

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 28 日現在

機関番号：82404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670293

研究課題名(和文) ビタミンK不足症の運動器障害・要介護に及ぼす影響の解明：大規模住民コホート研究

研究課題名(英文) Association of vitamin K deficiency and musculoskeletal disorders: a population-based cohort study

研究代表者

阿久根 徹 (AKUNE, Toru)

国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・病院(併任研究所)・副院長

研究者番号：60282662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：日本の三地域に設立した一般住民コホートにおいて疫学調査を実施し、ビタミンK不足と運動器障害との関連を検討した。問診票により食事ビタミンK摂取量を調査した2453名において、ビタミンK摂取量が150 microgram/d未満であった者の割合は15%であった。また山村部コホートの対象者827名において、単純膝レントゲン画像における変形性膝関節症の指標と食事ビタミンK摂取量との間に有意な負の関連があり、ビタミンK摂取量の不足が変形性膝関節症と関連していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We performed epidemiologic surveys in 2453 participants of Japanese population-based cohorts. Dietary vitamin K intake was assessed by a questionnaire and the percentage of dietary vitamin K intake less than 150 microgram/d was 15%. Association of dietary vitamin K intake with minimum joint space width and osteophyte area on the plain X-ray film of the knee was examined in 827 participants. A multivariate logistic regression analysis revealed that low dietary intake of vitamins K was significantly associated with minimum joint space width and osteophyte area on the knee, indices of knee osteoarthritis.

研究分野：整形外科学

キーワード：医療・福祉

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省の国民生活基礎調査によれば、運動器障害は、高齢者が要介護になる主要原因であり、超高齢社会が進行するわが国において、運動器障害の予防は焦眉の課題である。ビタミン K が骨粗鬆症に及ぼす影響については多くの知見が報告されているが、変形性関節症など他の運動器疾患や運動器障害、要介護との関係は明らかでなく、ビタミン K についての疫学的実態解明は不十分である。

2. 研究の目的

運動器障害予防を目指し設立された住民コホート研究 Research on Osteoarthritis / osteoporosis Against Disability (ROAD)において、対象者の食事ビタミン K 摂取量と、ビタミン K の surrogate marker である血清 ucOC 値を測定し、ビタミン K 不足症の疫学的実態を明らかにし、運動器疾患や運動器障害、要介護との関連について検討する。

3. 研究の方法

研究者らは運動器障害の予防を目的として、東京都板橋区(都市部)、和歌山県日高川町(山村部)、太地町(漁村部)の住民 3,040 人を対象に大規模住民コホート研究である ROAD プロジェクトを開始し、運動器疾患の基本疫学指標の解明、運動器疾患の発生・進行に関わる危険因子の同定をはじめ、運動器障害を予防目的とした長期コホート研究を行っている。

ベースライン調査及び追跡調査では、文書による informed consent を得られた検診参加希望者において、問診票を用いて、既往歴、職業歴、身体活動、生活様式等を調査し、また要介護調査を行った。ビタミン K 食事摂取量については、佐々木らが開発した簡易型自記式食事歴法質問票である BDHQ(brief-type self-administered diet history questionnaire)により評価した。採血し血清を凍結保存した後、ucOC を測定した。腰椎、膝関節の単純 X 線撮影を行い、Kellgren-Lawrence 分類にて変形性腰椎症、変形性膝関節症の重症度分類を行った。独自に開発した計測ソフト(KOACAD)を用いて単純膝 X 線画像における各指標を計測した。上記により得られたデータを整理して、臨床統合データベースを構築し、ビタミン K と運動器疾患、運動器障害、要介護との関連を検討した。

4. 研究成果

ベースライン調査で BDHQ による食事栄養素摂取量の調査を行った対象者は、2453 名(男性 881 名、女性 1572 名)で、平均年齢は、男性 69.9 歳、女性 68.6 歳であった。

食事ビタミン K 摂取量の平均値は、男性 382 microgram/d、女性 332 microgram/d であった。日本人の食事摂取基準(2015 年版)によりビタミン K 摂取量 <150 microgram/d をビ

タミン K 不足と定義すると、ビタミン K 不足は、男性 15.2%、女性 15.1%であった。

単純 X 線像で Kellgren-Lawrence 分類グレード 2 以上を変形性膝関節症、変形性腰椎症と定義した場合、変形性膝関節症の割合は、男性 41.9%、女性 60.6%であり、変形性腰椎症の割合は、男性 79.8%、女性 62.2%であった。また膝痛を有する者の割合は、男性 21.8%、女性 34.2%であり、腰痛を有する者の割合は、男性 24.4%、女性 28.0%であった。

ビタミン K 摂取量を目的変数とし、年齢、性、体格指数、地域を調整済のロジスティック回帰分析により解析した結果、変形性膝関節症、変形性腰椎症、膝痛、腰痛はいずれもビタミン K 摂取量と有意な関連は見られなかった。また同様にビタミン K 不足を目的変数とするロジスティック回帰分析の結果でも、変形性膝関節症、変形性腰椎症、膝痛、腰痛はいずれもビタミン K 不足と有意な関連は見られなかった。

次に、和歌山県の二地域の住民 1548 名(男性 461 名、女性 1087 名)を対象として、血液検体より ucOC を測定した。ucOC の平均値は、男性 3.9 ng/mL、女性 5.9 ng/mL であった。ucOC 値を目的変数とし、年齢、性、体格指数、地域を調整済の重回帰分析により解析した結果、変形性膝関節症、変形性腰椎症、膝痛、腰痛はいずれも ucOC 値と有意な関連は見られなかった。

ベースライン調査時に 65 歳以上で要介護認定を受けていなかった 1648 名に対して平均 4 年間の追跡調査を行った結果、155 名が要介護に移行した。新規要介護認定を目的変数として、年齢、性、地域調整済の Cox 比例ハザード分析により解析した結果、ビタミン K 摂取量は要介護移行と関連はなかった。また上記 1648 名のうち ucOC 値を測定した 948 名の追跡調査では 87 名が要介護に移行した。同様に新規要介護認定を目的変数として、年齢、性、地域調整済の Cox 比例ハザード分析により解析した結果、ucOC 値は要介護移行と関連はなかった。

次に地域コホート単位で食事ビタミン K 摂取量と運動器疾患との関連について検討を行った。和歌山県山村部の住民一般住民集団 827 人(男性 305 人、女性 522 人)において、ビタミン K 不足と変形性関節症のレントゲン計測指標について解析した。平均年齢は男性 69.2 歳、女性 68.9 歳であり、ビタミン K 摂取量の平均値は、男性 224 microgram/d、女性 203 microgram/d であった。単純膝レントゲン画像計測ソフト KOACAD (Osteoarthritis Cartilage 16:1300, 2008)により、最小膝関節裂隙と骨棘面積を計測した。食事ビタミン K 摂取量を目的変数とし、年齢、性、体格指数を調整した重回帰分析により解析したところ、食事ビタミン K 摂取量は最小膝関節裂隙と有意に負の関連があった($p < 0.05$)。また男女別の解析では、女性において食事ビタミン K 摂取量は最小膝関節裂隙および骨棘面積

と有意に負の関連があった($p < 0.01$ および $p < 0.05$)。以上より山村型コホートにおいては、食事ビタミンK摂取量の不足が変形性膝関節症と関連することが明らかとなった (Mod Rheumatol 24:236, 2014)。

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26件)

1. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minamide A, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Metabolic Syndrome Components Are Associated with Intervertebral Disc Degeneration: The Wakayama Spine Study. PLoS One 2016, 11:e0147565. doi: 10.1371/journal.pone.0147565.
2. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nakagawa H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: The association of combination of disc degeneration, end plate signal change, and Schmorl node with low back pain in a large population study: the Wakayama Spine Study. Spine J 15:622-628, 2015. doi: 10.1016/j.spinee.2014.11.012.
3. Iidaka T, Muraki S, Akune T, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Prevalence of radiographic hip osteoarthritis and its association with hip pain in Japanese men and women: the ROAD study. Osteoarthritis Cartilage 24:117-123, 2016. doi: 10.1016/j.joca.2015.07.017.
4. Muraki S, Akune T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study. BMC Musculoskelet Disord 16:305, 2015. doi: 10.1186/s12891-015-0737-5.
5. Muraki S, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Oka H, Yoshimura N: Joint space narrowing, body mass index, and knee pain: the ROAD study. Osteoarthritis Cartilage 23:874-881, 2015. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.011.
6. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Does osteophytosis at the knee predict health-related quality of life decline? A 3-year follow-up of the ROAD study. Clin Rheumatol 34:1589-1597, 2015. doi: 10.1007/s10067-014-2687-y.
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Ogata T, Kawaguchi H, Akune T, Nakamura K: Association between new indices in the locomotive syndrome risk test and decline in mobility: third survey of the ROAD study. J Orthop Sci 20:896-905, 2015. doi: 10.1007/s00776-015-0741-5.
8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Factors affecting changes in the serum levels of 25-hydroxyvitamin D: a 3-year follow-up of the ROAD study. Osteoporos Int 26:2597-2605, 2015. doi: 10.1007/s00198-015-3184-0.
9. Mure K, Yoshimura N, Hashimoto M, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Takeshita T: Urinary 8-iso-prostaglandin F2 as a marker of metabolic risks in the general Japanese population: The ROAD study. Obesity (Silver Spring) 23:1517-1524, 2015. doi: 10.1002/oby.21130.
10. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among musculoskeletal diseases and metabolic syndrome components: A 3-year follow-up of the ROAD study. Mod Rheumatol 25:438-448, 2015. doi: 10.3109/14397595.2014.972607.
11. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T: Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the occurrence of musculoskeletal diseases: a 3-year follow-up to the road study. Osteoporos Int 26:151-161, 2015. doi: 10.1007/s00198-014-2844-9.
12. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: the Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. J Bone Miner Metab 33:186-191, 2015. doi: 10.1007/s00774-014-0573-y.
13. Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y,

- Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab* 33:221-229, 2015. doi: 10.1007/s00774-014-0583-9.
14. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: The prevalence of cervical myelopathy among subjects with narrow cervical spinal canal in a population-based magnetic resonance imaging study: the Wakayama Spine Study. *Spine J* 14:2811-2817, 2014. doi: 10.1016/j.spinee.2014.03.051.
 15. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: the ROAD study. *Mod Rheumatol* 24:966-973, 2014. doi: 10.3109/14397595.2014.883055.
 16. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. *J Orthop Sci* 19:489-496, 2014. doi: 10.1007/s00776-014-0537-z.
 17. Muraki S, Yoshimura N, Akune T, Tanaka S, Takahashi I, Fujiwara S: Prevalence, incidence and progression of lumbar spondylosis by gender and age strata. *Mod Rheumatol* 24:657-661, 2014. doi: 10.3109/14397595.2013.843761.
 18. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Omori G, Sudo A, Nishiwaki Y, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its coexistence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Metab* 32:524-532, 2014. doi: 10.1007/s00774-013-0522-1.
 19. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. *Osteoporos Int* 25:1081-1088, 2014. doi: 10.1007/s00198-013-2550-z.
 20. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Geriatr Gerontol Int* 14:695-701, 2014. doi: 10.1111/ggi.12155.
 21. Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. *Mod Rheumatol* 24:236-242, 2014. doi: 10.3109/14397595.2013.854055.
 22. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M: Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 22:104-110, 2014. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.019.
 23. Yoshimura N, Nagata K, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Enyo Y, Kagotani R, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K, Akune T: Prevalence and progression of radiographic ossification of the posterior longitudinal ligament and associated factors in the Japanese population: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoporos Int* 25:1089-1098, 2014. doi: 10.1007/s00198-013-2489-0.
 24. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: the ROAD study. *Osteoporos Int* 24:2775-2787, 2013. doi: 10.1007/s00198-013-2372-z.
 25. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T,

Yoshida M: Associations between radiographic lumbar spinal stenosis and clinical symptoms in the general population: the Wakayama Spine Study. Osteoarthritis Cartilage 21:783-788, 2013. doi: 10.1016/j.joca.2013.02.656.

26. Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. Mod Rheumatol 23:722-728, 2013. doi: 10.1007/s10165-012-0725-7.

〔学会発表〕(計7件)

1. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子: 変形性膝関節症および筋力・運動能力低下は要介護移行リスクを増大させる: The ROAD study. 第25回日本運動器科学会、神戸国際会議場(神戸市)、2013.7.6.
2. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子: ロコモ5に準じた5項目評価法は要介護移行予測ツールとして有用である: The ROAD study. 第25回日本運動器科学会、神戸国際会議場(神戸市)、2013.7.6.
3. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子: サルコペニアの有病率の解明および運動機能・中年期運動習慣との関連 The ROAD study 第15回日本骨粗鬆症学会、大阪国際会議場(大阪市)、2013.10.11-13.
4. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子: 変形性膝関節症および筋力・運動能力低下は要介護のリスクである The ROAD study 第15回日本骨粗鬆症学会、大阪国際会議場(大阪市)、2013.10.11-13.
5. 阿久根徹、村木重之、田中栄、中村耕三、吉村典子: 一般住民集団におけるサルコペニアの有病率の解明および運動機能・運動習慣との関連. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会、名古屋国際会議場(名古屋市)、2014.6.5-7.
6. 阿久根徹、村木重之、田中栄、中村耕三、吉村典子: 一般住民集団における要介護移行率の解明および筋力・運動能力低下との関連. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会、名古屋国際会議場(名古屋市)、2014.6.5-7.
7. 阿久根徹、村木重之、緒方徹、田中栄、中村耕三、吉村典子: ロコモ度テストと要介護予測指標との関連: ROAD スタディ 第3回目疫学調査より. 第52回日本リハビリテーション医学会学術集会、朱鷺メッセ(新潟市)、2015.5.28-30.

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

なし

取得状況(計0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿久根 徹 (AKUNE, Toru)

国立障害者リハビリテーションセンター・病院(併任研究所)・副院長

研究者番号: 60282662

(2) 研究分担者

吉村 典子 (YOSHIMURA, Noriko)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号: 60240355

村木 重之 (MURAKI, Shigeyuki)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号: 40401070

岡 敬之 (OKA, Hiroyuki)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号: 60401064

(3) 連携研究者

なし