

令和元年6月14日現在

機関番号：34509

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00881

研究課題名(和文) ビタミンB12不足の臨床栄養学的意義に関する研究

研究課題名(英文) Studies on the clinical significance of vitamin B12 insufficiency

研究代表者

田中 清 (Tanaka, Kiyoshi)

神戸学院大学・栄養学部・教授

研究者番号：90227132

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：脂溶性ビタミンと比べて、水溶性ビタミン不足に関する報告が乏しいことから、本研究を行った。対象高齢者の過半数で高Hcy血症を認め、B12・葉酸が有意に関連し、高齢者における高Hcy血症と筋力低下との関連が考えられた。クローン病患者では、日本人の食事摂取規準の推奨量を上回る摂取にも関わらず、血液中ビタミンB12濃度は著明に低く、吸収障害が疑われた。胃切除後患者において、血中ビタミンB12濃度は、術前より低く、術後はさらに低下し、胃切除後ビタミンB12欠乏は起こっており、胃切除後患者に対しては、一層の留意が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ビタミン欠乏より軽度の不足であっても、種々の疾患リスクが増加するが、水溶性ビタミンに関する臨床研究は、わが国においてきわめて乏しい。本研究において、ビタミンB12不足は高齢者の筋力低下と関連することを明らかにし、クローン病モデルにおいて、吸収障害がビタミンB12不足の重要な原因となることを示した。さらに胃切除患者において、従来考えられているより、はるかに早期から、ビタミンB12不足が起こることを明らかにした。すなわちビタミンB12不足は、慢性疾患のリスクと関係し、不足者の割合は高い。このようなビタミンB12不足の臨床的意義を明らかにすることは、高齢化社会において、大きな社会的意義を持ち得る。

研究成果の概要(英文)：We have undertaken these studies, since clinical studies on water-soluble vitamins have been limited. In the elderly, muscle strength was associated with hyperhomocysteinemia. In patients with Crohn's disease, serum vitamin B12 level was decreased despite intake higher than recommended daily allowance, suggesting impaired absorption. In patients scheduled for or after gastrectomy, serum vitamin B12 level was decreased, suggesting that vitamin B12 deficiency occurs much earlier than previously considered.

研究分野：臨床栄養学、公衆衛生学

キーワード：ビタミンB12 ビタミン不足

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

1. 研究開始当初の背景

ビタミン欠乏(deficiency)により、ビタミン B1 欠乏による脚気や、ビタミン D 欠乏によるクル病・骨軟化症など、特徴的な欠乏症が起こる。これらはわが国ではおおむね克服されたものとして、健康増進におけるビタミンの重要性が軽視されがちである。一方欠乏より軽度の不足(insufficiency)の場合、このような欠乏症は起こさないが、種々の疾患リスクが増大する。

ビタミン不足に関する研究が最も進んでいるのはビタミン D であり、ビタミン D 不足の場合、クル病・骨軟化症は起こらないが、二次性副甲状腺機能亢進症の結果、骨吸収が亢進する。また近年ビタミン D 不足は筋力低下をきたし、転倒リスクであるが知られている。骨粗鬆症性骨折のうち、非椎体骨折のほとんどは転倒によって起こるので、ビタミン不足は、骨・筋肉の両面から、骨折リスクを増大させる。

しかし水溶性ビタミンに関しては、わが国における臨床研究に乏しく、水溶性ビタミン不足という観点からの研究がほとんど見られない状況であったため、本研究を計画した。なお手始めにビタミン B12 を選んだのは、ビタミン B12・葉酸・ビタミン B6 の欠乏・不足により、高ホモシステイン(Hcy)血症が起こり、高 Hcy 血症は動脈硬化や骨折のリスクであることが報告されているためである。

2. 研究の目的

ビタミン B12 不足が運動器系に及ぼす影響

吸収障害等により、高齢者では B12・葉酸が不足しやすい。近年高 Hcy 血症と筋力低下の関係が報告されているが、わが国での報告は乏しいので、この点を調査した。

過半数で高 Hcy 血症を認め、B12・葉酸が有意に関連し、下肢筋力に対し年齢・高 Hcy 血症は有意に寄与した。高齢者における高 Hcy 血症と筋力低下との関連が考えられた。

ビタミン B12 吸収障害 (クローン病)

ビタミン B12 は回腸末端の特異的吸収部位から吸収されるが、この場所はクローン病の最も好発する部位であり、クローン病患者において、ビタミン B12 の吸収障害が疑われることから、調査を企画した。

ビタミン B12 吸収障害 (胃切除後)

ビタミン B12 は、胃酸により食品から遊離し、胃から分泌された内因子と結合して、吸収される。このため胃切除後には必ず、ビタミン B12 吸収障害が起こるが、肝臓に大量の蓄えがあるため、実際にビタミン B12 欠乏性貧血が起こるのは、手術の数年後とされている。しかしわが国において胃切除手術を受けるのは、その大半が胃がんにより、胃がんのほとんどは、ヘリコバクター・ピロリ感染による萎縮性胃炎をベースに発症する。したがって、手術のかなり前からビタミン B12 吸収障害は始まっていて、肝臓の貯蔵が相当減少しており、手術後早期から、ビタミン B12 欠乏症が起こるのではないかと仮説を立てた。

3. 研究の方法

ビタミン B12 不足が運動器系に及ぼす影響

施設入居高齢女性 67 名に、血中 B12・葉酸・Hcy 濃度、下肢筋力・歩行速度を測定した。

ビタミン B12 吸収障害 (クローン病)

京都大学医学部附属病院外来通院中のクローン病患者を対象に、食事調査、血液中ビタミン B12・葉酸・Hcy を測定した。

ビタミン B12 吸収障害 (胃切除後)

胃がんにて、胃切除手術を受ける予定の患者、胃切除手術を受けて 5 年以内の患者を対象に、血液中 B12 濃度及び、鉄関連指標 (血清鉄・鉄結合能・フェリチン) を測定した。

4. 研究成果

ビタミン B12 不足が運動器系に及ぼす影響

過半数で高 Hcy 血症を認め、B12・葉酸が有意に関連し、下肢筋力に対し年齢・高 Hcy 血症は有意に寄与した。高齢者における高 Hcy 血症と筋力低下との関連が考えられた。

ビタミン B12 吸収障害 (クローン病)

対象者は日本人の食事摂取規準の推奨量を上回る摂取にも関わらず、血液中ビタミン B12 濃度は著明に低く、吸収障害が疑われた。

ビタミン B12 吸収障害 (胃切除後)

血中ビタミン B12 濃度は、術前より低く、術後はさらに低下していた。貧血の鑑別診断には、平均赤血球容積(MCV)が有用とされており、鉄欠乏では MCV 低値、ビタミン B12・葉酸欠乏では MCV 高値となる。しかし今回の対象者において、MCV は基準値範囲内であった。鉄の

吸収には胃酸が必要であり、胃切除後には鉄の吸収も障害されることから、今回の対象者においては、ビタミン B12・鉄両方の欠乏が合併し、MCV 変化が打ち消されてしまったものと考えられた。従来の定説よりはるかに前から、胃切除後ビタミン B12 欠乏は起こっており、胃切除後患者に対しては、一層の留意が必要である。

5 . 主な発表論文等

Nakano T, Kuwabara A, Mizuta H, Tanaka K. Contribution of hypoalbuminemia and decreased renal function to the increased mortality after newly diagnosed vertebral fracture in Japanese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr.* 25:472-7, 2016

Ao M, Tsuji H, Shide K, Kosaka Y, Noda A, Inagaki N, Nakase H, Tanaka K. High prevalence of vitamin B12 insufficiency in patients with Crohn 's disease. *Asia Pac J Clin Nutr* 26:1076-1081, 2017

Kuwabara A, Tsugawa N, Kondo H, Ao M, Fujiwara H, HosokawaH, 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.* 3: 53-58, 2017

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* 3:128-131, 2017

Hagino H, Soen S, Sugimoto T, EndoN, Okazaki R, Tanaka K, Nakamura T. Changes in quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis receiving weekly bisphosphonate treatment: 2-year multicenter study in Japan. *J Bone Miner Metab.* March 9, 2018 [Epub ahead of print]

Ao M, Inuiya N, Ohta J, Kurose S, Takaoka H, Abe Y, Niki N, Inoue S, Tanaka S, Miyawaki T, Tanaka K. Relationship between homocysteine, folate, vitamin B12 and physical performance in the institutionalized elderly. *J Nutr Sci Vitaminol* 65:1-7, 2019

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.* 2019 Feb 5 [Epub ahead of print]

Hagino H, Soen S, Sugimoto T, Endo N, Okazaki R, Tanaka K, Nakamura T. Changes in quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis receiving weekly bisphosphonate treatment: a 2-year multicenter study in Japan *37:273-281*, 2019

Ao M, Yamamoto K, Ohta J, Abe Y, Niki N, Inoue S, Tanaka S, Kuwabara A, Miyawaki T, Tanaka K. Possible involvement of thiamine insufficiency in heart failure in the institutionalized elderly. *J Clin Biochem Nutr*, in press

〔雑誌論文〕(計 9 件)

〔学会発表〕(計 10 件)

〔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。