

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月17日現在

機関番号：34305

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500784

研究課題名（和文） 骨粗鬆症の予防におけるビタミンの意義に関する研究

研究課題名（英文） Role of vitamin in the prevention of osteoporosis.

## 研究代表者

田中 清 (Kiyoshi Tanaka)

京都女子大学家政学部食物栄養学科 教授

研究者番号：90227132

## 研究成果の概要（和文）：

大腿骨近位部骨折患者・施設入所高齢者において、ビタミンD・ビタミンK不足者の割合は非常に高く、またそれは全般的低栄養とは独立したものであることを示した。また肝臓に比べて、骨ではビタミンKの必要量ははるかに大きく、不足に陥りやすいことを示した。さらにビタミンK摂取が不十分の状態では、腸内細菌によるビタミンK産生が意義を持つことを見出した。

## 研究成果の概要（英文）：

Insufficiency of vitamin D and vitamin K was quite prevalent in patients with hip fracture and institutionalized elderly subjects, which was independent of the general malnutrition. Vitamin K requirement in the bone was much greater than in the liver. Thus, bone was much more susceptible to vitamin K insufficiency. Vitamin K production by the intestinal flora was found to make a significant contribution when the vitamin K intake was insufficient.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：食生活学

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：ビタミンD、ビタミンK、骨粗鬆症、骨折、高齢者

## 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症による骨折は、高齢者のADL・QOLの重要な低下要因である。新規治療薬が多数開発されてはいるが、栄養は骨粗鬆症の予防における、最も基礎となるものである。

骨の健康維持に必要な栄養素というと、カルシウムが最もよく知られているが、腸管からのカルシウム吸収にはビタミンD作用が

必須であり、ビタミンD不足状態では、カルシウムは吸収されない。

我々は既に日照機会の乏しい施設入居高齢者を対象に、ビタミンD介入試験を行い、日本人の食事摂取基準2010年版における目安量（1日200IU）を大幅に上回る、少なくとも1日800IUを要することを示した。

ビタミンKは、肝臓における血液凝固因子

の活性化に必須のビタミンとして知られているが、近年ビタミン K 不足が、骨折の危険因子であることが注目されている。

我々は既に、大腿骨近位部骨折患者において、血液中ビタミン K 濃度が非常に低いことを報告した。

これらの成果を受けて、本研究では、その成因を中心に検討を行った。

## 2. 研究の目的

## 3. 研究の方法

## 4. 研究成果

本研究成果は、いくつかの部分から成っているため、それぞれについて目的・方法・成果を述べる。

### (1) 肝臓と骨におけるビタミン K 必要量の比較

〔目的〕ビタミン K は、腸管から吸収された後、まず肝臓で利用され、その後骨などにおいて利用されるため、肝臓より骨において、より不足しやすいことが想定されるので、この点を検討した。

〔方法〕施設入所高齢者を対象に、食事調査・血液検査を行ったところ、肝臓におけるビタミン K 不足の指標である PIVKA-II、骨における不足の指標である ucOC の血中濃度を測定した。

〔成果〕食事摂取基準の目安量を大幅に上回る摂取にも関わらず、特に ucOC に関して異常値の頻度が高く、骨は肝臓よりはるかにビタミン K 不足に陥りやすいことが示唆された。

### (2) 大腿骨近位部骨折患者における栄養状態評価指標の検討

〔目的〕大腿骨近位部骨折患者において、受傷前から低栄養状態であり、血清アルブミン濃度が、最も基本的栄養指標とされているが、現行の測定法 (BCG 法) は、炎症の存在時には過大評価となる可能性があり、この点を検討した。

〔方法〕大腿骨近位部骨折受傷直後の患者の栄養評価を行い、BCG 法と、炎症の影響が小さい改良 BCP 法による測定結果を比較した。

〔成果〕BCG 法では有意に高い値が得られ、これら患者は実際にはさらに低栄養であると考えられた。

### (3) 施設入居高齢者におけるビタミン D・K 不足の検討

〔目的〕我々は既に、施設入居高齢者においては、血液中ビタミン D・K 濃度が低いことを報告したが、このような例は全般的低栄養状態でもある。介入試験・コホート研究と異なり、横断調査では、このような点の補正が難しいことから、多変量解析による分析を行った。

〔方法〕各種栄養指標、血液中ビタミン D・K 濃度などのデータを、主成分分析によって解析した。

〔成果〕施設入居高齢者において、ビタミン D・K 不足者の割合は非常に高く、主成分分析の結果、低ビタミン D・K 血症は、全般的低栄養とは独立したものであることが示された。以前の結果ともあわせ、大腿骨近位部骨折患者、施設入所高齢者のいずれにおいても、低ビタミン D・K 血症は単なる低栄養の反映ではないことが示された。

### (4) 日本人の食事摂取基準におけるビタミン D 摂取の目安量決定法の検討

〔目的〕日本人の食事摂取基準 2010 年版において、ビタミン D 摂取の目安量は 220IU/日とされており、血清ビタミン D 濃度の平均値が基準値以上の集団における摂取量に基づいて定められたものである。この方法論の妥当性を検証した。

〔方法〕日本人の食事摂取基準 2010 年版に掲載のデータを統計解析した。

〔成果〕平均が基準値を超えていても、集団の中で基準値未満の対象者の割合は高く、集団のほとんどが充足しているとは言えず、この定め方では、ビタミン不足の意義を十分反映できないことを指摘した。

### (5) 重症心身障害者におけるビタミン K 欠乏の成因

〔目的〕高齢者において、骨におけるビタミン K 作用不足者の頻度は高いが、その原因を探るためのモデルとして、重症心身障害者 (SMID) における調査を行った。

〔方法〕血液中ビタミン K 不足の指標を測定するとともに、摂取量調査、背景因子の調査を行った。

〔成果〕経口摂取不可で、経腸栄養管理が行われ、かつ抗生物質治療を受けている対象者において、ビタミン K 不足者の割合が最も高かった。すなわち腸内細菌によるビタミン K 産生は、ビタミン K 摂取が多い状態ではあまり関与しないが、摂取の少ない状況では、かなりの意義を持ちうることを示された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 9 件) 英文のみ記載

1. Nagae A, Kuwabara A, Tozawa K, Kumode M, Takeuchi Y, Tanaka K. Enteral nutrition and antibiotic use increase the risk for vitamin K deficiency in patients with severe motor and intellectual disabilities. e-SPEN Journal, 18:31-36, 2013

2. Tanaka K, Terao J, Shidoji Y, Tamai H, Imai E, Okano T. Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat-soluble vitamins. J Nutr Sci Vitaminol, 59:S57-S66 2013

3. Kuwabara A, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Chiba T, Inagaki N, Tanaka K. Fat restriction is associated with impaired quality of life (QOL) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Ulcers Vol. 2011, Article ID 594532

4. Kuwabara A, Fujii M, Kawai N, Tozawa K, Kido S, Tanaka K. Bone is more susceptible to vitamin K deficiency than liver in the institutionalized elderly. Asia Pac J Clin Nutr 20:50-5, 2011.

5. Nakano T, Tsugawa N, Kuwabara A, Kamao M, Tanaka K, Okano T. High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. Asia Pac J Clin Nutr. 20:56-61, 2011

6. Nakano T, Kuwabara A, Tanaka K. Overestimated serum albumin levels in patients with hip fracture. Clin Nutr. 30:261, 2011

7. Yamada C, Fujimoto S, Ikeda k, Nomura Y, Matsubara A, Kanno M, Shide K, Tanaka K, Imai E, Fukuwatari T, Shibata K, Inagaki N. Relation of homocysteine and homocysteine-related vitamins to bone mineral density in Japanese patients with type 2 diabetes. J Diabetes Invest, 2:233-239, 2011

8. Kuwabara A, Ogawa-Shimokawa Y, Tanaka K. Body weight divided by squared knee height as an alternative to body mass index. Med Hypotheses 76:336-8, 2011

9. Kuwabara A, Himeno M, Tsugawa N, Kamao M, Fujii M, Kawai N, Fukuda M, Ogawa Y, Kido S, Okano T, Tanaka K. Hypovitaminosis D and K are highly prevalent and independent of overall malnutrition in the institutionalized elderly. Asia Pac J Clin Nutr. 19:49-56, 2010

〔学会発表〕（計 8 件）国際学会のみ記載

1. Kuwabara A, Tanaka K, Yoh K. Predictive value of historical height loss and current height/knee height ratio for prevalent vertebral fracture. American Society for Bone and Mineral Research 34th Annual meeting 2012 年 10 月（アメリカ、ミネアポリス）

2. Kuwabara A, Nagae A, Tsugawa N, Kitagawa

M, Tozawa K, Kohno H, Miura M, Okano T, Kumode M, Tanaka K. The impact of vitamin K therapy on bone metabolic markers in severe motor and intellectual disabilities. American Society for Bone and Mineral Research 33rd Annual Meeting 2011 年 9 月（アメリカ、サンディエゴ）

3. Tanaka K Nutritional aspects of osteoporosis Asia Pacific Congress on Clinical Nutrition 2011 年 6 月（タイ、バンコク）

4. Tanaka K Vitamin D deficiency, a world-wide epidemic Asia Pacific Congress on Clinical Nutrition 2011 年 6 月（タイ、バンコク）

5. Tanaka K Medical nutrition therapy from the socio-economic perspectives Asia Pacific Congress on Clinical Nutrition 2011 年 6 月（タイ、バンコク）

6. Yoh K, Hamaya E, Iikuni N, Takagaki N, Yamamoto T, Taketsuna M, Miyauchi A, Sowa H, Urushihara H, Tanaka K. Evaluation of effect of raloxifene hydrochloride on the quality of life of patients with postmenopausal osteoporosis. American Society for Bone and Mineral Research 33rd Annual Meeting 2011 年 9 月（アメリカ、サンディエゴ）

7. Tanaka S, Moriwaki S, Uenishi K, Koinuma N, Tanaka K, Ikeda Y, Niida S. Effectiveness of urinary gamma-glutamyltransferase as screening for osteoporosis. American Society for Bone and Mineral Research 33rd Annual Meeting 2011 年 9 月（アメリカ、サンディエゴ）

8. Kuwabara A, Nagae A, Tsugawa N, Tozawa K, Kitagawa M, Kohno H, Miura M, Okano T, Kumode M, Tanaka K. Vitamin K deficiency in subjects with severe motor and intellectual disabilities. American Society for Bone and Mineral Research 32nd Annual Meeting 2010 年 10 月（カナダ、トロント）

〔図書〕（計 6 件）

1. 田中清、桑原晶子 ビタミン K ビタミンの新栄養学（柴田克己、福渡努 編集）2012（講談社サイエンティフィック）

2. 田中清、藤井彩乃、桑原晶子 ロコモティブシンドロームにおいて栄養療法の果たすべき役割 ロコモティブシンドロームと栄養（田中清、上西一弘、近藤和夫 編集）2012（建帛社）

3. 田中清 ロコモティブシンドロームの将来展望 ロコモティブシンドロームと栄養 (田中清、上西一弘、近藤和夫 編集) 2012 (建帛社)

4. 田中清 脂溶性ビタミン ポケット食事摂取基準 (国立健康・栄養研究所 監修) 2012 (建帛社)

5. 田中清、桑原晶子 治療の目標と進め方—栄養面での指導の進め方 骨粗鬆症のトータルマネジメント (中村耕三・遠藤直人 編集) p176-184, 2010 (中山書店)

6. 田中清、桑原晶子 ビタミンKの臨床 ビタミン総合事典 (日本ビタミン学会編集) 2010 (朝倉書店)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

田中 清 (Kiyoshi Tanaka)

京都女子大学家政学部食物栄養学科教授

研究者番号：90227132

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし