

- K—医学・生物学領域における新展開—, メディカルジャーナル社, 82 (1994)
- 4) 細谷憲政監修: ヒューマン・ニュートリション—基礎・食事・臨床—, 医歯薬出版, 245 (2004)
 - 5) P.A. Price, M.R. Urist and Y. Otawara: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 117, 765 (1983)
 - 6) P.A. Price and M.K. Williamson: *J. Biol. Chem.*, 260, 14971 (1985)
 - 7) J. Glowacki, C. Rey and M.J. Glimcher: *J. Cell. Biochem.*, 45, 292 (1991)
 - 8) Y. Otawara, N. Hosoya, S. Moriuchi, H. Kasai and T. Okuyama: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 26, 209 (1980)
 - 9) P.A. Price and S.A. Baukol: *J. Biol. Chem.*, 255, 11660 (1980)
 - 10) D.V. Shah, J.K. Tews, A.E. Harper and J.W. Suttie: *Biochim. Biophys. Acta.*, 539, 209 (1978)
 - 11) 白根由美子, 中村章一郎, 平石攻治, 黒川一男: 臨床科学, 12, 297 (1983)
 - 12) L. Pecci and D. Cavallini: *Anal. Biochem.*, 118, 70 (1981)
 - 13) C.M. Gundberg, J.B. Lian and P.M. Gallop: *Anal. Biochem.*, 92, 219 (1979)
 - 14) M. Kuwada and K. Katayama: *Anal. Biochem.*, 117, 259 (1981)
 - 15) M. Kuwada and K. Katayama: *Anal. Biochem.*, 131, 173 (1983)
 - 16) M. Kuwada and K. Katayama: *J. Chromatogr.*, 308, 398 (1984)
 - 17) S. Matsuura, S. Yamamoto and M. Makita: *Anal. Biochem.*, 114, 371(1981)
 - 18) D.W. Hill, F.H. Walters, T.D. Wilson and J.D. Stuart: *Anal. Chem.*, 51, 1338 (1978)
 - 19) P.V. Hauschka, J.B. Lian and P.M. Gallop: *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 72, 3925 (1975)

食事療法

甲子園大学栄養学部 田中 清
(現:京都女子大学家政学部食物栄養学科)

はじめに

骨粗鬆症の治療薬には、カルシウム、ビタミンD、ビタミンK、ビスフォスフォネート、カルシトニン、女性ホルモン、SERM、フラボノイドなど多くのものがあるが、このうちカルシウム、ビタミンD、ビタミンKは栄養素である。従って、ビスフォスフォネート欠乏症は存在しないが、これらの欠乏症はありうる。カルシウムについてはすでに多くの論文があるので、今回はビタミンD、ビタミンKについて重点的に述べる。

ビタミンD

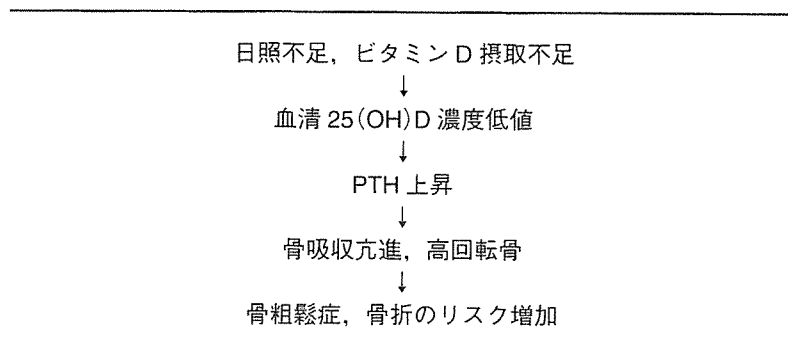
1. ビタミンD欠乏症をめぐる歴史的背景

産業革命頃クル病・骨軟化症が多発し、それが日光浴や肝油の投与にて治癒したことは有名であるが、その後栄養状態の改善とともに古典的クル病・骨軟化症は激減し、ビタミンD欠乏症はあまり注目されなくなった。しかし1970年代に、血清25(OH)D濃度測定が可能となり、1980年代に入ると高齢者の血液中ビタミンD濃度について報告されるようになり、最近では、クル病・骨軟化症を起こすほどのビタミンD欠乏でなくても、骨粗鬆症・骨折の原因になることが明らかになってきた。

2. ビタミンDの不足が骨に及ぼす影響

日照不足、食事からの摂取不足のいずれの原因にせよ、ビタミンDが不足すると〔血清25(OH)D濃度低値〕、PTH上昇・骨吸収亢進から高回転骨状態となって、骨粗鬆症・骨折のリスク増加をきたす(表1)。

表1 ビタミンD欠乏症による二次性副甲状腺機能亢進症



3. Hypovitaminosis D

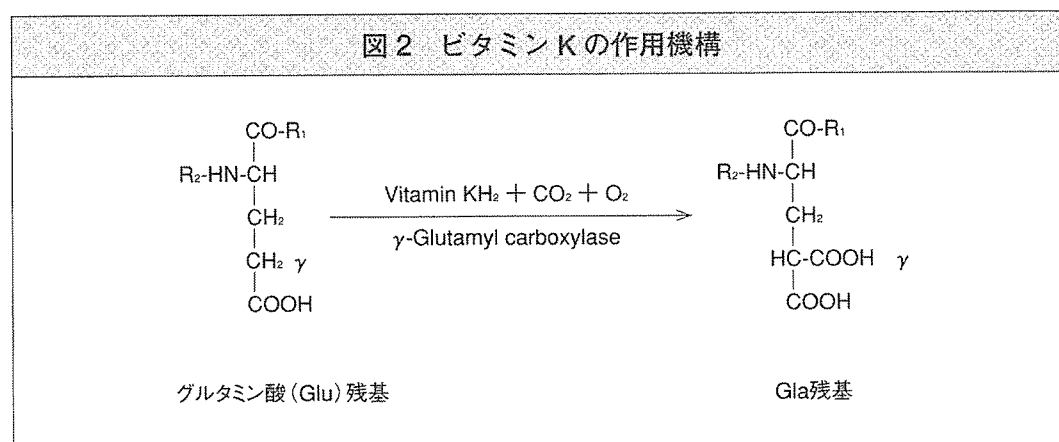
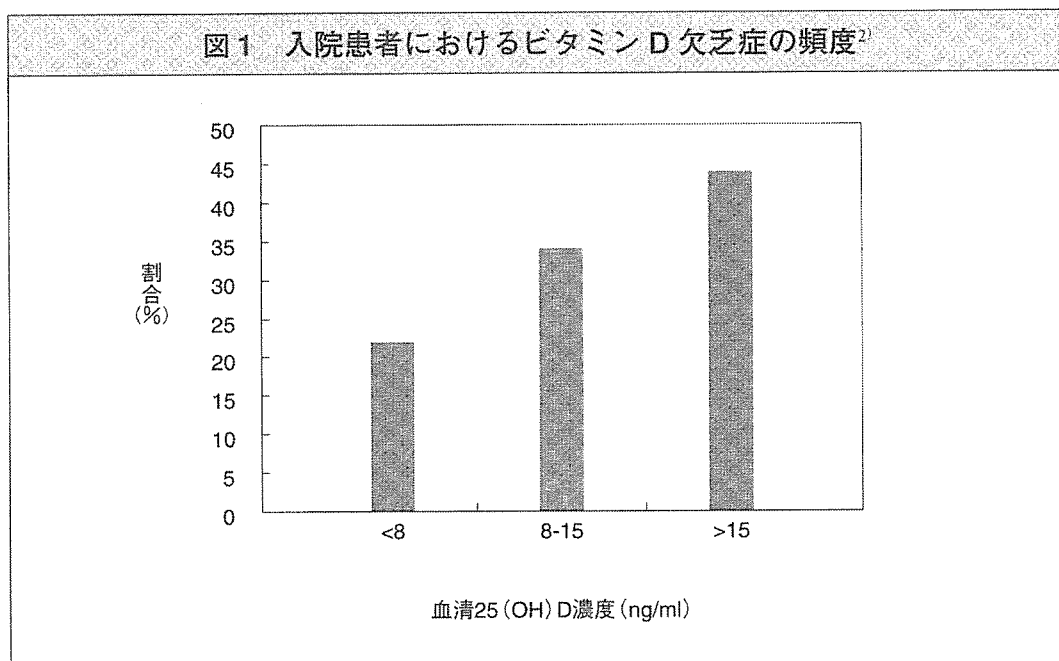
英語では hypovitaminosis D は, vitamin D deficiency と insufficiency に区別される。Deficiency はより重症のもので, 顕著な二次性副甲状腺機能亢進症や骨軟化症・筋力低下まできたす。Insufficiency はより軽症のもので, 軽度の二次性副甲状腺機能亢進症・骨密度減少をきたす。日本ではこのような考え方はまだ十分には普及していないが, deficiency に欠乏, insufficiency に不足という訳語をあてる。

4. 成人および高齢者におけるビタミンD所要量

第6次改定日本人の栄養所要量において, ビタミンD摂取基準は「20-46歳の人で, 68 IU/日のビタミンD摂取を数年間続けると骨軟化症が認められるようになり, 100 IU/日では発生はみられなかったとの報告があるので, 100 IU/日とした」と記載されている¹⁾。所要量は一般に, その集団の98%の人が欠乏に陥らない量と定められているが, 何をもちて欠乏というかによって所要量の値は大きく変わる。第6次改定日本人の栄養所要量に引用されているのは1969年すなわち, 血液中ビタミンD濃度が測定できるようになる前, insufficiency という概念のない時代の文献であり, この所要量は古典的骨軟化症を防止することを念頭においた数字だが, 骨軟化症さえみられなければよいのであろうか。

5. ビタミンD不足者の頻度

図1は, アメリカにおいて長期入院患者を対象に血液中ビタミンD濃度を測定した結果である²⁾。血清25(OH)Dが15 ng/ml以下という欠乏者の割合が50%を越えており, 8 ng/ml以下という重症の欠乏者すら多かった。すなわち高齢者や入院患者では, 従来考えられてきた以上にビタミンDが充足していない人の割合は多いことを示唆している。



ビタミン K

ビタミン K は、血液凝固因子の活性化に必要なビタミンとして見出された。実際ビタミン K の K は、凝固を意味する Koagulation の略である。その作用機構は、図2に示すように、タンパクのグルタミン酸残基にカルボキシル基を導入する酵素 γ -carboxylase の補酵素として働くことであり、Gla 残基の2つのカルボキシル基が Ca^{++} をキレートすることにより、凝固因子が凝固能を獲得する。ごく最近まで、ビタミン K の役割は、凝固因子の活性化のみと理解されてきたが、近年それ以外、特に骨・血管での作用が注目されつつある。

表 2 各組織におけるビタミン K 依存性タンパクと K 欠乏症の指標

組織	K 依存性タンパク	各組織の K 欠乏症
肝臓	凝固因子	血液凝固異常 PIVKA- II
骨	Osteocalcin (BGP) MGP (matrix Gla protein)	Undercarboxylated osteocalcin
血管	MGP	

ビタミン K の役割
 肝臓 : 血液凝固因子の活性化
 肝臓以外: 骨 …… 骨形成の調節
 血管 …… 石灰化の調節

1. ビタミン K 依存性タンパク

ビタミン K 依存性に Gla 化されるのは凝固因子に限らない(表 2)。骨の基質タンパク中最も多いのはコラーゲンであるが、他にも多種類の非コラーゲンタンパクが存在し、固有の機能を有している。オステオカルシン(osteocalcin, 別名 bone Gla protein: BGP)は骨基質タンパクであり、ビタミン K 依存性に Gla 化を受ける。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。

2. ビタミン K 摂取と骨折

図 3 は、ビタミン K 摂取量と大腿骨頸部骨折の関係を示し、明らかにビタミン K 摂取量の増加は骨折の減少と関連している³⁾。また図 4 は、血液中 ucOC 濃度と大腿骨頸部骨折の関連を示したデータである⁴⁾。大腿骨頸部骨折の発生は、骨密度(BMD)低値により 2.4 倍、ucOC 高値により 1.9 倍、BMD 低値と ucOC の両者を持っていた場合、5.5 倍にも増加していた。このことは ucOC 高値、すなわち骨におけるビタミン K の作用不足は、BMD 低値とは独立した骨折の危険因子であることを示している。

3. 肝臓と骨・血管に対するビタミン K 作用の相違

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、肝臓では充足しても骨では不足がありうる。この現象を first

図3 ビタミンK摂取量と大腿骨頸部骨折リスク³⁾

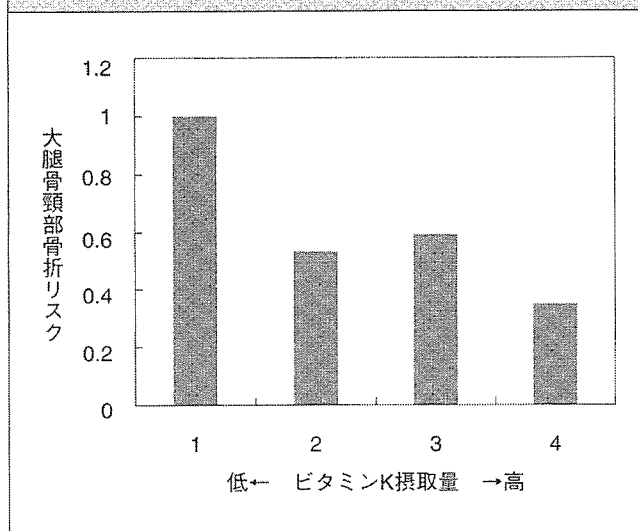
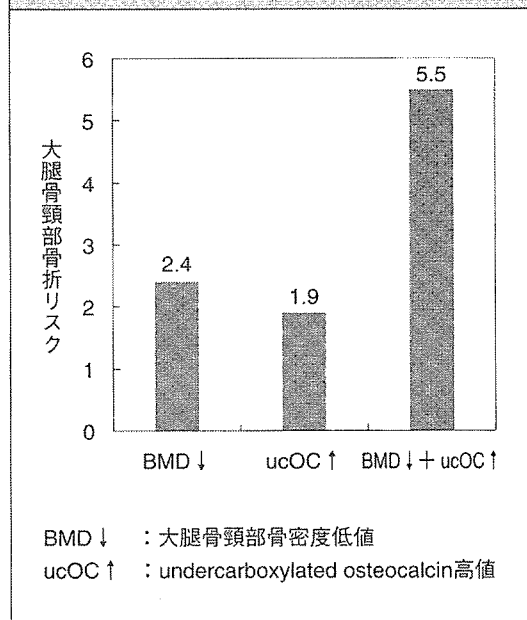
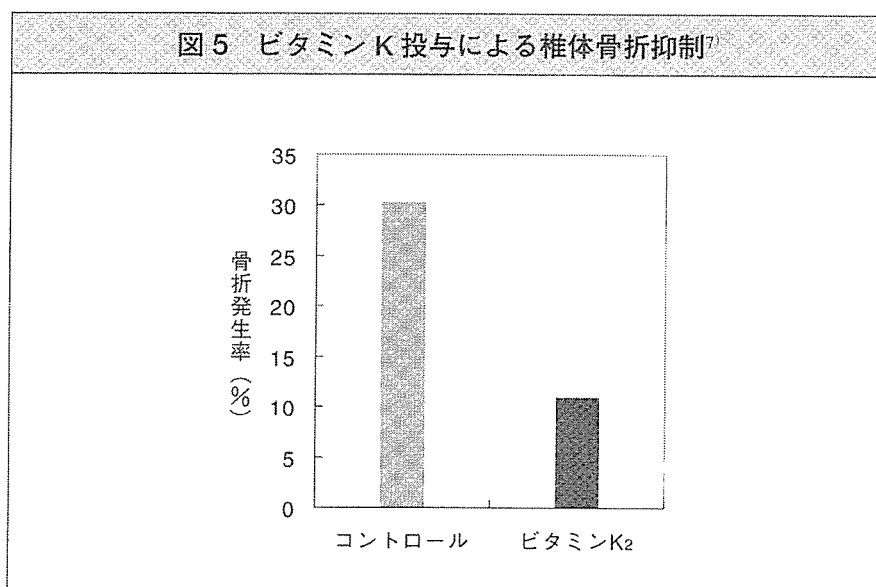


図4 大腿骨頸部骨折のリスク⁴⁾



pass effect と呼ぶ。ワーファリンと少量のビタミン K を同時に投与されたラットは、出血傾向は示さなかったが、動脈壁は石灰化した。すなわちこのラットにとって、肝臓ではビタミン K が充足しているが、血管では不足しているわけで、肝臓とそれ以外の臓器ではビタミン K の必要量が異なることは明らかである。

この点は骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドラインにおいても考慮されており、「本剤の投与量は通常1日45 mg である。この投与量は、通常ビタミン K 欠乏症の血液凝固機能を回復させる投与量の数倍の量である。これは、血液凝固が肝臓で発揮されるのに対し、骨粗鬆症では肝臓を通過しえた薬剤のみが骨に働く first pass effect があるためと考えられている」と記載されている⁵⁾。しかし残念ながら、第6次改定日本人の栄養所要量においては、この点は配慮されおらず、「ビタミン K - 基本的な考え方」として、「ビタミン K は、プロトロンビンやその他の血液凝固因子を活性化することにより、血液の凝固を促進する。また、骨に存在するタンパク質オステオカルシンを活性化し、骨の形成を促すことも知られている。しかし、ビタミン K 欠乏症が明確に認められているのは、血液凝固に関してのみである」と記載されている¹⁾。



骨粗鬆症治療におけるビタミンD・ビタミンKの意義

2つの点から考察したい。まず近年ビスフォスフォネート系薬剤を中心に、大規模臨床試験の結果、これら治療が骨折を抑制することが示されているが、注意すべきは多くの場合、試験はビタミンD・カルシウム欠乏症を補正した上で行われていることである。例えばリセドロネートに関するVERT Studyでは、全例にCa 1,000 mgを投与するとともに、血清25(OH)D濃度低値の場合、最大1日500 IUのビタミンDを投与している⁶⁾。一方、日常臨床ではビスフォスフォネートが単独投与される例も少なくない。ビタミン欠乏症があった場合でも臨床試験の場合と同等に効くのかどうか、今後の研究が望まれる。

2点目として、ビタミンD、ビタミンKともそれ程骨密度を増やす薬剤ではないが、このことをどう考えるべきであろうか。最近の定義において、「骨粗鬆症とは、骨量の低下と、骨の微細構造の劣化を特徴とする疾患であり、そのために骨折の危険が増した状態である」あるいは「骨粗鬆症は骨強度が低下して、骨折の危険が増した状態である。骨強度は骨密度と骨質によって主に規定される」と述べられている。明らかに、骨粗鬆症治療は骨量重視から骨強度重視の時代になってきており、治療の目標は骨折の抑制である。実際、ヒッププロテクターは、骨量は増やさないが、骨折は減らす。ビタミンK投与は骨折を抑制することが報告されている(図5)⁷⁾。

まとめ

ビタミンDとビタミンKは骨にとって必須の栄養素である。現行の栄養所要量は、ビタミンDについては重症の骨軟化症を起こさない量として設定されているが、最近それより軽度の欠乏 (vitamin D insufficiency) でも二次性副甲状腺機能亢進症を介して、骨粗鬆症・骨折の原因となることが明らかとなった。また現在、ビタミンKの所要量は、凝固異常を起こさない量として設定されているが、ビタミンKは骨に必須の栄養素であることが明らかになりつつあり、しかも骨に対しては、肝臓での凝固因子活性化より、はるかに多量のビタミンKを要することから、肝臓以外の作用をも考慮した、所要量の策定が必要である。おそらくこれらビタミンの充足されていることは、骨にとって極めて重要であり、今後のエビデンスの集積が待たれる。

【文献】

1. 健康・栄養情報研究会：日本人の栄養所要量-食事摂取基準 1999，第一出版，東京。
2. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL and Finkelstein JS: Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338: 777-783, 1998.
3. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas J, Schaefer EJ, Dawson-Hughes B and Kiel DP: Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 71: 1201-1208, 2000.
4. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K and Delmas PD: Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 719-724, 1997.
5. 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン. *Osteoporosis Japan* 6: 203-253, 1998.
6. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 282: 1344-1352, 1999.
7. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C and Miura M: Vitamin K 2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15: 515-521, 2000.

内科医に必要な栄養管理の知識

疾病における栄養管理

骨粗鬆症

田中 清*

Key Words

骨粗鬆症
カルシウム
ビタミンD
ビタミンK

* 京都女子大学家政学部食物栄養学科

はじめに

わが国では、骨粗鬆症は整形外科の疾患と考えられがちであるが、もっと内科医が関わるべき疾患である。本稿では最初に内科医からみた骨粗鬆症の位置づけを述べ、それに次いで骨粗鬆症の栄養的側面を記す。

成人病・生活習慣病としての骨粗鬆症

骨粗鬆症は“骨量の低下と、骨の微細構造の劣化を特徴とし、骨折の危険が増した状態”と定義される。“危険が増した状態”であり、“骨折したもの”ではない。すなわち、リスクの高い例に対して、骨折を防ぐために治療するのであり、無症状の高血圧・高脂血症・糖尿病を治療するのと同じ考え方である。すなわち、骨粗鬆症は、成人病・生活習慣病である。実際骨折しない限り骨粗鬆症は基本的に無症状の病気である。

骨粗鬆症の診断

骨密度 (Bone Mineral Density; BMD) の測定は専用の装置を用いて行われる。骨密度は

20歳代にピークとなり、閉経前から減少する。ピーク時の値 (Young Adult Mean; YAM) を100%とした時の値をT値という。T値が70%未満のものを骨粗鬆症、70～80%のものを骨量減少とする。さて同年齢平均を100%とした際の値をZ値というが、骨粗鬆症の診断はT値によるのであり、Z値ではない。するとある程度高齢者になると、骨粗鬆症の頻度が非常に高いことになるが、それでよいのであろうか。

閉経と骨粗鬆症

骨は骨吸収と骨形成を繰り返している (骨のリモデリング)。通常は骨吸収＝骨形成であり骨量は増減しないが、骨吸収>骨形成となると骨粗鬆症になる。骨粗鬆症の原因として最も重要なのは閉経である。女性ホルモンは、骨吸収を抑制しており、閉経後骨吸収が異常亢進する。二次的に骨形成も亢進するが、全体としては骨吸収亢進が勝り、閉経期骨粗鬆症となる。骨形成・骨吸収とも亢進しているので、高回転型と呼ばれる。最近、骨粗鬆症患者数増加の理由の一つが、女性の平均寿命が80歳を超えても、閉経は50歳前後で起

こることであり、だから骨粗鬆症が増加しているとも考えられる。骨粗鬆症は多分に退行性疾患であり、高齢者での頻度が高いことは当然とも言える。

骨粗鬆症治療の必要性

骨粗鬆症を治療するのは、骨折発生率が増えるためである（椎体圧迫骨折・大腿骨頸部骨折・橈骨遠位端骨折）。特に大きな問題となるのは大腿骨頸部骨折で、高齢者を長期臥床させると合併症を起こすので、できる限り早期に手術する。しかし、大腿骨頸部骨折は受傷後1年以内の死亡率が高い上に、かなりの例が介護を要するようになっている。

椎体圧迫骨折は患者数が極めて多いにも拘わらず、軽く見られがちである。しかし、圧迫骨折数が増加すると、患者 QOL は確実に低下する¹⁾。QOL は患者立脚の健康評価である。すなわち、第三者の目には圧迫骨折は大したことがないように見えても、本人にとってはかなりの苦痛になっているのである。

生体におけるカルシウムの役割

海水はカルシウムを豊富に含むので、海に住む生物にはカルシウム欠乏の心配はないが、陸上生物はカルシウム不足になりやすい。こ

のため、魚ではカルシウム低下ホルモン（カルシトニン）の効力は強いが、カルシウム上昇ホルモンである副甲状腺ホルモン（PTH）・ビタミン D 系は未発達である。一方、陸上生物では PTH ・ビタミン D 系はよく発達しているが、カルシトニンは退化傾向である。甲殻類の甲羅は外骨格として体を守る役割しか持たないが、陸上生物の骨は支持組織とカルシウム貯蔵庫という2つの役割を果たしている²⁾。

細胞外カルシウム濃度は細胞内カルシウム濃度の1,000倍以上という極端な濃度勾配を示し、この濃度勾配、すなわち血清カルシウム濃度の維持は生命に不可欠である。血清カルシウムが低下傾向になると、PTH分泌が亢進し（二次性副甲状腺機能亢進症）骨吸収が起こり、血清カルシウムは正常化する。カルシウム調節ホルモン系が正常である限り、カルシウム摂取不足であっても、低カルシウム血症にはならないが、骨のカルシウムは確実に低下する。

ビタミン D

ビタミン D の古典的欠乏症は、石灰化障害を示すクル病・骨軟化症である。しかし、最近血液中ビタミン D 濃度が測定できるように

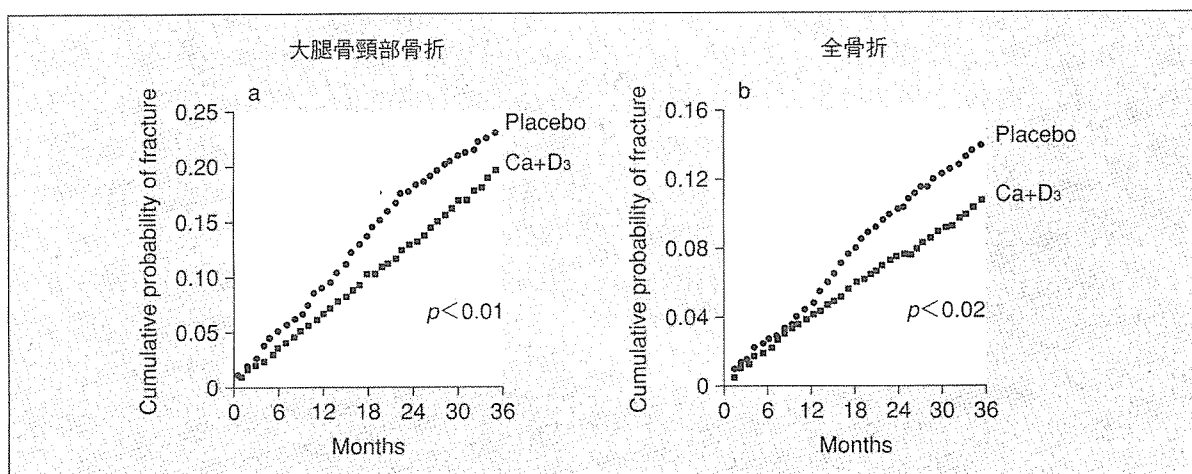


図1 ビタミン D 投与による骨折予防効果〔文献3〕より引用

なると、重症の deficiency (欠乏) を来たすほどではなく、より軽症の insufficiency (不足) であっても、二次性副甲状腺機能亢進症・骨粗鬆症の原因となることが明らかとなり、その頻度は非常に高い。ビタミン D 欠乏者に補充を行うと、特に非椎体骨折が減少する³⁾ (図 1)。カルシウムが乳製品・魚に多く含まれることは有名だが、ビタミン D は圧倒的に魚に多い。高齢者におけるビタミン D 栄養の重要な規定因子は、日照量と魚の摂取量である。

ビタミン K

最近までビタミン K の唯一の作用は、血液凝固因子の活性化と考えられていたが、近年骨の基質タンパクであるオステオカルシンの γ -carboxylation にも不可欠であり、carboxylation を受けていない undercarboxylated osteocalcin (ucOC) の血中濃度高値は大腿骨頸部骨折の危険因子であると報告されている⁴⁾ (図 2)。日本ではビタミン K₂ 製剤が臨床で用いられており、その骨折抑制効果は来年発表される見込みである。

他の微量栄養素

ビタミン A の過剰摂取が骨折の危険因子であると報告された⁵⁾。また、血中ホモシステ

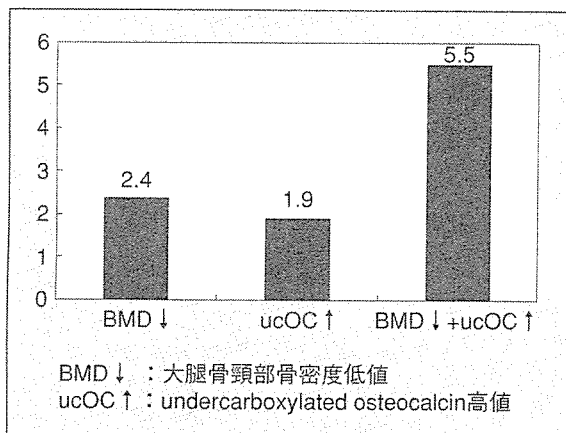


図 2 大腿骨頸部骨折のリスク [文献 4) より引用]

イン濃度高値は動脈硬化の危険因子として有名だが、最近血中ホモシステイン濃度の高い群では骨折発生のリスクが高いことが報告された⁶⁾。ホモシステインは B 群ビタミン (B₆・B₁₂・葉酸) 欠乏にて増加するので、この現象がホモシステインの直接的作用か、これらビタミン欠乏の効果を表すものかについては、今後の検討課題である。さらに、strontium ranelate が骨折を著明に抑制することが示された⁷⁾。これが微量元素としての効果を示すのかどうかは不明であるが、ヨーロッパでは治療薬として市販され、日本でも臨床試験中である。

骨粗鬆症治療における栄養の意義

最近世界的に注目されているのは、強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート製剤であり、骨折発生を著明に減少させる。また最近子宮・乳腺には作用しない SERM (Selective Estrogen Receptor Modifier) と呼ばれる女性ホルモン誘導体も最近臨床で使用されている。言うまでもなく、カルシウム・ビタミンは栄養素である。従ってビスフォスフォネート欠乏症はなくても、カルシウム・ビタミン欠乏症は存在する (ビタミン D 誘導体の、ビタミンの補充以外の作用にはここでは触れない)。大規模臨床試験のほとんどは、カルシウム・ビタミン D を補充後行われている点に注意する必要がある。すなわち、これらが充足していることはこれら成績の前提になっている。

ビタミン D 栄養状態の最もよい指標は血清 25 (OH) D 測定、骨におけるビタミン K 欠乏の鋭敏な指標は血清 ucOC だが、いずれも保険採用されていない。従って、現状では高齢者に対してはビタミン欠乏症の頻度がかなり高いことを念頭において、他の治療の基礎薬として積極的に併用するという対応になる。

カルシウム・ビタミンD 過剰投与

基本的にこれらは安全な薬剤だが、特に高齢者で腎機能が低下している例では、過剰投与に対する注意が必要である。カルシウム剤併用下に、 1α (OH) D₃ 製剤を $1\mu\text{g}$ 以上漫然と投与している場合などでは、血清クレアチニン濃度上昇をきたす例があり、血清・尿中カルシウム濃度のチェックが必要である。血清カルシウム濃度が上昇すると PTH 分泌が抑制され、尿細管でのカルシウム再吸収が低下するので、尿中カルシウム排泄増加は、ビタミンD 過剰投与の敏感な指標である。

おわりに

最初に述べたように、わが国では骨粗鬆症に対する内科医の関与は少ない。しかし、骨粗鬆症は退行性疾患の要素を多分に持つ成人病・生活習慣病である。また他の慢性疾患を合併する例も非常に多い。ビタミン欠乏症をはじめ、低栄養は明らかに骨折の重要な危険因子である。栄養をはじめとする全身管理に

おいて内科医の果たす役割は大きい。整形外科医・産婦人科医など、他の診療科と協力することは当然であるが、今後内科医のより積極的な関与が望まれる。

文 献

- 1) Yoh K et al.: J Bone Miner Metab 23 (2):167-173, 2005
- 2) 早川太郎・他: 第3版, 口腔生化学, 医歯薬出版, 2000
- 3) Meunier PJ et al.: Osteoporos Int 4 (Suppl 1):71-76, 1994
- 4) Vergnaud P et al.: J Clin Endocrinol Metab 82:719-724, 1997
- 5) Michaelsson K et al.: N Engl J Med 348:287-294, 2003
- 6) van Meurs IJ et al.: New Engl J Med 350:2033-2041, 2004
- 7) Meunier PJ et al.: N Engl J Med 350 (5):459-468, 2004

著者連絡先

(〒605-8501)
京都市東山区今熊野北日吉町 35
京都女子大学家政学部食物栄養学科
田中 清
[E-mail: tanakak@kyoto-wu.ac.jp]

栄養についての評価

田中 清^{*1)} 中西 祐子^{*2)} 木戸 詔子^{*3)}

骨に必要な栄養素の中で、カルシウムは高い peak bone mass の達成に有効であるが、カルシウムと骨折の関連は議論の余地がある。ビタミンDは軽度の不足であっても、骨粗鬆症・骨折の原因となり、高齢者では頻度が高い。また低タンパクは骨に対する悪影響に限らず、転倒のリスクを増加させる。その他の栄養素に関しても骨粗鬆症との関連を示唆する報告がなされており、骨と栄養については、今後より広い視野での考察が求められる。なお栄養の特殊性として、国別の相違が極めて大きいので、WHO (世界保健機関) のレポートを参考にしつつも、他の分野にも増して日本における調査研究が必須である。

The role of nutrition in the treatment of osteoporosis

Kyoto Women's University, Department of Food and Nutrition

Kiyoshi Tanaka, Yuko Nakanishi, Shoko Kido

Calcium intake was reported to be associated with peak bone mass. Vitamin D insufficiency, which is less severe than deficiency, is prevalent in the elderly and known to cause osteoporosis. Protein malnutrition increases the fracture risk due to decreased bone mineral density and muscle weakness. Other nutrients have also been reported to be associated with osteoporosis. Thus nutritional aspect of osteoporosis should be interpreted from the broader perspectives. Since nutritional status greatly varies from one nation to another, we must add our original evidence in Japan to the report from WHO.

はじめに

骨粗鬆症の治療の中で、栄養に関する内容は国ごとの違いが非常に大きい。本稿においては、WHO (世界保健機関) テクニカルレポート (以下 WHO と略す) の内容を主に紹介するが、必要に応

じてわが国の状況を述べる。また末尾に、WHO に触れられていない、骨と栄養に関する最近の話題を若干あげる。なお日本では、栄養素の摂取基準は5年ごとに全面改定され、第6次改訂日本人の栄養所要量が使われてきたが、平成17(2005)年

*京都女子大学家政学部食物栄養学科 ¹⁾教授 (たなか・きよし) ²⁾(なかにし・ゆうこ) ³⁾教授 (きど・しょうこ)

度より、日本人の食事摂取基準(2005年版)が用いられる。本稿執筆時点ではまだ書籍として刊行されていないので、厚生労働省のホームページを参照されたい¹⁾。

本稿ではこの食事摂取基準のうち、骨に関連する事項のみを取り上げるが、策定の基礎となる基礎概念を含めて全面的に改定されたものである。食品中に含まれる栄養素の量については、五訂日本食品標準成分表に記載されている²⁾。また本稿におけるビタミンDは、あくまで栄養素としてのビタミンDに限定し、ED-71を含む活性型ビタミンDについての議論は別項に譲る。

骨に必要な栄養素

栄養に関する事項は、WHOの中の「予防と治療—非薬物療法」「骨粗鬆症の成因—栄養因子」「骨粗鬆症の危険因子—栄養」の3箇所に記載されているが、それらをまとめて述べる。

WHOでは、骨格の成長や、加齢に伴う骨減少防止に必要な栄養素の中として、カルシウム・ビタミンD・タンパクをあげている。最近ビタミンKの血液凝固以外の作用が注目され、日本ではビタミンK₂が治療薬として使われているが、ビタミンKについては「ビタミンK不足が大腿骨頸部骨折と関連する可能性」という表現に留まっている。

カルシウム

食事性カルシウムの骨に対する作用を論じる際には、それが骨折抑制効果・骨量に及ぼす影響のいずれをみているのか、また骨量への影響の場合、若年者における peak bone mass 達成に及ぼす作用か、閉経後の骨量減少に対する影響か、などを勘案しておく必要がある。一般に、カルシウムの効果は、腰椎よりむしろ末梢骨で現れやすい。またカルシウム補充の効果は、特に最初の1年が顕著であるが、その後も軽度の増加効果は持

続する。

横断的研究・介入研究において、カルシウム摂取が多いことは、高い peak bone mass の達成に貢献することが分かっている。メタアナリシスの結果、閉経前女性では骨量に相関したと、Weltensらの文献が引用されている³⁾。

高齢者では、①乳製品摂取減少による摂取低下、②摂取低下に対する小腸の適合不全、③日照量低下と皮膚のビタミンD産生能低下、④腎尿細管のカルシウム再吸収能低下、などの機構により、カルシウムバランスは負に傾きやすい。しかし骨量との関係に比べて、カルシウム摂取と骨折率の関連はそれほどはっきりしない。WHOでは骨折に対するカルシウムの予防効果が認められたという Cummings らのメタアナリシスを引用しているが⁴⁾、WHOには引用されていない最近のメタアナリシス(Xu)では、食事性カルシウムと大腿骨頸部骨折の関連は明らかではなかったとしている⁵⁾。

食品からのカルシウム摂取に関しては、乳製品からのカルシウムは、野菜由来のものに比べて吸収がよい。WHOに記載されているカルシウムの摂取基準は表1に示すとおりである。表2に、わが国の食事摂取基準(2005年版)をあげる¹⁾。

WHOでは、カルシウムによる骨以外の効果、大腸ガン減少・血圧低下・血清脂質低下に関係するという論文にも言及しているが、今後の研究を待つとされている。

ビタミンD

重症のビタミンD欠乏(deficiency)により、石灰化障害を主とするクル病・骨軟化症が起こる。これは欧米ではすでにまれなものになったが、中東やアジアでは今でも決して少なくない。ただし、より軽度のビタミンD不足(insufficiency)であっても、PTH(副甲状腺ホルモン)分泌亢進・骨の代謝亢進をもたらす、骨量減少をきたす。

表1 各国のカルシウム摂取基準 (WHO テクニカルレポート)

Recommended dietary calcium intakes

Recommending Body	Population	Age (years)	Intake (mg/day)
Institute of Medicine (USA) : Adequate intake for calcium (1997)		0 ~ 0.5	210
		0.5 ~ 1.0	270
		1 ~ 3	500
		4 ~ 8	800
		9 ~ 13	1,300
		14 ~ 18	1,300
		19 ~ 30	1,000
		31 ~ 50	1,000
		51 ~ 70	1,200
		> 70	1,200
	Pregnant females	18	1,300
		19 ~ 50	1,000
	Lactating females	18	1,300
19 ~ 50		1,000	
European Community		6 ~ 11 months	400
		1 ~ 3 years	400
		4 ~ 6	450
		7 ~ 10	550
	Male adolescents	11 ~ 17	1,000
	Female adolescents	11 ~ 17	800
	Adults (both sexes)	PRI	700
		AR	550
		LTI	400
	Pregnant females		700
	Lactating females		1,200
National Institute of Health (USA) : optimal calcium intake (1994)	Infants	0 ~ 0.5	400
		0.5 ~ 1.0	600
	Children	1 ~ 5	800
		6 ~ 10	800 ~ 1,200
	Males	11 ~ 24	1,200 ~ 1,500
		25 ~ 65	1,000
		> 65	1,500
	Females	11 ~ 24	1,200 ~ 1,500
		25 ~ 50	1,000
		50 ~ 65	1,500
		> 65	1,500
	Females using estrogen	50 ~ 65	1,000
	Pregnant females		1,200
Lactating females		1,200	
Nordic nutrition recommendations (1996)	Infants	0 ~ 0.5	360
		0.5 ~ 1.0	540
	Children	1 ~ 3	600
		4 ~ 6	600
		7 ~ 10	700
	Males	11 ~ 20	900
		20 ~ 60	800
		> 60	800
	Females	11 ~ 20	900
		20 ~ 60	800
		> 60 ^{a)}	800
Pregnant females		900	
Lactating females		1,200	

PRI, Population reference intake (intake sufficient for practically all healthy people in a population) ;AR, average requirements ; LTI, lowest threshold limit (intake below which, based on according to criterion chosen) .

^{a)} Supplementation with 500 ~ 1,000 mg/day may delay bone loss.

表2 カルシウムに対する日本の食事摂取基準

日本人の食事の摂取基準 (2005 年版) における、カルシウムに対する日本の食事摂取基準。
カルシウムの食事摂取基準 (mg/ 日)

性別 年齢	男性			女性		
	目安量	目標量	上限量 ²⁾	目安量	目標量	上限量 ²⁾
0～5(月) 母乳栄養児 人工乳栄養児	200	—	—	200	—	—
	300	—	—	300	—	—
6～11(月) 母乳栄養児 人工乳栄養児	250	—	—	250	—	—
	400	—	—	400	—	—
1～2(歳)	450	450 ³⁾	—	400	400	—
3～5(歳)	600	550	—	550	550 ³⁾	—
6～7(歳)	600	600	—	650	600	—
8～9(歳)	700 ⁴⁾	700	—	800	700	—
10～11(歳)	950	800	—	950	800	—
12～14(歳)	1,000	900	—	850	750	—
15～17(歳)	1,100	850	—	850	650	—
18～29(歳)	900	650	2,300	700	600 ⁴⁾	2,300
30～49(歳)	650	600 ⁴⁾	2,300	600 ⁴⁾	600 ⁴⁾	2,300
50～69(歳)	700	600	2,300	700	600	2,300
70以上(歳)	750	600	2,300	650	550	2,300
妊婦(付加量) ¹⁾				+0	—	—
授乳婦(付加量) ¹⁾				+0	—	—

¹⁾ 付加量は設けませんが、目安量をめざして摂取することが勧められる。

妊娠中毒症などの胎盤機能低下がある場合は積極的なカルシウム摂取が必要である。

²⁾ 上限量は十分な研究報告がないため、17歳以下では定めない。しかし、これは、多量摂取を勧めるものでも、多量摂取の安全性を保障するものでもない。

³⁾ 目安量と現在の摂取量の中央値とが接近しているため、目安量を採用した。

⁴⁾ 前後の年齢階級の値を考慮して、値の平滑化を行った。

(文献1より)

ビタミンDは、皮膚において紫外線の作用により生成されるか、魚を中心とした食品から供給される。皮膚における産生は、加齢により、またサンスクリーン使用により低下するほか、緯度・季節の影響も大きい。

血中ビタミンDの基準値の決定は難しい問題である。一つの方法は、ビタミンDを投与して、PTHが低下すれば不足、変わらなければ充足というもので、これによると、血中25(OH)Dが50

nmol/L(20 μg/L)が閾値であったとされている。

ビタミンD投与が骨折発生を減少させるかについては、いくつかの臨床試験があり、無効であったというものもあるが、有効というものもあり、安価で安全な治療法であるだけに期待を持たせる。高齢者においては、insufficiencyは決してまれではなく、大腿骨頸部骨折のリスクとなることが知られている。

高齢の入院患者に対して比較的少量のビタミン

表3 ビタミンDに対する日本の食事摂取基準

日本人の食事摂取基準(2005年版)における、ビタミンDの食事摂取基準。なお5μg = 200 IUである。
 ビタミンDの食事摂取基準(μg/日)

性別 年齢	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	上限量
0～5(月) ¹⁾	—	—	2.5(5)	25	—	—	2.5(5)	25
6～11(月) ¹⁾	—	—	4(5)	25	—	—	4(5)	25
1～2(歳)	—	—	3	25	—	—	3	25
3～5(歳)	—	—	3	25	—	—	3	25
6～7(歳)	—	—	3	30	—	—	3	30
8～9(歳)	—	—	4	30	—	—	4	30
10～11(歳)	—	—	4	40	—	—	4	40
12～14(歳)	—	—	4	50	—	—	4	50
15～17(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
18～29(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
30～49(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
50～69(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
70以上(歳)	—	—	5	50	—	—	5	50
妊婦(付加量)					—	—	+ 2.5	—
授乳婦(付加量)					—	—	+ 2.5	—

¹⁾適度な日照を受ける環境にある乳児の目安量。()内は、日照を受ける機会が少ない乳児の目安量。

(文献1より)

Dを投与した報告において、非椎体骨折を抑制したと報告されている。また最近、ビタミンDが筋力にも関係することが知られており、ビタミン不足の是正により、転倒のリスクを軽減する可能性も考えられる⁹⁾。ビタミンDに関する話題には地域差が大きいのは当然であり、特に日照量・魚摂取の有無が大きく影響する。従ってこの点については、WHOの記述を鵜呑みにはできないが、最近岡野らによって調査が行われ、やはり日本人でもビタミンD不足の頻度は高いことが示されている。表3に、日本におけるビタミンDの食事摂取基準(2005)をあげる¹⁾。

■ タンパク

アフリカやアジアでは低栄養は重要な問題であり、特にタンパクの摂取不足は、peak bone massに大きく関わり、当然その後の骨粗鬆症にも影響する。これらの地域以外でも、高齢者では低栄養の頻度は高く、大腿骨頸部骨折と関係する。このことは加齢そのものによるのではない。筋力低下により、転倒のリスクが増える。

タンパク摂取低下が骨に悪影響を及ぼす理由のひとつにIGF-I (insulin like growth factor-1)が挙げられている。IGF-Iは、骨格の成長に欠かせないだけでなく、成人においても骨に対して同

化的に作用する。低タンパクの改善は、骨密度増加だけではなく、筋肉量の改善により転倒のリスクを軽減させることによっても、骨折減少に貢献する。

■ ビタミンK

大腿骨頸部骨折患者における、血漿ビタミンK濃度低下が報告されている。以前はビタミンKの唯一の作用は、血液凝固因子の活性化であると考えられていたが、骨の基質タンパクであるオステオカルシンの γ -carboxylationにも不可欠であり、carboxylationを受けていない undercarboxylated osteocalcin の血中濃度が大腿骨頸部骨折の危険因子であることが報告されている。しかしこれが本当にビタミンKの欠乏によるものか、低栄養全般を表しているものかについては、検討が必要である。

■ マグネシウムおよび他の微量元素・ビタミン

マグネシウムは、PTHの産生にも作用にも必要であることは知られているが、成人の骨におけるマグネシウムの特異的な役割は未解明である。

その他のビタミン・微量元素の中で、アルミニウム・ホウ素・銅・フッ素・マンガン・ケイ素・亜鉛・B₆・B₁₂・Cが骨代謝に関わるという報告があるが、まだまだ今後の研究に待つ段階である。

リンの過剰摂取は、食品への添加、リンを多く含む炭酸飲料の摂取増加などの理由により、増加しており、その結果PTH分泌が増加するがWHOでは、現時点ではこの点のヒトでの確証はないとしている。

■ WHOレポートに対する補足

WHOには述べられていないが、骨粗鬆症と栄養をめぐる最近の話題をあげておく。

1. ビタミンAの過剰摂取

ビタミンA摂取の多い群で骨折頻度の高いことが報告された⁷⁾。

2. ホモシステイン

血中ホモシステイン濃度高値は、動脈硬化の危険因子として有名であるが、最近血中ホモシステイン濃度の高い群では、骨折発生のリスクが高いことが報告された⁸⁾。ホモシステインはB群ビタミン(B₆・B₉・葉酸)欠乏にて増加するので、この現象がホモシステインの直接的作用か、これらビタミン欠乏の効果を表すものかについては、今後の検討を要する。

3. ストロンチウム

最近 strontium ranelate が骨折を著明に抑制することが示されている⁹⁾。これが栄養素としての効果を表すのかどうかは不明であるが、すでにヨーロッパでは治療薬として市販され、日本でも臨床治験中である。

■ おわりに

骨に必要な栄養素に関しては、従来はカルシウム・ビタミンDに関する話題がほとんどであったが、ビタミンKの意義や、さらには水溶性ビタミンの役割・カルシウム以外のミネラルの必要性などを示す報告が最近なされている。またビタミンに関しては、古典的な欠乏症を起こすほど重症の deficiency (欠乏)ではなく、より軽度の insufficiency (不足)であっても、疾患の原因となり、insufficiency の頻度は少なくない。WHOでは明確なエビデンスのある事項を述べるという慎重な姿勢で記述されているが、今後「骨と栄養」に関しては、より広い視野が求められるであろう。

文 献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/11/h1122-2.html>
- 2) 科学技術庁資源調査室編：五訂日本食品標準成分表

- (大蔵省印刷局) 2000.
- 3) Welten DC, Kemper HCG, Bertheke GB, et al : A meta-analysis of the effects of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 125 : 2802-2813, 1995.
 - 4) Cummings SR, Nevitt MC : Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 12 : 1321-1329, 1997.
 - 5) Xu L, McElduff P, D'Este C, et al : Does dietary calcium have a protective effect on bone fracture in women ? *Br J Nutr* 91 : 625-634, 2004.
 - 6) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al : Effect of vitamin D on falls - a meta-analysis. *JAMA* 291 : 1999-2006, 2004.
 - 7) Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, et al : Serum retinol levels and the risk of fracture. *New Engl J Med* 348 : 287-294, 2003.
 - 8) van Meurs JBJ, Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF, et al : Homocystein levels and the risk of osteoporotic fracture. *New Engl J Med* 350 : 2033-2041, 2004.
 - 9) Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al : The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 350 (5) : 459-468, 2004.

ビタミンEと免疫

はじめに

ビタミンE, α -トコフェロール, は細胞膜に局在する強力な抗酸化物質であり, 遊離ラジカルによる多価不飽和脂肪酸(PUFA)の過酸化を防ぐことが知られている。遊離ラジカルにより細胞膜が損傷されると, 細胞膜と関連した細胞機能に変化が起こり, ひどい場合には細胞の破壊にもつながる。免疫細胞では α -トコフェロール含量が他の細胞よりも高く, このことからビタミンEが正常な免疫能を保持する上で重要な栄養素であることがわかる。また, 日本では21世紀前半には人口の1/4が65歳以上の高齢者となることが予測されており, これに伴う生活習慣病, いわゆる成人病や肺炎, 結核等の感染症の増加が懸念されている。これら疾患の原因として高齢者における細胞性免疫能の低下が注目されており, 高齢者の低下した細胞性免疫能の改善を図る研究が実施されてきた。Meydaniらや筆者らは高ビタミンE摂取により高齢者や老齡ラットの低下した細胞性免疫能が改善されることを見出し, 報告している^{1, 2)}。これらの所見は, 高齢者では血中ならびに免疫組織におけるビタミンEレベルが減少しており, その結果としてビタミンEの抗酸化作用や免疫賦活作用が十分望めない状態にあることを示唆している。そこで, 本稿では「ビタミンEと免疫」に関して, ① ビタミンE欠乏および補足と免疫能と題して現在までのこの分野での研究成果を要約し, その後に② 加齢に伴う細胞性免疫能低下とビタ