

トピックス

多発性硬化症におけるビタミン D の意義 Significance of vitamin D in multiple sclerosis

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; 以下 MS) は、軸索 (axon) を覆う髄鞘の破壊される中枢神経系の脱髄疾患であり、その病因として自己免疫の関与が考えられている。ビタミン D はカルシウム代謝調節に限らず全身的作用を示し、近年免疫調整作用が注目されている。近年 MS の発症・再発におけるビタミン D の関与が報告されており、本稿ではその概略について述べる。

MS の概略

神経細胞の細胞体から延びる突起である軸索は情報伝達を行う。軸索は、オリゴデンドロサイト (末梢ではシュワン細胞) により形成された髄鞘に覆われた有髄繊維と、覆われていない無髄繊維に分類され、無髄繊維に比べて、有髄繊維の伝導速度ははるかに速い。このため脱髄の結果、情報伝達が著しく障害される。脱髄性疾患である MS においては、髄鞘の破壊、軸索の障害に加えて、脳萎縮や認知機能障害も生じる¹⁾。2017 年におけるわが国の全国調査では、男女比は 1:2.2 と女性に多く、平均発症年齢は 32.3 歳であった²⁾。すなわち MS は、若年者における身体機能障害の重要な原因疾患である。

中枢神経系のどの部位に病変が起こるかによって、MS の症状はさまざまであり、空間的多発性と言われる。また MS は再発・寛解を繰り返す例が多く、時間的多発性と言われる。臨床経過によって分類され、約 80% が再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS ; RRMS) として発症し、約半数の患者で障害が持続的に進行する二次性進行型 MS (secondary progressive MS ; SPMS) に移行する。また約 10% は、発症時から持続的に障害が進行する一次性進行性 MS (primary progressive MS ; PPMS) である¹⁾²⁾。

以前は主に 2 回以上の再発により診断されたが、頭部 MRI 検査の進歩などにより、臨床的に 1 回のみが悪化エピソードだけであっても、MRI において MS を

示す病変が認められた症例も MS と診断する clinically isolated syndrome (CIS) の概念が広まった。近年種々の治療薬が開発されており、SPMS への進行や不可逆的な障害を予防するためには、早期からの治療が必要であり、早期診断を目指す診断基準の意義は大きい。

MS の病因・発症リスク

髄鞘タンパクあるいはオリゴデンドロサイトに対する自己免疫が、MS の病態の中心と考えられている。急性期には、ヘルパー T 細胞のうち、インターフェロン- γ 産生性の Th1 細胞と、IL-17 産生性の Th17 細胞が主役となった急性炎症が中心であり、慢性期にはリンパ球浸潤は乏しく、活性化ミクログリアによる軸索障害や神経細胞死に関わると考えられているが、自己抗原は同定されておらず、未だ不明な点も多い¹⁾。

MS の発症に関与する環境因子として、ガイドラインには、緯度・ビタミン D・喫煙が挙げられている¹⁾。MS の有病率は緯度によって異なり、高緯度地域での有病率は高いことは以前から報告されていたが、21 か国、22,162 名の MS 患者登録に基づいた解析において、低緯度者 (19.0 ~ 39.9°) に比べて、高緯度者 (50.0 ~ 56.0°) の発症年齢は、有意に若く (平均 1.9 年)、冬季の紫外線 (UV-B) 量により対象者を四分位に分けたところ、用量依存的に、高 UV-B 群で発症年齢が高かった³⁾。高緯度地域では日照時間が短く、ビタミン D 栄養状態の最も良い指標である血清 25(OH)D 濃度が低いことが、MS 発症リスクに関連すると考えられている。

ビタミン D の代謝と作用

ビタミン D は肝臓で CYP2R1 などにより 25 位の水酸化を受けて 25 ヒドロキシビタミン D [25(OH)D] に代謝され、次いで腎臓において CYP27B1 により 1 α 位の水酸化を受けて、活性型である 1 α ,25-ジヒドロキシビタミン D [1 α ,25(OH)₂D] となる。CYP27B1 活性は厳密に調節されており、副甲状腺ホルモン (PTH) により誘導され、1 α ,25(OH)₂D 高値や高カルシウム血症によ

り CYP27B1 活性は抑制される。

血清 25(OH)D 濃度はビタミン D 栄養状態の最も良い指標であり、2017年に日本内分泌学会・骨代謝学会から判定基準が示され、30 ng/mL 以上はビタミン D 充足、20 ~ 30 ng/mL はビタミン D 不足、20 ng/mL 未満はビタミン D 欠乏とされた⁴⁾。1 α ,25(OH)₂D はホルモンであり、ビタミン D 受容体 (vitamin D receptor ; VDR) を介して、全身に作用する。なお CYP27B1 は尿管細管以外でも発現し、また VDR も従来からビタミン D 標的細胞とされてきた細胞以外でも発現しており、局所での作用に関わると考えられている。

ビタミン D と MS 発症リスク

2006年にアメリカから大規模な研究結果が発表された。軍人700万人以上の血清が保存されており、軍のデータベースから、1992年から2004年の間に、257名のMS発症者が認められた。1名のMS発症者に対し、性・年齢・人種・採血日をマッチさせた対照者を2名設定し、血清25(OH)D濃度を測定した。白人においては(症例群:148名,対照群:296名)、血清25(OH)D濃度が20 ng/mL増加ごとのオッズ比は0.59(95%信頼区間:0.36-0.97)であり、血清25(OH)D濃度により、対象者を5群(quintile)に分けたところ、最も低い群(平均25 ng/mL)に比して、最も高い群(平均39.6 ng/mL)のオッズ比は0.38(95%信頼区間:0.19-0.75)であった。ただし黒人・ヒスパニックでは、有意の関係は得られなかった⁵⁾。

疾患のリスク因子を研究するには、前向きのコホート研究が望ましいが、稀な疾患に対しては実施困難であり、症例対照研究(case control study)がしばしば用いられる。一方、本研究で用いられたのは nested case control study である。通常の症例対照研究では、時間の要素が含まれないので、因果関係を論じることが困難であり、また発症(incidence)は評価できず、有病(prevalence)に関する議論になってしまう。全例において血清25(OH)Dを測定することは困難だが、予め血清保存しておくことにより、発症リスクを論じることが可能とした研究デザインである。

ビタミン D と再発リスク

ビタミン D は、MS の発症だけではなく、再発リスクとの関係も報告されている⁶⁾。例を挙げると、BEYOND 研究は、インターフェロン 1 β (IFN- β) 治療中の MS 患者 1,482 名を対象とした前向きコホート研究であり、2003 ~ 2005 年に開始し、毎年 MRI 検査が行われ、2013 ~ 2014 年に解析が行われた。血清 25(OH)D 濃度は、MRI における新規病変出現数と負の相関を示し、血清

25(OH)D 濃度 20 ng/mL 上昇ごとの新規病変出現に対するオッズ比は 0.69 (95%CI: 0.37-0.78) であり、20 ~ 30 ng/mL 群に対して、40 ng/mL 以上群における新規病変出現のオッズ比は 0.53 (95%CI: 0.37-0.78) であった⁷⁾。

多くの観察研究において、ビタミン D 栄養状態の最も良い指標である血清 25(OH)D 濃度の上昇と、CIS・RRMS の病勢低下の関連が示され、血清 25(OH)D 濃度 10 ng/mL 上昇ごとに、その後の再発リスクが 14 ~ 34% 低下したと報告されているが⁸⁾、すべての報告で一致しているわけではない。頭部 MRI 検査における所見は、臨床的な再発より鋭敏な炎症の指標と考えられており、これを指標にした場合、CIS・RRMS 患者において、血清 25(OH)D 濃度 10 ng/mL 上昇ごとに、15 ~ 50% のリスク低下と報告されている⁸⁾。

MS に対するビタミン D 介入試験

最近大規模な介入試験の結果が2つ発表された。SOLAR 試験において、IFN- β 治療中で血清 25(OH)D 濃度 60 ng/mL の RRMS 患者 229 名をランダムにプラセボ群または介入群に分け、後者に対して最初の4週間は 167 μ g/日、その後の44週間は 350 μ g/日のビタミン D₃ を投与し、48週後に効果判定が行われた⁹⁾。臨床的プライマリーアウトカムである NEDA-3 (no evidence of disease activity ; 再発なし・新規/拡大 MRI 病変なし・身体障害進行なし) は両群で有意の差を認めなかったが、MRI における活動病変出現に対する発生率比は 0.68 (95%CI: 0.52-0.89) であった。もう一つの介入研究である CHOLINE 試験においては、IFN- β 治療中で血清 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 未満の RRMS 患者 129 名 (181 名をスクリーニングしたが、血清 25(OH)D 濃度 \geq 30 ng/mL などのため除外) をランダムにプラセボまたは介入群に分け、後者に対して、96 週まで 2 週間ごとに 2,500 μ g/日のビタミン D₃ を投与した¹⁰⁾。プライマリーエンドポイントは年間再発率で、両群間に有意差がなかったが、脱落例を除いた解析では、ビタミン D 群で年間再発率、MRI における新規病変出現率が有意に低かった。なお脱落の最も多い原因は、MS の治療方針変更であった。すなわちいずれの介入試験においても、プライマリーエンドポイントは満たされないものの、一定の効果を示唆する結果であった。

最近の総説において、これらを含めた MS に対するビタミン D 介入結果がまとめられているが、観察研究と介入研究の間に乖離が認められる結果である⁶⁾⁸⁾。もし観察研究で報告されている、血清 25(OH)D 濃度 10 ng/mL 上昇ごとに再発率が 14 ~ 34%、MRI の新規病変出現率が 15 ~ 50% 減少するのであれば、ビタミ

ンD介入は著効を示すはずだが、結果はそうならない⁸⁾。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

MSに対するビタミンDの作用機構

(2021.5.7 受付)

ビタミンDは免疫系においても重要な作用を示し、免疫系細胞はCYP27B1活性を示し、VDRを発現している¹¹⁾。自然免疫においては、異物貪食の結果、Toll様受容体(TLR)活性化を介して、CYP27B1が誘導され、1,25(OH)₂Dが抗菌ペプチドであるcathelicidinを誘導する¹²⁾。獲得免疫においては、ビタミンDはヘルパーT細胞の分化に影響し、Th1・Th2・Th17細胞の分化を抑制し、Treg(制御性T細胞)の分化を促進する。Th17細胞が免疫反応を促進するのに対し、Treg細胞は過剰な免疫反応を抑制する作用を持つので、ビタミンDは免疫系の過剰反応抑制作用を発揮する¹³⁾。MSは自己免疫疾患と考えられているが、ビタミンD栄養状態は、種々の自己免疫疾患・炎症性疾患と関連することが報告されている¹²⁾¹⁴⁾。

まとめ

MSは脱髄性の神経難病ではあるが、その発症・重症化要因として、ビタミンD栄養状態が注目されている。MSは自己免疫疾患と考えられ、近年免疫系におけるビタミンDの役割が注目されており、ビタミンDと疾患リスクに関しては、骨・カルシウム代謝における作用をはるかに超えた広がりを見せている。

謝辞：JSPS 科研費 19K11755 及び AMED JP20ek0210131 h0001 の助成による

Key words :multiple sclerosis, vitamin D, autoimmunity, demyelinating disease, regulatory T cell

¹ Faculty of Nutrition, Kobe Gakuin University

² Research Support Center, Shizuoka General Hospital

³ Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University

⁴ Department of Clinical Nutrition, Faculty of Comprehensive Rehabilitation, Osaka Prefecture University
Kiyoshi Tanaka^{1,2}, Misora Ao³, Akiko Kuwabara⁴

¹ 神戸学院大学 栄養学部

² 静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター

³ 大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部

⁴ 大阪府立大学地域保健学域総合リハビリテーション学類栄養療法学専攻

田中 清^{1,2}, 青 未空³, 栗原 晶子⁴

文 献

- 1) 日本神経学会 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 医学書院 2017 https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html
- 2) 久富木原健司, 中原仁 (2021) 多発性硬化症. *Pharma Medica* 39, 23-28
- 3) Tao C, Simpson S Jr, van der Mei I, Blizzard L, Havrdova E, Horakova D, Shaygannejad V, Lugaresi A, Izquierdo G, Trojano M, Duquette P, Girard M, Grand'Maison F, Grammond P, Alroughani R, Terzi M, Oreja-Guevara C, Sajedi SA, Iuliano G, Sola P, Lechner-Scott J, Pesch VV, Pucci E, Bergamaschi R, Barnett M, Ramo C, Singhal B, LA Spitaleri D, Slee M, Verheul F, Fernández Bolaños R, Amato MP, Cristiano E, Granella F, Hodgkinson S, Fiol M, Gray O, McCombe P, Saladino ML, Sánchez Menoyo JL, Shuey N, Vucic S, Shaw C, Deri N, Arruda WO, Butzkueven H, Spelman T, Taylor BV. (2016) Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87, 1343-1349
- 4) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. (2017) Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan — proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab* 35, 1-5
- 5) Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296, 2832-2838
- 6) Yeh WZ, Gresle M, Jokubaitis V, Stankovich J, van der Walt A, Butzkueven H. (2020) Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. *Br J Pharmacol* 177, 4113-4133
- 7) Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, MD5; Goodin DS, Filippi M, Hartung H-P, Jeffery DR, MD, O' Connor P, Suarez G, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C, Ascherio A. (2015) Association of vitamin D levels with multiple sclerosis activity and progression in patients receiving interferon beta-1b. *JAMA Neurol* 72, 1458-1465
- 8) Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. (2019) An update on vitamin D and disease activity in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 33, 1187-1199
- 9) Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, Killestein J, Barkhof F, Beelke M, Grimaldi LME. (2019) Randomized trial of daily high-dose vitamin D 3 in patients with

- RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology* **93**, e1906-e1916
- 10) Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C, Hauteceur P, Besserve A, Jean Deleglise A-S, Payet M, Thouvenot E, Souberbielle JC. (2019) Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **6**, e597
- 11) 榎原晶子 (2021) 感染症予防に対するビタミン D の効果. *食と医療* **16**, 21-27
- 12) Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. (2020) A Brief review of the effects of vitamin D on multiple sclerosis. *Front. Immunol* **11**, 781
- 13) Simon KC, Munger KL, Ascherio A. (2012) Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol* **25**, 246-251
- 14) Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. (2017) Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* **13**, 25-36