

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（栄養所要量）の策定に関する基礎的研究
平成 16 年度～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 柴田 克己

I. 総合研究報告

10. 脂溶性ビタミン（ビタミン D, ビタミン K）摂取基準に関する検討

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

要旨

本研究は、脂溶性ビタミンのうち、特にビタミン D・ビタミン K の摂取基準策定に役立つ研究を目指したものである。これら 2 つのビタミンを対象としたのは、いずれも骨粗鬆症・骨折予防に必要なビタミンであることから、骨の健康維持を意識した、栄養研究であるともいえる。

本研究において、①食事摂取基準策定の基準とすべきデータを収集する調査方法、②高齢者に対する摂取基準は、より若年層と同じでよいのか、③摂取基準の策定にあたって、ビタミンの欠乏 (deficiency)に加えて、不足 (insufficiency)をも考慮する必要があるのか、の 3 点を解明すべく、平成 16 年度は、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD)患者の調査、平成 17 年度は大腿骨頸部骨折患者の調査、平成 18 年度は介護老人福祉施設の調査を行った。

①食事摂取基準策定の基準とすべきデータを収集する調査方法：調査方法として、食事摂取調査・血液検査などの生体指標を用いる方法があるが、同一対象者にこれら両指標を同時に測定した調査研究は、わが国においては、意外なほど少なかった。本研究においては、食事摂取調査と、血液中ビタミン濃度、及びビタミン充足状態あるいは作用の指標となる項目を同時に測定した。IBD 患者では、ビタミン D・K は十分摂取しているのに、血中濃度が低く、脂質摂取制限がその原因と考えられた。今後可能な限り、食事調査・血液検査を同時に行う調査が望ましいと考えられた。

②高齢者に対する摂取基準は、より若年層と同じでよいのか：高齢者において、ビタミン D・K とも、目安量以上摂取しているにも関わらず、血中濃度は低かった。また高齢者においては、吸収障害に加え、作用不全（ビタミン D 活性化障害、ビタミン K サイクル不全）も考えられ、おそらく若年者より多い量の摂取を要すると考えられる。

③摂取基準の策定にあたって、ビタミンの欠乏 (deficiency)に加えて、不足 (insufficiency)をも考慮する必要があるのか：どの臓器における作用を考慮するか、何を指標とするのか、というのも重要な問題である。例えばビタミン K に関して、現在摂取基準で考慮の対象となっているのは、肝臓における血液凝固因子の活性化のみであるが、近年骨など肝外作用の意義が注目されている。大腿骨頸部骨折患者では、血液中ビタミン D・K 濃度が非常に低かった。また高齢者調査の結果、これらビタミンの欠乏/不足のため、実際に骨吸収が亢進しており、骨折のリスクを増大させているものと考えられた。

高齢者においては、おそらく若年者より多くのビタミン D・K を必要とすると考えられるが、今後さらに調査研究が求められる。

I. 緒言

本研究は、脂溶性ビタミンのうち、特にビタミンD・ビタミンKの摂取基準策定に役立つ研究を目指したものである。これら2つのビタミンを対象としたのは、いずれも骨粗鬆症・骨折予防に必要なビタミンであることから、骨の健康維持を意識した、栄養研究であるともいえる。

本研究において、特に検討したかったことが何点かある。一つは、食事摂取基準策定の基準とすべきデータを収集する調査方法である。一つの方法は、食事摂取調査を行うことであるが、もう一つの方法は、血液検査などの生体指標を用いる指標である。同一対象者にこれら両指標を同時に測定した調査研究は、わが国においては、意外なほど少なかった。本研究においては、食事摂取調査と、血液中ビタミン濃度、及びビタミン充足状態あるいは作用の指標となる項目を同時に測定することによって、これらの相互関係を検討した。二つ目は、高齢者に対する摂取基準は、より若年層と同じでよいのか、という点である。詳しくは後述するが、例えばビタミンDの目安量は、わが国においては、高齢者に対しても、特別な値を設定していないが、アメリカでは高齢者に対しては、より高い値が設定されている。三点目は、摂取基準の策定にあたって、ビタミンの欠乏 (deficiency)だけを考慮すればよいのか、不足 (insufficiency)をも考える必要があるのか、という点である。最近欧米では、古典的欠乏症を起こすような、重症の欠乏ではなく、より軽度の不足であっても疾病の原因となることが知られ

ているが、わが国ではまだ、このような考え方が普及しているとは言い難い。さらに、この欠乏と不足の問題とも関連するが、どの臓器における作用を考慮するかというのも重要な問題である。例えばビタミンKに関して、現在摂取基準で考慮の対象となっているのは、肝臓における血液凝固因子の活性化のみであるが、近年骨など肝外作用の意義が注目されている。

これらの疑問点を解明すべく、いくつかの病態モデルを用いて解析を行った。まず平成16年度は、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD)患者の調査、平成17年度は大腿骨頸部骨折患者の調査、平成18年度は介護老人福祉施設の調査を行った。本報告書においては、まずこれら3年間の成果の要約を述べた後、それらを統合して最初に挙げた問題点を考察する、という形で記述を行う。

II. 研究成果の概要

1. IBD患者における脂溶性ビタミン欠乏症調査 (平成16年度研究成果)

IBDは、クローン病 (Crohn's disease; CD)と潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC)に分けられる。UCはその名前の通り、大腸に炎症を起こす疾患であるが、CDは消化管のすべての部位に炎症を起こす可能性があり、小腸病変を伴う例が多い。栄養素の吸収は主に小腸で行われるので、当然CDの方が栄養障害を起こしやすく、また栄養療法の意義も大きい。

京都大学医学部附属病院消化器内科外来受診のIBD患者51名を対象に調査を行った。

年齢は CD で、 32.5 ± 5.8 歳，UC で 41.2 ± 15.0 歳，病歴は CD で 12.8 ± 6.4 年，UC で 5.6 ± 5.1 年，BMI(kg/m²)は CD で 19.6 ± 2.7 ，UC で 21.4 ± 2.70 ，CRP(mg/dl)は CD で 2.5 ± 3.3 ，UC で 0.9 ± 2.8 ，血清アルブミンは CD で 3.9 ± 0.4 g/dl，UC で 4.3 ± 0.3 g/dl と，CD の方が UC に比べて若く，病歴が長く，やせており，炎症が強く，低栄養状態という背景であった。

これら患者における骨密度測定結果を表 1 に示す。骨密度測定結果は，若年成人平均値 (young adult mean; YAM) に対する値，すなわち T 値で表し，T が -2.5 未満を osteoporosis (骨粗鬆症)，-2.5 ~ -1 を osteopenia (骨量減少)，-1 以上を正常とする WHO の基準により判定した。

(表 1) IBD 患者における骨密度

	腰椎	大腿骨	1/3	UD
Normal	18	20	9	10
Osteopenia	23	21	21	22
Osteoporosis	3	3	14	12

腰椎は第 1-4 腰椎，大腿骨は total hip，1/3 は橈骨遠位 1/3，UD は橈骨超遠位を示す。

その結果，これら対象者は若年者が多いにも関わらず，骨粗鬆症または骨量減少と判定される例が多かった。各測定部位とも，骨量は，UC より CD において有意に低かった。骨量低下の原因として，ステロイド投与の有無，血清アルブミンや CRP 値や罹病期間では説明できなかった。

これら患者の血清 25(OH)D 濃度(ng/ml)は， 15.5 ± 6.6 (CD: 11.2 ± 4.1 ，UC: 19.9 ± 5.8 ， $p < 0.001$)と全体に低値であり，特に CD で低

かった。Intact PTH (pg/ml)は， 50.2 ± 22.2 (CD: 56.6 ± 23.6 ，UC: 43.6 ± 18.9 ， $p < 0.05$)と，CD において高かった。

血清 PK 濃度(ng/ml)は， 0.74 ± 0.56 (CD: 0.44 ± 0.28 ，UC: 1.03 ± 0.62 ， $p < 0.001$)，MK-7 濃度(ng/ml)は， 3.10 ± 4.34 (CD: 1.84 ± 3.70 ，UC: 4.32 ± 4.63 ， $p < 0.001$)とやはり CD で低い結果であった。

肝臓におけるビタミン K 作用不足の指標である PIVKA-II (mAU/ml)は， 26.6 ± 23.6 (CD: 33.0 ± 31.4 ，UC: 19.9 ± 6.5 ， $p < 0.05$)，骨におけるビタミン K 作用不足の指標である ucOC (ng/ml)は， 8.3 ± 7.8 (CD: 11.7 ± 9.5 ，UC: 4.9 ± 3.1 ， $p < 0.001$)と，いずれも CD において高く，CD においてビタミン K の作用不足がより重症であることを示していた。

血清 25(OH)D・血清 PK と各測定部位の骨密度は，有意の負の相関を示した。これら患者の食事調査を行ったところ，当時の第 6 次改訂日本人の食事摂取基準に対して，これら患者は，ビタミン D に関して約 400%，ビタミン K に関して約 200%の充足率を示していたが，これらビタミンの摂取量と血清濃度は相関を示さなかった。しかし脂質摂取量とこれらビタミンの血清濃度は正の相関を示した。

以上のことを要約すると，IBD 患者には，骨密度減少が高頻度に認められ，特に橈骨の減少が顕著であった。血中のビタミン D・K は低値であり，特に CD で顕著であった。血中ビタミン D・K 濃度は骨密度と相関し，IBD における骨密度低下への関与が示唆された。食事調査では，食事からのビタミン D・K 摂取量は十分充足していたが，

血中ビタミン D・K 濃度とは相関がみられず、強い吸収障害が疑われた。脂質摂取量と血中ビタミン D・K 濃度には相関が認められ、脂質摂取制限と脂溶性ビタミン欠乏の関与が示唆された。

2. 大腿骨頸部骨折患者における脂溶性ビタミン欠乏症調査（平成 17 年度研究成果）

大腿骨頸部骨折は、年間 12 万人の新規患者が発生していると推測されており、受傷後 1 年以内の死亡率は 10-20% と高く、また死亡を免れても、非常に高い割合で日常生活レベルの低下を招くことから、寝たきりの基礎疾患としても重要である¹⁾²⁾。

対象は、大腿骨頸部骨折にて公立玉名病院受診の大腿骨頸部骨折患者であり、ほとんどの例において、受傷後 24 時間以内に採血を行った。また非骨折群として、年齢を合致させて、近接の老人ホーム入所者から採血を行った。

血清 25(OH)D、副甲状腺ホルモン(PTH)、PK・MK-7、undercarboxylated osteocalcin (ucOC)濃度を測定した。

血清 25(OH)D 濃度(ng/ml)は女性において、骨折群 9.1±4.6、非骨折群 18.6±6.3 と、有意に(p<0.0001)骨折群で低かった。ビタミン K に関しては、PK 濃度(ng/ml)は男性において、骨折群 0.31±0.24、非骨折群 0.55±0.31、女性において骨折群 0.46±0.36、非骨折群 0.77±0.36、MK-7 濃度(ng/ml)は男性において、骨折群 1.60±1.60、非骨折群 4.28±3.75、女性において骨折群 2.67±4.13、非骨折群 10.77±7.01、といずれも骨折群で低かった。

この結果をロジスティック回帰によって

分析すると、血清 25(OH)D、PK、アルブミンいずれの上昇も、骨折の Odds 比率を著しく低下させることという結果であり、求められた回帰式は 90.6%の例を正しく判別できた。

表 2 ロジスティック回帰の結果

	Odds 比 (95% CI)
25(OH)D (10ng/ml 増加ごと) $p=0.002$	0.217(0.084-0.560)
PK (1ng/ml 増加ごと) $p=0.004$	0.061 (0.009-0.416)
Alb (1g/dl 増加ごと) $p<0.001$	0.005 (0.001-0.038)

以上の結果をまとめると、男性の大腿骨頸部骨折例においては、血清 PK・MK-7 濃度が、女性例においては、血中 25(OH)D・PK・MK-7 が、対照群に比して、有意に低かった。血清 25(OH)D が 20ng/ml 未満は、明らかな D 欠乏/不足であるが、今回の骨折例では、90%が 20ng/ml であり、9ng/ml 未満という極端な欠乏症例が 47%に見られた。ロジスティック解析の結果、PK・25(OH)D・アルブミン増加は骨折の Odds 比を著しく低下させた。血液は受傷直後に採取したので、おそらく今回の結果は、患者の受傷前の状態を反映していると考えられる。すなわち大腿骨近位骨折患者では、ビタミン D・K 欠乏症の頻度が高く、骨折の危険因子としての重要な意義が示唆された。

3. 高齢者における脂溶性ビタミン欠乏に関する検討（平成 18 年度研究成果）

介護老人福祉施設入所者、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した。

ビタミン D 栄養状態の指標として血清 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，血清 PK・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 (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 (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。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，1 ヶ月の平均摂取量を算出した。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。

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 25OHD が $11.0\pm 3.1\text{ng/ml}$ ，と著しく低い値であり， 10ng/ml が 17 例(34%)， $10\text{-}15\text{ng/ml}$ が 28 例(54%)， $15\text{-}20\text{ng/ml}$ が 4 例(8%)で， 20ng/ml を超えているのは， 20.8ng/ml の 1 例のみで

あった。また血清 25OHD 濃度と intact PTH 濃度は，有意の逆相関を示した。

今回の対象者におけるビタミン K 血中濃度は，PK が $0.62\pm 0.36\text{ng/mL}$ ，MK-7 が $0.52\pm 0.36\text{ ng/mL}$ と低い値であった。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 $30.1\pm 11.5\text{U/L}$ 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 $22.3\pm 6.9\text{nmolBCE/L}$ と，基準値である 7.5-16.5 を超えていた。

以上の調査結果より，ビタミン D・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。血清 PTH 濃度が 25OHD 濃度と逆相関し，血清骨代謝マーカーが高値を示したことから，これらビタミンの欠乏/不足は，実際に骨代謝に悪影響を及ぼし，骨折のリスクを増大させている可能性が危惧された。

III. 考察

1. 脂溶性ビタミンに関する摂取基準策定の方法について

従来，管理栄養士は食事調査のみを行い，医学系研究者は血液・尿検査を専らに行う傾向があり，同一対象者から食事調査と血液・尿検査を同時に行った報告に乏しかった。しかし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。実際 2005 年版摂取基準におけるビタミン D の項には，血液中ビタミン D 濃度と摂取量を対比した表が載っているが，よく見ると別々の資料からのデータをあわせたものである。今回の調査に

おける一つの大きな特徴は、可能な限り同一対象者から食事調査と血液・尿検査を同時に行ったことである。IBD患者・高齢者調査では、このような方法論に拠って調査を行ったが、大腿骨頸部骨折患者については、それまで通院していたわけではない患者が救急搬送されてきて、すぐに手術が行われるという状況のため、食事調査はできなかった。

さてIBD患者においては、一見ビタミンD・Kを十分摂取しているように見えるが、血液中濃度は低く、血液中ビタミン濃度は、これらビタミンの摂取量とは相関しないが、脂質摂取量とは相関するという結果であった。今回の報告書には載せていないが、最近フォローアップの調査を行ったところ、免疫抑制剤併用により脂質摂取制限の緩和を行った例にあつては、血清ビタミン濃度の改善、さらに骨密度の増加が見られた。

このように、脂溶性ビタミンに関しては、摂取されたものがそのまま体内に吸収されるとは言えないので、可能な限り食事調査と血液・尿検査を同時に行う形で、調査研究を行うべきであると考えられた。

また各栄養素に関して、摂取基準を決める際、その栄養素単独ではなく、関連の他の栄養素をあわせて考える必要がある。その代表的な例は、ビタミンDとカルシウムであろう。しかし今回の結果は、脂溶性ビタミンに関しては、脂質摂取もまた、脂溶性ビタミンの摂取基準を決めるにあたり、重要な要因であることを示している。従来、通常の慢性肝炎・肝硬変においては、血液中ビタミンD濃度は低下せず、骨粗鬆症は

起こさないが、胆汁の流れが妨げられる原発性胆汁性肝硬変(PBC)では、高率に骨粗鬆症が起こり、ビタミンD吸収障害が重要な役割を果たしていることが知られている³⁾。すなわち、胆汁が十二指腸に十分到達しない状況では、脂溶性ビタミンの吸収が著しく阻害されるということである。すなわち、脂溶性ビタミンに関しては、吸収を阻害する要因をもあわせて考察する必要があるものと考えられる。

2. ビタミンの欠乏と不足

緒言にも述べたように、近年古典的欠乏症を起こすような重症の「欠乏」より軽度の「不足」であっても、疾病の原因となることが注目されている。ビタミンDとビタミンKに分けて述べる。

(1) ビタミンD

骨はタンパク（主にコラーゲン）の枠組みがまず作られ、その上にリン酸カルシウムが沈着する（石灰化）という機構で形成される。したがって、ビタミンD欠乏によってカルシウムの吸収障害の結果、骨における石灰化障害が起こる。これが小児期に起こったものがクル病、成人期に起こったものが骨軟化症である。歴史的には、産業革命頃イギリスにおいて、クル病・骨軟化症が多発し、日光浴、肝油にて治癒したことが有名であるが、栄養状態・住環境の改善などにより古典的なクル病・骨軟化症はほとんど見られなくなり、ビタミンD欠乏症はいったんあまり注目されなくなった⁴⁾。しかし1970年代以降、血液中ビタミン濃度の測定が可能となり、1980年代以降特に高

高齢者のビタミンDについて報告が多く見られるようになり、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となってきた。

このような状況を受けて、最近欧米においては、vitamin D deficiency(欠乏)と vitamin D insufficiency (不足)という言葉が使い分けられるようになった。すなわち deficiency は、クル病・骨軟化症をきたすような、より重症のものを指す。

一方 insufficiency はクル病・骨軟化症はきたさないより軽度のものである。本来ビタミンDと副甲状腺ホルモン(PTH)は協調して、血清カルシウム濃度を維持するのが役割である。血清カルシウム濃度が低下しそうになると、PTH分泌が亢進する。PTHは、骨吸収亢進、尿細管でのカルシウム再吸収に加えて、腎臓におけるビタミンDの活性化を促進する。ここで活性化されたビタミンDが、小腸からカルシウム吸収を促進する。しかしこの経路がどんどん促進されたのでは、高カルシウム血症が起これそうだが、ビタミンDはPTH分泌を抑制する。このようにして、PTH・ビタミンD系は協調しつつも、血清カルシウム濃度が一定の範囲に維持されるような、フィードバック機構が成り立っている。さてビタミンDが不足すると、ビタミンDによる抑制がはずれて、PTH分泌が亢進し、それによって骨吸収が促進、すなわち骨粗鬆症が起これることとなる。

ビタミンDに関して、「第6次改訂日本人の食事摂取基準」においては、成人及び高

齢者に対する所要量は1日100IUとされており、その決定の根拠として、「20~46歳の人で、68IU/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、100IU/日では発生はみられなかったとの報告があるので、100IUとした」という記載がある。しかしそこで引用されているのは1969年の論文であり、血液中ビタミンD濃度が測定できるようになり、不足の意義が注目されるようになるより以前のものである。すなわち「第6次」におけるビタミンDは、欠乏対策を主に考えたものであった。「2005年版日本人の食事摂取基準」においては、目安量が200IUに変更され、ビタミンD欠乏/不足の指標としてのPTHの意義についても言及されるなど、不足についても考えられ、従来と比べると倍増増加しているが、欧米の基準と比較するとまだ低い値である。

ビタミンD不足を防ぐという観点に立った場合、所要量を決定するためにはどのような方法があるだろうか。これには2つの方法が考えられる⁵⁾。一つの方法は介入研究によるもので、ビタミンDを投与して、その前後で血清PTH濃度を測定するものである。もしビタミンD不足のためにPTHが上昇していれば、ビタミンD投与により不足が解消するのでPTHは低下するが、ビタミンDが充足しており2次性副甲状腺機能亢進症を起こしていないのであれば、それ以上ビタミンDを投与してもPTHは低下しないはずである。しかしわが国において、介入研究はほとんど行われていない。

もう一つは横断調査の結果によるもので、

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、20ng/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 20ng/ml 未満であり、10ng/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 20ng/ml というのはおそらく低すぎる値であり、30ng/ml が必要であるという報告も少なくない⁶⁾。

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⁷⁾。

骨形成は、完成にはかなり長い時間を要

する過程である。コラーゲンなどの枠組みの上にリン酸カルシウムが沈着して骨ができる」と述べたが、この課程が完成するには数ヶ月かかる。したがって、あまりに早いペースで、骨吸収・骨形成を繰り返すということは、完成度の低い未熟な骨の割合を増加させることとなる。骨粗鬆症の診療において、ほとんど骨密度のみが考慮された時期もあったが、最近では、その他にも多数の危険因子が存在し、最も重要なことは骨折を防止することであると考えられている⁸⁾。骨密度は骨折発生を予測する大切な要素ではあるが、近年骨質もまた、重要な因子であると考えられている。薬物治療において、必ずしも骨密度増加効果と骨折予防効果は比例しない。例えば、ラロキシフェンという女性ホルモン誘導体は、骨密度増加効果から予測されるより、はるかに大きな骨折防止効果を発揮し、骨質を改善するものと考えられている⁹⁾。一方、フッ素は著明な骨密度増加効果を示すが、骨折は逆に増える。これはフッ素によって一見増加するのは、質の悪い骨であると考えられている¹⁰⁾。

骨の高代謝回転は、それ自身が、骨密度低下とは独立した、骨折の重要な危険因子である。現在世界中で最も多く処方されている骨粗鬆症治療薬はビスフォスフォネート系薬剤である。これは強力な骨吸収抑制剤であり、著しく骨密度を増加させるとともに、骨折発生率を著しく低下させる。しかしこのような著明な骨折予防効果のうち、骨密度増加によって説明できるのは、効果のうちごく一部にしか過ぎない。骨密度増

加が見られなくても、高代謝回転が補正されただけで、骨折発生率が低下することが知られている。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。

(2) ビタミンK

血液凝固因子は、グルタミン酸残基(-Glu)に新たなカルボキシル基が導入され、-Gla残基となることによって活性化される。ビタミンKの最も基本的な役割は、この反応を触媒する酵素 γ -carboxylaseの補酵素として作用することである。

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。またマトリックスグラタンパク(matrix Gla protein; MGP)は、骨や血管に存在する。

「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、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。

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¹¹⁾。Booth

らによると、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¹²⁾。またVergnaudらによると、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¹³⁾。

治療的介入に関しては、白木によっては、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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。

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。

3. 高齢者の問題点

脂溶性ビタミンに関しては、摂取したものがそのまま生体内に吸収されるとは言えないことを上に述べたが、もう一点、生体内に入ったものが、そのまま作用しうるか、という問題がある。高齢者は特にこういう点が問題になりやすい集団である。

吸収に関しては、脂溶性ビタミン吸収と脂質摂取の問題を上に述べたが、高齢者においては、吸収を阻害する要因が複数存在するものと考えられる。

さらに、ビタミンDやKが体内に入ったとしても、それがそのまま作用できるわけではない。

例えばビタミンDに関しては、25水酸化酵素、 1α 水酸化酵素の作用を受けて、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ となり、この形でホルモンとして作用を発揮する。加齢とともに 1α 水酸化酵素の活性は低下する。いわばビタミンD抵抗性の状態になっているわけで、仮に吸収障害がなかったとしても、若年者と同じだけの作用を発揮するには、若年者より多くの摂取を要することが考えられる。

ビタミンKは、細胞内で還元型ビタミンKとなり補酵素として作用し、K自身は酸化型となるが、再度還元反応を受けて再利用される(ビタミンKサイクル)。細胞内のビタミンK含量は低く、1分子のビタミンKが何度も再利用されるものと考えられているが、加齢とともに、このビタミンKサイクルの効率は低下する。最近津川らは、血清 undercarboxylated osteocalcin (ucOC)/intact osteocalcin (iOC)比と、血清ビタミンK濃度の関連を公表している。ucOC

はGla化されていないオステオカルシンであるから、この比率は骨におけるビタミンK作用不全の指標となる。この比を上昇させない、すなわち骨においてビタミンKが充足する、血清ビタミンK濃度を求めると、71歳以上では明らかに、より若年者より高かった¹⁶⁾。すなわちビタミンKに関しても、吸収障害がなかったとしても、若年者と同じだけの作用を期待するためには、はるかに大量のビタミンK摂取を要することがうかがわれる。

4. 結語・今後の摂取基準策定にむけた提言

(1) 今後の課題

本調査において特に高齢者を対象としたのには、いくつかの理由がある。

一つの理由は、上にも述べたように高齢者は、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ことである。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と思われたことである。

今後高齢者におけるビタミンD・Kの摂取を考えるにあたっては、骨の健康、骨折予防をも考慮する必要があると思われるが、

その場合大きな問題となるのが、摂取基準策定の際に確実なエビデンスと言えるようなデータをどのように構築するかという問題である。

(2) ビタミン D

今回の研究結果より、少なくとも高齢者においては、現行の 5 μ g よりはるかに多い量を摂取しないと、ビタミン D 栄養状態の指標である、血清 25(OH)D 濃度が 20ng/ml に到達しないことが明らかとなった。今回の調査結果より、横軸にビタミン D 摂取量、縦軸に血清 25(OH)D 濃度を取って、血清 25(OH)D 濃度が 20ng/ml に達する摂取量を求めると、わずか数十人の調査から結論めいたことは言えないが、約 19 μ g という結果になった。

このことはおそらく欧米における、ビタミン D は不足しやすいビタミンであり、特に高齢者においては多量を要するという考え方が、おそらく日本人にもあてはまることを示唆するものであろう。

脂溶性ビタミンは、体内に蓄積するものとして、安全性に問題があると考えられがちであるが、通常の（活性型でない）ビタミン D を摂取することは、安全性が高いと考えられる。すなわちもしビタミン D が若干過剰となり、血清カルシウム濃度が上昇すると、副甲状腺ホルモン(PTH)が抑制され、それにより腎臓におけるビタミン D の活性化が低下する。すなわち生体のフィードバック機構に守られており、よほどの超大量が一度に体内に入らない限り、ビタミン D は安全性が高いと思われる。近年、アメリカのメルク社により、骨吸収抑制剤である

アレンドロネートとビタミン D の合剤が販売されており、1錠あたりビタミン D を 2800IU (70 μ g)含有する錠剤を週 1 回服用するが、特に高カルシウム血症は起こらない。

屋外に出る機会が少なく、脂溶性ビタミンの吸収が低下している高齢者にあっては、少なくとも 1 日 6000IU (15 μ g)あるいはそれ以上のビタミン D を要するものと考えられる。

(3) ビタミン K

今回の調査結果・従来の報告より、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間違いないと思われる。最近アメリカの権威ある医学雑誌に発表されたメタアナリシスの結果においても、ビタミン K 投与によって骨折が抑制できると結論付けられている¹¹⁾。

ただこのことを摂取基準に取り入れるためには、一つ大きな方法論上の問題がある。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。ビタミン K が不足しても、おそらくそれほど骨密度は低下しないし、ビタミン K を投与してもおそらく、骨密度は増加しない。しかし骨折発生率には影響する。

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＋骨質とされており、おそらくビタミン K は骨質改善作用を持つ⁸⁾。

したがって今後、ビタミン K 不足と骨密

度の関連に関する横断調査や、ビタミン K 投与の介入試験を行っても、明らかな結果が出ない可能性が強い。そうすると骨折発生率を指標とした調査が必要ということになるが、そのためにはおそらく少なくとも数千人を数年間経過観察するという調査が必要となるが、経費・人員いずれの面からも容易に行える研究ではない。

薬物療法においては、真のエンドポイント、代替エンドポイントという考え方がしばしば用いられる。例えば高脂血症治療において、本当に知りたいことは、その治療によって心筋梗塞の発生が減少するかどうかであるが、その調査には莫大な時間・費用がかかるとする。その場合、LDL コレステロールを顕著に低下させるとすれば、LDL コレステロールは動脈硬化の重要な危険因子であるから、LDL コレステロール低下によってある程度の評価をすることができる。

さて骨折とビタミン K の関係に戻ると、骨においてビタミン K の作用不足によって、血清 ucOC 濃度が増加し、血清 ucOC 濃度高値は骨折の重要な危険因子であることは証明されている。すると血清 ucOC を、動脈硬化・心筋梗塞における LDL コレステロールのようにとらえて、血清 ucOC を上昇させないビタミン K 摂取量という考え方ができる。現実的には、こういう方法論しかあれないのではないだろうか。その場合、おそらく現在の 65-75 μ g ではなく、その数倍のビタミン K を要するものと考えられる。

参考文献

- 1) 折茂肇, 坂田清美 第 4 回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績: 2002 年における新発生患者数の推定と 15 年間の推移. 日本医事新報 2004; 4180:25-30
- 2) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会・大腿骨頸部/転子部骨折ガイドライン策定委員会・厚生労働省医療技術評価総合研究事業「大腿骨頸部骨折の診療ガイドライン作成」班 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン 南江堂 2005
- 3) Levy C, Lindor KD. Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis. 2003 Nov;7(4):901-10. Review.
- 4) Holick MF: McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994 60(4):619-30,
- 5) 田中清, 白木正孝 ビタミン D の基準値の国際比較 THE BONE 2004 18(2): 183-189,
- 6) Lips P Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? J Steroid Biochem Mol Biol. 2004 89-90(1-5):611-4.
- 7) Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? Am J Med. 2006 119(4 Suppl 1):S25-31.
- 8) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版 ライフサイエンス出版 2006
- 9) Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2006 17(2):313-6.

- 10) Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002 23(4):570-8.
- 11) Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006 166(12):1256-61.
- 12) Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas J, Schaefer EJ, Dawson-Hughes B, 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.* 2000 71(5):1201-8.
- 13) Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 82(3):719-24.
- 14) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000 15(3):515-21.
- 15) Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. Menatetrenone and vitamin D2 with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone.* 2005 36(1):61-8.
- 16) 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(2):380-6.