

## 11

特集 骨粗鬆症治療薬のbreakthrough—ガイドライン2011年版を踏まえて—

活性型ビタミンD<sub>3</sub>とエルデカルシトール

竹内靖博

虎の門病院 内分泌センター

活性型ビタミンD<sub>3</sub>にはカルシウム代謝改善作用に加えて、直接的な骨代謝作用があるものと推測されてきたが、これまで臨床的にその仮説を実証することは困難であった。新規の活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体であるエルデカルシトールは、アルファカルシドールと同程度のカルシウム代謝改善作用を発揮する用量において、骨吸収を有意に抑制するのみならず、アルファカルシドールを上回る骨密度上昇作用および椎体骨折抑制効果を発揮することがアルファカルシドールとの直接比較試験により示された。これらの臨床試験の結果は、エルデカルシトールがカルシウム代謝改善作用に加えて骨代謝改善作用を有することを示すものである。『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版』では、エルデカルシトールの椎体骨折抑制に関するエビデンスレベルはグレードAと評価されている。

## はじめに

骨粗鬆症治療において、ビタミンDが非常に重要な役割を果たすものであることは論を待たない。しかし、その関与のしかたは重層的かつ多面的であり、未解明な点も多く残されている。そもそも、ビタミンDの最も重要な役割は、抗くる病作用・抗骨軟化症作用である。この点に関するビタミンDの役割は、カルシウム・リン代謝作用を介するものであると理解されている。そして、ビタミンDの不足は、くる病・骨軟化症を惹起するほど著しいものでなくとも、骨折リスクを高める因子のひとつとして認識されており、成長期の小児や高齢者においては、骨の健康を維持するために十分量のビタミンDが必要であるとされている。この点に関するビタミンDの役割には、カルシウム・リン代謝作用に加えて、骨量と骨構造を維持する骨代謝に対する作用も関与している可能性がある。

一方で、これまでの臨床研究から、治療薬として開発された活性型ビタミンD<sub>3</sub>は、骨粗鬆症による椎体骨折の発症抑制効果を有することが明らかにされてきた。さらに最近では、活性型ビタミンD<sub>3</sub>のさまざまな誘導体のうち、骨粗鬆症治療薬としての薬理作用が選択的に強化されたものが開発され、その臨床的有効性が実証されている。本章では、まずビタミンDの生理作用を概観した後に、骨粗鬆症の治療薬として広く用いられている活性型ビタミンD<sub>3</sub>であるアルファカルシドールに関する知見をまとめ、新規の活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体であるエルデカルシトールについて、ビタミンDの持つ作用の多面性を踏まえて、その薬理作用の特徴と臨床成績を概説する。

## ビタミンDの生理作用

ビタミンDは、抗くる病作用を持つ栄養素として発見

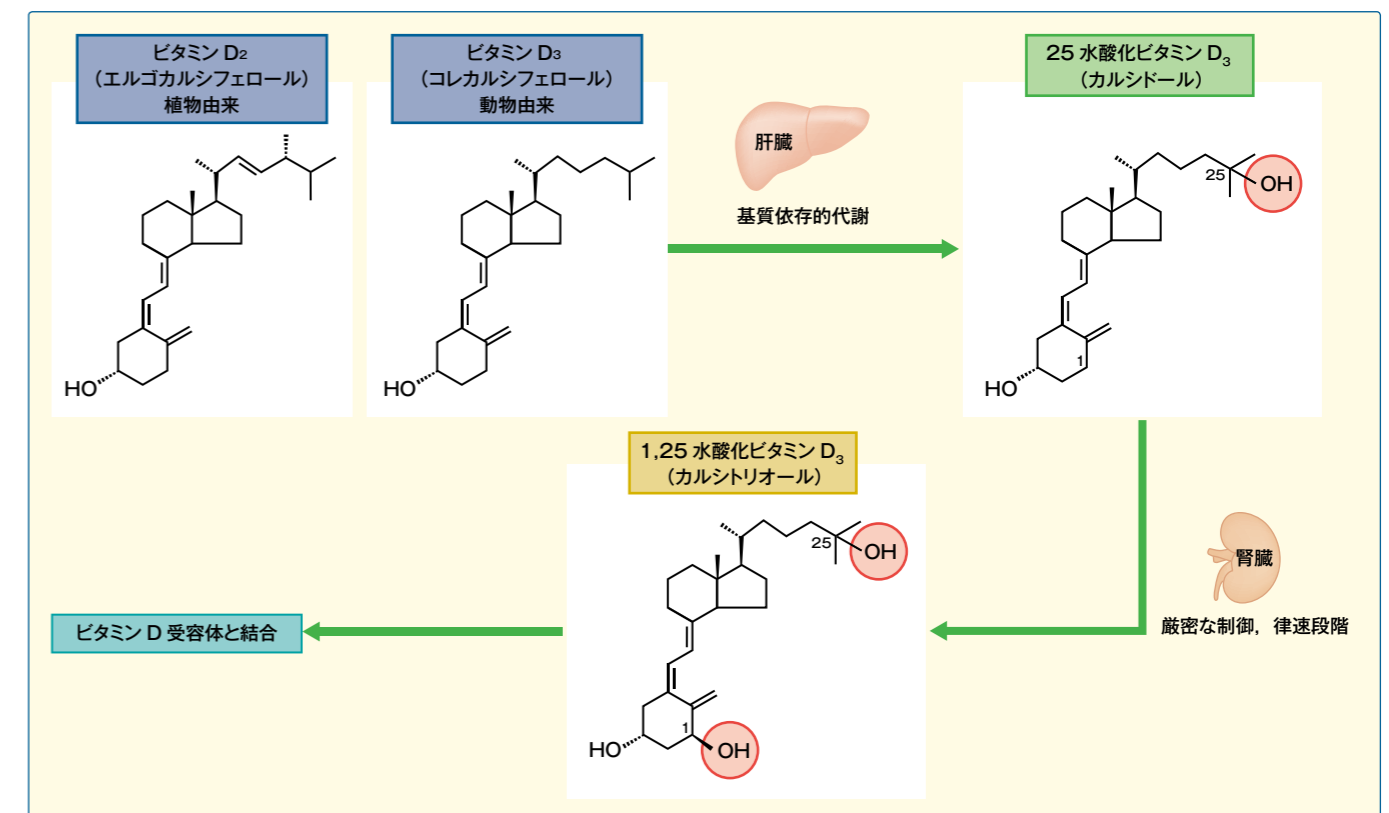


図1 ビタミンDの生体内での代謝経路

ヒト体内のビタミンDには、動物由来のビタミンD<sub>3</sub> (コレカルシフェロール) と植物由来のビタミンD<sub>2</sub> (エルゴカルシフェロール) の2種類がある。ヒトの皮膚で紫外線曝露により生成されるのはビタミンD<sub>3</sub>である。ビタミンDは肝臓で25位が水酸化され25水酸化ビタミンD (25水酸化ビタミンD<sub>3</sub>, カルシドール) となる。25水酸化ビタミンD<sub>3</sub>は、さらに腎臓の近位尿細管で1α位が水酸化され、1,25水酸化ビタミンD<sub>3</sub> (カルシトリオール) となる。1,25水酸化ビタミンDが標的組織においてビタミンD受容体と結合し、その作用を発揮する。

されたものである。今日では、その抗くる病作用すなわち骨基質石灰化作用は、ビタミンDの生体内での代謝産物でありホルモン活性を有する1α, 25水酸化ビタミンD [1,25(OH)<sub>2</sub>D]により発揮されることが明らかとなっている。紫外線曝露により皮膚で合成されたビタミンD<sub>3</sub> (コレカルシフェロール)、および魚類に含有され経口摂取されたビタミンD<sub>3</sub>は、まず、肝臓でその25位に水酸化を受けカルシドール (25水酸化ビタミンD<sub>3</sub>) となる。次に、腎臓で1位に水酸化を受けると1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (カルシトリオール) となり、これがビタミンD受容体に結合することにより、その標的遺伝子の転写活性が制御される (図1)。なお、植物に含有されるビタミンDはビタミンD<sub>2</sub> (エルゴカルシフェロール) である。ビタミンD作用が腸管や腎臓で発揮されることにより、細胞外液中のカルシウム・リン濃度の恒常性が維持され、骨基質の石灰化が進行する。この作用は、その後に見られた多くのビタミンD作用のひとつであり、ビタミンDによるカルシウム代謝作用あるいはミネラル代謝作用と

されている。

ビタミンD活性化の律速段階は腎近位尿細管における1α水酸化反応であるため、体内で速やかに作用を発揮するように、あらかじめ1α位に水酸基を持つビタミンD<sub>3</sub>誘導体を活性型ビタミンD<sub>3</sub>と総称している。その代表は、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (カルシトリオール) そのものである。治療用の薬剤としては、自然には存在しない1α水酸化ビタミンD<sub>3</sub> (アルファカルシドール) が広く用いられている。

一方で、ビタミンDの骨に対する直接作用 (骨代謝作用) についての知見は乏しく、極端な考え方としては、ビタミンD作用そのものは正常な骨代謝の維持には必須ではなく、細胞外液のカルシウムとリン濃度が一定に維持されていれば十分であるとする説もある<sup>1)</sup>。さらに、ビタミンD受容体欠損マウスを用いた実験から、カルシウム・リン代謝が正常な条件下では、ビタミンD作用は骨形成を抑制する可能性すら示唆されている<sup>2)</sup>。