: Reference 【6】 Holick copyright 2007. Reproduced with permission.

ビタミンD欠乏症の世界的流行は、致命的ながん、2型糖尿病、心疾患、脳卒中、自己免疫疾患、喘息、感染症など、最も重篤な慢性疾患のリスクを全世界の人々の間で増大させている(図3)。肉芽腫性疾患がない限り、ビタミンDの摂取量を増やすことに欠点はない。したがって、ビタミンD不足がもたらす潜在的な影響について、医学界と一般市民の意識を高める必要がある。

2008年、米国小児科学会(American Academy of Pediatrics)は、乳児、小児および青年に対する1日当たりの栄養補助食品の推奨摂取量を200 IU/日から400 IU/日に引き上げた【43, 44】。高齢者に対する1日当たりの推奨摂取量も1000 IU/日に引き上げられた。新たな勧告が引き続き出されており、小児および成人の適切な摂取量と安全な摂取量の上限と考えられる量が大幅に増加している。1日の賢明な日光曝露および適切なビタミンD補充に関する推奨は、どちらも現段階では不十分である。ビタミンDの基礎摂取量を確保するためには、食物の栄養強化に関する方針が必要である。長期ケアおよび保護環境にある人には、必須元素、特にビタミンDが十分であることを保証するために、おそらく総合ビタミン剤の形でビタミンDのサプリメントを毎日与えるべきである。

十分なビタミンD摂取を公衆衛生栄養として確保するための公共政策は、先進国のみならず旧ソ連の体制移行国や発展途上国を含む全ての国にとって極めて重要である。皮膚の色の濃い移民集団が北半球に移住する場合、特に宗教上の理由で身を隠す移民集団では、ビタミンDが十分に補充されない限り、母乳栄養児と同様に、ビタミンDが欠乏するリスクが高い。10代の若者や若年成人は、仕事や生活習慣の変化により、日光への曝露が少なくなっている。日光への過度の曝露に関する注意事項は妥当であるが、高齢者では真昼の中等度の日光曝露が特に重要である。

ビタミン D 欠乏症は非常に蔓延しているため、全人口に対する食物の栄養強化と、この重要な欠乏症のリスクがある集団に対する個別のスクリーニングを組み合わせることが必要である。25(OH)D 濃度の臨床検査および集団調査は、集団の健康モニタリングに不可欠である。ビタミン D が十分に摂取されていることの重要性を一般市民、医療提供者、および医療保険制度が認識することは、全ての小児および成人の健康と福祉に劇的な影響を及ぼす可能性がある。

欧州および世界の全ての国は、ビタミン D 欠乏を予防するための重要な手段として、牛乳(人工乳、粉乳およびエバポレーテッドミルクを含む)、軟質乳製品(ヨーグルト、カッテージチーズおよびその他)の栄養強化を義務付けるべきであり、これは日差しの強い国も含む。世界保健機関(World Health Organization:WHO)、ユニセフ、主要ドナーなどの国際機関は、New Public Health の不可欠な要素として栄養強化を推進すべきである。さらに、全ての医療システムには、上述のように、リスクのある人に対する 25(OH)D 濃度のルーチンな臨床検査と、年齢層間のルーチンな予防策としてのビタミン D 補充を組み込むべきである。ビタミン D 欠乏症の世界的流行を認識した各国政府は、率先して栄養強化を義務付ける規制を行い、企業による遵守状況をモニタリングする義務を負う。

Conflicts of interest: This work was supported in part by the UV Foundation.

参考文献

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116:2062-72.
2. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. Solar ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *Am J Public Health.* 2007;97:1746-54.
3. Sniadecki J. Jerdrzej Sniadecki (1768-1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by W. Mozolowski. *Nature.* 1939;143:121-124.
4. Huldshinsky K. The ultra-violet light treatment of rickets. New Jersey: Alpine Press; 1928. p.3-19.
5. Centers for Disease Control. Achievements in public health, 1900-1999: Safer and healthier foods. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:905-13.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-8.
7. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:F8-28.
8. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
9. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105:668-73.
10. Grant WB. A critical review of vitamin D and cancer. A report of the IARC Working Group on Vitamin D. *Dermatoendocrinol* 2009;1:25-33.
11. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26:662-87.
12. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
13. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998;351:805-6.

14. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7:439-43.
15. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003; 22:142-6. 282 *Public Health Reviews*, Vol. 32, No 1
16. Rovner AJ, O' Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008: 513-9.
17. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern, SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US Children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124:e362-70. Aug 3 [Epub ahead of print]
18. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1519-27.
19. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr.* 2007 Mar;85:860-8.
20. Koenig J, Elmadfa I. Status of calcium and vitamin D of different population groups in Austria. *Int J Vitam Nutr Res.* 2000 Sep;70(5):214-20.
21. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Sep;62(9):1079-89.
22. Lamborg-Allardt CJ, Outila TA, Kärkkäinen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *Bone Miner Res.* 2001 Nov;16:2066-73.
23. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int.* 2006;17:1382-9. Epub 2006 Jul 11.
24. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005 May;81:1060-4.
25. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992 Jul;93:69-77.
26. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. In: *Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond.* *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1710S-1716S.
27. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:708-11.
28. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:422-9.
29. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586-91.
30. International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group on Vitamin D. Vitamin D and cancer: a report of the IARC Working Group on Vitamin D. 2008 Lyon France. Available at URL: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf (Accessed 28 March, 2010). *Vitamin D Deficiency Pandemic* 283
31. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358: 1500-3.

32. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117:503-11.
33. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
34. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009; 169:384-90.
35. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F. The vitamin D status of Australian dermatologists. *Clin Experimental Dermatol*. 2009;34:624-5.
36. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 677-81.
37. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2716-21.
38. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med* 2009;169:1806-8.
39. Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfouz Z, et al. Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2693-701.
40. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit - risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Intl*. 2009;Dec 3:(Epub ahead of print).
41. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:234-9.
42. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:204-10.
43. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008 Nov;122:1142-52.
44. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. US Food and Drug Administration: Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. Available from URL: <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitamind.asp> (Updated 13 November, 2009 and accessed 24 March, 2010).