

骨粗鬆症性骨折予防を目指したカルシウム およびビタミンDの栄養状態に関するコホート研究 ーベースライン調査ー

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

助 教 授 中 村 和 利

要 約

本研究の目的は、高齢女性を対象としてカルシウムおよびビタミンDの栄養状態を中心に骨粗鬆症性骨折の栄養学的リスク要因をコホート研究のデザインを用いて明らかにすることである。

対象者は新潟県村松町在住の地域で自立した70歳以上の高齢女性775名である。2003年の5月から7月にベースライン調査として骨量測定、身体機能検査、血液検査および食事調査を行った。前腕骨の骨塩量および骨密度をDXA法を用いて測定した。身体機能に関しては握力と重心動揺を測定した。血中の骨代謝関連ホルモンとして25-hydroxyvitamin D、1,25-dihydroxyvitamin D、副甲状腺ホルモンを測定した。

平均年齢は 74.6 (SD 4.4) 歳、カルシウム摂取量の平均値は577 (SD 251) mg/日、血中25-hydroxyvitamin D濃度の平均値は23.6 (SD 9.1) ng/mlであった。カルシウム摂取量と骨密度の相関($r=0.085$)は有意であったが、血中25-hydroxyvitamin D濃度と骨量に有意な関連はみられなかった。

本コホート研究のベースライン調査を完了した。今後5年間の追跡を行い転倒骨折の発生を調査し、本研究を完了する予定である。

キーワード：カルシウム、骨折、骨密度、高齢女性、ビタミンD

緒 言

骨粗鬆症性骨折が近年急増している。寝たきり予防の観点から本疾患の予防は急務である。骨粗鬆症の研究は骨量を指標に行われることが多いが、骨粗鬆症性骨折のリスク要因を適切に評価するためには骨折の発生を指標にした疫学研究が必要である。しかしながら、骨粗鬆症性骨折の疫学研究は少なく、そのリスク要因は十分明らかにされていない。

適切なカルシウム摂取が正常の骨代謝の維持に重要であることは、国内外の多くの研究により明らかにされている。最近、著者らも地域の高齢女性の低カルシウム摂取が骨代謝、特に骨吸収亢進と関連していることを報告した¹⁾。しかしながら本邦におけるカルシウムの栄養状態と骨粗鬆症性骨折の発生に関する疫学研究は非常に少ない。日本人高齢者のカルシウム摂取状況とその転倒骨折に与える影響についての疫学研究は過去に症例-対象研究が一編存在するのみである²⁾。コホート研究はまだ

行われていない。

また近年、日本人高齢者のビタミンDの低栄養状態が問題であることも報告した³⁾。ビタミンD低下症が副甲状腺機能亢進症など骨代謝に悪影響を与える結果⁴⁾、骨粗鬆症の増加を引き起こしている可能性が示唆される。

以上より著者はコホート研究のデザインを用いて高齢者のカルシウムおよびビタミンDの低栄養状態の転倒骨折に対するインパクトを明らかにしたいと考えている。本研究の目的は、地域で自立した高齢女性を対象に骨粗鬆症性骨折の栄養学的リスク要因を明らかにすることである。本稿では、コホート研究のベースライン調査の結果を報告する。

方 法

2003年の5月から7月の13日間に本コホート研究のベースライン調査を行った。新潟県村松町在住の70歳以上の高齢女性を対象に骨量検査、身体機能検査、血液検査および食事調査を行った。対象者2,513人の世帯に調査の案内を郵送した結果、775名が調査に参加した。インフォームドコンセントは書面でとった。

骨量の評価のため、非利き手の前腕骨遠位部（橈骨および尺骨）の骨塩量（BMC）および骨密度（BMD）をDXA法によりDTX-200 Osteometer（東洋メディック）を用いて測定した。測定部位に変形および骨折の既往がある場合は統計解析から除外した。

身体機能に関して筋力と平衡機能を評価した。全身筋力の指標として握力を測定した。左右の握力を2回測定し、その平均をとった。平衡機能は、開眼にて30秒間直立時の重心動揺をGS-10 gravicorder（Anima）により評価した。その際、重心動揺の単位時間軌跡長を指標とした。

血中の骨代謝関連ホルモンを測定するため血液を採取した。血清中のカルシウム代謝関連ホルモンとして25-hydroxyvitamin D（25-OH-D, EBPA法）濃度、1,25-dihydroxyvitamin D（1,25-(OH)₂D, RIA法）濃度、副甲状腺ホルモン（intact PTH, IRMA法）濃度、オステオカルシン（IRMA法）濃度を測定した。また、血中総タンパク濃度およびアルブミン濃度も測定した。

カルシウム摂取量の評価には高齢者半定量的食物摂取頻度調査法⁵⁾を用い、訓練された栄養士の面接により行った。食事からのカルシウム摂取量にカルシウムサプリメント中のカルシウム量を加え、総カルシウム摂取量とした。その他、基本属性、既往歴、ライフスタイルの情報は聞き取りにより行った。

連続変数の代表値として、平均値と標準偏差（SD）を用いた。2つの連続変数の関連性を分析するため、ピアソンの相関係数を算出した。BMCおよびBMDに対する独立の予測要因の解析をするため、重回帰分析のステップワイズ法を用いた。2つの連続変数の平均値の差の検定にはt検定を、3つの連続変数の平均値の差の検定には分散分析を用いた。有意水準0.05以下を有意差ありの基準とした。統計解析はPC-SAS（Ver. 8.02）統計パッケージを用いた。

結 果

対象者775名の年齢、身体特性、カルシウム摂取量および血液検査結果を表1に示した。対象者のBMCおよびBMDの分布をそれぞれ図1および図2に、1日あたりのカルシウム摂取量の分布を図3に、血中25-OH-D濃度の分布を図4に、血液中のアルブミン濃度の分布を図5に示した。

表1 対象者の年齢、身体特性および血液検査結果

	例数	平均値	標準偏差
年齢 (歳)	775	74.6	4.4
身長 (cm)	775	145.9	5.7
体重 (kg)	775	49.2	7.9
Body mass index (kg/m ²)	775	23.1	3.4
骨塩量 BMC (g)	763	2.10	0.44
骨密度 BMD (g/cm ²)	763	0.298	0.063
握力 (kg)	765	20.0	4.3
重心動揺単位時間軌跡長 (cm/秒)	770	2.09	0.91
カルシウム摂取量 (mg/日)	773	577	251
血中 25-hydroxyvitamin D 濃度 (ng/ml)	774	23.6	9.1
血中 1,25-hydroxyvitamin D 濃度 (pg/ml)	775	59.2	19.2
血中 intact PTH 濃度 (pg/ml)	773	34.2	16.3
血中オステオカルシン濃度 (ng/ml)	775	9.1	3.4
血中総タンパク濃度 (g/dl)	775	7.2	0.4
血中アルブミン濃度 (g/dl)	775	4.2	0.2

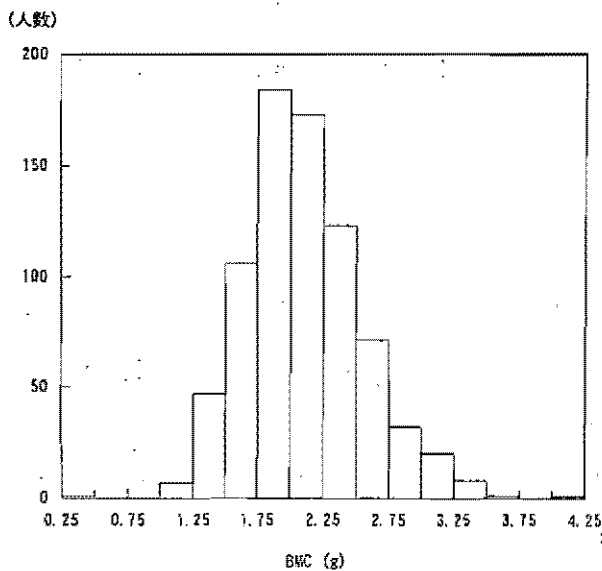


図1 対象者の骨塩量 (BMC) の分布

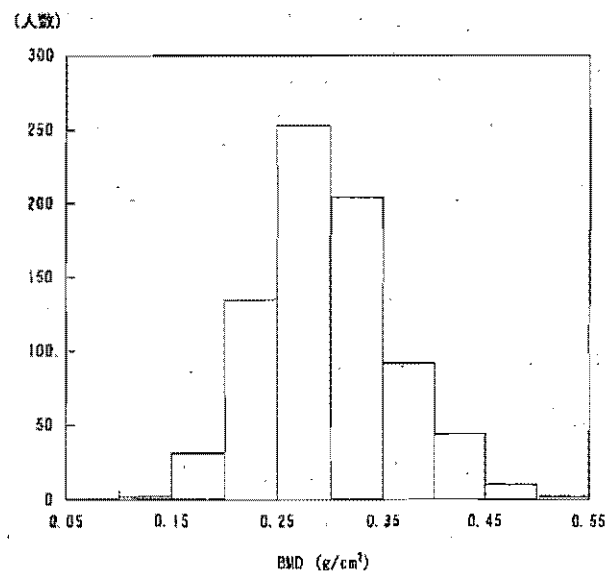


図2 対象者の骨密度 (BMD) の分布

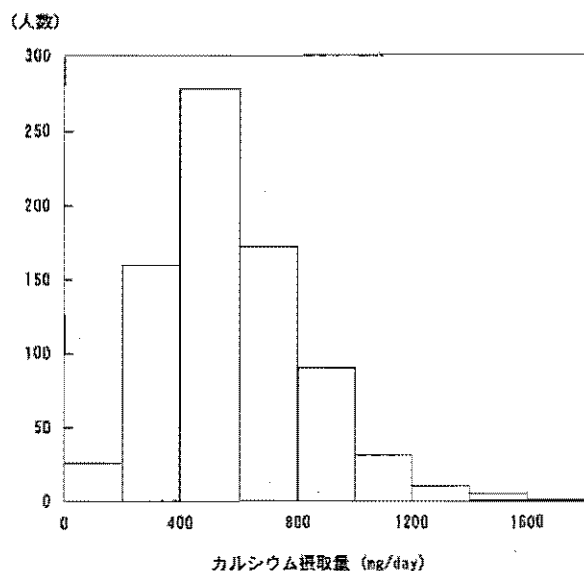


図3 対象者のカルシウム摂取量の分布

過去1年間に転倒の既往のある者は154人(19.9%)、過去に転倒骨折の既往のある者は98人(12.7%)であった。何らかの骨粗鬆症治療薬を服用している者は144名(18.6%)であった。

毎日飲酒する者は20人(2.6%)、時々飲酒する者は66人(8.5%)、飲酒しない者は687人(88.9%)であった。毎日喫煙する者は15人(1.9%)、過去に喫煙経験のある者は8人(1.0%)、非喫煙者は750人(97.0%)であった。

家事を「自分だけで行う」と答えた者は485人(62.7%)、「家族と分担して行う」と答えた者は201人(26.0%)、「自分で行わない」と答えた者は87人(11.3%)であった。運動の習慣

について、散歩等の軽度の運動を行っている者は267人(34.5%)、畑仕事などの中等度の運動を行っている者は363人(46.9%)であった。

骨粗鬆症の治療を行っていない対象者(n=631)において、BMCおよびBMDとカルシウム摂取量を含む予測因子の相関係数を表2に示した。BMCおよびBMDとも年齢、身長、体重、BMI、握力、血中1,25-(OH)₂D濃度、血中オステオカルシン濃度、血中アルブミン濃度と有意な相関がみられた。相関係数でみると、体重とBMCおよびBMDの相関が最も高かった。体重とBMDの相関を図6に示す。カルシウム摂取量はBMDと有意に相関していた(図7)。

家事の程度別のBMDの平均値について、「自分だけで行う」と答えた者は0.303(SD 0.065) g/cm²、

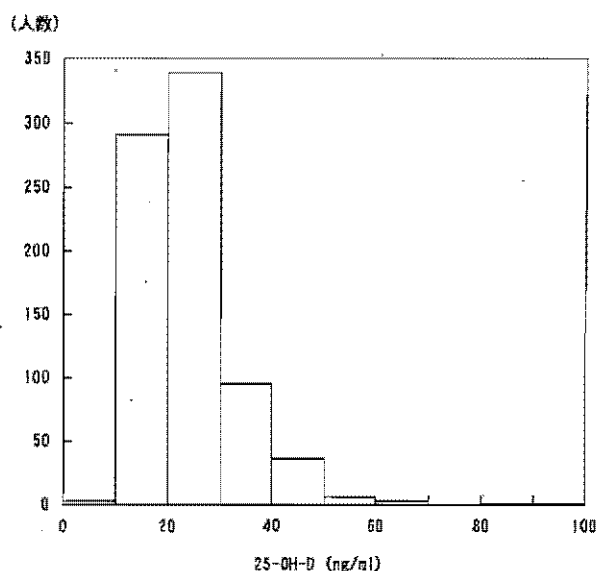


図4 対象者の血中25-hydroxyvitamin D (25-OH-D)濃度の分布

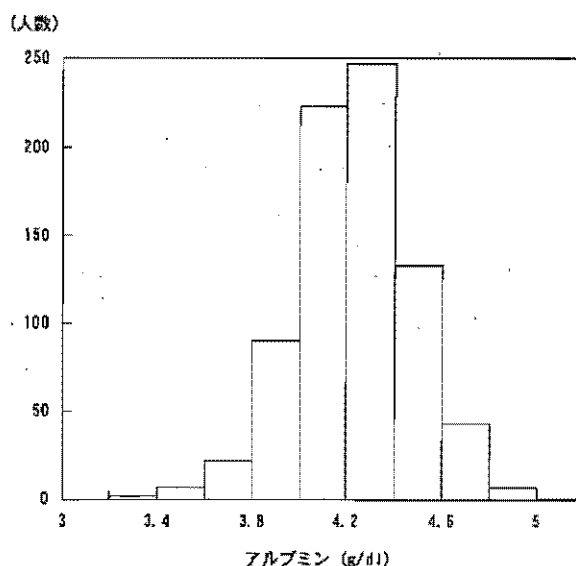


図5 対象者の血中アルブミン濃度の分布

表2 骨粗鬆症の治療を行っていない対象者 (n=631) における骨量と予測因子の相関

	骨塩量 BMC	骨密度 BMD
年齢	-0.170 ^{***}	-0.159 ^{***}
身長	0.274 ^{***}	0.226 ^{***}
体重	0.543 ^{***}	0.500 ^{***}
BMI	0.454 ^{***}	0.431 ^{***}
握力	0.315 ^{***}	0.273 ^{***}
カルシウム摂取量	0.074	0.085 [*]
血中 25-hydroxyvitamin D 濃度	0.032	0.039
血中 1,25-dihydroxyvitamin D 濃度	-0.146 ^{***}	-0.172 ^{***}
血中 intact PTH 濃度	-0.026	-0.026
血中オステオカルシン濃度	-0.286 ^{***}	-0.321 ^{***}
血中総タンパク濃度	0.037	0.070
血中アルブミン濃度	0.116 ^{**}	0.121 ^{**}

^{*}p<0.05, ^{**}p<0.01, ^{***}p<0.001

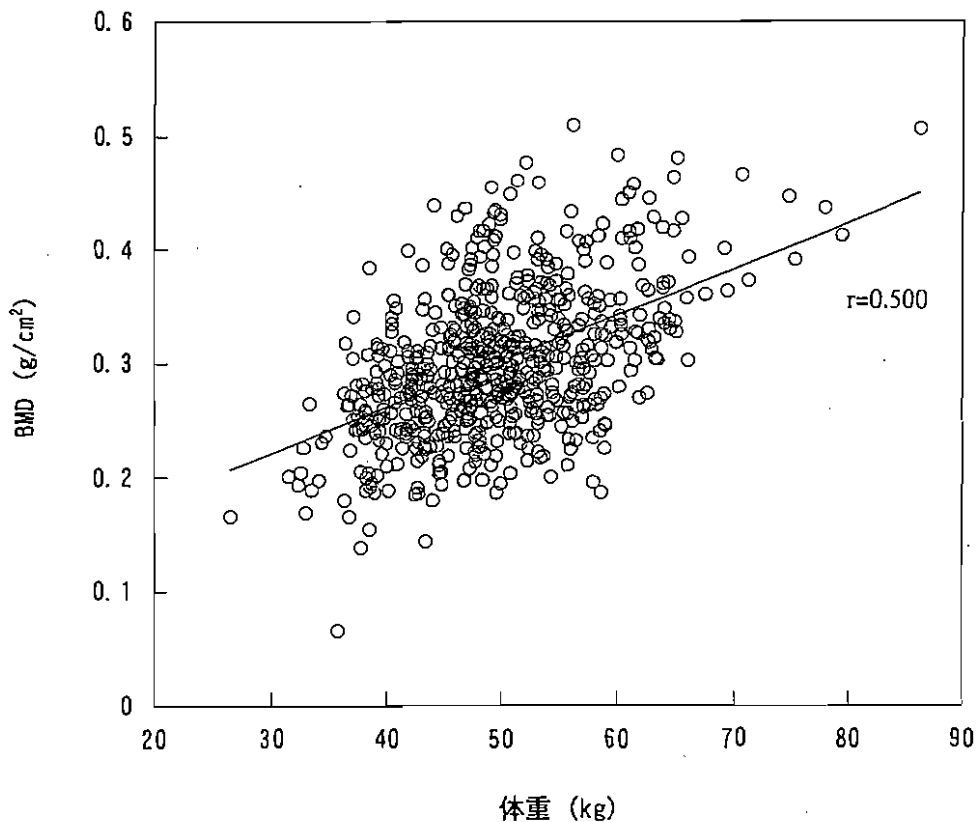


図6 骨粗鬆症の治療を行っていない対象者における体重と骨密度 (BMD) の散布図

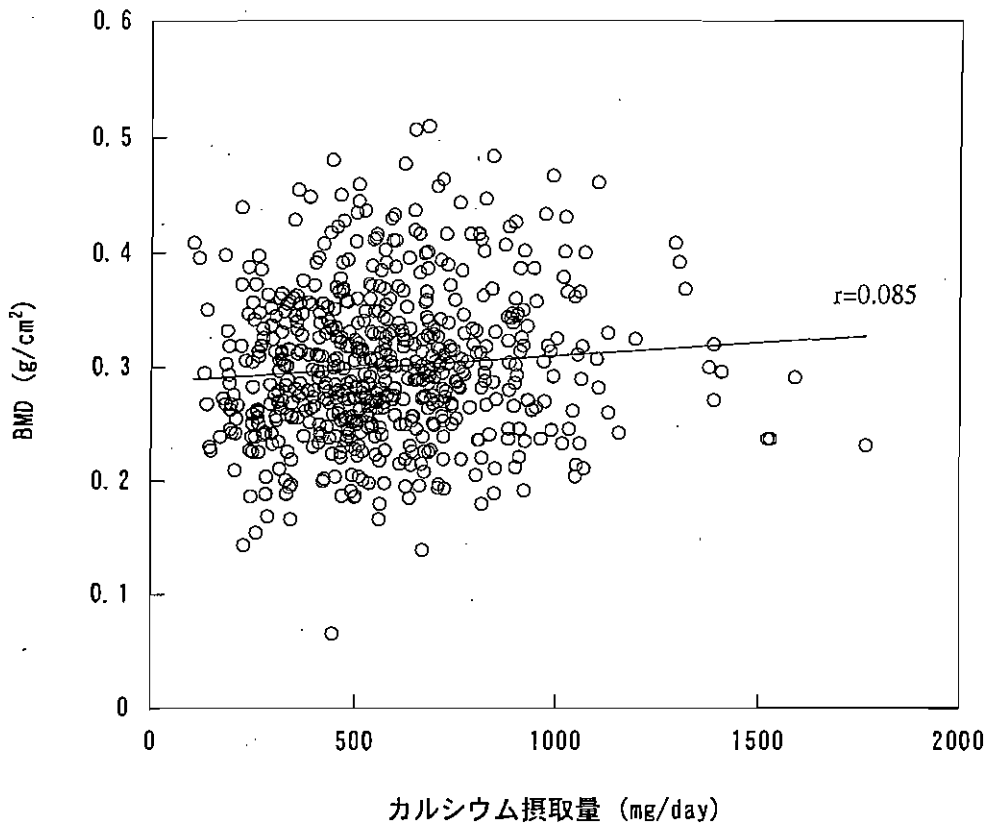


図7 骨粗鬆症の治療を行っていない対象者におけるカルシウム摂取量と骨密度 (BMD) の散布図

「家族と分担して行う」と答えた者は 0.304 (SD 0.063) g/cm^2 、「自分で行わない」と答えた者は 0.279 (SD 0.061) g/cm^2 であり、家事を自分で行わない者のBMDは他の2群に比較し有意に低かった ($p=0.0140$)。しかしながら、家事の程度とBMCには有意な関連は見られなかった ($p=0.0879$)。運動の習慣について、軽度の運動を行っている者のBMCおよびBMDの平均値はそれぞれ 2.08 (SD 0.44) g 、 0.297 (SD 0.065) g/cm^2 、軽度の運動を行っていない者のBMCおよびBMDの平均値はそれぞれ 2.13 (SD 0.45) g 、 0.302 (SD 0.064) g/cm^2 であり、有意な差はみられなかった。中等度の運動を行っている者のBMCの平均値は 2.16 (SD 0.45) g 、行っていない者の平均値は 2.07 (SD 0.44) g で有意な差がみられた ($p=0.0065$)。中等度の運動を行っている者のBMDの平均値は 0.305 (SD 0.065) g/cm^2 、行っていない者の平均値は 0.296 (SD 0.065) g/cm^2 で有意な差はみられなかった ($p=0.0789$)。

BMCおよびBMDを結果変数、リスク要因を予測変数として重回帰分析のステップワイズ法を行った (表3)。BMCについては、体重、握力、中等度の運動、血中 $1,25-(OH)_2D$ 濃度、年齢が有意な予測変数として、BMDについては、体重、握力、血中 $1,25-(OH)_2D$ 濃度、中等度の運動、年齢、血中アルブミンが有意な予測変数として選択された。

骨粗鬆症のリスク要因の一つである副甲状腺機能亢進症とカルシウムおよびビタミンDの栄養状態の関連をみるため、カルシウム摂取量および血中 $25-OH-D$ 濃度と血中intact PTH濃度の散布図を示した (図8、9)。カルシウム摂取量と血中intact PTH濃度の関連は弱い有意であった ($r=0.074$, $p=0.0411$)。血中 $25-OH-D$ 濃度と血中intact PTH濃度の相関係数は $r=-0.102$ ($p=0.0045$) であった。

表3 骨塩量 (BMC) および骨密度 (BMD) を結果変数とした
重回帰分析 (ステップワイズ法) の結果 (n=631)

結果変数	予測変数	偏回帰係数	標準誤差	決定係数(R ²)	p 値
BMC(g)	体重(kg)	0.0286	0.0019	0.300	<0.0001
	握力(kg)	0.0167	0.0035	0.034	<0.0001
	中等度の運動	0.117	0.029	0.018	<0.0001
	血中 1,25-(OH) ₂ -D*	-0.00270	0.00074	0.014	0.0003
	年齢	-0.00709	0.00335	0.005	0.0344
BMD(g/cm ²)	体重(kg)	0.00372	0.00029	0.257	<0.0001
	握力(kg)	0.00184	0.00052	0.023	0.0005
	血中 1,25-(OH) ₂ -D*	-0.000514	0.00011	0.021	<0.0001
	中等度の運動	0.0123	0.0044	0.009	0.0049
	年齢	-0.00112	0.00050	0.006	0.0252
	血中アルブミン	0.0184	0.0091	0.005	0.0444

*1,25-(OH)₂-D: 1,25-dihydroxyvitamin D

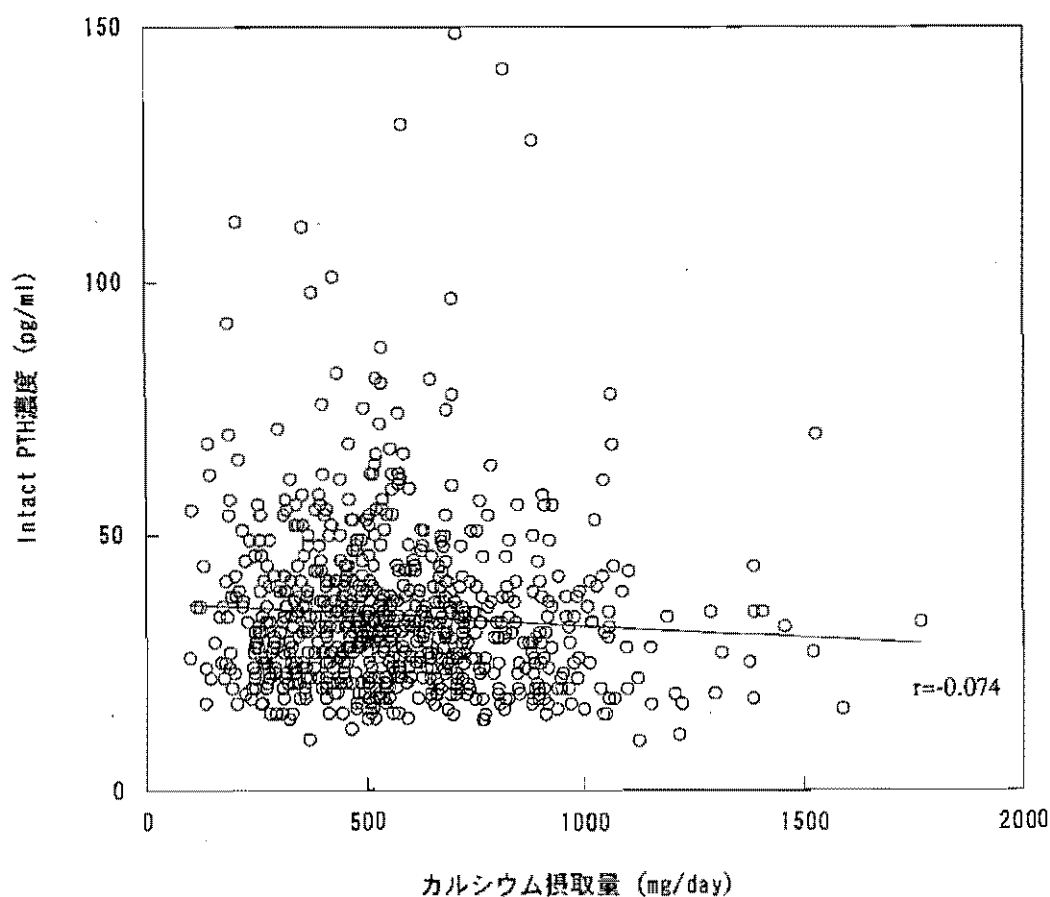


図8 骨粗鬆症の治療を行っていない対象者におけるカルシウム摂取量と血中Intact PTH濃度の散布図

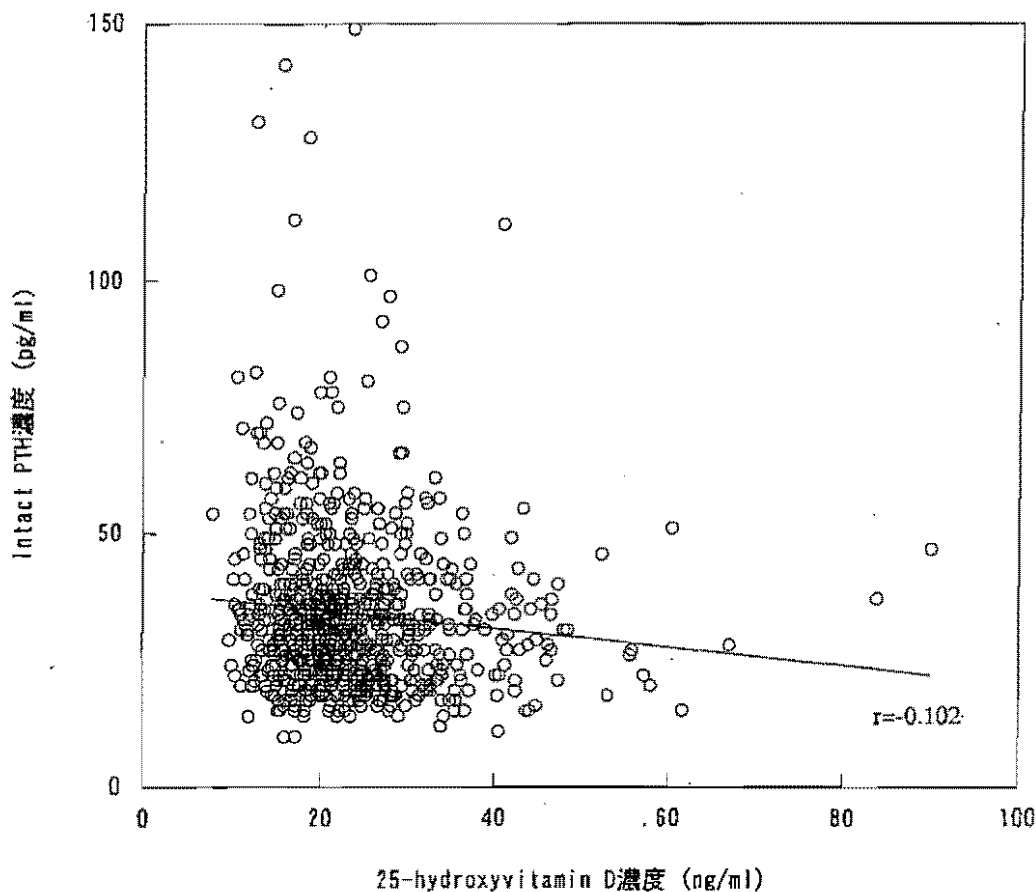


図9 骨粗鬆症の治療を行っていない対象者における血中25-hydroxyvitamin D濃度と血中Intact PTH濃度の散布図

考 察

本研究の対象者について考察する。対象者のBMIの平均値は23.1と国民栄養調査の数値23.2⁶⁾と比較してほぼ同じである。本研究対象者は栄養、特にエネルギー摂取の点からみて標準的な集団であることが確認された。

カルシウム摂取量の平均値は577mg/日であった。この数値は日本人のカルシウムの推奨栄養所要量(RDA)の600mg/日⁷⁾に達していない。しかしながら、平成13年国民栄養調査結果における高齢女性(70歳以上)のカルシウム摂取量の平均値533mg/日と比較した場合若干高い。これは、今回の対象者が全員自立した健康な高齢者であったためと推測される。

対象者の血中25-OH-D濃度の平均値は23.5ng/mlであった。著者らが以前に調査した地域の高齢者の血中25-OH-D濃度は24.0~31.5 ng/mlであり^{8,10)}、それらに比較し今回の数値はやや低い。今回の対象者は70歳以上とより高齢であり、加齢の影響が考えられる。

骨量検査に関して、高齢女性のBMCおよびBMDを説明する最も重要な要因は体格、特に体重であった。これは過去の研究結果²⁾と矛盾しないものである。カルシウム摂取量とBMDに若干の関連性が示唆されたが、関連の強さは小さかった。この所見に対する説明は以下の2つが考えられる。1) この集団におけるカルシウム摂取量の骨密度に対する寄与は真に小さい。2) 骨密度が低いと思われる

高齢者は特にカルシウムを摂取する傾向にあるため、見かけ上カルシウム摂取量と骨密度の関連が小さく観察される。これら2つの仮説のどちらが正しいかは一時点での調査では証明できず、横断調査の限界によるものである。追跡調査に結論は委ねられるべきである。

カルシウム摂取量および血中25-OH-D濃度は血中intact PTH濃度と負の関連がみられた。同様の所見は骨粗鬆症のハイリスクグループである老人施設入居者にもみられた³⁾。したがって、この所見は、今回の集団におけるカルシウムおよびビタミンDの栄養状態が必ずしも十分でない可能性が示唆された。

本コホート研究におけるベースライン調査を完了した。この基礎データを基に、対象集団における今後5年間の転倒および転倒骨折発生を追跡し、身体機能および他のリスク要因との関連を明らかにする予定である。転倒骨折の発生を少なく見積もって2%/年と仮定すると、5年間に転倒骨折の発生数は78人と予測される。本コホート研究の追跡調査は2008年12月に完了する予定である。

参考文献

- 1) 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*. (in press)
- 2) Suzuki T, Yoshida H, Hashimoto T, Yoshimura N, Fujiwara S, Fukunaga M, Nakamura T, Yoh K, Inoue T, Hosoi T, Orimo H. Case-control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by a Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) questionnaire. *Bone* 1997; 21: 461-7.
- 3) Nashimoto M, Nakamura K, Matsuyama S, Hatakeyama M, Yamamoto M. Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism in physically inactive elderly Japanese living in nursing homes: relationship with age, sunlight exposure, and activities of daily living. *Aging Clin Exp Res* 2002;14:5-12.
- 4) Chapuy M.C., Schott A.M., Garnero P., Hans D., Delmas P.D., Meunier P.J. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-1133.
- 5) 吉田繁子, 本永恵子, 奥井幸子, 渡辺文子, 香川幸次郎, 奥山真由美, 北園明江, 小柏道子. 高齢者のための半定量食物摂取頻度調査法の試作. *近畿福祉大学紀要*2002; 3: 29-41.
- 6) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室. 国民栄養の現状 平成13年国民栄養調査結果. 厚生労働省(東京), 2003.
- 7) 健康・栄養情報研究会. 第6次改訂日本人の栄養所要量 食事摂取基準. 第一出版(東京), 1999: 129-190.
- 8) Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, Muto K, Yamamoto M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in active women of middle and advanced age in a rural community in Japan. *Nutrition* 1999; 15: 870-

873.

- 9) Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, Yamamoto M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri- and postmenopausal Japanese women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1161-1165.
- 10) Nakamura K, Nashimoto M, Endoh K, Yamamoto M. Vitamin D nutritional status of women living on a solitary island in Japan: a population-based study. *Environ Health Prev Med* 2000; 5: 49-52.