

2. 若年期の骨密度に対するビタミン D および Ca 栄養の相互による影響

A. 目的

近年、血中 25-OH-D 濃度が低下し、それに伴い血中副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度が軽度上昇した VD 不足状態が骨粗鬆症のリスク因子として問題になっている。とくに女性は閉経以降急激に骨密度が低下し骨粗鬆症のリスクが高くなるため、若年期における最大骨量を維持することが重要である。しかし、我が国では、若年女性の VD 不足を評価するカットオフ値の設定や VD の必要量を策定する為の十分な科学的根拠が乏しい。また、Ca 摂取量も骨代謝や血中 PTH 濃度に影響するものの、我が国で若年女性における両栄養素の栄養状態と骨密度の関係を同時に相互評価した研究はほとんどない。そこで、若年女性の VD および Ca 栄養状態に関する調査ならびに骨密度に対する VD と Ca 栄養の相互による影響について分析した。

B. 方法

<対象者>

19~29 歳 (平均 21.2 歳) の健常女性合計 296 人。

<測定項目>

身体関連項目：年齢、身長、体重。栄養摂取量：DHQ 法により VD, Ca 摂取量ならびに三大栄養素とエネルギー摂取量を調査した⁹⁾。血中骨代謝関連項目：血中 25-OH-D, PTH, Ca 濃度ならびに血中骨型アルカリホスファターゼ (BAP) 活性, I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (crosslinked N-telopeptide of type I collagen : NTX), soluble Receptor Activator of NF- κ B Ligand (sRANKL) 濃度を

測定した。骨密度：腰椎椎体骨骨密度 (L2-4 BMD), 大腿骨近位部骨骨密度 (Hip BMD) を DXA 法にて測定した。

<統計解析>

各パラメーターの相関は、Pearson's 積率相関係数を用いて評価した。血中 PTH 濃度を指標とした血中 25-OH-D 濃度のカットオフ値は、前項目と同様に曲率解析法¹³⁾により算出した。骨密度に対する VD 栄養と Ca 栄養の相互による影響を検討するために、対象者を血中 25-OH-D 濃度 20 ng/mL と Ca 摂取量の 4 分位点 (356.4, 464.2, 649.7 mg/day) を用いて 8 群に分類し、各群の L2-4 BMD と Hip BMD を比較した。2 群間の比較は、Student's t-test を用いて、2 群以上の比較は一元配置分散分析 (ANOVA) および Tukey-Kramer HSD-test を用いて有意差検定した。

C. 結果

表 10 に対象者の年齢、体格、栄養摂取量と身体計測値の基準値ならびに食事摂取基準 (2010 年版) による基準値を示した。対象者の身長、体重、BMI の平均値はほぼ日本人の平均値の付近にあり、主な栄養素摂取量の平均値はほぼ目安量、推奨量を満たしていたが、エネルギー摂取量がやや低く、Ca 摂取量の平均値は推奨量未満であった。VD 摂取量の平均値は 12.4 μ g/day であった (図 5)。2010 年版食事摂取基準における目安量が 5.5 μ g/day であることから、本調査の対象者は VD 摂取量が比較的高い集団といえ、5.5 μ g/day 以上を摂取する対象者は 82.4% であった。しかしながら、血中 25-OH-D 濃度の平均値は 18.4 ng/mL であり (図 6)、一般的な VD 不足のカットオフ値を 20 ng/mL とすると、平均的にやや不足状態といえる。5.5 μ g/day

未満の VD 摂取である対象者のうち、血中 25-OH-D 濃度が <20 ng/mL の VD 不足者は 75%であったが、 5.5 $\mu\text{g/day}$ 以上の VD を摂取する対象者においても <20 ng/mL の VD 不足者は 62%存在した。血中 25-OH-D 濃度と血中 PTH 濃度は有意な負相関関係を示したことから、曲率解析法によりカットオフ値を算出した結果、 19.96 ng/mL の値が得られた。

次に、対象者を血中 25-OH-D 濃度 20 ng/mL と Ca 摂取量の 4 分位点 (356.4 , 464.2 , 649.7 mg/day) を用いて 8 群に分類し、各群の L2-4 BMD と Hip BMD を比較した。この 8 群の背景データとして血中 25-OH-D 濃度と Ca 摂取量を図 7 に示す。血中 25-OH-D 濃度の平均値は、 20 ng/mL 未満群で約 15 ng/mL、 20 ng/mL 以上群で約 23 ng/mL となり、各々の Ca 摂取量 4 分位群間では差を認めなかった。一方、Ca 摂取量第 1 位～第 4 位群の Ca 摂取量は約 260 , 400 , 550 , 850 mg/day であり、各々 25-OH-D 濃度群間に差がないことを確認した。次に、これらの群における Hip BMD を比較した結果 (図 8)、VD 不足状態である <20 ng/mL では Ca 摂取量 4 分位群間に有意差を認めなかったが、 ≥ 20 ng/mL では Ca 摂取量の増加に応じて Hip BMD が高くなり、Ca 摂取量 4 分位第 4 位群の Hip BMD は第 1 位群に比べて有意に高かった。また、Ca 摂取量 4 分位の第 4 位群同士の比較では、わずかに有意ではないものの VD 栄養が充足した ≥ 20 ng/mL のほうが高い傾向を示した ($p=0.054$)。L2-4 BMD については、8 群間に有意差を認めなかった。次に、8 群の血中 PTH 濃度を比較した結果 (図 9)、 <20 ng/mL 群の血中 PTH 濃度は全体的に ≥ 20 ng/mL 群よりも高く、Ca 摂取量の増加に応じた変化は認められなかった。一方、 ≥ 20 ng/mL 群では、統計的に有

意ではなかったものの ($p=0.112$)、Ca 摂取量の増加に応じて PTH 濃度が低下する傾向がみられた。また、Ca 摂取量 4 分位の第 4 位群同士の比較において、 <20 ng/mL 群よりも ≥ 20 ng/mL 群のほうが有意に低い血中 PTH 濃度を示した。

D. 考察

近年、世界的にも VD 不足が高頻度にみられることが報告されている。日本における 18 ～ 29 歳の 2 つの調査でも ($n=77$ および $n=38$)、血中 25-OH-D 濃度の平均値はそれぞれ 14.2 ng/mL および 13.6 ng/mL であり、VD 不足者が過半数存在している^{16,17)}。今回の対象者も、VD 摂取量が食事摂取基準目安量 $5.5\mu\text{g/day}$ 以上であっても、そのうちの過半数 (62%) は血中 25-OH-D 濃度 20 ng/mL 未満の VD 不足者であった。今回の対象者は通常的生活をする健常若年女性であることから、日常的に浴びる紫外線照射量も含め $5.5\mu\text{g/day}$ の VD 摂取は VD 栄養の充足に不十分である可能性が示唆された。

VD 栄養を評価する基準には一般的に血中 25-OH-D 濃度の 20 ng/mL が用いられる。しかし、この値は主に欧米人の血中 PTH 濃度を指標として評価されたものであり、日本人、特に若年者を対象とした報告はほとんどない。血中 PTH 濃度は VD 栄養だけでなく、Ca 摂取量とも関連して変動する。したがって、Ca 摂取量が欧米人に比べて半分程度である日本人においても、同様のカットオフ値を用い評価してよいかどうか明らかではない。そこで、曲率解析法を用いて若年成人女性のデータを元にカットオフ値を評価した結果、 19.96 ng/mL が得られ、日本人若年女性においてビタミン D 不足のカットオフ値 20

ng/mL を用いることは適当であると判断した。

次に、VD 栄養と Ca 栄養の相互による骨密度への影響を検討した結果、血中 25-OH-D 濃度 20 ng/mL 以上の群において Ca 摂取量の増加に伴った Hip BMD の増加が観察され、血中 25-OH-D 濃度が充足域にある場合は Ca 摂取量の影響が BMD に現れやすいと考えられた。一方、L2-4 BMD でも同様の傾向が見られたが有意差は得られなかった。血中 25-OH-D 濃度と Ca 摂取量が共に高い群において Hip BMD が増加した理由の一つとして、血中 PTH 濃度の低下が関与すると考えられた。Bischoff-Ferrari ら¹⁸⁾ は 20 歳以上のアメリカ人(女性 4958 人, 男性 5003 人)を対象とし、血中 25-OH-D 濃度と Ca 摂取量が Hip BMD に与える影響を調査した。この研究では、男女別に対象者を血中 25-OH-D 濃度 20 ng/mL 未満, 20 以上 30 ng/mL 未満, 30 ng/mL 以上の 3 群に分け、それぞれの群における Ca 摂取量の 4 分位群と Hip BMD の比較を行っている。その結果、女性の血中 25-OH-D 濃度が 20 未満の場合にのみ、Ca 摂取量が多い群で Hip BMD が有意に高くなる ($p=0.005$) という結果となった。このときの女性の Ca 摂取量 4 分位群の Ca 摂取量の中央値は低い群より 512, 617, 737, 961 mg/day であった。本研究における Ca 摂取量 4 分位群の中央値は 277, 406, 556, 811 mg/day であり、これと比較すると彼らの研究の Ca 摂取量はかなり高く、結果をそのまま日本人にあてはめて考えることはできない。しかし、BMD に対する Ca 摂取量と VD 栄養との相互による影響を考慮することは重要と考えられ、今回の結果から若年女性の BMD を高く維持するためには VD と Ca 栄養を共に高く維持する必要がある、血中 25-OH-D 濃度 20 ng/mL 以上の維

持と Ca 摂取量 850 mg/day 以上の摂取が有効と判断された。

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

- a. Kuwabara A., Tanaka K., Tsugawa N., Nakase H., Tsuji H., Shide K., Kamao M., Chiba T., Inagaki N., Okano T., Kido S. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* (2009) 20, 935-942.
- b. Himeno M., Tsugawa N., Kuwabara A., Fujii M., Kawai N., Kato Y., Kihara N., Toyoda T., Kishimoto M., Ogawa Y., Kido S., Noike T., Okano T., Tanaka K. Effect of vitamin D supplementation in the institutionalized elderly. *J Bone Miner Metab* (2009) 27, 733-737.
- c. Ohta H., Kuroda T., Onoe Y., Orito S., Ohara M., Kume M., Harada A., Tsugawa N., Okano T., Sasaki S. The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study in Japanese women aged 19-25 years. *J Bone Miner Metab* (2009) 27, 682-688.
- d. Nakamura K., Saito T., Yoshihara A., Ishikawa M., Tsuchiya Y., Oshiki R., Kobayashi R., Maruyama K., Hyodo K., Nashimoto M., Tsugawa N., Okano T., Oyama M., Yamamoto M. Low calcium intake is associated with increased bone

- resorption in postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. Public Health Nutr (2009) 12, 2366-2370.
- e. Kuwabara A., Tsugawa N., Tanaka K., Fujii M., Kawai N., Mukae S., Kato Y., Kojima Y., Takahashi K., Omura K., Kagawa R., Inoue A., Noike T., Kido S., Okano T. Improvement of vitamin D status in Japanese institutionalized elderly by supplementation with 800 IU of vitamin D₃. J Nutr Sci Vitaminol (2009) 55, 453-458.
- f. 津川尚子, 岡野登志夫. ビタミンDと骨粗鬆症. ビタミン(2009) 83, 651-658.
- g. 津川尚子, 高瀬友貴, 峯上卓也, 土井綾子, 小池さやか, 鎌尾まや, 上西一弘, 石田裕美, 岡野登志夫. 思春期のビタミンK栄養評価—曲率解析法を応用した新規評価法の開発. Osteoporosis Japan (2010) 18, 27-31.
- h. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, Tominaga Y, Otsuki N, Nibu K, Nakagawa K, Tsugawa N, Okano T, Kitazawa R, Fukagawa M. Depressed expression of Klotho and FGFR1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. Kidney Int, 2010,77: 232-8.
- i. Kuwabara A., Himeno M., Tsugawa N., Kamao M., Fujii M., Kawai N., Fukuda M., Ogawa Y., Kido S., Okano T., Tanaka K. Hypovitaminosis D and K are highly prevalent and independent of overall malnutrition in the institutionalized elderly. Asia Pac J Clin Nutr (2010) in press.
2. 学会発表
- a. 津川尚子, 小池さやか, 土井綾子, 高瀬友貴, 峯上卓也, 鎌尾まや, 須原義智, 上西一弘, 石田裕美, 岡野登志夫「曲率解析法を用いた新規ビタミンK栄養評価法の開発」日本薬学会第129年会, 京都, 2009年3月26日
- b. 出野奈穂子, 津川尚子, 鎌尾まや, 岡野登志夫, 佐々木敏, 村上健太郎, 高橋佳子, 上西一弘, 山崎美津代, 早瀬仁美, 合田敏尚, 岡純, 馬場啓子, 大木和子, 渡邊令子, 杉山佳子, 「女子大学生におけるビタミンE栄養の評価」日本薬学会第129年会, 京都, 2009年3月28日
- c. 津川尚子, 小池さやか, 土井綾子, 高瀬友貴, 峯上卓也, 鎌尾まや, 須原義智, 上西一弘, 石田裕美, 岡野登志夫「曲率解析法を応用したビタミンK栄養の評価法の開発」日本ビタミン学会第61回大会, 京都, 2009年5月30日
- d. Tsugawa N., Takase T., Minekami T., Uenishi K., Ishida H., Kamao M., Sahara Y., Okano T. A novel evaluation method for vitamin K status in adolescents. The 31th Annual meeting of American Society for bone and mineral research, Denver, 2009年9月12日
- e. 津川尚子, 高瀬友貴, 峯上卓也, 土井綾子, 小池さやか, 鎌尾まや, 上西一弘, 石田裕美, 岡野登志夫「思春期のビタミンK栄養評価～曲率解析法を応用した新規評価法の開発～」第11回日本骨粗鬆症学会, 名古屋, 2009年10月14日
- f. 桑原晶子, 津川尚子, 藤井美野里, 河合信子, 迎幸子, 加藤譲, 小島康子, 高橋

- 香, 小村一誠, 加川鈴子, 井上章, 野池利彰, 木戸詔子, 田中清, 岡野登志夫「日本人施設入居高齢者におけるビタミンD₃介入試験」第11回日本骨粗鬆症学会, 名古屋, 2009年10月14日
- g. 津川尚子, 白木正孝, 鎌尾まや, 須原義智, 岡野登志夫「臨床骨折予測因子としての血清中低カルボキシル化オステオカルシンの有用性の評価」第11回日本骨粗鬆症学会, 名古屋, 2009年10月16日
- h. 峯上卓也, 津川尚子, 上西一弘, 石田裕美, 岡野登志夫「曲率解析法を用いた新規栄養評価法の開発と応用～血液凝固及び骨形成におけるビタミンK必要量の比較～」第59回日本薬学会近畿支部総会・大会, 大阪, 2009年10月24日
- i. 高瀬友貴, 津川尚子, 岡野登志夫「血管石灰化に関与する低カルボキシル化マトリックスグラタンパク質の血中濃度測定法の開発とビタミンK栄養評価への応用」第59回日本薬学会近畿支部総会・大会, 大阪, 2009年10月24日
- G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし
- H. 参考文献
1. Suttie J.W, Mummah-Schendel L.L, Shah D.V, Lyle B.J, Greger J.L. Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *Am J Clin Nutr* (1988) 47, 75-480
 2. Feskanich D, Weber P, Willett W.C, Rockett H., Booth S.L, Colditz G.A. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* (1999) 69, 74-79
 3. Booth S.L, Tucker K.L, Chen H, Hannan M.T, Gagnon D.R, Cupples L.A, Wilson P.W, Ordovas J, Schaefer E.J, Dawson-Hughes B, Kiel D.P. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* (2000) 71, 1201-08
 4. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Ozaki R, Tanaka K, Okano T. Low plasma phylloquinone concentration is associated with high incidence of vertebral fracture in Japanese women. *J Bone Miner Metab* (2008) 26, 79-85
 5. Binkley N.C, Krueger D.C, Kawahara T.N, Engelke J.A, Chappell R.J, Suttie J.W. A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. *Am J Clin Nutr* (2002) 76, 1055-60
 6. Jesudason D, Need A.G, Horowitz M, O'Loughlin P.D, Morris H.A, Nordin B.E. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone* (2008) 31, 626-630
 7. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Tanaka K, Okano T. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr* (2006) 83, 380-386
 8. Uenishi K, Ishida H, Nakamura K, Development of a simple food frequency

- questionnaire to estimate intakes of calcium and other nutrients for the prevention and management of osteoporosis. *J Nutr Sci Vitaminol*, (2008) 54, 25-29
9. Murakami K., Sasaki S, Takahashi Y, Okuda H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Association between dietary acid-base load and cardiometabolic risk factors in young Japanese women. *Br J Nutr* (2008) 99, 639-648
 10. 高津和子, 中西敏己, 渡辺啓祐, 奥田博明, 斉藤 聡, 田中正俊, 赤羽賢浩, 林 直諒, 熊田博光, 谷川久一, 河合 忠, 鈴木 宏, *臨床と研究*, (1996) 73, 224-232
 11. 西村 順, 荒井紀光, 藤松順一, *医学と薬学* (2007) 57, 523-35
 12. Suhara Y, Kamao M, Tsugawa N, Okano T. Method for the determination of vitamin K homologues in human plasma using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* (2005) 77, 757-763
 13. 津川尚子, 高瀬友貴, 峯上卓也, 土井綾子, 小池さやか, 鎌尾まや, 上西一弘, 石田裕美, 岡野登志夫, 思春期のビタミンK 栄養評価—曲率解析法を応用した新規評価法の開発. *Osteoporosis Japan* (2010) 18, 27-31
 14. Booth S.L, Martini L, Peterson J.W, Saltzman E, Dallal G.E, Wood R.J. Dietary phylloquinone depletion and repletion in older women. *J Nutr* (2003) 133, 2565-69
 15. Booth S.L, Tucker K.L, Chen H, Hannan M.T, Gagnon D.R, Cupples L.A, Wilson P.W, Ordovas J, Schaefer E.J, Dawson-Hughes B, Kiel D.P. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* (2000) 71, 1201-1208
 16. Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, Ishikawa M., Tsuchiya Y., Hyodo K, Maruyama K, Oshiki R, Kobayashi R, Nashimoto M, Yoshihara A, Ozaki R, Okano T, Yamamoto M. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: *Yokogoshi Study. Bone* (2008) 42, 271-77
 17. Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, Obata A, Miyanishi K, Yamamoto M. Vitamin D insufficiency in Japanese female college students: a preliminary report. *Int J Vitam Nutr Res* (2001) 71, 302-05
 18. Bischoff-Ferrari H.A, Kiel D.P, Dawson-Hughes B, Orav J.E, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett W.C. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* (2009) 24, 935-42

表 1. 若年期男女の VK 摂取量, 血中 PIVKA-II 濃度および血中 ucOC 濃度

パラメータ	中1 (12~13歳)	高3 (17~18歳)	青年期 (19~29歳)	p
n	166【80】	185【80】		
男子				
ビタミンK摂取量 (μg/day)	213 ± 122 [70]	197 ± 129 [75-80]		0.238
血中PIVKA-II濃度 (mAU/mL)	28.7 ± 6.4	27.8 ± 8.5 ***		0.463
血中ucOC濃度 (ng/mL)	40.4 ± 22.4 ***	12.2 ± 7.0 ***		<0.001
n	176【80】	217【80】	455【80】	
女子				
ビタミンK摂取量 (μg/day)	229 ± 145 [65]	210 ± 128 [60]	271 ± 178 [60]	<0.001
血中PIVKA-II濃度 (mAU/mL)	28.4 ± 13.3	22.0 ± 5.9	26.2 ± 9.8	<0.001
血中ucOC濃度 (ng/mL)	27.5 ± 17.0	6.5 ± 3.5	4.5 ± 2.5	<0.001

(mean ± SD)

【 】内は血中PIVKA-II濃度測定者数

[]内は2010年版食事摂取基準におけるビタミンK目安量

Student's t-test ***p<0.001(男女比較)

表 2. 若年期男女の VK 摂取量と血中 PIVKA-II 濃度の関係

		n	r	p	回帰式
男子	中1	80	-0.157	0.165	-
	高3	78	-0.313	0.005	$\log y = 3.79 - 0.10 \log x$
	中1+高3	158	-0.240	0.002	$\log y = 3.67 - 0.07 \log x$
女子	中1	80	-0.157	0.164	-
	高3	80	-0.273	0.014	$\log y = 3.47 - 0.08 \log x$
	青年期	80	-0.155	0.169	-
	中1+高3	160	-0.164	0.038	$\log y = 3.50 - 0.07 \log x$
	中1+高3+ 青年期	240	-0.158	0.014	$\log y = 3.49 - 0.06 \log x$

x: ビタミンK摂取量 ($\mu\text{g}/\text{day}$)
y: 血中PIVKA-II濃度 (mAU/mL)

表 3. 若年期男女の VK 摂取量と血中 ucOC 濃度の関係

		n	r	p	回帰式
男子	中1	166	-0.248	0.001	$\log y = 4.57 - 0.20 \log x$
	高3	175	-0.196	0.009	$\log y = 3.21 - 0.16 \log x$
女子	中1	175	-0.159	0.036	$\log y = 3.87 - 0.14 \log x$
	高3	215	-0.198	0.004	$\log y = 2.53 - 0.15 \log x$
	青年期	455	-0.159	0.005	$\log y = 2.73 - 0.25 \log x$

x: ビタミンK摂取量 (µg/day)
y: 血中ucOC濃度 (ng/mL)

表 4. 血中 PIVKA-II 濃度を指標に算出した VK 摂取量のカットオフ値

		n	ビタミンK摂取量 (µg/day)		血中PIVKA-II濃度 (mAU/mL)		ビタミンK摂取量 カットオフ値	
			mean ± SD	上限値	mean ± SD	上限値	%	µg/day
男子	高3	78	213 ± 173	733	27.6 ± 8.3	52.5	8.5	62
	中1+高3	158	211 ± 161	694	28.2 ± 7.4	50.4	7.5	52
女子	高3	80	199 ± 146	637	22.0 ± 5.9	39.6	8.5	54
	中1+高3	160	209 ± 162	694	25.2 ± 10.7	57.5	7.5	52
	中1+高3+青年期	240	222 ± 187	783	25.5 ± 10.4	56.8	6.8	53

表 5. 血中 ucOC 濃度を指標に算出した VK 摂取量のカットオフ値

		n	ビタミンK摂取量 (µg/day)		血中ucOC濃度 (ng/mL)		ビタミンK摂取量 カットオフ値	
			mean ± SD	上限値	mean ± SD	上限値	%	µg/day
男子	中1	166	213 ± 122	579	40.4 ± 22.4	107.7	29.1	169
	高3	175	206 ± 125	580	12.4 ± 7.0	33.5	26.3	153
女子	中1	175	230 ± 144	663	27.6 ± 17.0	78.7	28.4	188
	高3	215	212 ± 127	594	6.6 ± 3.5	17.1	27.3	162
	青年期	455	271 ± 178	804	4.5 ± 2.5	12.1	27.4	221

表 6. 血中 ucOC 濃度を指標に算出した VK 摂取量のカットオフ値

ビタミンK摂取量		血中ucOC濃度		ビタミンK摂取量 カットオフ値	
mean ± SD	上限値	mean ± SD	上限値	%	µg/day
305 ± 147	747	5.0 ± 3.8	16.3	36.0	269

表 7. 臨床骨折患者と非骨折者の背景

	Clinical Fr	No Fr	p value
N	75	361	
Age (yrs)	68.6 ± 9.6	63.5 ± 9.1	<0.001
BMI	22.8 ± 2.8	23.0 ± 3.0	0.607
L ₂₋₄ BMD (g/cm ²)	0.937 ± 0.184	1.002 ± 0.181	0.005
L ₂₋₄ BMD Z-score	0.261 ± 1.395	0.427 ± 1.441	0.367
ucOC (ng/mL)	5.9 ± 4.1	4.6 ± 3.2	0.003
PK (ng/mL)	1.1 ± 0.8 (n=36)	1.7 ± 1.3 (n=154)	0.010
MK-7 (ng/mL)	5.5 ± 9.6 (n=36)	7.4 ± 11.4 (n=154)	0.359

表 8. 臨床骨折に対する独立影響因子の検討（重回帰分析）

	E	R ²	p value
Age (yrs)	0.0468	0.046	0.003
ucOC (ng/mL)	0.0735	0.010	0.034
L ₂₋₄ BMD (g/cm ²)	-1.2137	0.007	0.118

表 9. 曲率解析法により推定された骨における VK 不足を表す ucOC 濃度カットオフ値

解析パラメーター	血中ucOC濃度 カットオフ推定値
ucOC濃度, PK濃度	4.4 ng/mL
ucOC濃度, MK-7濃度	4.1 ng/mL
ucOC濃度, PK + MK-7濃度	4.1 ng/mL

表 10. 若年期女性の体格と栄養摂取量

(n=296)

パラメーター	平均±標準偏差	最小値-最大値	日本人の平均値(身体計測値)あるいは食事摂取基準値 ¹⁶⁾ (栄養素)
年齢	21.2 ± 2.3	19.0 - 29.0	
身長 (cm)	158.8 ± 4.9	144.6 - 173.7	158.9*
体重 (kg)	53.8 ± 7.4	37.6 - 81.5	51.1*
BMI (kg/m ²)	21.3 ± 2.7	15.2 - 31.2	20.7*
エネルギー (kcal/day)	1868.3 ± 571.4	685.9 - 4176.1	1950
蛋白質 (g/day)	62.4 ± 22.8	19.1 - 180.8	50
脂質 (g/day)	61.0 ± 26.1	9.7 - 174.7	—
炭水化物 (g/day)	252.7 ± 73.4	110.5 - 689.1	—
ビタミンD (μg/day)	12.4 ± 8.1	0.5 - 57.3	5.5(目安量) 50(上限量)
リン (mg/day)	964.6 ± 365.9	275.7 - 2862.9	900(目安量) 3000(上限量)
Ca (mg/day)	524.1 ± 248.5	95.1 - 1865.3	650(推奨量) 2300(上限量)
マグネシウム (mg/day)	242.2 ± 95.0	70.0 - 759.8	270(推奨量)

* 平成18年国民健康・栄養調査¹⁴⁾における21歳女性の平均値

Body mass index :BMI

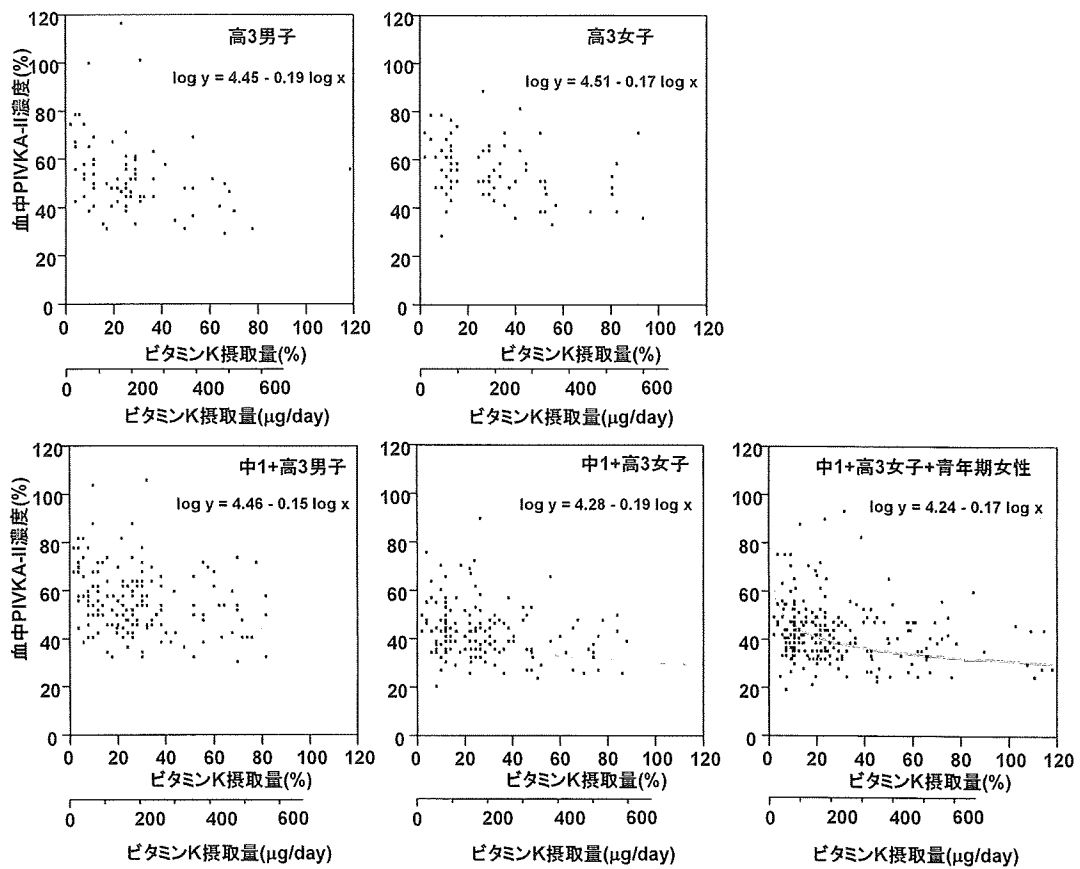


図1. 若年期男女のVK摂取量と血中PIVKA-II濃度の関係

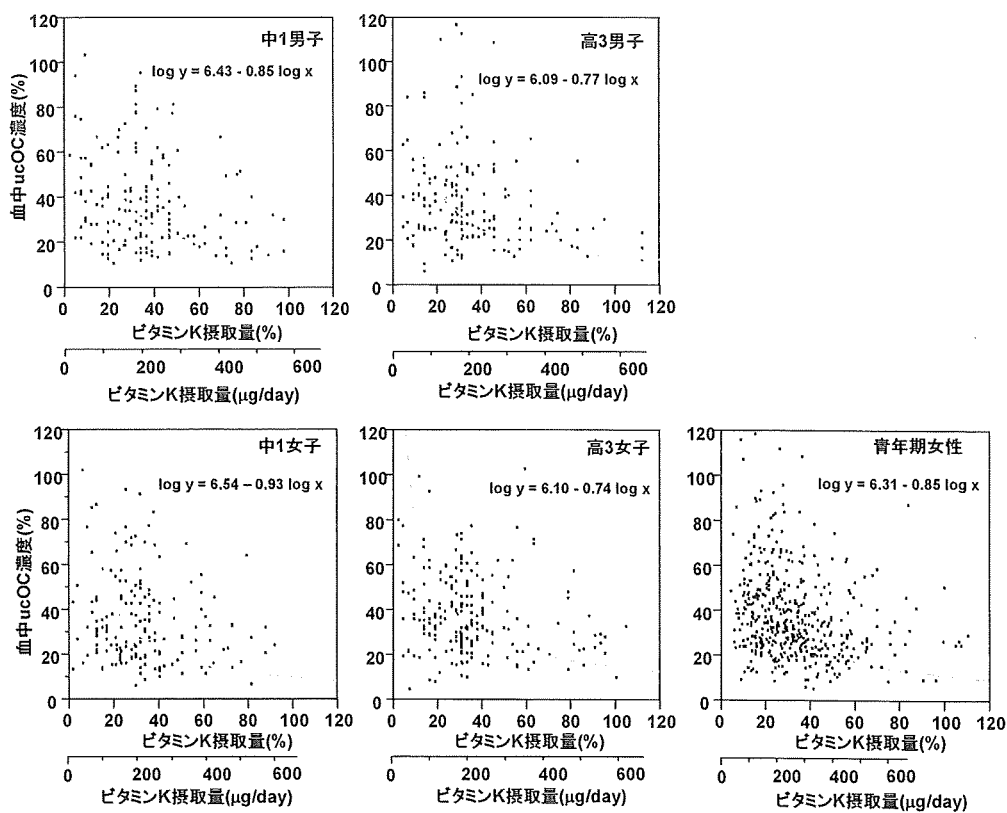


図2. 若年期男女のVK摂取量と血中ucOC濃度の関係

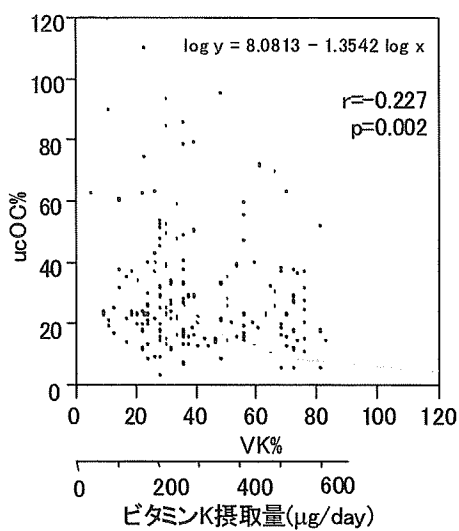


図3. 高齢期女性のVK摂取量と血中ucOC濃度の関係

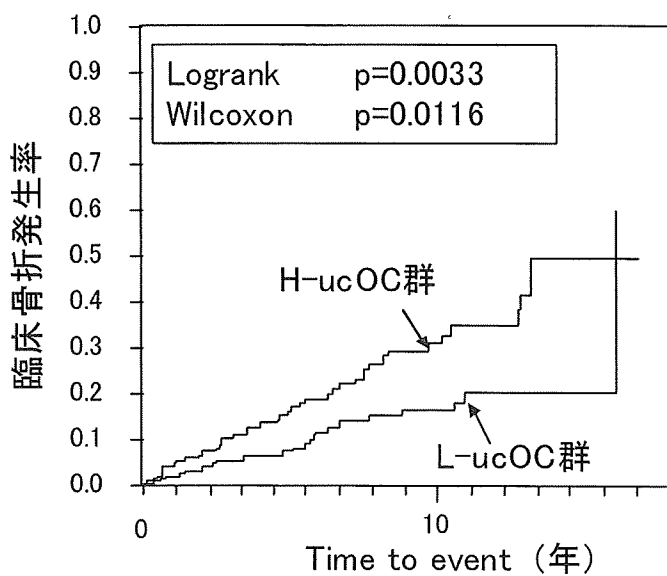


図4. Kaplan-Meier 生存時間分析による臨床骨折発生の比較

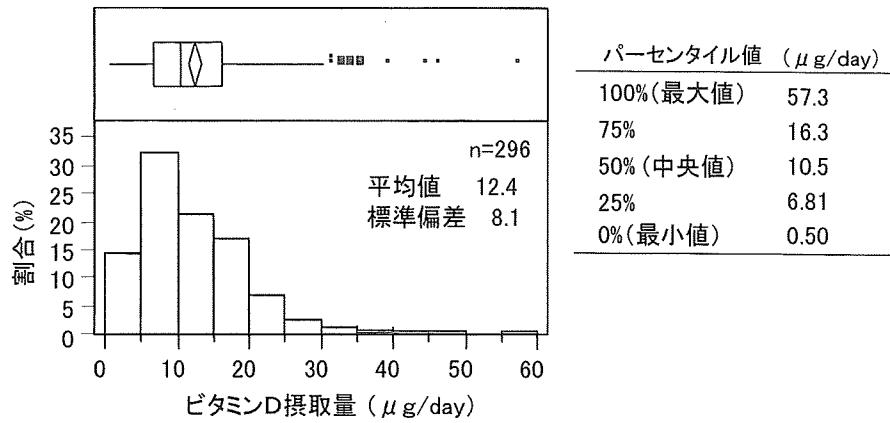


図 5. 若年期女性のビタミンD摂取量の分布

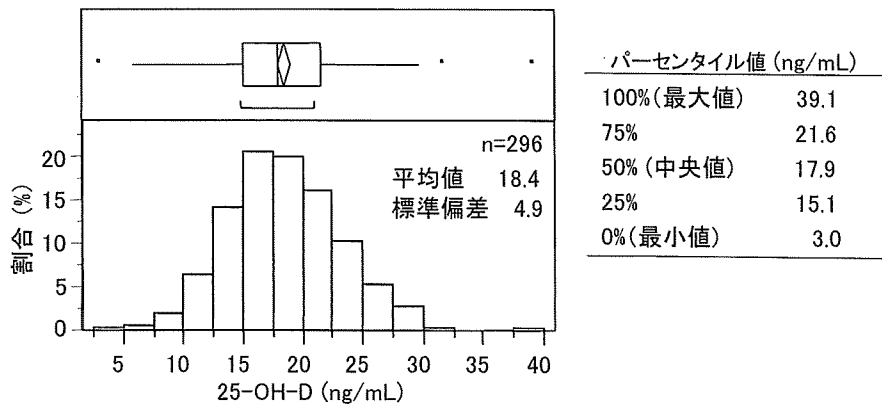


図 6. 若年期女性の血中 25-OH-D 濃度の分布

<血中25-OH-D濃度>

<Ca摂取量>

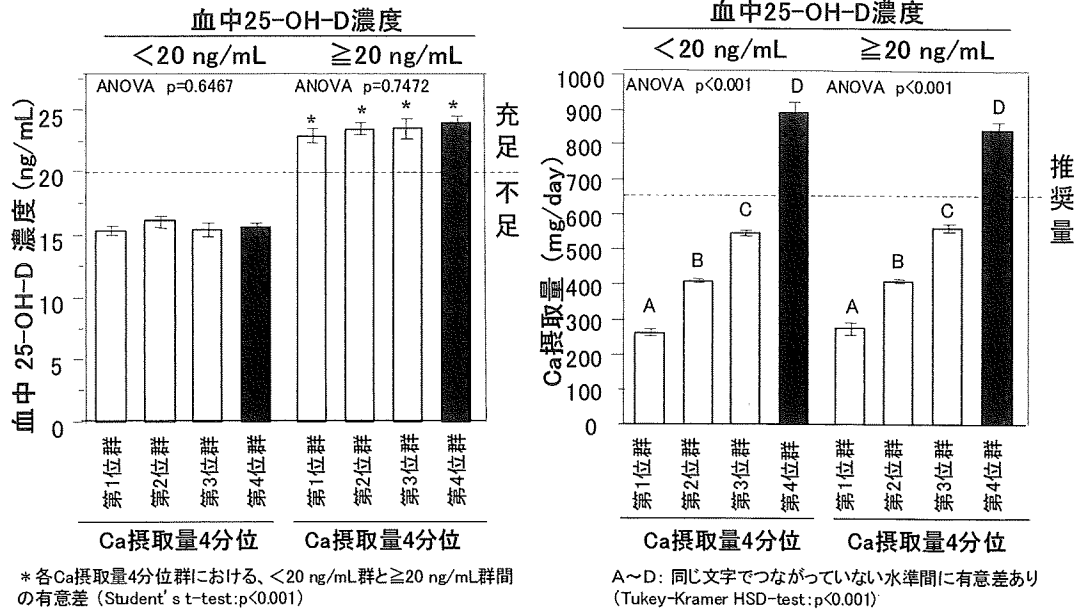


図7. 血中 25-OH-D 濃度と Ca 摂取量で分類した 8 群の血中 25-OH-D 濃度と Ca 摂取量

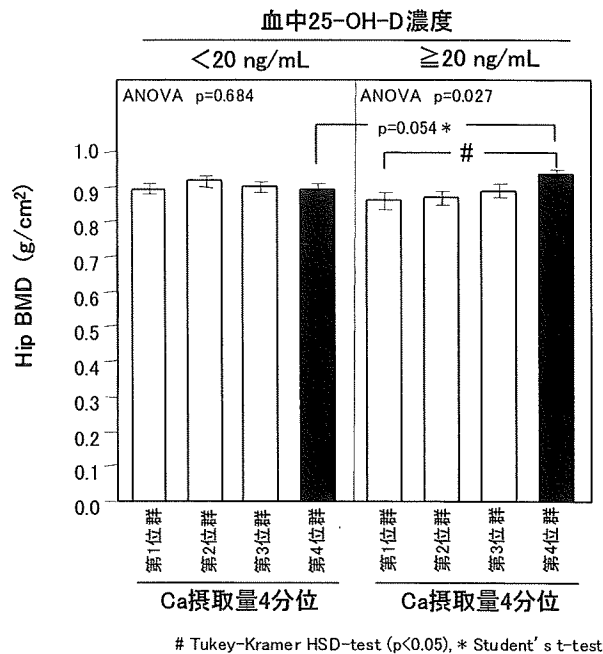


図8. 血中 25-OH-D 濃度と Ca 摂取量で分類した群における Hip BMD

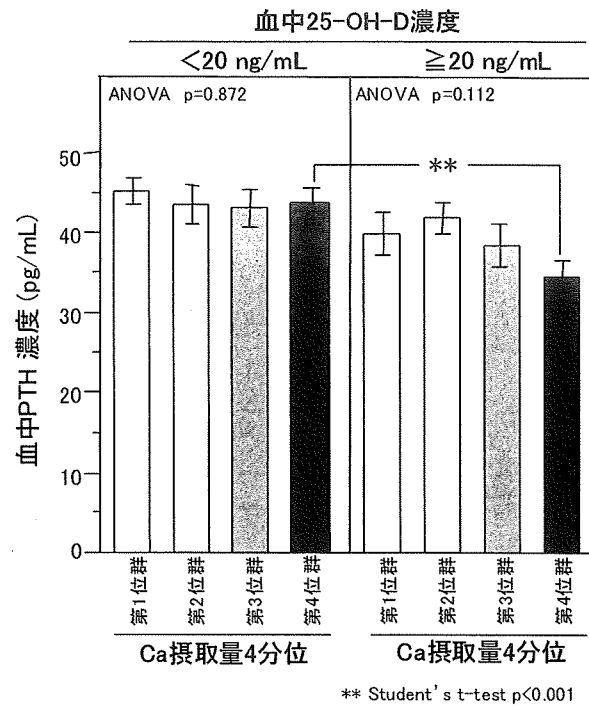


図9. 血中 25-OH-D 濃度と Ca 摂取量で分類した群における血中 PTH 濃度

IV. 研究協力者の報告書

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

—微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明—

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

研究協力者の報告書

1. 施設に入居する高齢者におけるビタミン栄養状態

研究協力者 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

後期高齢者では嚥下機能、咀嚼能力が低下するため、栄養バランスのよい食事を摂取させても、栄養素、特にビタミンの生体利用率が低下することが考えられる。また、免疫能が低下することにより抗酸化ビタミンの重要性が指摘されている。これらが、後期高齢者にビタミンを付加することが有効であると考えられる背景である。しかし、現在の食事摂取基準では、後期高齢者に対して付加量は設けられておらず、若年成人と同じ値が設定されている。この理由は後期高齢者におけるデータそのものが存在しないためである。本研究では、高齢者を対象に食事調査と血液調査を同時に行うことにより、高齢者におけるビタミン栄養状態の実態を調査した。

A. 目的

後期高齢者では嚥下機能、咀嚼能力が、低下するため、栄養バランスのよい食事を摂取させても、栄養素、特にビタミンの生体利用率が低下することが考えられる。

また、免疫能が低下することにより抗酸化能を有したビタミンの重要性が指摘されている。しかしながら現在の食事摂取基準では、水溶性ビタミンは、欠乏症状が認められていないこと、また、加齢に伴いビタミンの生体利用率が低下する明確な根拠がないこと、

さらに、根拠となる高齢者を対象とした研究そのものが少ないことより、後期高齢者に対して付加量は設けられておらず、若年成人と同じ値が設定されている。我が国では、加齢に伴うビタミンの変化についての研究は多くはないが、65歳以上では年齢の進行に従って血漿 PLP 濃度が減少すると報告されている¹⁾。また、ビタミン B₁₂ に関しては高齢者では胃酸分泌の低い人が多い^{2,3)} ということから食品からの生体利用率が低下するのではないかと考えられる。ニコチンアミドは、加齢に伴い Trp-Nam 転換率が低下する⁴⁾ ことが報告されている。本研究では、高齢者を対象に、食事調査と血液調査を同時に行うことにより、高齢者におけるビタミン栄養状態の実態を調査した。

B. 研究方法

1. 調査対象

介護老人福祉施設 花友しらかわ（京都市左京区）の入居者の中で、本人または家族が本研究の趣旨に同意された平均年齢 88 ± 8 歳の高齢者 52 名（男性 14 名、女性 38 名）を対象とした。

2. 栄養素摂取量

52 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各ビタミン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。また、エネルギー摂取量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。

3. 血中ビタミン濃度の測定

1ヶ月の調査期間中に、空腹時採血を行った。EDTA-2Na 入りの採血管にて採血を行い、測定するビタミン毎に全血、血漿を処理し、使用するまで -20°C で保存した。

血中総チアミン濃度は、チアミン、TMP、TDP の合計とした。全血にトリクロロ酢酸を加えて除タンパクを行い、HPLC による分析に供した⁵⁾。血中リボフラビン濃度は、リボフラビン FMN、FAD をルミフラビンに光分解し、ルミフラビンを測定することにより総リボフラビン量とした。採血後、全血に水と硫酸を加えて熱処理を行った後、トリクロロ酢酸を加え、除タンパクした。遠心分離後の上清を得、この上清をアルカリ条件下で照射し、これを HPLC による分析に供した⁶⁾。血中ピリドキサーリン酸 (PLP) 濃度を測定するために、血漿にメタりん酸を加え除タンパクし、HPLC による分析に供した⁷⁾。血漿ビタミン B₁₂ 濃度を求めるために、シアン