

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09078

研究課題名(和文) 加齢性疾患・生活習慣病予防を目的としたビタミンD大規模コホート研究5年後追跡

研究課題名(英文) Five-year follow-up of the large-scale cohort study on vitamin D for the prevention of age- and lifestyle-related diseases

研究代表者

齋藤 トシ子 (saito, toshiko)

新潟医療福祉大学・健康科学部・教授

研究者番号：40339958

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ビタミンDコホート研究に5年後追跡調査において体内のビタミンDレベルの指標である血中25ヒドロキシビタミンDの測定を行なった。ベースライン調査参加者8,498人中、2,341人が追跡調査に参加し、両時点の採血時期の近い1,044人を最終統計解析対象とした。5年間の血中25ヒドロキシビタミンD低下の予測要因として、教育歴、屋外職業、活動度、緑茶摂取を特定し、性差があることも見出した。疾患発生情報収集も継続して行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢性疾患・生活習慣病予防の観点からビタミンDの重要性が世界的に注目されている。このような状況の下、私たちはビタミンD低下に関わる要因を縦断的に調査し特定した。本研究は大規模かつ縦断研究である点が評価され、British Journal of Nutrition誌に掲載が決定した。また本研究は地域住民の生活習慣に関連した要因を直接特定でき、一般住民の健康増進に有用な情報を提供できたことは社会的に意義深い。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to determine blood 25-hydroxyvitamin D concentrations of 1044 subjects among participants of the 5-year follow-up investigation of the large-scale vitamin D cohort study. We identified predictors of vitamin D decline, including education, outdoor occupation, physical activity, and green tea consumption. We also found sex-difference in such association. In addition, information on new cases of age- and lifestyle-related diseases has been obtained.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：ビタミンD コホート研究 加齢性疾患 生活習慣病 予防医学

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

加齢性疾患予防の観点からビタミン D が注目されており、ビタミン D は医学界における最もアップデートな話題の一つである。ビタミン D は腸でのカルシウム吸収を促進するなど、正常の骨・カルシウム代謝にとって欠くことのできない物質であり、骨の健康との関わりが深い。体内のビタミン D は、ビタミン D を含む食品の摂取および紫外線を浴びることによる皮膚での産生の両方により供給され、そのレベルは血液中のビタミン D 代謝物である 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) を測定することで把握できる。過去にはビタミン D 欠乏症 (血中 25(OH)D 濃度 < 12.5 nmol/L) によるクル病 (骨軟化症) が公衆衛生上の重要な問題であった。ところが近年、ビタミン D 欠乏症ほど重症でないビタミン D の不十分な状態 (潜在性ビタミン D 不足) が、骨粗鬆症などの加齢性疾患のリスク要因であることが指摘されている。

欧米では、冬期に日照量が不足するため、以前からビタミン D 不足が問題となっている。それゆえ、体内のビタミン D レベルと骨粗鬆症との関連を明らかにするコホート研究やビタミン D の介入研究は多数行われており、骨粗鬆症および転倒骨折予防の観点から血中 25(OH)D 濃度を高く保つこと (50 nmol/L 以上) が推奨されている。しかしながら、生活環境の違いや民族差などのため、加齢性疾患予防に資する血中 25(OH)D レベルを決定するには至っていない。また、これらの大規模コホート研究は全て欧米で行なわれたものであり、日本人を含むアジア人を対象に、血中バイオマーカー (25(OH)D) を用いてビタミン D の暴露評価を行った大規模コホート研究はまだない。生活環境や遺伝的素因の異なるアジア人において、ビタミン D が加齢性疾患とどのように関連するかを解明することは、当該疾患群予防の観点から重要かつ興味深い。

著者らは、Muramatsu Cohort Study (n=776) において血中 25(OH)D レベルが最も高い群において骨粗鬆症性骨折のリスクが 1/2 程度低下していることを報告し<sup>1)</sup>、ビタミン D による骨疾患予防の可能性を見出した。そこで、著者らはより大規模なコホート研究を立案し、骨疾患に加えて他の生活習慣病をアウトカムとする本ビタミン D コホート研究に発展させている。具体的には、40~74 歳の地域住民を対象として日本で初めてビタミン D の大規模コホート研究 (村上コホート研究) を開始し、8,498 人の参加者を得て 2011-2013 年にベースライン調査を完了した<sup>2)</sup>。

### 2. 研究の目的

村上コホート研究 5 年後 (2016-2018 年) の住民健診時に、フォローアップ対象者の血中 25(OH)D 濃度を測定し、ビタミン D レベルの再評価を行う。

5 年後フォローアップにおいて、ベースラインからの血中 25(OH)D 低下者を特定し、その予測要因を解析する。

骨粗鬆症性骨折、変形性膝関節症、死亡の情報を悉皆的に継続把握し、5 年後フォローアップを完了する。血中 25(OH)D 濃度と疾患罹患の縦断的解析については、まだ統計学的パワーが十分でないため、10 年後フォローアップ後に行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) デザイン

コホート研究 5 年後フォローアップ

#### (2) 対象者

新潟県村上保健所管内の村上市、関川村、粟島浦村の 40 から 74 歳までの全住民 (34,802 人) すなわち、関川村 (対象人口 3,065 人) 粟島浦村 (対象人口 178 人) 村上市 (対象人口 31,559 人) において 2011-2012 年にベースライン調査を行った。ベースライン調査において、アンケート調査に協力した 14,364 人のうち、血液検査への協力で書面で同意を得た 8,498 人を対象とした。そのうち、5 年後の集団健診に 2,736 人が参加し、2,341 人より血液 (血清) 検体が得られた。本研究は、5 年間の血中 25(OH)D 濃度の変化に注目しているため、ベースラインと 5 年後の 2 時点の採血日が大きく異なると、日照量の違いが 5 年間の 25(OH)D 濃度の変化に影響を与えてしまう。そこで、5 年後採血日がベースライン採血日の ±14 日以内であった 1,053 人を対象とし、さらにビタミン D サプリメントを利用していた 9 人を除いた 1,044 人を最終解析対象とした。本研究計画は新潟大学医学部倫理委員会の承認を受けた (No. 2371)。

#### (3) 血液検査

血液検体の収集は、5 月から 7 月の集団健診で行われた (協力健診機関: 下越総合健康開発センター)。健診採血における残血清を用いて血中 25(OH)D 濃度の測定 (LIAISON 法、DiaSorin 社) を行った。なお、本研究におけるビタミン D 低下の定義は、5 年間の 25(OH)D 濃度の変化が 3 分位の最小分位である < -6.8 nmol/L とした。

#### (4) 生活習慣調査

ベースラインにおいて、アンケート調査票を用いて基本属性、社会経済状況・教育歴・職歴、病歴、運動、栄養摂取量、嗜好品、生活環境、地域特性) を調査した。体格についてはボディマスインデックス (BMI, kg/m<sup>2</sup>) を、活動量については METs スコア (MET-h/d) を算出した

(5) 疾患追跡調査

骨粗鬆症性骨折および変形性膝関節症の追跡では、村上総合病院、県立坂町病院、山北徳洲会病院、中条中央病院、荘内病院、たかはし整形外科クリニック、佐々木整形外科、荒川中央クリニックの協力を得た。死亡データの収集には、国より人口動態調査に係る調査票情報の提供許可を得て、村上保健所の協力を得た。

4. 研究成果

(1) 対象者の特性

対象者の特性を表 1 に示した。全ての項目で性差が見られた。

表 1 対象者の特性 (平均値)

	男性	女性	P 値
年齢 (歳)	65.3 (SD 6.8, N 438)	64.2 (SD 6.7, N 606)	0.0079
身長 (cm)	164.6 (SD 6.2, N 438)	152.5 (SD 5.5, N 606)	<0.0001
体重 (kg)	63.5 (SD 8.8, N 438)	52.6 (SD 7.1, N 606)	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 (SD 2.7, N 437)	22.6 (SD 2.8, N 603)	<0.0001
METs スコア(MET-時/日)	45.1 (SD 6.6, N 435)	44.2 (SD 6.4, N 606)	0.0251
ビタミン D 摂取量(mg/日)	10.6 (SD 10.2, N 432)	12.4 (SD 13.2, N 602)	0.0019
カルシウム摂取量 (mg/日)	590 (SD 503, N 433)	745 (SD 566, N 604)	<0.0001
屋外滞在≥1 時間(%)	63.9 (N 429)	35.9 (N 596)	<0.0001
日焼け止の利用(%)	3.0 (N 431)	42.2 (N 595)	<0.0001
血中 25(OH)D (nmol/L)	56.1 (SD 16.8, N 438)	45.1 (SD 15.0, N 606)	<0.0001

(2) ビタミン D レベルの再評価

血中 25(OH)D 濃度の 4 分位のベースラインと 5 年後の比較を表 2 に示した。重み付けカッパ(κ)係数は 0.47 とベースラインと 5 年後の 25(OH)D 濃度の一致度は中等度であった。

表 2. 血中 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D)濃度の 4 分位のベースラインと 5 年後の比較

25(OH)D ベースライン時	25(OH)D 5 年後			
	第 1 分位	第 2 分位	第 3 分位	第 4 分位
第 1 分位	159	64	27	10
第 2 分位	67	88	69	34
第 3 分位	18	76	103	66
第 4 分位	10	32	69	152

重み付けカッパ(κ)係数=0.47 (95%CI, 0.43-0.51)

(3) 25(OH)D の 5 年間の変化 (低下) の予測要因

表 3. 生活習慣等要因と 5 年間の 25(OH)D 濃度の変化との関連 (重回帰モデルによる)

ベースラインの予測要因	男性			女性		
	N	β	P 値 <sup>a</sup>	N	β	P 値 <sup>a</sup>
年齢 (歳)	438	0.10	0.4274	606	0.06	0.2281
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	437	0.23	0.7937	603	0.15	0.8005
教育歴	426	0.76	0.0554	592	0.55	0.1706
活動量(MET-h/d)	435	4.56	0.0007	606	3.09	0.7955
ビタミン D 摂取量 (μg/日)	432	0.91	0.0936	602	0.62	0.0055
カルシウム摂取量 (mg/日)	433	1.10	0.2571	604	0.73	0.0690
屋外の職業 (1:あり; 0:なし)	438	1.56	0.0132	606	1.47	0.9271
屋外にいる時間	429	0.49	0.0189	596	0.31	0.5540
日焼止の利用 (1:あり; 0:なし)	431	3.69	0.3026	595	0.84	0.2920
喫煙 <sup>b</sup>	437	0.74	0.4726	605	0.99	0.0689
飲酒 <sup>b</sup>	438	0.51	0.4911	605	0.62	0.7830
緑茶摂取 <sup>b</sup>	431	0.71	0.2400	595	0.49	0.0063
コーヒー摂取 <sup>b</sup>	429	0.71	0.5402	595	0.53	0.5250

<sup>a</sup>ベースラインの 25(OH)D 濃度で調整 <sup>b</sup>レベルは表 4 を参照

単重回帰モデルにより、ベースラインの 25(OH)D 濃度は 5 年間の 25(OH)D 濃度の変化 (Δ25[OH]D) と強い線形の関連が見られた (回帰係数 β=-0.46, P<0.0001, R<sup>2</sup>=0.306)。生活

習慣などの要因とベースライン 25(OH)D 濃度で調整した  $\Delta$ 25(OH)D 濃度との線形の関連性を重回帰モデルにより解析した (表 3)。男性では、高活動量、屋外の職業、屋外にいる時間が、女性ではビタミン D 摂取量と緑茶摂取量が高  $\Delta$ 25(OH)D 濃度と関連していた。

ロジスティック回帰モデルにより、生活習慣などの要因と 5 年間のビタミン D 低下 ( $25(\text{OH})\text{D} < -6.8$  v.s.  $\geq -6.8$  nmol/L [低下なし]) の新規発生との関連性を解析した (表 4)。男性では、屋外の職業群と高活動群 (第 4 分位) においてビタミン D 低下の発生率が有意に低く、大学群で発生率が高かった。女性では、ビタミン D の高摂取および緑茶の高摂取がビタミン D 低下の発生率低下と関連していた。

表 4 予測要因レベル別のビタミン D 低下 ( $< -6.8$  nmol/L) の発生率とオッズ比

	男性		女性	
	ビタミン D 低下	調整オッズ比 <sup>a</sup>	ビタミン D 低下	調整オッズ比 <sup>a</sup>
$\Delta$ -5年 25(OH)D		傾向 P<0.0001		傾向 P<0.0001
第 1 分位	9/104 (8.7%)	1 (Ref)	3/148 (2.0%)	1 (Ref)
第 2 分位	33/110 (30.0%)	11.4 (3.8-34.0)	26/154 (16.9%)	13.6 (3.3-55.9)
第 3 分位	60/109 (55.0%)	18.5 (6.9-49.5)	49/150 (32.7%)	36.9 (9.5-143.6)
第 4 分位	76/105 (72.4%)	45.1 (15.1-135)	85/150 (56.7%)	99.6 (25.9-384)
年齢 (歳)		傾向 P=0.3814		傾向 P=0.2937
<60	22/64 (34.4%)	1 (Ref)	16/106 (15.1%)	1 (Ref)
60-69	85/224 (37.9%)	0.52 (0.23-1.17)	107/369 (29.0%)	1.15 (0.57-2.33)
$\geq$ 70	71/140 (50.7%)	1.09 (0.42-2.84)	40/127 (31.5%)	1.16 (0.40-3.38)
BMI		傾向 P=0.6193		傾向 P=0.2789
第 1 分位	46/105 (43.8%)	1 (Ref)	36/145 (24.8%)	1 (Ref)
第 2 分位	48/111 (43.2%)	0.88 (0.44-1.76)	41/153 (26.8%)	1.13 (0.57-2.24)
第 3 分位	41/101 (40.6%)	0.85 (0.43-1.71)	44/150 (29.3%)	1.28 (0.62-2.63)
第 4 分位	43/110 (39.1%)	1.14 (0.57-2.28)	41/151 (27.2%)	1.58 (0.78-3.21)
教育歴		傾向 P=0.1703		傾向 P=0.2861
中学	66/143 (46.2%)	1 (Ref)	71/226 (31.4%)	1 (Ref)
高校	75/211 (35.5%)	0.85 (0.49-1.48)	62/266 (23.3%)	0.83 (0.48-1.43)
短大・専門学校	11/28 (39.3%)	0.86 (0.29-2.53)	24/83 (28.9%)	1.70 (0.77-3.76)
大学	20/34 (58.8%)	2.92 (1.04-8.19)	4/13 (30.8%)	3.38 (0.81-14.2)
活動量		傾向 P=0.1249		傾向 P=0.7135
第 1 分位	47/104 (45.2%)	1 (Ref)	39/150 (26.0%)	1 (Ref)
第 2 分位	41/108 (38.0%)	1.00 (0.47-2.11)	38/146 (26.0%)	0.98 (0.50-1.91)
第 3 分位	48/106 (45.3%)	1.19 (0.55-2.54)	34/154 (22.1%)	0.66 (0.32-1.36)
第 4 分位	41/107 (38.3%)	0.34 (0.14-0.83)	52/152 (34.2%)	0.88 (0.41-1.90)
ビタミン D 摂取量		傾向 P=0.6511		傾向 P=0.0651
第 1 分位	36/106 (34.0%)	1 (Ref)	34/144 (23.6%)	1 (Ref)
第 2 分位	41/105 (39.0%)	1.12 (0.55-2.32)	43/155 (27.7%)	0.88 (0.46-1.68)
第 3 分位	51/106 (48.1%)	1.54 (0.75-3.16)	44/150 (29.3%)	0.76 (0.38-1.53)
第 4 分位	48/105 (45.7%)	1.34 (0.63-2.86)	41/149 (27.5%)	0.57 (0.27-1.22)
カルシウム摂取量		傾向 P=0.4448		傾向 P=0.7149
第 1 分位	40/103 (38.8%)	1 (基準)	44/148 (29.7%)	1 (基準)
第 2 分位	47/107 (43.9%)	0.98 (0.47-2.04)	40/151 (26.5%)	1.04 (0.53-2.03)
第 3 分位	51/105 (48.6%)	1.62 (0.74-3.54)	44/150 (29.3%)	1.33 (0.64-2.77)
第 4 分位	38/108 (35.2%)	0.43 (0.18-1.02)	34/151 (22.5%)	0.73 (0.32-1.64)
屋外職業		P=0.0099		P=0.5328
農業・漁業	29/81 (35.8%)	0.43 (0.22-0.82)	20/53 (37.7%)	1.30 (0.57-2.94)
その他	149/347 (42.9%)	1 (基準)	143/549 (26.0%)	1 (基準)
屋外滞在時間 (分/日)		傾向 P=0.6308		傾向 P=0.2536
<20	15/39 (38.5%)	1 (基準)	26/122 (21.3%)	1 (基準)
20-39	22/47 (46.8%)	1.44 (0.42-4.99)	40/151 (26.5%)	1.98 (0.91-4.28)
40-59	25/67 (37.3%)	1.77 (0.58-5.44)	27/106 (25.5%)	1.30 (0.58-2.93)
60-179	51/126 (40.5%)	1.70 (0.67-4.32)	41/125 (32.8%)	3.75 (1.55-9.07)
$\geq$ 180	61/140 (43.6%)	1.05 (0.37-3.00)	26/88 (29.5%)	1.32 (0.43-4.05)
日焼け止の利用		P=0.0971		P=0.8454
なし	173/408 (42.4%)	1 (基準)	95/342 (27.8%)	1 (基準)
あり	3/13 (23.1%)	0.24 (0.05-1.29)	63/249 (25.3%)	0.96 (0.60-1.52)

喫煙(本/日)		傾向 P=0.2363		傾向 P=0.5792
0 (Non-smoker)	31/74 (41.9%)	1 (基準)	151/552 (27.4%)	1 (基準)
0 (Past smoker)	112/255 (43.9%)	0.94 (0.48-1.82)	8/32 (25.0%)	1.76 (0.58-5.38)
<20	24/53 (45.3%)	0.64 (0.20-2.01)	3/15 (20.0%)	1.17 (0.21-6.40)
≥20	11/45 (24.4%)	0.34 (0.11-1.06)	0/2 (0.0%)	-
飲酒 (g タノール/週)		傾向 P=0.3925		傾向 P=0.0847
飲まない	23/65 (35.4%)	1 (基準)	118/409 (28.9%)	1 (基準)
1-149	50/119 (42.0%)	0.97 (0.40-2.35)	41/169 (24.3%)	0.72 (0.43-1.22)
150-299	39/112 (34.8%)	0.48 (0.18-1.27)	4/10 (40.0%)	1.94 (0.38-9.79)
300-449	34/78 (43.6%)	0.73 (0.29-1.88)	0/8 (0.0%)	-
≥450	32/54 (59.3%)	2.07 (0.66-6.49)	0/5 (0.0%)	-
緑茶摂取		傾向 P=0.3546		傾向 P=0.0025
<1 (回/週)	8/24 (33.3%)	1 (基準)	6/26 (23.1%)	1 (基準)
1-6 (回/週)	37/81 (45.7%)	1.85 (0.46-7.38)	28/95 (29.5%)	0.96 (0.22-4.21)
1-3 (杯/日)	71/167 (42.5%)	0.88 (0.26-2.97)	68/224 (30.4%)	0.57 (0.17-1.91)
≥4 (杯/日)	59/149 (39.6%)	1.76 (0.47-6.63)	58/246 (23.6%)	0.35 (0.11-1.13)
コーヒー摂取		傾向 P=0.8950		傾向 P=0.4213
<1 (回/週)	45/102 (44.1%)	1 (基準)	25/91 (27.5%)	1 (基準)
1-6 (回/週)	60/149 (40.3%)	0.88 (0.47-1.63)	64/206 (31.1%)	1.32 (0.66-2.63)
1-3 (杯/日)	60/143 (42.0%)	1.60 (0.76-3.35)	63/271 (23.2%)	1.18 (0.57-2.46)
≥4 (杯/日)	8/26 (30.8%)	0.29 (0.07-1.20)	7/23 (30.4%)	3.04 (0.62-15.0)

<sup>a</sup> 自身を除く全ての要因で調整

#### (4) 疾患発生情報

骨粗鬆症性骨折に関しては、2017年12月31日までの新規発生で転倒程度の低エネルギーによる骨折のみを対象とし、前腕骨遠位部骨折139例、上腕骨頸部骨折8例、大腿骨近位部骨折24例、胸腰椎圧迫骨折117例を得た。変形性膝関節症に関しては、2016年12月31日までの新規発生症例で Kellgren-Lawrence グレード2以上を対象とし、429例を得た。死亡に関しては2016年12月31日までで373例を得た。

#### < 引用文献 >

1. Nakamura K, Saito T, et al. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. *Osteoporos Int* 2011;22(1):97-103.
2. Nakamura K, Takachi R, Kitamura K, Saito T, et al. The Murakami Cohort Study of vitamin D for the prevention of musculoskeletal and other age-related diseases: a study protocol. *Environ Health Prev Med* 2018;23(1):28.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakamura K, Takachi R, Kitamura K, Saito T, et al	4. 巻 23
2. 論文標題 The Murakami Cohort Study of vitamin D for the prevention of musculoskeletal and other age-related diseases: a study protocol	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med	6. 最初と最後の頁 28-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-018-0715-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura K, Kitamura K, Watanabe Y, Saito T, Takahashi A, Kobayashi R, Oshiki R, Kabasawa K, Takachi R, Tsugane S, Iki M, Sasaki A, Watanabe K.	4. 巻 123
2. 論文標題 Predictors of decline in vitamin D status in middle-aged and elderly individuals: A 5-year follow-up study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Nutr	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S0007114520001580	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村和利
2. 発表標題 地域住民におけるビタミンDの有用性：疫学的視点から
3. 学会等名 第20回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

村上健康コホート調査～鮭で元気プロジェクト～  
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/hyg/murakami/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	中村 和利  (NAKAMURA kazutoshi)  (70207869)	新潟大学・医歯学系・教授    (13101)	
連携 研究者	小林 量作  (KOBAYASHI ryosaku)  (00350736)	新潟リハビリテーション大学・医療学部・教授    (33113)	