

ビタミンD₃のお話

【前回591号で紹介したG I PにはG I Pパラドックスという体内濃度による作用の違いがあります。興味のある方は突っ込んで調べてみてください。】

活性型ビタミンD₃は骨粗鬆症治療に利用されますが、今年(2025年)10年ぶりに「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」が改定されました。2015年版では各薬剤の骨密度上昇への3段階評価、椎体・非椎体・大腿骨近位の各3カ所の骨折に関する3段階評価の形でしたが今年度版は各薬剤に関する**エビデンスの強さ**を4段階(A:強い>B:中程度>C:弱い>D:非常に弱い)に分け、**骨密度増加**と**骨折抑制効果**をそれぞれ3段階(行うことを推奨>行うことを提案>行わないことを提案)に分けており表現形式が異なっています。**骨密度増加**での**推奨**は**腰椎と大腿骨**(全大腿骨近位部または大腿骨頸部)の両方に有効の場合、**提案**はどちらか一方に有効の場合、**提案を行わない**はいずれの有効性も確認できない場合としています。また**骨折抑制効果**での**推奨**は**椎体、大腿骨近位部、非椎体**のすべての骨折に有効の場合、**提案**は少なくとも一つでも有効の場合、**行わないことの提案**はいずれの有効性も確認できない場合としています(詳細は「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2025年版」をご覧ください)。

1) 2025年度版における各薬剤の骨密度上昇と骨折抑制のエビデンス表

実際のガイドラインでは表にはなっていないので各薬剤の項目をまとめたものを下表に示します(**推奨はゴシック体太字**で表記)。今回取り上げる**ビタミンD₃製剤のみ赤字**で示しています。下表の**カルシトニン**は**セロトニン神経系**を介した鎮痛作用を有し骨粗鬆症に伴う**疼痛**に使われます。

治療薬	骨密度上昇	骨折抑制	治療薬	骨密度上昇	骨折抑制
カルシウム薬	D: 提案	C: 提案	SERM		
女性ホルモン	A: 推奨	A: 提案	ラロキシフェン	A: 推奨	A: 提案
ビタミンD₃			パゼトキシフェン	A: 推奨	A: 提案
アルファカルシトール	C: 提案	C: 提案	カルシトニン	C: 提案しない	C: 提案しない
カルシトリオール	C: 提案	C: 提案	PTH関連		
エルテカルシトール	A: 推奨	A: 提案	テリパチド(組換)	A: 推奨	A: 提案
ビタミンK₂			テリパチド酢酸塩	A: 推奨	A: 提案
メテレン	B: 提案	D: 提案しない	アパロパチド	A: 推奨	A: 提案
ビスホネート			抗RANKL抗体		
エトドネート	A: 推奨	C: 提案	デノスマブ	A: 推奨	A: 推奨
アレドネート	A: 推奨	A: 推奨	抗スロスタチン抗体		
リセドネート	A: 推奨	A: 推奨	ロモズマブ	A: 推奨	A: 推奨
ミドロニ酸	A: 推奨	A: 提案	その他		
イバンドネート	C: 推奨	C: 提案	イプリフラボン	発売中止	
ゾレドニ酸	A: 推奨	A: 推奨	蛋白同化ホルモン	基礎的・臨床的裏付けなし	

内服薬として**大腿骨近位部骨折予防**目的で利用するのであれば**推奨薬**のビスホスホネート系の**アレ**

ンドロネート(フォサマック®等)やリセドロネート(アクトネル®等)になりますが治療初期の骨粗鬆治療には比較的利用しやすい薬としてビタミンD₃製剤や女性であればSERMが選択されている場合が多いのではないのでしょうか?また前出のガイドラインでは併用する場合はビスホスホネート薬と活性型ビタミンD₃薬の併用が骨密度を上昇し骨折リスクを低減させる可能性があるとしています。ここでは骨折抑制では提案レベルですがビタミンD₃について自分なりの復習をしてみたいと思います。

2) ビタミンD₃の作用について

ビタミンは体内で生合成ができない物質で体外から摂取して体内の代謝酵素系を補酵素として活性化する物質と理解できます。しかしビタミンD₃は体内でも合成できるためビタミンではなくホルモンとして扱うべきという話は昔からあります。私もホルモンと考える立場で話を進めます。

1. ビタミンD₃の生合成過程

ビタミンD₃(非活性型)は皮膚内にある7-デヒドロコレステロールが紫外線の作用によって合成されます。その7-デヒドロコレステロールはコレステロール合成過程の中間体から合成されるのですが腸管壁ではコレステロールからも合成されます(ちなみにコレステロールの炭素骨格は全てアセチルCoAから生合成されます)。ビタミンD₃は肝臓で25位が水酸化され(まだ非活性型)、さらに腎臓の近位尿細管細胞で1α位が水酸化され活性型の1α, 25-(OH)₂ビタミンD₃となります。この活性は非活性型の約1000倍以上とされています。また腎臓での水酸化は副甲状腺ホルモン(PTH)により活性化されるため腎機能低下やPTH分泌低下例ではビタミンD₃活性化はほとんど無くなります。

2. 活性型ビタミンD₃の作用部位と作用機序

活性型ビタミンD₃の受容体(VDR)は骨に限らず消化管、腎臓さらに体のほとんどの細胞に存在しています。活性型ビタミンD₃は細胞に取り込まれると細胞質にあるVDRと結合します。するとその結合体は核内に移動して核内にあるレチノイドX受容体とさらに結合します。この複合体がDNAの特定の位置に結合して遺伝子の転写を促進したり抑制したりします。全身の組織細胞にある遺伝子の転写の促進または抑制により各組織特有の作用が出てくると考えられますが、ここでは骨粗鬆症の治療薬として用いられる際に役立つ作用(血中Ca濃度を増やして骨へ移行させる作用)を以下に示します。

- a. 腸におけるCa²⁺とリン酸の吸収を促進する(消化管Ca運搬体のカルビンディン発現の上昇)。
- b. 骨からのCa²⁺遊離を調整する(骨への作用は複雑で理解に苦しみますが以下にいくつかの報告でまとめます。活性型ビタミンD₃が骨芽細胞内にあるVDRに結合すると破骨細胞誘導因子RANKLとOPG(オステオプロテゲリン)という2種類のタンパク質を発現させる。RANKLは破骨細胞を活性化し骨からCa遊離を促進するが、一方のOPGはRANKLと競合し破骨細胞の活性化を抑制して骨からのCa遊離を抑制する。この両方の作用を持つため調整作用をもつとされる。生理的条件下ではOPGが優勢とされ骨吸収は抑制されるが、大量のビタミンD₃投与は骨吸収を起こす)。
- c. 腎臓の尿細管におけるCa²⁺とリン酸の再吸収を増加する(この作用自体は弱いとされている)。
- d. PTH分泌の抑制(PTHは骨芽細胞を介した破骨細胞への活性化作用をもつので、その作用を抑制し骨からのCa流出を抑制する。PTHの抑制には二つの機序が考えられ、活性型ビタミンD₃の作用で増加した血中Ca²⁺による副甲状腺への負のフィードバックという間接的PTH分泌抑制作用と副甲状腺細胞内のVDRとの結合による直接的なPTH遺伝子発現の抑制作用がある)。

☛以上で個人的な復習は終わりですが皆さんの知識整理にもお役に立つでしょうか?

3) 骨粗鬆症以外にも利用されるビタミンD₃製剤とは

ビタミンD₃は全身に作用するとしましたが他の応用例には尋常性乾癬の治療薬があります。皮膚基底層にある角化細胞の異常増殖を抑制するタンパク質を発現して治療に利用する活性型ビタミンD₃製剤で塗り薬のタカルシトール、カルシボトリオール、マキサカルシトール等があります。(終わり)