

# 高齢者の骨代謝に及ぼす1年間のカルシウム強化牛乳摂取の効果

関東学院大学人間環境学部健康栄養学科教授 山田哲雄  
松崎政三  
江田節子  
田中明  
社会福祉法人 明石恵泉福祉会 藤本真美子  
藤本修二

## 要約

本研究では、普通牛乳をカルシウム強化牛乳に切り替える介入的手法を用いることにより、高齢者の骨代謝に及ぼすカルシウム強化牛乳摂取の効果について検討した。

平成15年度に続き16年度にも採血・採尿に参加したケアハウス入居者男性11名、女性49名の計60名を対象とした。カルシウム強化牛乳摂取群（強化牛乳摂取群と略）は男性8名、女性36名の計44名、非摂取群（対照群と略）は男性3名、女性13名の計16名であった。1年間の介入前後に、食物摂取状況および身体活動状況（歩行数）調査、早朝・空腹時の血液および第2尿の採取、右踵骨部超音波伝播速度測定を実施した。

骨形成マーカーとして血清骨型アルカリ性ホスファターゼ（BAP）、オステオカルシン（OC）を、骨吸収マーカーとして尿中Ⅲ型コラーゲン架橋N末端テロペプチド（NTx）、デオキシピリジノリン（DPD）を各々測定した。合わせて、副甲状腺ホルモンintact（PTH）と $1\alpha,25(\text{OH})_2$ ビタミンD（ $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ）を測定し、これらの指標をもとに骨代謝について検討した。主な結果は、以下のとおりであった。

1) 男性の強化牛乳摂取群では、骨代謝マーカーは有意な変動を示さず、PTHと $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が各々有意に上昇した。

2) 女性では、次の結果が得られた：

NTxが、強化牛乳摂取群で有意に低下した。また、強化牛乳摂取群のNTxとDPDにおいて、[介入前値]～[介入後の変動量（介入前値-介入後値）]との間に有意な相関がみられた。

PTHが、強化牛乳摂取群と対照群でともに有意に上昇したが、両群の介入後の変動量間には有意差はみられなかった。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が、強化牛乳摂取群で有意に上昇した。

以上のことから、「カルシウム強化牛乳の摂取が、骨吸収マーカーであるNTxを低下させることにより高齢者の骨代謝に対して有効となる」ことが示唆された。その機序については、ビタミンDの

栄養状態や代謝を含めた検討がなお必要である。

今後、被験者の負担が少ない骨吸収マーカーを用いて例数を増やすことにより、本研究結果の信頼度を上げることが可能であると考える。

キーワード：カルシウム強化牛乳、高齢者、骨形成、骨吸収、カルシウム代謝調節因子、運動

## 緒 言

加齢に伴う骨塩量低下、骨粗鬆症ひいては骨折により引き起こされる寝たきりの問題に対しては、一次予防の観点から栄養と運動の役割が期待されている。

骨代謝の指標としては骨密度とともに骨代謝マーカーが用いられており、骨密度自体の変動速度が遅いことから、骨代謝マーカーによって治療薬剤選択の指針決定、薬物療法の効果判定、将来の骨密度変化の予測などが行われている<sup>1-4)</sup>。栄養や運動の問題に関しても骨代謝マーカーを用いた検討が行われているが、75歳以上の後期高齢者や超高齢者を対象として検討した報告は少ない<sup>5,6)</sup>。

我々は先に、ケアハウス入居高齢者（平均年齢80歳）を対象に横断的な調査を行い、「筋力（筋肉量）の維持が、後期高齢以降の女性においてもその骨吸収増大を抑制し得る」可能性を示す結果を得た<sup>7)</sup>。そして平成15年度牛乳栄養学術研究では、ケアハウス入居高齢者の骨密度、骨代謝マーカーレベルについての縦断的な観察を行い、「牛乳製品の摂取と運動が、高齢者の骨代謝の保持・改善に対して複合効果をもたらす」ことを示唆する結果を得た<sup>8)</sup>。

これらの結果をふまえ平成16年度牛乳栄養学術研究では、普通牛乳をカルシウム強化牛乳に切り替える介入的手法を用い、高齢者の骨代謝に及ぼすカルシウム強化牛乳摂取の効果について検討した。

## 方 法

### 1. 対象

兵庫県明石市のケアハウス入居者のうち、平成15年度に続き16年度にも採血・採尿に参加した男性11名、女性49名の計60名を対象とした。本研究の実施にあたっては、その趣旨と内容について十分に説明した後に同意書を対象者から回収し、ヘルシンキ宣言（1964年承認、2000年修正）の精神を遵守した。

### 2. カルシウム強化牛乳の摂取方法と組成

対象者のうち、毎日の食事で摂取する牛乳を普通牛乳からカルシウム強化牛乳へ替えることを選択した入居者が男性8名、女性36名の計44名（以後、強化牛乳摂取群と略）、選択しなかった入居者が男性3名、女性13名の計16名（以後、対照群と略）であった。

普通牛乳とカルシウム強化牛乳の組成を、表 1 に示した。入居者の平均的な摂取量である 200ml / 日の場合、カルシウム強化牛乳の飲用によるカルシウム摂取量増加分は146mg / 日であった。

表 1. 普通牛乳とカルシウム強化牛乳の組成 (100ml中)

	普通牛乳	カルシウム強化牛乳
エネルギー	67kcal	42kcal
水分	87.4g	89.7g
たんぱく質	3.3g	3.2g
脂質	3.8g	1.0g
炭水化物	4.8g	5.2g
灰分	0.7g	0.9g
ナトリウム	41mg	45mg
カルシウム	110mg	183mg
マグネシウム	10mg	31mg
リン	93mg	93mg
鉄	0mg	1.7mg

### 3. 調査と試料採取、測定の手順

食物摂取状況および身体活動状況（歩行数）の調査を 1 週間行った後、早朝・空腹時の血液および第 2 尿を採取し、合わせて踵骨骨密度を測定した。

次いで、カルシウム強化牛乳を摂取する 1 年間の介入後に、同様の手順で調査、試料の採取および測定を実施した。

#### (1) 食物摂取状況および身体活動状況（歩行数）の調査

五訂日本食品成分表<sup>9)</sup>に基づく献立作成から食事の提供、摂食状況の調査には、ケアハウス常駐の管理栄養士があたった。介入期間中、強化牛乳摂取群の献立における 1 日当たりのエネルギーおよび各栄養素量の平均値は、エネルギー：1,588kcal、たんぱく質：68.1g、カルシウム：743mg、リン：807mgであった。摂食状況については、個別に朝・昼・夕食の残食量を実測して毎食の提供量に対する摂食率を算出し、献立上のエネルギーに摂食率を乗じることにより 1 日当たりのエネルギー摂取量推定値を求めた。

身体活動状況については、カロリーカウンター Select 2（スズケン）により 1 日当たりの歩行数を測定した。

#### (2) 血液および尿の採取と測定項目

血液については早朝・空腹時に採取し、骨形成マーカーとして血清骨型アルカリ性ホスファターゼ（bone-specific alkaline phosphatase：BAPと略）をEIA法（オステオリンクス「BAP」：住友製薬）オステオカルシン（osteocalcin：OCと略）をIRMA法（IRMA「ミツビシ」：三菱化学）により測定した。合わせて、カルシウム代謝調節因子である副甲状腺ホルモン intact（intact-PTH（IRMA法）：PTHと略）と  $1\alpha,25(\text{OH})_2$  ビタミン D（（RIA法）： $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ と略）を測定した。

尿については早朝第 2 尿を採取し、骨吸収マーカーとして尿中 Ⅰ型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチド（crosslinked N-telopeptides of type collagen：NTxと略）をELISA法（オステオマーク：持

田製薬)、デオキシピリジノリン (deoxypyridinoline : DPDと略) をEIA法 (オステオリンクス「DPD」:住友製薬)により測定した。

### (3) 踵骨骨密度の測定

踵骨骨密度については、超音波骨密度測定装置CM100 (古野電気社製)を用い、右踵骨部の超音波伝播速度 (Speed of Sound : 以後、SOSと略)を測定した。

## 4. 統計処理

統計処理にあたっては、SPSS10.0 for Windowsを使用した。

介入期間前後における同群間の測定値の比較に対しては、ウィルコクソンの符号付順位検定を行った。なお、男性の対照群に対しては、例数 (n=3) の関係で検定を行わなかった。また、介入後の変動量の異群間比較 (女性のみ) に対しては、マンホイットニーのU検定を実施した。2変量間の単相関については、Pearsonの相関係数を求めた。各々の検定における有意水準は、5%未満とした。

## 結 果

対象者の食事摂取状況ならびに1日歩行数は、介入期間中の1年間を通してほぼ一定に保たれていた。

### 1. 介入前後における骨代謝マーカーレベルの比較 (表2、図1、図2)

男性の強化牛乳摂取群では、骨形成マーカー2項目 (BAP、OC)、骨吸収マーカー2項目 (NTx、DPD) のいずれも有意な変動を示さなかった。

女性では、骨形成マーカーのうちBAPが対照群で有意に上昇した。骨吸収マーカーでは、NTxが強化牛乳摂取群で有意に低下した。なお、4項目の介入後の変動量については、いずれも両群間に有意差はみられなかった。

また、強化牛乳摂取群のNTxとDPDにおいて、[介入前値] ~ [介入後の変動量 (介入前値 - 介入後値)] との間に有意な相関がみられた。一方、NTxとDPDの [介入後の変動量] または [介入前値] ~ [歩行数] との間には有意な相関はみられなかった。

表2. 介入前後における骨代謝マーカーレベルの比較

	前	後	有意差(前後)
serum bone-specific alkaline phosphatase (BAP): (U/l)			
男性			
強化牛乳摂取群 (n=8) <sup>a</sup>	27.4±4.8	29.5±4.5	
対照群 (n=3) <sup>b</sup>	31.4±11.0	47.3±20.7	
女性			
強化牛乳摂取群 (n=36) <sup>c</sup>	31.1±1.6	32.8±1.8	
対照群 (n=13) <sup>d</sup>	27.7±1.9	32.4±2.6	p<0.05
serum osteocalcin (OC): (ng/ml)			
男性			
強化牛乳摂取群 (n=8)	3.7±0.8	3.3±0.6	
対照群 (n=3)	6.0±2.7	3.5±0.9	
女性			
強化牛乳摂取群 (n=36)	5.1±0.3	5.4±0.4	
対照群 (n=13)	4.0±0.6	4.4±0.5	
urinary crosslinked N-telopeptides of type I collagen (NTx): (nM BCE/mM Cr)			
男性			
強化牛乳摂取群 (n=8)	46.4±8.9	42.6±12.7	
対照群 (n=3)	116.3±41.6	59.6±25.6	
女性			
強化牛乳摂取群 (n=36)	87.7±6.7	72.8±6.2	p<0.05
対照群 (n=13)	73.8±9.6	66.2±8.8	
urinary deoxypyridinoline (DPD): (nM/mM Cr)			
男性			
強化牛乳摂取群 (n=8)	5.6±0.8	5.2±0.6	
対照群 (n=3)	15.8±9.1	5.7±0.6	
女性			
強化牛乳摂取群 (n=36)	7.8±0.4	7.5±0.3	
対照群 (n=13)	7.6±0.7	8.1±0.8	

平均値±標準誤差

平均歩行数: <sup>a</sup> 5,081歩/日, <sup>b</sup> 6,818歩/日, <sup>c</sup> 4,064歩/日, <sup>d</sup> 4,995歩/日,

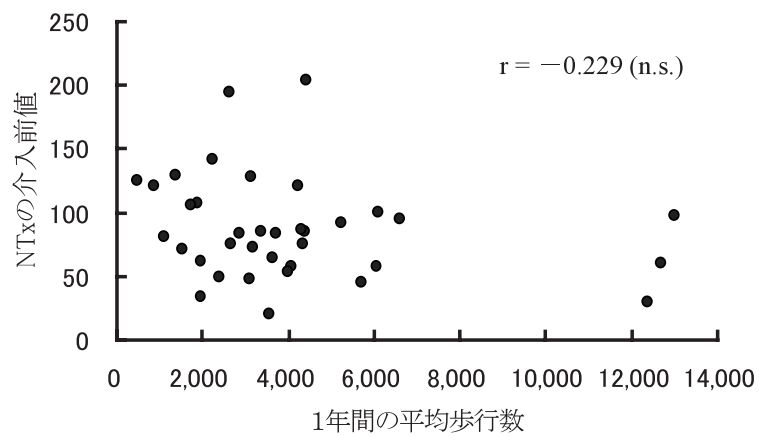
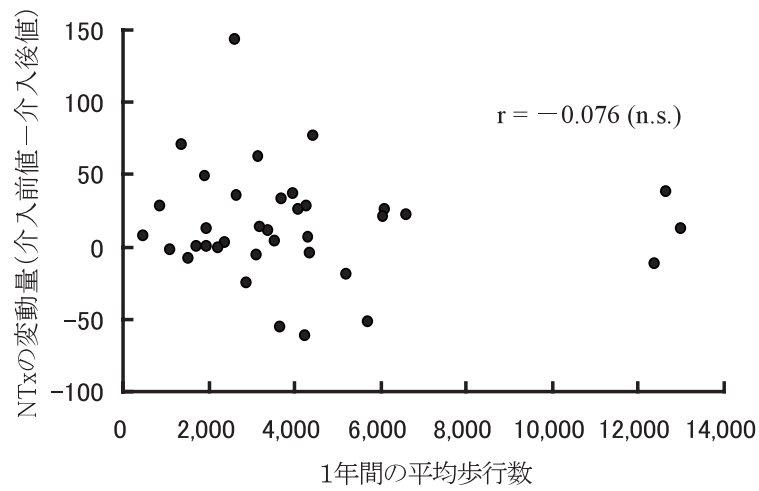
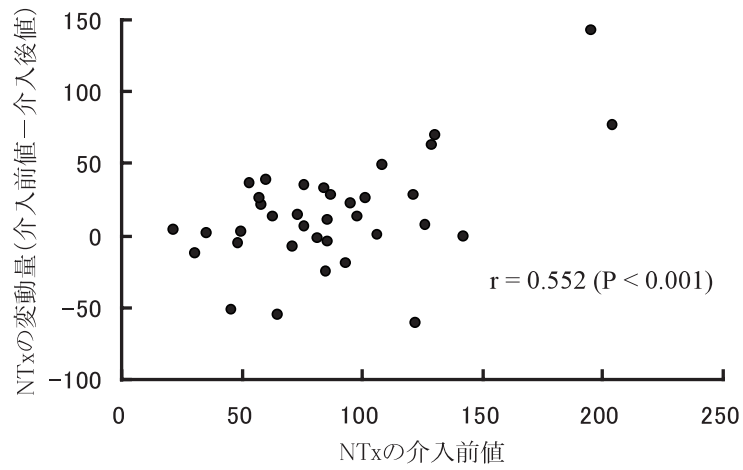


図1 女性の強化牛乳摂取群 (n = 36) におけるNTx (nM BCE/mM Cr) の変動量、介入前値と1年間の平均歩行数 (歩/日) との間の相関

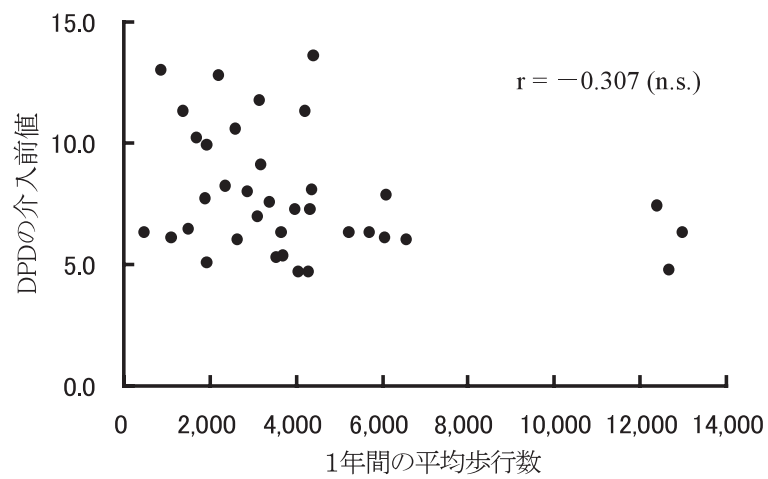
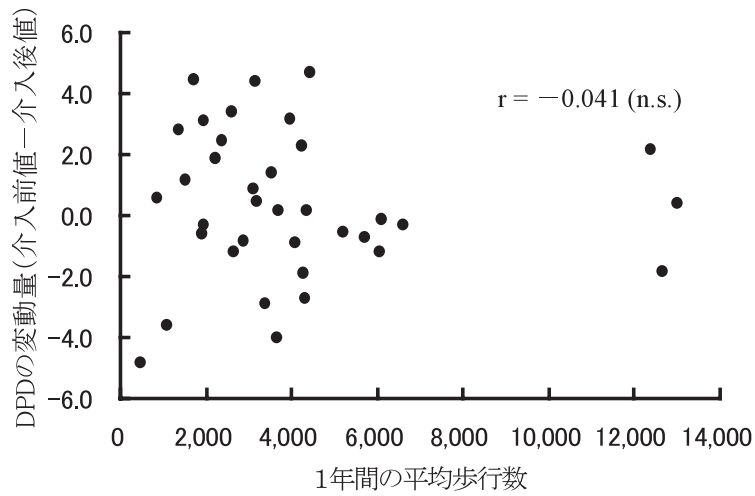
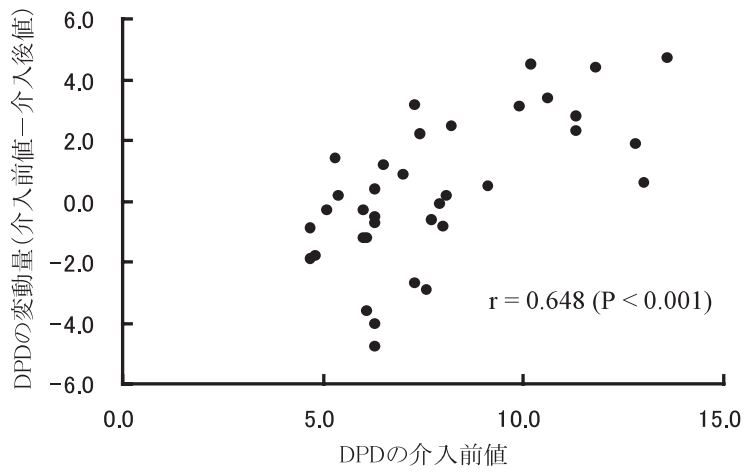


図2 女性の強化牛乳摂取群 (n = 36) におけるDPD (nM/mM Cr) の変動量、介入前値と1年間の平均歩行数 (歩/日) との間の相関

## 2. 介入前後におけるカルシウム代謝調節因子の比較 (表3)

男性の強化牛乳摂取群では、PTHと $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が各々有意に上昇した。女性では、PTHが強化牛乳摂取群と対照群でともに有意に上昇したが、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ は強化牛乳摂取群でのみ有意に上昇した。なお、これらの介入後の変動量については、ともに両群間に有意差はみられなかった。

表3. 介入前後におけるカルシウム代謝調節因子の比較

	前	後	有意差(前後)
serum parathyroid hormone-intact (intact-PTH): (pg/ml)			
男 性			
強化牛乳摂取群 (n=8)	34.4±3.3	48.6±5.8	p<0.05
対照群 (n=3)	46.3±17.1	75.0±18.0	
女 性			
強化牛乳摂取群 (n=36)	38.8±2.6	47.2±3.1	p<0.05
対照群 (n=13)	41.1±4.6	51.6±6.1	p<0.05
serum $1\alpha,25-(\text{OH})_2$ vitamin D: (pg/ml)			
男 性			
強化牛乳摂取群 (n=8)	51.8±6.8	63.4±6.4	p<0.05
対照群 (n=3)	48.0±14.6	68.7±15.9	
女 性			
強化牛乳摂取群 (n=36)	63.6±2.8	73.7±3.9	p<0.05
対照群 (n=13)	70.2±4.8	77.5±6.5	

平均値±標準誤差

## 考 察

骨塩量測定法の主流は2重X線吸収測定法 (Dual energy X-ray absorptiometry:DXA) であるが、その一方でDXAとの相関が高い簡便なスクリーニング法としての超音波法がしばしば用いられており、超音波骨密度測定装置が数社によって開発されている<sup>10-12)</sup>。本研究では超音波骨密度測定装置CM100 (古野電気社製) を用い、右踵骨部SOSを本報告における対象者60名以外の多数に対しても測定したが、現在結果集計中である。

骨代謝の指標としては骨密度とともに骨代謝マーカーが用いられており、骨密度自体の変動速度が遅いことから、骨代謝マーカーによって治療薬剤選択の指針決定、薬物療法の効果判定、将来の骨密度変化の予測などが行われている<sup>1-4)</sup>。平成15年度牛乳栄養学術研究<sup>8)</sup>では、ケアハウス入居高齢者の骨密度、骨代謝マーカーレベルについての1年間の縦断的な観察を行い、次の結果を得た。すなわち、

歩行数が多い群では、NTxが有意に低下し、NTxを従属変数とした場合の重回帰分析では歩行数が有意な独立変数となった。

DPDを従属変数とした場合の重回帰分析で、牛乳摂取量が有意な独立変数となった。今回、普通牛乳をカルシウム強化牛乳に切り替える介入的手法を用い、平成15年度に続き16年度



にも採血・採尿に参加したケアハウス入居者男性11名、女性49名の追跡研究を実施した。

カルシウム強化牛乳摂取によるNTxの低下は、男性ではみられず女性でのみ観察される結果となった。男性に比べ女性では骨代謝回転が速いことから、骨代謝に及ぼす種々の変動要因の影響は男性よりも女性で大きいことが考えられる。種々のカルシウム強化食の摂取による骨吸収マーカーレベルの低下はこれまでも報告されている<sup>13-15)</sup>が、この現象が今回の後期高齢以降の女性の場合にもみられたことになる。また、強化牛乳摂取群ではNTxとDPDとともに、介入前の初期値が高かった対象者でその低下が大きくなる相関が得られた。身体活動レベルとの関係では、歩行数が多かった対象者でより大きな効果が得られるのではないかと予想したが、これを支持する相関は得られなかった。おそらく、歩行数が多かった対象者のNTxとDPDの初期値が低かったことが影響しているものと考えられる。

一般に高齢期になると、血中 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が低値で腸管からのカルシウム吸収率が低いことから血中PTHが上昇し、これが骨吸収をさらに亢進させることが知られている<sup>16,17)</sup>。一方、高血圧者ではPTHが高値で<sup>18,19)</sup>、カルシウム摂取により降圧に伴ってPTHが低下する<sup>20,21)</sup>ことが報告されている。今回、女性の対照群とともに強化牛乳摂取群でもPTHが上昇した一因として、強化されたカルシウム摂取量が他の報告に比べ多くなかった<sup>20)</sup>ことが考えられる。 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ もまた高血圧者では高値で<sup>19,22)</sup>、カルシウム摂取により低下する<sup>15,21)</sup>ことが報告されており、今回の強化牛乳摂取群におけるその上昇については解釈が難しい。本介入試験で使用したカルシウム強化牛乳には、ビタミンDが強化されていない。したがってその機序は不明であるが、カルシウム強化牛乳の摂取が何らかの要因によって血中 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ を上昇させ、腸管からのカルシウム吸収が増大したのかもしれない。カルシウム強化牛乳摂取による骨吸収抑制の機序については、ビタミンDの栄養状態や代謝を含めた検討がなお必要である。また、対照群では $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ の上昇がなかったことから、PTHの上昇が大となって骨吸収が亢進する可能性も考えられ、今後の経過観察が必要である。

本研究の結果は、「カルシウム強化牛乳の摂取が、骨吸収マーカーであるNTxを低下させることにより高齢者の骨代謝に対して有効となる」ことを示唆している。また、このような対象に対しては運動の効果が大きくなる可能性も高い<sup>23)</sup>。

これまでの2年間の観察で、高齢者の骨代謝に及ぼす栄養と運動の影響を検討するにあたっては骨吸収マーカーが有効な指標となる結果が得られている。骨吸収マーカーは尿を試料とすることから被験者の負担が少ない項目であり、これを利用することによって多くの協力者を見込むことが可能である。今後、骨吸収マーカーを用いて例数を増やすことにより、本研究結果の信頼度を上げることが可能であると考えられる。

## 謝 辞

本研究の実施にあたり、調査・測定にご協力いただいた社会福祉法人明石恵泉福祉会の入居者な

らびにスタッフの方々に対し、深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) 西沢良記, 五來逸雄, 中村利孝: 骨代謝マーカーで何ができるか, *Osteoporosis Japan*, 8, 155-170 (2000)
- 2) 向井直樹, 宮永豊: 骨代謝マーカー, *臨床スポーツ医学*, 17, 1167-1171 (2000)
- 3) 稲葉雅章: 副甲状腺疾患・カルシウム代謝異常Ⅱ. 病態および治療 3. その他 2) 骨粗鬆症, *日内会誌*, 88, 1258-1264 (1999)
- 4) 馬場正博: 骨吸収マーカー-NTxの基礎と骨粗鬆症における臨床的有用性, *生体試料分析*, 22, 121-128 (1999)
- 5) 萩野浩: 骨におけるメカニカルストレスの作用機構と運動療法の意義, *現代医療*, 30, 3029-3034 (1998)
- 6) 田畑泉: 中高年女性の骨塩量維持のための運動処方について, *臨床スポーツ医学*, 15, 747-750 (1998)
- 7) 山田哲雄, 江田節子, 松崎政三, 藤本真美子, 藤本修二: ケアハウス入居高齢者における骨代謝と1日歩行数・握力との関連, *栄養学雑誌*, 62, 145-151 (2004)
- 8) 山田哲雄, 松崎政三, 江田節子, 藤本真美子, 藤本修二: 高齢者の骨代謝に及ぼす牛乳乳製品摂取と運動の効果, 平成15年度牛乳栄養学術研究会委託研究報告書, 35-44 (2004)
- 9) 食品成分研究調査会編: 五訂日本食品成分表 (2001) 医歯薬出版, 東京
- 10) 楊鴻生, 岸本英彰: 新しい超音波骨密度測定装置 (CM-100) の臨床的有用性の検討, *Osteoporosis Japan*, 5, 813-822 (1997)
- 11) 森井浩世編: 骨・カルシウム検査ハンドブック, pp117-140 (1996), 中山書店, 東京
- 12) 山崎薫: 超音波骨量測定機器の互換性に関する検討, *Osteoporosis Japan*, 9, 509-511 (2001)
- 13) Palacios S., Castelo-Branco C., Cifuentes I., von Helde S., Baro L., Tapia-Ruano C., Menendez C. and Rueda C.: Changes in bone turnover markers after calcium-enriched milk supplementation in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, prospective clinical trial, *Menopause*, 12, 63-68 (2005)
- 14) Cleghorn D. B., O'Loughlin P. D., Schroeder B. J. and Nordin B. E.: An open, crossover trial of calcium-fortified milk in prevention of early postmenopausal bone loss, *Med. J. Aust.*, 175, 242-245 (2001)
- 15) Martini L. and Wood R. J.: Relative bioavailability of calcium-rich dietary sources in the elderly, *Am. J. Clin. Nutr.*, 76, 1345-1350 (2002)
- 16) 中村利孝: 活性型ビタミンD・ビタミンK, 骨シグナルと骨粗鬆症 / 松本俊夫編, 98-103 (1997)

羊土社，東京

- 17) 中村哲郎：加齢とカルシウム代謝，骨粗鬆症 / 松本俊夫・中村利孝編，64-65 (1995) 羊土社，東京
- 18) 鈴木洋通：カルシウム代謝調節ホルモンと高血圧 副甲状腺機能亢進症における高血圧，*Clin. Calcium*，7，1796-1800 (1997)
- 19) 津村圭，岸本博至，森井浩世：カルシウム調節ホルモンと血圧調節，*Clinical Calcium*，2，190-193 (1992)
- 20) 松岡博昭：カルシウム摂取と血圧，*検査と技術*，24，1153-1154 (1996)
- 21) Hatton D. C. and McCarron D. A : Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension. A review, *Hypertension*, 23, 513-530 (1994)
- 22) 石橋克彦，松浦秀夫，梶山梧朗：カルシウム代謝調節ホルモンと高血圧 ビタミンDと高血圧，*Clin. Calcium*，7，1801-1805 (1997)
- 23) Srivastava M. and Deal C. : Osteoporosis in elderly: prevention and treatment, *Clin. Geriatr. Med.*, 18, 529-555 (2002)