

骨粗鬆症の発症に対するカルシウム摂取量と遺伝体質に関する疫学的研究

成人病診療研究所 所 長 白 木 正 孝 白 木 由美子
青 木 長 寿 佐々木 紀代子
長野県栄養士会 横 田 陽 子 宮 沢 佳 代
金 木 歌 子 神 津 博 子

I 緒 言

カルシウムが骨代謝に深い関わりをもつことはすでによく知られたところである。特に、食事よりのカルシウム摂取は将来の骨粗鬆症発生予防のため十分な摂取を心がける必要があるといわれる。しかしながら、わが国においてはいまだにカルシウム摂取量平均値は一日約550mg程度(1)にとどまっております。この値が厚生省推奨値を超えたことは歴史上、一度もない。このような現状に鑑み、カルシウム摂取不足がどのような臨床的効果をもつかを検討することは意義あることである。しかしながら、カルシウム摂取量とその臨床的意義を臨床の現場で調査することは必ずしもたやすいことではない。その問題点を列挙すると以下のごとくなる。

- 1) カルシウム摂取がある個人の骨、カルシウム代謝にどのような影響をあたえるかは、ある時点でのカルシウム摂取量の多寡による急性効果と長年のカルシウム摂取習慣による長期効果があると考えられること。
- 2) 近年の経済的発展にともないカルシウム摂取量は増加している。即ちカルシウム摂取量には歴史的要因が影響していると推察される。したがって、現在のカルシウム摂取量調査のみでは急性効果は判明しても、長期効果は把握できない。
- 3) 現在のカルシウム摂取量にしても、個人のカルシウム要求量は年齢と対象の体質(遺伝素因)により大きく異なることが予想され、対象間の単純な比較は不可能であること。
- 4) カルシウム摂取量は個人の意識の問題によっても左右され、例えばカルシウム摂取量が多いといっても、それは骨粗鬆症を治療しようとして努力して増やしている場合ともともとの食生活習慣から多い場合とがあり、これらを区別することは、現在の測定のみでは不可能であること。

以上のような問題点をすこしでも解決するために、従来とられてきた方法は可能なかぎり多数例を収集すること、バイアスのかかっていない、例えば健診例などで、抜き打ち的に調査すること、または長期にわたる主要食品摂取頻度調査を行うこと、などが行われてきた。しかしながら、ここで全く考慮されていなかったことはカルシウム摂取の歴史的変遷の影響と個人の体質の影響である。

わが国において国民栄養調査がなされるようになったのは第二次大戦終了後からであり、現在70歳

代後半から80歳代の人々はそれ以前にカルシウムが最も必要な幼少期を過ごしている。すなわち、これらの人々の骨量頂値に対し当時の平均的カルシウム摂取がどのような影響を与えたかは全く推論さえできない。おそらく習慣的に低カルシウム食をとっている人々は高カルシウム食をとっている人々に比べ骨粗鬆症罹患率が高いことはMatkovicら(2)の業績からも理解できるものの、彼等の成績では、異なった地域に居住する異なった生活習慣をもった、しかも異なった人種間の比較試験であるという限界がある。即ち、彼等の研究は一般的にはカルシウム摂取の重要性を指摘した代表的業績とみなされているが、実はその比較において大きなバイアスを包含している。

このような問題を解決するためには、人種、生活習慣を極力一致させた集団で、カルシウムの生涯における摂取習慣を調査し、その習慣が現在の骨の状態にどのように影響したかを調査しなければならない。もしもそのような調査が可能であるとした場合、容易に推定しうることは、現在の70歳代後半以後の集団においては、第一に幼年期に十分なカルシウム量を取りえなかったであろうということである。Heaneyら(3)によれば、カルシウムバランスが0を与える値は小児で310mg/dayであり、一方成人では732mg/dayであるといわれる。このような値を達成できなかったであろう高齢者の現在の骨密度がどのような状態になっているかは、将来のカルシウム摂取の指標を得るために貴重なデータとなることが予想される。

骨粗鬆症の発生原因としてカルシウム不足が中心的役割をはたしていることはすでにいくつもの報告があり、疑問の余地がないと考えられている。しかしながら、カルシウム不足がすべての骨粗鬆症に存在しているわけではなく、また逆にカルシウム不足が存在したからといって全ての人々に骨粗鬆症が発生するわけでもないことも経験的に知られていた。ある人においてはカルシウム不足が骨粗鬆症の原因となり、また別の人では原因とならないという現象の少なくとも一部は従来、ある個人の腸よりのカルシウム吸収能力の差によって説明されてきた。我々は以前に閉経後女性においてカルシウムバランス研究を行い、個人のカルシウム要求量が300~800mg/dayの範囲にばらつくことを報告した(4)。このような事実は前述のようなカルシウム吸収能の個人差によって説明可能であるのかもしれない。近年、各種老年期疾患の発症要因の一つとして、特定の遺伝子の遺伝子多型が注目されている。例えば骨粗鬆症の領域ではビタミンD受容体遺伝子(5)に始まり、女性ホルモン受容体遺伝子(6)、Apolipoprotein E phenotype(7)などいくつかの遺伝子多型と骨密度が相関することが知られるようになってきている。このような遺伝子多型がどのような機序で骨密度の大小と相関するのかについてはいまだに不明であるが、個人の環境に対する感受性に対し遺伝子多型がなんらかの働きかけをすることにより骨粗鬆症の発症に関与しているのではないかと想像されている。

ビタミンD受容体遺伝子多型は1994年にMorrisonら(5)により骨密度や骨代謝マーカーとの強い相関が発表された。この相関があまりにもみごとであったため、この遺伝子多型は骨粗鬆症の重要な発症因子であると想像された。この遺伝子多型の機能としては、Dawsonら(8)はカルシウム不足に対する反応の差と多型との関連を推定している。またMatsuyamaら(9)はこの遺伝子多型がビタミンDの骨密度増加作用に影響を与えていると報告している。これらの事実はビタミンD受容体遺伝子多型が存在

する部位がイントロン領域にありながら、ビタミンD受容体機能になんらかの機能的な影響を与えている可能性を示唆しているものと考えられる。もしもこのことが事実であるのならば、ビタミンD受容体遺伝子多型を検討することによりあらかじめ骨粗鬆症の予防を必要する人とそうでない人を鑑別しうる可能性があることになる。

しかしながら、その後行われた追試によりビタミンD受容体遺伝子多型と骨密度とは必ずしもきれいな相関を示さないという否定的な見解が多くだされるに至った(10-12)。このような報告者による違いを説明する要因として、報告者間の対象の生活習慣の違いや人種的不均一の結果である可能性がある。わが国においては大略肯定的報告が多くみられる(13-15)。注目すべきことに、伊木らは酪農地域でこの遺伝子多型と骨密度との関連を検討し、従来の報告とは全く逆の結果を得たとの報告をした(16)。このことと、比較的低カルシウム摂取地域であるわが国で肯定的見解が多く得られ、カルシウムを比較的多くとる米国やヨーロッパでの報告が否定的なのは、本遺伝子多型とカルシウム摂取量との間に何らかの相互関係が存在している可能性を示唆しているものではないかと考えられる。

我々の検討はこのような観点から始められた。すなわち、比較的均一なライフスタイルを生涯にわたり継続している集団においてカルシウム摂取量を過去に遡って調査し、遺伝子多型別にカルシウム摂取状況が骨密度にどのような影響を与えるかを検討するというものである。このことにより、カルシウム摂取に関する歴史的変遷と個人差の問題が論ぜられる可能性がある。このような検討は従来全くみられないものであり、このような研究から、カルシウム摂取の骨に対する影響がより詳細に解明しうる可能性がある。また、もしもビタミンD受容体遺伝子多型とカルシウム摂取との間になんらかの関連が存在することが明らかになれば、今後の骨粗鬆症予防手段に画期的な転換を促す必要が生まれるかもしれない。

本研究は平成7年度より平成10年度の三年間にわたり成人病診療研究所において行われた。研究は四段階に区別されて行われた。まず、長野県という地域の特殊性に鑑み、本地域の住民の骨密度加齢変化が全国レベルのそれと大差ないか否かを検討し、さらにこの骨密度に食生活習慣がどの程度関与しているかを検討した。これらの検討を介して、長野県という集団が日本人の特性を大幅に逸脱しているものではないことを説明した。

第二に生涯カルシウム摂取習慣を主要食品摂取頻度法により調査した。この方法の再現性、調査員によるバイアスの調整を行い、得られた結果を国民栄養調査結果と比較することによりその信頼性を検証した。また得られたカルシウム摂取量がどのような要因により影響をうけるかまた現在のカルシウム摂取量が短期的には骨、カルシウム代謝に影響を及ぼすか否かを検証した。

第三に得られた生涯カルシウム摂取習慣が現在の骨粗鬆症や骨折の発生に寄与しているか否かを検証した。

第四に生涯カルシウム摂取量とビタミンD受容体遺伝子多型との関連を検討し、カルシウム摂取量により骨粗鬆症罹患率が高まる遺伝子型はどれであることを検討した。

最後にカルシウム摂取量と各種骨粗鬆症治療の有効性について小規模な試験を行った。

以下に各段階ごとの検討結果を述べる。

II 長野県在住の住民健診における前腕骨骨密度と食事習慣との関係

目 的：

今回の一連の検討は長野県で行われた。長野県は全国でも有数の長寿県(男性日本一位、女性日本四位)であり、地域的にも住環境や気候条件などが他県と異なった特徴をもつ。それゆえ、今回の検討がわが国における普遍性を持ちうるか否かはこの研究の意義を左右するものと考えられる。そこで長野県において行われた骨健診結果を全国のそれと比較することで、少なくとも骨密度に関しては特殊な集団ではないことをまず立証することとした。ついで、アンケートから得られた情報をもとに主として食生活上の因子、とくに牛乳摂取や主観的食事量の多寡と骨密度との関連を検討した。もしもこれらの検討結果が従来の報告とよく一致すれば少なくとも長野県の住民を使用した疫学的研究が全国レベルに普遍できるものと考えられ、またこれらの研究からより少数例を用いた詳細な検討への足掛かりを与えうるものと期待された。

方 法：

1995年より1996年において長野県成人病予防協会が主催した骨密度健診に参加した長野県在住の女性16,325名を対象として、対象の食事に関するアンケート調査を行った。問診の方法は食事量の評価基準として、主観的に、少食であるか否かを問い、また牛乳摂取により下痢を来たすか、または嫌いで飲んだことがないか否かを問う方法をとった。骨密度の測定はDXA法(Aloka DCS-600)による前腕骨遠位1/3部位の測定を行った。1996年の日本骨代謝学会基準(17)を用い、前腕骨密度で骨粗鬆症と非骨粗鬆症を区別した。

結果と考案：

16,352例の対象の年齢別骨密度分布と全国のデータベース(17)との比較を示したものが表I-1である。両者は例数の多い集団においてはほぼ同一の年齢変化を示した。このことより、今回の住民調査は全国的にみても特殊な集団において行われたものではないことが推定される。

図I-1は主観的にみて少食であると回答したもの(Yes)とそうでないもの(No)との骨密度の差異について図示したものである。図より明らかな如く、少食であると回答したものはそうでないものに比べほぼ全年代で骨密度は有意に低値を示した。図I-2は牛乳が嫌い、もしくは下痢するため飲用しないと回答したもの(Yes)と飲用していると回答したもの(No)との間の骨密度の差異を示したものである。この項目においても一部の年代をのぞき、YesはNoよりも骨密度が低値であった。

表I-2はそのほかにも聴取した骨粗鬆症危険因子が骨密度にどのような年代で危険因子として抽出

されたかをまとめて示している。表中の数字はt値を示し、この数値が大きいものほど危険因子をもつものと、もたないものとの間で骨密度の差が大きかったことを示す。食事因子は体格因子とともにほぼ全年代で骨密度が低値となる危険因子であることが示された。ちなみに運動は食事とともに骨を保つ上で重要な生活習慣であると考えられているが、運動の有無が骨密度に差を来しているのは閉経前の女性のみであった。また早期閉経が骨密度に差を生ずる年齢は40-50歳代のみであり、閉経後時間が経過するとその効果はうすめられるように見受けられた。

このように単独の危険因子は今回の検討対象でもほぼ予想どおり骨密度に影響を及ぼしていた。さらに今回、我々は互いに関連しあう危険因子同士の組み合わせがさらに骨密度に対して相加的効果をもつか否かを検討した。

図 I-3は少食でありかつ牛乳摂取をきらうと答えた集団における骨粗鬆症の発生頻度を年齢別に示したものである。いずれの年代においても少食かつ牛乳摂取習慣のない例は骨粗鬆症であるとされる確率が非骨粗鬆症であるとされる確率の約2倍であり、この確率の差は有意であった。これらの所見は従来の見解とほぼ一致するものである。ちなみに少食であること、または牛乳摂取習慣のないこと、それぞれ単独では骨粗鬆症である確率は有意に高値になることはなかった。図 I-1~2に示したように、少食や牛乳摂取習慣がないことはごくわずかな骨密度上の差を生むものの、これら危険因子の集積がなければ骨粗鬆症に罹患することはない、という可能性を示したものと考えられ興味深い。

今回の検討のもう一つの意義は、健診という比較的短時間に問診を行わなければならない状況で、簡単な問診を行っても低骨密度の危険因子を効率よく抽出しうるということを示している。またカルシウム摂取が骨密度に与える影響は我々のポピュレーションでも重要であるがその効果は単独では強力ではないことも示されたものと思われる。

表 I-1 長野県および全国データベースの前腕骨密度の年齢変化

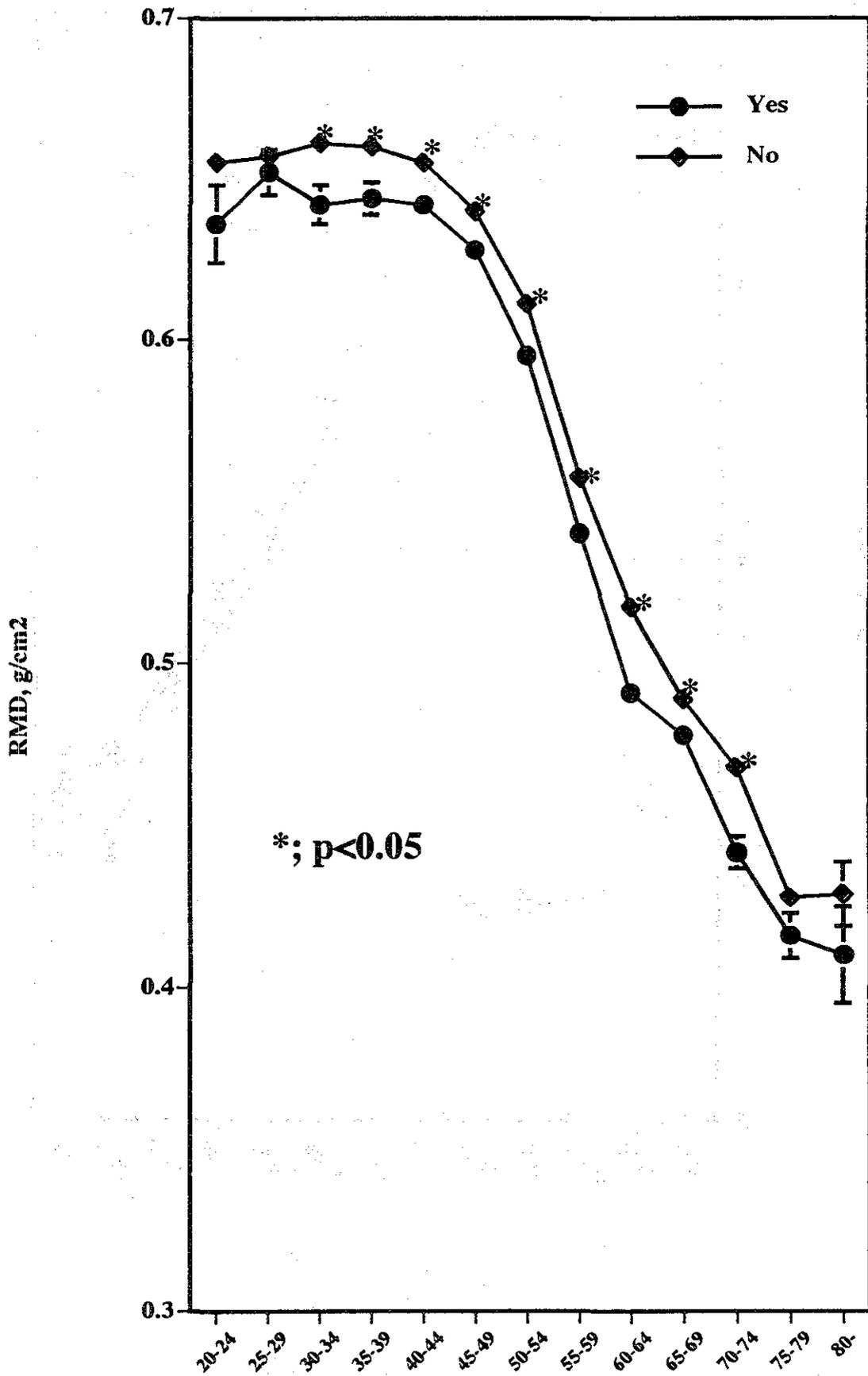
年代	N	長野県	N	全国
20-24	153	0.652 ± 0.044	105	0.659 ± 0.054
25-29	290	0.658 ± 0.051	90	0.656 ± 0.047
30-34	682	0.659 ± 0.050	137	0.654 ± 0.053
35-39	1294	0.659 ± 0.050	272	0.646 ± 0.055
40-44	1830	0.654 ± 0.051	429	0.639 ± 0.050
45-49	2240	0.638 ± 0.053	771	0.636 ± 0.055
50-54	2166	0.609 ± 0.067	1241	0.605 ± 0.066
55-59	2271	0.555 ± 0.073	1812	0.550 ± 0.077
60-64	2138	0.512 ± 0.074	2373	0.513 ± 0.076
65-69	1926	0.487 ± 0.073	2124	0.487 ± 0.076
70-74	907	0.461 ± 0.077	1114	0.461 ± 0.077
75-79	355	0.425 ± 0.069	417	0.430 ± 0.078
80-	100	0.422 ± 0.084	126	0.406 ± 0.077

表 I-2 各種危険因子が前腕骨骨密度に及ぼす年代別影響

危険因子	年代				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-
疾患 腎臓病 甲状腺 胃腸手術 骨、関節 婦人科手術		2.016		2.203	1.968
		2.674		2.028	
			3.139		2.026
		4.027	3.020	1.874	3.301
体格 低身長 低体重	3.221	4.550	5.845	5.846	2.377
	3.693	2.511	3.999	4.786	5.467
性機能 遅発初潮 早発閉経	2.098			4.577	
		2.706	6.734	2.221	
食事 少食 牛乳嫌い		3.105	2.941	6.507	4.588
	3.658		2.932	2.681	3.322
運動 なし 室内生活	2.155	3.002	2.555		
		2.091	3.403		

数字 : t-value

☒ I -1 Risk factor for radial bone density Small eater



☒ I-2 Risk factors for radial bone density Dislike of milk

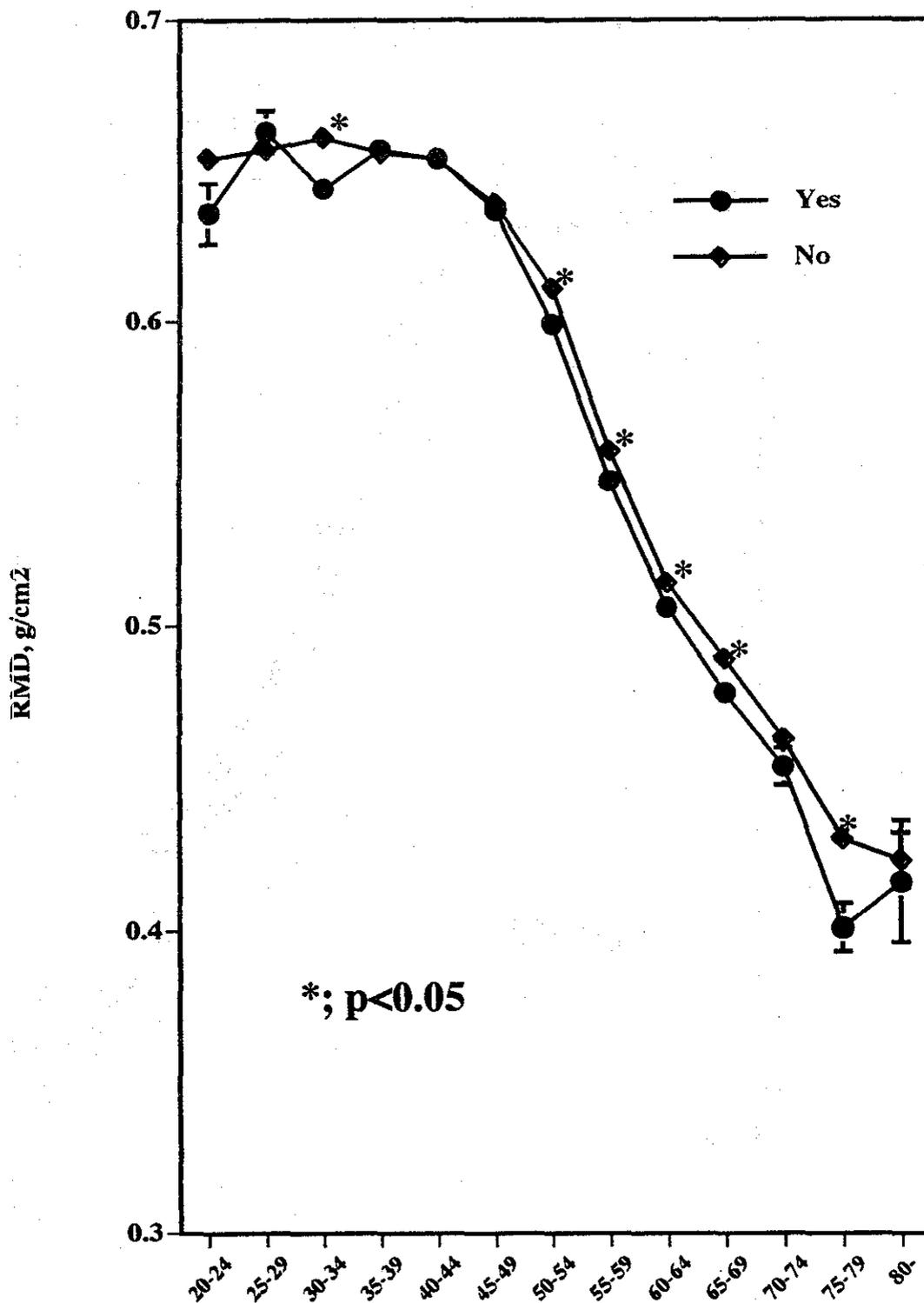
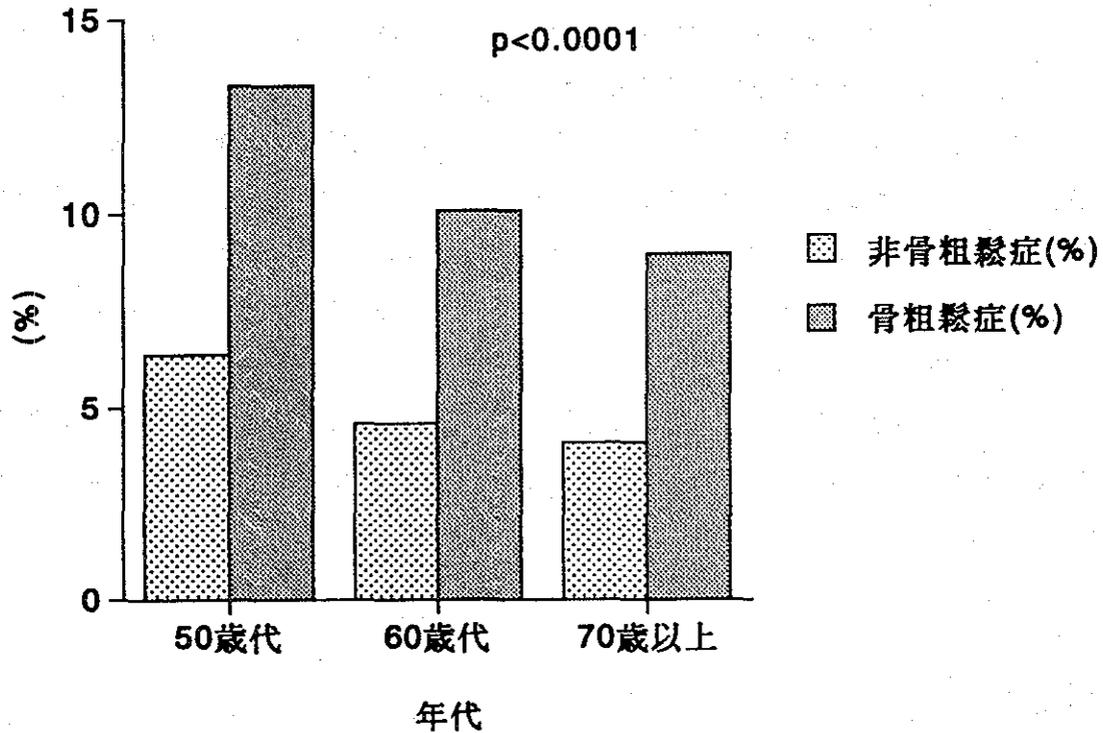


図 I-3 少食かつ乳糖不耐症をもつものの骨粗鬆症出現頻度(全症例に対する割合)



II 生涯カルシウム摂取習慣推定の試み

目 的：

骨粗鬆症の発生や現在の骨密度の多寡にカルシウム摂取が限定的な意義を有することに疑問の余地はない。しかしながら、その効果は極めて強い、といったレベルではなく、他のなんらかの要因と共存した際に意義をもつものと推定された。この観察事実は従来のカルシウムドグマの意味を減弱するものである。しかし、もしも生涯にわたるカルシウム摂取習慣が調査できれば、このほうが現在のカルシウム摂取量よりもより重要な意義を有する可能性があり、もしそうであるのならば、人生のどの時期のカルシウム摂取習慣がどの程度の重みをもって現在の骨の状態に寄与しているかを調査することは興味深いテーマである。このような検討をcross sectional studyで行うには何らかの手法を用いて対象の生涯カルシウム摂取習慣を推定しなければならない。そこで今回、我々は長野県に在住の閉経後女性356例を対象に主要食品の摂取頻度調査を過去に遡って行い、生涯カルシウム摂取習慣を推定することとした。

方 法：

カルシウム摂取状況は栄養士2名(Y. Y. およびM. K.)により調査された。あらかじめ二人の間の調査バイアスを調整するため、調査方法につき打ち合わせを行い、主要食品摂取頻度にてカルシウム摂取量を計算することとした。また数例の症例で重複して調査することにより両者の調査バイアスを調

整した。

なお調査にあたる栄養士には骨密度の値や骨代謝マーカーの値、またビタミンD遺伝子多型についての情報は与えられず、ブラインドでの調査とした。過去におけるカルシウム摂取状況は過去における大きなイベントすなわち初潮から結婚期におけるカルシウム摂取状況を調査することとした。イベントの前後のほうが生活状況を思いだしやすいであろうとの考えによる。調査時間は一人あたり約1時間必要であった。調査対象は全例腰椎骨密度(DXA)、胸腰椎レントゲン撮影、血清総蛋白、Al-P、BUN、Creatinine、Ca、P、osteocalcin(Cis, France)、intact PTH(Nichols, USA)、25-OH vitamin D(CPB, Teijin-Bio)、1,25(OH)₂ vitamin D(RRA, Teijin-Bio)および尿Pyridinoline, Deoxypyridinoline(HPLC, Teijin-Bio)、Ca/Cr比が測定された。対象中、原発性副甲状腺機能亢進症や腎不全など骨代謝に重篤な影響を及ぼす疾患を有する例は除外された。対象には全例今回の検討内容を説明し同意をえたうえで面接、検査が行われた。

結果と考案：

A) 調査対象の背景

対象356例の背景検査値について表Ⅱ-1に示した。平均年齢は約65歳、閉経後期間は約16年であり、骨密度はZ scoreからみる限り日本人の同年代平均値よりもやや低下した集団であった。日本骨代謝学会基準からみた骨粗鬆症は356例中180例であり、正常例および骨減少例が176例であった。対象の職業は農業従事者もしくは引退した農家夫人が162例(45.5%)を占め、家婦が124例(34.8%)、のこりが工場労働者、商人、公務員、会社員などであった。調査開始前にすでに脊椎骨折を有するものは98例(27.5%)であった。今回の検討対象は開業医院で収集したため、一般の日本人閉経後婦人にくらべ骨粗鬆症有病率が高率である可能性があった。

B) 調査方法の妥当性の検討

調査が過去に遡った記憶にたよる検討であること、および二人の異なる栄養士による調査であることを考慮し、13例の婦人において異なる時期に異なる栄養士により個別に聞き取り調査を行い、その間の相関を検討した。図Ⅱ-1~3に結果を示す。図Ⅱ-1は若年期、即ち、初潮前後期におけるカルシウム摂取量を調査した際の二人の間の結果の相関をみたもので、有意の相関を示している。二人の間の相関関係は年代が現在に近かすほど良好となり、やはり、過去にさかのぼればさかのぼる程結果にブレが生ずる現象が観察された。しかしながら、そのぶれは若年期に極めて高いカルシウム摂取をしていた、と申告した一人を除き、ほぼ同等の単位内でのゆれに止まっていた。

次に、対象のそれぞれの調査時期を西暦に換算し、各年度ごとのカルシウム摂取量の歴史的推移を検討した。この結果をわが国の国民栄養調査結果と比較したものが図Ⅱ-4である。図から明らかのように、両調査とも終戦前後期には極めて低い値を示し、その後わが国の経済的發展に一致して増加した。しかし1960年代以後、我々の対象のカルシウム摂取状況と国民栄養調査との結果はやや乖離した。これは二つの理由が考えられる。第一の理由は後述するようにカルシウム摂取における

年齢差が関与している可能性である。国民栄養調査における平均値とは一所帯あたりの平均値であり、おそらく我々の対象よりもより若く、男性も含んだ値であることが予想される。一方我々のそれは全て女性のそれであり、このような差異がこの時代の差を形成している可能性がある。もう一つの可能性は我々の対象のほうが全国のそれに比べ、食生活がより保守的であった可能性と経済的発展が全国のそれよりやや遅延した可能性である。この地域は1970年以後新産業都市指定を受けており、1980年代に至って急速にカルシウム摂取量が増した理由は産業振興策が10年後に結実した可能性をも示しているのかもしれない。いずれにせよその曲線は全国のそれと少なくとも傾向を同一としている。

以上の検討により、少なくとも今回の調査方法である程度の精度で生涯カルシウム摂取習慣の概略が推定しうるものと考えられた。

C) カルシウム摂取に影響を及ぼす要因の検討

1 年齢の影響

過去の時期におけるカルシウム摂取量には対象の歴年齢と対象の時代背景という二つの要因が関係している。それに対し現在のカルシウム摂取量は純粹に現在の歴年齢が反映されるので、現在のカルシウム摂取量と年齢との関係を相関回帰で検討した。図Ⅱ-5に結果を示す。結果的に現在のカルシウム摂取量は年齢と有意の負相関($r=0.281$)を示した。この現象は従来の報告とよく一致した。一方、過去のカルシウム摂取量も現在の年齢とよく相関したが、この相関様式のなかにはカルシウム摂取の歴史的推移も包含されていることに留意しなければならない(図Ⅱ-6, 7)。

2 牛乳摂取の好悪

今回の検討では主要食品の摂取頻度調査法にてカルシウム摂取量を計算したが、それらの食品中どのような食品が最も強くカルシウム摂取量を規定するかを検討したところ、最大の要因は牛乳摂取習慣の有無であった。今回の検討対象中に牛乳で下痢を起こすと答えた例は33例(9.2%)存在した。さらに嫌いで飲まないと答えた例は79例(22.2%)存在し、計112例(31.5%)が牛乳摂取習慣がないと考えられた。これらの群間で現在のカルシウム摂取量を比較したのが表Ⅱ-2であり、牛乳摂取習慣のないものはあるものに比べ有意にカルシウム摂取量が少なかった。

表Ⅱ-1 カルシウム摂取習慣調査の対象

項目	平均±標準誤差
年齢 (歳)	65.3 ± 0.5
体重 (Kg)	49.8 ± 0.4
身長 (Cm)	149.5 ± 0.3
閉経後期間 (年)	16.3 ± 0.5
腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.883 ± 0.010
Z score*	-0.224 ± 0.080
総蛋白 (g/dl)	7.2 ± 0.03
Al-P (IU)	179.6 ± 3.0
BUN (mg/dl)	17.8 ± 0.3
Creatinine (mg/dl)	0.9 ± 0.02
Calcium (mg/dl)	9.1 ± 0.02
Phosphate (mg/dl)	3.5 ± 0.03
Osteocalcin (ng/ml)	12.5 ± 0.2
Pyridinoline (pmole/ μ mole Cr)	33.5 ± 0.7
Deoxypyridinoline (pmole/ μ mole Cr)	7.5 ± 0.1
intact PTH (pg/ml)	36.6 ± 0.7
25-OH vitamin D (ng/ml)	20.6 ± 0.3
1,25-(OH) ₂ vitamin D (pg/ml)	34.1 ± 0.7
Urinary Ca/Cr ratio	0.213 ± 0.007
Calcium intake at juvenile (mg/day)	321 ± 6
Calcium intake at marriage (mg/day)	349 ± 7
Calcium intake at present (mg/day)	519 ± 9

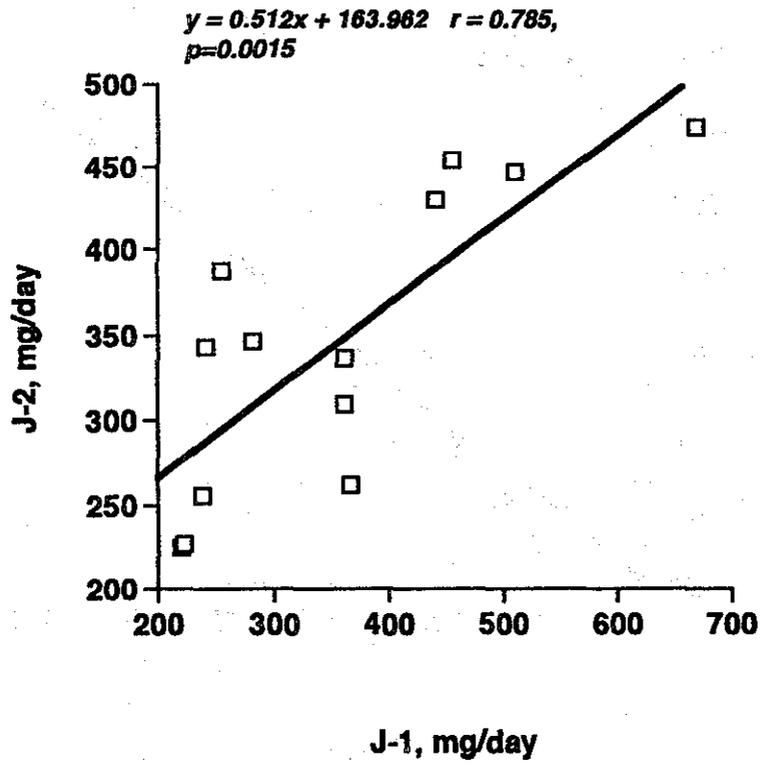
Z Score: 年齢と体格を補正した腰椎骨密度偏差値

表Ⅱ-2 カルシウム摂取に対する牛乳摂取の及ぼす影響

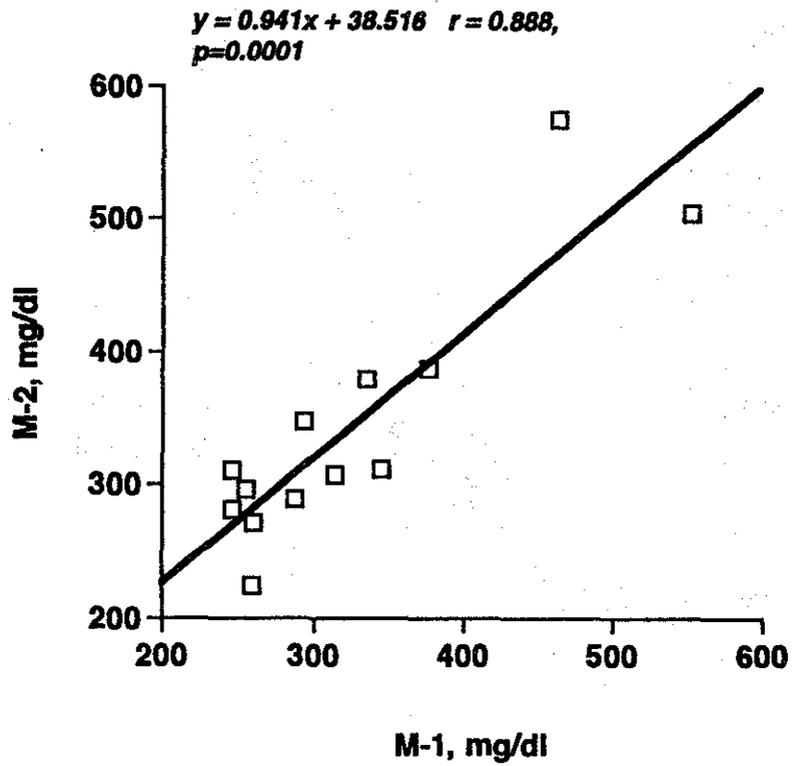
牛乳摂取	現在のカルシウム摂取量 (mg/day)	有意差
下痢するのでのまない	430 ± 21 a	
嫌い	377 ± 15 b	a, b: ns
好む	577 ± 9 c	a < c, b < c, p < 0.0001

カルシウム摂取量の多寡は牛乳摂取状況に大きく依存する。

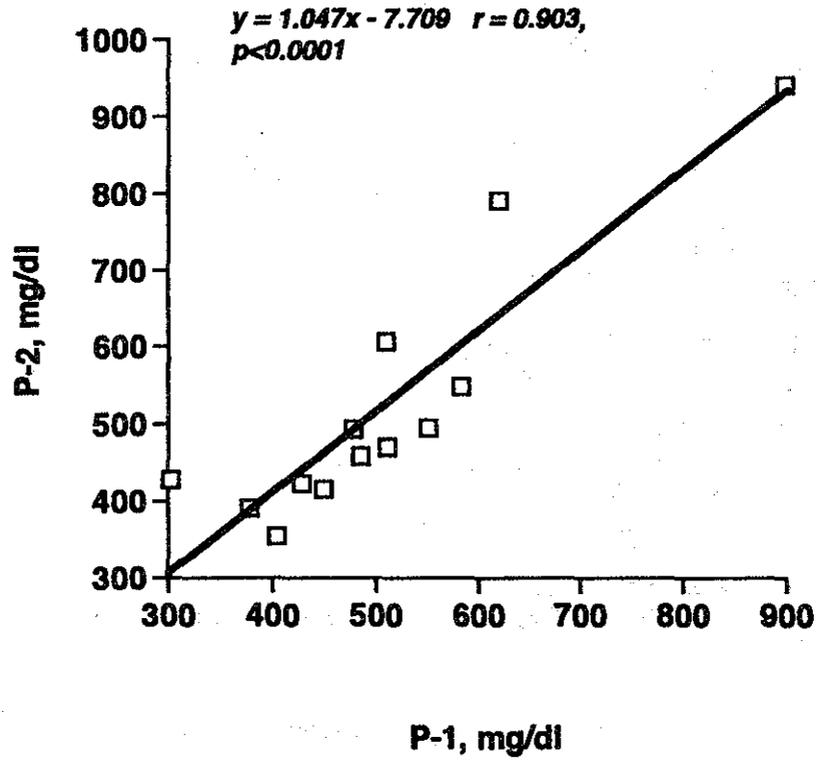
☒ II-1 Reproducibility of calcium intake at juvenile phase



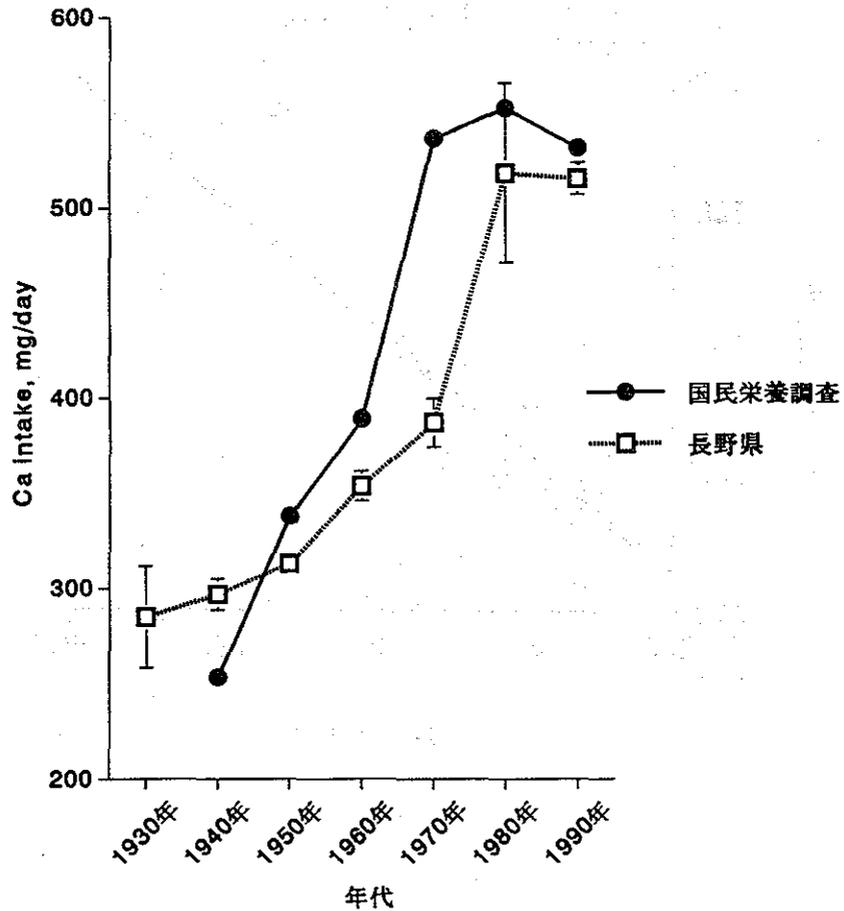
☒ II-2 Reproducibility of calcium intake at the time around marriage



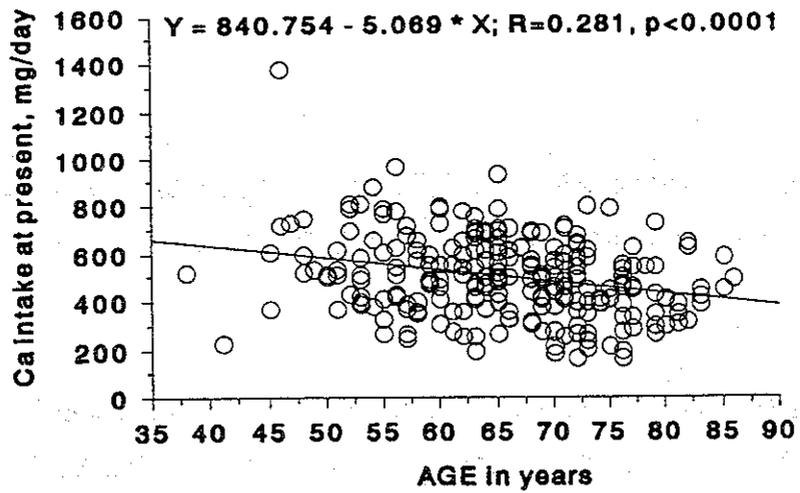
図Ⅱ-3 Reproducibility of calcium intake at present



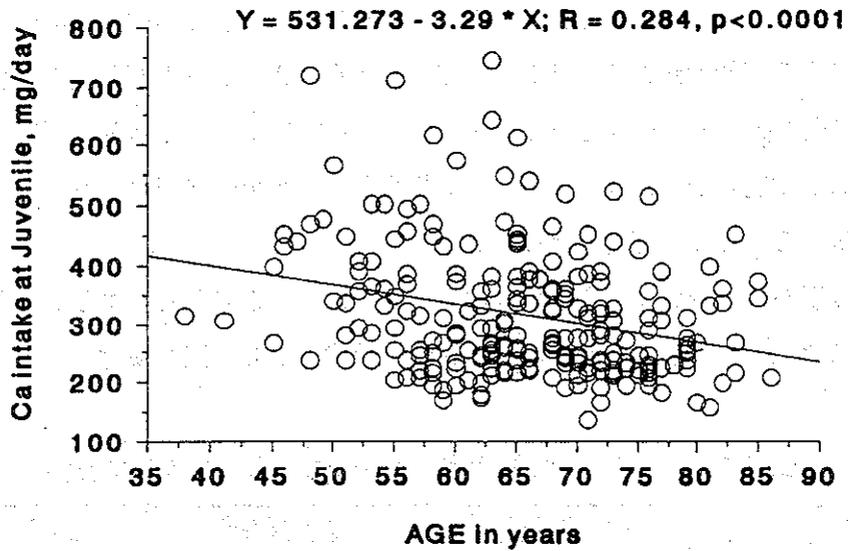
図Ⅱ-4 カルシウム摂取年代変化表



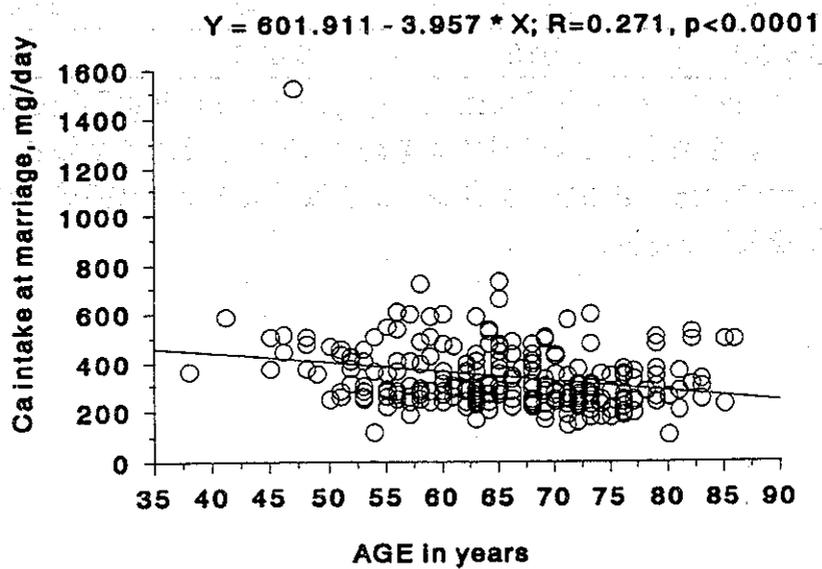
☒ II-5 Relationship between age and calcium intake at present



☒ II-6 Relationship between age and calcium intake at juvenile



☒ II-7 Relationship between age and calcium intake at marriage



Ⅲ カルシウム摂取量の急性効果：現在のカルシウム摂取量が骨、カルシウム代謝に及ぼす影響

方 法：

前述の方法で求めた、現在のカルシウム摂取量と同時に測定した血清カルシウム代謝調節ホルモン値および骨代謝マーカー値との間の相関を単相関回帰分析、および重相関回帰分析の両者で検討した。

結果と考案：

表Ⅲ-1に検討結果をしめした。表からも明らかなように現在のカルシウム摂取量は骨吸収マーカーと有意の負相関を示し、血清intact PTHとも負相関の傾向を認めた。しかしながら、現在の腰椎骨密度値やそのZ-scoreとはなんらの相関も示さなかった。したがって、現在のカルシウム摂取量は骨密度に影響を与えるほどではないが、骨吸収には影響を与えていることが推定される。しかしながら、骨吸収マーカーとカルシウム摂取量はともに年齢の影響をうけるので、この結果は年齢を交絡因子としたみかけ上のものである可能性がある。そこで、年齢と現在のカルシウム摂取量の二変量で骨代謝マーカーやPTH値が説明できないかを重回帰で検討した。結果的に単回帰でみられた相関は年齢の影響を強くうけていることが明らかであり、カルシウム摂取量の大小で骨代謝マーカー値やカルシウム調節ホルモン値を予測することは不可能であった。

これらの結果は現在のカルシウム摂取のみの調査がいかに限定された結果しかもたらさないかを暗示している。そこで以下に生涯カルシウム摂取習慣と骨代謝との関連を検討することとした。

表Ⅲ-1 カルシウム摂取が骨、カルシウム代謝に及ぼす影響

項目	単相関係数(R)	重回帰(R ²)	p 値、R/R ²
osteocalcin	0.0447	0.016	ns/ns
deoxypyridinoline	0.121	0.052	0.0309/ns
intact PTH	0.103	0.000	0.0645/ns
1,25(OH)2D	0.012	0.000	ns/ns

単相関回帰ではカルシウム摂取は尿 deoxypyridinoline 値に影響を及ぼす因子であるが、年齢を加味した重回帰では有意性は消失する。すなわち年齢が交絡因子として大きな意味をもち、カルシウム摂取量の大小は直接的にはこれらの因子に影響を及ぼさない。

IV カルシウム摂取習慣の臨床的意義

目 的：

過去のカルシウム摂取習慣が現在の骨の状態に寄与しているか否かを検討する。

方 法：

カルシウム摂取量が骨粗鬆症の発生に関与しているか否かを上記の対象で検討した。調査した三つの時期のそれぞれのカルシウム摂取量の平均値を上廻った場合を、その時期の高カルシウム摂取群と規定した。逆に平均値を下廻った場合を低カルシウム摂取とした。このような分類にしたがった各群において骨粗鬆症有病率、骨折有病率および骨密度、骨代謝マーカー、カルシウム代謝調節ホルモン値を比較した。

結果と考案：

このような分類で現在の骨代謝マーカー値やカルシウム調節ホルモン値を比較してみたが、これらの指標とカルシウム摂取習慣とはどのような時期をとっても有意の差は見られなかった。

表IV-1にそれぞれの時期のカルシウム摂取量の多寡と骨粗鬆症または正常骨密度の出現頻度を示した。低カルシウム摂取習慣は骨粗鬆症罹患率を規定している、というよりは骨粗鬆症になりにくさに強い相関を示した。すなわち非骨粗鬆症である確率は若年期のカルシウム摂取が高い群で59.1%、結婚期では同様に61.9%であるのに対し現在では62.4%、と徐々に確率が増加した。三つの時期の全ての値が平均値を下回った場合、これを低カルシウム摂取習慣群とし、逆にすべてが平均を上回った場合、これを高カルシウム摂取習慣とした。それら以外の例を“others”と名づけた。このような指標で対象を分類すると高カルシウム摂取習慣をもつものの非骨粗鬆症である確率は最も高く、70.2%に達した。(図IV-1a)すなわち、低カルシウム摂取習慣が骨粗鬆症発生の危険因子となるというよりは、高カルシウム摂取習慣が骨粗鬆症罹患率を低下させていると推論したほうがよい。カルシウム摂取習慣が生涯のいずれかの時期に妥当な値以下である場合、低カルシウム環境で骨粗鬆症になるかならないかがほぼ半々であるのに対し、高カルシウム環境では約7割の例が骨粗鬆症に罹患しないというこの観察結果は重要な示唆に富んでいるように見受けられる。もしも人体に低カルシウム環境への対処機構が存在しないのならば、低カルシウム環境では高カルシウム環境でみられた骨粗鬆症罹患率とミラーイメージになる可能性が強い。即ち低カルシウム環境の骨粗鬆症罹患率は70%に達するはずであろう。しかし、そのような現象はみられず、予測値よりも約10%低い値を示した。このことは低カルシウム食環境に対し人体にはそれに対抗するなんらかの機構を有しているという可能性を示し、逆に人体が高カルシウム食環境にさらされると人体はそれを極めて効率よく利用できるという可能性を示唆している。カルシウム摂取習慣をより妥当なものにすることにより、骨粗鬆症発生率を低下させることが可能であることを予想させる観察結果であり、また低カルシウム環境を過大評価することへの警告を

示しているように見受けられる。一方各群の骨折有病率を比較してみたところ、表IV-2および図IV-1 bに示すようにカルシウム摂取習慣と骨折有病率の間には低カルシウム習慣で骨折有病率が高い傾向は認められたものの有意の関係ではなかった。現在のカルシウム摂取量との間にのみ弱い関連を認めた。

以上の結果から強調されなければならないことは、低カルシウム摂取環境の病的意義よりは、高カルシウム環境の有利な効果であり、低カルシウム環境への過剰な警告よりは高カルシウム環境の骨粗鬆症予防効果を強調すべきであると考えられた。

表IV-1 カルシウム摂取習慣と骨粗鬆症罹患率

カルシウム 摂取習慣階層	若年期		有意差 p
	骨粗鬆症(%)	正常(%)	
低 (300mg/day 以下)	51.5%	48.5%	0.0996
高 (300mg/day 以上)	40.9%	59.1%	
結婚期			
低	55.5%	44.5%	0.0068
高	38.0%	61.9%	
現在			
低	56.5%	43.5%	0.0033
高	37.6%	62.4%	
カルシウム摂取習慣			
低*	56.1%	43.9%	0.0105
その他	50.0%	50.0%	
高**	29.8%	70.2%	

カルシウム摂取習慣 低* : 調査した三つの時期のカルシウム摂取量がいずれもその時期の平均的カルシウム摂取量を下廻った場合。

高** : 同様に、上廻った場合。

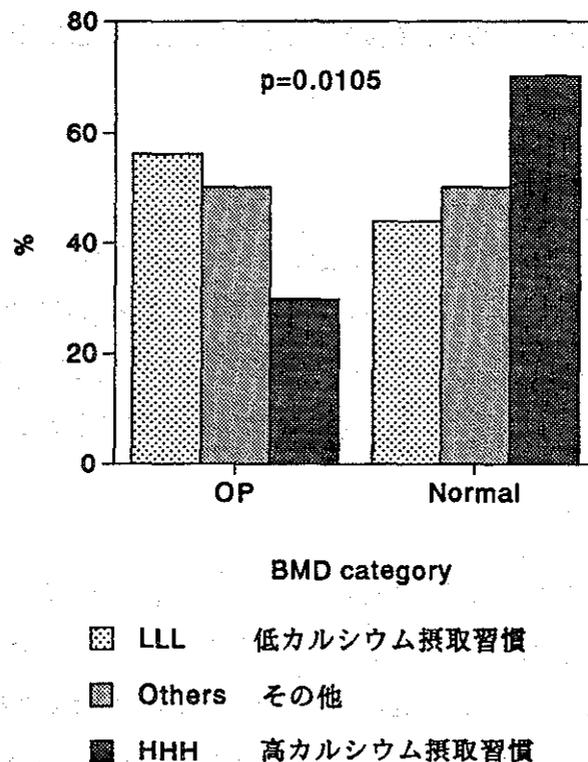
表IV-2 カルシウム摂取習慣と骨折有病率

カルシウム	若年期		有意差
摂取習慣階層	骨折あり(%)	骨折なし(%)	p
低 (300mg/day 以下)	57.6%	42.3%	
高 (300mg/day 以上)	42.8%	57.2%	ns
	結婚期		
低	29.4%	70.6%	
高	20.0%	80.0%	ns
	現在		
低	59.3%	40.7%	
高	44.4%	55.6%	0.0469
	カルシウム摂取習慣		
低*	30.5%	21.7%	
その他	54.2%	51.7%	
高**	15.3%	26.7%	0.1395

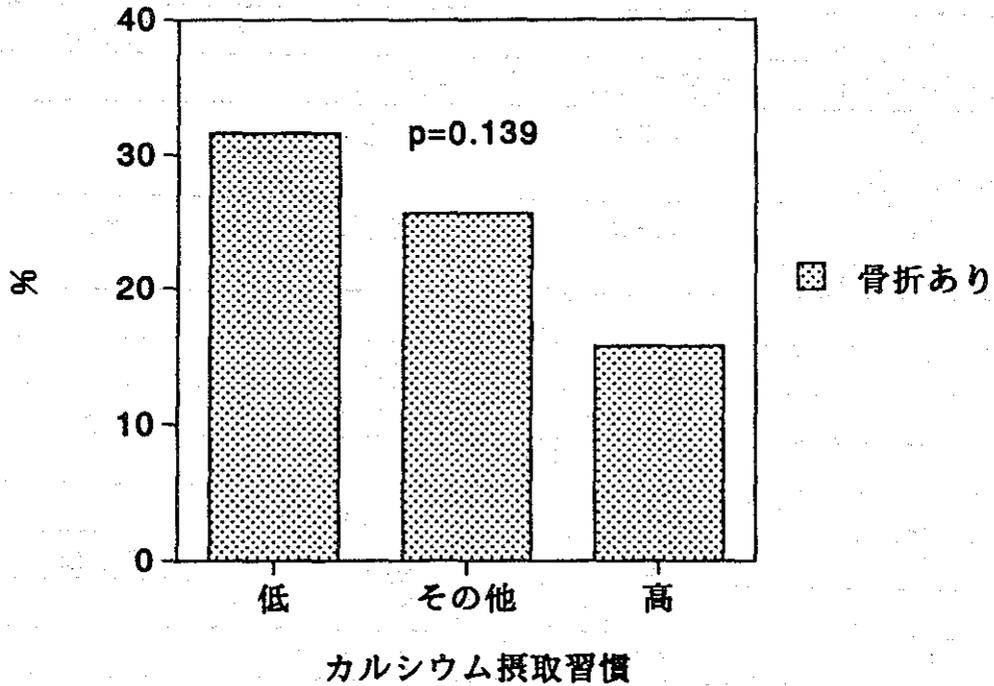
カルシウム摂取習慣 低*：調査した三つの時期のカルシウム摂取量がいずれもその時期の平均的カルシウム摂取量を下廻った場合。

高**：同様に、上廻った場合。

図IV-1a カルシウム摂取習慣と骨粗鬆症発生頻度



図IV-1b カルシウム摂取習慣と脊椎圧迫骨折有病率



V カルシウム摂取量とVDR遺伝子多型が骨密度または骨粗鬆症有病率に与える影響

目的：

ここまでの検討でカルシウム摂取量はそれ自体の大小が骨密度の維持や骨粗鬆症の発症に直接的に関与する割合は小さいと結論した。この理由は摂取カルシウムの利用効率に個人差が存在する可能性を示唆しているのかもしれない。この個人差がVDR遺伝子多型と関連している可能性を検証することとした。

方法：

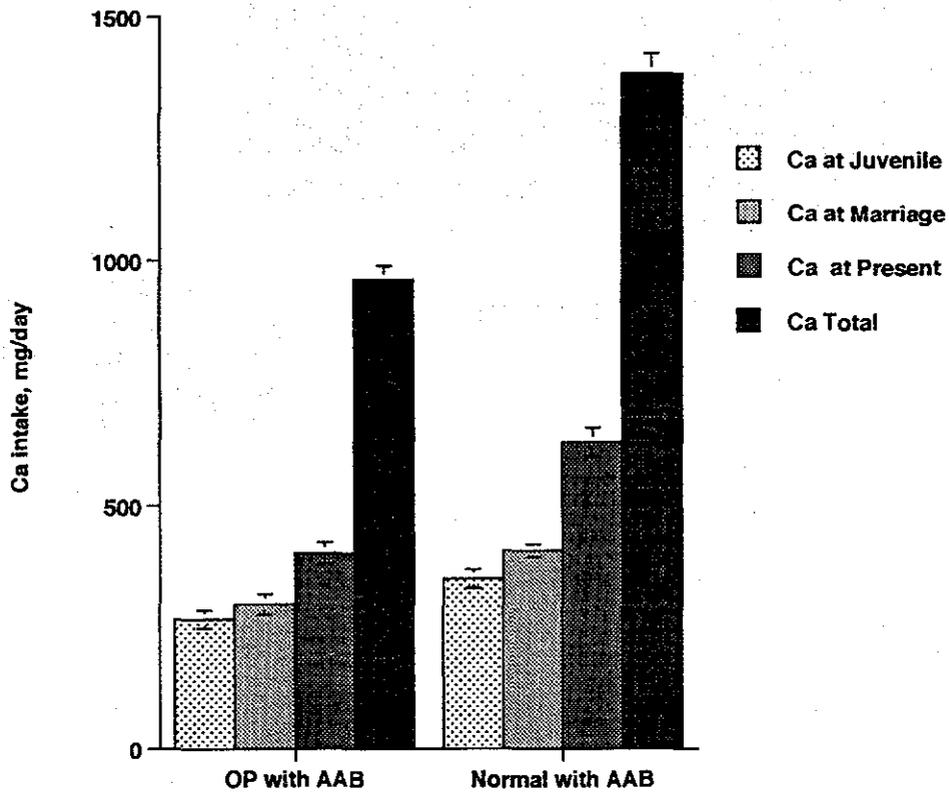
カルシウム摂取量とVDR遺伝子多型を同時に検討しえた223例について、VDR遺伝子多型をAAB群、Hetero群およびaabb群に分類し、さらにそのなかを現在骨粗鬆症と診断されているOP群および正常と診断されている正常群に亜分類した。カルシウム摂取習慣はIVの項で行った分類に従い低カルシウム摂取習慣群、その他の群、および高カルシウム摂取習慣群の三群に分類した。

結果と考案：

図V-1~3はVDR遺伝子多型をAAB群、Hetero(AA_{bb}, AaB_b, Aabb)群、およびaabb群に分類し、さらに各遺伝子型を現在骨粗鬆症(OP)をもつものと、正常群(Normal)とに分類し、各群のカルシウム摂取量を検討したものである。図V-1はAAB群で骨粗鬆症をもつものともたないもの間で各時期のカルシウム摂取量を比較したものである。図より明らかなようにおなじAAB群であっても、骨粗鬆症を

有するものでは各時期のカルシウム摂取量が明らかに低かった。AABなる遺伝子型はMorrisonらの報告では骨密度が低い群であるとされるが、我々の検討ではAAB群で骨密度が低くなるものは相対的にカルシウム摂取量が低いもののみであって、カルシウム摂取量が十分に高ければ骨粗鬆症になる確率は低いということを示している。両群のカルシウム摂取量の差は若年期(25%)<結婚期(36%)<現在(56%)と年齢が進むほど大きく乖離していた。このことは骨粗鬆症への進展を助長する因子としてのカルシウム摂取量は年齢が進行するほど重要な意味をもつということを表わしているのかもしれない。一方遺伝子型がHetero群やaabb群ではこのような現象はみられず、これらの群ではカルシウム摂取量と骨粗鬆症発症との間にはそれほど強い相関がないのかもしれない。このような現象はすでにKielら(18)も観察しているところであって、これらの所見からVDR遺伝子多型が極めて少ない人々の間でのみ意義をもつものと考えられた。なぜならば、AAB例が日本人に出現する割合は1~2%程度と極めてまれであるからである。なおここで骨粗鬆症群は非骨粗鬆症群に比べ年齢が高かったため、このような差が年齢依存の結果導きだされたものである可能性がある。そこで、年齢効果を補正後のカルシウム摂取量を両群で比較してみたが、結果は殆ど同一であった。

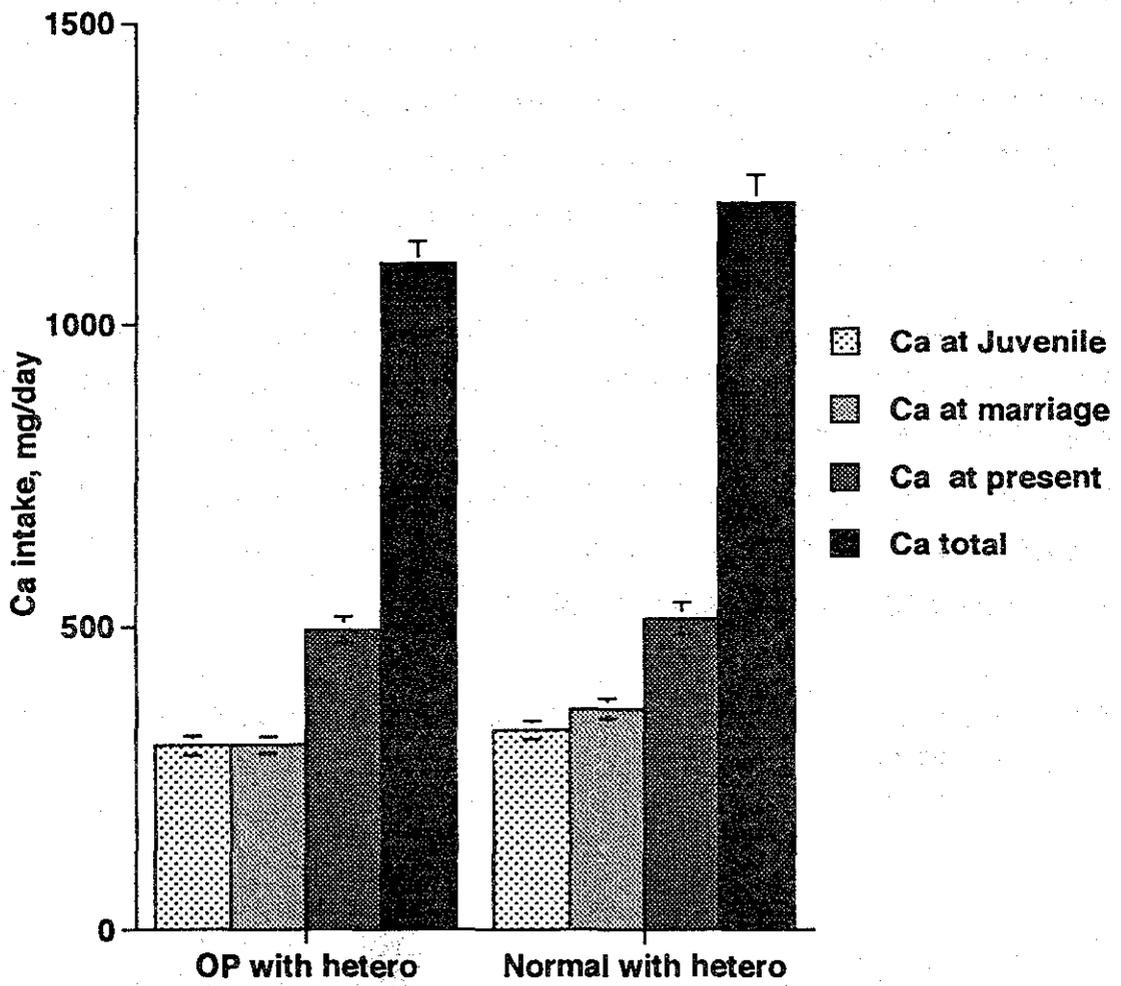
図 V-1 Calcium intake at various life stage in the subjects bearing AAB with or without osteoporosis



Genotype

OP vs Normal
 Juvenile p=0.0479
 Marriage p=0.0343
 Present p=0.0006
 Total p=0.0005

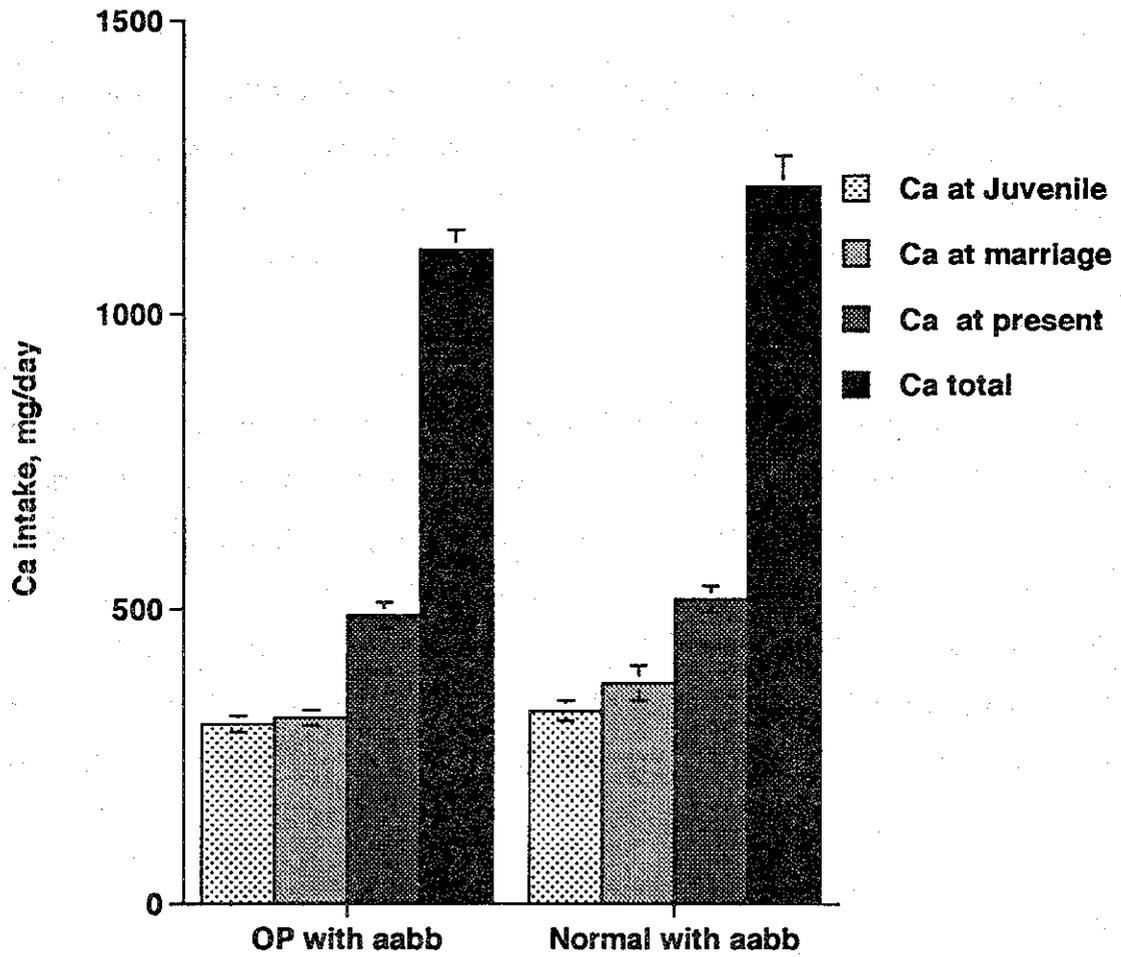
☒ V-2 Calcium intake at various life stage in the subjects bearing heterozygous haplo-
type of VDR with or without osteoporosis



Genotype

OP vs Normal
 Juvenile ns
 Marriage p=0.0263
 Present ns
 Total ns

☒ V-3 Calcium intake at various life stage in the subjects bearing aabb haplotype of VDR with or without osteoporosis



Genotype	<p>OP vs Normal</p> <p>Juvenile ns</p> <p>Marriage p=0.0260</p> <p>Present ns</p> <p>Total ns</p>
----------	---

VI カルシウム摂取量が骨粗鬆症治療効果に与える影響

目 的：

カルシウム摂取量の大小は骨粗鬆症発症という面からみればその臨床的意義は考えられるほど大きなものではない。しかしながら、骨粗鬆症治療を行っている場合、カルシウム摂取量が少ないとその治療薬の効果が減弱する可能性は否定できない。そこで、骨粗鬆症治療中の患者においてカルシウム摂取量を調査し、その治療効果にカルシウム摂取量が影響を与えるか否かを検討した。

方法と対象：

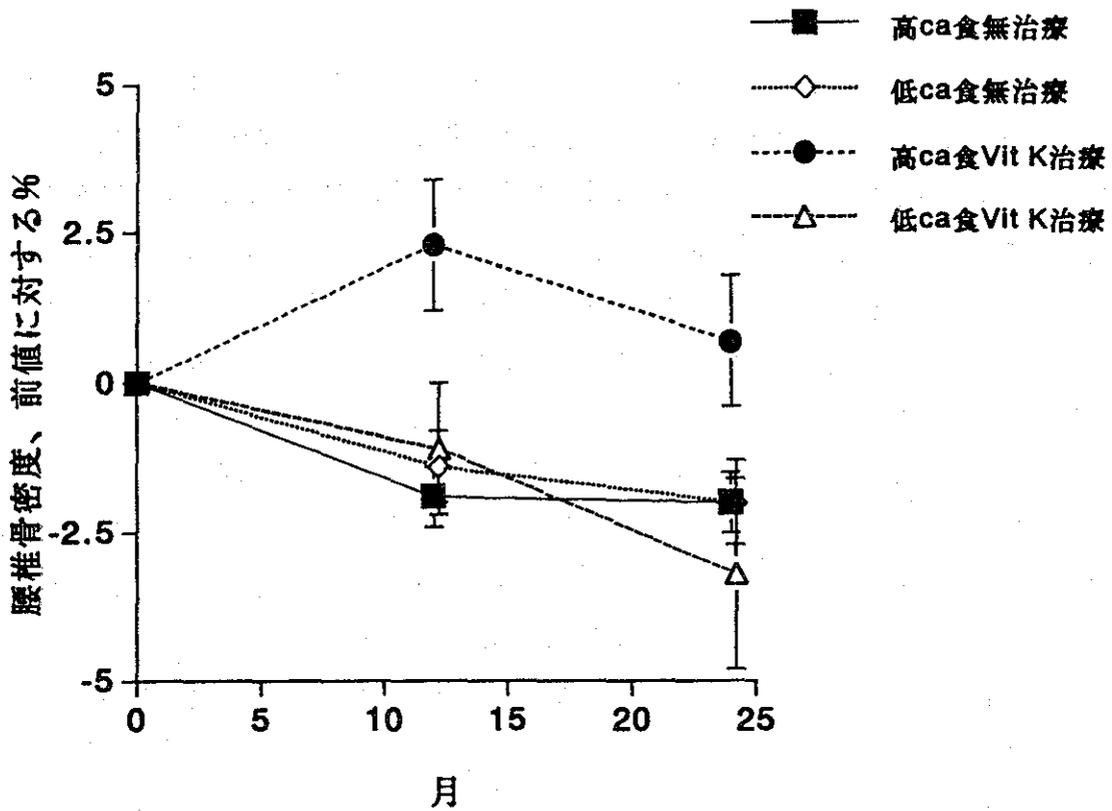
骨粗鬆症を有する187例の閉経後女性を無治療群(n=65)、女性ホルモン治療群(プレマリン0.3mg/day+ヒスロン2.5mg/day連日投与:n=40)、EHDP治療群(ダイドロネル200mg/day14日投与、12週休薬:n=28)、活性型ビタミンD3治療群(1 α -OHD3、1microg/day:n=53)およびビタミンK2治療群(グラケー、45mg/day:n=33)に分類し、各群のカルシウム摂取量を計算した。各治療薬の効果はDXA法による腰椎骨密度の測定で行い、一または二年後の骨密度増加効果をエンドポイントとした。各治療群をカルシウム摂取量500mg/day以上である場合、これを高カルシウム摂取群とし、またそれ以下である場合、これを低カルシウム群とし、ある薬物の治療群をカルシウム摂取量でさらに二分して効果を比較した。

結果と考案：

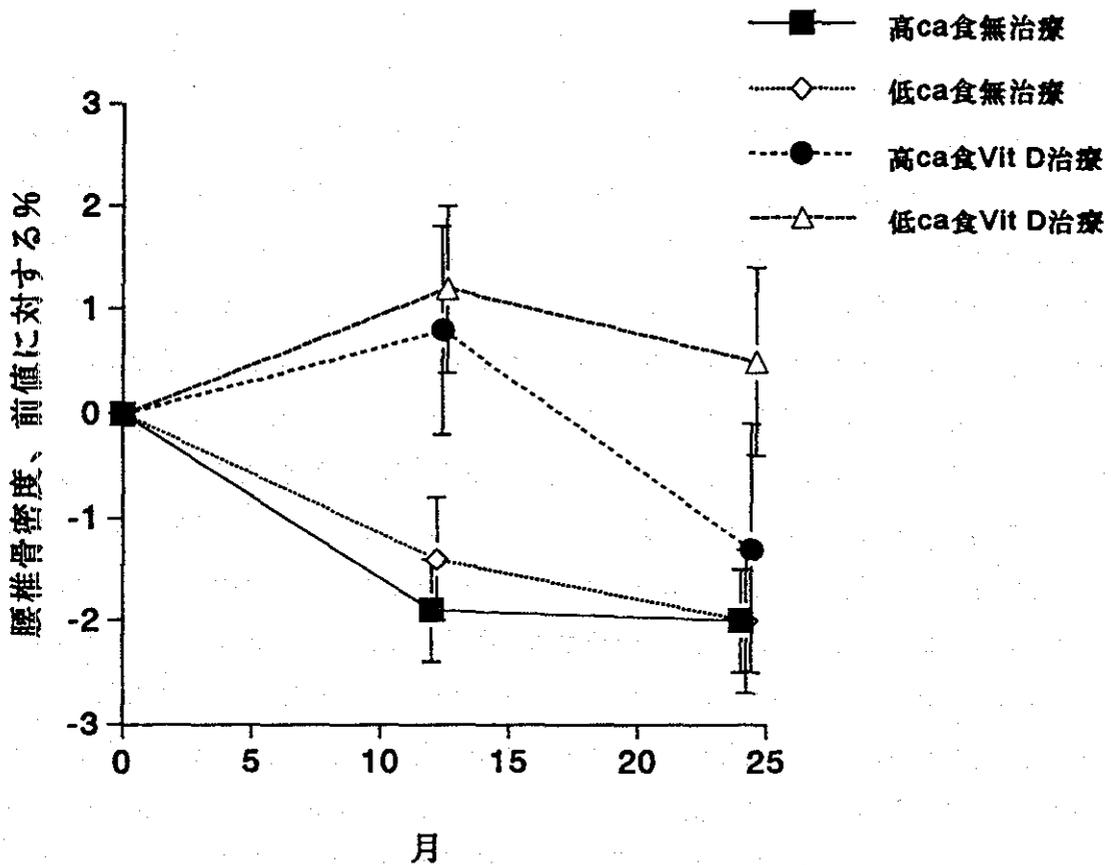
図VI-1はカルシウム摂取量別にみたビタミンK2の効果を示したものである。ビタミンK2の効果は明らかにカルシウム摂取量に依存し、これが高いものでは腰椎骨密度増加効果が強かったが、低カルシウム摂取群のそれは無治療群のその推移と差がなかった。ちなみに無治療群ではカルシウム摂取量と骨密度の低下速度に差を認めなかった。図VI-2は同様に活性型ビタミンD3治療におけるカルシウム摂取量の効果を観察したものである。活性型ビタミンD3治療の一つの効果として腸よりのカルシウム吸収促進効果があることはよく知られているので、腰椎骨密度増加効果は高カルシウム摂取群で高いことを予測していたが、傾向として高カルシウム摂取群では腰椎骨密度は低カルシウム群のそれに比べむしろ劣っていた。一方、女性ホルモン治療群やEHDP治療群の効果に対し、カルシウム摂取の大小は殆ど影響を与えなかった。

以上の結果から、ビタミンK2治療の際にはカルシウム摂取量の大小はその効果に大きな影響を与えることを銘記しなければならないといえる。また他の治療法については、少なくとも300~800mg/日程度のカルシウム摂取量の差は治療効果には大きく影響しない可能性が考えられた。しかし、もっと大量のカルシウムを例えば経口薬の形で併用した場合はもっと違った効果が得られるかもしれない。今後の問題であろう。

図VI-1 カルシウム摂取量別にみたビタミンK2の骨密度に対する効果



図VI-2 カルシウム摂取量別にみた活性型ビタミンD3の骨密度に対する効果



VII 考 案

今回の検討において我々はカルシウム摂取環境が急性または慢性に骨代謝にどのような影響を与えるかを検討した。このことを具体化するにあたり、まず対象の居住する地域的特殊性がないかどうかを集団健診データを用いて検討した。結果的に我々の集団は骨密度の上からもまた、骨密度低下に寄与する危険因子のうえからも、従来の報告を踏襲しえたので、通常の集団と考えると思われた。またこの検討から各種の危険因子は骨密度に影響を与えたが、骨密度の大小ばかりでなく、ある危険因子を有することで実際に骨粗鬆症を発症しているか否かを検討したところ、単独の危険因子で骨粗鬆症を惹起するというよりは幾つかの危険因子の組み合わせで発症するのではないかと考えられた。すなわち危険因子の存在はたしかに骨密度は低下させる確率は高めるが、骨粗鬆症を発症するにはそれらの効果の集積が必要であり、このことは人体が単独の危険因子の存在に対しては比較的抵抗するものであるという可能性を示しているのかもしれない。さらにある危険因子単独の存在が骨粗鬆症の発症に寄与しないようにみえる、という今回の結果は危険因子の存在が長年にわたらない限り意味をもたないという可能性をも指摘しうる。そこで、カルシウム摂取不足という環境が長年にわたり存在した場合とそうでない場合とで骨粗鬆症発症率がどうなるかを検討した。カルシウム摂取環境が一生の間でどのように変化したかを調査したという報告はないため、まず方法論のフィージビリティを検討した。調査時期や調査員を変化させ同一個人での測定を繰り返してみたが、その再現性は時代を遡るとやや低下したものの、大略一致した。また我々が調査した過去のカルシウム摂取状況を国民栄養調査の結果と比較したが、その増加曲線はほぼ一致した。以上の結果から思いだし法により過去のカルシウム摂取環境を調査することは可能とかがえられた。

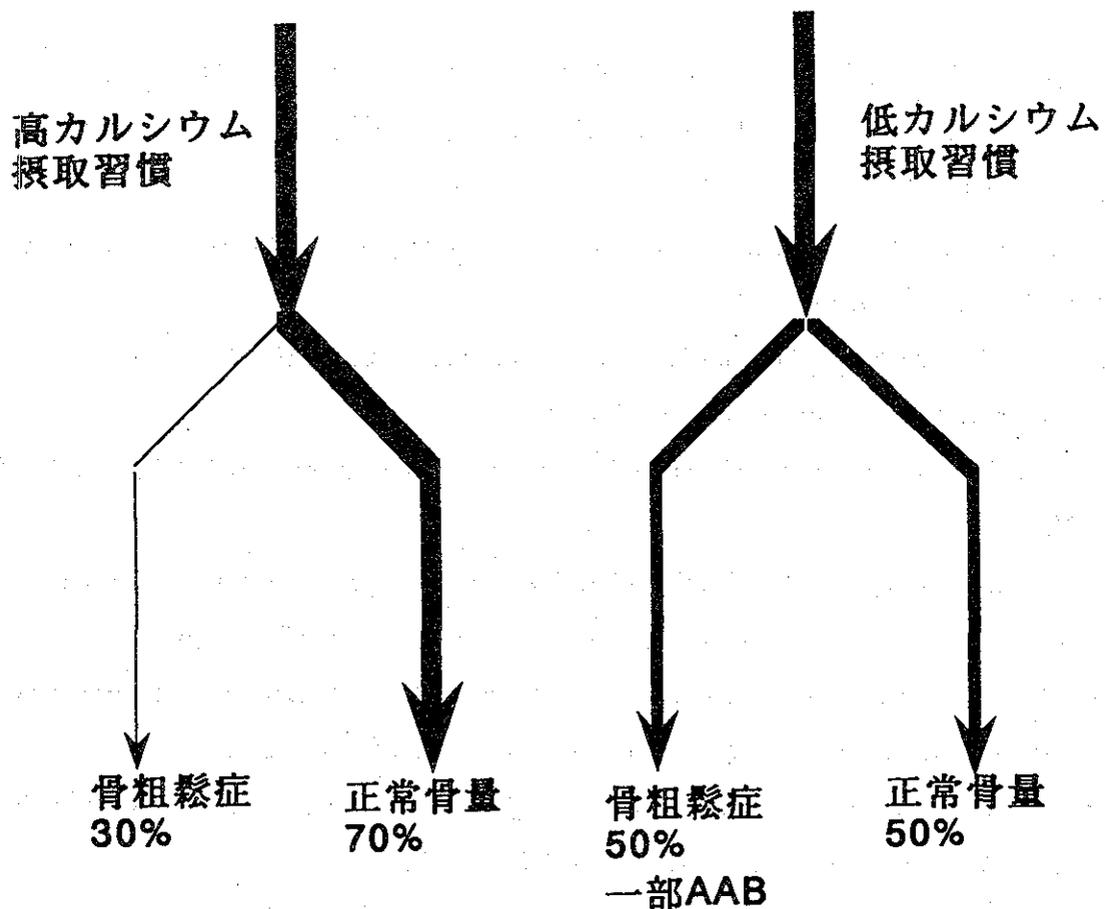
カルシウム摂取の急性効果を検討する目的で現在のカルシウム摂取量と骨代謝マーカーやカルシウム調節ホルモンの血中、尿中濃度との相関を検討したところ、これらはいずれも年齢と強い相関を有し、カルシウム摂取量は独立した影響因子ではなかった。そこで、カルシウム摂取習慣が骨粗鬆症の発症に関与するか否かを検討したところ、カルシウムを多くとる習慣の人々では骨粗鬆症にならない確率が70%に達した。一方カルシウム摂取習慣が劣った人々は55%の人々が骨粗鬆症に罹患したにすぎなかった。骨粗鬆症の危険因子としては低カルシウム摂取習慣がそれほど大きな意義をもたない一つの理由として、低カルシウム環境に抵抗できる人々が多数をしめる可能性が考慮された。

カルシウムの腸からの吸収に強い影響力を有するビタミンDの効果は一部は受容体を介していることが知られている。この受容体遺伝子には全部で四つの多型部位があり、そのうちでも第8エクソンと第9エクソンの間に存在するApa多型とBsm多型は骨密度と関連していることが知られている。しかし、この多型がなぜ骨密度と関連するかはいまだに不明である。今回、我々はこのビタミンD受容体遺伝子多型とカルシウム摂取習慣とを組み合わせした場合、骨粗鬆症の発症を規定しうるか否かを検討した。結果的に骨粗鬆症をすでに発症している人で低カルシウム摂取習慣がリスクになっていると考えられる人はAABという日本人には比較的まれな遺伝子型を有する群のみであり、AABであっても

高カルシウム摂取習慣を有していると骨粗鬆症は発症していなかった。このことは従来より繰り返されてきたこの遺伝子多型の臨床的な意義を大きく後退させる結果であった。すなわちもともと日本人にはAABなる遺伝子型は約2%程度しか存在せず、またその2%の人々のうち低カルシウム摂取習慣をもつもののみが骨粗鬆症を発症するという可能性を示しえたからである。

他の遺伝子型においては骨粗鬆症であることと、正常骨密度であることとの間でカルシウム摂取環境には差がなかった。今回の検討でカルシウム摂取習慣で全て表わせるものではなく、大幅な限界があることは言うまでもないことである。しかし、カルシウム摂取習慣で最も確実なことは、高カルシウム摂取習慣を維持していれば骨粗鬆症でない確率が70%に達するということであり、低カルシウム摂取習慣の意義よりは前者のほうが臨床的には意義深いものと考えられた。このことを図示したものがVII-1である。

図VII-1 骨粗鬆症に対するカルシウム環境の意義



VIII 要 旨

骨粗鬆症の発症または骨粗鬆症予防におけるカルシウム摂取習慣の意義について検討した。カルシウム摂取が習慣的に低いことはそれ単独では骨粗鬆症発症の危険因子としてそれほど強力なものでは

ないと推論された。しかし高カルシウム摂取習慣をもつことは骨粗鬆症にならない確率を高めることは明らかであった。低カルシウム環境におかれた際、骨粗鬆症を発症する確率を高める要因としてビタミンD受容体遺伝子多型のAAB型は重要であると考えられたが、日本人における出現頻度の低さから考えて、その割合は極めて低いものと考えられた。以上の検討から骨粗鬆症の発症は多様な危険因子の集積のうえに成立するものと推論され、また人体が極めて効率よくカルシウムを利用しているものと推察された。

IX 謝 辞

長野県骨健診結果を利用させて頂いた長野県成人病予防協会の諸氏に深謝する。

X 文 献

- 1) 国民栄養の現状：厚生省保健医療局 地域保健健康増進栄養課生活習慣病対策室編
- 2) Matkovic V, et al ; Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr.* 32 ; 540-549, 1979.
- 3) Matkovic V and Heaney RP. Calcium balance during human growth. evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 55, 992-996, 1992.
- 4) Souza ACA, Nakamura T, Stergopoulos K, Shiraki M, Ouchi Y, Orimo H. : Calcium requirement in elderly Japanese women. *Gerontol* 37(suppl 1)43-47, 1991.
- 5) Morrison NA et al ; Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367 ; 284-287, 1994.
- 6) Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 11 : 306-311, 1996.
- 7) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Inoue S, Kaneki M, Ouchi Y. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone miner Res* 12 : 1438-1445, 1997.
- 8) Dawson-Hughes B et al ; Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotypes. *J Clin Endocr Metab* 80 ; 3657-3661, 1995.
- 9) Matsuyama T, Ishii S, Toikita A, Yabuta K, Yamamori S, Morrison NA, Eisman JA. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. *Lancet* 345 ; 1238-1239, 1995.
- 10) Kim SK, et al ; Lack of association between vitamin D receptor genotypes and osteoporosis in Koreans. *J Clin Endocr Metab* 80 ; 3677-3681, 1995.
- 11) Hustmyer FG et al, Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 94 ; 2130-2134, 1994.

- 12) Garnero P et al, Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res* 10 ; 1283-1288, 1995.
- 13) Shiraki M et al Can allelic variations in vitamin D receptor gene predict bone densities and serum osteocalcin level in Japanese women? *Bone* 16 (Suppl 1) ; 84S.
- 14) Tokita A et al, Vitamin D receptor gene RFLP and bone mineral density in Japanese. *Bone* 16 (Suppl 1) 83S.
- 15) Yamagata et al Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women. *Lancet* 344 ; 1027, 1994.
- 16) 伊木雅之他 閉経女性におけるVitamin D receptor遺伝子多型とLifestyle要因の腰椎骨密度変化への影響。Vitamin D workshop抄録集、1997.
- 17) 折茂肇他；原発性骨粗鬆症の診断基準。Osteoporosis Jpn 4 ; 643-653, 1996.
- 18) Keil DP, Myers RH, Cuppeles LA, Eisman JA et al The Bsm I vitamin D receptor fragment length polymorphism (bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. *J Bone Miner Res* 12 ; 1049-1057, 1997.