

令和元年6月17日現在

機関番号：24403

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16292

研究課題名(和文) ビタミンD栄養状態判別のための簡易質問票の作成と臨床的妥当性の検討

研究課題名(英文) A study on developing a simple questionnaire for the prediction of vitamin D deficiency in Japanese subjects.

研究代表者

桑原 晶子 (Kuwabara, Akiko)

大阪府立大学・総合リハビリテーション学研究科・准教授

研究者番号：00582602

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)：ビタミンD欠乏の指標となるような簡易質問票を作成するため、パイロット研究として長野県および熊本県在住の健康成人103名でビタミンD欠乏に影響する因子を検討したところ、日焼け止め使用が挙げられた。さらに、近畿圏在住のボランティア649名(19-70歳)で調査した結果、性別、年齢、季節、運動頻度、日焼け止め使用および日焼けの履歴、習慣的日照の状況、ビタミンDを多く含む魚類の摂取が挙げられた。これらを含めた質問票を作成したところ、比較的高いビタミンD欠乏判定能を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ビタミンD栄養状態は種々の生活習慣病に関係するが、自立した生活を営む健常人とされる者においても、極めて高い割合でビタミンD不足・欠乏が存在することが明らかにされている。しかし、ビタミンD栄養状態を示す血清25-水酸化ビタミンD濃度の測定は高額であり、健常人でこの濃度を把握するのは現実的に困難である。そこで、採血を行わず簡易的な質問項目にてビタミンD欠乏の判定ができる質問票を開発した点に、本研究の学術的意義がある。また、今回開発した質問票が広く普及し、個々人がビタミンD栄養状態の改善に努めるようになれば、本研究が疾患の一次予防へ貢献することも考えられ、社会的意義をも有するものと思われる。

研究成果の概要(英文)：For developing a simple questionnaire for the prediction of vitamin D deficiency (VDD), we have studied the significant predictors of vitamin D deficiency in healthy 103 subjects living in Kumamoto and Nagano. This pilot study revealed that sunscreen use was an important determinant of vitamin D status. Next, the survey was conducted in 649 healthy volunteer subjects aged 19-70 years. In the prediction model for VDD by backward logistic regression analysis, the following parameters were identified as the significant predictors; age (< 40 y), sex (female), the season of blood draw (fall and winter), exercise habit (never), suntan × sunscreen use (without suntan × with sunscreen use), sun exposure in the last 3 months(never), intake of fish containing high vitamin D (< 2 per week). A questionnaire including these variables well predicts VDD.

研究分野：臨床栄養、ビタミン学

キーワード：ビタミンD欠乏 簡易質問票 日焼け止め 日照頻度 魚類摂取

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ビタミン D の基本的なはたらきとして、カルシウム代謝や骨リモデリング作用が周知されているが、近年では、ビタミン D 栄養状態が運動器疾患のみならず、ガン、高血圧症、糖尿病、また感染症等に関係することが、疫学研究レベルで示唆されている (Norman AW, et al. Exp Biol Med 2010)。一方で、ビタミン D 栄養状態は、一般健常人でも不足・欠乏状態にあることが世界的に報告されており、わが国においても例外ではない (Nakamura K, et al, Bone 2015)。一般人においてもビタミン D 栄養状態の維持・改善に努めることが必要である。そのためには、まず、現状のビタミン D 栄養状態の把握が必須となるが、ビタミン D 栄養状態の指標である血清 25-水酸化ビタミン D [25(OH)D] 濃度の測定は高額であるため、臨床現場でコンスタントに用いることは现阶段では困難である。海外においては、簡易的にビタミン D 栄養状態を評価するツールの開発などが行われている。具体的には、アメリカ・カナダから、ビタミン D 欠乏・不足状態を簡易的に評価する質問票が、最近報告されている (Bolek-Berquist J, et al, Public Health Nutr 2009) (Nabak AC, et al. Public Health Nutr 2014) (Sohl E, et al, Am J Clin Nutr 2014)。これら質問票には、人種 (肌の色) や日焼けマシンの利用頻度、またビタミン D を多く含む食品 (ビタミン D 強化牛乳の摂取) 等が含まれている。しかし、ビタミン D 栄養状態は食事だけでなく、緯度や季節、日照状況、皮膚の色などの皮膚でのビタミン D 産生に関わる因子の影響を大きく受ける。日本人は単一民族であり、欧米に比べ日焼けを積極的に行う風習もなく、また、ビタミン D の摂取源も魚類が主で欧米とは異なることもあり、この質問票をそのまま日本人に対して用いることは難しい。以上の点から、日本人独自のビタミン D 栄養状態把握のための質問票の作成が必要であることが考えられた。

一方、日本においては、このような質問票は作成されていない。しかし、血清 25(OH)D 濃度に関する因子についてはいくつかの報告がある。1683 人の地域在住者を対象に、血清 25(OH)D 濃度測定によるビタミン D 栄養状態の評価を行ったところ、ビタミン D 不足者 (10 ~ 30 ng/mL 未満に該当) が 81.3%、ビタミン D 欠乏者 (10 ng/mL 未満に該当) が 1.2% であり、ビタミン D 欠乏に関する因子として、女性、血清 25(OH)D 濃度の測定の月 (日照の影響)、現在の喫煙状況、屋外での歩行習慣の欠如、習慣的なビタミン D 摂取量の不足が挙げられている (Yoshimura N, et al. Osteoporos Int 2013)。

2. 研究の目的

1. の研究開始当初の背景に示したように、疾患予防の観点から、未病の一般健常人で早期にビタミン D 栄養状態を把握する意義は大きい。我々は以前に、ビタミン D 栄養状態が一般栄養状態とは独立していることを明らかにしており (Kuwabara A, et al. Asia Pac J Clin Nutr 2010)、地域在住者でもビタミン D 欠乏が高い頻度で見られることも報告されている。したがって、ビタミン D 欠乏を回避するための、ポピュレーションアプローチを行うことが必要であると思われる。ポピュレーションアプローチにおいて求められるのは、セルフコントロールであり、まずは自身のビタミン D 栄養状態を認識させる必要がある。その点にはたらきかけるため、本研究では地域在住の比較的健康なボランティアを対象に、ビタミン D 欠乏に関連する因子を検討し、この因子を用いて簡単な質問からビタミン D 欠乏を把握できるような簡易質問票の作成および妥当性の検討を行うこととした。

3. 研究の方法

【対象】

- (1) 長野県または熊本県在住の健常成人 103 名 (平均年齢 44.2 ± 11.4 歳、M/F: 32/71)
- (2) 日照の機会の乏しい女子学生 16 名 (調査延べ人数 32 名)
- (3) 近畿圏在住のボランティア 649 名 (平均年齢 43.6 ± 12.6 歳、M/F: 275/374)

【方法】

血清 25 水酸化ビタミン D 濃度 (25OHD) の測定: (1) ~ (3) において、LC-APCI-MS/MS 法にて、血清 25OHD 濃度を測定した。なお採血時期は、(1) は 8 ~ 12 月、(2) は 5、6 月、(3) は 4 ~ 6 月を除く 1 年間であった。

食事調査

簡易的自記式食事歴法質問票 (BDHQ): (1)(2) 共に、ビタミン D 摂取量を含むエネルギーおよび各種栄養素摂取量を調査した。

食の多様性スコア: FDSK-11 (Kimura Y, et al. J Am Geriatric Soc, 2009): (3) において、11 食品の習慣的な摂取頻度から食の多様性を調査した。

カルシウム自己チェック表 (Ishii M, et al, Osteoporos Jpn, 2005): (3) において、カルシウムを多く含む食品の摂取頻度調査から、カルシウム摂取量を調査した。

ビタミン D 栄養状態に関連するアンケート: (1) ~ (3) の研究において、VIDSUN questionnaire (Nabak AC, et al. Public Health Nutr. 2014) を参考にした日照や日焼け止めの使用状況に関するアンケートを行った。

統計解析: (1)(3) の研究での解析: ビタミン D 欠乏 (血清 25(OH)D 濃度 < 20 ng/mL) 有無別の

背景因子の比較には、Student の t 検定または、Mann-Whitney の U 検定を行った。人数割合の比較には²検定を用いた。ビタミン D 欠乏に対する寄与因子の検討は、単変量または多変量のロジスティック回帰分析(変数減少法)を行った。また、(3)の研究では、ロジスティック回帰分析にて有意な寄与を示した項目の係数を整数に変換し、質問票を作成した。作成した質問票のビタミン D 欠乏判定能は、ROC 解析によって検討し、Youden Index 法にてカットオフ値を算出した。

(2)の研究での解析:3日間の秤量法(DR)による食事記録と、BDHQによるビタミンD摂取量との比較は、対応のあるt検定またはWilcoxon付符号順位検定による比較、ならびに量的なランク能力を示すPearsonの相関係数と順位を考慮するSpearmanの相関係数による相関性の検討を行った。対象者のビタミンDの主な摂取源の検討は、DRの魚、卵、きのこ別の食品重量とビタミンD摂取量との相関性ならびにBDHQにおけるビタミンDを多く含む食品群の摂取量とビタミンD摂取量との相関性についてPearsonの相関係数にて検定、さらにビタミンD摂取量に強く寄与を示す食品群と特定するために強制投入法による重回帰分析をおこなった。DRおよびBDHQで算出されたビタミンD摂取量と血清25-水酸化ビタミンD[血清25(OH)D]濃度との関係は、Pearsonの相関係数による検討を行った。BDHQで算出されたビタミンD摂取量に対する寄与因子の検討については、年齢、性別、体格指標等にて調整をした、強制投入法による重回帰分析を行った。

4. 研究成果

(1) 健常成人を対象としたビタミンD欠乏判定のための質問票作成のためのパイロット研究

病院および介護施設に勤務する103名の健常成人で調査を行ったところ、血清25(OH)D濃度の中央値は、23.8 ng/mL、ビタミンD欠乏者の割合は31.1%とこれまでの日本人を対象とした報告に比して、ビタミンD充足状態にある者が多く、欠乏者の割合は低かった。ビタミンD欠乏群は非欠乏群に比して、熊本県の在住者の割合が有意に高く、外出時に日焼け止めを「まれに」～「たいてい」の頻度で使用する者の割合が高い傾向、手足に日焼け止めを使用する者の割合が有意に高かった。一方、ビタミンD摂取量に両群間で有意差は見られなかったが、ビタミンD目安量5.5μg/日を超えている人数はビタミンD欠乏群で26名(76.5%)、非欠乏群で64名(92.8%)であり、ビタミンD非欠乏群でその割合が有意に高かった。ビタミンD欠乏に対する単変量解析において、地域(OR 22.2, 95% CI 7.73- 65.2, p<0.001)、手足に日焼け止めを使用することが(OR 2.89, 95% CI 1.20-6.94 p=0.02)、ビタミンD欠乏に至りやすい有意な因子となった。さらに、年齢、性別で調整した場合でも、居住地域がビタミンD欠乏の有意な正の寄与因子であったが、表1に示すように、欠乏リスクの高い地域(熊本)では日焼け止めの使用者の割合が高く、日本人におけるビタミンD欠乏把握のための簡易質問票には、日焼け止めの使用状況を把握する項目を含むことが必須であることが示唆された。

表1. 地域別対象者の基本データと質問票のビタミンDに関する項目の結果

	熊本(n=40)	長野(n=63)	p値
性別 (男性/女性)	16/24 (40.0/60.0%)	16/47 (25.4/74.6%)	0.132
年齢	41.5(35.0,52.5)	45.0(37.5,55.0)	0.112*
BMI (kg/m ²)	22.1 (20.2, 25.1)	22.9(20.1, 25.0)	0.631*
現在の喫煙状況 (吸う/やめた/なし)	13/6/21 (32.5/15/52.5%)	13/11/38 (21/17.7/61.3%)	0.427
この12か月間で日焼けをしたことはありましたか? (あり)	25 (62.5%)	36 (58.1%)	0.656
この3か月間に、軽装で日光を浴びたことはどれくらいありますか? (いつも/ときどき/全くない)	8/31/1 (20/77.5/2.5%)	19/36/8 (30.2/57.1/12.7%)	0.066
外出時にどれくらい日焼け止めを使いますか? 3群別での比較 (いつも～たいてい/ときどき～まれに/全くない)	7/16/17 (17.5/40/42.5%)	17/11/35 (27/17.5/55.5%)	0.039
マルチビタミン剤を使っていますか? (あり)	1 (2.5%)	17 (27.0%)	0.001
ビタミンDサプリメントを使っていますか? (あり)	1 (2.5%)	2 (3.2%)	0.843
手足に日焼け止めを塗りますか? (あり)	17 (42.5%)	15 (23.8%)	0.052
この1週間に1日平均どれくらい日光を浴びましたか (30分以上/15-30分/5-15分/5分未満)	18/10/10/2 (45/25/25/5%)	25/19/13/6 (39.7/30.2/20.6/9.5%)	0.741
ビタミンD(μg/日)	10.2 (7.3, 15.2)	12.9 (7.9, 17.6)	0.166*
骨ごと食べる魚(g/日)	4.6 (0.0, 5.8)	4.1 (0.0, 8.9)	0.994*
干物(g/日)	12.2 (6.2, 25.7)	12.6 (9.1, 25.7)	0.616*
脂ののった魚(g/日)	11.8 (6.1, 15.2)	13.1 (7.1, 18.2)	0.151*
脂が少ない魚(g/日)	11.8 (6.2, 15.0)	14.5 (11.8, 29.6)	0.013*

中央値(Q1, Q3)

*検定, a: Mann-Whitney の U 検定

(2) 簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)にて算出されたビタミンD摂取量の妥当性の検討

簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)は信頼度が高く、疫学研究でも頻繁に用いられている質問票であるものの、ビタミンD摂取量の妥当性については明記されていない。これまでに当研究室で行っていた調査においても、BDHQで算出されたビタミンD摂取量が過大評価の可能性があったため、食事記録法とBDHQによるビタミンD摂取量を比較し、生体指標との関係も含めて妥当性を検討した。日照の機会が少ない女子学生のべ人数32名を対象に、5、6月時に簡易型

自記式食事歴法質問票(BDHQ)および非連続3日間の秤量法による食事記録(DR)を行い、BDHQによるビタミンD摂取量の妥当性の検討を行った。その結果、BDHQおよびDRによるエネルギー調整後のビタミンD(VD)摂取量中央値は、11.5μg/日および6.6μg/日とBDHQで有意に高く、両者のVD摂取量はr=0.6程度の有意な正相関を示した。次に、BDHQおよびDRのVD摂取量に寄与する食品群を重回帰分析にて検討したところ、DRでは魚類、BDHQでは干物、脂の少ない魚が有意な正の寄与因子であった。さらに、BDHQおよびDRのVD摂取量と血清25-水酸化ビタミンD(25(OH)D)濃度との相関性では、BDHQでのみ有意な正相関を示した(図1)。以上より、BDHQはDRに比べ過大評価となるため絶対値の妥当性は低い可能性はあるが、日照の機会が少ない集団においては、血清25(OH)D値とも相関するため、VD摂取量の相対的評価に有用であることが考えられた。

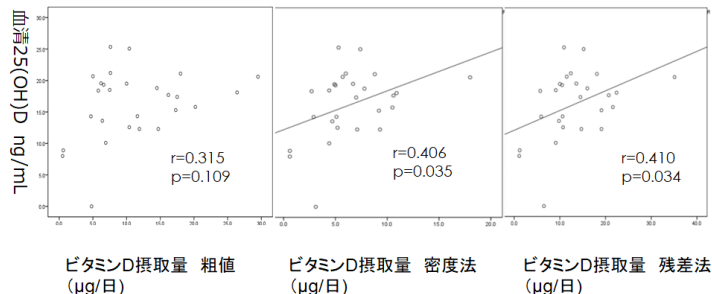


図1. BDHQと血清25(OH)Dとの関係

(3) 日本人のためのビタミンD欠乏判定簡易質問票(VDDQ-J)の開発

2017年8月~2018年8月に近畿圏在住のボランティア785名に対し、血清25(OH)D濃度の測定および日照状況や魚摂取頻度を含むアンケートを採取した。ビタミンD栄養状態に関連する疾患有病者、ビタミンDサプリメント服用者、データ欠損のある者を除外した649名を解析に用い、これら対象者を無作為に質問票作成用群(n=434)、妥当性検証用群(n=215)に分けて検討した。対象者全体におけるビタミンD欠乏者(25(OH)D<20 ng/mL)の割合は54.1%とこれまでの日本人を対象とした報告とほぼ同様であった。作成用群にて、ビタミンD欠乏有無に対する多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢(40歳未満)、性別(女性)、採血の季節(秋または冬)、運動習慣(全くしない)、この12ヶ月間の日焼けの経験有無と日焼け止め使用有無の合成変数(日焼け無しかつ日焼け止め使用有り)、この3ヶ月間の日照頻度(全くない)、ビタミンDを多く含む魚の摂取頻度(週2回未満)が有意な寄与項目となった。この有意寄与項目の係数を用いたスコアリングを行ったところ、54点満点となった(図2)。曲線下面積によるビタミンD欠乏判定能は、作成群および検証用群で0.78(95%CI 0.74-0.82)および0.75(95%CI 0.69-0.82)と比較的高値であった。次に、検証用群にて、質問票スコア五分位別によるビタミンD欠乏の予測確率と、実際のビタミンD欠乏者割合を比較したところ、両者に乖離はなく、質問票の妥当性が確認できた。さらに、ビタミンD欠乏のカットオフ値を検討したところ31点となり、その時の感度・特異度は61%・79%、陽性・陰性的中率は81%・57%であった。

VDDQ-J 記入日 20 年 月 日	ID ()	点数
(ビタミンD欠乏判定の質問票)		
1) あなたの年齢は?	該当する選択肢の点数に○を付けてください。	
	1. 50歳以上	0
	2. 40歳以上50歳未満	0
	3. 40歳未満	5
2) あなたの性別は?	1. 男性	0
	2. 女性	8
3) この季節は?	1. 春(4月~6月)	4
	2. 夏(7月~9月)	0
	3. 秋(10月~12月)	4
	4. 冬(1月~3月)	7
4) 運動(スポーツ)をどれくらいしますか	1. 全くしない	7
	2. 月1~2回	5
	3. 週1回	0
	4. 週2回以上	0
5) この12ヶ月間の日焼け有無と日焼け止め使用有無について (日焼け無し、または「日焼け止めをいつも(毎日)~たいてい(5.6日/週)使用」の選択で判断します)	1. 「日焼け有り」で「日焼け止め使用無し」	0
	2. 「日焼け有り」で「日焼け止め使用有り」	2
	3. 「日焼け無し」で「日焼け止め使用無し」	2
	4. 「日焼け無し」で「日焼け止め使用有り」	9
6) この3ヶ月間に、軽装で日光を浴びたことはどれくらいありますか? (日焼けとは、肌が黒くなることをさします。軽装とは、腕や足などが出るような服装を指します。)	1. いつも(毎日)	0
	2. たいてい(5.6日/週)	0
	3. ときどき(3.4日/週)	0
	4. まれに(1.2日/週)	6
	5. 全くない(1日未満/週)	9
7) 以下の魚の普段の摂取頻度についてお答えください。	左の魚類の摂取頻度	
さけ (目安:1切れ100g 32.0μg)	1. 週に2回以上	0
いわし (目安:中1尾50g 16.0μg)		
さんま (目安:1尾100g 14.9μg)		
かれい (目安:1切れ100g 13.0μg)	2. 週に2回未満	9
ウナギ (目安:1串100g 19.0μg)		
ニシン (目安:1切れ100g 22.0μg)		
いさぎ (目安:1尾100g 15.0μg)		
かわはぎ(目安:一尾50g 21.6μg)		
例えは、「さけ」を週に2回、「いわし」を週に1回食べる場合には、週3回の摂取となり、「週に2回以上」の0点に○が付きます。		
参考) ビタミンDを含む複合ビタミン剤やサプリメントを飲んでいますか?	はい	-
	いいえ	-
合計点(質問項目1~7の点数を足した値)		
31点以上でビタミンD欠乏の可能性が高いです		点
参考)でビタミンDのサプリメントを飲んでいるが「はい」の場合には、ビタミンD欠乏の可能性は低くなります。		

図2. VDDQ-J 質問票(日本語版)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Kuwabara A, Tsugawa N, Mizuno K, Ogasawara H, Watanabe Y, Tanaka K. A simple questionnaire for the prediction of vitamin D deficiency in Japanese adults (Vitamin D Deficiency questionnaire for Japanese: VDDQ-J). J Bone Miner Metab, 査読あり, 2019 Feb 5 [Epub ahead of print]

DOI: 10.1007/s00774-018-0984-2.

桑原晶子, 津川尚子, 岡田真平, 小切間美保, 及川(多田)佐枝子, 中野哲雄, 奥泉宏康, 田中清. 日本人のための「ビタミンD欠乏チェック質問票」作成のためのパイロット研究. ビタミン, 査読あり, vol.92, No.7, 2018, pp. 303-312

DOI: なし

Ohta J, Seki M, Ao M, Okajima R, Kuwabara A, Takaoka H, Aoyama K, Tanaka K. Comparison of lower leg muscle strength and grip strength for diagnosing slower gait speed in the elderly. Osteoporosis and Sarcopenia, 査読あり, vol. 3. No.3, 2017, pp.128-131

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2017.07.001>

Kuwabara A, Tsugawa N, Kondo H, Ao M, Fujiwara H, Hosokawa H, Matsumoto S, Tanaka K, Nakano T. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 level and skeletal muscle mass and lower limb muscle strength in Japanese middle-aged subjects. Osteoporosis and Sarcopenia, 査読あり, vol.3, No.1, 2017, pp.53-58

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2017.02.002>

〔学会発表〕(計 8 件)

桑原晶子, 津川尚子, 田中清. 簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) にて算出されたビタミンD摂取量の妥当性の検討, 日本ビタミン学会第70回大会, 2018

桑原晶子, 津川尚子, 田中清, 水野敬, 渡辺恭良. 日本人を対象とした「ビタミンD欠乏判別の簡易質問票」作成のための基礎的検討, 第4回 Neo Vitamin D Workshop プログラム, 2018

桑原晶子, 小切間美保, 及川(多田)佐枝子, 田中清. 「ビタミンD欠乏チェック質問票」作成のための基礎的検討, 第65回日本栄養改善学会学術総会, 2018

桑原晶子, 津川尚子, 田中清. ビタミンD栄養状態とQOLとの関係(サルコペニア対象者における検討), 第19回日本骨粗鬆症学会, 2017

桑原晶子, 津川尚子, 小笠原帆南, 松本志保, 田中清. ビタミンD栄養状態判別のための簡易質問票の作成の試み. 日本ビタミン学会第69回大会, 2017

桑原晶子. 脂溶性ビタミンの臨床的意義およびその必要量の検討. 第71回 日本栄養・食糧学会大会(受賞講演), 2017

桑原晶子, 津川尚子, 近藤浩, 青未空, 田中清, 中野哲雄. 成人における血清 25 水酸化ビタミンD濃度と骨格筋量および下肢筋力との関係, 第18回日本骨粗鬆症学会, 2016

Kuwabara A, Tsugawa N, Ao M, Takaoka H, Aoyama K, Nakano T, Tanaka K. Relationship of vitamin D with skeletal muscle volume, muscle strength, and physical performance, American Society for Bone and Mineral Research 38th Annual Meeting, 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。