

閉経後女性における低カルシウム摂取の骨質への影響 —地域高齢女性 674 人を対象とした疫学研究（横越研究）—

新潟大学大学院医歯学総合研究科

地域予防医学講座 社会・環境医学分野 准教授 中村 和利

キーワード：カルシウム、骨質、骨代謝マーカー、女性、閉経後

要 旨

日本人のカルシウム摂取量は低い、その骨代謝、特に骨質に与える影響は十分明らかにされていない。本研究は、閉経後女性を対象に、カルシウム摂取量の骨質への影響を明らかにすることを目的とした。対象者は地域で自立した閉経後女性 595 人であった。カルシウム摂取量は半定量的食物摂取頻度調査法により推定した。骨質を反映する骨代謝マーカーとして、血中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX, 骨吸収マーカー) とオステオカルシン (OC, 骨形成マーカー) を測定した。その他の測定項目は基本属性、ライフスタイルなどであった。平均年齢は 64.5 歳 (SD, 5.8) であった。カルシウム摂取量の平均値は 527 mg/day (SD, 160) であった。カルシウム摂取量と血中 NTX とには負の関連 ($P=0.0104$) が見られたが、カルシウム摂取量と OC に関連は見られなかった。カルシウム摂取量 4 分位における最下位 4 分位群 (Q1, < 417 mg/day) の血中 NTX 濃度 (22.6 nmolBCE/L) は、最上位 4 分位群 (Q4, ≥ 619 mg/day) の血中 NTX 濃度 (20.2 nmolBCE/L) より有意に高かった。自立した閉経後女性において低カルシウム摂取は骨質低下に関連している。特にカルシウム摂取量がおおよそ 400 mg/day に満たない群は明らかに骨吸収が進んでおり、カルシウム摂取量増加が必要である。

緒 言

低カルシウム摂取は骨粗鬆症のリスク要因である。日本人の食事摂取基準 (2005 年版) によると閉経後女性のカルシウム摂取目安量は 650-700mg/day である¹⁾。ところが、国民健康・栄養調査によると閉経後女性の平均カルシウム摂取量は 568 mg/day であり²⁾、その目安量に達していない。それゆえ、骨粗鬆症性骨折予防のため、カルシウム摂取量の増加が望ましいと考えられる。しかしながら、現時点において日本人における低カルシウム摂取の骨への悪影響に関する科学的根拠が十分にあるとはいえない。

高齢者の骨粗鬆症性骨折の発生には、骨量だけでなく、骨質 (骨量を除いた骨強度規定因子で骨組織の三次元的構築または微細構造による概念と捉えられている) が深く関わっていることが知られている^{3, 4)}。換言すれば、骨質が骨量と独立に骨強度や骨折の発生に関連するといえる。し

かしながら、骨質の評価方法は骨量のそれと比較し難しい。現在のところ、骨質との関わりが深い骨代謝回転を評価する骨代謝マーカーや骨代謝関連ホルモンが骨質の評価方法として用いられている。特に、骨代謝マーカーは骨粗鬆症患者の治療の指標として臨床の現場で用いられている⁴⁾。

著者らは2005年に閉経後女性の集団を対象として、骨量低下の栄養リスク要因を解明することを目的とした疫学研究（横越研究）を開始した。この調査の枠組みの中で、対象者の血中骨代謝マーカーを測定することで骨質をも評価し、低カルシウム摂取の骨質への影響を評価することが可能であると考えられた。そこで我々は、閉経後女性の低カルシウム摂取が骨質に悪影響を与えるという仮説を検証しようとしている。本研究の目的は、骨代謝マーカーである血中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX, 骨吸収マーカー）とオステオカルシン（OC, 骨形成マーカー）を指標として、閉経後女性におけるカルシウム摂取の骨質に与える影響を明らかにし、骨折予防におけるカルシウム摂取の重要性を検証することである。

対象と方法

2005年の11月に横越研究の断面調査（コホート研究のベースライン調査）を行った。新潟県横越町（現新潟市横越地区）在住で、平成18年3月31日の時点で55-74歳になる全女性を対象とし、食事調査および血液検査を行った。対象となる全住民1,310人に調査の案内を郵送した結果、674人が調査に参加し、667人の骨代謝マーカーの測定が可能であった。参加者は全員地域で自立した生活を送っていた。通常の骨代謝の状態とはいえない以下の参加者は分析から除外した。すなわち、1) 両側の卵巣切除の既往のある12人、2) 副腎皮質ホルモンを服用中の7人、3) ビスホスホネート製剤などの何らかの骨粗鬆症治療薬を服用中である53人、を除外した。最終的に595人の統計解析を行った。インフォームドコンセントは書面でとった。本調査研究計画は新潟大学医学部倫理委員会の承諾を得て行われた。

対象者の5時間の絶食後の空腹時血液を採取した（採血は日中）。採血後、血液を直ちに4℃で保管し、3000rpm10分の遠心により血清を分離した。血清は生化学分析を行うまで-80℃で保存した。NTXは、enzyme-linked immunosorbent assay（Osteomark NTX Serum, Ostex International, Inc., Seattle, WA, USA）で測定した（CV値2.8%）。血清中OCはimmunoradiometric assay（Mitsubishi Kagaku Medical, Inc., Tokyo, Japan）で測定した（CV値6.6%）。血清中25-hydroxyvitamin D（25OH-D）はradioimmunoassay（DiaSorin, Stillwater, MN, USA）で測定した（CV値9.9%）。血清中インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）はtwo-site immunoradiometric assay（Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA, USA）で測定した（CV値1.5%）。

基本属性、ライフスタイルなどの情報はインタビューによって得た。年齢、既往歴、服薬状況を記録した。サプリメントを含むカルシウム摂取量は半定量的食物摂取頻度調査法⁵⁾により推定した。日常の活動量については、以下の身体活動を1週間に少なくとも1回行うかどうかを聞き取った。1) 軽度の運動（たとえば、ゲートボール、散歩、日本舞踊など）、2) 中等度の運動（た

例えば、畑仕事、庭仕事など)。

身長と体重は、それぞれ1mm および 100g の単位まで測定した。体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除し、ボディーマスインデックス (BMI) を算出した。左右の握力はデジタル握力計で1回ずつ測定した。

連続変数については、その正規性を確認した。血中 NTX および iPTH は正規分布しなかった (図1, 2) ため、有意差検定の際に自然対数変換を行って解析した。2分位変数である活動量に関して、活動をしている場合は1、していない場合は0とコードした。2変数間の相関についてはピアソンの相関係数を算出した。2つの連続変数の平均値の差の検定にはt-検定を用いた。骨代謝マーカー (アウトカム) に関連する変数 (予測要因) を見出すため、重回帰分析のステップワイズ法を用いた。重回帰モデルに投入した予測変数候補は、2変数解析で有意な変数であった。複数の群間の平均値の差の検定には共分散分析 (ANCOVA) を用い、多重比較する際には Dunnett 法を用いた。統計解析ソフトは SAS を用いた (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). 有意水準 0.05 未満の場合に有意差ありとした。

結 果

対象者の特性を表1に示した。カルシウム摂取量 (サプリメントを含む) の平均値は 527mg と国民健康栄養調査における 50-69 歳の平均値 568mg/day⁶⁾ をやや下回っていた。カルシウム摂取量の分布を図3に示す。運動の習慣に関して、569人 (95.6%) は軽度の運動を、293人 (49.2%) は中等度の運動を行っていた。

血中骨代謝マーカーは日内変動を示すことがある。そこで血中 NTX 濃度と OC 濃度の平均値が午前と午後に採血した者で異なるかを分析した。血中 NTX 濃度には2群に有意な差はみられなかったが、血中 OC 濃度に関しては、午後に採血した対象者の平均値が午前に採血した対象者より 0.7 mg/ml 高かった (P=0.0486)。

対象者の特性に関する諸変数と血中 NTX または OC 濃度との相関を表2に示した。NTX と有意な相関が見られた変数は年齢、体重、BMI、カルシウム摂取量、iPTH であった。OC と有意な相関が見られた変数は体重、BMI、iPTH であった。活動量の変数は NTX、OC との相関は見られなかった。

重回帰分析ステップワイズ法の結果を表3に示す。NTX に関連する有意な独立変数として、年齢、体重、カルシウム摂取量、iPTH が選択された。また、OC に関連する有意な独立変数として、BMI、iPTH、採血時間が選択された。

カルシウム摂取量4分位別の血中 NTX 濃度の平均値を表4に示した。カルシウム摂取量は血中 NTX 濃度と有意に関連し (調整後 P for trend=0.0135)、最下位4分位群 (Q1) の血中 NTX 濃度は、最上位4分位群 (Q4) より有意に高かった。カルシウム摂取量と血中 OC 濃度に有意な関連は見られなかった。

PTH も骨代謝に関連する重要なホルモンであるため、カルシウム摂取量と血中 iPTH の関連性を分析した。カルシウム摂取量と血中 iPTH の相関係数は -0.072 (P=0.0776) であった。

考 察

本研究は、血中 NTX を指標として、閉経後女性の低カルシウム摂取の骨質に与える影響を解明する本邦初の大規模疫学研究である。欧米における多くの疫学研究の成果から、高齢者の骨折予防のためには骨量の維持が重要であることに異論はない。ところが、カルシウム摂取と骨折予防に関する最近のシステマティックレビュー⁷⁾によると、日本人閉経後女性のカルシウム摂取不足の骨量に対する悪影響を明らかにした疫学研究はまだないということで、著者らは、2005年に、腰椎および大腿骨頸部骨密度をアウトカムとした、閉経後女性のカルシウムおよび他の栄養摂取の骨量への影響を明らかにする「横越研究」を開始した。高齢者の骨折に関連して、骨量と共に骨質も重要である⁴⁾。しかしながら、骨粗鬆症の栄養疫学研究において、骨質を評価した研究は世界的にも少ない。欧米におけるカルシウム摂取と骨量に関する大規模コホート研究は、2000年以前に行われたものが多い。以前は尿中の骨吸収マーカーの測定可能であったが、精度のよい血中骨吸収マーカー (NTX) の測定⁸⁾ができるようになったのはここ数年である。それゆえ、血中 NTX を用いて骨質を評価した研究が世界的にも少ないのである。本邦において高齢者の骨質を評価した栄養疫学研究に関しては、小規模な集団を用いた地域研究⁹⁾がみられるが、大規模な疫学研究は見あたらない。

本研究ではカルシウム摂取量と骨吸収マーカー値に負の関連性を見出した。この所見は、過去の研究結果と矛盾しないものである⁹⁻¹⁴⁾。そのメカニズムとして、低カルシウム摂取が血中 PTH 分泌を介して骨代謝亢進に関与するという考え方^{12,13)}がある。しかしながら、本研究におけるカルシウム摂取量と血中 iPTH 濃度の関連は明らかではなかった。メカニズムに関してはまだ不明な点が多い。

本研究における重要な所見は、カルシウム摂取量最下位 4 分位群 (Q1, < 417mg/day)、具体的には一日のカルシウム摂取量が約 400mg に満たない群において、明らかに骨吸収が亢進していた点である。骨吸収の亢進は、骨密度低下とは独立に骨折のリスクを上昇させると考えられるため、これらの低カルシウム摂取の人たちは骨密度の値にかかわらずカルシウム摂取の増加が必要であると考える。

骨代謝マーカーのうち、血中 OC 値はカルシウム摂取量と関連していなかった。OC は高齢者の骨密度や骨代謝と関連する重要なマーカーである^{14,15)}が、文献的には OC と骨折発生の関連については一致した見解が得られていない⁴⁾。この分野についてはさらなる研究を待たなければならない。

本研究の限界は、骨質を骨代謝マーカーのみで評価した点である。本研究ではカルシウム摂取量と骨質の関連性を確認できたが、骨質の一面を見ているにすぎないかもしれない。今後は他の

骨質評価法をも用いて骨の強度を総合的に評価すべきであろう。

結論として、自立した閉経後女性において低カルシウム摂取は骨質低下に関連し、特にカルシウム摂取量が約 400 mg/day に満たない者は明らかに骨吸収が進んでおり、カルシウム摂取量増加が必要である。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、助成をいただきました社団法人日本酪農乳業協会に深謝いたします。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 2005 年版. 第一出版, 東京, 2005.
- 2) 健康・栄養情報研究会. 平成 16 年国民健康・栄養調査報告. 第一出版, 東京, 2006.
- 3) Heaney RP. Is the paradigm shifting? *Bone* 2003 ; 33 : 457-65.
- 4) Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int* 2000;11 (Suppl 6) : S55-65.
- 5) 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.* (in press)
- 6) 健康・栄養情報研究会. 平成 16 年国民健康・栄養調査報告. 第一出版, 東京, 2006.
- 7) 久保田恵. カルシウム摂取による骨折・骨粗鬆症予防のエビデンス. *日本衛生学雑誌* 2003 ; 58 : 317-27.
- 8) Eastell R, Mallinak N, Weiss S, Ettinger M, Pettinger M, Cain D, Fressland K, Chesnut C 3rd. Biological variability of serum and urinary N-telopeptides of type I collagen in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 594-8.
- 9) Nakamura K, Hori Y, Nashimoto M, Okuda Y, Miyazaki H, Kasai Y, Yamamoto M. Dietary calcium, sodium, phosphorus, and protein, and bone metabolism in elderly Japanese women : a pilot study using the duplicate portion sampling method. *Nutrition* 2004 ; 20 : 340-5.
- 10) Shapses SA, Robins SP, Schwartz EI, Chowdhury H. Short-term changes in calcium but not protein intake alter the rate of bone resorption in healthy subjects as assessed by urinary pyridinium cross-link excretion. *J Nutr* 1995 ; 125 : 2814-21.
- 11) Scopacasa F, Horowitz M, Wishart JM, Need AG, Morris HA, Wittert G, Nordin BE. Calcium supplementation suppresses bone resorption in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998 ; 62 : 8-11.
- 12) Fardellone P, Brazier M, Kamel S, Gueris J, Graulet AM, Lienard J, Sebert JL. Biochemical effects of calcium supplementation in postmenopausal women : influence of dietary calcium intake.

Am J Clin Nutr 1998 ; 67 : 1273-8.

- 13) Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O' Connor MK, Kumar R, Melton LJ III. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. J Bone Miner Res 1998 ; 13 : 168-74.
- 14) Nakamura K, Saito T, Nishiwaki T, Ueno K, Nashimoto M, Okuda Y, Tsuchiya Y, Oshiki R, Muto K, Yamamoto M. Correlations between bone mineral density and demographic, lifestyle, and biochemical parameters in community dwelling Japanese women 69 years of age and over. Osteoporos Int 2006 ; 17 : 1202-7
- 15) 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 : 271-7.

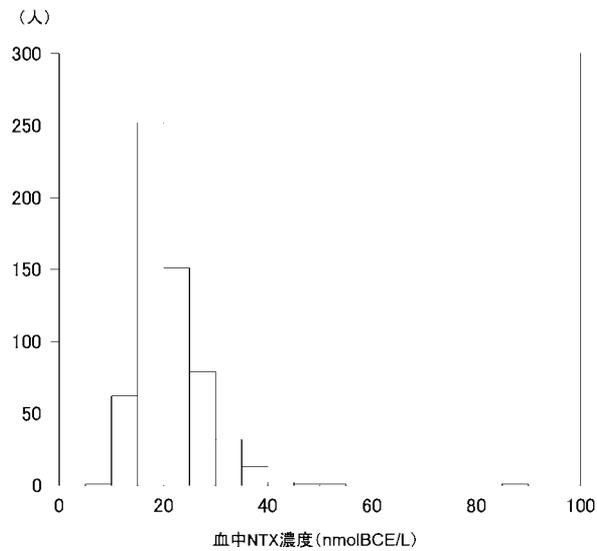


図1 対象者の血中I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX, 骨吸収マーカー) 濃度の分布

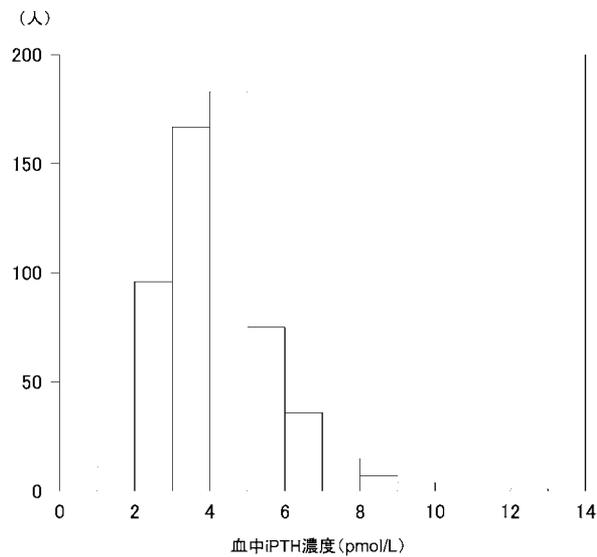


図2 対象者の血中オステオカルシン (OC, 骨形成マーカー) 濃度の分布

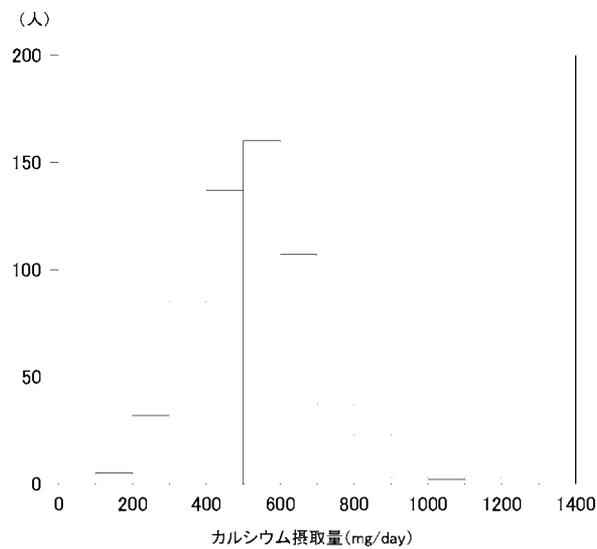


図3 対象者のカルシウム摂取量の分布

表1 対象者の特性

	N	Mean	SD
年齢	595	64.5	5.8
身長 (cm)	595	150.7	5.5
体重 (kg)	595	53.1	8.4
BMI (kg/m ²)	595	23.4	3.5
カルシウム摂取量* (mg/day)	595	527	160
血中 25OH-D (nmol/L)	595	55.5	14.6
血中 iPTH (pmol/L)	595	4.25	1.40
血中 NTX (nmolBCE/L)	595	21.0	6.5
血中 OC (mg/ml)	595	9.94	3.95

*食事からのカルシウム摂取量は518mg (SD 146)

BMI: ボディーマッサージインデックス, 25OH-D: 25-hydroxyvitamin D, iPTH: インタクト副甲状腺ホルモン, NTX: I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド, OC: オステオカルシン

表2 対象者の特性に関する諸変数と血中 NTX または OC との相関係数 (r)

	NTX*		OC	
	r	P 値	r	P 値
年齢	0.081	0.0482	-0.019	0.6376
身長 (cm)	-0.023	0.5703	-0.018	0.6574
体重 (kg)	-0.113	0.0060	-0.115	0.0049
BMI (kg/m ²)	-0.105	0.0102	-0.115	0.0051
カルシウム摂取量 (mg/day)	-0.096	0.0194	-0.020	0.6200
血中 25OH-D (nmol/L)	0.049	0.2355	-0.052	0.2038
血中 iPTH* (pmol/L)	0.089	0.0302	0.100	0.0149

*自然対数変換変数

NTX: I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド, OC: オステオカルシン, BMI: ボディーマッサージインデックス, 25OH-D: 25-hydroxyvitamin D, iPTH: インタクト副甲状腺ホルモン

表3 血中 NTX および OC を結果変数とした重回帰分析ステップワイズ法の結果

独立変数	重回帰変数(β)	標準誤差	P 値
血中 NTX*			
年齢	0.00407	0.00193	0.0353
体重 (kg)	-0.00374	0.00132	0.0048
カルシウム摂取 (mg/day)	-0.000179	0.0000695	0.0104
血中 iPTH* (pmol/L)	0.07806	0.0342	0.0230
血中 OC			
BMI (kg/m ²)	-0.148	0.047	0.0017
血中 iPTH* (pmol/L)	1.03	0.51	0.0457
採血時間 (0, a.m.; 1, p.m.)	0.726	0.327	0.0269

*自然対数変換変数

NTX : I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド, iPTH : インタクト副甲状腺ホルモン, OC : オステオカルシン, BMI : ボディーマスインデックス

表4 カルシウム摂取量4分位別の血中 NTX 濃度の平均値

カルシウム摂取量 (mg/day)	血中 NTX*平均値 (nmolBCE/L)	(95%CI)
Q1 (<417)	22.6	(21.2-24.0) [†]
Q2 (≥417, <525)	20.0	(19.1-20.9)
Q3 (≥525, <619)	21.3	(20.3-22.3)
Q4 (≥619)	20.2 [基準]	(19.4-21.1)

調整後の P for trend=0.0135

NTX : I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド

Q1, <25パーセンタイル; Q2, 25-50パーセンタイル; Q3, 50-75パーセンタイル; Q4, ≥75パーセンタイル

*自然対数変換変数

[†]共分散分析の Dunnett 多重比較法 (共変量: 性、体重、血中副甲状腺ホルモン値) により基準群 (Q4) の平均値に対して有意差あり