

平成 17 年度厚生労働科学研究費（循環器疾患等総合研究事業）
日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究
主任研究者 柴田克己 滋賀県立大学 教授

Ⅲ. 分担研究者の報告書

4. 大腿骨頸部骨折患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

大腿骨頸部骨折は、骨粗鬆症に伴う骨折としては最も重篤なもので、受傷後の死亡率が高く、また日常生活レベルが確実に低下する。したがって骨折が起こってから治療するのでは不十分であり、予防することが重要である。本研究では、大腿骨頸部骨折発生における栄養の意義を明らかにする目的で、大腿骨頸部骨折患者から、受傷直後に採血を行い、血清ビタミン D・K 濃度を測定した。年齢を揃えた、近接の老人ホーム入所者を非骨折対照群とした。対照群に比して、骨折群では男女を問わず、血清アルブミン・フィロキノン(PK)・メナキノン-7 (MK-7) 濃度が低く、女性では 25(OH)D 濃度が低かった。ロジスティック回帰の結果、アルブミン・PK・25(OH)D 濃度の上昇は、骨折の Odds 比を著しく低下させることが示された。また主成分分析を行ったところ、PK・MK-4 は、一般栄養状態を反映する第 1 主成分との関連が低かった。

今回のデータは、受傷直後の採血から得られたものであり、おそらく患者の受傷前の栄養状態を反映しているものと考えられた。すなわちビタミン D・K の不足は、大腿骨頸部骨折の危険因子としての意義を有することが示唆された。

A. 目的

骨粗鬆症は“A disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue leading to enhanced bone fragility and consequent increase in fracture risk”, すなわち「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」と定義されている。ここで重要なことは、「骨折したもの」ではなく、「骨折の危険が増した状態」それ自身が病気であり、治療対象であると述べている点である。この考え方は、表 1 に示すように、現在無症状でも虚血性心疾患を予防するために血清コレステロールを管理する必要があるという考え方と全く同じであり、骨粗鬆症を成人病・生活習慣病として理解する必要がある¹⁾。

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、表 2 に示すように、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はなく、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²⁾。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。すなわち、ビタミン D を抜きにして、カルシウム摂取のみを論じる骨の栄養

学はきわめて片手落ちである。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。そこで本研究においては、骨粗鬆症に伴う骨折の中では最も重篤なものである、大腿骨頸部骨折患者を対象として、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

対象は、大腿骨頸部骨折のため公立玉名中央病院を受診した、大腿骨頸部骨折患者男性 27 名、女性 72 名であり、平均年齢は男性 82.6 歳、女性 85.5 歳であった。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。また非骨折の対照群として、近接の老人ホーム入所者より採血を行い、年齢は骨折群とほぼ一致させた。

2. 調査内容

一般状態を表す指標として、アルブミン、総コレステロール、血清尿素窒素(BUN)、GOT、GPT、ヘモグロビン濃度を測定した。

ビタミン D 関連では、25 水酸化ビタミン D [25(OH)D]、及びビタミン D 欠乏の鋭敏な指標として、血清副甲状腺ホルモン(PTH)を、intact PTH にて評価した。

ビタミン K 関連では、Phylloquinone [PK]、Menaquinones [MK-4, MK-7]、及び骨におけるビタミン K 欠乏の指標として、Undercarboxylated osteocalcin [ucOC]を測定した。

統計処理は、SPSS 13.0J を用いた。

C. 結果

得られた結果を表 3 に示す。まず一般栄養

状態に関して、高齢者においては一般に、血清アルブミン 3.5g/dL 未満がタンパク低栄養とされるが、対照群においては平均 4g/dL であったものの、骨折群での平均は、男性 3.48g/dL、女性 3.61g/dL と、低栄養状態にあることが示唆された。

ビタミン D に関しては、血清 25(OH)D 濃度が 20ng/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、男性での平均は、対照群で 20.7ng/mL、骨折群 19.0ng/mL と、両群間に有意差を認めなかったが、女性においては、対照群の 18.6ng/mL に比して、骨折群では 9.1ng/mL と著しく低い値であった。PTH に関しては、男性では両群間に差を認めず、女性では骨折群で高い傾向ではあったものの、ばらつきが大きく $p=0.07$ と有意差には至らなかった。この結果を図にしたものが、図 1 である。

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³⁾。MK-4 は濃度が低く評価困難と思われるが、PK に関して、対照群もこれらの値より低く、骨折群ではそれよりさらに低い結果であった。

MK-7 に関しても、対照群に比して、骨折群において、有意に低い結果であった。この結果を図にしたものが、図 2 である。

これらの結果に対して、ロジスティック分析を行った結果を表 4 に示す。その結果、血清アルブミンが 1g/dL 増加すると骨折の Odds 比は 0.005 と著しく低くなり、25(OH)D 濃度が 10ng/mL 増加すると骨折の Odds 比は 0.217、

PK 濃度が 1ng/mL 増加すると Odds 比は 0.061 と、極めて低くなることが明らかとなった。またここで得られた回帰式は、90.6%の例を、骨折群と非骨折群に正しく判別した。

今回得られたデータを少数のサマリーにまとめるべく、主成分分析を行った（図 3）。その結果、2 つの主成分が得られ、第 1 主成分は、アルブミン・総コレステロールなどとの関連が深く、全般的栄養状態を表すものと考えられ、25(OH)D、MK-7 は第 1 主成分との関連が深かった。しかし PK、MK-4 は第 1 主成分との関連が薄く、第 1 主成分とは独立の、第 2 主成分と強い関連を示した。

D. 考察

本研究において、大腿骨頸部骨折患者を対象として、ビタミン D・ビタミン K の欠乏（不足）頻度調査を行った。その結果、これら患者では、これらビタミンの血液中濃度が、年齢をそろえた非骨折対照群に比べて、著明に低いという結果であった。ほとんどの患者において、受傷後 24 時間以内に採血が行われており、今回得られた結果は、おそらくこれら患者の受傷前の状態を表しているものと考えられる。以下、ビタミン K・ビタミン D の順に考察を加える。

「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、全く考慮されていなかった。平成 17 年から使用されはじめた「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⁴⁾。

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ンドタンパク (matrix Gla protein; MGP) は, 骨や血管に存在する。

これら肝臓以外の Gla タンパクの役割の解明に関しては, ノックアウトマウスを用いた研究が大きく寄与した。MGP ノックアウトマウスは, 全身の動脈が石灰化して死亡したことから, MGP は血管において, 過剰な石灰化を抑制していることが示された⁵⁾。また BGP ノックアウトマウスでは骨量が増加したが, 卵巣摘出後には急速な骨量減少を示すことから, 一見増加した骨量は正常のものではなく, 正常な骨形成にはやはりオステオカルシンが必要であることが示された⁶⁾。

重症のビタミン K 欠乏によって血液凝固異常をきたすほどではない, 軽度の不足を検出する指標として用いるのが, PIVKA-II と ucOC である。PIVKA-II は肝細胞ガンの腫瘍マーカーとして有名であるが, 元来 PIVKA は, protein induced by vitamin K absence (antagonist) すなわちビタミン K の不足によって増加するタンパクという意味であり, II は凝固の第 II 因子すなわちプロトロンビンである。すなわち PIVKA-II はビタミン K 不足のため Gla 化されていない, 異常プロトロンビンであり, 肝臓におけるビタミン K 作用不足の指標である。一方 ucOC は,

undercarboxylated osteocalcin すなわち十分 Gla 化されていないオステオカルシンという意味であり, 骨におけるビタミン K 作用不足の指標である。

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 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⁷⁾。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 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⁸⁾。

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 45mg/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⁹⁾, 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¹⁰⁾。

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, 門脈を通じて肝臓に運ばれ, 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。

次にビタミン D に関しては、男性では対照群・骨折群の間に差を認めなかったが、女性では骨折群における 25(OH)D 濃度は、極めて低い値であった。従来ビタミン D の骨折のリスクに関する役割に男女差があるという報告はなく、この結果の意義については、さらに検討を要する。

図 4 に示すのは、今回の結果と、昨年の米国骨代謝学会 (ASBMR) にて Lips らによって発表された、世界の 2500 人の閉経後女性を対象とした調査結果をまとめて図示したものである。その結果、Lips らのデータでは、25(OH)D 濃度が 20-30ng/ml の範囲に 63.9% が分布したのに対し、今回の結果では、非骨折群においても 9-20ng/ml に 57% が分布し、骨折群に至っては、91% の例が 20ng/ml 未満であり、そのうち 9ng/ml という重症の欠乏例が 46.7% にも達した。数年前に、アメリカで入院患者を対象とした調査が行われ、血清 25(OH)D 濃度が 8ng/ml 未満の例が 20% 以上、60% 近くが 15ng/ml 未満という結果が大きな反響を呼んだが¹¹⁾、今回の結果もそれに匹敵するような結果であった。

「第 6 次改定日本人の栄養所要量」において、成人及び高齢者に対する所要量決定の根拠として、「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 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 が測定できるようになり、より軽症の不足が注目されるようになるよりはるか以前のものである。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ている。すなわち欠乏はより重症のものであり、顕著な 2 次性副甲状腺機能亢進症・カ

ルシウム吸収障害・骨軟化症・筋力低下等をきたす。一方不足はより軽度のものであり、骨軟化症はきたさないが、軽度の 2 次性副甲状腺機能亢進症・軽度カルシウム吸収障害を介して、骨密度減少すなわち骨粗鬆症の原因となる。すなわち「第 6 次改定日本人の栄養所要量」における 100IU というのは、欠乏対策を考えたものと理解される。

諸外国のビタミン D 栄養所要量に関しては、特に高齢者だからといって所要量を変更していない国もあるが、イギリスでは 65 歳以上に対しては 400IU と定めており、アメリカ・カナダでは 51 歳以上に対して 400IU、さらに 71 歳以上に対しては 600IU と定めている。高齢者においては、同量の紫外線照射に対して皮膚で生成されるビタミン D 量が若年者に比べて低下していることが報告されている。また高齢者においては、脂溶性ビタミンの腸管からの吸収が若年者に比べて低下しており、複数の要因によって、高齢者はビタミン D の不足により陥りやすいと考えられる¹²⁾。

このように日本よりはるかに高い所要量 (摂取基準) を定めているにも関わらず、アメリカでは American Journal of Clinical Nutrition において、現行の所要量は低すぎ、日光に当たらない高齢者では 800-1000IU 以上が必要であると、またイギリスでも、British Medical Journal editorial においてもイギリスの 400IU という所要量は高齢者には低すぎると述べられている。

このような調査を行った場合の一つの問題点は、得られた結果が、本当にビタミン D・ビタミン K 不足のためであると言えるのかという点である。実際今回のデータにおいても、骨折群では血清アルブミン濃度が低く、全般的低栄養の要素があることは確実である。問題は全般的低栄養だけなのかどうかと

いうことである。これに対する決定的な解答を提出することは困難であるが、その一つの試みとして行ったのが、図に示す主成分分析である。これは多変量解析の一種であり、データをできるだけ少数の主成分にサマリー化しようとするものである。結果的には、単一の指標にサマリー化することはできず、2つの主成分が得られた。第1主成分は、アルブミン・総コレステロールなどとの関連が深く、全般的栄養状態を表すものと考えられ、25(OH)D、MK-7は第1主成分との関連が深かった。しかしPK、MK-4は第1主成分との関連が薄く、第1主成分とは独立の、第2主成分と強い関連を示した。もちろんこの結果は、予備的なものであるが、脂溶性ビタミンの不足は、全般的低栄養だけによるものではないことを示唆している。

以上、大腿骨頸部骨折患者において、血清ビタミンD・ビタミンK濃度が極めて低いことを示した。ほとんどの例で受傷直後に採血したので、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。すなわち大腿骨頸部骨折患者では、ビタミンD・ビタミンK欠乏症の頻度が高く、骨折の危険因子としての意義が示唆された。今後の摂取基準策定に向けて、ビタミンD不足をどう考えるのか、ビタミンKの肝臓以外での作用をどうとらえるのか、などの問題に関して、さらなる研究が求められる。

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, 姫野雅子, 桑原晶子, 木戸詔子
ビタミンK摂取と骨 骨粗鬆症治療 (印刷中)
2006

田中清 骨粗鬆症の予防・治療 食事療法
第 18 回腰痛シンポジウム講演記録集
p.35-41 2005

田中清 内科医に必要な栄養の知識・骨粗鬆症
診断と治療 93:1819-1822,2005

田中清, 中西祐子, 木戸詔子 骨粗鬆症の予防と管理
WHO テクニカルレポートをめぐって 栄養についての評価
Clinical Calcium 15(4):666-672, 2005

2. 学会発表

T Nakano, K Tanaka, M Yoshizawa, M Kamao, N Tsugawa, T Okano. Deficiency of Vitamin D and K Is Highly Prevalent in Patients with Hip Fracture. 27th Annual Meeting, American Society for Bone and Mineral Society. September 2005, Nashville, Tennessee, USA

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許予定

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 引用文献

1. 田中清 骨粗鬆症 わかりやすい内科学
第2版 (井村裕夫編) p819-824 文光堂 2002

2. 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 (印刷中)
2006

3. Tsugawa N, Shiraki M et al. Am J Clin Nutr
83:380-6, 2006

4. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C et al. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15:515-521, 2000
5. Sato Y, Kanoko T, Satoh K et al. Menatetrenone and vitamin D2 with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone* 36:61-68, 2005
6. Luo G, Ducy P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386:78-81, 1997
7. Ducy P, Desbois C, Boyce B et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 382:448-452, 1996
8. Booth SL, Tucker KL, Chen H et al. 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
9. 田中清, 白木正孝 ビタミン D 基準値の国際比較 *The Bone* 75:183-189, 2004
10. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al: Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 338(12):777-83, 1998
11. Holick MF: Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care? *Am J Clin Nutr* 76(1):3-4, 2002
12. Compston JE: Vitamin D deficiency: time for action. Evidence supports routine supplementation for elderly people and others at risk. *BMJ* 317(7171):1466-7, 1998

表1 成人病・生活習慣病の治療目標

疾患	指標	疾患の最終像
高血圧	血圧	脳血管障害
高脂血症	血清脂質	虚血性心疾患
糖尿病	血糖	慢性合併症
骨粗鬆症	骨量	骨折

表2 大腿骨頸部骨折の予後

- 手術・長期入院を要する 95%
- 受傷前の日常生活レベルに戻れない 66%
- 受傷後独歩不可能 50%
- 施設で長期のケアを要する 25－39%
- 1年以内の死亡 24%

(National Osteoporosis Foundation, 1998)

表3 患者背景・血液検査結果

	男性			女性		
	対照群	骨折群	p value	対照群	骨折群	p value
N	13	27		35	72	
年齢	82.2 (9.3)	82.6 (7.6)	0.8851	84.1 (7.8)	85.5 (7.0)	0.3636
Albumin (g/dL)	4.25 (0.52)	3.48 (0.56)	0.0003 *	4.38 (0.22)	3.61 (0.37)	<0.0001 *
総コレステロール (mg/dL)	175.4 (41.9)	156.1 (36.6)	0.1825	232.3 (37.0)	179.4 (39.4)	<0.0001 *
BUN (mg/dL)	24.1 (14.4)	29.5 (26.1)	0.4942	20.6 (7.4)	20.6 (10.2)	0.9956
ヘモグロビン (g/dL)	12.4 (2.2)	11.9 (1.9)	0.4449	12.5 (1.1)	10.8 (1.8)	<0.0001 *
GOT (U/L)	26.2 (20.4)	32.1 (39.4)	0.6143	23.9 (7.2)	20.9 (7.5)	0.0507
GPT (U/L)	19.3 (16.2)	22.8 (21.1)	0.6081	13.7 (8.6)	14.0 (8.4)	0.8393
25(OH)D (ng/mL)	20.7 (7.3)	19.0 (13.0)	0.6919	18.6 (6.3)	9.1 (4.6)	<0.0001 *
Intact PTH (pg/mL)	64.3 (53.7)	61.4 (34.4)	0.8498	56.0 (23.2)	67.8 (33.9)	0.0744
K1 (ng/mL)	0.55 (0.31)	0.31 (0.24)	0.0146 *	0.77 (0.36)	0.46 (0.36)	<0.0001 *
MK-4 (ng/mL)	0.04 (0.03)	0.05 (0.04)	0.5896	0.05 (0.04)	0.06 (0.11)	0.4425
MK-7 (ng/mL)	4.28 (3.75)	1.60 (1.60)	0.0041 *	10.77 (7.01)	2.67 (4.13)	<0.0001 *
ucOC (ng/mL)	2.73 (1.00)	4.77 (3.86)	0.2569	4.41 (2.02)	5.50 (7.31)	0.5476

参考: 70歳以上(N=136)の血中ビタミンK濃度 (Tsugawa N, Shiraki M et al. Am J Clin Nutr 83:380-6, 2006)

K1(PK): 1.29±1.09ng/ml (median 0.94) MK-4: 0.09±0.15ng/ml (median 0.02),

MK-7: 4.21±6.81ng/ml (median 2.14)

表4 ロジスティック解析の結果

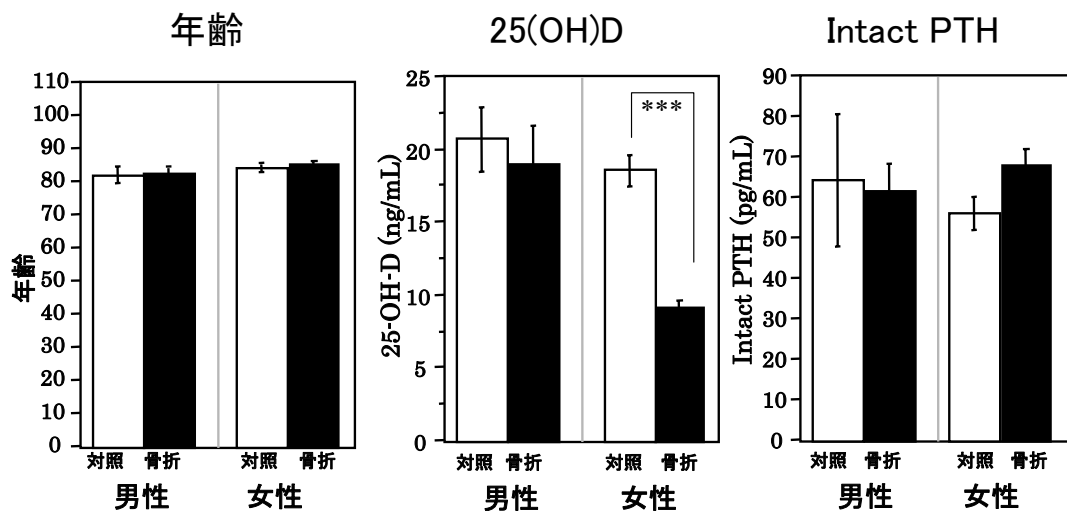
- 方法
 - SPSS13.0, 変数増加法(Wald)

- 結果

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

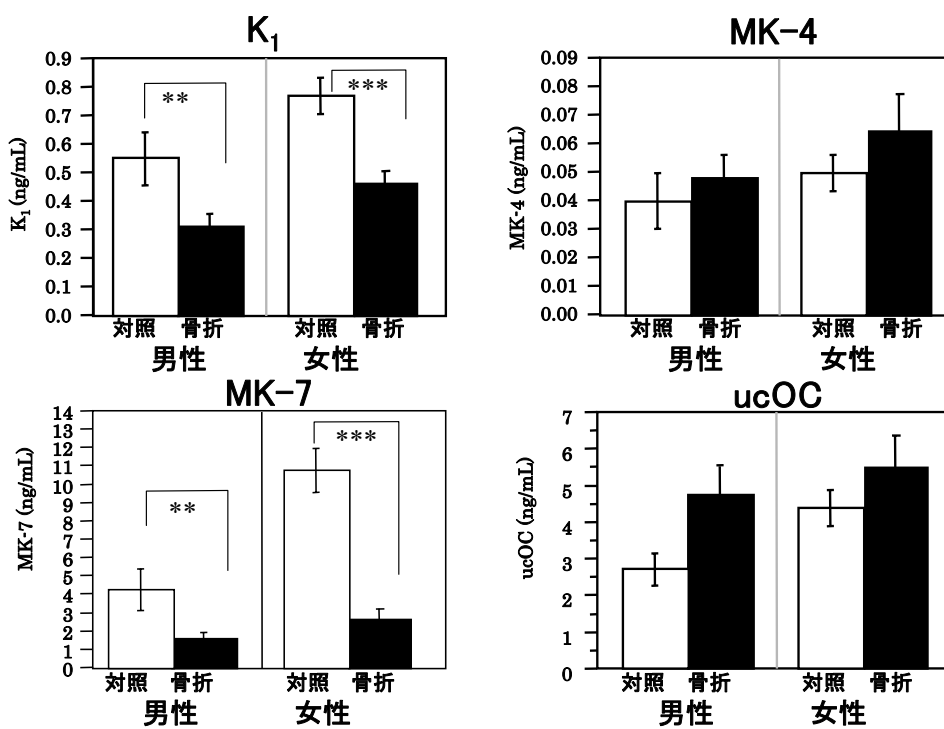
求められた回帰式は90.6%の例を正しく判別できた。

図1 年齢・血清25(OH)D・Intact PTH



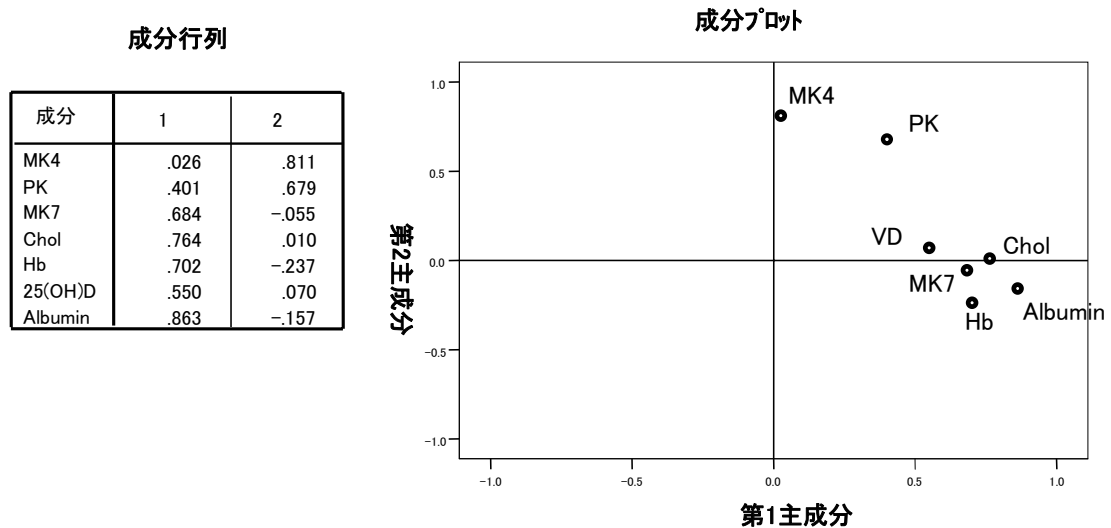
***: 有意差 $p < 0.0001$ (Student's t-test)

図2 血清中ビタミンKおよびucOC濃度



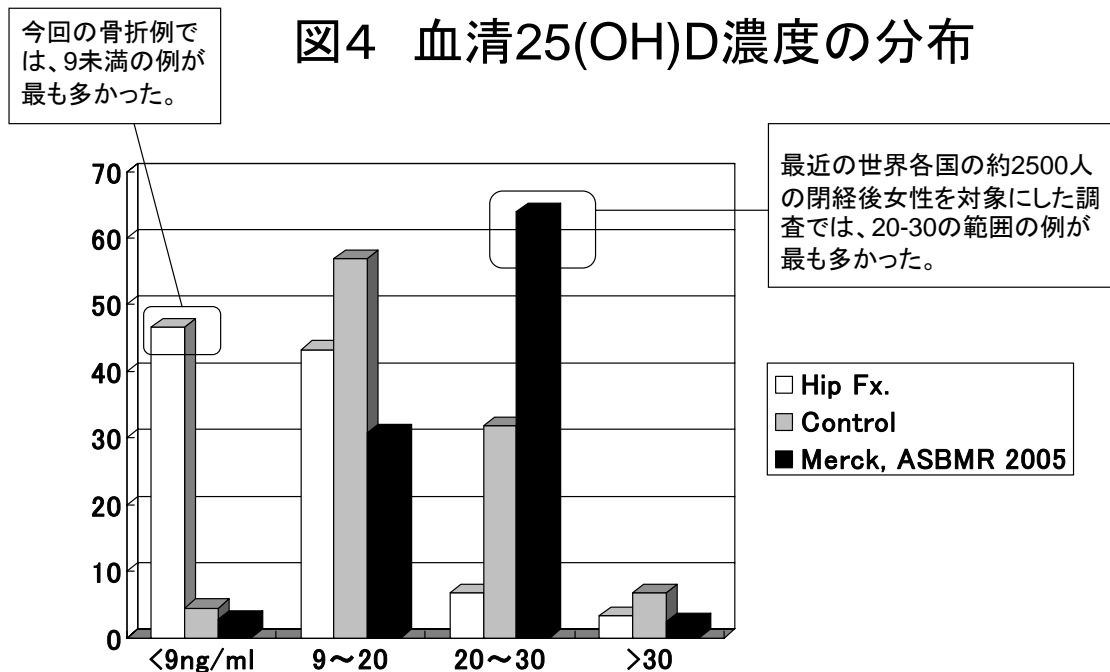
有意差 **: $p < 0.001$ ***: $p < 0.0001$ (Student's t-test)

図3 主成分分析の結果



SPSS 13.0J, 主成分分析、Ward法、最小固有値1にて選択

図4 血清25(OH)D濃度の分布



Ref. Lips P et al. High prevalence of vitamin D inadequacy among community dwelling postmenopausal women with osteoporosis. ASBMR 2005