

#### E. 健康危機情報

特記する情報なし

#### F. 研究発表

##### 1. 発表論文

- 1) 兼安真弓, 吉村寛幸, 森口 覚: オボアルブミン誘発食物アレルギー発症に対する高ビタミン E 食投与の影響. ビタミン E 研究のシンポ XI, 201-206, 2004.
  - 2) Moriguchi S. and Kaneyasu M., Role of vitamin E in immune system. *J Clin Biochem Nutr* (2003) 34, 97-109.
  - 3) 森口 覚, 兼安真弓, 山崎あかね: ビタミンと免疫. *機能性食品と薬理栄養* (2004), 1, 331-335.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Kaneyasu M. and Moriguchi S., Vitamin E supplementation relieves food allergy induced by i.p. injection of ovalbumin in female BALB/c mice. *Experimental Biology 2004, Washington Convention Center, Washington D.C., April, 2004.*
  - 2) 兼安真弓, 森口 覚, 吉村寛幸: オボアルブミン誘発食物アレルギー発症に対する高ビタミン E 食投与の影響. 第 56 回日本ビタミン学会, 長岡, 新潟, 5 月, 2004.
  - 3) 森口 覚, 兼安真弓, 山崎あかね: ビタミンと免疫. *機能性食品と薬理栄養* (2004), 1, 331-335.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許予定  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### H. 引用文献

1. 厚生統計協会: 国民衛生の動向, 37, (財)厚生統計協会, 東京 (1999).
2. 厚生統計協会: 国民衛生の動向, 53, (財)厚生統計協会, 東京 (1999).
3. Phair J.P., Hsu C.S. and Hsu, Y.L., Ageing and infection. *Ciba Found Symp* (1988) 134, 143-154.
4. Fox R.A., Immunology and infection in the elderly: Edinburgh: Churchill

Livingstone (1984) 289-299.

5. Moriguchi S., Maekawa K., Miwa H. And Kishino, Y., Effect of vitamin E supplementation on cellular immune functions decreased with aging in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res* (1993) 13, 1039-1051.
6. Moriguchi S., Maekawa K., Okamura M., Oonishi K. And Kishino Y., Vitamin E prevents the decreased of cellular immune functions with aging in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res* (1995) 15, 401-414.
7. Meydani S.N., Vitamin E enhancement of T cell-mediated function in healthy elderly: mechanisms of action. *Nutr Rev* (1995) 53, S52-S58.
8. Sakai S. and Moriguchi, S., Long-term feeding of high vitamin E diet improves the decreased mitogen response of rat splenic lymphocytes with aging. *J Nutr Sci Vitaminol* (1997) 43, 113-122.
9. Denham S. and Rowland L.J., Inhibition of the reactive proliferation of lymphocytes by activated macrophages: the role of nitric oxide. *Clin Exp Immunol* (1992) 87, 157-162.
10. Pascual D.W., Pascual V.H., Bost K.L., McGhee J.R. and Oparil S., Nitric oxide mediates immune dysfunction in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* (1993) 21, 185-194.
11. Salvemini D., Misko T.P., Masferrer J.L., Seibert K., Currie M.G. and Needleman P., Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* (1993) 90, 7240-7244.
12. Zheng K., Adjei A. A., Shinjo M., Shinjo S., Todoriki H. and Ariizumi M., Effect of dietary vitamin E supplementation on murine nasal allergy. *Am J Med Sci* (1999) 318, 49-54.
13. Tsourelis-Nikita E., Hercogova J., Lotti T. and Menchin G., Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: A Study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol* (2002) 41, 146-150.
14. Shahar E., Hassoun G. and Pollack S., Effect of vitamin E supplementation on the regular treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2004) 92, 654-658.

15. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J., Skipper P.L., JS W. And Tannenbaum S.R., Analysis of nitrate, nitrite and [<sup>15</sup>N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* (1982) 131-138.
16. Murata M., Tamai, H., Morinobu, T., Manago M., Takenaka A. And Mino M., Determination of  $\beta$ -carotene in plasma, blood cells and buccal mucosa by electrochemical detection. *Lipid* (1992) 27, 840-843.
17. Friedewald W.T., Levy R.I. and Friedeickson D.S., Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* (1972) 18, 499-502.
18. van Halteren A. G., van der Cammen M. J., Biewenga J., Savelkoul H. F. and Kraal G., IgE and mast cell response on intestinal allergen exposure: A murine model to study the onset of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* (1997) 99, 94-99.
19. 中島 泉, 高橋利忠, 吉開泰信, シンプル免疫学 (1997), pp.78.
20. Kayden H.J. and Traber M.G., Absorption, lipoprotein, transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J Lipid Res* (1993) 34, 343-358.
21. Beharka A.A., Han S.N., Adolfsson O., Wu D., Smith D., Lipman R., Cao G., Meydani M. And Meydani S.N., Long-term dietary antioxidant supplementation reduces production of selected inflammatory mediators by murine macrophages. *Nutr Res* (2000) 20, 281-296.
22. Wu D., Mura C., Beharka A.A., Han S.N., Paulson K.E., Hwang D. And Meydani S.N., Age-associated increase in PGE<sub>2</sub> synthesis and COX activity in murine macrophages is reversed by vitamin E. *Ann J Physiol* (1998) 275, C661-C668.
23. Marcocci L., Maguire J.J., Droy-Lefaix M.T. and Packer L., The nitric oxide-scavenging properties Ginkgo biloba extract Egb 761. *Biochem Biophys Res Commun* (1994) 201, 748-755.
24. Kobuchi H., Droy-Lefaix M.T., Christen Y. and Packer L., Ginkgo biloba extract (Egb 761): Inhibitory effect nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7. *Biochem Pharmacol* (1997) 53, 897-903.
25. Krol W., Czuba Z.P., Threadgill M.D., Cunningham B.D. and Pietsz G., Inhibition of nitric oxide production in murine macrophages by flavones. *Biochem Pharmacol* (1995) 1031-1035.
26. Brouet I. And Ohshima H., Curcumin, an anti-tumour promoters and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* (1995) 206, 533-540.
27. Inagaki N., Nagai H. and Koda A., Effect of vitamin E on IgE antibody formation in mice. *J Pharm Dyn* (1984) 7, 70-74.
28. Gueck T., Aschenbach J. R. and Fuhrmann H., Influence of vitamin E on mast cell mediator release. *Vet Dermatol* (2002) 13, 301-305.

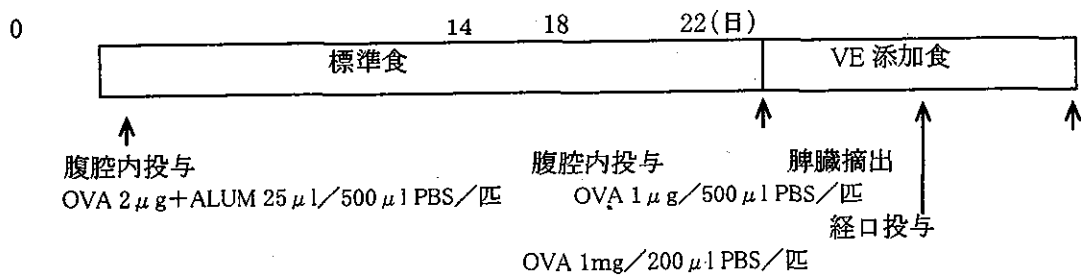


図1. 食物アレルギーモデルマウスの作成

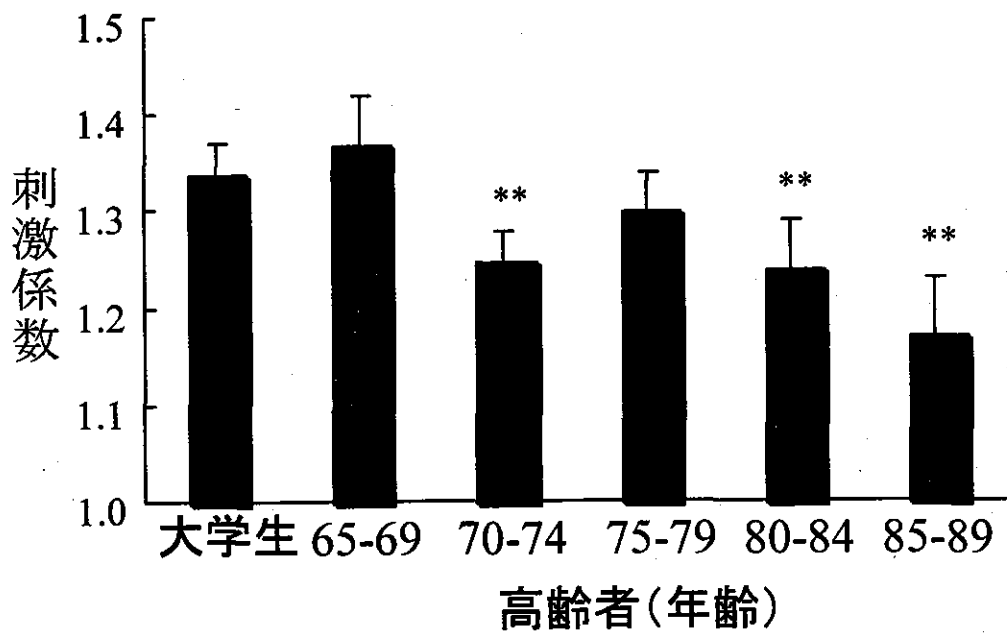


図2. 大学生と高齢者における ConA 刺激に伴う末梢血リンパ球増殖能

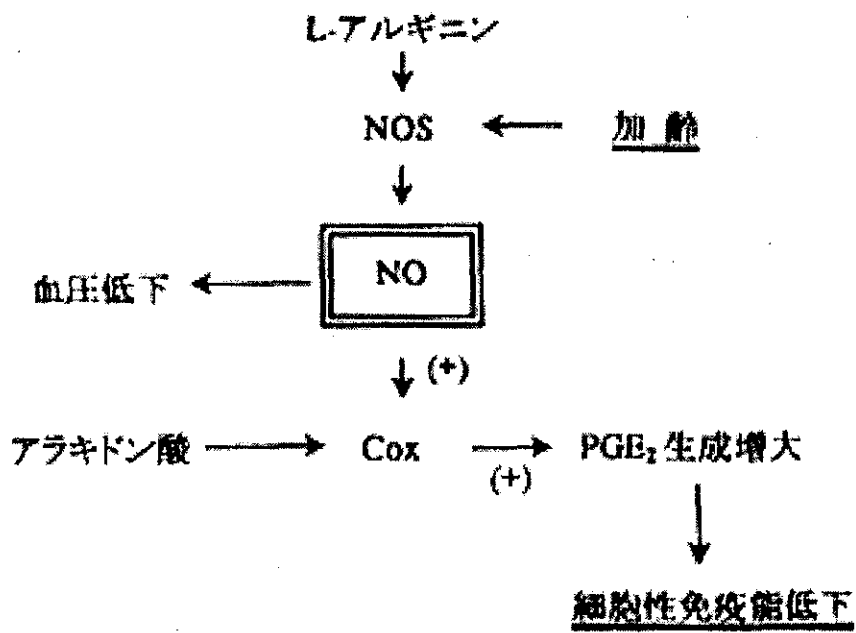


図3. NO, PGE<sub>2</sub> および細胞性免疫能の関係

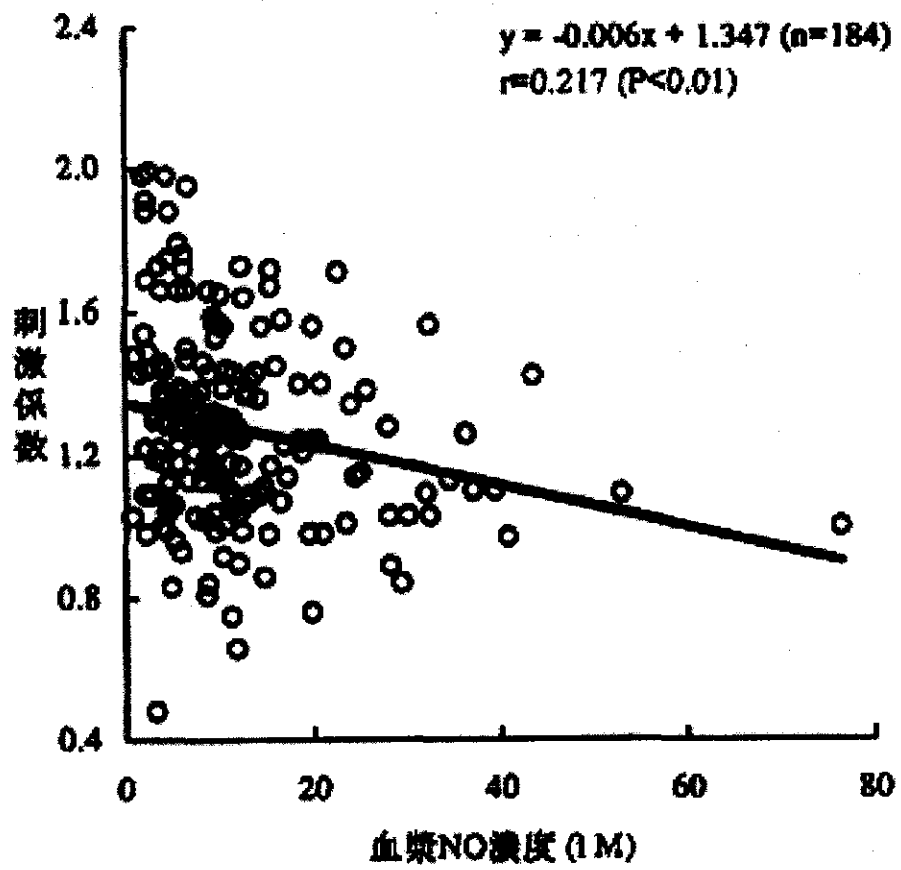


図 4. 高齢者における血漿 NO 濃度と Con A 刺激に伴う末梢血リンパ球増殖能との関係

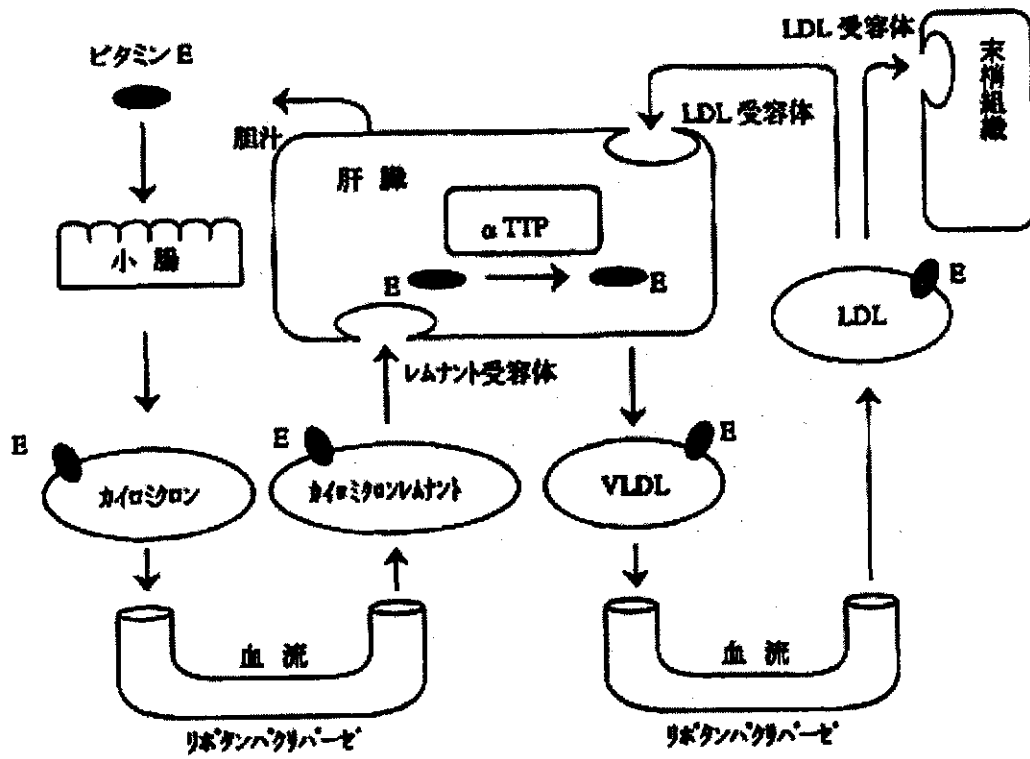


図5. ビタミンEの体内動態

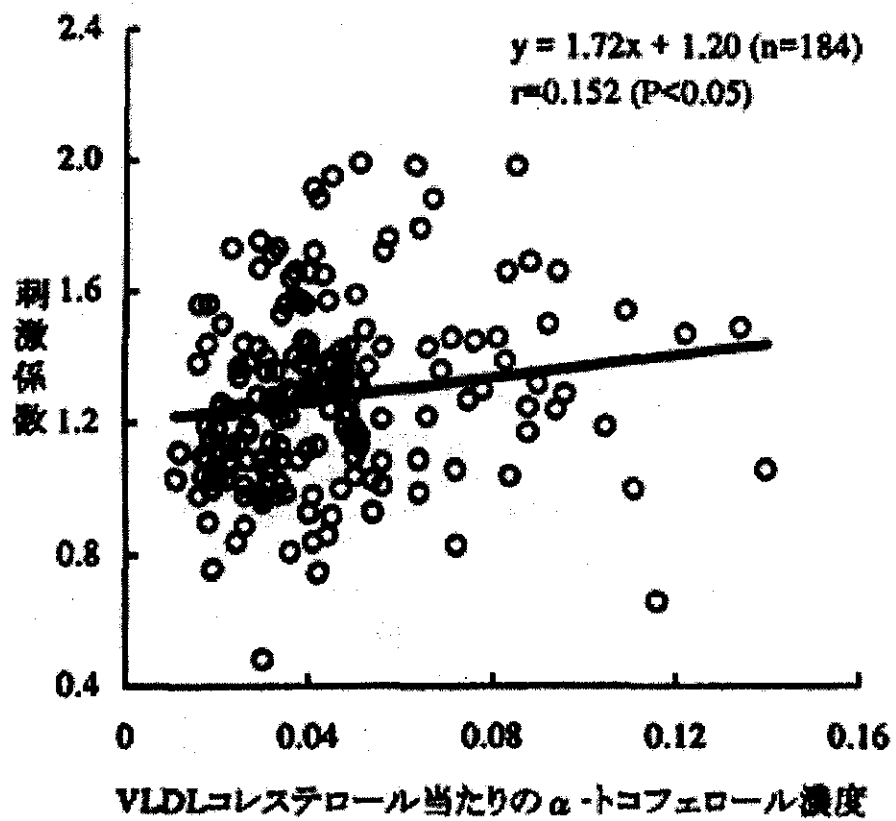


図 6. 高齢者における VLDL コレステロール当たりの α-トコフェロール濃度と Con A 刺激に伴う末梢血リンパ球増殖能との関係

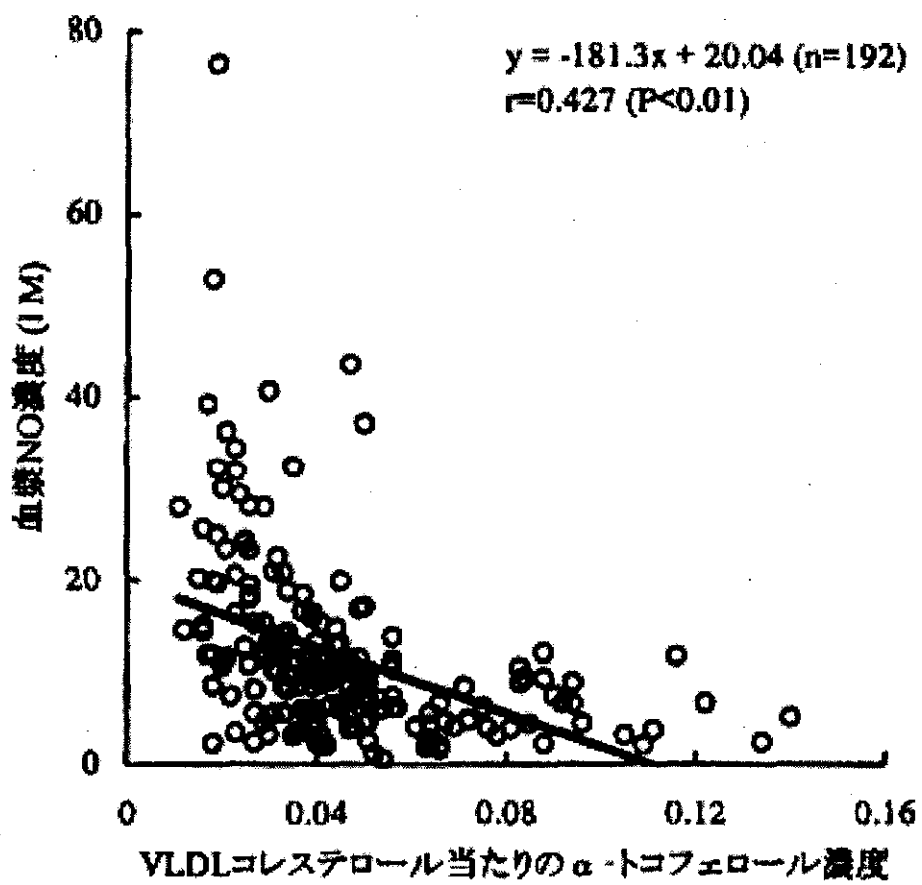


図7. 高齢者におけるVLDLコレステロール当たりの $\alpha$ -トコフェロール濃度と血漿NO濃度との関係



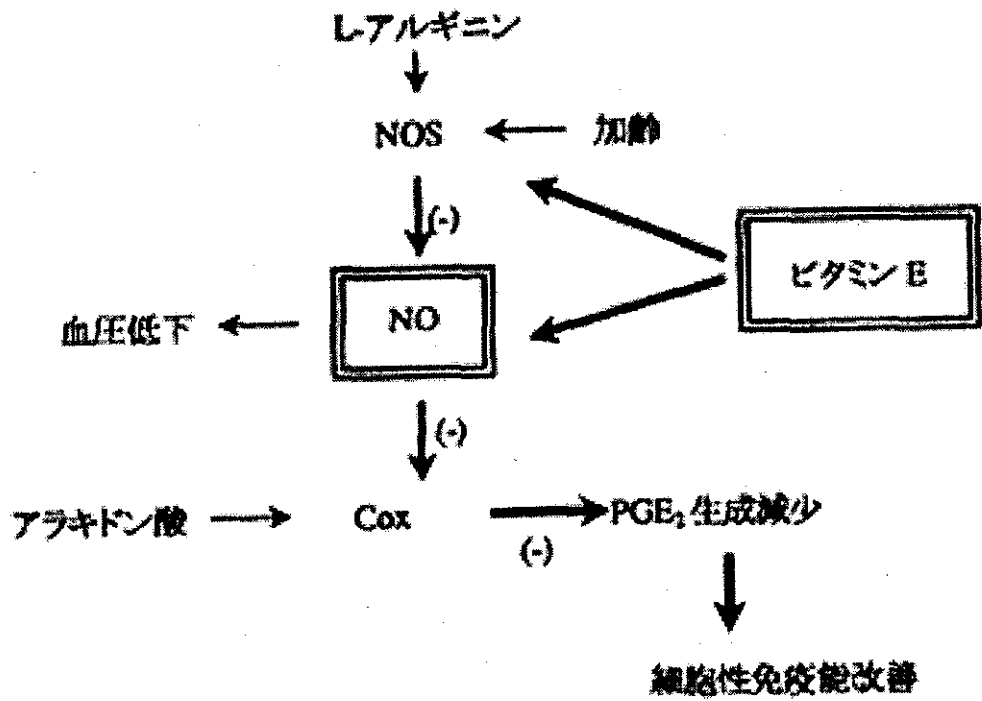


図8. ビタミンEによる高齢者の細胞性免疫能改善のメカニズム

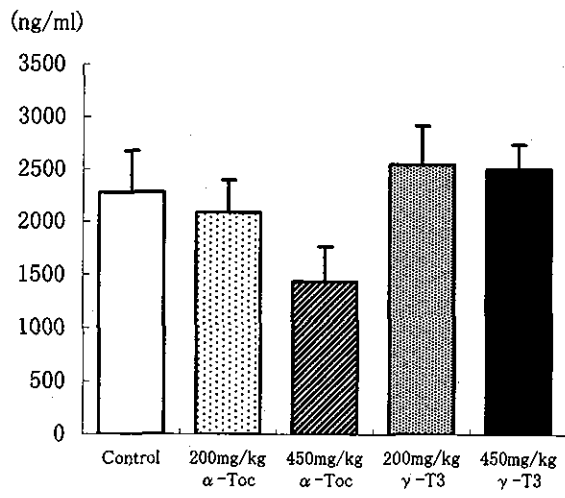


図9. 血清総IgE濃度

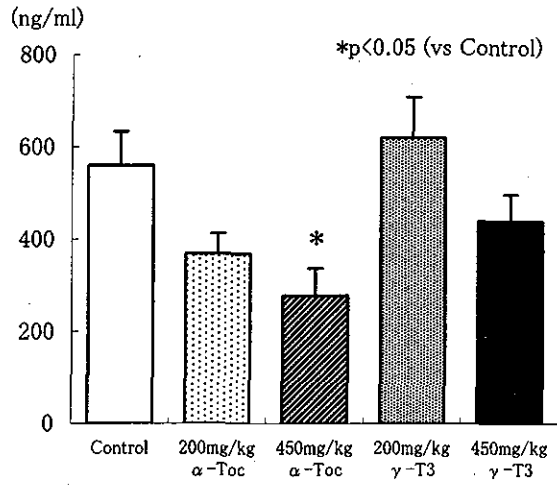


図 10. 血清 OVA 特異的 IgE 濃度

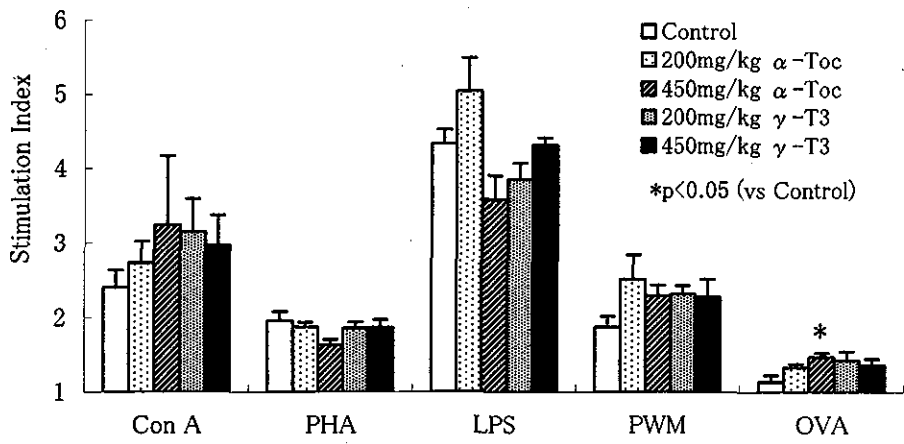


図 11. 脾臓リンパ球幼若化能

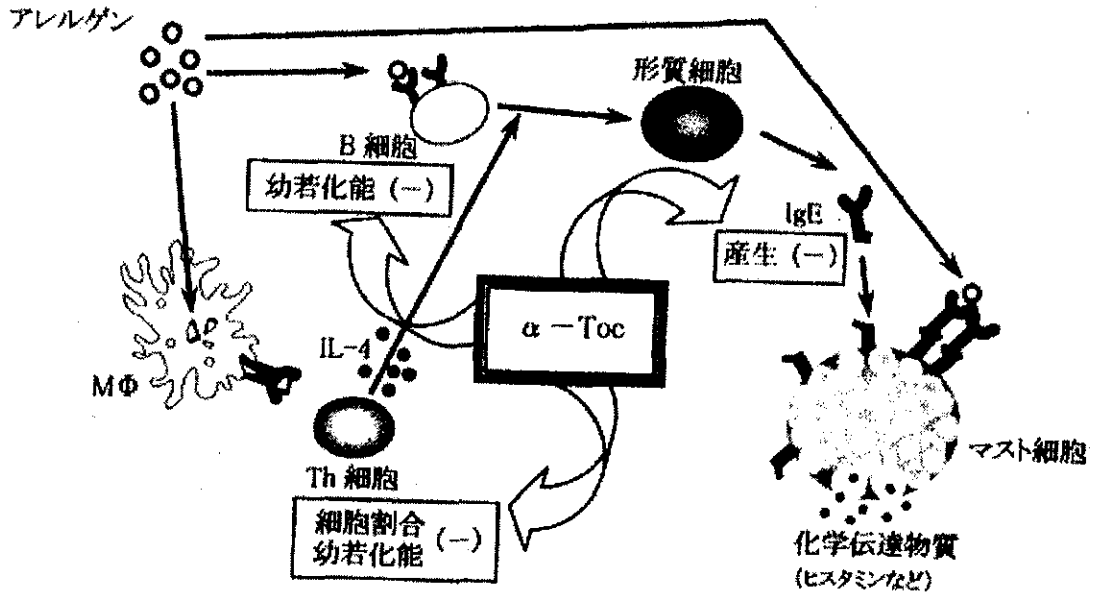


図 12.  $\alpha$ -トコフェロールによる食物アレルギーの発症抑制メカニズム

平成 16 年度厚生労働科学研究費（循環器疾患等総合研究事業）  
日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する基礎的研究  
主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

### Ⅲ. 分担研究者の報告書

#### 15. 炎症性腸疾患患者における脂溶性ビタミン（ビタミン D, ビタミン K）の吸収障害 及びその骨粗鬆症との関連に関する検討

分担研究者 田中清 京都女子大学 教授  
研究協力者 木戸詔子 京都女子大学 教授

#### 研究要旨

炎症性腸疾患(IBD)患者を対象に、骨密度測定、血液中ビタミン D・K 濃度測定、食事調査を行った。IBD はクローン病(CD)、潰瘍性大腸炎(UC)に分けられるが、いずれの群においても、年齢・性により補正した骨密度は著明に低く、特に CD における減少が顕著であった。骨量減少は腰椎・大腿骨より、橈骨において著しく、BMI、罹病期間、ステロイド治療の有無では説明困難であり、また炎症の指標である CRP や血清アルブミンとの関連も薄かった。一方血液中ビタミン D・K 濃度に関しては、特に CD において、25(OH)D、PK、MK-7 が低く、また D 欠乏によって上昇する PTH、K 欠乏によって増加する PIVKA-II は CD 群において高かった。さらに血液中 25(OH)D、PK 濃度は骨密度とよく相関した。一方食事調査の結果、D、K に関して、IBD 患者の充足率は 100%をはるかに超えていた。血液中 D、K 濃度とこれらビタミンの充足率は全く相関しなかったが、脂質摂取量と血液中脂溶性ビタミン濃度は有意の相関を示した。以上の結果は、特に CD 患者においては、腸管の炎症増悪を防ぐため、脂質の摂取が厳しく制限されており、そのような条件下では、患者本人は摂取しているつもりでも、脂溶性ビタミンの吸収が著しく阻害されており、結果的には欠乏症をきたしていることを示す。今回は IBD という、限られた集団を対象とした調査を行ったが、高齢者などでは消化管の吸収能が低下していることが少なくない。摂取基準の策定に際しては、食事調査と血液中濃度測定はいずれも重要な調査方法であるが、今回の結果は両者の関係に対して示唆を与えるものと考えられる。

## A. 目的

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) は、クローン病 (Crohn's disease ; CD) と潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC) に分類され、これらは原因不明の難病として、昭和 59 年より厚生省 (現厚生労働省) 特定疾患に登録されており、その患者数は年々増加しており、欧米に比べて少数ではあるものの、本邦でも決してまれな疾患ではなくなっている。

クローン病 (CD) は、10~20 歳代の若年者に好発する、原因不明の全層性炎症性疾患で、消化管 (口腔から肛門まで) のあらゆる部位に病変が生じうるが、主病変の存在部位によって小腸型、小腸・大腸型・大腸型に分類される。回盲部を中心に小腸・大腸に縦走潰瘍・数石状病変・狭窄・瘻孔が見られ、その結果、各種栄養素の消化吸収障害やタンパク漏出により低栄養状態となる。このようなクローン病に対して完全静脈栄養や成分栄養による栄養療法が行われる。これは、腸管を安静にし、必要なエネルギーを補給して活動性病変を緩解に導入、または維持するために有効である。しかし長期にわたってこのような治療を施行した場合には、必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの低下が起こりやすくなる。

一方、潰瘍性大腸炎 (UC) は、主として大腸特に直腸に特発する非特異性の炎症性疾患であり、その病変は粘膜と粘膜下層のみを侵し、連続的に現れる。発症年齢は 30 歳以下の成人に多いが、小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる。これも原因は不明で、免疫学的機序の関連が考えられている。粘液便、粘血便をきたす場合が多い。

炎症性腸疾患 (以下 IBD) 患者においては、広範な栄養障害が見られることは既によく知られているが、今回特に骨粗鬆症との関連において、脂溶性ビタミンの欠乏症を重点的に調査した。古典的なビタミン欠乏症としては、ビタミン D の欠乏はクル病・骨軟化症を起こし、ビタミン K の欠乏は血液凝固異常を起こす。しかし最近そのような重症の欠乏症 (英語では deficiency) を起こすほどではない不足 (英語では insufficiency) であっても健康障害の原因となることがわかってきた。これには、血液中の微量なビタミン濃度が測定できるよ

うになってきたことが大きく貢献していることは間違いない。今回、骨密度は DXA 法という現在の標準法にて測定し、血液中ビタミン濃度は共同研究者の神戸薬科大学岡野教授の開発された方法によって厳密な測定が可能となったことから、本研究を行ったものである。

IBD に限ったことではないが、従来の栄養に関する研究は、医師主導で行われたものは血液データこそ揃っているが、食事調査はきちんと行われていないものが多く、逆に管理栄養士が中心になったものは、食事調査は行われているが、その裏づけとなる血液データが不備のものが多かった。臨床研究としてはどちらにも問題があることは言うまでもない。そこで本研究では骨密度測定、骨代謝に関連する血中ビタミン D・K およびその関連物質の血液中濃度測定に加えて、IBD 患者に対する食事調査をも行った。

## B. 研究方法

### 1. 調査対象

京都大学医学部付属病院 消化器内科受診中の炎症性腸疾患 (IBD) 患者 51 名を対象とし、このうち、クローン病 (以下 CD) 患者が 26 名、潰瘍性大腸炎 (以下 UC) 患者が 25 名であった。

### 2. 測定および調査方法

#### 1) DXA 法による骨密度測定

Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (HOLOGIC, QDR-2000)により、腰椎、大腿骨 (Total Hip)、橈骨 (遠位 1/3・超遠位) の骨密度を測定した。DXA の測定結果は、各年代の健常者平均によって補正した標準偏差 (SD) で表す Z と、若年健常者の平均骨密度に対する標準偏差にて表示する T があるが、骨粗鬆症の診断は、1994 年 WHO の診断基準 (表 1) をもとに T 値によって行い、それ以外の評価はすべて Z 値にて行った。

#### 2) 脂溶性ビタミン D および K とその関連物質の血中濃度測定

骨代謝に関連する脂溶性ビタミン D および K の血中濃度を評価するために、25(OH)D, PK, MK-4, MK-7 を測定し、各々のビタミン欠乏の指標として Intact PTH および PIVKA-II を測定した。なおこれらビタ

ミン測定法の詳細は、神戸薬科大学岡野登志夫教授の報告書に記載されるので割愛する。

### 3) 食事摂取調査

1日に摂取した食事を、朝・昼・夕食と間食に分けて食事献立と摂取目安量を記入してもらい、この食事記録をもとに摂取エネルギー量、たんぱく質、脂質、炭水化物の各栄養素と微量栄養素(Na, K, Ca, Mg, P, Fe, Zn, Cu, Mn, V.A, V.D, V.E, V.K, V.B1, V.B2, ナイアシン, V.B6, 葉酸, パントテン酸, V.C), さらにコレステロール, 食物繊維の一日平均摂取量を計算し、日本人の栄養所要量(第6次改定)と比較し、充足率を求めた。エネルギーおよび微量栄養素の充足率は、各対象者の性、年齢を考慮した値を用い、これを100%として算出した。また、たんぱく質、脂質、糖質については、PFC比を求めた。さらに、対象者の栄養摂取状況と日本人の平均的な栄養摂取状況と比較するために、平成14年の国民栄養調査による結果と比較した。

## C. 結果

### 1. 対象者の基礎データ

本研究の対象者の基礎データを表2に示す。年齢、罹病期間、CRP, Alb, T-Choに関しては、CD・UC間に有意差が認められた。なお、対象者に閉経後女性は含まれていない。

### 2. DXAによる骨密度測定評価

各部位の骨密度測定結果は図1に示す。

図より明らかなように、CDにおいてはUCより骨密度が低かった。両群ともとくに橈骨骨密度が低下していた。

この結果を、WHOの骨粗鬆症診断基準に基づいて分類すると、表3に示すように、ほとんどの部位において対象者の半数以上が骨量減少または骨粗鬆症と判定され、特に橈骨(1/3・超遠位)においては、他の部位に比べて骨粗鬆症と判定される例が多かった。また、測定部位のうち、最低値を示した部位によって対象者を分類したところ、CD・UC患者とも対象者の約8割が橈骨(1/3・超遠位)において最低値を示した。次にIBD患者の骨密度低下要因を検討した。罹病期間に関しては、対象者を10年未満と10年以上に分類して比較した(図

2)。その結果、罹病期間が長くなるにつれて、CD患者においては橈骨(1/3)( $P=0.07$ )、UC患者においては橈骨(超遠位)( $P=0.06$ )が減少する傾向が認められたものの、一部を除いて有意な差は認められなかった。

次に、ステロイド投与の有無による比較では、投与群・非投与群間に有意差はみられなかった(図3)。

さらに、骨密度とBMIの相関関係を表4に示す。荷重骨とされる腰椎・大腿骨の骨密度はBMIと相関したが、非荷重骨である橈骨骨密度とは相関しなかった。

さらにアルブミン(Alb)に関して、図4のように4.0 g/dl未満の栄養不良群とそれ以上の正常群を比較した結果、CDの大腿骨を除いて有意差は認められなかったものの、どの部位においても正常群より栄養不良群において、骨密度低下の傾向であった。

また炎症との関連を検討するために、図5に示すように、血中CRPにより分類した。CRP 0.3 mg/dlで患者を2群に分け、これ以下を非炎症群、これ以上を炎症群としたが、一部を除いて、有意差は認められなかった。

### 3. 脂溶性ビタミンD・Kとその関連物質の血中濃度(表5)

表には示していないが、25(OH)DとPTHの間には有意な負の相関関係が認められ( $P<0.01$ )、PK, MK-7とPIVKA-IIが有意に負の相関を示し( $P<0.05$ )、PTH・PIVKA-IIは本研究の対象者においても、血中のビタミンD・K欠乏の指標となることと考えられた。

表5に示すように、25(OH)Dは、CD群においてUC群より有意に低く、 $11.2\pm 4.1$  ng/mlと20 ng/mlをはるかに下回っていた。またUC患者においても平均で19.9 ng/mlしかなかった。PTHは、CD患者で $56.6\pm 23.6$  pg/ml、UC患者で $43.6\pm 18.9$  pg/mlと有意にCD群で高く、特にCD群では平均が正常範囲上限であった。55 pg/mlをカットオフとすると、CD群の約4割、UC群の2割が上限を超えており、2例は100 pg/ml以上であった。このことより、IBD、特にCD患者では、ビタミンD欠乏症及びその結果としての二次性副甲状腺機能亢進症の頻度が高いことが明らかとなった。

ビタミンKに関しては、PK, MK-7に関してCD群では有意にUC群より低かった。

MK-4 に関しては両群間に有意の差を認めなかったが、MK-4 濃度が元々低いことによる可能性も考えられる。PIVKA-II は、肝臓におけるビタミン K 欠乏の指標であり、CD 群で有意に高かった。PIVKA-II のカットオフ値は 28mAU/ml とされており、CD 群では平均値がこれを超えていた。すなわち CD 群はビタミン K 欠乏状態にあることが示唆された。

次にこれら脂溶性ビタミンの血中濃度と各部位の骨密度の関係を調べた結果を表 6 に示す。25(OH)D に関してはすべての部位において、PK に関しては腰椎・橈骨 1/3・橈骨超遠位において、有意の相関を示した。

#### 4. 食事調査結果 (表 7)

食事調査の結果、CD 患者の約 7 割が通常の食事と経腸栄養剤 (エレンタール) を併用したが、UC 患者においては、経腸栄養剤を使用している人はいなかった。総摂取エネルギーは、CD 患者では 1813±469 kcal、UC 患者においては男子 1602±466 kcal であり、第 6 次改定日本人の栄養所要量 (以下、所要量) に対する充足率は 70~90% 台と不足気味であった。また PFC 比 (%) は、CD 患者が 17.0 : 12.4 : 70.5、UC 患者が 15.2 : 21.1 : 61.6 となり、所要量の脂肪エネルギー比率 20~25% に対して、CD 患者の F 比は低値であった。

CD・UC 間を比較すると、脂質以外は、経腸栄養剤を併用している CD 患者の方が通常食のみの摂取の UC 患者より充足率が高い傾向が認められた。特徴としては、3 群ともビタミンよりも無機質、特に Ca、Mg、Fe、Zn、Cu、Mn (Mn のみ国民栄養調査結果なし) の充足率が低く、ビタミンの中では V.C の充足率は低かった。しかし V.D、V.K、V.B12 は所要量をはるかに上回っていた。

Ca の充足率は UC 患者 (58.1%) より CD 患者 (93.1%) の方が高く、ビタミン D・K に関しては、両患者群とも血中濃度の結果に反して、V.D が充足率の約 4 倍、V.K が約 2 倍と十分充足していることが明らかになった。日本人の食事摂取基準 (2005 年版) との比較においても目標量を上回っていた。

#### 5. 脂質摂取量と血中脂溶性ビタミン濃度の関連

図表には示していないが、脂溶性ビタミン

ンに関して、摂取量は、血液中濃度とは相関を示さなかった。一方図 6 に示すように、脂質摂取量は血液中脂溶性ビタミン濃度と相関を示した。

#### D. 考察

IBD 患者は、長期間にわたる経口摂取の低下、慢性炎症による腸管吸収能の低下・タンパクの漏出、ステロイド投与など、骨代謝異常に悪影響を及ぼす因子を多数持っており、IBD 患者が骨粗鬆症を示すことは十分考えられる。しかし IBD 患者における骨量減少に関しては、我が国からの報告はほとんどないことから、その実態調査が欠かせないものと考え、本研究を行った。

本研究では、腰椎・大腿骨・橈骨 (遠位 1/3、及び超遠位) という複数の部位を測定した。これはそれぞれの骨はそれぞれ特質を持っており、種々の病態において様々な変動を示すためである。まず骨は、外側の硬くて緻密な皮質骨と、内側の網目状の海綿骨から構成され、その比率は骨の部位によって異なり、腰椎は海綿骨の豊富な部分である。そのため、海綿骨の減少が特徴的な閉経後骨粗鬆症やステロイド性の骨粗鬆症では、まず腰椎の骨密度が減少する。一方、橈骨のような四肢の長い骨 (長管骨) は、骨の中央部はほとんどすべて皮質骨からなるが、両端の関節に近い部分では海綿骨の比率が高くなる。橈骨 (1/3) は圧倒的に皮質骨部位であり、超遠位は海綿骨要素も大きい。皮質骨減少の代表的な病態である副甲状腺機能亢進症では、橈骨 (1/3) のような、大部分が皮質骨より構成されている骨の骨密度が減少する。また、大腿骨は皮質骨と海綿骨の両方の要素から成る。もう一点は、荷重骨と非荷重骨の違いであり、腰椎や大腿骨は荷重骨であるが、橈骨は非荷重骨である。当然荷重骨は体重の影響を受け、肥満者では骨密度が増加するが、非荷重骨においては影響が小さい。

IBD 患者の骨密度については、海外における報告はいくつがあるものの、ほとんどの報告において、骨密度の測定は腰椎と大腿骨でのみ行われており、上記の各部位の骨の特徴が十分考慮されていないように思われる。CD、UC 群とも若年者が多いにもかかわらず、同年齢の健常者骨密度の平均



より低下しており、特に CD 群において顕著であった。

WHO の骨粗鬆症診断基準に基づいて分類したところ、CD 群において骨量減少・骨粗鬆症と分類される例が多かった。また最低骨密度を示した部位によって対象者を分類したところ、両群とも腰椎や大腿骨に比して橈骨（1/3・超遠位）における骨減少が顕著であった。腰椎や大腿骨のような荷重骨は体重に大きく影響され、肥満者においては荷重骨の骨密度が実際より過大に評価されるが、本研究の対象者の中には肥満者はおらず、肥満のために腰椎・大腿骨の骨密度が実際より高く評価されているとは考えられない。したがって橈骨が特異的に減少していると考えられる。

今回の対象者において、ステロイド剤投与例は存在したものの、ステロイド投与群と非投与群では、骨密度に有意差は見られなかった。またステロイド骨粗鬆症の場合、まず腰椎骨密度が減少するのが特徴であり、その点からも今回の結果はステロイド骨粗鬆症には合致しない。本研究では単に投与、非投与に区別しただけで、投与量や投与期間における比較を行っていない。この点は、今後更に検討する必要があるが、少なくとも IBD 患者における骨粗鬆症の主な発生機構がステロイド骨粗鬆症とは考え難い。また罹病期間、CRP、アルブミンのみでも説明困難であった。これらの結果は、IBD 患者における骨量減少に関しては、海綿骨がまず減少する閉経後骨粗鬆症やステロイド骨粗鬆症とは異なる機構を示唆するものと考えられた。

さて IBD 患者の場合、腸管の炎症による吸収障害に加えて、特に CD においては脂質摂取による炎症の増悪に対する懸念から、脂質摂取が強く制限される。このため IBD 特に CD においては、各種栄養素、特に脂質の不足が非常に高い頻度で起こる。脂溶性ビタミンの吸収のためには一定の脂質摂取が必要であるから、これら患者においては脂溶性ビタミンの欠乏症が起こることは容易に想像され、脂溶性ビタミン特にビタミン D、K は骨にとって重要なビタミンと考えられていることから、脂溶性ビタミンの欠乏が IBD 患者の骨量減少に関与している可能性を検討した。

その結果特に CD 群において、両ビタミンとも非常に低値であった。ビタミン D は副甲状腺ホルモン(PTH)の遺伝子発現を抑制しており、ビタミン D が欠乏すると、PTH の分泌が亢進する。またビタミン K は、タンパクのグルタミン酸 (Glu) 残基にカルボキシル基を導入する酵素  $\gamma$ -carboxylase の補酵素であり、これにより、Gla 残基の 2 つのカルボキシル基は  $\text{Ca}^{++}$  結合能を獲得し、血液凝固因子が活性化される。PIVKA-II は Gla 化を受けていない異常トロンビンであり、肝臓におけるビタミン K 欠乏により上昇する。D と PTH、K と PIVKA-II は鏡像的变化を示したことから、血液中ビタミン D、K 低値という結果は生理的意味を持つものと考えられた。なおオステオカルシン (osteocalcin, 別名 Bone Gla Protein; BGP) はビタミン K 依存性に Gla 化を受ける骨基質タンパクであり、Gla 化を受けていないオステオカルシン (undercarboxylated osteocalcin; ucOC) の血中濃度は、骨におけるビタミン K 作用不足の鋭敏な指標となる。消化管から吸収されたビタミン K は、まず肝臓において血液凝固因子の Gla 化に使われ、その後骨・血管で作用する。すなわち肝臓を通過しえたもののみが骨に働くわけで (first pass effect)、肝臓では充足しても骨では不足という状況がありうる。今回 ucOC の測定測定キットが一時的に供給停止のため行うことができなかったが、おそらく PIVKA-II 以上に異常値の頻度が高いものと推察される。

今回食事調査を行ったところ、意外なことに食事調査では血中ビタミン D・K の測定結果に反して、ビタミン D・K の充足率が非常に高かった。CD 患者ではほとんどの場合主病変が小腸に存在し、栄養素の吸収障害が生じる。このため、本研究対象者の CD 患者においても、十分摂取したはずの脂溶性ビタミンが吸収されず、血液中に移行しなかったと考えられる。しかし、もう一つの原因として脂肪摂取が少ないことも脂溶性ビタミンの吸収障害に関与している可能性がある。ビタミン D・K のような脂溶性のビタミンの吸収には胆汁酸が必要である。胆汁酸の分泌は脂質の摂取によって促進されるため、脂溶性ビタミンを単独摂取しても、胆汁酸は分泌されず摂取したビタ

ミンを吸収することはできない。つまり、患者自身は摂取したつもりでも、摂取したビタミン D・K が腸管から吸収されず、血液濃度に全く反映されていないことが明らかになった。これらの結果より、IBD 患者においては、脂溶性ビタミンの吸収が強く障害されていることが示唆された。

CD に対する食事療法は、病態が安定し緩解期に入っても、再燃防止のため成分栄養剤を併用し、食事も低脂肪・低残渣食とされる。CD において脂肪制限が行われる意義は、脂肪摂取による炎症の増悪を抑えることにある。実際に福田らの報告では、経口摂取脂肪量が多くなるほど再燃率が増加することが明らかになり、緩解維持のために低脂肪食がすすめられている。

成分栄養剤を長期にわたってこのような投与した場合、必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの欠乏が起こることは必至である。教科書的には「長期にわたってこのような治療を施行した場合には、必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの低下が起こりやすくなるので、必須脂肪酸の静脈からの補給が必要」とされている。しかし必須脂肪酸を経静脈的に補給しても脂溶性ビタミンの吸収促進効果はない。今回の成績は、CD 患者における栄養療法のあり方に関して、再考を促すものである。

#### E. 健康危機情報

特記する情報なし

#### F. 研究発表

##### 1. 発表論文

なし

##### 2. 学会発表

1. 幣憲一郎, 辻秀美, 仲瀬裕志, 中西祐子, 田中清, 木戸詔子: IBD に合併する骨減少症の検討 第 8 回病態栄養学会 (平成 17 年 1 月, 京都)
2. 中西祐子, 辻秀美, 幣憲一郎, 仲瀬裕志, 田中清, 木戸詔子: IBD 患者の骨減少に関連する微量栄養素について 第 8 回病態栄養学会 (平成 17 年 1 月, 京都)
3. 辻秀美, 中西祐子, 幣憲一郎, 仲瀬裕志, 田中清, 木戸詔子: IBD 患者の QOL

評価 第 8 回病態栄養学会 (平成 17 年 1 月, 京都)

4. 中西祐子, 田中清, 木戸詔子, 辻秀美, 幣憲一郎, 仲瀬裕志, 千葉勉, 吉澤みな子, 津川尚子, 鎌尾まや, 岡野登志夫: 炎症性腸疾患患者における脂溶性ビタミン欠乏症及び骨密度減少の実態調査 Vitamin K and Bone 研究会 (平成 17 年 2 月, 東京)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許予定  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### H. 引用文献

なし

表1. 骨粗鬆症の診断基準 (WHO 1994年)

正常	Normal	T値 -1.0 以上
骨量減少	Osteopenia	T値 -2.5~-1.0
骨粗鬆症	Osteoporosis	T値 -2.5 未満

表2. 対象

京大病院消化器内科 外来IBD患者51名

	クローン病 (CD)	潰瘍性大腸炎 (UC)	
人数(名)	26	25	—
男:女	16:10	16:9	NS
年齢(歳)	32.5 ± 5.8	41.2 ± 15.0	**
病歴(年)	12.8 ± 6.4	5.6 ± 5.10	***
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	19.6 ± 2.7	21.4 ± 2.70	*
CRP(mg/dl)	2.5 ± 3.3	0.9 ± 2.80	***
Alb(g/dl)	3.9 ± 0.4	4.3 ± 0.30	**

(\* P<0.05, \*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001)

表3. 骨密度測定結果

	L1-4	Total Hip	Radius 1/3	UD
Normal	18	20	9	10
Osteopenia	23	21	21	22
Osteoporosis	3	3	14	12
最低の骨密度(Z)を示した部位				
CD	3	1	7	9
UC	2	3	14	5
Total	5	4	21	14

図1. CD・UC別骨密度測定結果

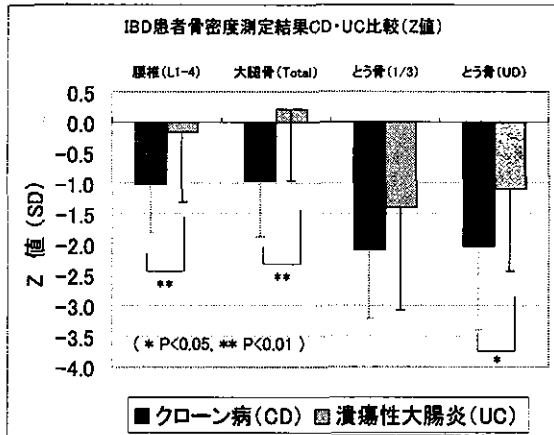


図2. 罹病期間による比較

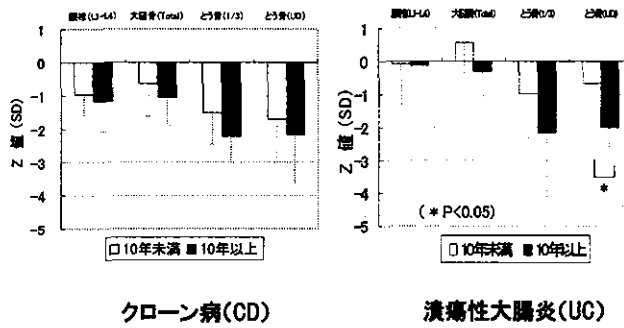


図3. ステロイド投与の有無による比較

