

ビタミン D と子宮筋腫との関連:非盲検ランダム化比較試験の試験実施計画書

1. 薄生 1
2. Yizuo 歌 1
3. Yi Liu1 型
4. Chenchen Jiang2 号
5. <http://orcid.org/0000-0002-8389-928X>Xueqiong 朱 1

1. Xueqiong Zhu 医師への書簡; zjwzzxq@163.com

1 抄録

はじめに子宮筋腫は最も一般的な骨盤良性腫瘍であり、十分な長期の内科的治療は行われていない。最近の研究では、ビタミン D が筋腫の発育を *in vitro*, *in vivo* および少数例の臨床試験で有意に抑制したことが示されていることから、このランダム化臨床試験(RCT)の目的は、ビタミン D 補充が生殖期の女性における子宮筋腫のリスクを低減し、発育を抑制するかどうかを評価することである。

方法及び解析非盲検 RCT は、パート I とパート II の 2 つのパートから構成される。パート I では、子宮筋腫のないビタミン D 欠乏症またはビタミン D 機能不全患者 2230 例を、介入群(25-ヒドロキシビタミン D₃ の血清中濃度に応じて、ビタミン D₃ 1600 または 800 IU/日を 2 年間投与)と対照群(同じ時点で追跡調査)にランダムに割り付け、婦人科的超音波検査を用いて子宮筋腫の発生率を評価する。パート II では、。パート II では、子宮筋腫のないビタミン D 欠乏症またはビタミン D 機能不全患者 360 例を、介入群または対照群にランダムに割り付け、25-ヒドロキシビタミン D₃ の血清中濃度に応じて、ビタミン D₃ 1600 または 800 IU/日を 2 年間投与)と対照群にランダムに割り付け、婦人科超音波検査を用いて 180 例の転帰を測定し、定期的に追跡調査を行う。アウトカム評価は、各群の子宮筋腫の成長を検出するために婦人科超音波検査を用いて実施される。

倫理と普及本試験は、温州医科大学第二附属病院の治験審査委員会(番号 LCKY2018-35)の承認を受けた。

試験登録番号 NCT03586947 および NCT03584529。

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

本文書はオープンアクセスの文書であり、Creative Commons Attribution Non Commercial(CC BY-NC 4.0)ライセンスに従って配布される。本ライセンスは、他者が本著作物を非商業的に配布、リミックス、改変、構築し、派生著作物を異なる条件でライセンスすることを許可するものであり、元の著作物が適切に引用され、適切なクレジットが付与され、変更内容が示され、その使用が非商業的であることを条件とする。<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>を参照のこと。

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038709>

- **許可の要求**

2 本研究の長所と限界

- このランダム化臨床試験の結果は、子宮筋腫患者に対するビタミンDの有効性と安全性に関する新たな証拠を提供するであろう。
- 一つの限界は、この試験が二重盲検プラセボ対照試験ではなく、1つの病院のみで実施されていることである。
- もう一つの限界は、この試験が中国人被験者を対象として1つの病院でしか実施されていないことであり、このため一般化可能性が制限される可能性がある。

3 Introduction

子宮筋腫(UFS)は、最も一般的な女性生殖器の良性腫瘍であり、平滑筋細胞に由来する¹。診断方法は多様であり、多くの疫学研究の情報源から、平滑筋腫の発生率は生殖年齢の女性の5.4~77%に及ぶ¹。UFS患者のほとんどは無症状のままであるため、UFSの実際の発生率は報告されているよりもはるかに高いと考えられる。超音波検査によるスクリーニングに基づくと、UFSの発生率は年間にアジア諸国で1.278%、アフリカ系アメリカ人女性で3.745%と報告されている¹。UFSの一般的な症状としては、多量の月経出血、月経異常、骨盤部不快感などがある。²さらに、UFSの治療は、大きさ、部位、症状、年齢、生殖計画によっても異なる。子宮摘出や筋腫核出術などの症状のあるUFSに対する主要な治療は依然として手術である。^{3 4}最も長い実績をもつ保守的な介入治療の一つである子宮動脈塞栓術は、適切に選択されたUFS患者に対する二次治療の主要な選択肢となっている。^{3 4}しかしながら、これらの

治療法は患者の手術合併症を増加させ、医療システムに多大な経済的影響をもたらす。侵襲的な外科的手技を除き、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト (GnRHa)^{5 6}(例、リュープロレリン)およびミフェプリストン^{7 8}が、UFS に対して最も一般的に使用される薬剤である。これら 2 つの薬剤を中止すると、UFS は急速に再生する可能性がある。^{9 10}したがって、GnRHa またはミフェプリストンは通常、閉経期にある臨床的に症状のある患者または手術の禁忌がある患者に対して使用される。選択的プロゲステロン受容体モジュレーター (SPRM)は、UFS 平滑筋のプロゲステロン受容体と結合することにより作用し、細胞増殖を阻害する。¹¹ 実際、ミフェプリストンは UFS 治療用に承認された最初の SPRM である。¹² ミフェプリストンに加えて、asoprisnil, 酢酸 telapristone, ウリプリスタル酢酸エステル、vilaprisan などの 4 種類の SPRM が開発されている。¹² しかしながら、これら 4 種類の SPRM は現在までに中国では承認されておらず、ヒト臨床試験で検討されているところである。¹⁴ したがって、UFS 患者に対する非外科的な新規代替薬を発見し、それらの発生を予防することが依然として最も重要である。

ビタミン D はヒトの身体に不可欠な栄養素の 1 つであるが、最近の研究では、ビタミン D が UFS の発生に関与していると考えられている。^{10 15 16} 例えば、2 つの研究グループにより、血清中の 25-ヒドロキシビタミン D₃ 低値が UFS のリスク上昇と関連することが示されている。^{17 18} Bläuer ら¹⁹ は、125-ジヒドロキシビタミン D₃ によって一次筋細胞と平滑筋腫細胞の増殖が濃度依存的に抑制される可能性があることを明らかにした。さらに、ビタミン D は、不死化ヒト UFS (HuLM) 細胞における TGF- β ₃ の重要な標的である plasminogen activator inhibitor-1 の蛋白発現を抑制する可能性があることを明らかにした。²⁰ ビタミン D が HuLM 細胞における TGF- β ₃ の重要な標的である plasminogen activator inhibitor-1 の蛋白発現を抑制した。²⁰ ビタミン D の UFS に対するこのような阻害作用は、いくつかの *in vivo* 試験でも確認されている。Halder ら²¹ は、エケルラットにおいて 125-ジヒドロキシビタミン D₃ が増殖に関連する遺伝子、抗アポトーシス遺伝子、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体のダウンレギュレーションを介して筋腫腫瘍の大きさを縮小させることを報告した。Halder ら²² は、2 年後に 125-ジヒドロキシビタミン D₃ または 125-ジヒドロキシビタミン D₃ ジヒドロキシビタミン D₃ のアナログであるパリカルシトールを投与すると、UFS の異種移植マウスモデルにおいて腫瘍の大きさが縮小する可能性があることを明らかにした。さらに、Halder ら²² は、ビタミン D が UFS の異種移植マウスモデルにおいて、増殖停止誘導および Wnt/ β -カテニン経路のダウンレギュレーションを介してヒトの一次子宮体部筋腫細胞の増殖を抑制したことを明らかにした。さらに、Corachán ら²³ は、卵

巣摘出した非肥満糖尿病重症複合免疫不全症(NOD-SCID)マウスモデル 24 において、長期のビタミン D 投与により子宮体部筋腫の大きさが有意に縮小し著者らは、UFS 患者の血清 25-ヒドロキシビタミン D3 濃度が対照と比較して有意に低いこと、さらにビタミン D 欠乏症患者では UFS のリスクが高いことを明らかにした 25。非盲検臨床試験では、UFS を有する女性にビタミン D を補給することで筋腫の成長が安定し、関連症状の発症が予防されたことが示された 26。しかし、ランダム化試験ではなく、追跡調査の対象とされた患者は 108 例のみであった。最近公表されたランダム化臨床試験では、ビタミン D 摂取は対照群と比較して実験群の筋腫の量を有意に減少させなかったことが明らかにされた 27。しかし、この新たな試験はわずか 12 週間の追跡調査期間で間もなく終了したため、ビタミン D の長期補給が UFS のリスクを低減するか、UFS の成長を阻害するかは依然として不明である。

そこで、我々はランダム化臨床試験を実施し、妊娠可能年齢の女性における UFS のリスク低下と発症抑制に対するビタミン D 投与の効果と安全性を評価することを目標としている。

4 方法および分析

5 試験デザイン

本試験は非盲検ランダム化比較試験である。本試験は 2 つのパート(パート I とパート II)から構成され、2020 年 5 月 31 日から 2022 年 10 月 1 日まで、中国の Wenzhou Medical University 第二付属病院において実施される予定である。パート I ではビタミン D 補充が UFS のリスクに及ぼす影響を検討する。パート II ではビタミン D 補充と UFS の発生との関連について検討する。いくつかの国際的なガイドラインおよび公表された重要な臨床試験におけるビタミン D 用量のレジメンを表 1 に示す。

• [インラインでの表示](#)

• [ポップアップを表示](#)

表 1

2010 年以降に公表された様々な臨床試験におけるビタミン D 補充の用量

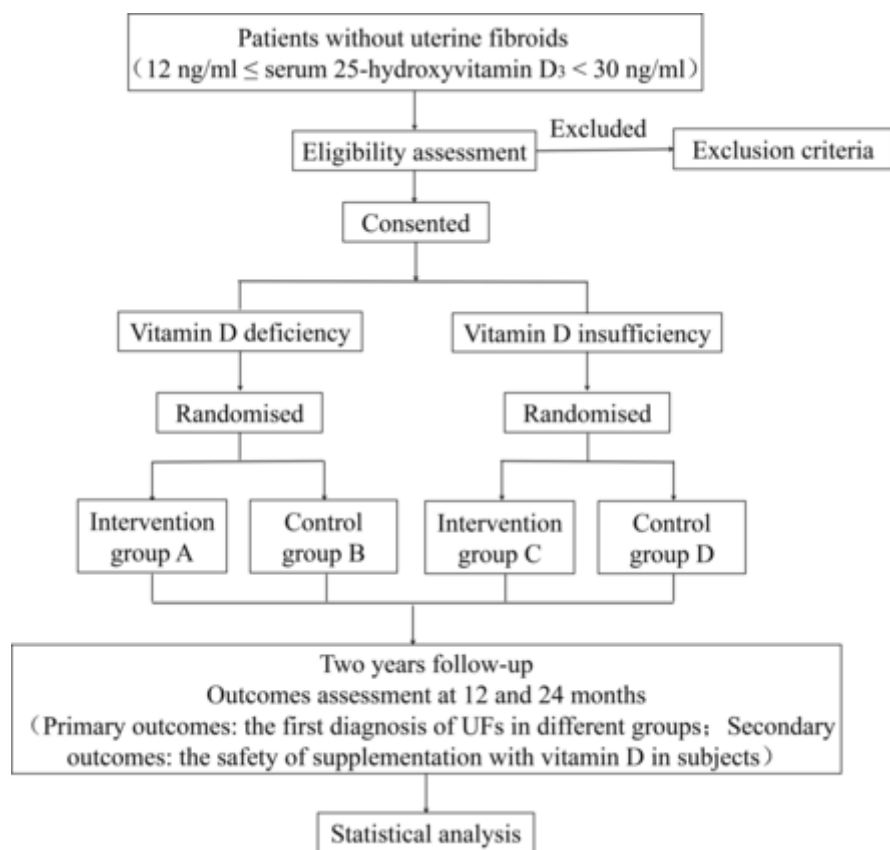
6 Part I:UFS のリスクに対するビタミン D の効力

7 試験の目的

本パートの主な目的は、1 年以内および 2 年以内の UFS 発生のリスク低下に対するビタミン D 補充の有効性を評価することであり、本試験の副次的な目的は、被験者におけるビタミン D 補充の安全性を評価することである。

8 試験デザイン

本試験は非盲検ランダム化比較試験である。インフォームド・コンセントへの署名後、UF を発症していないビタミン D 欠乏症患者($12 \text{ ng/mL} \leq$ 血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ $\leq 20 \text{ ng/mL}$)を、介入群 A または対照群 B のいずれかに 1:1 の比率でランダムに割り付ける。介入群 A にはビタミン D₃ 1600 IU(4 カプセル)/日を最長 2 年間経口投与し、対照群 B には 2 年間のフォローアップを行う。UF を発症していないビタミン D 不足患者($21 \text{ ng/mL} \leq$ 血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ $\leq 29 \text{ ng/mL}$)を、介入群 C または対照群 D のいずれかに 1:1 の比率でランダムに割り付ける。介入群 C にはビタミン D₃ 800 IU(2 カプセル)/日を最長 2 年間経口投与し、対照群 D には 2 年間のフォローアップを行う。婦人科的超音波検査を 6 カ月毎に実施し、UFS の数、場所および大きさを記録する。被験者の安全を評価する(血中定期受診、電解質異常、肝および腎機能異常、肝臓および泌尿器系の超音波検査、血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ など)。また、全患者のビタミン D 受容体遺伝子型も検査する。ビタミン D₃ 軟カプセル(1 カプセル当たり 400 IU)は Sinopharm star shark pharmaceutical 社(Xiamen,China)から購入し、2 年間保存可能である。試験計画の概要を図 1 及び表 2 に示す。



- [ダウンロード数](#)
- [新しいタブで開く](#)
- [PowerPoint をダウンロードする](#)

図 1

パート I における参加者の募集、治療、解析の各段階を示したフローチャート。UFS,子宮筋腫。

• [インラインでの表示](#)

• [ポップアップを表示](#)

表 2

各変数の収集時期を示した試験のフローチャート

9 症例数

UFS の発生率がアジアで年間 1.278%、アフリカ系アメリカ人女性で年間 3.745%であった過去の研究のデータに基づいて、予定症例数を推定した。40 歳以上の女性は UFS に罹患する可能性が高い。1 ある研究では、アフリカ系アメリカ人女性は白人女性に比べて血清 25-ヒドロキシビタミン D3 濃度が低いことが明らかにされた。28 ビタミン D 欠乏は、in vitro および in vivo の動物モデルならびに小規模の臨床試験において UFS のリスクを増大させることが示されている。片側 α 誤差を 0.05, べき乗(1- β)を 0.8 と仮定した場合、有効な被験者数 2108 例で脱落率を 10%とし、被験者数 2320 例(各群にランダムに 580 例)を組み入れることを提案する。3.745 1.278

10 該当基準

1. 被験者はインフォームド・コンセントを得て試験に参加する。
2. 経腔超音波検査で子宮筋腫のない正常な子宮構造が確認された 35-50 歳の既婚女性。
3. 血清 25-ヒドロキシビタミン D3 \geq 12 ng/mL, \leq 29 ng/mL。

11 除外基準

1. 血清 25-ヒドロキシビタミン D3 $<$ 12 ng/mL または $>$ 29 ng/mL の女性。
2. BMI(body mass index) $<$ 18.5 kg/m² または BMI $>$ 25 kg/m²。
3. 過去 3 カ月以内に UF を阻害する可能性が高い性ホルモン、ミフェプリストン、GnRHa などの薬剤を使用していた。
4. 妊娠中、授乳中、閉経後、または 2 年以内の計画妊娠
5. ビタミン D3 軟カプセルにアレルギー。
6. 生殖器官の他の腫瘍が疑われるか確認されている。
7. 子宮摘出術または筋腫核出術の既往がある。
8. 骨粗鬆症またはビタミン D 欠乏症の既往があり、過去 1 カ月以内にビタミン D サプリメントを継続的に摂取していた。
9. 副甲状腺機能亢進症、感染症(結核、AIDS),自己免疫疾患又は消化器疾患(吸収不良、クローン病、赤痢)の既往歴

10. アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)が正常上限の 3 倍以上、総ビリルビン(TBIL)が正常上限の 2 倍以上。
11. クレアチニン値 ≥ 1.4 mg/dL(123 μ mol/L)またはクレアチニンクリアランス ≤ 50 mL/min。
12. 悪性腫瘍の病歴
13. 治験薬を用いた他の臨床試験に同時に参加している者

12 アウトカムの測定

主要評価項目は、各群における UFS の最初の診断であり、副次評価項目は、各群における高カルシウム血症、肝臓及び腎臓の機能異常、尿結石である。経膈超音波検査は、婦人科系の経験豊富な医師が実施する。可能であれば、同一の検査者が被験者の全ての検査を実施し、同一の超音波装置を試験期間を通して使用すること。

13 離脱

以下の基準のいずれかに該当する場合には、被験者は治験から脱落しなければならない:

1. 被験者自身の要求により、治験期間中のいかなる時点においても、理由を示すことなく、被験者はそれ以上の参加を拒否することができ、その結果として被験者に不利益が生じることはない。
2. 試験治療の継続が被験者の健康に有害であると試験責任者が判断した場合。
3. コンプライアンス不良の患者
4. フォローアップ不能。
5. 妊娠。
6. 血清 25-ヒドロキシビタミン D3 濃度に影響を及ぼす可能性のある他の内科的治療または他の外科的治療を受ける。
7. 血清カルシウム値 >3.5 mmol/L または血清 25-ヒドロキシビタミン D3 値 >150 ng/mL。

14 安全性の評価

腎・肝機能検査、血清電解質(ナトリウム、塩化物、カリウム、カルシウム、リン)、血液ルーチン検査、血清中 25-ヒドロキシビタミン D3 の測定を行い、尿中

妊娠検査と血清中 25-ヒドロキシビタミン D3 濃度を 3 カ月毎に測定し、その他の指標はスクリーニング期間中と 6 カ月毎の治療後に測定する。12 カ月後と 24 カ月後には肝臓と泌尿器系の超音波検査を実施する。試験参加者における有害事象の発生は、各患者の来院時に症例報告書に記録される。試験を継続することは患者にとって危険であるため、重度の有害事象を発現した患者は試験から脱落するが、その間に適切な診療を行い、副作用が消失するまでフォローアップを行う。

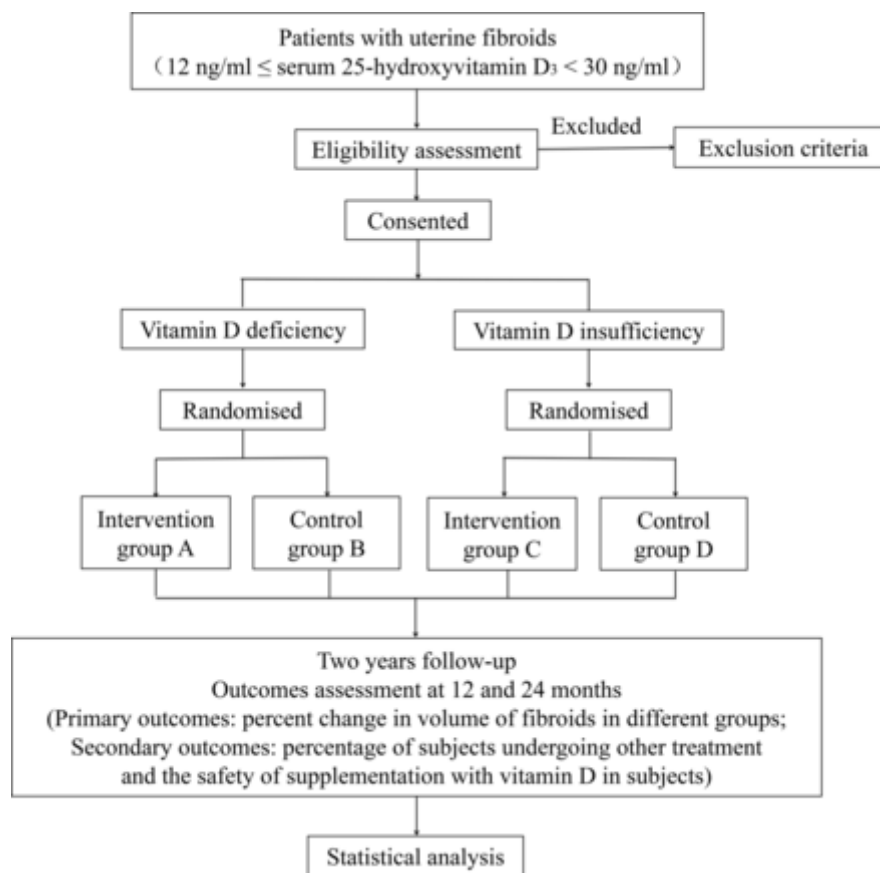
15 Part II: ビタミン D と UFS の発生との関連

16 試験の目的

本パートの主な目的は、ビタミン D 補充と 1 年以内および 2 年以内の UFS 発生抑制との関連性を評価することであり、パート II の副次的な目的は、UFS 患者におけるビタミン D 補充の安全性を評価することである。

17 試験デザイン

インフォームド・コンセントへの署名後、ビタミン D 欠乏症($12 \text{ ng/mL} \leq$ 血清中 25-ヒドロキシビタミン D $3 \leq 20 \text{ ng/mL}$)の UFS 患者を、1:1 の比率で介入群 A または対照群 B にランダムに割り付ける。介入群 A にはビタミン D3 1600 IU(4 カプセル)/日を最長 2 年間経口投与し、対照群 B には 2 年間のフォローアップを行う。ビタミン D 欠乏症($21 \text{ ng/mL} \leq$ 血清中 25-ヒドロキシビタミン D $3 \leq 29 \text{ ng/mL}$)の UFS capsale を、1:1 の比率で介入群 C または対照群 D にランダムに割り付ける。介入群 C にはビタミン D3 800 IU(2 カプセル)/日を最長 2 年間経口投与し、対照群 B には 2 年間のフォローアップを行う。婦人科的超音波検査を 3 カ月毎に実施し、UFS の数、位置、大きさを記録する(子宮筋腫の横径、縦径、前後径は、有効量の超音波検査のたびに記録する)。UFS 患者におけるビタミン D の安全を評価するため、血中定期受診、血清電解質、肝腎機能、肝臓および泌尿器系の超音波検査、血清中 25-ヒドロキシビタミン D3 を含む。ビタミン D3 軟カプセル(1 患者当たり 400 IU)は Sinopharm star shark pharmaceutical(Xiamen,China)から購入する。試験計画の概要を図 2 および表 3 に示す。



- ダウンロード数
- 新しいタブで開く
- PowerPoint をダウンロードする

図 2

パート II における参加者の募集、治療、解析の各段階を示したフローチャート

• [インラインでの表示](#)

• [ポップアップを表示](#)

表 3

各変数の収集時期を示した試験のフローチャート

18 症例数

以前の研究によれば、ビタミン D を 12 カ月間補給した後の UFS の量は 8.2(2~1-30.5)cm³ であり、12 カ月の追跡後の対照群ではそれぞれ 11.4(5~5-22.3)cm³ であった 26。有意差を検出するための 0.9 の検出力($\alpha=0.05$, 片側)に基づくと、4 群で 1:1:1:1 の比率で 320 人の参加者が必要となる。中止率が 10%であることを考慮して、試験全体に 360 人(各群に 90 人をランダムに割り付ける)の患者を登録する計画である。

19 該当基準

1. 患者はフォローアップに協力する意思があり、インフォームドコンセントに署名する。
2. 経膈超音波検査で UFS と診断された 35-50 歳の既婚女性。
3. 壁内筋腫の最大平均直径は 4 cm 以下、1 cm 以上である。
4. 血清 25-ヒドロキシビタミン D₃ ≥ 12 ng/mL, ≤ 29 ng/mL。

20 除外基準

1. 血清 25-ヒドロキシビタミン D₃ < 12 ng/mL または > 29 ng/mL の女性。
2. BMI < 18.5 kg/m² または BMI > 25 kg/m²。
3. 1 月経当たりの多量の月経出血(80.0 mL を超える), 月経異常、骨盤不快感、不妊、その他の手術適応のある患者
4. 経膈超音波検査または婦人科診察により疑われた、または診断された平滑筋腫変性および腺筋症を合併している患者
5. ビタミン D₃ 軟カプセルにアレルギー。
6. 過去 3 カ月以内に性ホルモン、ミフェプリストン、GnRHa, または UF を阻害する可能性が高いその他の薬剤を使用したことがある。
7. 妊娠中、授乳中、閉経後、または 2 年以内の計画妊娠
8. 生殖器官の他の腫瘍が疑われるか確認されている。
9. 過去 1 カ月以内にビタミン D サプリメントをあり、過去 1 カ月以内にビタミン D サプリメントを摂取していた。
10. 自己免疫疾患、感染症(結核、AIDS), 自己免疫疾患、消化器疾患(吸収不良、クローン病、赤痢)の既往歴

11. ALT または AST が正常上限の 3 倍以上、TBIL が正常上限の 2 倍以上。
12. クレアチニン値 ≥ 1.4 mg/dL(123 μ mol/L)またはクレアチニンクリアランス ≤ 50 mL/min。
13. 悪性腫瘍の病歴
14. これらの子宮はスキャンが困難な場合や、UFS の量が 4 個以上の場合もある。
15. 治験薬を用いた他の臨床試験に同時に参加している者

21 アウトカムの測定

主要評価項目:ベースライン(ベースライン=ランダム化前に得られた最後の値、超音波検査で測定した値)と比較した最大の筋腫及び全子宮体部筋腫の容積の変化率。最大の筋腫の容積(cm³)は以下の式で算出された:

$$volume = \frac{4\pi}{3} \times \frac{a}{2} \times \frac{b}{2} \times \frac{c}{2} = \frac{\pi \bullet a \bullet b \bullet c}{6}$$

副次評価項目:他の内科的又は外科的治療を受けた被験者の割合、高カルシウム血症、尿結石、肝臓及び腎臓の機能異常。経膈超音波検査は経験豊富な婦人科医が実施するが、可能であれば、試験期間を通して各被験者の全ての検査を同一の検査者が実施し、同一の超音波装置を試験期間を通して使用すること。

22 離脱

以下の基準のいずれかに該当する場合には、被験者は治験から脱落しなければならない:

1. 被験者自身の要求により、治験期間中のいかなる時点においても、理由を示すことなく、被験者はそれ以上の参加を拒否することができ、その結果として被験者に不利益が生じることはない。
2. 試験治療の継続が被験者の健康に有害であると試験責任者が判断した場合。
3. コンプライアンス不良の患者
4. フォローアップ不能。
5. 妊娠。

6. UFS に対するその他の内科的または外科的治療
7. 血清 25-ヒドロキシビタミン D3 濃度に影響を及ぼす可能性のある他の内科的治療または他の外科的治療を受ける。
8. 血清カルシウム値 >3.5 mmol/L または血清 25-ヒドロキシビタミン D3 値 >150 ng/mL。

23 安全性の評価

UFS 患者に投与されたビタミン D の安全性はパート I と同じ方法で評価される。

24 治療遵守の評価

全ての研究用薬剤(ビタミン D3 軟カプセル)を記録すること。コンプライアンスが良好な基準は、 $80\% \leq \text{実際の経口投与量/用量} \times 100\% \leq 120\%$ と定義され、コンプライアンスが不良な基準は、 $\text{実際の経口投与量/用量} \times 100\% \leq 80\%$, 又は $\text{実際の経口投与量/用量} \times 100\% \geq 120\%$ と定義される。被験者は、返却された治験薬の数に基づいて服薬遵守状況を判断し、全ての未使用治験薬及び使用済み薬剤の空の包装を返却すること。

25 統計解析

統計解析は、SPSS V.22.0 for Windows(SPSS)を用いて実施する。ランダム化の順序は、表を用いて作成する。連続変数の正規分布は 1 標本のコルモゴロフ-フルルイ岳検定により検定する。正規分布の連続変数は平均値(SD)、非正規変数は中央値(IQR)で示す。連続変数のうち 2 個又は 3 個以上の平均値を独立標本のスチューデントの t 検定又は一元配置分散分析検定により比較する。マン-ホイットニーの U 検定及びクラスカル Wallistest の U 検定は正規分布していない変数の 2 群及び 3 群以上の平均値を比較する。カテゴリカル変数の頻度は必要に応じてピアソン χ^2 検定又はフィッシャーの正確確率検定を用いて比較する。 $p < 0.05$ を統計学的有意とする。

26 倫理と普及

本試験は Wenzhou Medical University の Second Affiliated Hospital(No.Helsinki 2018-35)の倫理委員会により承認され、米国国立衛生研究所(NIH)臨床試験登録機関(NCT03586947 および NCT03584529)に登録されている。本試験は LCKY 宣言に記載された原則に従って実施される。本試験の結果は査読誌および関連ウェブサイトで公表する予定である。

27 患者および一般市民の関与がない

患者と一般市民の参加に割り当てられた資金も時間もなかったため、患者を参加させることができず、患者を招いて普及戦略の策定に協力してもらった。

28 討論

ビタミン D 欠乏が多くの健康アウトカムと関連しているという認識が高まってきている。現在までのところ、カルシウムの恒常性と骨の健康におけるビタミン D の役割は十分に解明されており²⁹、過去 10 年間で、ビタミン D は心血管疾患、感染症、有害な妊娠転帰および腫瘍も予防することが認識されてきた。³⁰ ³¹にもかかわらず、ビタミン D 欠乏のカットオフ値と至適濃度については依然として議論の余地がある。内分泌学会のガイドラインでは、ビタミン D 欠乏患者は血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ が 21-29 ng/mL 未満と定義され、ビタミン D 欠乏患者は血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ が 20 ng/mL 未満と定義されている。³² さらに同ガイドラインでは、ビタミン D 欠乏患者 25-ヒドロキシビタミン D₃ が 30 ng/mL 以上となるように週 1 回 50,000 IU のビタミン D を 8 週間投与した後、血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ が 20 ng/mL 未満となるように維持療法として 1500-2000 IU/日のビタミン D を投与することが推奨されている。³² 実際、血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ 濃度は人種によって異なる。白人女性の血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ 濃度は他の患者よりも高いと報告されている^{33 34}。しかし、Institute of Medicine のガイドラインでは、ビタミン D 欠乏患者は血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ が 12 ng/mL 未満と定義され、ビタミン D 欠乏患者には少なくとも 600 IU/日のビタミン D が必要である。³² 実際、血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ 濃度は人種によって異なる。白人女性の血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ 濃度は他の患者よりも高いと報告されている^{33 34}。しかし、Institute of Medicine のガイドラインでは、ビタミン D 欠乏患者は血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ が 12 ng/mL 未満と定義され、ビタミン D 欠乏患者は、ビタミン D 欠乏患者には少なくとも 600 IU/日のビタミン D を投与すべきであると推奨されている。³⁵ 血中 25-ヒドロキシビタミン D₃ 濃度が 20 ng/mL を超える患者には、食事から十分な量のビタミン D を摂取することが可能である。³⁶ ビタミン D 受容体遺伝子の一塩基多型は、ビタミン D 補充の効果を修飾し、血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ 濃度を上昇させると報告されている。³⁶ ビタミン D 受容体遺伝子の一塩基多型は、ビタミン D 補充の効果を修飾し、血清中 25-ヒドロキシビタミン D₃ 濃度を上昇させると報告されている。³⁷ これらの間の潜在的な関係を明らかにするために、全患者のビタミン D 受容体遺伝子型を検査する。³⁵ 歳以上の女性は UFS に罹患する可能性が高い。さらに、閉経後および妊娠が UFS の発生および進行に影響を及ぼ

す可能性がある。37 そのため、本試験では 35-50 歳の女性を選択する。12-20 lactant 老年医学的

以上のように、本試験は UFS の予防と抑制におけるビタミン D 補充の有効性と安全性を評価した最初の非盲検ランダム化比較試験であるが、本試験の解釈には 2 つの限界がある。第一に、本試験は二重盲検プラセボ対照試験ではないこと、1 つの病院のみで実施されていることなどである。これらの限界にもかかわらず、本試験の結果は、適切にデザインされた試験から UFS 中のビタミン D 製剤に関する新たなエビデンスを提供するものであり、我々の仮説が確認されれば、本試験は UFS の予防と治療において、より効果的で安全かつ低コストの治療法を提供するものと考えられる。

29 参考文献

1. 

- 1.
2. Stewart EA
3. クックソン
4. Gandolfo RA ら

子宮筋腫の疫学:システマティックレビュー。BJOG 2017;124:1501-12.doi:10.1111/1471-0528.14640
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296146>

PubMedGoogle 学者

2. 

- 1.
2. Dagur G
3. Suh Y 氏
4. Warren K ら

子宮体部筋腫の泌尿器合併症:文献のレビュー。Int Urol Nephrol 2016;48:941-8.doi:10.1007/s11255-016-1248-5
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922066>

PubMedGoogle 学者

3. 

- 1.
2. Vilos GA
3. Allaire C.
4. Laberge P-Y ら

・子宮平滑筋腫の管理 J ObstetGynaecol Can 2015;37:157-78.
doi:10.1016/S1701-2163(15)30338-8
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25767949>

CrossRefPubMedGoogle 学者

4. 

- 1.
2. Donnez J
3. ドルマン M-M

子宮筋腫の管理:現在から将来へ。Hum Reprod Update 2016;22:665-86.
doi:10.1093/humupd/dmw023
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466209>

CrossRefPubMedGoogle 学者

5. 

- 1.
2. Malik M
3. ブリッテン J
4. Cox J ら

ゴナドトロピン放出ホルモンアナログは、性腺ホルモンの存在にもかかわらず平滑筋腫の細胞外マトリックスを阻害する。Fertil Steril 2016;105:214-24.
doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.006
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26409322>

PubMedGoogle 学者

6. 

- 1.
2. アリ M
3. チャウドリー-ZT
4. アル-ヘンディー-A

子宮体部筋腫薬発見の成功と失敗。Expert Opin Drug Discov
2018;13:169-77.doi:10.1080/17460441.2018.1417381
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29254389

PubMedGoogle 学者

7. 

- 1.
2. Shen Q:
3. Hua Y 氏
4. Jiang W et al.

閉経前女性における子宮体部筋腫に対するミフェプリストンの作用:
メタアナリシス。Fertil Steril 2013;100:1722-
6.doi:10.1016/j.fertnstert.2013.08.039

CrossRefPubMedGoogle 学者

8. 

- 1.
2. Liu C
3. ルー-Q
4. Qu H et al.

・子宮筋腫治療におけるミフェプリストンとエナント酸エステル
の用量の違い:多施設共同ランダム化比較試験。Medicine

2017;96:e6124.doi:10.1097/MD.00000000000006124
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28207540

PubMedGoogle 学者


9. 

- 1.
2. Shen Q:
3. シュ L
4. Luo H ら

・中絶におけるミフェプリストンの使用は、子宮平滑筋腫のリスク増加と関連する。Medicine

2017;96:e6680.doi:10.1097/MD.00000000000006680
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28445268

PubMedGoogle 学者

10. 

- 1.
2. 司令官 AE
3. Styer AK
4. テイシェイラ JM

・子宮体部筋腫の発生と増殖に関与する分子機構に関する疫学的・遺伝学的手がかり。Hum Reprod Update 2015;21:593-

615.doi:10.1093/humupd/dmv030
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26141720

CrossRefPubMedGoogle 学者

11. 

- 1.
2. Chen W.
3. 大原 N

4. Wang Jら

新規の選択的プロゲステロン受容体モジュレーターである Asoprisnil(J867)は、子宮筋細胞に対して同等の作用を示さない条件下で、培養ヒト子宮体部筋腫細胞の増殖を阻害し、アポトーシスを誘導する。J Clin Endocrine Metab 2006;91:1296-304.
doi:10.1210/jc.2005-2379
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464945

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

12.

- 1.
2. マーフィーAA
3. ケッテル LM
4. Morales AJら

・抗プロゲステロン RU 486 に対する子宮平滑筋腫の退縮。J Clin Endocrine Metab 1993;76:513-7.
doi:10.1210/jcem.76.2.8432797
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8432797

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

13.

- 1.
2. Murji A
3. Whitaker L.
4. Chow TLら

・子宮筋腫に対する選択的プロゲステロン受容体調節薬(SPRM)。Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD010770.
doi:10.1002/14651858.CD010770.pub2
pmid:28444736


PubMedGoogle 学者

14. 

- 1.
2. メリス GB
3. ネリ M
4. Piras B ら

・子宮筋腫治療のための vilaprisan Expert Opin Drugs
2018;27:497-505.doi:10.1080/13543784.2018.1471134
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718788>

PubMedGoogle 学者

15. 

- 1.
2. パラッツィーニ F
3. ディマルティーノ M
4. Candiani M ら

食事性成分と子宮平滑筋腫:公表データのレビュー。Nutr Cancer
2015;67:569-79.doi:10.1080/01635581.2015.1015746
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826470>

PubMedGoogle 学者

16. 

- 1.
2. Ciebiera M
3. Łukaszuk K
4. Męczekalski B ら

・子宮筋腫の予防および治療における代替経口薬-最新のレビュー。
Int J Mol Sci 2017;18 doi:10.3390/ijms18122586 pmid:29194370


PubMedGoogle 学者

17. 

- 1.
2. ベアード DD
3. ヒル MC
4. Schectman JM ら

ビタミン D と子宮筋腫のリスク。Epidemiology 2013;24:447-53.
doi:10.1097/EDE.0b013e31828acca0
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493030


ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

18. 

- 1.
2. Ciebiera M
3. ヴウオダルチク M
4. Słabuszewska-Józwiak A 他

・ビタミン D および形質転換増殖因子 $\beta 3$ の血清中濃度、肥満および家族歴が子宮筋腫のリスクに及ぼす影響。Fertil Steril 2016;106:1787-92.
doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.007
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743697

PubMedGoogle 学者

19. 

- 1.
2. Bläuer M
3. Rovio PH
4. Ylikomi T ら

・ビタミン D は in vitro で子宮筋層および平滑筋腫細胞の増殖を阻害する。Fertil Steril 2009;91:1919-25.
doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.136
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423458

CrossRefPubMedGoogle 学者

20. 

- 1.
2. ハルダーSK
3. Goodwin JS
4. アル-ヘンディーA

125-ジヒドロキシビタミン D3 は、ヒト子宮体部筋腫細胞における TGF- β 3 誘導性線維化関連遺伝子の発現を減少させる。J Clin Endocrine Metab 2011;96:E754-62.doi:10.1210/jc.2010-2131
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289245>

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

21. 

- 1.
2. ハルダーSK
3. シャラン C
4. アル-ヘンディーA

125-ジヒドロキシビタミン D3 の投与はエケルラットモデルにおける子宮体部筋腫腫瘍を縮小させる。Biol Reprod 2012;86:116.doi:10.1095/biolreprod.111.098145
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302692>

CrossRefPubMedGoogle 学者

22. 

- 1.
2. ハルダーSK
3. シャラン C
4. Al-Hendy O ら

ビタミン D 受容体アクチベーターであるパリカルシトールは、子宮筋腫のマウスモデルにおける腫瘍形成を阻害する。Reprod Sci 2014;21:1108-19.doi:10.1177/1933719114537721
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925855>

CrossRefPubMedGoogle 学者

23. 

- 1.
2. Corachán A
3. フェレロ H
4. Aguilar A ら

・Wnt/ β -カテニン経路を介したビタミン D によるヒト子宮平滑筋腫の腫瘍細胞増殖の阻害。Fertil Steril 2019;111:397-407.doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.008
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30458994>


PubMedGoogle 学者

24. 

- 1.
2. Corachán A
3. フェレロ H
4. Escrig J ら

・ビタミン D の長期投与は、異種移植モデルにおいてヒト子宮体部筋腫の大きさを縮小させる。Fertil Steril 2020;113:205-16.doi:10.1016/j.fertnstert.2019.09.018
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31739978>

PubMedGoogle 学者

25. 

- 1.

2. Li S
3. Chen B.
4. Sheng Bら

・中国人女性における血清中のビタミン D、カルシウムと子宮筋腫との関連:症例対照研究。J Int Med Res
2020;48:300060520923492.doi:10.1177/0300060520923492
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32458705>

PubMedGoogle 学者

26.



- 1.
2. Ciavattini A
3. デッリ・カルピニ G
4. セリ Mら

ビタミン D 欠乏症および「少量の」子宮筋腫:ビタミン D 補充の機会。
Medicine 2016;95:e5698.doi:10.1097/MD.0000000000005698
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28033263>

PubMedGoogle 学者

27.



- 1.
2. Arjeh S
3. Darsareh F
4. Asl ZAら

ビタミン D の経口摂取が子宮筋腫に及ぼす影響:ランダム化臨床試験。
Complement Ther Clin Pract
2020;39:101159.doi:10.1016/j.ctcp.2020.101159
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379687>

PubMedGoogle 学者

28.



- 1.
2. Brakta S
3. ダイヤモンド JS
4. Al-Hendy A et al.

・子宮筋腫生物学におけるビタミン D の意義。Fertil Steril 2015;104:698-706.doi:10.1016/j.fertnstert.2015.05.031
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26079694

PubMedGoogle 学者

29.



- 1.
2. フリート JC

カルシウム恒常性を制御する内分泌学におけるビタミン D の関与。
Mol Cell Endocrinol 2017;453:36-45.doi:10.1016/j.mce.2017.04.008
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400273

PubMedGoogle 学者

30.



- 1.
2. Faridi KF
3. ルプトン JR
4. Martin SSら

・ビタミン D 欠乏症および心血管疾患リスクの非脂質バイオマーカー。Arch Med Sci 2017;13:732-7.doi:10.5114/aoms.2017.68237
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721139

PubMedGoogle 学者

31.



- 1.
2. 赤穂 CC
3. プレスマン EK
4. Cooper E ら

・ビタミン D 低値は妊娠中の感染症および炎症性サイトカインと関連している。Reprod Sci 2018;25:414-23.
doi:10.1177/1933719117715124
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28618852

CrossRefPubMedGoogle 学者

32.



- 1.
2. Holick MF
3. ビンクリーNC
4. Bischoff-Ferrari HA ら

Evaluation,treatment,and prevention of ビタミン D deficiency:an endocrine Society clinical practice guideline.J Clin Endocrine I Metab 2011;96:1911-30.
doi:10.1210/jc.2011-0385
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646368

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

33.



- 1.
2. Alzaman NS
3. Dawson-Hughes B 型
4. Nelson J ら

黒人および白人の米国人におけるビタミン D の状態と様々な用量のビタミン D 補充後のビタミン D 代謝物の変化 Am J Clin Nutr

2016;104:205-14.doi:10.3945/ajcn.115.129478
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194308

抄録/無料 TextGoogle 学者

34.



- 1.
2. ポウ CE
3. エヴァンス MK
4. Wenger J ら

・黒人および白人のビタミン D 結合タンパクおよびビタミン D の状態。N Engl J Med 2013;369:1991-2000.doi:10.1056/NEJMoa1306357
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256378

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

35.



- 1.
2. TJを噴霧する
3. Bowring C 型
4. Fraser W ら

National Osteoporosis Society ビタミン D Guideline
summary.Age Aging 2014;43:592-5.doi:10.1093/ageing/afu093
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074538

ScienceGoogle 学者の CrossRefPubMedWeb

36.



- 1.
2. Liao X
3. Zhang Z 氏
4. Zhang H ら

Application guideline for ビタミン D and bone health in adult Chinese(2014 standard edition).Chinese Journal of Osteoporosis 2014;20:1011-30.

[Google 奨学生](#)

37.



- 1.
2. Barry EL:
3. リーズ JR
4. Peacock JL ら

CYP2R1、CYP24A1、および VDR の遺伝的変異は、ランダム化比較試験において血清中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度上昇に対するビタミン D3 補充の効果を修飾する。J Clin Endocrine Metab 2014;99:E2133-7.doi:10.1210/jc.2014-1389
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070320>

CrossRefPubMedGoogle 学者

38.

- 1.
2. デブール IH
3. ゼルニック LR
4. Ruzinski J et al.

Effect of ビタミン D および ω -3 脂肪酸補充が 2 型糖尿病患者の腎機能に及ぼす影響:a randomized clinical trial.JAMA 2019;322:1899.doi:10.1001/jama.2019.17380 pmid:31703120

PubMedGoogle 学者

39.

- 1.
2. Burt LA
3. ビリントン EO
4. Rose MS ら

Effect of high-dose ビタミン D supplement on volumetric bone density and bone strength:a randomized clinical trial.JAMA 2019;322:736-45.doi:10.1001/jama.2019.11889
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31454046

CrossRefPubMedGoogle 学者

40.

- 1.
2. 浦島 M
3. 大平 H
4. Akutsu T ら

消化器癌患者における無再発生存期間に対するビタミン D 補充の効果:ATERAMA randomized clinical trial.JAMA 2019;321:1361-9.doi:10.1001/jama.2019.2210
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964526

PubMedGoogle 学者

41.

- 1.
2. Scragg R
3. Khaw K-T 試験
4. Toop L ら

月 1 回の高用量ビタミン D 補充とがんリスク:ビタミン D 評価ランダム化臨床試験の事後解析。JAMA Oncol 2018;4:e182178.doi:10.1001/jamaoncol.2018.2178
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30027269

PubMedGoogle 学者

42.

- 1.
2. Aglipay M
3. ビルケン CS
4. Parkin PC,et al.

・健康な若年小児におけるウイルス性上気道感染症に対する高用量 vs 標準用量の冬季ビタミン D 補充の効果。JAMA 2017;318:245-54.doi:10.1001/jama.2017.8708
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28719693>

CrossRefPubMedGoogle 学者

43.

- 1.
2. Zittermann A
3. Ernst JB
4. プロコプ Sら

Effect of ビタミン D on all-cause mortality in heart failure(EVITA): ビタミン D 4000 IU/日を用いた 3 年間のランダム化試験。Eur Heart J 2017;38:2279-86.doi:10.1093/eurheartj/ehx235
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28498942>

CrossRefPubMedGoogle 学者

44.

- 1.
2. ラッペ J
3. Watson P.
4. Travers-グスタフソン Dら

Effect of ビタミン D and Ca supplementation on cancer incidence in older women:a randomized clinical trial.JAMA 2017;317:1234-43.doi:10.1001/jama.2017.2115
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350929>

CrossRefPubMedGoogle 学者

45.

- 1.
2. アロラ P
3. ソング Y
4. Dusek Jら

高血圧前症または高血圧患者におけるビタミン D 療法:DAYLIGHT trial.Circulation 2015;131:254-62.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359163

抄録/無料 TextGoogle 学者

46.

- 1.
2. Rusińska A
3. Płudowski P
4. ウォルチャク Mら

Polish Society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel の Recommendations of the Polish Society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participants of national specialist consultants and representatives of scientific Societies-2018 update.Front Endocrine 2018;9:246.doi:10.3389/fendo.2018.00246
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29904370

PubMedGoogle 学者

30 脚注

- BS と YS の寄与は同等であった。
- 訂正通知この記事は公開後に修正されており、最初の所属機関も更新されている。
- 著者の貢献 XZ は本試験の試験責任者であり、プロトコルを改良した。SB と YS は論文を執筆し、本試験のデザインに貢献した。SB は患者を募集して試験を実施する。YS、XZ および YL は試験を監督する。本試験の医療統計家である CJ は、データの統計的デザインと解析に貢献する。すべての著者は重要な知的内容について試験実施計画書を決定的に改訂し、最終原稿を承認した。
- 資金本研究は、Wenzhou Medical University の Second Affiliated Hospital の臨床試験センター(番号:SAHoWMU-CR2017-07-101)の支

援を受け、Wenzhou Science and Technology Grant(20170604 円)から助成金を受けた。

- 免責事項:本研究のスポンサーは、データの収集、分析、解釈、あるいは論文の執筆に一切関与しなかった。
- 競合する利益申告はなかった。
- 公表に関する患者からの同意不要
- 起源とピアレビュー(Provenance and peer review):委託されていないが、外部のピアレビューを受ける。

31 許可の要求

本文書の一部または全部を再利用したい場合は、下記のリンクをクリックすると、Copyright Clearance Center の RightsLink サービスにアクセスでき、コンテンツをさまざまな方法で再利用で再利用するための迅速な価格と許可を得ることができる。

許可を要求する

32 著作権に関する情報:

©Author(or their employer)2020.CC BY-NC の下での再利用が許可されている。コマーシャル・アールイー-use は許可されていない。権利と許可を参照してください。Published by BMJ.<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>本文書はオープンアクセスの文書であり、Creative Commons Attribution Non Commercial(CC BY-NC 4.0)license に従って配布される。CC BY-NC 4.0/は、オリジナル作品を適切に引用し、適切なクレジットを付与し、あらゆる変更を明記し、その使用が非商業的であることを条件として、他者が本作品を非商業的に配布、リミックス、改変、構築し、派生作品を異なる条件でライセンス供与することを許可するものである。
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/>を参照してください。