

メディアミルクセミナー

主催: 社団法人 日本酪農乳業協会 <http://www.j-milk.jp/>
後援: 農林水産省・独立行政法人 農畜産業振興機構

セミナー事務局 (株) トークス内 〒102-0074 東京都千代田区九段南4-8-8 日本YWCA会館
TEL (03) 3261-7715・FAX (03) 3261-7174

No.10

“成人女性のカルシウムおよび ビタミンDの摂取と骨の健康”

～最新エビデンスから見た、日本人の骨粗鬆症予防～

新潟大学大学院医歯学総合研究科 助教授
中村和利先生

日本人の大腿骨頸部骨折はこの15年間で2倍以上と、人口の高齢化とともに骨粗鬆症の一層の増加が予想されます。今回は、骨粗鬆症の重要な要因の一つである栄養と骨について長年研究されてきた新潟大学大学院医歯学総合研究科助教授の中村和利先生に、日本の成人女性のカルシウム等の摂取が骨に及ぼす影響について、最新のエビデンスをもとにお話いただきます。

骨粗鬆症に関する 国際的な比較研究は少ない

私は新潟大学で予防医学、公衆衛生学を研究しています。何とか病気を予防したいという視点から栄養学に関わっています。本日は予防医学の視点から、骨粗鬆症について、お話ししたいと思います。

骨粗鬆症とは骨の量が減る病気で、骨がスカスカになっており、転倒のような日常生活の中で起こる弱い衝撃で簡単に骨折が発生してしまうような、骨の強度が弱くなった状態です。骨折の中でも、後で述べる背骨の骨折(腰椎骨折)と脚の骨折(大腿骨頸部骨折)が重要視されます。

骨粗鬆症を国際比較すると、日本人の特徴が見えてきます。欧米の白人では骨折罹患率が日本人よりも高く、特に大腿骨頸部骨折が多くなっています。日本人に関しては十分な情報はありませんが、腰椎圧迫骨折が多いのではないかとわれています。

カルシウムの摂取量は日本と欧米では開きがあります。日本では食事摂取基準

で、2004年までは1日600mg摂ることが推奨され(注:現在は年齢別に細かい基準に改訂された)、それが達成されていませんが、欧米の白人では1200mg摂ることを勧められています。カルシウムの吸収に関係するビタミンDは日本人のほうが多く摂取していると考えられています。

骨粗鬆症が引き起こす 腰椎や大腿骨の骨折が問題

骨粗鬆症で骨折する人は増えています。新潟県全体の大腿骨頸部骨折発生数のデータを見ると、1985年には677例発生しています。1999年には1697例にも増加し、高齢化率を考慮して予想された骨折数よりも、実際の骨折数が増えています(図1)。

骨粗鬆症は年代に応じた予防の戦略があります(図2)。将来骨が減る前に10代のうちから骨の量を増やして最大骨量を獲得し、20代～40代でその骨量を維持、特に女性では女性ホルモンの減少によって骨量が低下しやすくなる50代以降に骨量の低下を阻止し、骨量の減少の度合いは



プロフィール

中村和利 (なかむらかずとし)
新潟県生まれ。新潟大学大学院医歯学総合研究科助教授、医学博士。1988年新潟大学医学部卒業後、福島県立医科大学助手。1992年University of Michigan School of Public Health修了。その後、新潟大学医学部助手を経て、2001年新潟大学大学院医歯学総合研究科講師、2003年より助教授。2002年度第6回有王記念学術奨励賞受賞、2005年度日本衛生学会奨励賞受賞。著書は「地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン(共著)」(日本公衆衛生協会)など。

少なくなるものの、骨折が増える70代以降は転倒・骨折を予防する、という目標です。

骨粗鬆症で問題になるのは骨折の増加で、特に腰椎と大腿骨頸部を骨折すると活動度が落ち、ADL(日常生活動作)、

図1 大腿骨頸部骨折発生数は増加している

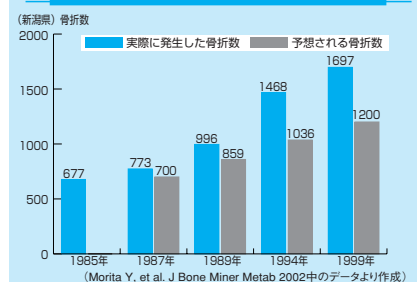
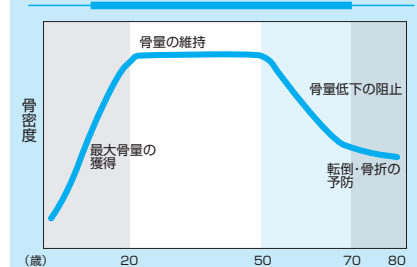


図2 骨粗鬆症予防の戦略



用語集

●ADL

activities of daily livingの略。食事・排泄・外出など、人間の基本的な日常生活における動作。

●QOL

quality of lifeの略。人々の生活を量的にのみ捉えるのではなく、精神的な豊かさや満足度も含めて、質的に捉える考え方。生活の質。生命の質。

●メタ分析 (meta-analysis)

すでに行われた研究をすべて集め、その結果の共通点や相違点を洗い出して、統計的に検証することで、真理を導こうとする手法。

●無作為化臨床試験

無作為化臨床試験、くじ引き試験とも呼び、英語名のRCT (randomized controlled trial) も一般によく

使われる。臨床試験の参加者を性別や年齢がほぼ同じになるように無作為に2つのグループに分け、薬の臨床試験であれば、片方のグループに本物の薬を、もう一方のグループには形状が似た偽薬を投与して、効果に差があるかどうかを見る試験方法。

QOL(生活の質)が低下します。そして、医療費や介護費用が増加します。だからこそ、予防が大切といわれるのです。

骨粗鬆症のリスク要因としては、まず女性ホルモンの減少や閉経、加齢、遺伝といった体内の要因が挙げられます。中でも遺伝の影響は強く、骨密度でいえば、少なくとも50%は体質に関連するといわれています。

外部要因としては運動不足、カルシウム、ビタミンD、Kといった栄養の不足があり、ほかに喫煙や飲酒等の生活習慣も関係しています。

骨粗鬆症の研究を始めるにあたり、私はどの分野からアプローチしようかと考えました。遺伝に関してはすでに多くの人が研究していましたが、栄養に関しては、カルシウム、ビタミンDは関係するとされているものの、科学的な根拠が見つからず、そこで8年ほど前から研究を始めたのです。

カルシウム摂取量の調査は手間がかかる

では、日本人はどれだけカルシウムを摂っているのでしょうか。

実はカルシウム摂取量の調査は難しく、そのためにカルシウムと骨粗鬆症の研究が進まないのです。

国民栄養調査では、食材を測ってもらい、その栄養価を測定する食事秤量法を採用しています。この方法は精度がよく、国民全体の平均を知ることができますが、ある1日分だけの摂取量を見るので、ひとりの人の毎日のばらつきは反映されません。

それから、食物の大きさと摂取頻度を聞き取る方法がありますが、これは思い出して話す内容からデータを作るので、精度が落ちます。

別の方法として、陰膳法(かげぜんほう)があります。陰膳は亡くなった人の分

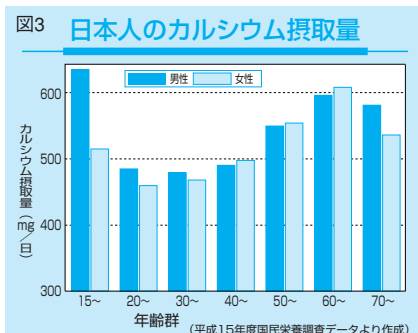


図5 新潟市豊栄長浦地区の中高年女性のカルシウムなどの摂取量

	平均値	範囲	目安量
カルシウム(mg/日)	670	210~1278	650~700
リン(mg/日)	1019	430~2099	900
カルシウム/リン比	0.51	0.28~0.78	-
食塩(g/日)	10.5	3.4~21.5	-
カリウム(mg/日)	2752	840~5738	1600
タンパク質(g/日)	65.2	25.4~133.1	50*
ビタミンD(μg/日)	9.9	0~39.05	5

*推奨量 (Nakamura K, et al. Nutrition 2003)

も食事を作ってお供えする習慣ですが、このように普段食べているものをもう一人分作ってもらい、これを分析する方法です。かなり正確ですが、手間がかかり、大規模に参加者を集めることはできません。参加者は依頼した人数の5割以下になるのが普通です。

このように、ふだん摂っているカルシウムの量を知るのはとても大変です。

国民栄養調査の最新のデータでは、男女とも60歳は600mg近く摂っていますが、若い人は450mg程度で60代の人の方の2割くらいしか摂っていません(図3)。日本人にとって、カルシウムは必要量に達していない栄養素なのです。一方、ビタミンDも60代は多く摂っており、やはり若い人では低くなっています(図4)。

私自身も栄養調査を行いました。食べている物を実際に見たいと考え、陰膳法を採用しました。

対象は、新潟市豊栄長浦地区という農村地帯に住む中高年女性です。200人に声をかけましたが、参加してくださったのは53人で、平均年齢は68.2歳でした。

平日の1日の全食事をおやつも含めて買い取り、食事時のカルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、タンパク質、ビタミンDのほか、骨が作られるときに出る物質

オステオカルシン、骨が吸収される(壊される)ときに出る物質デオキシピリジリン(DPD)などを測定しました。

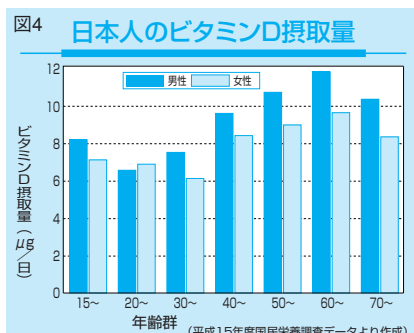
この方たちは和食中心で、野菜をたっぷり摂り、牛乳もよく飲んでいることがわかりました。カルシウムの摂取量は670mgで、そのほかの栄養素のバランスもよく取れています(図5)。ただ、こういった調査に参加してくださるのは元気な方たちですし、この方たちが日本人の代表とはいえないかもしれません。この調査を通じ、カルシウム源として、小魚、小松菜などの野菜は毎日摂りにくいのですが、牛乳、豆腐や納豆はカルシウムの摂取量を毎日確保するのに役立つことがわかりました。

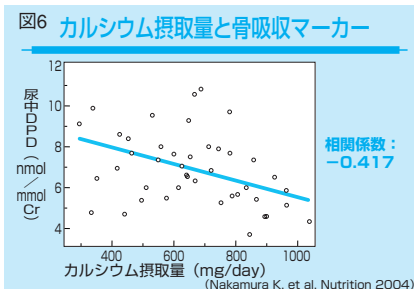
科学的根拠に基づき、骨粗鬆症対策を見直す

次に、カルシウムと骨の健康に関するエビデンスについてお話しします。

骨の健康状態を評価するには、大腿骨頸部骨折、腰椎圧迫骨折といった骨折の発生を調べるのが一番です。また、よく知られているように、骨密度、つまり骨にカルシウムが多いか少ないかを調べるのもいい方法です。

さらに、骨の質を知ることができればいいのですが、その方法はまだ十分に開





発されていません。現在、骨が新陳代謝する際に出てくる物質(骨代謝マーカー)がひとつの目安になっています。先ほどの豊栄長浦地区の調査では、カルシウムの摂取量が多いほど、骨が吸収されているときに増える尿中デオキシピリジノリン(DPD)が少ない、つまり骨が減りにくいという相関が出てきました(図6)。まだ少ない人数での研究で、十分ではありませんが、弱い証拠を得ることができました。

さて、エビデンスとは「科学的根拠」のことです。このエビデンスという言葉は、主にヒトに対する研究における客観的なデータに使います。例えば、動物実験の結果は科学的で客観的なデータですが、臨床現場ではふつうエビデンスとは呼びません。

エビデンスには研究方法によって、科学的な証拠として強い、弱いといったレベルがあります(下記、Iが最も強く、順に弱くなる)。

- I システマティックレビューかメタ分析
- II 無作為化臨床試験(くじ引き試験)
- III 非無作為化臨床試験
- IVa コホート研究(縦断研究、追跡研究)
- IVb 症例-対照研究
- IVc 断面研究
- V 症例報告
- VI データに基づかない見解・記述

エビデンスとして強いのは、ヒトに対する介入研究のひとつである、IIの無作為化臨床試験(くじ引き試験)です。薬ならば、無作為に分けた2つのグループに片方は本物の薬を、もう一方には同じ形状で薬の成分が入っていないものを飲ませるといったものです。

IIとIIIの無作為割付があるのとないのでは、データの評価が大きく異なります。例えば、カルシウムを多く摂る人はよく運動するといった別の要素が絡んでくる可能性があるため、純粋にカルシウムの影響を調べるには、カルシウムの摂取量だけで、無作為にグループ分けをする必要があるのです。

介入ではなく観察として代表的なのが、多くの人を対象として追跡するIVaの縦断調査です。1000人単位、1万人単位を対象に、例えばカルシウムの摂取量の多い人、少ない人をあらかじめ把握し、その後10年間に骨折する人の割合を調べる、といった方法です。

さらに、ひとつの研究の結果は「偶然にそのような結果になった」ということもあり得るので、あるテーマに関する全ての研究を総括するIのシステマティックレビューやメタ分析が最もエビデンスとしては強いとされます。

昨年、近畿大学医学部公衆衛生学教授の伊木雅之先生を中心に、私も含めて、データベースから、骨粗鬆症予防に関する論文をレビューし、その結果を『地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン』という1冊の本にまとめました。このような方法で病気の原因と結果を明らかにするのが、世界の潮流になっています。

さらに、この本ではエビデンスに基づいて対策を推奨するときにも、その強さのグレードが下記のように分けられています。

- A 行うように強く勧められる(レベルIのエビデンスが少なくとも1つある)
- B 行うよう勧められる(レベルIIのエビデンスが少なくとも1つある)
- C1 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
- C2 科学的根拠がないので、勧められない
- D 行わないよう勧められる

このような考え方に基づいて、骨粗鬆症の薬物療法の骨折予防効果がランク付けされた結果を紹介します(図7)。世界保健機関(WHO)の『Technical Report 921』(2003年発行)から、重要な部分だけ抜き出したものです。カルシウムだけで骨密度を維持する効果はありますが、骨折に効くかどうかはエビデンスが少し弱く、カルシウムとビタミンDを併用すると骨密度と骨折ともに効果があることにな

図7 薬物療法の効果～エビデンスによるランク～

薬剤	骨密度	椎骨骨折	非椎骨骨折	大腿骨骨折
カルシウム	A	B	B	D
カルシウム+ビタミンD	A	—	A	A
ビスホスホネート	A	A	A	A
エストロゲン	A	A	A	A

A:十分なエビデンス B:対象人数が少ない C:結果が一定しない D:臨床観察からの結果

ります。なお、WHOはカルシウムは骨折予防に重要と位置づけています。

また、骨吸収を止める薬であるビスホスホネートや女性ホルモンのエストロゲンの服用はエビデンスが十分あることが明らかになっています。

次に、「閉経期女性に対するカルシウム摂取の増加は骨密度維持に効果があるか?」というテーマで、全世界の21のくじ引き試験の論文のシステマティックレビューをしてみました。

それによると、使われているカルシウムのサプリメントの量は1日約1000mgで、20のくじ引き試験をもとにレベルIのエビデンスがあり、効果があるとわかりました。特にカルシウム摂取量700mg以下の女性でカルシウムサプリメントが有効でした。

そこから導かれる対策は、カルシウムサプリメントの含有量が1000mgであれば、骨密度維持に有効ということです。

もうひとつ、「高齢女性に対するカルシウムサプリメントは、骨折予防に効果があるか?」というテーマでも、15のくじ引き試験のシステマティックレビューを行いました。

そこからは、1日400mg以上のカルシウムサプリメントによって、10～20%骨折を予防する傾向が見られました。統計的には証明できませんでしたが、予防できそうだという結果です。

また、別の6つのくじ引き試験からは、1日にカルシウム1000mgとビタミンD20μgのサプリメントを併用すると、より多くの骨折を予防することが明らかになりました。

これらの結果から、カルシウムサプリメント1000mgによって10～20%の骨折の予防が可能になり、ビタミンDのサプリメント(20μg)を併用すると、より大きい効果が得られることがわかりました。また、その他の研究の結果から、食事からのカルシウム摂取が1日800mg以上であれば骨折予防に有効であることが示唆されています。

食事からのカルシウム摂取と高齢者の骨密度または骨折との関係を調べたエビデンスレベルの高い研究は日本ではほとんどありません。ですから、私たちのような予防医学の研究者が取り上げなくてはならないテーマであると考えます。

ただ、くじ引き試験は倫理的な手続きが複雑で、すぐには実施できません。そこで私たちのグループは現在、「栄養と骨

粗鬆症性骨折に関するコホート研究「栄養と骨密度低下に関するコホート研究」という2つのコホート研究を行っています。この成果は5年以内にご紹介できると思います。

なお、ビタミンDに関しての研究は先ほどの豊栄長浦地区の高齢者のデータがあります。日本の摂取目安量は1日5 μ gで、欧米の推奨値は10 μ gですが、この地区の高齢者は冬季で9.9 μ g摂っていました。これはビタミンDが多い鮭や青魚をよく食べることが関係していると思われます。なお、きのこにもビタミンDがありますが、摂る量が少ないので、影響がないことが明らかになりました。

高齢者より若い女性のほうが骨の健康が問題になっている

私たちは若年女性のカルシウム摂取と骨密度も調査しています。対象は20~24歳の看護系女子大学生106人です。150人の学生のうち7割が参加してくれたので、データとしてもよいものになりました。

平日の連続3日間の全食事を提供してもらった陰膳法で、食事中のカルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、タンパク質と血液中のビタミンD、腰椎と大腿骨頸部の骨密度などを調べました。

カルシウムの摂取量は非常に少なく、400mgも摂っていません(図8)。タンパク質も少なめです。この9回の食事のうち、3分の1の対象者は1度以上欠食しており、6割以上が牛乳・乳製品を全く摂っていませんでした(図9)。カルシウムの摂取量が少ないのは牛乳を飲まないのと同様だと考えられます。

また、カルシウム摂取量と骨密度の関連性は、腰椎でははっきりしなかったの

ですが(図10)、大腿骨頸部では相関が明らかになりました。カルシウム摂取の少ない若年女性は大腿骨頸部骨密度が小さかったのです(図11)。豊栄長浦地区の高齢者と比べると、若い女性のほうが骨の健康問題が大きいといえそうです。

最近、個々人の遺伝子の違いと病気の発症の関連が研究されるようになっていきます。ヒトの遺伝子は99.9%は同じ配列ですが、残りの0.1%の違いで、病気の発症に差が出ると考えられているのです。

現在、この女子大学生を対象に、遺伝子の差による骨密度の差があるかどうかを調べています。相関がわかれば、個人の遺伝子の差によってカルシウムの摂取量を変えようといった、オーダーメイド予防につながるのではないかと期待しています。骨粗鬆症の予防には、エビデンスのレベ



ルの高い研究が不可欠です。日本でも、くじ引き試験をいずれは行いたいと考えています。ライフワークとして、カルシウムと骨の問題を解決しようと強い決意で臨んでいます。

図8 若年女性のカルシウムなどの摂取量

	平均値	範囲	目安量
カルシウム(mg/日)	380	66~990	700
リン(mg/日)	649	249~1209	900
カルシウム/リン比	0.431	0.19~0.96	-
食塩(g/日)	6.3	2.1~14.9	-
カリウム(mg/日)	1108	281~2393	1600
タンパク質(g/日)	41.7	20.2~76.9	50*

*推奨量 (Ueno K, et al. Tohoku J Exp Med 2005)

図9 欠食、牛乳・乳製品摂取の頻度

(回数)	0	1	2	3	4	5	6
欠食	70 (66.0%)	16 (15.1%)	10 (9.4%)	8 (7.6%)	0 (0%)	2 (1.9%)	0 (0%)
牛乳	66 (62.3%)	21 (19.8%)	8 (7.6%)	7 (6.6%)	4 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
乳製品	23 (21.7%)	22 (20.8%)	18 (17.0%)	20 (18.9%)	12 (11.3%)	6 (5.7%)	5 (4.7%)

(Ueno K, et al. Tohoku J Exp Med 2005)

図10 若年女性のカルシウム摂取量と腰椎骨密度の関連性ははっきりしない

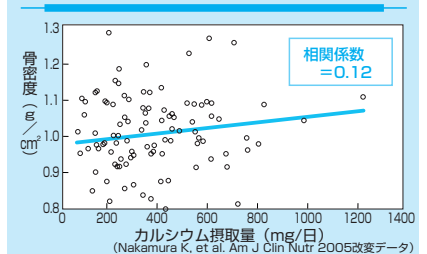
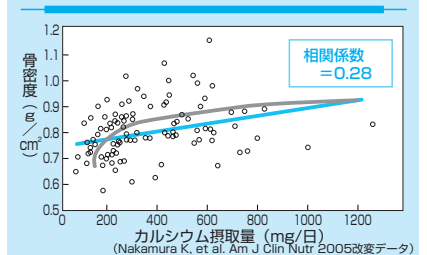


図11 カルシウム摂取の少ない若年女性は大腿骨頸部骨密度が小さい



質疑応答

Q 若い女性のカルシウム摂取量が少ないそうですが、今の若い方が50~60代になったときの骨粗鬆症のなり方はどのように予想されますか。

A 簡単にいうとそれは「予想できません」というのが答えです。ですが、若いときにカルシウムをたくさん摂って貯金しておくことが重要だといわれています。それがもともと低いのであれば、非常に早く骨折の危険領域に入るのは間違いないと思います。

Q カルシウム摂取量が少なくても骨密度は低いのですか。

A その通りです。関係性が出ないという報告もありますが、これは測定方法が悪いためにカルシウムを評価できていない研究が多いことが原因と思われます。今回、若年女性の大腿骨頸部の調査で、カルシウム摂取量が少ない人は骨密度が低いという関係性を非常に客観的に示すことができました。

Q 骨密度には運動の影響もあるのでしょうか。

A そうですね。小中学生時代の運動が影響するというのは間違いのないことです。高齢者ですと、若い人のように運動する人・しない人がはっきりしません。むしろ寝たきりであるか、外出をするかなど、ADLが関連しています。高齢者に関してはまだはっきりしたデータがありませんので、5年後の中間発表と一緒にしようと考えています。