

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：34305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350157

研究課題名(和文) 骨粗鬆症性骨折・再骨折の予防における脂溶性ビタミンの意義に関する研究

研究課題名(英文) Studies on the possible roles of fat soluble vitamins in the prevention of osteoporotic fracture and re-fracture.

研究代表者

田中 清 (Tanaka, Kiyoshi)

京都女子大学・家政学部・教授

研究者番号：90227132

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：椎体骨折は骨粗鬆症性骨折として最も患者数が多いが、その多くが見逃されている。その簡易スクリーニング法として、身長低下・現在身長/膝高の有用性を示した。骨の健康維持に必須のビタミンDは、食品由来以外に日照により皮膚で生成するが、完全遮光を行う色素性乾皮症(XP)患者の調査から、皮膚での産生意義がきわめて大きいことを示した。新規椎体骨折患者のコホート調査より、低栄養・腎機能低下が、死亡率を上げる要因であることを報告した。また高齢者の歩行速度・日常生活動作の評価に下肢筋力測定が有用であり、ビタミンD栄養状態はその重要な規定因子であることを見いだした。

研究成果の概要(英文)：Vertebral fracture (Vfx), most prevalent of all osteoporotic fracture, is too often overlooked. We have shown that height loss and current height/knee ratio can be useful screening tools for Vfx screening. We have demonstrated that vitamin D production in the skin plays an essential role by studying the vitamin D status in patients with xeroderma pigmentosum who are in need of complete photoprotection. In a cohort of patients with newly diagnosed Vfx, we have observed that decreased serum albumin concentration and eGFR, hence malnutrition and impaired renal function are significant predictors for mortality. We have also found that measurement of lower leg muscle strength is quite useful for predicting the gait speed and daily physical performance, for which vitamin D status has greatly contributed.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：骨粗鬆症 骨折 ビタミンD ビタミンK

## 1. 研究開始当初の背景

### 【背景】

骨粗鬆症に伴う骨折として、大腿骨近位部骨折は、受傷後死亡率が高いだけでなく、日常生活動作(ADL)を低下させ、要介護の重要な原因疾患となる。また椎体骨折は患者数が非常に多く、従来軽視されがちであったが、生活の質(QOL)・ADL低下、種々の疾患罹患率増加、さらに死亡率増加を起こすことも分かってきた。

さらに骨粗鬆症性骨折においては、再骨折予防が極めて重要であることが、世界的に注目されるようになった。骨粗鬆症性骨折をいったん起こすと、次の骨折リスクが何倍にも高くなる。椎体骨折は軽視されがちな骨折だが、いったん起こすと椎体骨折だけではなく、大腿骨近位部骨折のような、より重大な骨折のリスクをも、何倍にも高める。大腿骨近位部骨折は重大な骨折であるが、骨折後反対側骨折を起こす患者すら少なくないことが報告されている。

すなわち骨粗鬆症性骨折は、骨折が起こってから治療するのではなく、予防すべき疾患であり、さらにいったん骨折を起こした患者に対しては、再骨折を防止するため、一層の注意が必要であるが、骨粗鬆症性骨折・再骨折におけるビタミン・栄養の意義については、従来我が国において報告が乏しい。

ビタミンの臨床的意義として、ビタミンの欠乏(deficiency)により、脚気(ビタミンB1)・壊血病(ビタミンC)などの古典的欠乏症が起こるが、近年それより軽度の不足(insufficiency)であっても、各種疾患のリスクを増大させ、健康障害の原因となることが明らかとなってきた。例えばビタミンB12や葉酸不足により血液中ホモステイン濃度が上昇し、これは動脈硬化だけではなく、骨折の危険因子でもある。

ビタミンDは骨に必須のビタミンであり、その欠乏により、クル病・骨軟化症が起こるが、ビタミンD不足により、負のカルシウムバランスにより、骨粗鬆症・骨折の重大な危険因子となる。またビタミンKは、血液凝固因子の活性化に必須のビタミンとして見いだされたが、近年ビタミンK不足は骨折の危険因子であることが示されている。

そこで本研究においては、骨粗鬆症性骨折・再骨折の予防におけるビタミンの意義について、研究することとした。

### 【従来の研究成果との関連】

従来骨粗鬆症とビタミンに関しては、以下のような成果を挙げてきた。

(1) 施設入所高齢者を対象に、食事調査と血液検査の同時調査を行ったところ、ビタミンD・ビタミンKのいずれも、摂取基準における目安量を大幅に上回る摂取にも関わらず、血液検査の結果からは、これらビタミンの不足者の割合が非常に高く、このような対象者においては、現在の摂取基準の目安量を上回

る摂取を要する可能性が示唆された。また多変量解析によって、このような低ビタミンD・K血症は、全般的低栄養とは独立したものであることを示した。

(2) 大腿骨近位部骨折患者を対象に、受傷24時間以内に採血を行ったところ、対照群に比べて、血液中ビタミンD・K濃度は著しく低い値であり、またそれは全般的低栄養とは独立していた。

(3) 施設入所高齢者を対象に、食事調査と同時に、血液検査を行い、肝臓におけるビタミンK不足の指標であるPIVKA-、骨における不足の指標であるucOCの血中濃度を測定した結果、食事摂取基準の目安量を大幅に上回るビタミンKを摂取しているにも関わらず、ucOCの異常値を示す例の割合が高く、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された。

## 2. 研究の目的

このような研究成果を承けて、本研究計画において明らかにしたいことは、以下の点である。

まず骨粗鬆症性骨折・再骨折のリスクが高い例を簡便に見いだす方法を検討する。

ついで骨粗鬆症の骨折リスクとなるビタミンとしては最も重要であるビタミンD栄養状態を充足させる方策について検討する。ビタミンDは食品からの摂取だけではなく、紫外線的作用により皮膚でも産生されるが、その相対的重要性が明らかではないことから、日照によるビタミンD産生が無視できる色素性乾皮症(XP)患者を対象に調査を行う。

また新規発生した椎体骨折患者の予後に影響を及ぼす要因に関して、コホート研究を行う。

骨粗鬆症性骨折は、椎体骨折を除くと、ほとんどすべてが転倒を契機に起こる。すなわち骨粗鬆症性骨折・再骨折予防のためには、骨を丈夫にすることに加えて、筋力を強化して、転倒を防止することも重要であり、筋力評価法及びそのビタミンD栄養状態との関連を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 再骨折リスクの高い対象者を見いだすスクリーニング法の検討

椎体骨折患者の3分の2は、強い痛みなどを伴わないため、骨折の自覚がなく、病院を受診しない。したがっていったん椎体骨折を起こした患者は再骨折のリスクが高いと言っても、本人はそのことを自覚していないため、椎体骨折の有無を本人に質問するだけでは不十分である。

高齢者における身長低下は、単なる加齢変化ではなく、骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折が、その最も重要な原因である。そこで胸腰椎X線写真により、椎体骨折の有無を確認できている骨粗鬆症外来患者の女性患者151名に対して、若い時の身長を聞き取り、現在身長・

膝高を測定した。

なお身長低下者においても、膝高は変化しないことから、現在身長(CH)/膝高(KH)比は、身長低下の代替指標として、椎体骨折のスクリーニングに用い得るのではないかと考えたものである。

#### (2) ビタミン D 栄養状態維持における日照の影響

言うまでもなく、ビタミン D 欠乏/不足は、骨粗鬆症の重大な危険因子であるが、ビタミン D は、食品からの摂取以外に、紫外線的作用により、皮膚で産生されるという特徴を持つ。しかし皮膚での産生の相対的重要性は必ずしも明らかではないことから、色素性乾皮症(Xeroderma pigmentosum; XP)における、ビタミン D 栄養状態の調査を行った。XP は、常染色体劣性遺伝疾患であり、紫外線による DNA 損傷修復機構に障害があるため、紫外線照射を受けると、皮膚がん発生リスクが非常に高く、厳密な遮光が必要であり、XP 患者においては、紫外線によるビタミン D 産生はほぼ皆無である。

XP-A (XP の最も重症型) 患者 21 名を対象に(6~25 歳)血清 25-hydroxy-vitamin D (25OHD; ビタミン D 栄養状態の最も良い指標)及びその欠乏指標としての血清副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone; PTH)濃度を測定し、2 日間の食事記録による摂取量調査を行った。

#### (3) 椎体骨折患者の予後調査

椎体骨折は、ADL や QOL 低下を引き起こすだけでなく、死亡率をも上昇させることが、最近注目されている。しかしこの点に関して、我が国での報告は乏しく、しかも既報はすべて既存椎体骨折を有する例を対象としたものであり、新規発生例を対象とした報告は以前にはない。

そこで本研究においては、腰背痛などの症状により整形外科外来を受診し、胸腰椎 X 線検査に加えて、MRI 検査により新規発生の椎体骨折と診断された 759 例を対象とした、予後調査を行った。

#### (4) 高齢者の身体能力の評価方法の検討、及びビタミン D 栄養状態との関連

有料老人ホーム入居者 43 名(男性 11 名、女性 32 名; 82.9±6.0 歳)を対象とし、体組成測定・筋力測定・血液検査・食事調査・QOL 調査・アンケート調査を行った。筋力に関しては、従来測定の容易さから握力が用いられてきたが、最近下肢筋力(大腿四頭筋筋力)を簡便に定量化できる機器が開発された(ロコモスキャン; アルケア株式会社)ので、これを利用した。

サルコペニアの診断ガイドラインにおいて、歩行速度 0.8m/秒が挙げられていることから、0.8m/秒以上・0.8m/秒未満者に分けて、比較検討を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 再骨折リスクの高い対象者を見いだすスクリーニング法の検討

椎体骨折は 41.1%の患者で認められた。ROC (Receiver operator characteristic curve)解析の結果、身長低下による椎体骨折に対する予測能は、1 個以上の椎体骨折に対して area under the curve (AUC)0.84 (0.77, 0.90)、2 個以上に対して 0.88 (0.83, 0.94)、3 個以上に対して 0.91 (0.86, 0.96)と、有意の予測能を示した。椎体骨折予測のカットオフ値として、4.0cm (感度・特異度とも 79%) が得られた。CH/KH 比については、1 個以上・2 個以上・3 個以上の椎体骨折に対して、AUC がそれぞれ、0.73 (0.65, 0.82)、0.85 (0.78, 0.93)、0.91 (0.86, 0.96)であり、カットオフ値として 3.3 (特異度 47%、感度 91%) が得られた。

以上の結果より、椎体骨折を有する対象者、すなわち再骨折のリスクが高い例を見いだすスクリーニング法として、身長低下・身長/膝高比は、有用なものと考えられた。

##### (2) ビタミン D 栄養状態維持における日照の影響

ビタミン D 摂取の中央値は 4.1µg/日、血清 25OHD 及び PTH 濃度はそれぞれ 7.7ng/mL・49.9 pg/ml であった。対象者の 76%において、血清 25OHD 濃度は 10ng/mL 未満という、重症のビタミン D 欠乏症を示唆する結果であった。経口摂取者と比べると、経腸栄養者において有意に、ビタミン D 摂取・血清 25OHD 濃度とも低かった。

重回帰分析の結果、経腸栄養法は有意の血清 25OHD 濃度低値の予測因子であった。

以上のことから、XP-A 患者においては、ビタミン D 欠乏症の頻度が非常に高く、適切な方策を講じるべき必要性が示された。またこの結果は、ビタミン D 栄養状態の維持に、紫外線による皮膚での産生が重要な意義を持つことを示すものである。

##### (3) 椎体骨折患者の予後調査

行政の協力を得て、死亡の有無を調査し、血液中ヘモグロビン・血清アルブミン・CRP (C reactive protein)、estimated glomerular filtration rate (eGFR)などとの関連を検討した。解析には、COX 比例ハザードモデル・ROC 解析を行った。

観察期間の中央値は 3.8 年であり、3 年間の生存率は 78.8%であった。COX 比例ハザードモデルの結果、血清アルブミン濃度(ハザード比 ratio (HR)=0.355、eGFR (HR)=0.993) が有意の寄与因子であった。

カットオフ値として、血清アルブミン濃度 3.6g/dL、eGFR として 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> が得られた。Kaplan-Meier 生存曲線の結果、これらカットオフ値を下回る例においては、

生存率が有意に低いことが示された。すなわち低栄養・腎機能低下は、椎体後死亡率を増加させることが明らかとなった。

#### (4) 高齢者の身体能力の評価方法の検討、及びビタミン D 栄養状態との関連

年齢・握力・骨格筋率・体脂肪率・BMI については、両群の間に差を認めなかったが、右下肢筋力は、歩行速度 <0.8m/秒 群で 176±80N、以上群で 234±78 と有意の差を認め (p=0.03)、左下肢についても同様であった。

ROC 解析により、下肢筋力の歩行速度 0.8m/秒以上に対する予測能を検討したところ、AUC は左下肢筋力 0.750、右下肢筋力：0.773 (95%信頼区間 0.598 ~ 0.948) であり、下肢筋力は歩行速度を良く予測でき、歩行速度 0.8m/秒以上を予測するカットオフ値として 3.65N/kg 体重が得られた。以下 3.65N/kg を下肢筋力低値群、3.65N/kg 以上を下肢筋力高値群とした。すなわちサルコペニアの評価法として、下肢筋力測定的重要性が示された。

そこで次に筋力とビタミン D 栄養状態の関連を検討したところ、血清 25(OH)D 濃度 14.9±5.1ng/mL であり、84.6%の対象者で基準値 (20ng/mL) 未満であった。

血清 25OHD <20ng/mL 低値群において、有意に年齢が高く、骨格筋率・下肢筋力・SPPB 合計点 (身体機能の指標)・歩行速度が有意に低かった。重回帰分析の結果、血清 25OHD 濃度が SPPB 合計点に対する有意の寄与因子であった (標準化係数 0.557 ; p=0.003)。歩行速度に対しても、血清 25OHD 濃度は有意の寄与因子であった (標準化係数 0.443 ; p=0.022)。

以上のことより、ビタミン D 栄養状態を改善することは、骨に対する効果だけでなく、筋力強化による転倒防止という両面から、骨粗鬆症性骨折・再骨折のリスク軽減に寄与するものと考えられた。

#### 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 8 件)

Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Masaki T, Nishigori C, Moriwaki S, Okano T. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection. *Eur J Clin Nutr*, 69:693-696, 2015

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 APJCN

published online September 2015

Kuwabara A, Nakade M, Tamai H, Tsuboyama-Kasaoka N, Tanaka K. The association with vitamin E intake and hypertension: Results from the re-analysis of the National Health and Nutrition Survey. *J Nutr Sci Vitaminol* 60:239-245, 2014

Yoh K, Kuwabara A, Tanaka K. Detective value of historical height loss and current height/knee height ratio for prevalent vertebral fracture in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 32:533-538, 2014

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*, 8:31-36, 2013

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

Wahlqvist M, Tanaka K, Tzeng B-H. Clinical decision-making for vitamin K-1 and K-2 deficiency and coronary artery calcification with warfarin therapy: are diet, factor Xa inhibitors or both the answer? *Asia Pac J Clin Nutr* 22:492-496, 2013

Hirota Y, Tsugawa N, Nakagawa K, Suhara Y, Tanaka K, Uchino Y, Takeuchi A, Sawada N, Kamao M, Wada A, Okitsu T, Okno T. Menadione (Vitamin K3) Is a Catabolic Product of Oral Phylloquinone (Vitamin K1) in the Intestine and a Circulating Precursor of Tissue Menaquinone-4 (Vitamin K2) in Rats. *J. Biol. Chem.* 288: 33071-33080, 2013

[学会発表] (計 9 件): 国際学会のみ記載

Kuwabara A, Tsugawa N, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Tanaka K, Masaki T, Nishigori C, Moriwaki S, Okano T. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection. American Society for Bone and Mineral Research 36th Annual Meeting, Houston, Texas,

October 2015

Tanaka K. (Symposium) Vitamin D and K on fracture risks and quality of life. 9<sup>th</sup> Asia Pacific Conference on Clinical Nutrition. Kuala Lumpur, Malaysia. January 2015

Tanaka K., Kuwabara A, Ohta J, Seki M, Okajima R, Sato T, Yoh K. Significance of historical height loss in the nutritional assessment of the elderly. 12<sup>th</sup> Asian Congress of Nutrition, Yokohama, May 2015

Ao M, Tsuji H, Kosaka Y, Noda A, Nakase H, Shide K, Chiba T, Inagaki N, Tanaka K. High prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with Crohn's disease. 12<sup>th</sup> Asian Congress of Nutrition, Yokohama, May 2015

Ohta J, Takaoka H, Seki M, Okajima R, Tanaka K. Diagnostic value of leg muscle strength measurement for sarcopenia in the elderly. 12<sup>th</sup> Asian Congress of Nutrition, Yokohama, May 2015

Kuwabara A, Nakano T, Tanaka K. Decreased serum albumin level and renal function are the risk for mortality after newly diagnosed vertebral fracture (Vfx) in Japanese subjects. American Society for Bone and Mineral Research 37<sup>th</sup> Annual Meeting, Seattle, October 2015

Tanaka K., Seino Y. (Symposium) Asians are much more vulnerable to dietary change due to low insulin secretion. 20<sup>th</sup> International congress of Nutrition, Granada, Spain September 2013

Kuwabara A, Tanaka K., Yoh K. Clinical utility of historical height loss and current height/knee height ratio for prediction of prevalent Vertebral Fracture. 20<sup>th</sup> International congress of Nutrition, Granada, Spain September 2013

Tanaka K., Kuwabara A. Vitamin Insufficiency as a Risk Factor for Diseases. 8<sup>th</sup> Asia Pacific Conference on Clinical Nutrition. Chiba, June 2013

{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：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

{その他}  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
田中 清(TANAKA KIYOSHI)  
京都女子大学・家政学部・教授  
研究者番号：90227132

(2)研究分担者  
( )  
研究者番号：

(3)連携研究者  
( )  
研究者番号：