

正常人に対するビタミンD製剤投与は骨折を予防するのか

Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults

N Engl J Med 2022; 387 : 299 - 309.

五島中央病院 総合内科

山内診療所

作成：増田 岳

監修：宮崎 岳大

JHospitalist
Network Journal club

～ある日の内科外来にて～

70歳女性 150cm 48kg BMI21.3

骨粗鬆症が心配で来院された。基礎疾患は高血圧のみ

脆弱性骨折の既往はなく、内服薬やサプリメントも使用していない

骨密度検査(DEX法)：YAM80%/—1.0SD（標準偏差）

血清25-ヒドロキシビタミンD濃度 35 ng/mL



先生「今のところ骨密度は問題ありません。
骨折の予防のためビタミンDを処方しておきましょう」



患者「お薬を飲むと、骨折の予防になるのですか？」

患者「骨密度検査も異常がないですし
できることなら、お薬は飲みたくないんです」



Clinical question

「成人に対するビタミンD製剤投与に
骨折を予防する効果はあるのだろうか？」



EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

患者のPICO

P : 健常な高齢女性

I : ビタミンD製剤を内服する

C : ビタミンD製剤を内服しない

O : 骨折の発症が予防できるか

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

ガイドラインを調べてみた

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年度版

アルファカルシドール カルシトリオール

エルデカルシトール

日本の2015年のガイドライン
骨折を予防すると記載

有効性の評価

骨密度：上昇するとの報告がある (B)。
椎体骨折：抑制するとの報告がある (B)。
非椎体骨折：抑制するとの報告がある (B)。
大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない (C)。

有効性の評価

骨密度：上昇効果がある (A)
椎体骨折：抑制する (A)
非椎体骨折：抑制するとの報告がある (B)
大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない (C)



Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Preventive Medication -- Postmenopausal women

Grade: D (Not Recommended)

Specific Recommendations:

The USPSTF recommends against daily supplementation with 400 IU or less of **vitamin D** and 1000 mg or less of calcium for the primary prevention of fractures in community-dwelling, postmenopausal women.

USPSTFでは
骨折予防、転倒予防に
ビタミンDは推奨しないと記載

PubMedを調べてみた

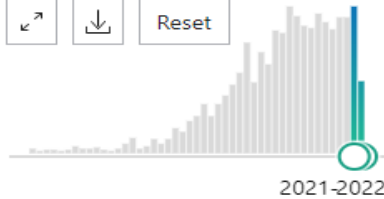
PubMed.gov Supplemental Vitamin D, Fractures

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Sorted by: Best match

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR



2021-2022

95 results 1

Filters applied: in the last 1 year. [Clear all](#)

Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence.
1 Charoenngam N.
Cite Int J Mol Sci. 2021 Oct 1;22(19):10659. doi: 10.3390/ijms221910659.
Share PMID: 34639000 [Free PMC article.](#) [Review.](#)

Vitamin D Supplementation and Fractures in Adults: A Systematic Umbrella Review of Meta-Analyses of Controlled Trials.
2 Chakhtoura M, Bacha DS, Gharios C, Ajjour S, Assaad M, Jabbour Y, Kahale F, Bassatne A, Antoun S, Akl EA, Bouillon R, Lips P, Ebeling PR, El-Hajj Fuleihan G.
Share J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb 17;107(3):882-898. doi: 10.1210/clinem/dgab742.
PMID: 34687206 [Free PMC article.](#) [Review.](#)

Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults.
3 LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, Cawthon PM, Bauer DC, Black D, Gallagher JC, Lee IM, Buring JE, Manson JE.
Share N Engl J Med. 2022 Jul 28;387(4):299-309. doi: 10.1056/NEJMoa2202106.
PMID: 35939577 [Clinical Trial.](#)

TEXT AVAILABILITY

Abstract

Free full text

Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

Associated data

ARTICLE TYPE

Books and Documents

Clinical Trial

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 28, 2022

VOL. 387 NO. 4

**Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife
and Older Adults**

Meryl S. LeBoff, M.D., Sharon H. Chou, M.D., Kristin A. Ratliff, B.A., Nancy R. Cook, Sc.D., Bharti Khurana, M.D.,
Eunjung Kim, M.S., Peggy M. Cawthon, Ph.D., M.P.H., Douglas C. Bauer, M.D., Dennis Black, Ph.D.,
J. Chris Gallagher, M.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D., Julie E. Buring, Sc.D., and JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H.

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

論文の背景

1. 推定5360万人のアメリカ人が骨粗鬆症または低骨量を患っており年間200万件の骨粗鬆症性骨折が発生している.

2040年には年間300万件を超え, その関連コストは年間950億ドル以上になると予測されている.

2. ビタミンDサプリメントは, 骨の健康を促進する手段として一般の人々にも広まっており, 1999年から2012年の間に, ビタミンDサプリメントの使用率は5.1%から19%に増加した.

論文の背景

3. ビタミンDは、腸からカルシウム吸収を促進し、二次性副甲状腺機能亢進症を抑制し、骨のターンオーバーを減少させることにより、骨のミネラル化を改善すると考えられてる。さらに、骨においては、ビタミンD受容体と1, 25-OHビタミンDの腎外活性化が確認されており、骨芽細胞前駆細胞の形成と関連しており、骨形成における役割を示唆している。

4. 2011年、米国医学研究所は、人口の97.5%の骨の健康ニーズを満たすために、総25-OHビタミンDレベルが1mlあたり少なくとも20ngに相当する、1日あたり600~800IUのビタミンDの推奨食事許容量を設定した。

論文の背景

5. ビタミンDが骨折の転帰に及ぼす影響を調査した無作為化比較試験の結果は一貫しておらず、これらの試験間の結果の相違を説明するものとしては、ボーラス投与、ビタミンDとカルシウムの同時投与およびサンプルサイズの小さいことが挙げられる。

6. 25-OHビタミンDの濃度が低い地域住民にビタミンDのサプリメント投与を行っても、骨折発生率に差がないことが明らかになったことから、ビタミンDのサプリメントが骨折の一次予防に有益な効果を持つかどうかについての疑問が提起された。

論文の背景

7. 米国医学研究所は、25-OHビタミンD濃度が低くても高くても骨折のリスクが高まることを確認し、大規模な無作為化比較試験によるさらなる研究の必要性を強調した。

8 これらの知識のギャップに対処するため、大規模なビタミンDとオメガ3試験（VITAL）の付随研究として、米国の一般健康成人にビタミンD3補給がプラセボより骨折の発生リスクが低いかどうかを調査した。

VITAL 試験とは

- VITAL試験は、もともとビタミンD3、n-3系脂肪酸、またはその両方の補給が、がんと心血管疾患の一次予防にどのような効果があるかを、2×2の要因デザインで調べた無作為対照試験

論文のPICO

P(患者)	米国 50 歳以上の男性 55 歳以上の女性
I(介入)	ビタミンD3 (2000IU/日) 投与
C(比較)	プラセボ投与
O(結果)	全骨折, 非椎体骨折, 大腿骨近位部骨折の 発生が低下するか

ビタミンD3投与量の根拠

ビタミンD群の平均25-OHビタミンD濃度が約40ng/mlになり

安全性と有効性のバランスが良好になる

参加概要

P (患者)

Inclusion criteria

米国の成人男女25,871例（うち黒人5,106例*，男性 \geq 50歳，女性 \geq 55歳）.
登録時に，CVDまたは，がん（非黒色腫皮膚がんを除く）の既往のない者.

* 黒人は，他人種にくらべ，太陽光曝露による皮膚のビタミンD合成が低いとされている.

Exclusion criteria

腎不全，透析，肝硬変，高カルシウム血症の既往など.

患者背景

平均年齢67.1歳，女性51%，平均BMI 28.1 kg/m²，現喫煙7.2%，登録時の血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の平均値 30.8 ng/mL（血液を採取した例のうち解析可能な15,787例. うち12.7%が $<$ 20 ng/mL）.

併存疾患：糖尿病（13.7%）.

登録時の治療状況：降圧薬49.8%，脂質低下薬37.5%.

人種構成：白人71.3%，黒人20.2%，ヒスパニック4.0%，その他4.5%.

参加概要

I (介入)	ビタミンD3投与	投与群12,927例（ビタミンD ₃ +n-3系脂肪酸6,463例，ビタミンD ₃ +n-3系脂肪酸プラセボ6,464例），プラセボ群12,944例（ビタミンD ₃ プラセボ+n-3系脂肪酸6,470例，両者ともにプラセボ6,474例）。
C (比較)	プラセボ投与	質問票（ランダム化後6か月，1年時点，その後は1年ごと）の回答からアドヒアランス，試験以外でのビタミンD服用，主要疾患の発症，危険因子などに関する情報や有害事象を収集。
O (結果)	主要エンドポイント，全骨折，非椎体骨折，大腿骨近位部骨折の発生	

倫理的配慮

trial research group. The trial was approved by the institutional review board of Partners HealthCare–Brigham and Women’s Hospital, and the trial

倫理委員会の承認を得ている

1. 結果は妥当か

論文の形式； Randomized controlled trial(RCT)

ランダム割り付けされている 隠蔽化は不明
参加者・調査者・アウトカム評価委員が盲検化されている

1. 結果は妥当か

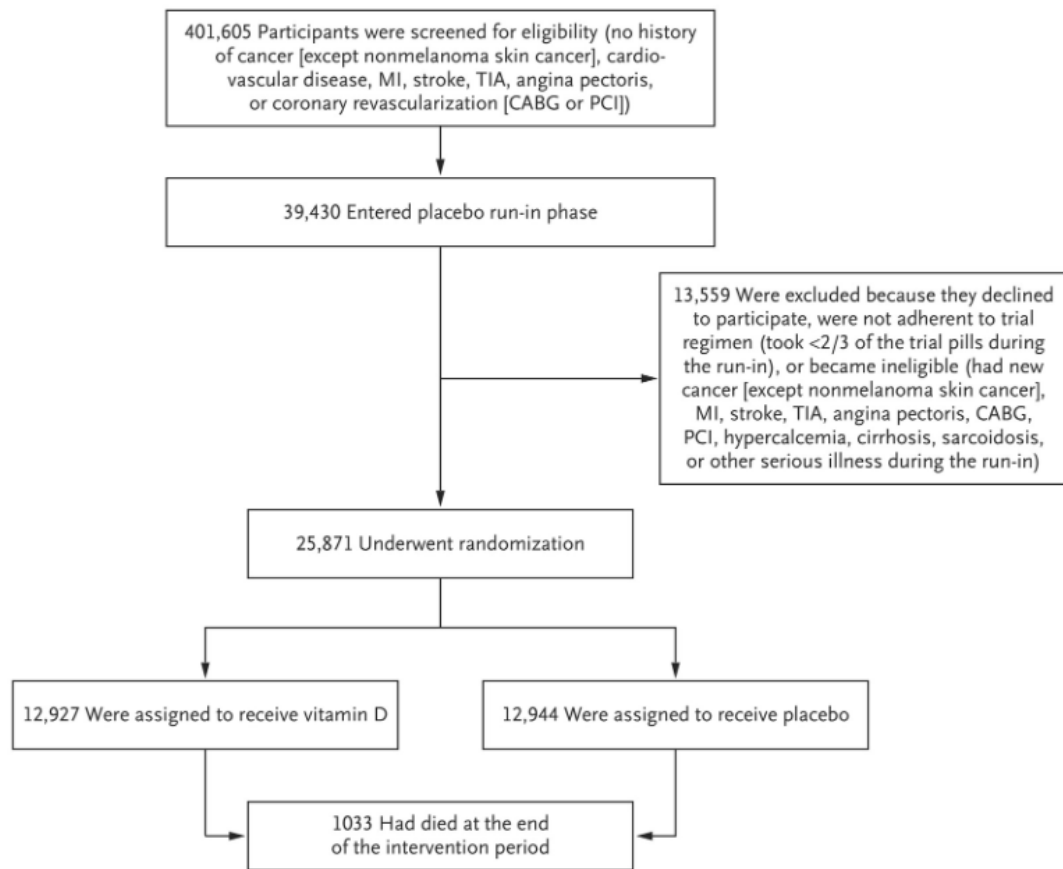
Baselineは同等か？

ビタミンD内服群とプラセボ群
性別
年齢
BMI
サプリメント使用等
Baselineに概ね差がない

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline, According to Randomized Assignment to Vitamin D or Placebo.*

Characteristic	Total (N=25,871)	Vitamin D Group (N=12,927)	Placebo Group (N=12,944)
Female sex — no. (%)	13,085 (50.6)	6,547 (50.6)	6,538 (50.5)
Age — yr	67.1±7.1	67.1±7.0	67.1±7.1
Race or ethnic group — no./total no. (%)†			
Non-Hispanic White	18,046/25,304 (71.3)	9,013/12,647 (71.3)	9,033/12,657 (71.4)
Black	5,106/25,304 (20.2)	2,553/12,647 (20.2)	2,553/12,657 (20.2)
Non-Black Hispanic	1,013/25,304 (4.0)	516/12,647 (4.1)	497/12,657 (3.9)
Asian or Pacific Islander	388/25,304 (1.5)	188/12,647 (1.5)	200/12,657 (1.6)
American Indian or Alaskan Native	228/25,304 (0.9)	118/12,647 (0.9)	110/12,657 (0.9)
Other or unknown	523/25,304 (2.1)	259/12,647 (2.0)	264/12,657 (2.1)
Body-mass index‡	28.1±5.7	28.1±5.7	28.1±5.8
Diabetes — no./total no. (%)	3,537/25,824 (13.7)	1,804/12,900 (14.0)	1,733/12,924 (13.4)
Parental history of hip fracture — no./total no. (%)	3,704/23,979 (15.4)	1,809/11,970 (15.1)	1,895/12,009 (15.8)
Rheumatoid arthritis — no./total no. (%)	1,118/25,512 (4.4)	556/12,749 (4.4)	562/12,763 (4.4)
History of fragility fracture — no./total no. (%)	2,578/25,023 (10.3)	1,287/12,513 (10.3)	1,291/12,510 (10.3)
Unintentional fall in the past year — no./total no. (%)	6,921/25,715 (26.9)	3,521/12,848 (27.4)	3,400/12,867 (26.4)
Current use of osteoporosis medication — no./total no. (%)§	1,240/25,690 (4.8)	609/12,835 (4.7)	631/12,855 (4.9)
Current smoker — no./total no. (%)	1,835/25,488 (7.2)	921/12,732 (7.2)	914/12,756 (7.2)
Current use of supplemental vitamin D — no. (%)¶	11,030 (42.6)	5,497 (42.5)	5,533 (42.7)
Current use of glucocorticoids — no./total no. (%)	461/25,427 (1.8)	239/12,705 (1.9)	222/12,722 (1.7)
Servings of milk per day	0.71±0.91	0.71±0.89	0.72±0.92
Baseline 25-hydroxyvitamin D level — ng/ml	30.7±10.0	30.7±10.0	30.7±10.0
Baseline calcium level — mg/dl**	9.00±1.61	9.00±1.61	9.00±1.61

1. 結果は妥当か



総数；39430人

3ヶ月のプラセボ投与期間後、治験薬の3分の2以上を摂取した参加者を対象に無作為化が行われた

(Exclusion 13559人)

ビタミンD内服 12927人

プラセボ内服 12944人

1033人が追跡中に死亡

1. 結果は妥当か

解析方法は妥当か

The primary aim was to assess the main effects of vitamin D supplementation as compared with placebo on first incident total, nonvertebral, and hip fractures in **intention-to-treat analyses**; sec-

ITT解析が行われている

サンプルサイズは計算されているか

Power for Ancillary Study: Power calculations for analysis of time-to-event outcomes in the entire cohort, namely fractures, falls, and frailty, are based on assumptions made for the parent grant, including a 2x2 factorial trial of 20,000 women and men. Power for bone loss outcomes assessed within the CTSC sub-cohort is based on measurements taken at baseline and at the year 2 follow-up among the 700 participants. For the CTSC sub-cohort we have conducted power calculations allowing for 15% and 20% drop out, or sample sizes of 595 and 560.

サンプルサイズは元研究のサンプル数から、脱落率15-20%または595人,560人が脱落すると考えて計算されている

Outcome (結果)

Table 2. Hazard Ratios for the Primary, Secondary, and Exploratory End Points, According to Randomized Assignment to Vitamin D or Placebo, in Intention-to-Treat Analyses.*

End Point	Vitamin D Group (N=12,927) <i>no. of participants with event</i>	Placebo Group (N=12,944) <i>no. of participants with event</i>	Hazard Ratio (95% CI)
Primary end points: confirmed incident fractures			
Total	769	782	0.98 (0.89–1.08)
Nonvertebral	721	744	0.97 (0.87–1.07)
Hip	57	56	1.01 (0.70–1.47)
Secondary end points: confirmed incident fractures excluding toe, finger, skull, periprosthetic, and pathologic fractures			
Total	678	685	0.99 (0.89–1.10)
Nonvertebral	630	649	0.97 (0.87–1.08)
Hip	54	52	1.03 (0.70–1.52)
Exploratory end points: confirmed incident fractures excluding periprosthetic and pathologic fractures			
Major osteoporotic fractures: hip, wrist, humerus, or clinical spine fractures			
Total	276	278	0.99 (0.83–1.17)
Pelvic	32	29	1.08 (0.64–1.80)
Wrist	118	132	0.89 (0.69–1.15)

ビタミンD群

骨折 769 件/12,927 人

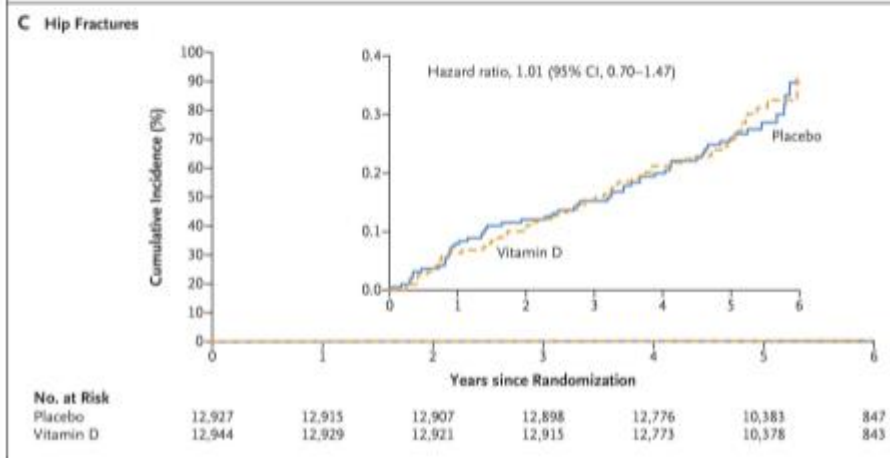
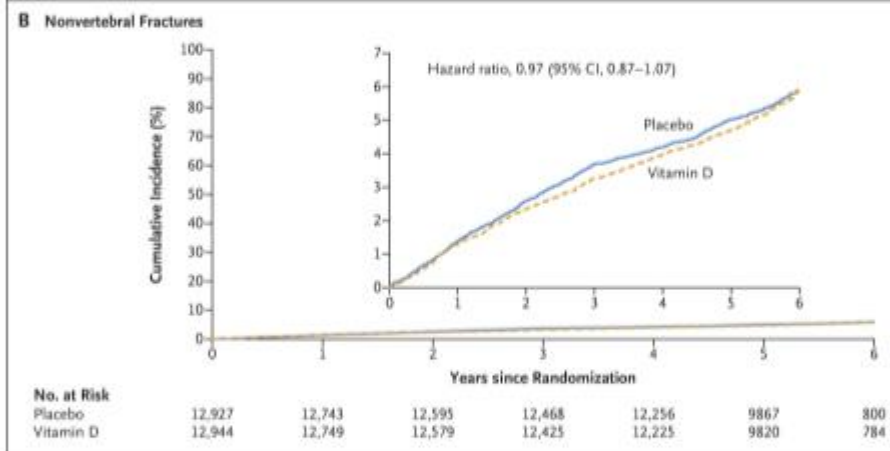
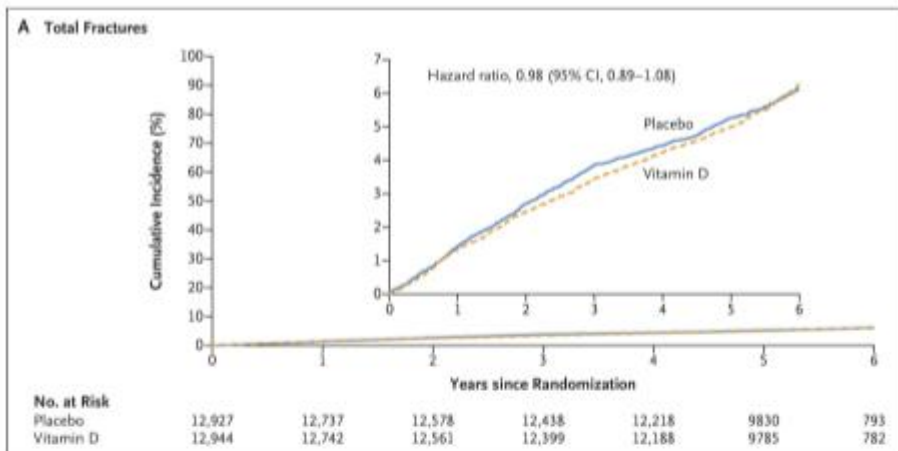
プラセボ群

骨折 782 件/12,944 人

- 全骨折 HR 0.98, 95%CI, 0.89–1.08; P=0.70
- 非椎体骨折 HR 0.97; 95%CI, 0.87–1.07; P=0.50
- 大腿骨近位部骨折 HR 1.01; 95%CI, 0.70–1.47; P=0.96

有意差を認めなかった

Outcome (結果)



全骨折・非椎体骨折・大腿骨近位部骨折の発生率は有意差がない

Outcome (結果)

Table 3. Hazard Ratios for Total Fractures with Vitamin D as Compared with Placebo, According to Subgroup.*

Subgroup	No. of Participants	no. of participants with event		Hazard Ratio (95% CI)
		Vitamin D Group (N=12,927)	Placebo Group (N=12,944)	
Age				
<Median of 66.7 yr	12,859	282	285	0.99 (0.84-1.18)
≥Median of 66.7 yr	13,012	487	497	0.97 (0.86-1.10)
Sex				
Male	12,786	265	250	1.07 (0.90-1.28)
Female	11,085	504	532	0.94 (0.83-1.06)
Race or ethnic group				
Non-Hispanic White	18,046	655	658	0.99 (0.89-1.11)
Black	5,306	53	59	0.89 (0.62-1.30)
Other	2,352	46	51	0.90 (0.61-1.35)
BMI category				
<25	7,849	300	327	0.93 (0.79-1.09)
25 to <30	10,127	254	271	0.93 (0.78-1.11)
≥30	7,294	198	165	1.17 (0.95-1.44)
BMI				
<Median of 27.1	12,589	435	456	0.95 (0.83-1.09)
≥Median of 27.1	12,681	317	307	1.03 (0.88-1.20)
Osteoporosis medication†				
Yes	1,240	62	79	0.74 (0.53-1.03)
No	24,450	704	697	1.01 (0.91-1.12)
History of fragility fractures†				
Yes	2,578	146	161	0.87 (0.69-1.09)
No	22,445	598	595	1.01 (0.90-1.14)
Baseline use of supplemental vitamin D				
Yes	11,030	393	399	0.97 (0.84-1.12)
No	14,841	376	383	0.99 (0.86-1.14)
Supplemental calcium				
≤1,000 mg/day	5,166	228	232	0.92 (0.77-1.11)
None	20,705	541	550	1.00 (0.89-1.13)
Baseline 25-hydroxyvitamin D level, according to median				
<Median of 31 ng/ml	8,430	239	241	1.02 (0.85-1.22)
≥Median of 31 ng/ml	8,327	329	344	0.93 (0.80-1.08)
Baseline 25-hydroxyvitamin D level in quartiles				
Quartile 1: ≤24.0 ng/ml	4,270	115	112	1.04 (0.80-1.36)
Quartile 2: 24.1-30.0 ng/ml	4,304	122	128	0.98 (0.77-1.26)
Quartile 3: 30.1-36.9 ng/ml	4,097	151	154	0.98 (0.78-1.23)
Quartile 4: ≥37.0 ng/ml	4,286	180	191	0.89 (0.71-1.10)
Baseline 25-hydroxyvitamin D level, according to threshold of 12 ng/ml‡				
<12 ng/ml	401	7	8	1.03 (0.36-2.95)
≥12 ng/ml	16,356	561	577	0.97 (0.86-1.09)
Randomization in the n-3 fatty acids portion of the trial				
Placebo group	12,938	374	392	0.95 (0.82-1.09)
Active agent group	12,933	395	390	1.02 (0.88-1.17)

サブグループ解析
 年齢, 性別, 人種, BMI
 25-OHビタミンDなどの
 患者背景による治療効果の
 修飾は認められなかった。

Limitation

- 骨粗鬆症または骨軟化症の成人・高齢の施設入所者に一般化できない可能性がある
- ビタミンD欠乏症の成人に対しては一般化できない
- 人種間での考慮がされていない

論文のまとめ

P
(患者)

Inclusion criteria

米国の成人男女25871例（黒人5,106例，男性 \geq 50歳，女性 \geq 55歳）
登録時に，CVDまたは，がん（非黒色腫皮膚がんを除く）の既往のない者

Exclusion criteria

腎不全，透析，肝硬変，高カルシウム血症の既往など

I
(介入)

ビタミンD3投与(12,927人)

3ヶ月のプラセボ投与期間後、治験薬の3分の2以上を摂取した参加者を対象に無作為化

C
(比較)

プラセボ内服(12,944人)

O
(結果)

全骨折，非椎体骨折，大腿骨近位部骨折の発生に有意差はない

全骨折

HR 0.98 (0.89-1.08)

非椎体骨折

HR 0.97 (0.87-1.07)

大腿骨近位部骨折

HR 1.01 (0.70-1.47)

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

研究患者は自身の診療に おける患者と似ていたか？

- Inclusion criteriaは満たしており,Exclusion criteria に該当するものはなかった
- 論文のベースラインと比べると,平均BMIが低いが,結果に影響はないと思われる

患者にとって重要なアウトカムは
全て考慮されたか？

- 患者は、ビタミンD製剤の内服を希望しておらず、骨密度や25-OHビタミンD値は正常であり、ビタミンD製剤の服用を行っても、骨折の予防にはならないことが予想され**患者のニーズに合致している**

本人と相談し、ビタミンD製剤の内服は行わない方針とした

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

Step1～4の見直し

- Step 1 疑問の定式化

ビタミンD内服が骨折の予防になるのかについての疑問を,PICOに定式化できた

- Step 2 論文の検索

一次文献を利用することで,PICOに一致した文献を検索できた

- Step 3 論文の批判的吟味

ビタミンD製剤の内服の効果を検証した大規模研究であり,アドヒアランスや追跡調査もしっかり行われた研究であった.骨粗鬆症・骨軟化症・25-OHビタミンD低値などの患者への適応は難しい

- Step 4 症例への適応

骨密度正常、25-OHビタミンD値が正常な患者さんにビタミンD内服は,プラセボと比べて,骨折のイベントを低下させない

論文の適応にあたり他に考慮すること

- 本研究は、対象人数が米国の成人男女25,871例と大きく、過去の同様の研究と比較しても大規模な無作為化対照試験であった。
- ビタミンD製剤を内服しても、全骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の発生に有意差はなく、これまでの理論を覆す結果となった。
- 骨粗鬆症や骨軟化症、25-OHビタミンD欠乏症、老人ホーム入所者への適応は難しく、また日本人は、比較的25-OHビタミンD欠乏者が多いことから、日本人へそのまま適応できるかは判断が難しい

まとめ

ビタミンD欠乏、低骨量、骨粗鬆症のいずれでもない
おおむね健康な中高年以上の人では、ビタミンD内服に
より、プラセボと比較して骨折のリスクが低下しない

骨粗鬆症や低骨量、25-OHビタミンD低値の患者、老人ホーム入所者などには
当てはまらないので注意が必要である。