

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：34409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25750061

研究課題名(和文)ロコモティブシンドロームにおけるビタミンD栄養状態の意義

研究課題名(英文)The association vitamin D status and locomotive syndrome

研究代表者

桑原 晶子(KUWABARA, Akiko)

大阪樟蔭女子大学・健康栄養学部・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栄養状態とサルコペニアとの関係を検討するため、比較的健康的な施設入居高齢者39名および若年成人40名を対象に骨格筋量、下肢筋力と血清25水酸化ビタミンD(25OHD)濃度との関係を横断的に調査した。その結果、両群共に年齢、性別、体格等で補正した重回帰分析において、血清25OHD濃度は骨格筋量に対して有意に寄与せず、筋力や身体能力に対し有意な正の寄与を示した。筋力は筋量と筋質から構成され、本研究よりビタミンD栄養状態は筋質に関係することが推察されたため、今後は脂肪浸潤も把握できる核磁気共鳴装置(MRI)を用いて測定した「筋質」との関係について、検討を進める必要があるものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：To examine the the association between vitamin D status and sarcopenia, we have performed two cross-sectional studies; one for healthy 43 institutionalized elderly subjects and one for 40 middle-aged healthy adults to study the role of vitamin D on muscle strength and physical activity. In multiple regression analysis, serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) level was a significant positive factor for physical performance in elderly subjects and for lower limb muscle strength in middle-aged adults. However, serum 25OHD level did not significantly contribute to the skeletal muscle mass index (SMI) in either study. Muscle strength is composed of muscle mass and the quality of muscle, such as fat filtration of muscle. Since our study suggested that serum 25OHD level were more strongly correlated with the quality of muscle compared with muscle mass, further studies evaluating fat filtration of muscle by magnetic resonance imaging (MRI) are required to perform.

研究分野：臨床栄養

キーワード：ビタミンD 骨格筋量 筋力 MRI

1. 研究開始当初の背景

わが国では、急速な高齢化に伴い、要介護者が増加している。その原因の一つに骨折・転倒、関節疾患が挙げられ、全体の20%をも占めている。一方、ロコモティブシンドロームとは、筋肉、骨、軟骨、椎間板といった運動器のいずれか、あるいは複数に障害が起こり、日常生活の自立度が低下し、要介護状態または要介護になるおそれがある状態を指す。代表的疾患には、骨粗鬆症、変形性関節症、サルコペニアが挙げられる。わが国におけるロコモティブシンドロームの発症状況は、吉村らの研究において、40歳以上の推定有病者数は総数 4700 万人（男性 2100 万人、女性 2600 万人）と莫大な数となることが報告されており（Yoshimura N, et al. JBMM, 2009）、ロコモティブシンドロームは、わが国の国民病であるものと考えられる。

近年、ビタミンDは、カルシウム代謝調節を介した骨への作用だけでなく、骨格筋への作用も報告されており、ヒトを対象とした、血清 25 水酸化ビタミンD (25OHD) 濃度と筋肉量、筋力との関係についても検討されている (Christian M, et al. Endocrin Rev, 2013)。また、サルコペニアとビタミンD栄養状態との関連性について、血中ビタミンD濃度がビタミンD充足レベルに達している群に比べて、ビタミンD欠乏レベルに該当する群はサルコペニアの発症リスクが約 2 倍程度になるとの報告や (Visser M et al. JCEM, 2003) サルコペニアを有する者では血中ビタミンDレベルが低いことが示されている (Wilhelm-Leen ER, et al. J Intern Med, 2010) (Kim MK, et al. JCEM, 2011)。しかし、その大半は欧米を中心とした諸外国からの報告であり、日本人を対象とした研究は、横断的な調査ですら乏しい現状にあった。

我々はこれまでに、骨折受傷者におけるビタミンD栄養状態が低いことや (Nakano T, et al, Asia Pac J Clin Nutr 2011)、高齢者を対象としたコホート調査によって、転倒・骨折とビタミンD栄養状態との関連性を検討してきた (研究代表者：桑原晶子, 研究活動スタート支援 2010 - 2011 年度)。しかし、筋肉量および筋力、身体能力との直接的な関係についての検討ができていなかった。

ただし、サルコペニアを正確に診断する方法が未だ確立されておらず、まずはその診断法ならびに新規指標について考慮する必要があった。現在、多くの研究では二重エネルギーX線吸収(DXA)が用いられているが、DXA法では全身の筋肉量しか測定できず、特に加齢の影響を受けるのがどの部位であるのかについては特定できない。しかし、核磁気共

鳴装置 (MRI) による測定では、放射線被曝もなく筋肉の部位ごとの変化を観察できるという利点がある。このような点から、MRIによる測定が筋肉量の評価のゴールドスタンダードとされているが、どの部位を測定すべきかなどの詳細な基準が設けられていない状況にあった。

2. 研究の目的

本研究では、サルコペニアとビタミンD栄養状態との関連性を検討、またその発症・進行を低下させるような血中ビタミンD濃度を検討することを最終的な目的とし、血中ビタミンD濃度の筋肉量、筋力および身体能力との関係について、(1) 高齢者および(2) 若年成人を対象とした横断的研究を行った。また、(3) 加齢性の筋肉量減少を早期に捉えることを目的として、MRIを用いた筋肉評価の基礎的検討を行うこととした。

3. 研究の方法

【対象者】

(1) 高齢対象者：有料老人ホームの入居者で自由歩行の可能な39名(男性11名、女性28名)とした。

(2) 若年成人：病院勤務の職員40名(平均年齢 42.0 ± 10.6 歳、男性16名、女性24名)とした。

(3) 整形外科患者を中心とした65歳以上の高齢者60名(男性31名、女性29名)および65歳未満の成人(男性24名、女性22名)で腰痛などによりMRIを撮像した者とした。

【方法】

筋肉量の測定：(1)の研究では、全身骨格筋率を、生体インピーダンス(BIA)法にて測定した。(2)の研究では、二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)法にて、上肢、下肢、体幹別に脂肪量、除脂肪量、骨量を測定した。さらに、[上肢除脂肪量+下肢除脂肪量](kg)/身長(m)²から四肢骨格筋指数(skeletal mass index: SMI)を算出した。(3)において、MRIを用いて傍脊柱筋(PVM)と腸腰筋のL4/5レベルの断面積を測定し、PVMおよび腸腰筋の左右平均値、PVM/腸腰筋比(起立筋と歩行筋の変化を見る指標)、PVM+腸腰筋/体重比(筋肉量の体格補正をした指標)の評価を行った。なお、傍脊柱筋(PVM)は立位を保つ主動筋の一つであり、腸腰筋は股関節屈筋で歩行に重要な筋肉である。

筋力評価：(1)(2)共に、下肢筋力は、大腿四頭筋筋力測定装置(ロコモスキャン)による測定を行った。両下肢筋力を測定した値を平均し、体重で補正した値も算出した。

(1)については、握力測定も行い、身体機能評価では、バランステスト、歩行テスト、椅子立ち上がりテストから構成される簡易身体能力バッテリー(SPPB)を実施した。

血清 25 水酸化ビタミン D 濃度(25OHD)の測定: (1)(2)共に、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)においては 11 月、(2)では 8 月であった。

食事調査: (1)(2)共に、簡易的自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を用いて、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。

ビタミン D 栄養状態に関連するアンケート:

(2)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: 2 群間の比較には、Student t-test または Mann-Whitney U test を用い、2 変量の相関では、Pearson の相関係数を用いた。3 群間での比較においては、Bonferroni test を行った。骨格筋量や下肢筋力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。また、身体能力 (SPPB) によるサルコペニアの評価における血清 25OHD 濃度の判定能は、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。

4. 研究成果

(1)高齢者での検討

対象者の BMI および血清アルブミン値による評価において、栄養状態が比較的保たれている集団であった。身体機能評価の SPPB において、高機能群が 56% (23 人)、中間機能群が 28% (11 人)、低機能群が 17% (7 人) 存在した。対象者の平均血清 25OHD 濃度は 16.4 ± 5.9 ng/mL で不足・欠乏者の割合が 66.7% であり、女性で有意に低値であった。ビタミン D 摂取量が食事摂取基準の目安量を超える者の割合が 97% であったが、平均血清 25OHD 濃度は 16.4 ± 5.9 ng/mL で不足・欠乏者の割合が 66.7% であった。

血清 25OHD 濃度は、四肢骨格筋指数と骨格筋率と有意な正相関を示したが、多変量解析を行った結果、有意に寄与しなかった。また、握力および下肢筋力の両者で有意な相関を示さなかった。さらに、SPPB 合計点とは有意な正相関を示し、多変量解析を行ってもその関係が維持された。また、SPPB によるサルコペニアの評価において、血清 25OHD 濃度は有為な判定能を示し、サルコペニアと判定される血清 25OHD 濃度のカットオフ値が 14 ng/mL と算出された。(図 1)。

SPPBにおけるサルコペニアの基準は8点未満
サルコペニアに該当:n=11 (M/F: 2/9)

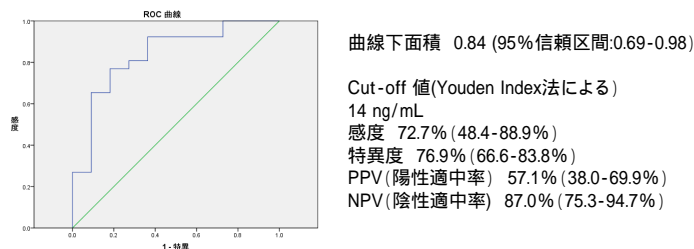


図 1. SPPB によるサルコペニア評価に対する血清 25OHD 濃度の判定能

この結果より、血清 25OHD 濃度は、筋肉量・筋力ではなく身体能力と有意な関係を示すことが示唆された。SPPB 合計点は血清 25OHD 濃度を除く多変量解析において、筋肉量ではなく、下肢筋力平均値と有意な結果を示したことにより、血清 25OHD 濃度は間接的に筋力と有意な関係を示す事が示唆された。

(2)若年成人での検討

対象者の平均血清 25OHD 濃度は、 16.6 ± 6.0 ng/mL であり、ビタミン D 充足者(30 ng/mL) 12.5%、不足者(10- 20 ng/mL 未満) 57.5%、欠乏者(10 ng/mL 未満) 30% であり、不足群では女性、充足群では男性でその割合が有意に高かった。また、1 日平均日照曝露の時間が 30 分以上の群では、15~30 分未満の群に比して、有意に血清 25OHD 濃度が高値であった(図 2)。また、ビタミン D 摂取量の粗値と血清 25OHD 濃度との間に有意な正相関が見られた。

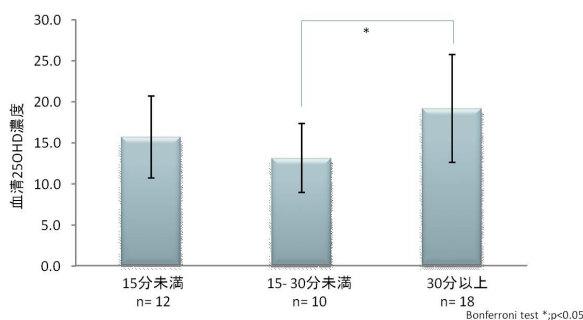


図 2. この 1 週間での 1 日平均日照曝露の時間と血清 25OHD 濃度との関係

下肢筋肉量と下肢筋力の粗値での相関は、 $r=0.6$ 程度の有意な正相関が見られたが、体格で補正した SMI 値と下肢筋力には有意な相関は見られなかった。一方、血清 25OHD 濃度は、SMI 値および下肢筋力に対し、有意な正相関を示した。さらに、年齢ならびに性別で調整したところ、下肢筋力ではその関係が維持されたが(図 3)、SMI 値では消失した。

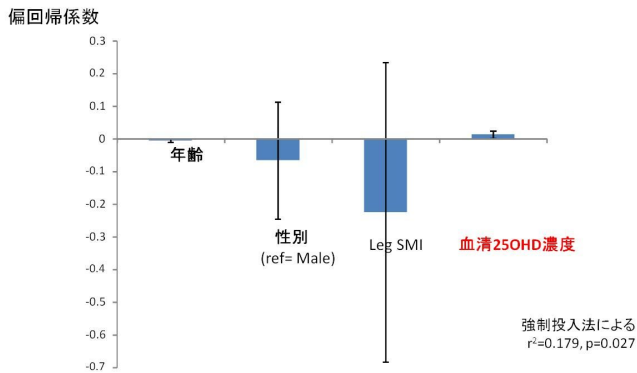


図3. 下肢筋力(体格補正值)に対する重回帰分析

以上の結果より、若年成人においても、血清 25OHD 濃度は筋肉量よりも、下肢筋力との関係を示しやすいことが示唆された。

なお、(1)(2)の対象者を統合したデータを用いて、血清 25OHD 濃度と下肢筋力との相関について検討したところ、 $r=0.207$, $p=0.069$ の正相関傾向が見られたが、性・年齢で補正したところ、その関係は減弱した。

(3) MRI による加齢性筋肉減少 評価のための基礎的検討

MRI にて、L4/5 レベルの PVM および腸腰筋の断面積を測定した。その結果、女性より男性、高齢者より成人で PVM および腸腰筋は多く、体重で補正してもその関係は保たれた(図4)。

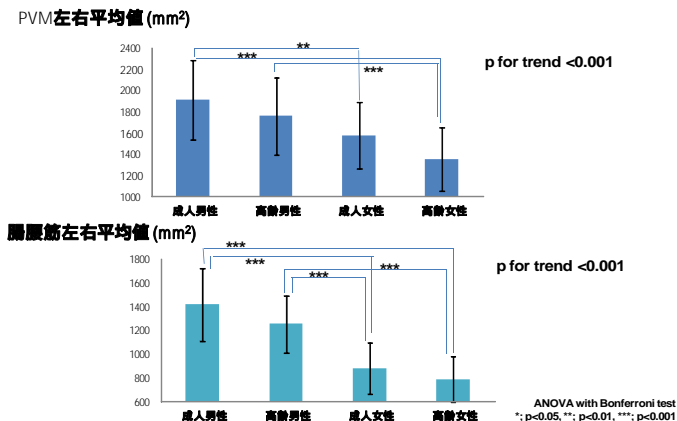


図4. 性、年齢別 PVM および腸腰筋の比較

また、男女共に年齢と PVM、腸腰筋は体重補正した場合でも有意な負の相関を示した。

これらの結果より、MRI にて測定した PVM および腸腰筋は、加齢性の筋肉減少を検討する上で、一定の有用性があることが考えられた。

ここで、図5に示すように、高齢者においては、同じ筋面積であっても、筋間に隙間が見られる、脂肪浸潤が見られた。これは筋質に関係し、筋肉量と共に筋力へ影響を与えるものであり、MRI での筋肉評価が重要であることが推察された。

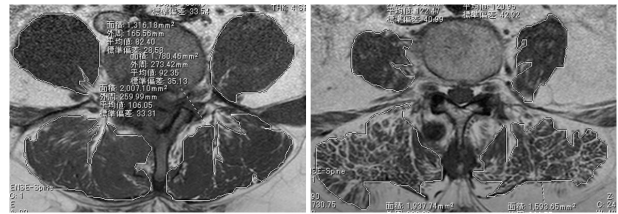


図5. 若年女性と高齢女性とのPVMと腸腰筋の断面図の比較(左は27歳女性、右は77歳女性)

以上の結果をまとめると、血清 25OHD 濃度は筋肉量そのものよりも筋力との関係が見られやすいことが明らかとなった。これは、最近報告された欧米からのメタ・アナリシスとも一致するものである (Beaudart C, et al JCEM, 2014)。筋力を構成する要素として、筋肉量と筋質があり、本研究の結果から、血清 25OHD 濃度は筋質との関係を示しやすい事が推察された。現在、多くの研究で用いられている BIA 法や DXA 法で評価した筋肉量の測定では、特定の部位の筋肉を測定することはできず、かつ筋質を評価することができない。一方、MRI による筋肉評価では、特定の部位の筋肉量を算出することができ、なおかつ筋質も評価できる可能性がある。

従って、今後は MRI で評価した筋肉と血清 25OHD 濃度との関係を検討し、ビタミン D 栄養状態と筋質との関係を詳細に検討する必要であることが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

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 2016 (in press)(査読有り)
doi: 10.6133/apjcn.092015.17

栗原 晶子. 血中 25-hydroxyvitamin D 濃度を適正に維持するための日本人におけるビタミン D 必要量の推定～日照の乏しい集団からの考察～. ビタミン 90:325-333, 2016(査読有り)

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 (査読有り)
doi: 10.1038/ejcn.2015.1

〔学会発表〕(計11件)うち招待講演1件、海外発表3件

栗原 晶子, 津川 尚子, 中野 哲雄, 田中 清. ビタミン D の筋量、筋力、身体バ

パフォーマンスとの関係について. 第 350 回脂
溶性ビタミン総合研究委員会. 2016 年 3 月
18 日. 東京医科歯科大学.

桑原 晶子. 光と皮膚と健康 ビタミン D
の役割. 日本抗加齢医学会総会(シンポジウ
ム). 2015 年 5 月 30 日. 福岡国際会議場

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

桑原晶子 (KUWABARA AKIKO)

大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部 准教
授

研究者番号 : 00582602