

表 7. パントテン酸欠乏食の一例¹⁰⁾

食事組成	(g/日)
しよ糖	290
コーンスターチ	75
精製カゼイン	125
L-シスチン	0.75
コーン油	90
ビタミン類	
チアミン	1.2 mg
リボフラビン	1.5 mg
ピリドキシン	210 mg
アスコルビン酸	50 mg
ナイアシン	6 mg
ビタミン D	5000 U
ビタミン A	12 µg
ビタミン B ₁₂	
ミネラル類	
リン酸カルシウム	136 mg
乳酸カルシウム	326 mg
クエン酸鉄	30 mg
硫酸マグネシウム	138 mg
リン酸二水素カリウム	240 mg
リン酸ナトリウム	88 mg
塩化ナトリウム	4.25 g

表 8. ビタミン欠乏症の顕在化までのステージ

ステージ	変化	
潜在性欠乏	ステージ 1	ビタミンの摂取量が少なくなると、尿中への排泄量を減じ、体内のビタミン量を維持するための機構が作動する。その結果、尿中への排泄量が急激に低下する。
	ステージ 2	体内のビタミン量が減少することで、ビタミンの活性型の補酵素量が低下し、アポ型（補酵素が結合していない酵素の型で活性を有しない）が増大する。その結果、好ましくない代謝変動が起きる。
欠乏症の顕在化	ステージ 3	体がだるい、食欲がないなど一般的な臨床徴候
	ステージ 4	口唇炎、口角炎、舌炎、腱反射低下などの特徴的な形態学的変化

表 9. MNA 排泄量が 1mg/日となるナイアシン当量摂取量

文献	被験者	MNA 排泄量が 1 mg/日となる NE 摂取量
Goldsmith ら(1952) ⁴⁴⁾	5名の女性, 25-54歳	12.6±3.0 (23%) =6.8 mg NE/1000 kcal
Goldsmith ら(1955) ⁴⁵⁾	3名の女性, 26-60歳	10.9±0.9 (8%) =4.9 mg NE/1000 kcal
Horwitt ら(1956) ⁴⁶⁾	7名の男性, 30 - 65歳	11.5±4.5 (39%) =4.9 mg/1000 kcal
Jacob ら(1989) ⁴⁷⁾	7名の男性, 23-39歳	11.3±4.6 (41%) =4.4 mg/1000 kcal

表 10. 注意欠陥障害児（女子 6 名，男子 35 名）へのビタミンの大量投与方法⁷⁰⁾

Steps	Nam (g)	AsA (g)	Pyridoxine (mg)	Ca-PaA (mg)
1. Base line (2 wk)	—	—	—	—
2. 3-4 wk	1.0	1.0	200	400
3. 5-6 wk	1.5	1.5	300	600
4. 7-8 wk	2.0	2.0	400	800
5. 9-10 wk	2.5	2.5	500	1000
6. 11-14 wk	3.0	3.0	600	1200

表 11. ニコチンアミドの大量投与による健康障害

	被験者	投与量	投与期間	悪影響
Vague et al ⁷⁶⁾	I 型糖尿病患者 16 名, 平均年齢 22.1 歳	3000 mg/d	6 か月	なし
Mendola et al ⁷⁷⁾	I 型糖尿病患者 20 名, 平均年齢 18.3 歳	1000 mg/d	45 日	なし
Chase et al ⁷⁸⁾	I 型糖尿病患者 35 名, 6~18 歳	100 mg/age/d (最大 1500 mg/d)	12 か月	なし
Pozzilli et al ⁷⁹⁾	I 型糖尿病患者 56 名, 5~35 歳	25 mg/kg 体重/d	12 か月	なし

表 12. ニコチン酸の大量投与による健康障害

	被験者	投与量	投与期間	悪影響
The Coronary Drug Project ⁸⁰⁾	冠状動脈性 心臓疾患患者	3 g/d	5 年	急性痛風性関節炎, 消化管, 尿路など
Knopp et al ⁸¹⁾	高脂血症患者	1~3 g/d	6 か月	消化管, 皮膚
Fraunfelder et al ⁸²⁾	高脂血症患者	3~8 g/d	—	視力障害, 乾燥性角膜炎, 黄斑浮腫
McKenney et al ⁸³⁾	高コレステロール 症患者 (約 80kg)	0.5, 1, 1.5, 2, 3 g/d	各投与量で 6 週間	NOAEL 500 mg/d (6.25mg/kg bw) LOAEL 1000 mg/d

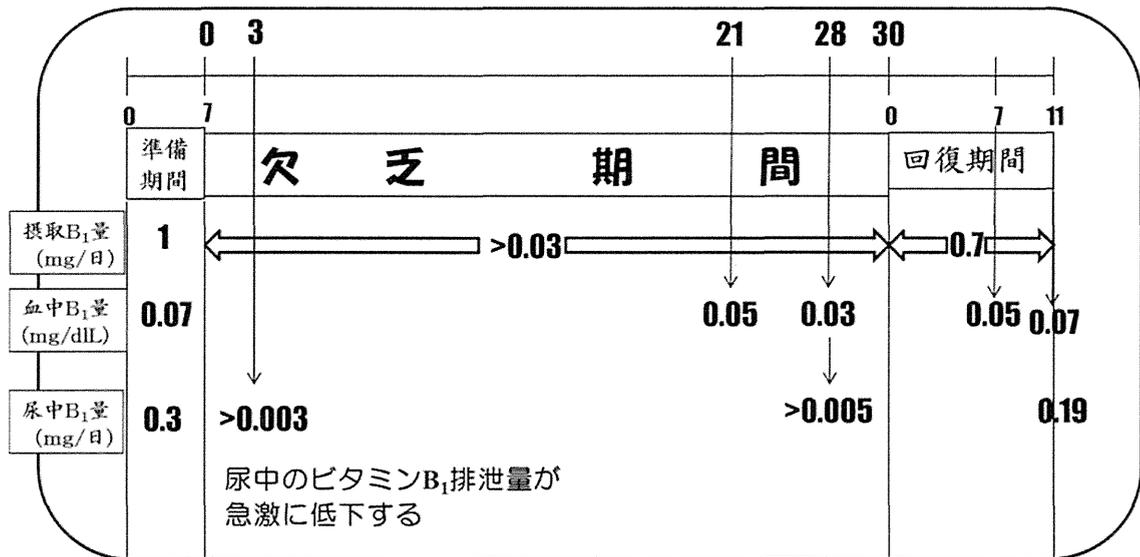


図1. ビタミンB₁欠乏実験¹⁾

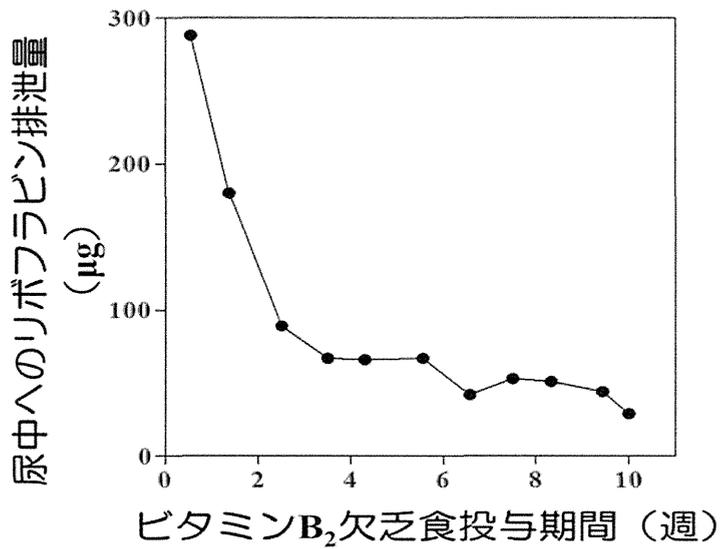


図2. ビタミンB₂欠乏実験⁴⁾

●は尿中のリボフラビン量の平均値を示す。

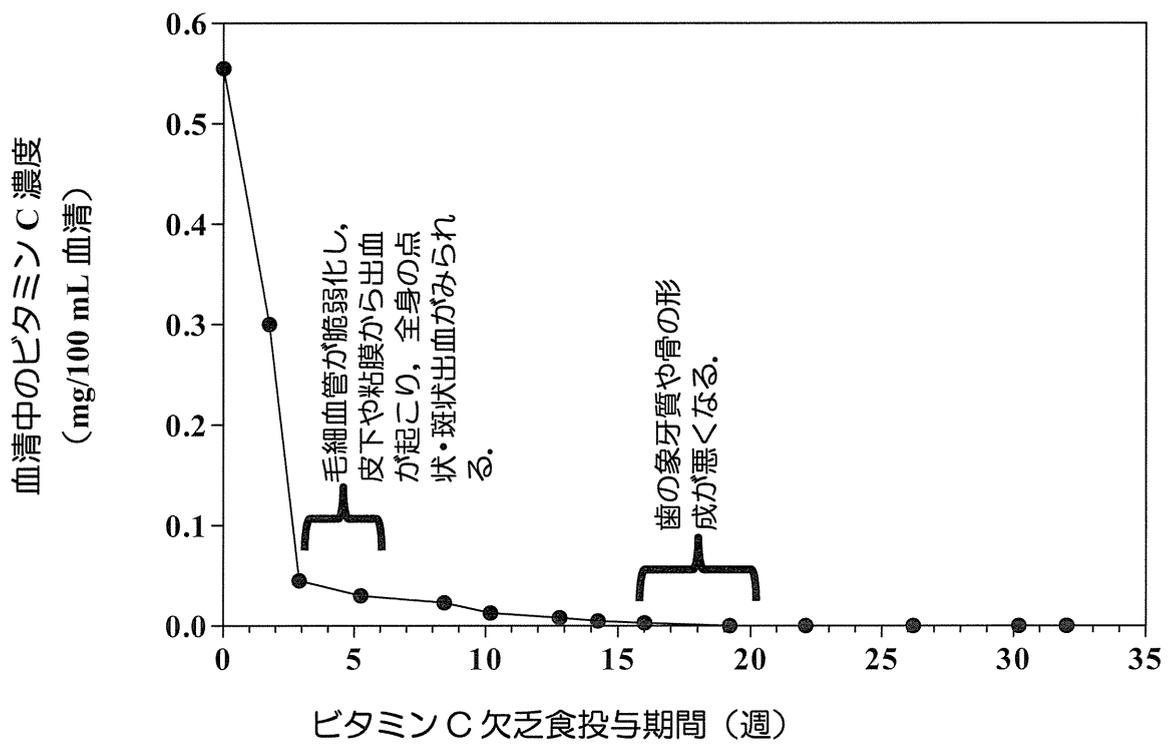


図 3. ビタミンC欠乏実験¹³⁾
●は血清中のビタミンC濃度の平均値を示す。

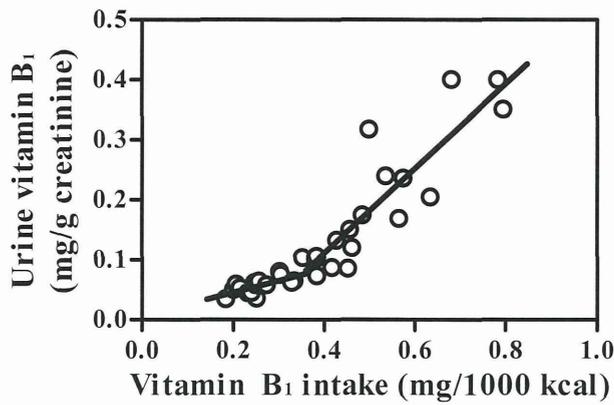


図 4. メタ分析によるチアミン摂取量と尿中チアミン排泄量との関係¹⁶⁾

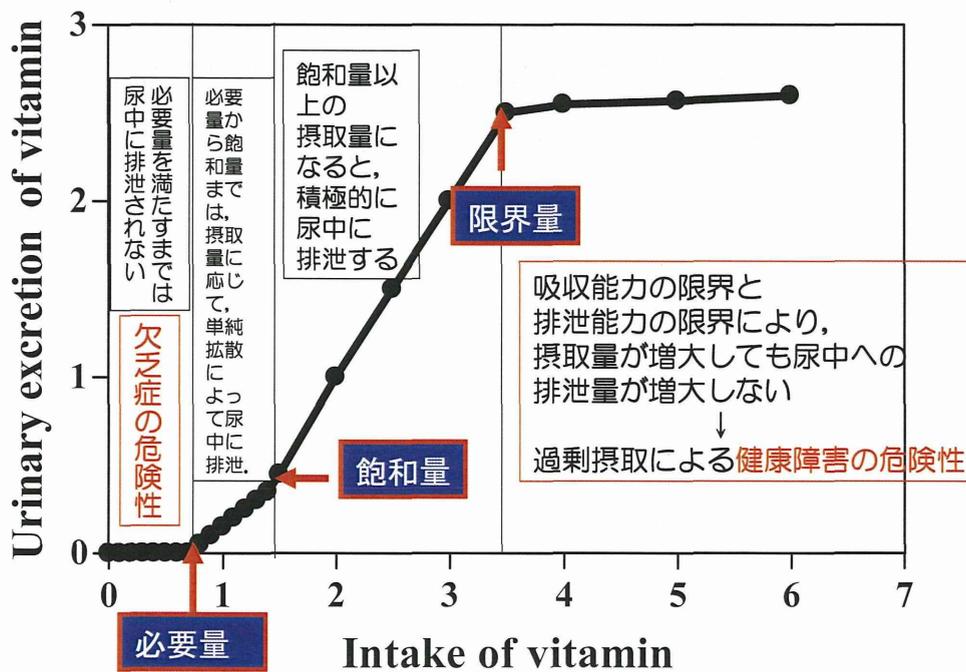


図 5. ビタミン摂取量と尿中への排泄量との関係 (概念図)

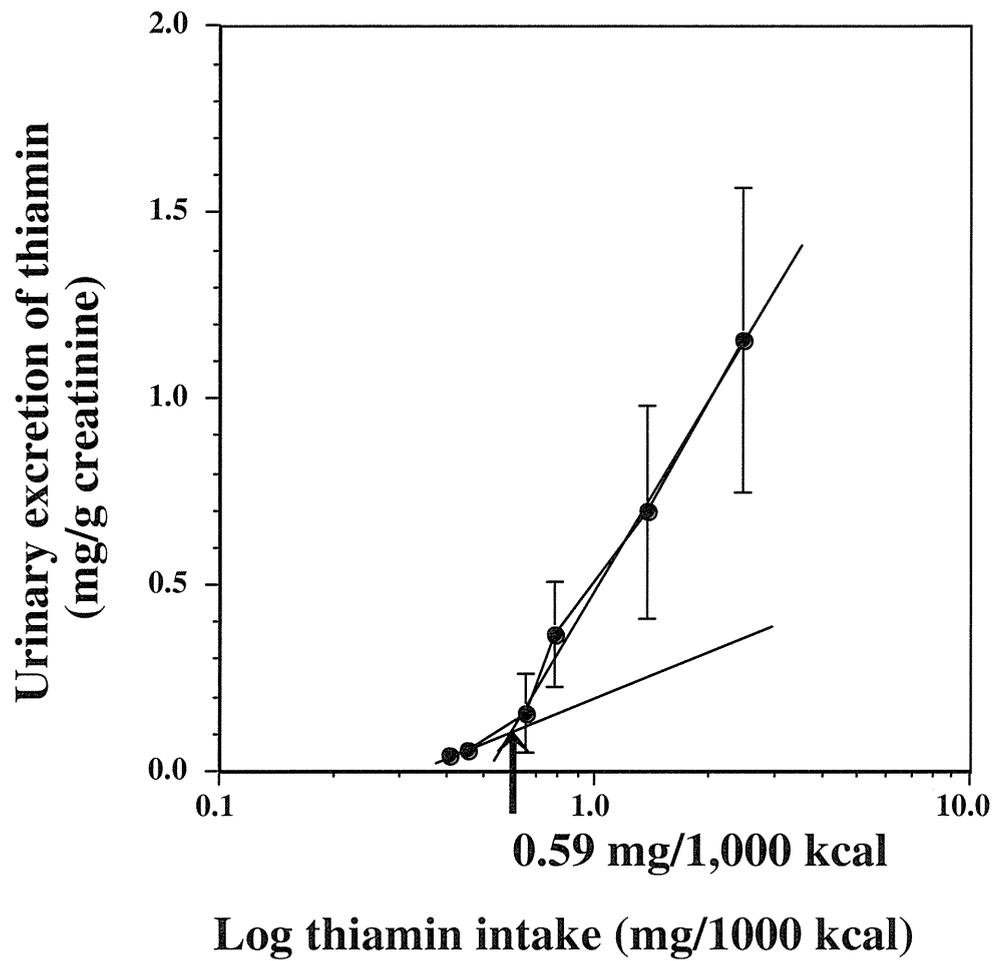


図6. ビタミンB₁摂取量と尿中へのビタミンB₁排泄量との関係¹⁷⁾

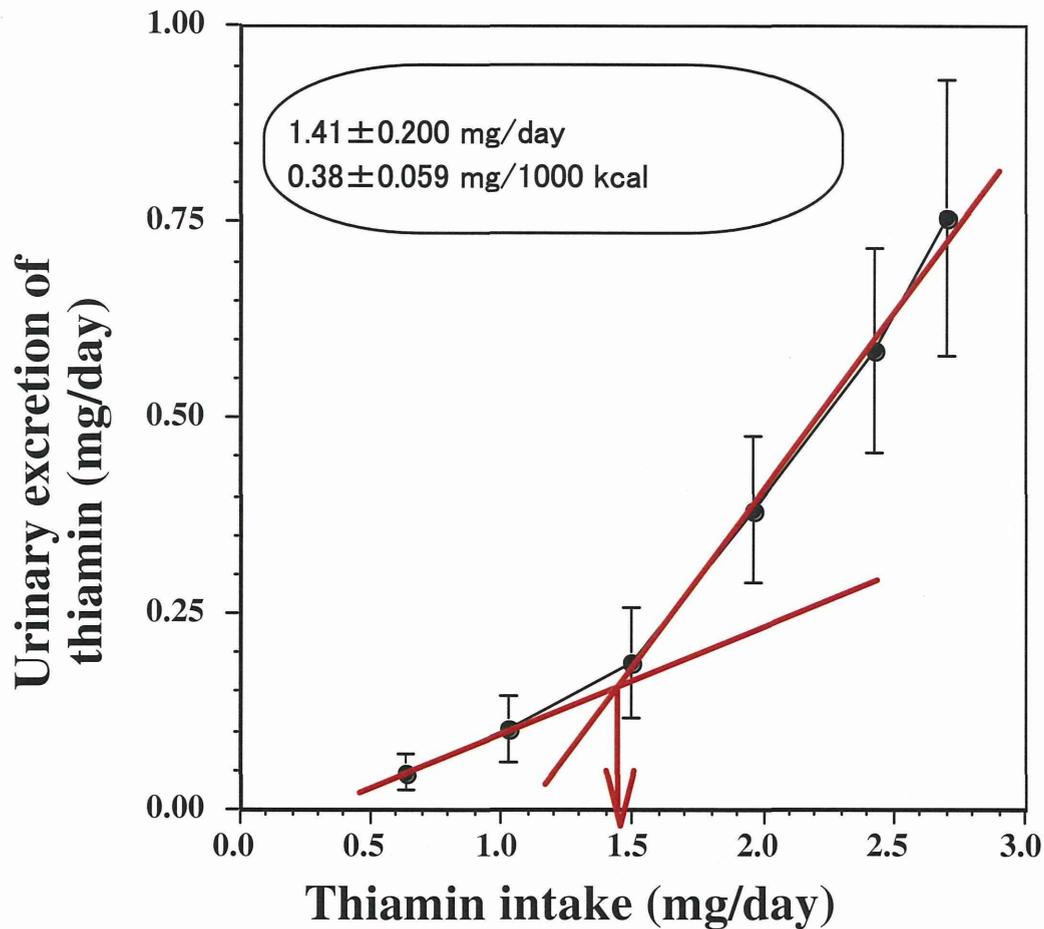


図7. ビタミンB₁摂取量と尿中へのビタミンB₁排泄量との関係¹⁸⁾

被験者：n = 8, 米国人, 14~17歳の男子. 食事は3,582 kcal. たんぱく質エネルギー比は12.3% (110 g), 脂肪エネルギー比は36% (143 g), 炭水化物エネルギー比は52% (456 g). 順次チアミン含量を増大させた食事を投与. 各期間は10日間. 尿の値は各期間のday 6~Day 10の5日間の各被験者の個々の値の平均値 ± SD.

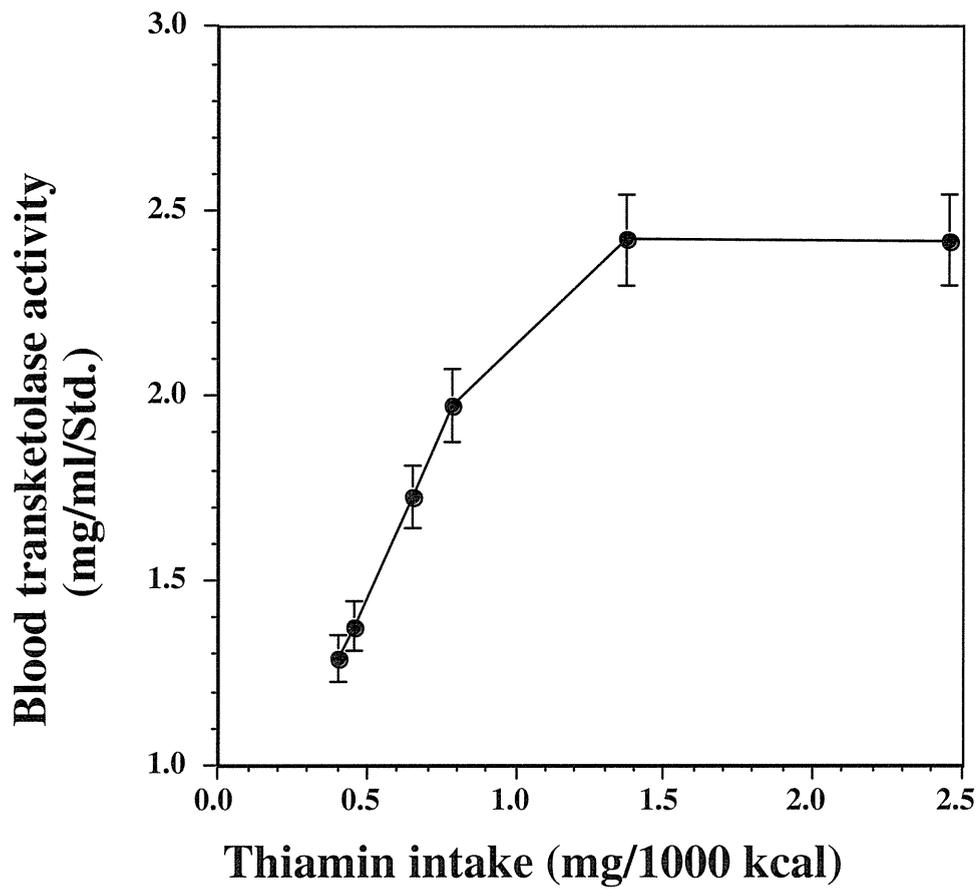


図 8. 血液中のトランスケトラーゼ活性とビタミン B₁ 摂取量との関係¹⁷⁾

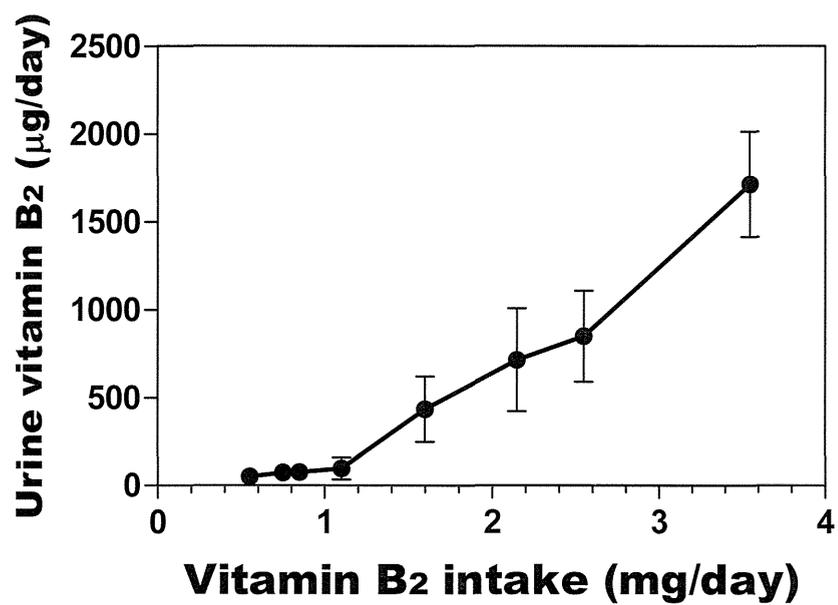


図9. ビタミンB₂摂取量と尿中ビタミンB₂排泄量との関係¹⁹⁾
 文献19の表4を図に改変した.

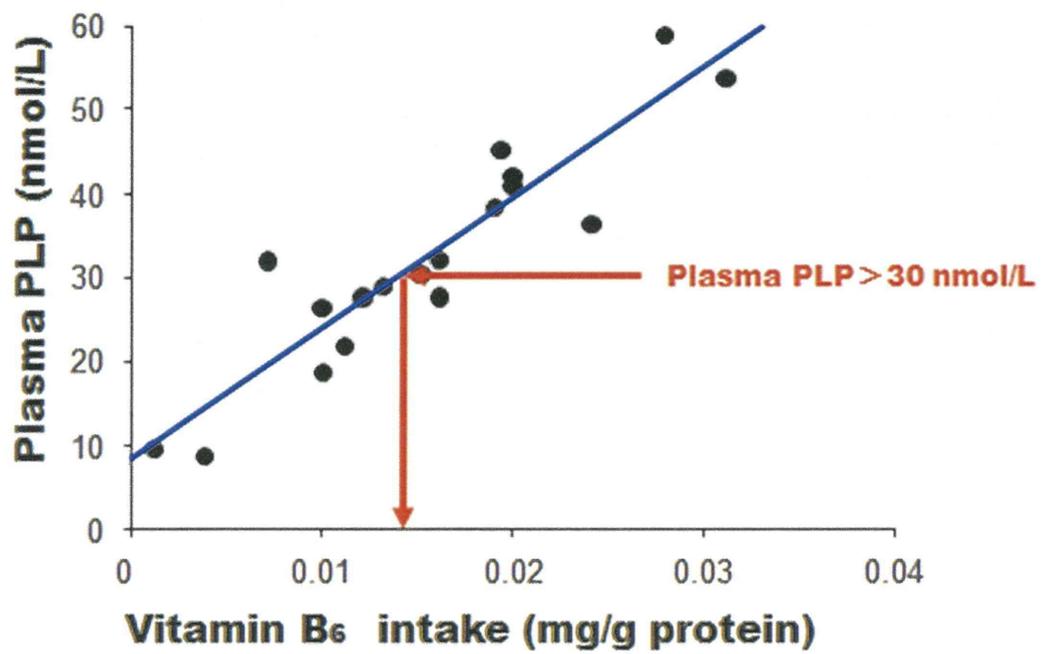


図 10. ビタミン B₆ 摂取量と血漿中 PLP 濃度との関係²⁴⁾

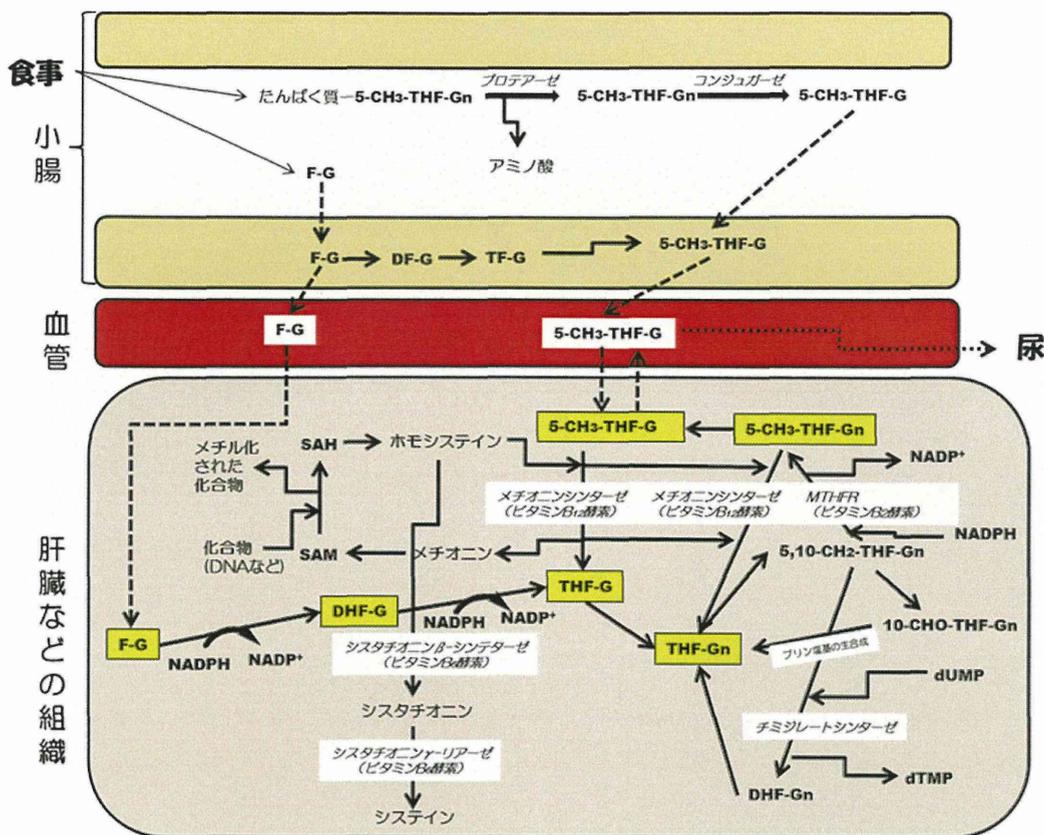


図 11. 経口摂取された食事性葉酸あるいはプテロイルモノグルタミン酸(この図のみ F-G とした)の体内運命

F-G, 葉酸-モノグルタミン酸; DH-G, ジヒドロ葉酸-モノグルタミン酸; THF-G, テトラヒドロ葉酸-モノグルタミン酸; 5-CH₃-THF-G, 5-メチルテトラヒドロ葉酸-モノグルタミン酸; DHF-Gn, ジヒドロ葉酸-ポリグルタミン酸; THF-Gn, テトラヒドロ葉酸-ポリグルタミン酸; 5-CH₃-THF-Gn, 5-メチルテトラヒドロ葉酸-ポリグルタミン酸; 5,10-CH₂-THF-Gn, 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸-ポリグルタミン酸; 10-CHO-THF-Gn, 10-ホルミルテトラヒドロ葉酸-ポリグルタミン酸; SAM, S-アデノシルメチオニン; SAH, S-アデノシルホモシステイン; MTHFR, メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ.

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
（総合）研究報告書

日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究

脂溶性ビタミンに対する食事摂取基準の策定に資するリサーチクエスションと理論的背景

多田班研究分担者 田中 清（京都女子大学家政学部食物栄養学科）

研究要旨

脂溶性ビタミンに対する食事摂取基準の策定において、最も問題となるのはビタミンD次いでビタミンKである。ここで考慮すべき重要な点はいくつかある。まずビタミンの欠乏とより軽度の不足の意義である。ビタミンDの場合、欠乏によりクル病・骨軟化症が起こるが、不足の結果骨折リスクが増大する。またどのような作用を指標とするかも重大な課題であり、例えばビタミンKについて、肝臓での凝固因子活性化を指標とするのか、骨折予防効果を考慮するのかにより、結果が大きく異なる。また前回の策定以降、アメリカ・カナダからカルシウム・ビタミンDについての Dietary Reference Intakes が発表されており、これをどのように扱うべきかもまた重要な点である。

脂溶性ビタミンに関しては、理論的背景をどのように考えるかという総論部分が最も重要な点であると考え、特にそれが問題となるリサーチクエスションを設定し、文献検索とレビューを行った。

A. 研究目的

脂溶性ビタミン4種類の中で、食事摂取基準策定において最も問題となるのは、現状ではビタミンDであろう。そこで本報告書では、ビタミンDの策定において考慮すべき問題点を何点か示し、それに対する考察を行った。ビタミンDに次いで問題となるのは、ビタミンKと思われるので、これについても若干の記述を行った。

本研究班の報告書としては、文献を渉猟して、そのレビューを行った結果を述べるというのが基本的スタイルであると思われるが、ビタミンD・ビタミンKに関しては、文献を列挙してリストを作成することももちろん重要であるが、どのような理論的背景に基づいて策定を行うのかという、むしろ総論部分が、今回の最も大きな課題であると考えられた。

そこで脂溶性ビタミンについては、そのような面を中心とした記載としたため、他の栄養素の記述とは若干スタイルが異なったものとなっていることを、ご容赦願いたい。

B. 研究方法・C. 結果・D. 考察・E. 結論

本報告書は、通常の研究報告書とは異なり、実験を行った結果を示すものではなく、食事摂取基準策定のための検討結果を示すものであるため、方法・結果・考察という、通常の学術報告の書式になじまない。そこで複数のリサーチクエスションごとにまとめた形で述べる。

(1) ビタミンの欠乏と不足

最初に脂溶性ビタミン（ビタミンD・ビタ

ミン K) に対する食事摂取基準策定における基本的考え方について述べる。特に問題になるのが、ビタミンの欠乏(deficiency)と不足(insufficiency)の違い、何を指標とした策定を行うべきかという2点であると思われるので、この2点について述べる。またビタミンDについては2010年版の策定以降に、アメリカ・カナダから、カルシウム・ビタミンDに関して、それまでとは全く理論的背景を変更したものが発表されており、これをどのように考えるのが大きな問題であるので、この点についても触れた。

ビタミンD欠乏によるクル病・骨軟化症、ビタミンK欠乏(deficiency)による出血傾向、ビタミンB1欠乏による脚気など、ビタミン欠乏は、古典的な欠乏症を引き起こす。しかし近年それより程度の軽い不足であっても、疾患罹患のリスクを増加させることが注目されている。

ビタミンDを例に述べると、ビタミンDの最も基本的役割は腸管からのカルシウム吸収促進である。このためビタミンD不足状態においては、負のカルシウムバランスとなり、低カルシウム血症を防ぐため、二次性副甲状腺機能亢進症が起り、骨吸収(骨をこわすこと)が促進され、骨粗鬆症を招き、骨折のリスクが増大する。しかし骨折リスクが増大しているとは言っても、クル病とは異なり、個人々人においては、骨格の異常は見られないため、臨床的に個人々人での診断が簡単にできるわけではなく、軽視されやすい。

欠乏であるクル病・骨軟化症予防、骨折リスク低減のいずれを目指すのかによって、ビタミンDの必要量は大きく異なり、食事摂取基準の策定にあたって、欠乏の防止のみをめ

ざすのか、不足をも考慮するのかは、非常に重要な問題である。

(2)策定の指標に何を用いるのか

ビタミン研究は、古典的欠乏症の研究から発展してきたが、近年そのような古典的な作用部位・作用機構以外にも重要な作用を持つことが明らかとなっている。

ビタミンKを例に挙げると、血液凝固因子のうち4つ(II・VII・IX・X)において、グルタミン酸残基にさらにカルボキシル基を導入する酵素 γ -glutamyl carboxylaseの補酵素として作用する。この反応(Gla化)によって、これら血液凝固因子はカルシウムイオン欠乏能を獲得、すなわち活性化される。このためビタミンK欠乏症においては、血液凝固が障害される。ビタミンKのKは、ドイツ語のKoagulation(凝固)に由来する。

しかし近年ビタミンK依存性にGla化されるたんぱく質は血液凝固因子以外にも存在し、重要な生理的役割を果たしていることが明らかとなっており、骨のオステオカルシンはその代表的なものである。

Gla化されていないオステオカルシン(undercarboxylated osteocalcin)の血中濃度は、骨におけるビタミンK作用不足の指標となる。疫学研究から、ビタミンK摂取の少ない群において大腿骨近位部の骨折リスクが高まっており、また血中ucOC濃度高値は、骨密度低下とは独立した骨折のリスク因子であることも報告されている。

解剖学的構造から、腸管から吸収されたビタミンDは、まず肝臓で血液凝固因子のGla化に利用され、その後骨など、それ以外の臓器に運ばれる(first pass effect)。このため肝臓

では充足していても、骨では不足しているという状況が起こり得る。すなわち骨における必要量は肝臓より多く、ビタミン K の策定において、肝臓での作用に基づくのか、骨作用をも考慮するのかによって、値が大きく異なってくる。

(3) アメリカ・カナダの Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D

この DRIs においてはビタミン D に対して、従来の目安量(AI)ではなく、推定平均必要量(EAR)・推奨量(RDA)が定められた。

ビタミン D は、魚などビタミン D の豊富な食品からの摂取以外に、紫外線(UVB)の作用により、皮膚においてかなりの量が産生されることが大きな特徴であり、このことが食事摂取基準策定における大きな問題点となる。

体内でかなりの量が産生される以上、食事調査を行なって得られた食事由来のビタミン D 摂取量だけでは、体内に供給されるビタミン D の反映とは言えない。そこでアメリカ・カナダの DRIs では、ビタミン D 栄養状態の最もよい指標である、血清 25 ヒドロキシビタミン D(25OHD)濃度に基づく策定が行われた。また近年ビタミン D については、骨の健康維持以外にも、種々の生理作用が報告されているが、現時点で DRIs 策定の根拠として足りるだけの十分なエビデンスを持つと言えるのは骨作用のみであるとして、これに基づいた策定が行われた。

血清 25OHD 濃度 40nmol/L が 50%の人が充足する、すなわち EAR に相当し、50nmol/L が 97.5%の人が充足する、すなわち RDA に相当するものとされた。次いでこの血中濃度を与えるビタミン D 摂取量を求めることにな

るが、上述のように日照によって体内でビタミン D が合成されるので、通常の方法で EAR や RDA を策定することはできない。そこで北極圏在住など、日照によるビタミン D 産生の無視し得る集団のデータに基づいて策定が行われた。しかしわが国においては、同一対象者に対して、ビタミン D 摂取量と血中 25OHD を同時測定した研究がほとんどなく、北極圏のデータなど当然ないので、アメリカ・カナダの方法論をそのまま導入することは困難であり、やはりわが国の現状では、AI を定めるのが妥当と考えられた。

(4) ビタミン D に対する AI -骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 との関連-

この項の記述については特に、私見が含まれていることをご容赦願いたい。食事摂取基準 2010 年版における AI は、成人において 5.5 μg であるが、一方日本骨粗鬆症学会の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 では、「骨粗鬆症治療のためのカルシウム、ビタミン D、ビタミン K 摂取目標量」という項において、ビタミン D 10~20 μg (グレード B) と記載されている。

一見大きな乖離があるようであるが、日本人の食事摂取基準は「健康な個人または集団を対象として、国民の健康の保持・増進・生活習慣病の予防のために参照するエネルギー及び栄養素の基準を示すもの」であり、ガイドラインは言うまでもなく、骨粗鬆症の予防・治療のためのものであり、両者は目指すところが異なっている。

なお骨粗鬆症は「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」であり、骨折

のリスクが高まっておれば、折れていなくても予防・治療すべき疾患である。すなわち生活習慣病的に理解される疾患である。また骨粗鬆症に伴う骨折に関わる医療・介護費用は、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライ 2011 において、7974 ～ 9895 億円と推定されており、目標量(DG)の対象疾患とすべきかどうか、今後の検討課題であると思われる。すなわちビタミン D に対する AI をどのように定めるのかは、骨粗鬆症、骨折予防をどのようにとらえるのかに大きく影響されるものであり、今後時間をかけた議論が必要であろう。

(5) ビタミン D の耐容上限量(UL)をどう考えるか？

アメリカ・カナダの DRIs において、従来 UL の策定は高カルシウム血症のような急性効果に基づいて定められてきたが、長期過剰摂取による疾患リスク増加をも考慮して UL を定めるべきではないかと述べられている。しかしこのような UL のとらえ方は、わが国における理解とは異なったものであり、アメリカ・カナダの DRIs における UL のとらえ方を、そのままわが国に導入することは適切ではないものと考えられた。

そうすると従来からの方法によって定めることになるが、ここで最も問題になるのが、下記の論文をどのように扱うかということである。

Narang NK, Gupta RC, Jain MK. Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. J Assoc Physicians India. 1984 32(2):185-8

UL を越えて習慣的に摂取すると、過剰摂取によって生じる潜在的な健康障害のリスクが高まるのであるから、UL の策定をエンドポイ

ントとして介入試験は倫理的に問題があり、実施は困難である。そのような中で、この論文は多量のビタミン D を投与した介入試験であるが、詳細に読むと問題点が浮かび上がってくる。

この論文は、ビタミン D の栄養学的研究を行った論文ではなく、対象は I 群：健康人、II 群：慢性閉塞性肺疾患(COPD)、III 群：活動性結核、IV 群：非活動性結核、V 群：治癒した結核の 5 群に属する対象 150 例（男性 114 例、女性 36 例）であり、各群 30 例をさらに 5 群に分けて、400IU、800IU、1200IU、2400IU、3800IU/日のビタミン D を投与されている。ビタミン D は感染症予防に有効であるとも考えられていることから、それを目的とした介入試験であり、ビタミン D に対する UL の策定がプライマリーエンドポイントではない。

ビタミン D は、肝臓で 25-水酸化酵素、腎臓で 1α 水酸化酵素の作用を受けて、活性型になるが、最も重要な反応である腎臓の 1α 水酸化酵素は厳密に調節されている。しかし結核などの肉芽腫性疾患では、肉芽腫局所に 1α 水酸化酵素が過剰発現するため、臨床的に高カルシウム血症が起こりやすい。サルコイドーシスが最も有名だが、結核でもかなり報告がある。

したがってこのような特殊病態を対象とした論文を、UL の決定に用いてもよいのかという疑問が生じてくる。またこの論文は、ビタミン D の UL 策定を目標としたものではないので、高カルシウム尿症は、ビタミン D 過剰症の鋭敏な指標となるが、尿中カルシウムが測定されていない。

このいわば特殊な論文を除くと、 $250\mu\text{g}/$ 日未満では高カルシウム血症の報告は見られ

ないので、これを健康障害非発現量(NOEL)とし、アメリカ・カナダの DRIs に準拠して不確実性因子(UF)を 2.5 とすると、UL は 100 μg となる。また 1250 μg で高カルシウム血症を起こしたという報告があるので、これを最低健康障害発現量(LOEL)とし、UF を 10 とするという方法で定めても、ほぼ同等の値となる。

(6)乳児に対するビタミン D の AI

乳児に対しては AI を定めるのが原則であり、具体的には母乳中の栄養素濃度と健康な乳児の母乳摂取量 (0.78L/日) の積とするのが基本である。しかしビタミン D に関しては、母乳中濃度としてどの値を採用するのかが、難しい問題である。

従来の測定方法によって測定された母乳中ビタミン D 濃度として、3.0 μg /日の値が報告されているが(Sakurai T, Furukawa M, Asoh M et al. Fat-soluble and water-soluble vitamin contents of breast milk from Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005; 51:239-247)、新規に開発された LC/MS/MS 法による測定では、0.6 μg /L の値が報告されている(Kamao M, Tsugawa N, Suhara Y Quantification of fat-soluble vitamins in human breast milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 859:192-200)。

これらの報告は、全く異なった方法で測定されたものであり、平均を取るというなどのデータ処理は妥当ではないと考えられ、またいずれの値を採用するかによって、AI の値が大きく変わってしまう。そこで現状では、乳

児におけるビタミン D の AI に関しては、母乳中の栄養素濃度に健康な乳児の母乳摂取量 (0.78L/日) を乗じるという、通常の方法を採用するのは困難であり、クル病予防の観点から策定するのが妥当と考えられた。

アメリカ小児科学会では、2003 年のガイドラインにおいて、クル病防止に必要な量として 5 μg /日を定めており、これに準拠するのが妥当であると思われた。なお 2008 年のガイドラインでは 10 μg /日が提言されているが、達成率は低いとも報告されていることから、上記の値が妥当と考えられた。

(7)ビタミン K に対する AI の考え方

一応欠乏・充足実験の報告はあり、肝臓および骨のビタミン K 不足のマーカーを測定している(Blood 2004, 104:2682-2689)。ただしこれは抗凝固薬 (ワルファリン) を投与した上で、ビタミン K の作用を見ているという特殊な研究デザインであり、これを欠乏・充足実験と考えて、それに基づいて EAR・RDA を定めることは妥当ではないと思われた。するとやはり従来のように、AI を定めるのが妥当であると考えられた。

従来ビタミン K の必要量は約 1 μg /kg 体重/日が必要量とされているが、下記の論文がその論拠となっている。

Suttie JW, Mummah-Schendel LL, Shah DV, Lyle BJ, Greger JL. Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:475-480

これは 10 名の男子学生を対象として、1-7 日は通常食、8-47 日はビタミン K 欠乏食を摂取させたものであり、29 日以降は、ビタミン K 欠乏食摂取を継続しつつ、29-40 日は

phyloquinone (PK ; ビタミン K1) を 50 μ g/日または 500 μ g/日を服用させ、41-47 日には 1mg/日を服用させたものであるが、詳細の読むといくつかの問題点がある。

血清 PK 濃度は明らかに、500 μ g/日群では回復しているが、50 μ g/日では回復していないにも関わらず、別の表では、50 μ g/日群と 500 μ g/日群の間には有意差がなかったため、両群の結果をあわせて解析したと書かれており、それぞれの群の値は示されていない。各群 N=4~5 しかないため、いわゆるタイプ II エラーであり、この結果は両群が等しいことを証明したのではない可能性が高い。

このような操作を行ったにも関わらず、 $p < 0.1$ にしか過ぎない結果があり、他の部分では $p < 0.05$ をもって有意水準としているにも関わらず、この部分だけ $p < 0.1$ を有意と扱っているなど、不可解な統計処理もみられる。

さらに 10 例中 1 例においては、空腹時採血によっても高脂血症を認め、血清 PK 濃度が非常に高値を示したため、血清 PK 濃度の表からは省かれており、このため 500 μ g/日群・50 μ g/日群がそれぞれ N=5・N=4 となっているが、別の表ではこの例も含まれ、N=10 となっているというデータ処理が行われている。

著者らはこれらの結果から、50 μ g/日・500 μ g/日の PK 投与により改善が見られ、したがってビタミン K の必要量はおおむね 1 μ g/kg 体重/日であると述べているが、彼らの結果からは、500 μ g/日が十分な量であることはおそらく問題がないが、50 μ g/日の有効性は証明されておらず、ビタミン K の必要量はおおむね 1 μ g/kg 体重/日であると断言する根拠とはなり得ないのではないかと考えられ

た。

そうすると通常の日安量の定め方である、健康人の中央値として日安量を定めることが妥当ではないかと思われた。平成 23 年度国民健康栄養調査によると、20 歳以上におけるビタミン K 摂取の平均値は、全体 233 μ g、男性 238 μ g、女性 229 μ g であるが、ビタミン K は納豆に非常に多量に含まれており、日本人のビタミン K 摂取量は納豆摂取の有無に非常に大きく左右されるという特徴がある。

納豆摂取者のビタミン K 摂取は 336.2 \pm 138.2 μ g/日、非摂取者では 154.1 \pm 87.8 μ g/日であったと報告されており (Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N et al. Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. J Nutr Sci Vitaminol 2007; 53:464-470)、納豆非摂取者においても、特に明らかな健康障害は認められていないことから、これに基づいて策定を行うのが妥当ではないかと考えられた。

なおビタミン K に対する AI 策定において、骨折抑制を指標とすることができるかどうかについては、ビタミン K による介入試験が、ほとんど骨粗鬆症治療薬である MK-4 を 45mg/日投与して行われたものであり、明らかに栄養素としての量を超えた薬理量と考えられたため、現時点でこれを指標にすることは見送るのが妥当と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagae A, Kuwabara A, Tozawa K, Kumode M, Takeuchi Y, Tanaka K. Enteral nutrition and antibiotic use increase the risk for vitamin K

- | | |
|---|-----------------------------------|
| <p>deficiency in patients with severe motor and intellectual disabilities. e-SPEN Journal, 8:31-36, 2013</p> <p>2. Tanaka K, Terao J, Shidoji Y, Tamai H, Imai E, Okano T. Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat-soluble vitamins. J Nutr Sci Vitaminol, 59: s57-s66, 2013</p> <p>3. Wahlqvist ML, Tanaka K, Tzeng B-H. Clinical decision-making for vitamin K-1 and K-2 deficiency and coronary artery calcification with warfarin therapy: are diet, factor Xa inhibitors or both the answer? Asia Pac J Clin Nutr 22:492-496, 2013</p> <p>4. Hirota Y, Tsugawa N, Nakagawa K, Suhara Y, Tanaka K, Uchino Y, Takeuchi A, Sawada N, Kamao M, Wada A, Okitsu T, Okno T. Menadione (Vitamin K3) Is a Catabolic Product of Oral Phylloquinone (Vitamin K1) in the Intestine and a Circulating Precursor of Tissue Menaquinone-4 (Vitamin K2) in Rats J. Biol. Chem. 288: 33071-33080, 2013</p> | <p>なし</p> <p>3. その他</p> <p>なし</p> |
|---|-----------------------------------|

2. 学会発表

本研究に直接関連するものはなし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

e-SPEN Journal

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Original article

Enteral nutrition and antibiotic use increase the risk for vitamin K deficiency in patients with severe motor and intellectual disabilities

A. Nagae^{a,d}, A. Kuwabara^{b,*}, K. Tozawa^c, M. Kumode^a, Y. Takeuchi^d, K. Tanaka^e^a Biwako Gakuen Kusatsu Medical and Welfare Center for Children and Persons with Severe Motor and Intellectual Disabilities, Japan^b Department of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University, 4-2-26 Hishiyaniishi, Higashiosaka-shi, Osaka 577-8550, Japan^c EIDIA Co., Ltd, Japan^d Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science, Japan^e Department of Food and Nutrition, Kyoto Women's University, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 June 2012

Accepted 21 December 2012

Keywords:

Vitamin K

PIVKA-II

Undercarboxylated osteocalcin

Enteral nutrition

Antibiotics

Severe motor and intellectual disabilities

SUMMARY

Background & aims: We have investigated the possible risk factors for vitamin K deficiency in subjects with severe motor and intellectual disabilities (SMID).

Methods: Eighty-two SMID patients were evaluated for their vitamin K intake, serum PIVKA (protein induced by vitamin K absence)-II and ucOC (undercarboxylated osteocalcin) levels; which are vitamin K-dependent hepatic and bone markers, respectively.

Results: Thirty-six and 19 patients were receiving enteral nutrition (EN) and antibiotics, respectively. Although their serum levels were above the upper reference range in 52% of the subjects for PIVKA-II and 30% of those for ucOC, overt abnormalities in blood coagulation were not observed. Multivariate analyses revealed that EN and antibiotic treatment were significant predictors of the serum PIVKA-II and ucOC levels. Antibiotic treatment affected their serum levels differently in those with EN and those with oral intake (OI). In subjects without antibiotic treatment, vitamin K intake was significantly correlated with circulating levels of PIVKA-II and ucOC, and the breakpoints of vitamin K intake for PIVKA-II and ucOC were 2.5 µg/BW/day and 5.5 µg/BW/day, respectively.

Conclusions: Vitamin K deficiency was highly prevalent in SMID patients, especially in those receiving both EN and antibiotics. Considering the facts that much more vitamin K is required in the bone than in the liver, and the SMID patients are at high risk of fracture, vitamin K supplementation would be of help in these subjects.

© 2012 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Severe motor and intellectual disabilities (SMID) or neurodevelopmental disabilities is a term proposed in 1996 that refers to patients with severe physical and mental retardation. Most SMID patients are bedridden or remain in a sitting position, and are characterized by an intelligence quotient (IQ) lower than 35. SMID is a legal term, the diagnosis of which is made based on the criteria

Abbreviations: SMID, severe motor and intellectual disabilities; ucOC, undercarboxylated osteocalcin; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence-II; CP, cerebral palsy; OI, oral intake; EN, enteral nutrition; AEDs, anti-epileptic drugs.

* Corresponding author. Tel.: +81 6 6723 8181; fax: +81 6 6723 8348.

E-mail addresses: a_nagae@biwakogakuen.or.jp (A. Nagae), kuwabara.akiko@osaka-shoin.ac.jp (A. Kuwabara), k-tozawa-eid@hmc.eisai.co.jp (K. Tozawa), m_kumode@biwakogakuen.or.jp (M. Kumode), takeuchi@belle.shiga-med.ac.jp (Y. Takeuchi), taakak@kyoto-wu.ac.jp (K. Tanaka).

defined in the Children's Welfare Act. Therefore, SMID includes various diseases that occur during the prenatal period, the neonatal period, and the first 18 years of life. Neurological abnormalities associated with multiple comorbidities constitute the fundamental pathophysiology of SMID patients, and are closely related to its treatment. For example, most patients with neurodevelopmental disabilities have dysphagia, which necessitates enteral feeding.^{1,2} SMID patients, with diminished food intake, are likely to have a deficiency in their micronutrients status, which may have important clinical implications.

Vitamin K is essential in maintaining normal blood coagulation. In four of the coagulation factors (II, VII, IX, and X), the glutamyl (Glu) residue is converted to a γ-carboxyglutamyl (Gla) residue catalyzed by γ-carboxylase, which uses vitamin K as a co-enzyme. This conversion allows these coagulation factors to acquire the ability to bind calcium ion, and leads to their activation.³ Therefore,

2212-8263/\$36.00 © 2012 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnme.2012.12.002>

Please cite this article in press as: Nagae A, et al., Enteral nutrition and antibiotic use increase the risk for vitamin K deficiency in patients with severe motor and intellectual disabilities, e-SPEN Journal (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnme.2012.12.002>