

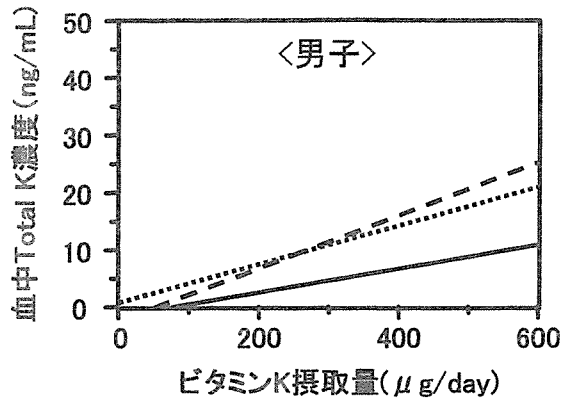
表 4-4 血中 MK-7 濃度を用いたカットオフ値の評価

血中MK-7濃度 (ng/mL)	中学1年		高校1年		高校3年	
	血中 ucOC 濃度 (ng/mL)	p	血中 ucOC 濃度 (ng/mL)	p	血中 ucOC 濃度 (ng/mL)	p
<男子>						
<0.5	45.6±23.1	0.022	20.5±13.4	0.626	13.4±8.1	0.381
≥0.5	37.4±21.5		19.4±13.5		12.1±6.8	
<1.0	45.2±23.1	0.001	22.0±16.0	0.017	13.8±7.9	0.023
≥1.0	33.4±19.5		17.4±10.1		11.4±6.4	
<2.0	43.9±23.4	0.001	21.0±15.2	0.080	13.5±7.9	0.011
≥2.0	30.9±16.3		17.6±9.8		10.9±5.7	
<4.0	43.1±22.9	0.002	20.7±14.3	0.070	13.2±7.5	0.006
≥4.0	29.2±16.3		16.7±10.2		10.2±5.3	
<女子>						
<0.5	29.9±20.1	0.177	9.9±6.0	0.515	5.8±2.8	0.204
≥0.5	26.3±15.1		9.4±5.3		6.7±3.6	
<1.0	29.9±18.4	0.024	9.9±5.3	0.258	7.0±3.7	0.099
≥1.0	24.0±14.2		9.1±5.6		6.2±3.3	
<2.0	29.6±17.9	0.020	10.1±5.4	0.016	7.1±3.5	0.006
≥2.0	23.2±14.2		8.3±5.4		5.8±3.3	
<4.0	29.1±18.0	0.034	9.8±5.7	0.052	7.0±3.4	0.009
≥4.0	23.0±13.1		8.1±4.0		5.6±3.4	

表 4-5 血中 Total ビタミン K 濃度を用いたカットオフ値の評価

血中Total K濃度 (ng/mL)	中学1年		高校1年		高校3年	
	血中ucOC濃度 (ng/mL)	p	血中ucOC濃度 (ng/mL)	p	血中ucOC濃度 (ng/mL)	p
<男子>						
<1.0	50.9±24.5	0.004	22.8±16.0	0.357	12.6±8.5	0.966
≥1.0	38.0±22.1		19.8±13.9		12.5±7.1	
<2.0	48.3±24.6	<0.001	22.4±16.9	0.077	14.2±8.4	0.039
≥2.0	31.0±17.0		18.4±11.0		11.7±6.4	
<4.0	45.8±24.5	0.005	21.6±15.7	0.085	13.8±8.1	0.011
≥4.0	30.2±15.7		17.6±10.3		11.0±5.6	
<6.0	44.5±24.0	0.037	21.0±14.8	0.239	13.4±7.7	0.017
≥6.0	30.4±19.0		17.8±11.6		10.5±5.4	
<女子>						
<1.0	34.9±22.5	0.013	9.0±3.9	0.527	7.2±1.7	0.728
≥1.0	26.1±15.0		10.1±5.7		6.6±3.5	
<2.0	31.1±20.1	0.252	10.2±4.8	0.710	7.4±3.3	0.027
≥2.0	27.0±16.1		9.9±6.0		6.2±3.4	
<4.0	31.4±19.8	0.065	10.6±6.1	0.049	7.2±3.3	0.007
≥4.0	24.2±14.1		8.6±4.1		5.8±3.5	
<6.0	30.6±19.6	0.251	10.5±5.9	0.029	7.1±3.2	0.026
≥6.0	25.8±14.6		7.9±3.5		5.8±3.6	

図 4-1 ビタミン K 摂取量と血中 Total ビタミン K 濃度の関係

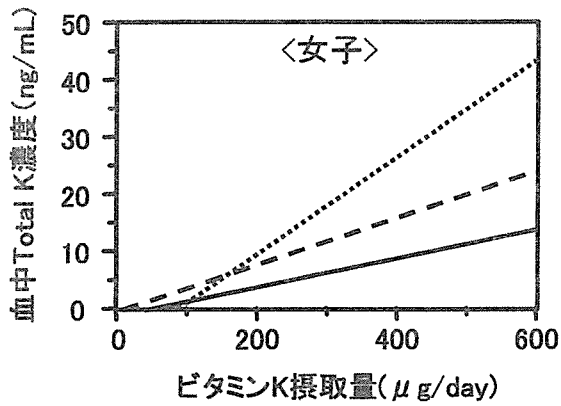


—— 中学1年男子
 $Y = 0.02X - 1.43$
 $r=0.564, n=117, p<0.001$

--- 高校1年男子
 $Y = 0.05X - 2.29$
 $r=0.448, n=160, p<0.001$

..... 高校3年男子
 $Y = 0.03X + 0.98$
 $r=0.385, n=183, p<0.001$

ANCOVA
 Slope $p=0.040$
 Intercept $p=0.102$



—— 中学1年女子
 $Y = 0.02X - 0.98$
 $r=0.510, n=116, p<0.001$

--- 高校1年女子
 $Y = 0.04X - 0.37$
 $r=0.308, n=153, p<0.001$

..... 高校3年女子
 $Y = 0.08X - 7.21$
 $r=0.519, n=166, p<0.001$

ANCOVA
 Slope $p<0.001$
 Intercept $p=0.035$

表 4-6 血中 Total ビタミン K 濃度を 1, 2, 4, 6 ng/mL に到達させるための推定ビタミン K 摂取量

	到達血中濃度 (ng/mL)			
	1	2	4	6
<男子>				
中学1年生	122	172	222	272
高校1年生	66	86	106	126
高校3年生	1	34	67	101
<女子>				
中学1年生	99	149	199	249
高校1年生	34	59	84	109
高校3年生	103	115	128	140

推定VK摂取量(μg/day)

日本人の食事摂取基準 (2005 年版) : ビタミン K 目安量

男性	(12~14 歳)	70 μg/day	(15~17 歳)	80 μg/day
女性	(12~14 歳)	65 μg/day	(15~17 歳)	60 μg/day

表 4-7 血中 PK 濃度分布

	平均	標準 偏差	パーセンタイル値								
			0 (最小値)	2.5	10	25	50 (中央値)	75	90	97.5	100 (最大値)
<男子>											
中学1年	0.45	0.29	0.05	0.06	0.17	0.26	0.39	0.55	0.86	1.26	1.73
高校1年	0.76	0.54	0.05	0.09	0.24	0.38	0.62	1.01	1.47	2.05	3.38
高校3年	1.15	1.00	0.08	0.17	0.35	0.56	0.92	1.33	2.34	3.91	8.56
<女子>											
中学1年	0.57	0.42	0.06	0.10	0.17	0.28	0.45	0.72	1.15	1.85	2.36
高校1年	0.84	0.68	0.08	0.17	0.28	0.39	0.63	1.08	1.69	2.60	5.05
高校3年	0.94	0.66	0.19	0.24	0.32	0.48	0.77	1.21	1.71	2.62	5.16

(ng/mL)

表 4-8 血中 MK-7 濃度分布

	平均	標準 偏差	パーセンタイル値								
			0 (最小値)	2.5	10	25	50 (中央値)	75	90	97.5	100 (最大値)
<男子>											
中学1年	3.04	5.96	0.13	0.20	0.32	0.42	0.61	2.57	7.77	27.3	38.0
高校1年	6.23	17.1	0.21	0.26	0.34	0.51	1.05	4.07	11.5	47.6	138
高校3年	6.48	11.0	0.02	0.24	0.36	0.68	1.78	6.12	19.7	46.2	58.2
<女子>											
中学1年	3.78	6.62	0.04	0.09	0.22	0.41	0.59	4.38	12.6	25.4	36.0
高校1年	5.01	13.9	0.24	0.28	0.37	0.56	1.08	2.64	10.2	50.0	152
高校3年	8.25	19.4	0.10	0.22	0.42	0.67	1.42	6.21	21.4	67.9	172

(ng/mL)

表 4-9 血中 Total ビタミン K 濃度分布

	平均	標準 偏差	パーセンタイル値								
			0 (最小値)	2.5	10	25	50 (中央値)	75	90	97.5	100 (最大値)
<男子>											
中学1年	2.93	4.62	0.44	0.52	0.65	0.83	1.21	2.67	6.46	17.8	29.4
高校1年	7.83	18.7	0.47	0.59	0.86	1.24	2.21	5.38	13.9	57.1	141
高校3年	7.49	11.1	0.38	0.72	1.15	1.62	3.59	6.97	19.2	49.3	61.0
<女子>											
中学1年	4.68	7.37	0.21	0.46	0.59	0.79	1.43	5.16	14.6	33.5	37.2
高校1年	7.48	16.8	0.52	0.66	1.18	1.51	2.58	4.59	16.2	56.0	153
高校3年	10.8	21.1	0.69	0.90	1.27	1.71	3.33	9.89	28.6	69.5	174

(ng/mL)

表 4-10 ビタミンK 摂取量分布

	平均	標準 偏差	パーセンタイル値								
			0 (最小値)	2.5	10	25	50 (中央値)	75	90	97.5	100 (最大値)
<男子>											
中学1年	213	122	14	28	56	123	198	268	408	521	568
高校1年	223	180	0	0	56	126	198	268	397	568	1754
高校3年	197	129	0	0	56	100	184	268	362	537	652

<女子>											
中学1年	229	145	0	28	84	140	205	268	418	582	926
高校1年	194	135	0	0	56	112	170	226	404	534	1024
高校3年	210	128	0	20	70	126	184	246	380	554	624

(μg/day)

5. ビタミン摂取量が血液中と尿中のビタミン含量に及ぼす影響
 ～生活習慣一次予防のための生体飽和量を求める研究～（脂溶性ビタミン）

表 5-1 ビタミン剤摂取スケジュール

	食事	ビタミン摂取	尿	採血	
1週目	第1日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事		第2回目～翌日第1回目 採取	
	第2日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事			
	第3日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事			
	第4日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事		第2回目～翌日第1回目 採取	
	第5日(自宅)	採血後、自由食	ビタミン剤①		有
	第6日(自宅)	自由食	ビタミン剤①		
	第7日(ホテル)	自由食	ビタミン剤①		
2週目	第1日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤①	第2回目～翌日第1回目 採取	
	第2日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤①		
	第3日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤①		
	第4日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤①	第2回目～翌日第1回目 採取	
	第5日(自宅)	採血後、自由食	ビタミン剤②		有
	第6日(自宅)	自由食	ビタミン剤②		
	第7日(ホテル)	自由食	ビタミン剤②		
3週目	第1日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤②	第2回目～翌日第1回目 採取	
	第2日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤②		
	第3日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤②		
	第4日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤②	第2回目～翌日第1回目 採取	
	第5日(自宅)	採血後、自由食	ビタミン剤③		有
	第6日(自宅)	自由食	ビタミン剤③		
	第7日(ホテル)	自由食	ビタミン剤③		
4週目	第1日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤③	第2回目～翌日第1回目 採取	
	第2日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤③		
	第3日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤③		
	第4日(ホテル)	朝、昼、夕、夜は所定の食事	ビタミン剤③	第2回目～翌日第1回目 採取	
	第5日(自宅)				有

[生活リズム]
 起床6:30
 朝食7:40～8:00
 昼食12:30～13:00
 夕食18:20～18:50
 夜食21:30
 就寝23:30
 ※ビタミン摂取は朝、昼、夕食後

表 5-2 ビタミン剤中の脂溶性ビタミン含量

	レチニルアセテート (REとして)	α-トコフェロール	コレカルシフェロール	フィロキノ
ビタミン剤①	0.45	9	0.005	0.075
ビタミン剤②	1.35	27	0.018	0.27
ビタミン剤③	2.7	54	0.036	0.54
食事摂取基準 推奨量	0.75	—	—	—
目安量	—	9	0.005	0.075
上限量	3	800	0.05	—

単位:mg

表 5-3 血中脂溶性ビタミン濃度と生体栄養指標の変化

	1週目 (摂取前)	2週目 (①摂取後)	3週目 (②摂取後)	4週目 (③摂取後)	ANOVA (p値)
N	11	11	10	10	
Retinol (mg/L)	0.542 ± 0.115	0.572 ± 0.118	0.554 ± 0.13	0.574 ± 0.154	0.932
α-tocopherol (mg/L)	9.6 ± 2.7	10.5 ± 2.3 *	11.9 ± 2.4 ***	13.1 ± 3.1 ***	0.025
β-tocopherol (mg/L)	0.16 ± 0.0	0.15 ± 0.0	0.14 ± 0.0	0.13 ± 0.0 *	0.176
γ-tocopherol (mg/L)	0.75 ± 0.3	0.62 ± 0.2 ***	0.37 ± 0.1 ***	0.26 ± 0.1 ***	<0.001
δ-tocopherol (mg/L)	0.05 ± 0.0	0.05 ± 0.0	0.03 ± 0.0	0.03 ± 0.0	0.136
PK (ng/mL)	1.36 ± 0.5	1.30 ± 0.6	1.43 ± 0.6	1.56 ± 0.6	0.747
MK-4 (ng/mL)	0.02 ± 0.0	0.04 ± 0.0	0.04 ± 0.0	0.04 ± 0.0	0.281
MK-7 (ng/mL)	2.5 ± 2.7	2.4 ± 3.0	3.0 ± 3.6	2.0 ± 2.5	0.896
ucOC (ng/mL)	6.2 ± 1.5	6.0 ± 1.4	5.78 ± 1.6	5.8 ± 1.6	0.926
25(OH)D ₃ (ng/mL)	19.9 ± 4.4	23.7 ± 3.8	26.9 ± 5.3 **	28.5 ± 4.8***	<0.001
25(OH)D & 24,25(OH) ₂ D ₃ (ng/mL)	22.5 ± 5.2	25.6 ± 4.4	28.6 ± 5.9 *	30.3 ± 5.5 **	0.009
PTH (pg/mL)	29.2 ± 10.7	27.8 ± 8.2	31.4 ± 8.0	28.9 ± 8.6	0.833

*p<0.05, 対応のある検定 (Control=1週目)

** p<0.01, 対応のある検定 (Control=1週目)

***p<0.001, 対応のある検定 (Control=1週目)

図 5-1 1週目の血中濃度を基準とした血中レチノール濃度の変化率

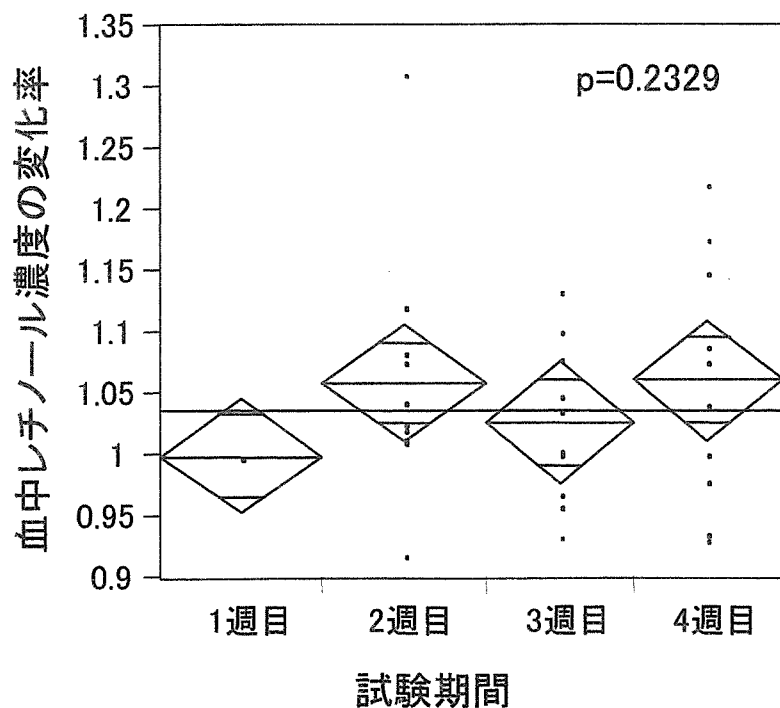


図 5-2 個人別血中レチノール濃度の変化

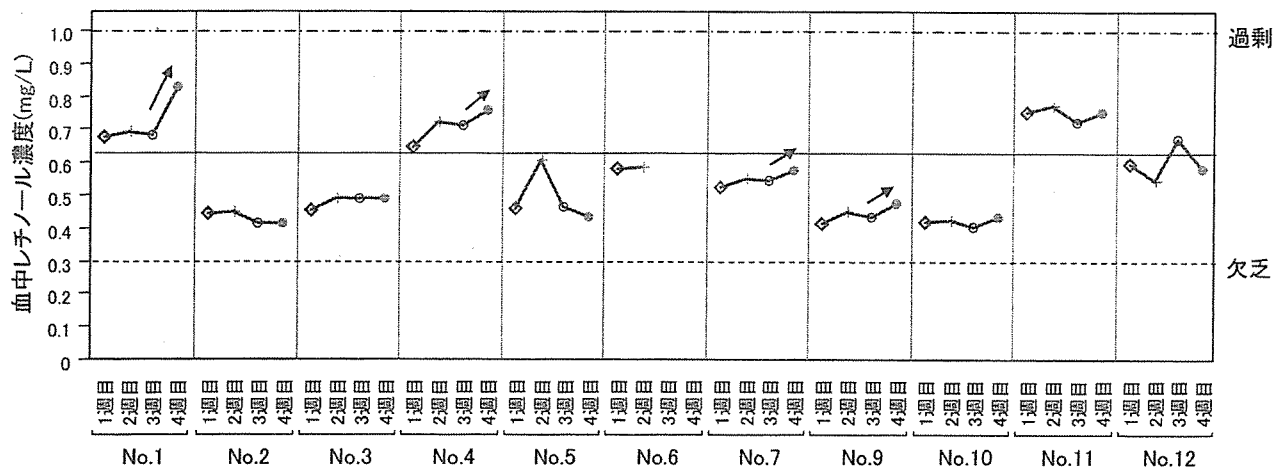


図 5-3 1週目の血中濃度を基準とした血中ビタミンE同属体濃度の変化率

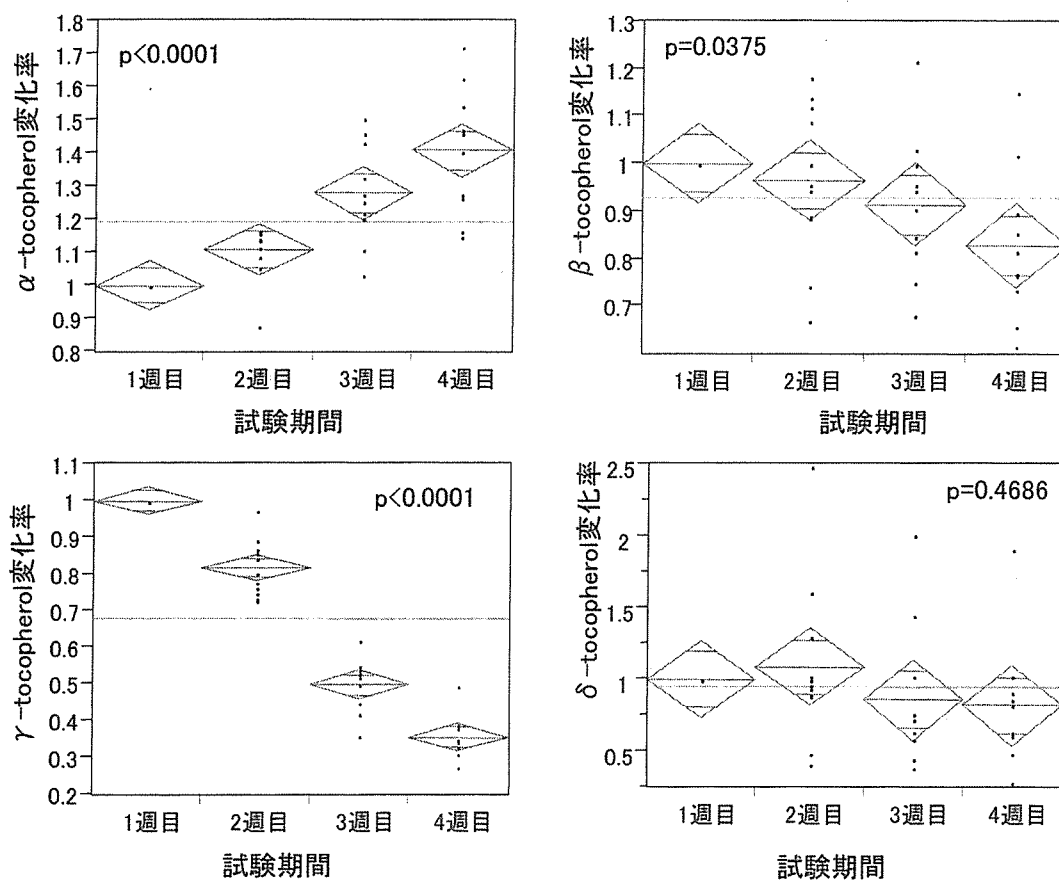


図 5-4 個人別血中ビタミンE 同属体濃度の変化

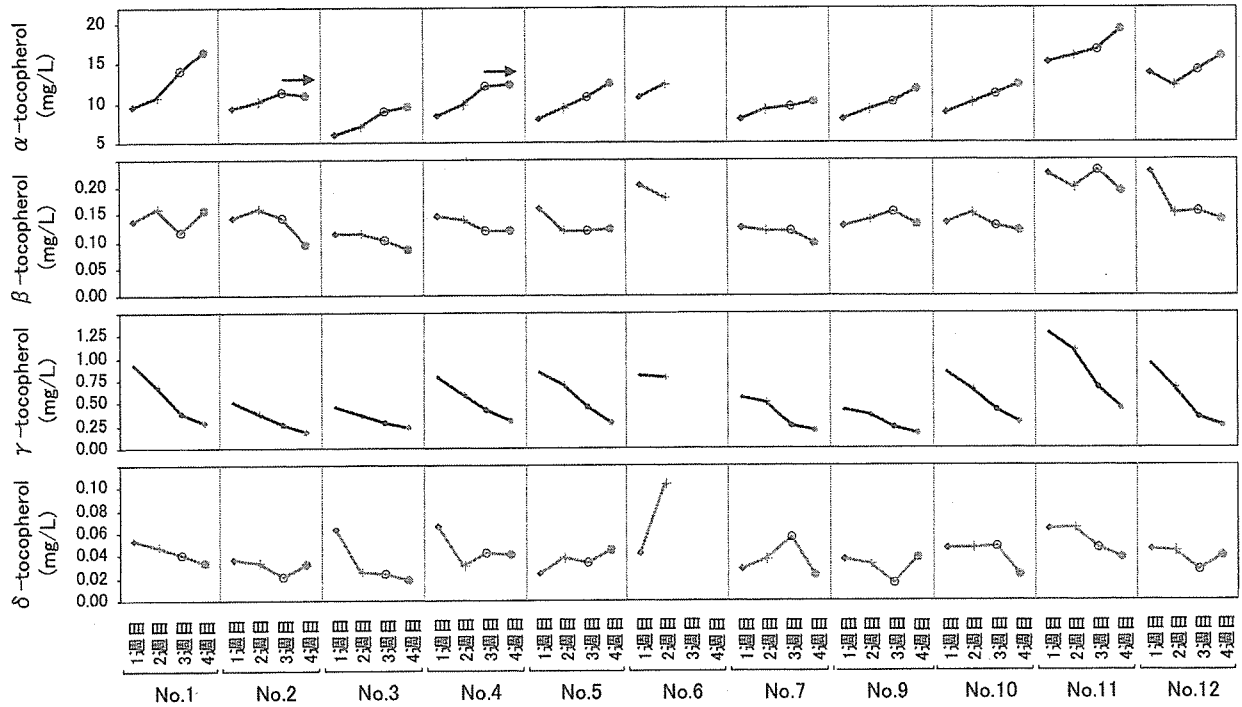


図 5-5 血中 α -トコフェロール濃度と BMI の関係

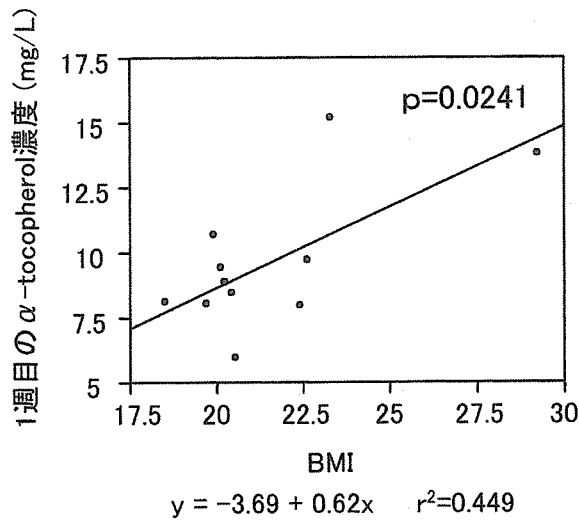


図 5-6 血中 α -トコフェロール濃度と血中レチノール濃度の関係

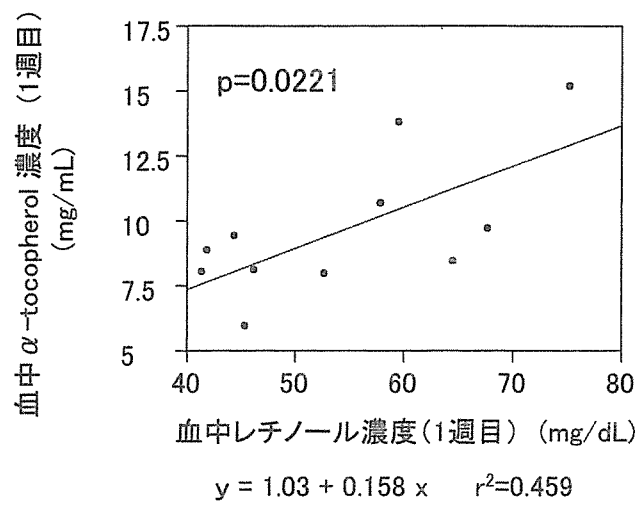


図 5-7 血中レチノール濃度と BMI の関係

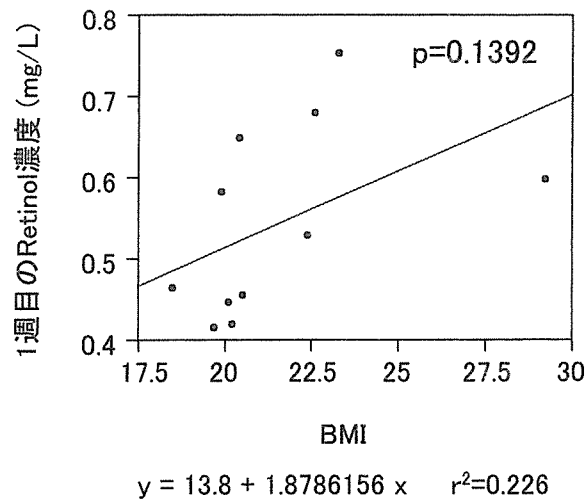
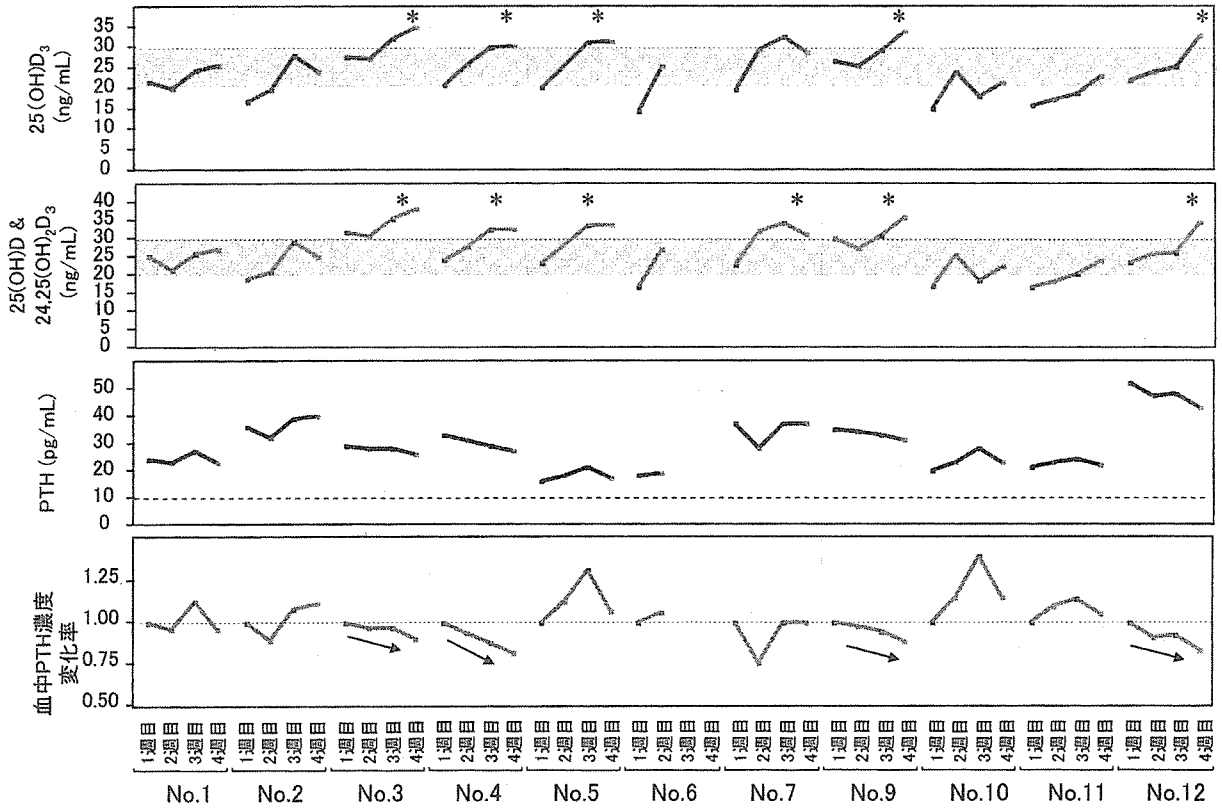


図 5-8 個人別血中 25(OH)D₃、25(OH)D & 24,25(OH)₂D₃ 濃度および PTH 濃度の変化



* 4週目の血中25(OH)D₃あるいは25(OH)D & 24,25(OH)₂D₃合算値が30 ng/mLを超えた対象者

図 5-9 個人別血中 PK および ucOC 濃度の変化

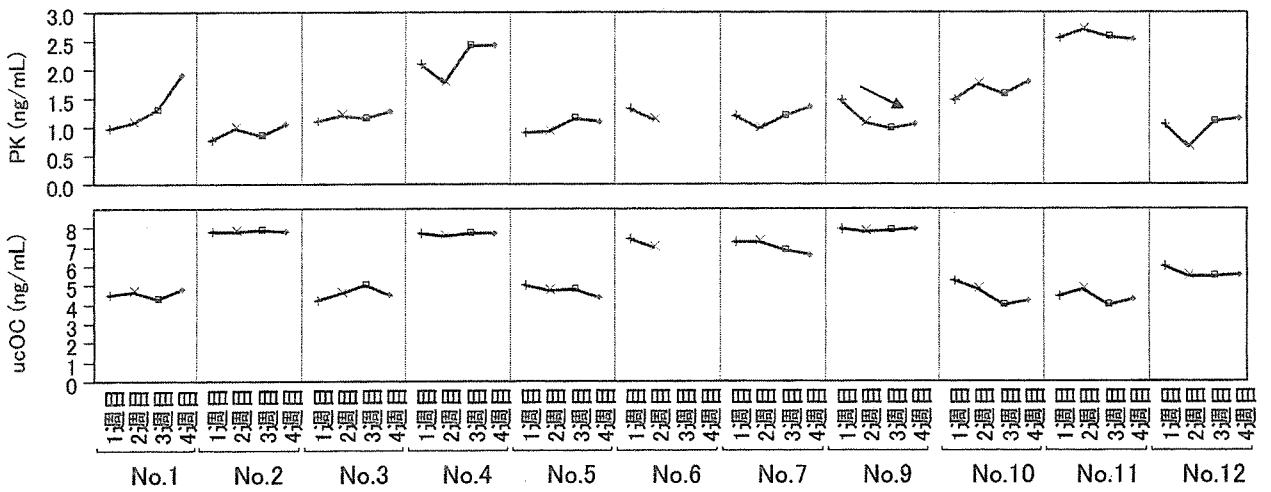


図 5-10 1週目の血中濃度を基準とした血中PK濃度の変化率

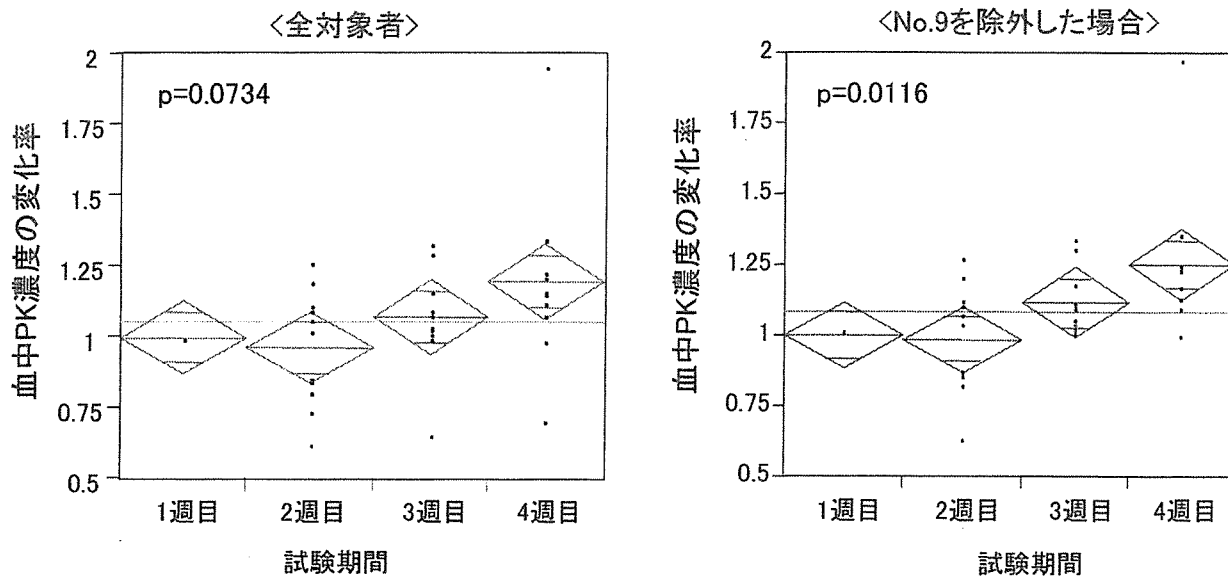


図 5-11 1週目の血中濃度を基準とした血中 ucOC 濃度の変化率

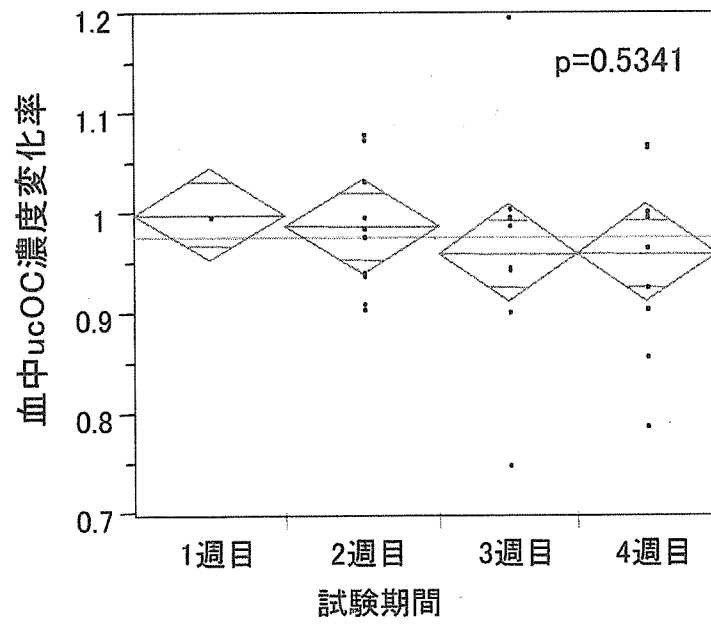


図 5-12 血中ビタミン K 濃度と ucOC 濃度の関係

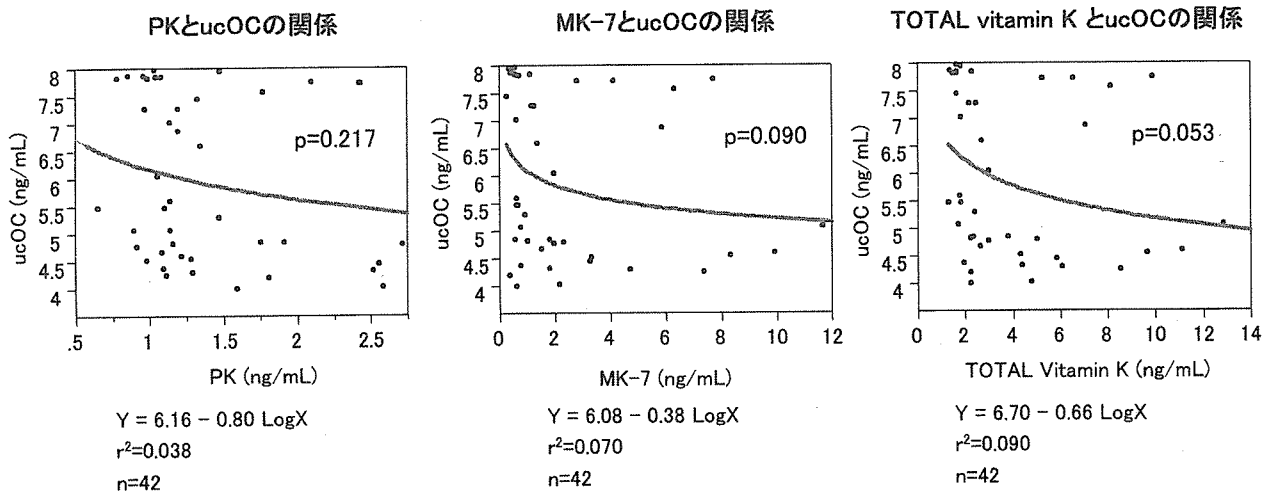


図 5-13 個人別血中 Total ビタミン K 濃度および ucOC 濃度の変化

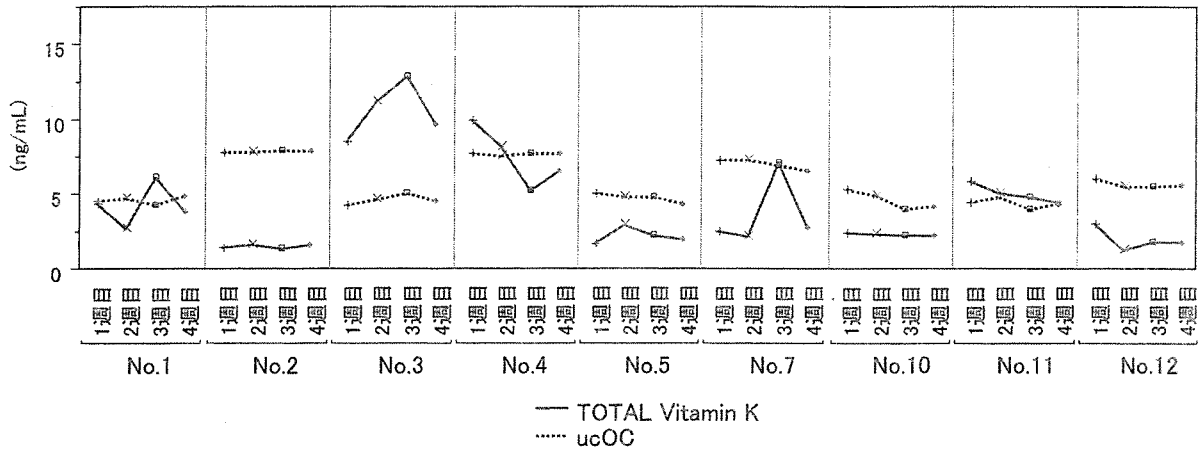
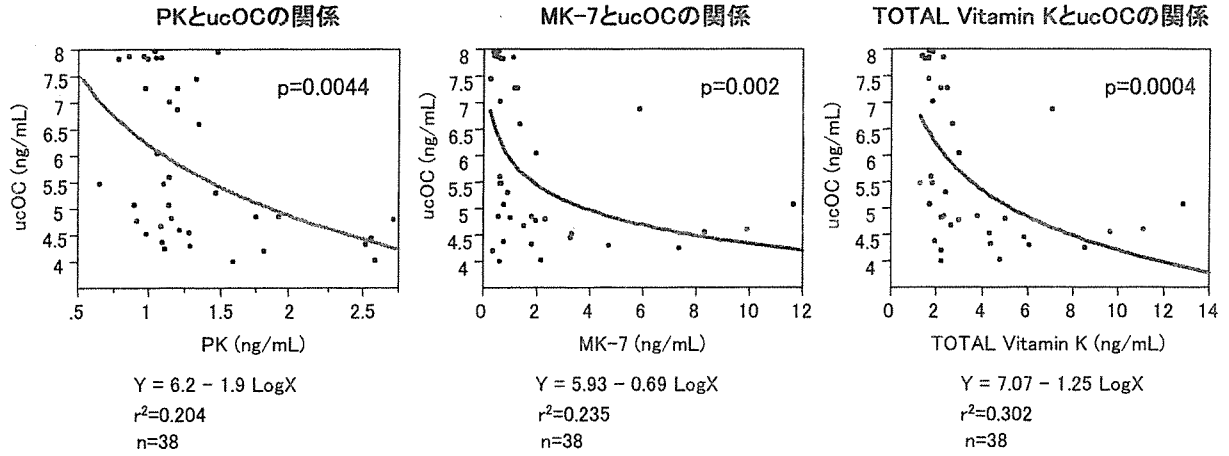


図 5-14 血中ビタミン K 濃度と ucOC 濃度の関係 (一部除外)

<No.4 を除外>



Ⅲ. 分担研究者の報告書

9. 高齢者における脂溶性ビタミン（ビタミンD、ビタミンK）欠乏に関する検討

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

ビタミンDの最も基本的な作用は、小腸からのCa吸収促進であり、したがってその欠乏によって、骨の石灰化障害であるクル病・骨軟化症を起こすが、最近それよりも軽度の不足であっても、負のCaバランスから骨粗鬆症・骨折の原因となることがわかってきた。第6次の2.5 µgに比べると、2005年版におけるビタミンDの目安量は5 µgに増やされたが、海外の値と比較すると、はるかに低い値であり、また高齢者に対しても、若年者より高い数字を定めていない点異なる。またビタミンKの最も基本的な作用は、血液凝固因子の活性化であり、2005年版摂取基準においても、この作用のみが考慮されているが、近年肝外作用が注目されており、例えばビタミンKの欠乏/不足は、骨折のリスクを増大させることが、多くの研究で明らかになっている。このような背景に基づき、今後の高齢者におけるビタミンD・K摂取は目安量策定の資料とすべく、本研究を行った。

介護老人福祉施設入所中の要介護高齢者50名（男性15名、女性35名）、 87.6 ± 8.0 歳（63～100歳）を対象に調査を行った。BMIは平均 21.0 ± 3.8 （15.2～31.1）、要介護度は 3.1 ± 1.1 であった。調査期間は、血中ビタミンD濃度が最も高いと思われる時期として、2006年8月1日から31日までの1ヵ月間で、食事調査として、主食と副食に分けた施設提供量と喫食率から1ヶ月間の平均摂取量を調査した。検査項目は、ビタミンD関連として血清25OHD、Intact PTH濃度、ビタミンK関連として血清PK, MK-4, MK-7濃度、骨代謝マーカーとして血清BAP, NTxであった。

対象者における摂取量は、ビタミンD (µg) が 6.9 ± 1.4 （中央値7.7）、ビタミンK (µg) が 176.5 ± 112.5 （中央値168.8）、Ca (mg) が 493.6 ± 53.5 （中央値504.1）で、Ca摂取はやや少ないものの、ビタミンDは目安量の約1.5倍、ビタミンKは約2倍を摂取していた。一方、血中濃度は、25OHDが 11.0 ± 3.1 ng/ml、ビタミンKについてはPKが 0.62 ± 0.36 ng/mL、MK-7が 0.52 ± 0.36 ng/mLと低い値であった。骨代謝マーカーは高い値であり、ビタミン欠乏のために、骨吸収亢進を招き、高代謝回転状態となっているものと推察された。

従来日本では、ビタミンD・K摂取基準の策定・栄養評価において、同一対象者に対して、摂取量と血中濃度の比較がほとんど行われていないが、摂取量と血中濃度の同時評価・比較の重要性が示された。また高齢者に対するビタミンD・Kは、現行の目安量よりかなり多い量を要することが推察された。

A. 目的

骨粗鬆症において骨折しやすい部位として、特に椎体圧迫骨折・大腿骨頸部骨折・橈骨遠位端骨折の頻度が高い。このうち大腿骨頸部骨折は受傷後の死亡率が高いだけでなく、独居者が施設に入らざるを得なくなったり、介護を要するようになったり、ほとんどの例で生活レベルが低下するなど、患者本人にとって重大であるだけでなく、医療費・介護費用を考えると、社会にとっても大きな問題である。また椎体圧迫骨折は、患者数が非常に多く、高齢者の生活レベルを徐々に低下させて、種々の疾患に対する罹患率を増加させ、結局は死亡率を増加させる。すなわち骨粗鬆症に伴う骨折は、骨折してから治療するのではなく、予防に重点をおかねばならない。

骨の栄養というと、巷間ではしっかりカルシウムを摂取しましょうという論調のものが多く、これだけでは不十分である。いうまでもなく、ビタミンDは小腸におけるカルシウム吸収を促進し、ビタミンD欠乏状態では、いくらカルシウムを摂取しても、十分吸収されない。またビタミンKの生体内での役割に関しては、現在の摂取基準においては、肝臓における凝固因子の活性化のみが考慮されているが、近年骨粗鬆症の分野では、ビタミンKは骨においても重要な栄養素であることを示す報告が行われている。

一方従来のがわが国における栄養調査において、食事調査と血液検査などのバイオマーカーを同時に測定したものは非常に少ない。そこで本研究においては、高齢者を対

象として、食事調査と血液検査を同時に行うことにより、これら脂溶性ビタミンの欠乏症調査を行った。

B. 研究方法

1. 調査対象 (表1)

介護老人福祉施設 花友しらかわ(京都市左京区)の入所者の中で、本人または家族が本研究の趣旨に同意された平均年齢 87.6 ± 8.0 歳の高齢者 50 名(男性 15 名、女性 35 名)を対象とした。血中ビタミンD濃度には季節変動が知られているので、25OHD濃度が最も高値となる夏季に検討を行うこととし、調査期間を2006年8月1日から31日までの1ヶ月間とした。

2. 調査内容

ビタミンD栄養状態を最もよく反映する栄養指標として血清25OHD濃度、ビタミンD欠乏/不足の鋭敏な指標として血清 intact-PTH を測定した。ビタミンK関連では、Phylloquinone [PK]、Menaquinones [MK-4, MK-7]、また骨代謝マーカーとして、骨形成マーカーである血清骨型アルカリホスファターゼ(以下骨型ALPもしくはBAP)、骨吸収マーカーである血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(以下血中NTx)を測定した。

全対象者50名を対象に食事調査を実施した。対象者は心身共に不安定な例が多く食事摂取量が不安定であることから、1ヶ月の平均摂取量を算出した。調査方法は以下の通りである。1日に摂取した食事を朝・昼・夕食と間食に分け、施設の栄養提供量

と喫食率（朝・昼・夕食に関しては、主食と主食以外の副食に分けて喫食率を調査した）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, V.B12, 葉酸, パントテン酸, V.C）、さらに飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸およびコレステロール脂質関連物質、ならびに食物繊維、食塩換算量の平均摂取量を算出した。各栄養素は、2005年度版日本人の食事摂取基準から各対象者の性、年齢に合致した各基準値と比較し、摂取状況の確認を行った。エネルギーに関しては全対象者とも「身体活動レベル I」として算出した。

統計処理は、SPSS 13.0Jを用いた。

C. 結果

図1に示すように、今回の対象者における摂取量は、ビタミンD (μg) が 6.9 ± 1.4 (中央値 7.7)、ビタミンK (μg) が 176.5 ± 112.5 (中央値 168.8)、Ca (mg) が 493.6 ± 53.5 (中央値 504.1) で、Ca 摂取はやや少ないものの、ビタミンD は目安量の約 1.5 倍、ビタミンK は約 2 倍を摂取していた。

一方、血中濃度については、ビタミンD に関しては、血清 25(OH)D 濃度が 20 ng/ml 未満であればビタミンD は充足していないと考えられるが、25OHD が 11.0 ± 3.1 ng/ml、と著しく低い値であり、10 ng/ml が 17 例 (34%)、10~15 ng/ml が 28 例 (54%)、15~20 ng/ml が 4 例 (8%) で、20 ng/ml を超えているのは、20.8 ng/ml の 1 例のみであった

(図2)。また図3に示すように、血清 25OHD 濃度と intact PTH 濃度は、有意の逆相関を示した。

ビタミンK に関しては、いまだビタミンD ほど明確には基準値が定まっていないが、最近津川（神戸薬科大学）が、長野県在住者を対象として調査した結果では、70 歳以上 (N = 136) の血中ビタミンK 濃度は、PK が 1.29 ± 1.09 ng/ml (median 0.94)、MK-4 が 0.09 ± 0.15 ng/ml (median 0.02)、MK-7 が 4.21 ± 6.81 ng/ml (median 2.14) であった。今回の対象者におけるビタミンK 血中濃度は、PK が 0.62 ± 0.36 ng/mL、MK-7 が 0.52 ± 0.36 ng/mL と低い値であった（図2）。MK-4 は濃度が低く評価困難であった。

また骨代謝マーカーについては、骨形成マーカーである BAP が 30.1 ± 11.5 U/L と基準値である 7.9~29.0 を上回り、また骨吸収マーカーである血清 NTx も 22.3 ± 6.9 nmol BCE/L と、基準値である 7.5~16.5 を超えていた（図2）。

D. 考察

本研究の大きな特徴の一つは、同一対象者から、同時に食事調査と血液検査を行ったことである。従来管理栄養士は食事調査を専ら行い、医師は血液検査のみに関わるという傾向があったが、摂取したものがそのまま 100% 吸収されて、体内で利用されるはずがないことは言うまでもない。今回はこのような問題意識に基づいて、高齢者を対象に、特に骨の健康維持に必要な栄養素として、ビタミンD・K に関する調査を行った。

高齢者を対象としたのは以下の考察に基づくものである。まず高齢者は、特に摂取と吸収・体内利用に乖離の見られる可能性が高い集団である。脂溶性物質の吸収は、食事からの脂質摂取量、胆汁酸の分泌量、膵臓消化酵素の分泌量などの影響を大きく受けるが、高齢者においては、これら条件のいずれもが低下していると考えられる。さらに、ビタミンD・Kは、骨の健康に欠かせない栄養素であり、骨粗鬆症に伴う骨折は圧倒的に高齢者において頻度高く起こる。したがって、高齢者において一層、骨の健康を意識した食事摂取のあり方を考えねばならない。

さて今回の調査結果において、ビタミンD、ビタミンKとも、2005年版摂取基準における目安量を大きく上回る量を摂取しているにも関わらず、血液中濃度はいずれも低かった。ビタミンD栄養状態の最もよい指標は、血清25OHD測定であり、ビタミンD欠乏/不足の最も鋭敏な指標は、血清副甲状腺ホルモン(PTH)測定である。ビタミンD充足の判定に普通用いられる方法は、横軸に25OHD、縦軸にPTHをプロットし、PTHが上昇しない25OHD濃度をもって閾値とするものである。この方法で決めた、ビタミンDが欠乏/不足しない血清25OHD濃度については、報告によって多少の相違はあるが、20 ng/ml未満であれば充足していないことには、おそらく全く異論がないと考えられる。今回の対象者においては、ほぼ全例20 ng/ml未満であり、10 ng/ml未満という、重症の欠乏と思われる例も3分の1以上に見られた。しかも20 ng/mlとい

うのはおそらく低すぎる値であり、30 ng/mlが必要であるという報告も少なくない。

ビタミンDはPTHと協調して、血清Ca濃度の低下を防ぐ。そのためビタミンDが欠乏/不足すると、PTH分泌が亢進し、そのために骨吸収が促進される。二次的に骨形成も亢進するので、骨全体として、骨形成・骨吸収とも亢進した、高代謝回転状態となる。今回の調査結果において、血清25OHD濃度と血清intact PTH濃度は逆相関を示し、骨代謝マーカーは、骨形成マーカーであるBAP、骨吸収マーカーであるNTxとも、基準値を上回っていた。すなわちこれら対象者においては、ビタミンDが充足していないことが、実際に骨代謝異常につながっていることが示唆される。骨折の危険因子としては、骨密度低下が最も有名であるが、骨の高代謝回転は、骨密度とは独立した骨折の危険因子である。したがって、ビタミンD不足はおそらく、骨折リスク増加を招く、重大な要因であると考えられる。

次にビタミンKに関しては、「第六次改定日本人の栄養所要量」においては、ビタミンKの肝臓以外での作用については、全く考慮されていなかった。「日本人の食事摂取基準(2005年版)」において初めて、骨折の予防に必要なビタミンKは、肝臓での作用のみを考えた場合に比べて多い可能性に言及されたが、摂取基準策定への取り入れは見送られている。すなわち現行の食事摂取基準は、肝臓以外におけるビタミンKの役割を考慮したものではない。

ビタミンKは、タンパクのグルタミン酸残基にカルボキシル基を導入してGla化す

る酵素、 γ -carboxylase の補酵素である。ビタミン K の K は Koagulation (凝固) の頭文字であり、肝臓において血液凝固因子 (II・VII・IX・X) を Gla 化し、それによって、これら凝固因子はカルシウムイオン結合能を獲得する。しかしビタミン K によって Gla 化されるタンパクは、血液凝固因子以外にも存在する。骨の基質タンパクとして最も多いのは、コラーゲンであるが、オステオカルシン (osteocalcin, bone Gla protein; BGP とも呼ばれる) は非コラーゲンタンパクとしては最も多く存在する。またマトリックスマググラタンパク (matrix Gla protein; MGP) は、骨や血管に存在する。

近年、骨折予防におけるビタミン K の意義を示す論文が報告されつつある。Booth によると、ビタミン K 摂取量によって 4 群に分けて分析したところ、ビタミン K 摂取量の最も高かった群の骨折リスクは、最も低かった群のリスクの半分以下であった。また Vergnaud によると、骨密度低下によって大腿骨頸部骨折のリスクは 2.4 倍、ucOC (undercarboxylated osteocalcin ; Gla 化されていないオステオカルシン、骨におけるビタミン K 作用不足の指標) 高値によって 1.9 倍に増加し、骨密度低下と ucOC 高値の両方を有する例では、骨折のリスクは 5.5 倍にも上昇し、ucOC 高値すなわち骨におけるビタミン K の作用不足は、骨密度とは独立した骨折の危険因子であった。

治療的介入に関しては、白木は、241 例の骨粗鬆症患者をランダムに、ビタミン K₂ 45 mg/day 投与と対照群に割り付けて 2 年間フォローしたところ、ビタミン K₂ 投与群に

おいては、ucOC が低下し、骨密度低下が防止され、さらに新規骨折発生が有意に減少したと報告し、また佐藤らは、アルツハイマー病女性患者に対し、ビタミン K₂・D₂・カルシウム補給を行ったところ、非椎体骨折の発生が著しく抑制されたと報告している。

このように骨において、ビタミン K が不足しやすい理由の一つは解剖学的構造である。腸管から吸収されたビタミン K は、門脈を通過して肝臓に運ばれ、その後肝臓以外の組織に至ることから、ビタミン K は、肝臓でまず血液凝固因子の Gla 化に使われた後のものが肝臓以外で利用されるわけであり、これを first pass effect と言う。したがって、肝臓ではビタミン K が充足していても、骨や血管など肝臓では不足しているという状況が十分起こりうる。

残念ながら今回の研究では、ucOC の測定キットが一時供給停止中であり、測定ができなかった。そこで、津川らが長野県在住者を対象に、血清ビタミン K 濃度と、血清 ucOC 濃度を比較した結果と対比した。同論文において、ucOC が上昇しない、言い換えると骨においてビタミン K が充足する、血清ビタミン K 濃度は年齢によって異なり、高齢者ではより高い濃度の血中ビタミン K 濃度が求められる。この論文の 70 歳以上のグラフと、今回の結果を重ね合わせたのが図 4 である。図中 ● は、同論文における ucOC を上昇させない血清ビタミン K 濃度、● は今回対象者の血清ビタミン K 濃度の平均値である。一見して、ucOC を上昇させない血中濃度をはるかに下回ることは明らか

である。すなわち今回の結果から、これら対象者の骨にとっては、ビタミンKが充足していないことは明らかである。すると次には、そのことが実際に骨折リスク増大につながるのかという点が問題になる。

ビタミンK欠乏/不足は骨折のリスクとなり、欠乏/不足者に対するビタミンK補充によって骨折が減少することは、従来多くの論文があるが、ビタミンKは骨密度にはそれほど大きな影響を与えない。骨粗鬆症診療においても、以前は骨密度至上の時期もあったが、現在では骨折リスクは骨密度以外の要素（骨質）にも大きく左右され、骨強度＝骨密度＋骨質とされている。ビタミンKの骨における生理的役割を考える際に大きな問題となるのはこの点であり、例えば今回の対象者の骨密度を測定しても

（実際には測定困難な例が多いが）、それではおそらく意味のある結果は得られない。骨折発生率の調査には、長期の観察が必要であり、今回は行うことができなかったが、この点については以前より多くの報告がなされていることから、おそらく骨におけるビタミンKの欠乏/不足は、生理的意義を持つものと考えられる。

以上の結果より、高齢者においては、現行の目安量をかなり上回る量のビタミンD・Kを必要とするものと考えられた。

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

田中清 ビタミンK摂取と骨 骨粗鬆症治療 5(2) 2006

田中清 栄養面からみたビタミンD
Clinical Calcium 16(7):1102-1106, 2006

田中清、武田英二、門脇孝、恩地森一、立川俱子、清野裕 生活習慣病の治療・予防における栄養療法の意義と医療経済評価
日本病態栄養学会雑誌 9:3-9, 2006

2. 学会発表

・辻秀美、幣憲一郎、桑原晶子、近藤歌奈、吉田朋美、姫野雅子、小川蓉子、仲瀬裕志、木戸詔子、田中清、稲垣暢也 炎症性腸疾患(IBD)患者における脂質摂取制限が患者QOLに及ぼす影響 第10回日本病態栄養学会 2006年1月 横浜

・姫野雅子、藤井美野里、津川尚子、小川蓉子、桑原晶子、鎌尾まや、河合信子、木戸詔子、岡野登志夫、田中清 後期高齢者におけるビタミンD摂取量と血中濃度の比較検討 第10回日本病態栄養学会 2006年1月 横浜

・桑原晶子、幣憲一郎、小川蓉子、姫野雅子、辻秀美、仲瀬裕志、千葉勉、田中清、岡野登志夫、木戸詔子 炎症性腸疾患(IBD)患者の骨量改善への影響因子の検討 第10回日本病態栄養学会 2006年1月 横浜

・姫野雅子、藤井美野里、津川尚子、鎌尾まや、小川蓉子、桑原晶子、河合信子、木戸詔子、岡野登志夫、田中清 後期高齢者におけるビタミンK・D摂取量と血中濃度の比較検討 第10回 Vitamin K & Aging 研究会 2006年2月 東京

・田中清 骨の栄養と骨粗鬆症 日本栄