

# ランダム化比較試験によるカルシウムの骨粗鬆症予防効果の解明 — 最終年調査 —

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：中村 和利  
新潟医療福祉大学健康科学部健康栄養学科：斎藤トシ子  
新潟医療福祉大学医療技術学部理学療法学科：小林 量作、押木利英子

**キーワード：**介入試験、カルシウム、骨粗鬆症予防、骨密度、閉経後女性

## 要 旨

カルシウムは、日本人に不足している最も代表的なミネラルであるが、日本人閉経後女性のカルシウム低摂取の骨への影響を明らかにした疫学研究は少なく、介入研究は見られない。本研究の目的は、ランダム化比較試験（RCT）のデザインを用いて、カルシウム摂取量増加の骨量低下抑制作用を検証することである。閉経後女性450人のボランティアを募り、次の3群のいずれかにランダムに割り付けた。すなわち、1)カルシウム250mg/日を服用する群（150人）、2)カルシウム500mg/日を服用する群（150人）、3)プラセボを服用する群（150人）である。2008年11月にベースライン医学検査を行ない、2010年11月に2年後最終検査を行なった。アウトカムは大腿骨近位部および腰椎骨密度、血中副甲状腺ホルモン、オステオカルシン、Type I collagen cross-linked N-telopeptides濃度であった。最終中間医学検査では、425人（94.4%）が参加した。平均の錠剤服用コンプライアンスは83.7%であった。治療企図分析により、カルシウム500mg/日付加群の2年後骨密度の低下がプラセボ群の骨密度の低下より有意に小さかった。また、実行説明分析によりカルシウム250mg/日および500mg/日付加群の骨密度の低下が、プラセボ群の骨密度の低下より有意に小さかった。カルシウム付加の大腿骨近位部への影響は見られなかった。結論として、日本人閉経後女性に対するカルシウム250～500mg/日の付加は腰椎骨密度低下を抑制することが明らかになった。

## 緒 言

カルシウムを十分に摂取することは、閉経後女性の骨粗鬆症予防に効果があると予想されている。平成19年国民健康・栄養調査によると、閉経後女性（50～69歳）のカルシウム摂取の平均値は562mg/日<sup>1)</sup>であり、2010年版日本人の食事摂取基準<sup>2)</sup>におけるその年代のカルシウム摂取推奨量の650mg/日より約100mg少ない。しかしながら、日本人閉経後女性のカルシウム摂取の骨への影響を明らかにした疫学研究は少なく、また上記カルシウム摂取推奨量も古典的なカルシウム出納試験と欧米のデータを参考に決定されたものであり、カルシウム摂取と骨の健康に関して日本人を対象としたエビデンスはほとんどないのが現状である<sup>2)</sup>。

欧米諸国では、すでにカルシウム付加の骨量低下抑制効果に関するランダム化比較試験（RCT）が複数行なわれている。それらを基にしたシステマティックレビューによると、カルシウムのみの付加（1000～1200mg/日）に閉経後女性の骨粗鬆症予防効果はないと結論づけている<sup>3)</sup>。しかし

ながら、この結論はカルシウム摂取量が日本人より明らかに多い欧米白人を対象としたRCTより得られたものであり、カルシウム摂取量が少ない日本人には適用できない。また、欧米諸国で一般的に行なわれている1000mg/日のカルシウム付加は、日本人の食事からのカルシウム摂取量とかけ離れている。よって、日本人の食習慣に見合ったカルシウム摂取増加の骨への影響を調べる必要がある。

本研究の目的は、ランダム化比較試験（RCT）のデザインを用いて、カルシウム摂取量の増加は閉経後女性の骨量低下抑制に効果があるのか、あるとすればどの程度のカルシウム摂取量増加が有効かを明らかにすることである。2008年にベースライン検査を、2009年に1年後中間検査を行なった。今回は、2010年に行なった最終検査結果および全体の解析結果を報告する。

## 対象と方法

### 【研究デザイン】

本研究はプラセボを用いた2重盲検RCTである。本研究は臨床試験登録システムに登録している。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た。

### 【対象者】

対象は、50～74歳の女性450人とした。新潟県内の栄養士、食生活改善推進委員、JA女性部よりボランティアを募った。除外基準はカルシウムサプリメント使用者、骨粗鬆症治療薬服用者、ステロイド剤服用者、内分泌疾患有病者、悪性腫瘍有病者、尿路系結石の既往のある者とした。最終的に450人の参加者を得た。

### 【研究期間】

2008年11月にベースラインにおける基本属性、栄養評価（カルシウム摂取量など）、医学検査を行った。2009年11月に中間医学検査を行ない、2010年の11月には2年後最終医学検査を行った。

### 【介入】

ブロックランダム法により参加者450人を以下の3群のいずれかにランダムに割り付け（非層化）、それぞれの介入用錠剤（5錠/日）を毎日服用するよう指導した。すなわち、1)カルシウム250mgを服用する群（150人）、2)カルシウム500mgを服用する群（150人）、3)プラセボを服用する群（150人）であった。カルシウムを含む錠剤は炭酸カルシウム剤であった。錠剤の服用は食事と共に行なうよう指導した。5錠の介入用錠剤をどのように服用するかについては、原則として各自の自由とし、ライフスタイルに合わせて服用することとしたが、一日2回または3回に分けて服用することが望ましいと伝えた。

### 【エンドポイント】

以下の項目につき、2年間の変化をエンドポイントとした。すなわち、骨粗鬆症関連マーカーとして的大腿骨近位部骨密度、大腿骨頸部骨密度、腰椎骨密度、血中副甲状腺ホルモン濃度（iPTH:

低カルシウム摂取による二次性副甲状腺機能亢進症の指標)、オステオカルシン (OC) 濃度 (骨形成骨代謝マーカー)、Type I collagen cross-linked N-telopeptides (NTX) 濃度 (骨吸収マーカー) であった。

#### [ベースライン検査]

ベースラインにおける対象者の基本属性・生活習慣情報の把握のための面接および医学検査は、新潟県内の11会場 (糸魚川市、上越市、妙高市、十日町市、南魚沼市、魚沼市、長岡市、三条市、新潟市、新発田市、村上市) において、2008年11月の12日間に行った。面接では、基本属性の他、病歴、職業、嗜好品、カルシウム摂取量、身体活動量に関する情報を得た。カルシウム摂取量の評価には、半定量的食物摂取頻度調査法であるUenishiらの方法<sup>4)</sup>を用いた。日常の活動量については、以下の活動を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、散歩など)、2)中等度の運動 (たとえば、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。

大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎 (L2-4) の骨密度は、QDR4500aを用いてDEXA法により測定した。

空腹時血液を採取した。採血後、血液を直ちに4°Cで保管し、その日のうちに3000rpmで10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°Cで保存した。血液生化学検査は外部に依頼した。血中iPTHはtwo-site immunoradiometric assayで測定した。血中OCはimmunoradiometric assayで測定した。血中NTXは、enzyme-linked immunosorbent assayで測定した。

#### [中間・最終医学検査]

1年後の中間医学検査は2009年11月の12日間に、2年後の最終医学検査は2010年11月の12日間に、ベースライン検査と同じ会場で行った。骨密度および血液検査については、ベースラインと全く同じ要領で同じ項目の測定を行なった。介入用錠剤のコンプライアンスは残薬により評価した。

#### [統計解析]

ベースライン検査値とその後の検査値の平均値の差の検定には対応のあるt-検定を用いた。カルシウム付加別の3群間の平均値の差の検定には分散分析を用いた。治療企図分析 (検査を受けた全員を分析) および実行説明分析 (コンプライアンス80%以上の参加者に限って分析) を用いて、3群の変化値を分散分析により比較した。プラセボ群とその他の群 (2群間) の比較には多重比較のDunnnett法を用いた。統計解析ソフトはSASを用いた。有意水準0.05未満の場合に有意差ありとした。

## 結 果

最終医学検査では、425人 (94.4%) が参加した。錠剤服用のコンプライアンスの平均は83.7%で

あった。ベースライン検査値、2年後最終検査値および2年間の変化を表1に示した。血中NTX濃度以外の変数は2年間に有意に低下していたが、血中NTX濃度は有意に上昇していた。カルシウム付加量別の3群におけるベースライン時医学検査結果を表2に示した。いずれの変数においても3群間に有意差は見られなかった。

以下に治療企図分析の結果を示す。カルシウム付加量別3群における大腿骨近位部骨密度の変化を図1に、大腿骨頸部骨密度の変化を図2に示した。ここでの縦軸はベースラインの値を0とした時の相対値である。カルシウム付加群におけるベースラインに対する骨密度の変化に関しては、いずれの部位においてもコントロール群に対して有意差は見られなかった。腰椎骨密度の変化を図3に示した。カルシウム500mg/日付加群の2年後の骨密度低下は、コントロール群に対して有意に小さかった。血中iPTH濃度の変化を図4に示した。カルシウム500mg/日付加群および250mg/日付加群における1年後の低下は、コントロール群に対して有意に大きかった。血中OC濃度の変化を図5に、血中NTX濃度の変化を図6に示した。いずれにおいても、カルシウム付加群における血中濃度はコントロール群に対して低い傾向にあったが、有意差は見られなかった。

錠剤服用コンプライアンスが80%以上であった人数は、コントロール群で114人、カルシウム250mg/日付加群で110人、カルシウム500mg/日付加群で108人であった。以下に実行説明分析の結果を示す。カルシウム付加量別3群における大腿骨近位部骨密度の変化を図7に、大腿骨頸部骨密度の変化を図8に示した。カルシウム付加群におけるベースラインに対する骨密度の変化値に関しては、いずれの部位においてもコントロール群に対して有意差は見られなかった。腰椎骨密度の変化を図9に示した。カルシウム250mg/日付加群の1年後の骨密度低下は、コントロール群に対して有意に小さかった。また、カルシウム250mg/日付加群および500mg/日付加群の2年後の骨密度低下は、コントロール群に対して有意に小さかった。血中iPTH濃度の変化を図10に示した。カルシウム500mg/日付加群および250mg/日付加群における1年後の低下は、コントロール群に対して有意に大きかった。血中OC濃度の変化を図11に、血中NTX濃度の変化を図12に示した。いずれにおいても、カルシウム付加群における血中濃度はコントロール群に対して低い傾向にあったが、有意差は見られなかった。

## 考 察

現在のカルシウム摂取基準は十分なエビデンスに基づいているとは言えない現状である。このような状況の下、今回のRCTより得られる結果は単独の研究としては最も高いレベルのエビデンスを提供することができ、日本初のカルシウムRCTである本研究の価値は極めて高いと言える。

緒言で述べたように、欧米諸国で行われたRCTのシステマティックレビューによると、カルシウムのみの付加（1000～1200mg/日）に閉経後女性の骨粗鬆症予防効果はないと結論づけている<sup>3)</sup>。しかしながら、本研究ではカルシウム250mg/日付加群および500mg/日付加群の腰椎骨密度低下（それぞれ3.6%および3.1%）がコントロール群の低下（4.6%）より有意に小さく（実行説明分析）、欧米の基準より低用量のカルシウム付加で、骨量低下を抑制することが確認できた。日本人を対象とした大規模コホート研究によると、中高年女性のカルシウム摂取量と腰椎圧迫骨折罹患率は負の関連が見られ<sup>5)</sup>、本研究結果はこのコホート研究結果を支持するものである。一般に腰椎圧迫骨折は日本人に多い骨折であると考えられている<sup>6)</sup>ので、カルシウム摂取を250～500mg/日増やす

ことで、腰椎圧迫骨折を予防可能であることが示唆された。

今回の研究では、錠剤をサプリメントとして付加したが、食事と共に服用するよう指導した。カルシウム250～500mg/日の摂取は、牛乳1～2本分に相当し、サプリメントに依らなくとも日常の食生活の工夫で十分摂取することができる。

本研究では、カルシウム付加の大腿骨近位部骨密度への影響が見られなかった。この所見はカルシウム付加による大腿骨骨密度への影響を否定するものではないと考えられる。しかしながら、仮にカルシウム付加が大腿骨骨密度に影響があるとしても、腰椎骨密度への影響よりは小さいことは確かであろう。

カルシウムのiPTHや骨代謝マーカーに対する影響に関しては、カルシウム付加群の1年後の血中iPTH濃度を有意に抑制した所見以外は、統計的に有意な関連性を見出すことができなかった。しかしながら、有意ではないが、カルシウム付加群の血中iPTH、OC、NTX濃度は低い傾向が見られた。これらの事実から、カルシウム付加が骨代謝回転を遅くしたことが示唆され、それが腰椎骨密度の低下抑制のメカニズムの一つであると考えられる。

## 結 論

日本人閉経後女性に対するカルシウム250mg/日（牛乳約1本分のカルシウム）～500mg/日（牛乳約2本分のカルシウム）の付加は腰椎骨密度低下を抑制する。本研究結果は食事からのカルシウム摂取量の低い日本人を含むアジア人閉経後女性の集団に適用可能である。

## 文献

- 1) 健康・栄養情報研究会. 国民健康・栄養の現状：平成19年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より. 東京：第一出版，2010.
- 2) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準（2010年版）. 東京：厚生労働省，2009.
- 3) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
- 4) 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 2008;54,25-9.
- 5) Nakamura K, Kurahashi N, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S for the Japan Public Health Centre-based Prospective Study Group. Calcium intake and the 10-year incidence of self-reported vertebral fractures in women and men: the Japan Public Health Centre-based Prospective Study. Br J Nutr 2009;101:285-94.
- 6) Ishikawa M, Nakamura K, Tamura T, Akiyama S, Tsuchiya Y. Ethnic differences between Asians and Caucasians in the incidence of osteoporotic fractures: a review. Acta Med Biol 2006;54:63-6.

表1 初回医学検査値(n=450)、2年後最終医学検査値(n=425)および2年間の変化

	初回検査		2年後検査		2年間の変化(%)		
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	P-値*
身長(cm)	153.6	5.3	153.4	5.4	-0.1	0.4	<0.0001
体重(kg)	53.4	7.5	53.0	7.6	-0.8	3.5	<0.0001
大腿骨近位部 BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.778	0.115	0.747	0.110	-4.1	3.2	<0.0001
大腿骨頸部 BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.691	0.097	0.66	0.092	-4.6	4.1	<0.0001
腰椎 BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.906	0.153	0.874	0.143	-3.6	4.3	<0.0001
血中 iPTH(pg/ml)	43.1	14.9	36.1	12.5	-13.6	21.9	<0.0001
血中 OC(ng/ml)	8.1	2.2	7.2	2.0	-8.6	22.8	<0.0001
血中 NTX(nMBCE/l)	17.5	5.4	19	6.5	+13.9	30.2	<0.0001

\*対応のある t 検定

BMD : 骨密度, iPTH : インタクト副甲状腺ホルモン, OC : オステオカルシン, NTX : type I collagen cross-linked N-telopeptides

表2 カルシウム付加別の3群におけるベースライン医学検査結果(n=450)

	平均値 (標準偏差)						P 値*
	プラセボ群	250(mg/日)付加群	500(mg/日)付加群				
年齢(歳)	59.4 (5.6)	60.3 (6.2)	59.4 (5.9)				0.3287
身長(cm)	153.8 (5.4)	153.5 (4.9)	153.4 (5.5)				0.7967
体重(kg)	53.9 (7.5)	53.7 (7.7)	52.5 (7.2)				0.2011
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.8 (3.0)	22.8 (3.3)	22.3 (2.8)				0.2617
カルシウム摂取量(mg/日)	484 (139)	494 (127)	493 (126)				0.7564
大腿骨近位部 BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.793 (0.117)	0.764 (0.119)	0.776 (0.108)				0.1004
大腿骨頸部 BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.701 (0.100)	0.681 (0.096)	0.691 (0.094)				0.1936
腰椎 BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.929 (0.160)	0.890 (0.150)	0.897 (0.146)				0.0626
iPTH(pg/ml)	42.0 (14.3)	43.4 (13.2)	43.9 (16.9)				0.5281
OC(ng/ml)	8.1 (2.3)	8.1 (2.3)	8.2 (2.1)				0.8964
NTX(nMBCE/l)	17.7 (5.6)	17.1 (4.7)	17.6 (5.8)				0.6358

\*分散分析

BMI : ボディーマスインデックス, BMD : 骨密度, iPTH : インタクト副甲状腺ホルモン, OC : オステオカルシン, NTX : type I collagen cross-linked N-telopeptides

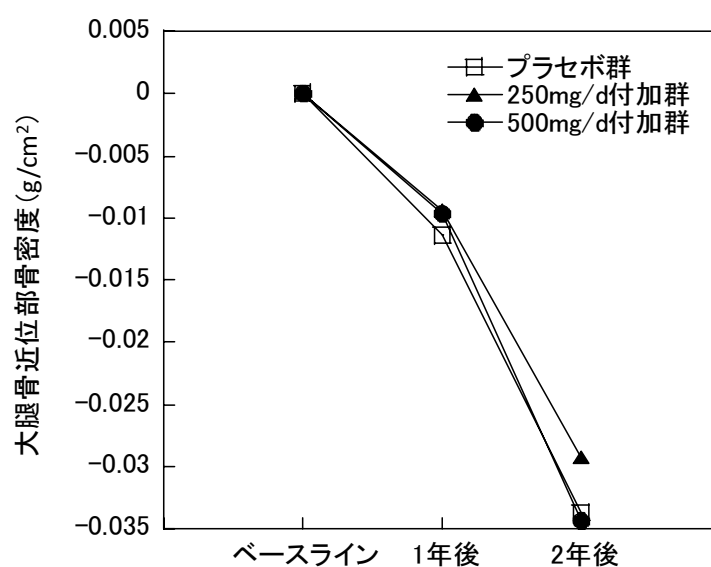


図1 治療企図分析におけるカルシウム付加量別3群の大腿骨近位部骨密度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。3群間に有意差は見られない。

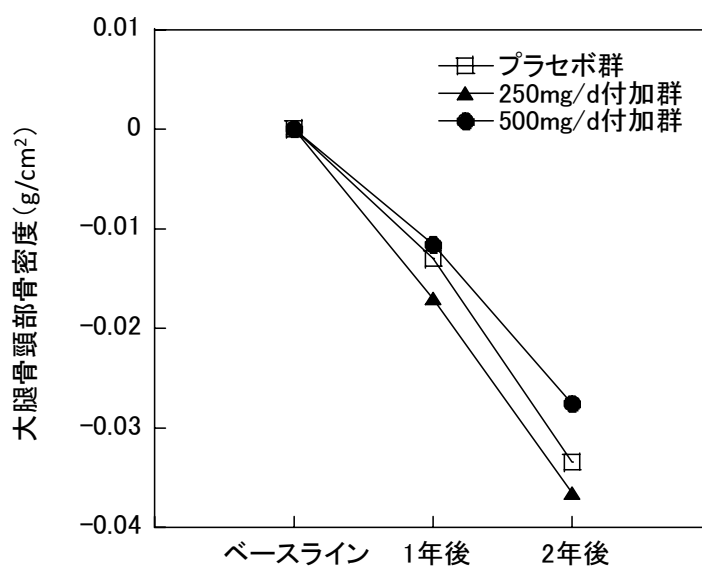


図2 治療企図分析におけるカルシウム付加量別3群の大腿骨頸部骨密度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。3群間に有意差は見られない。

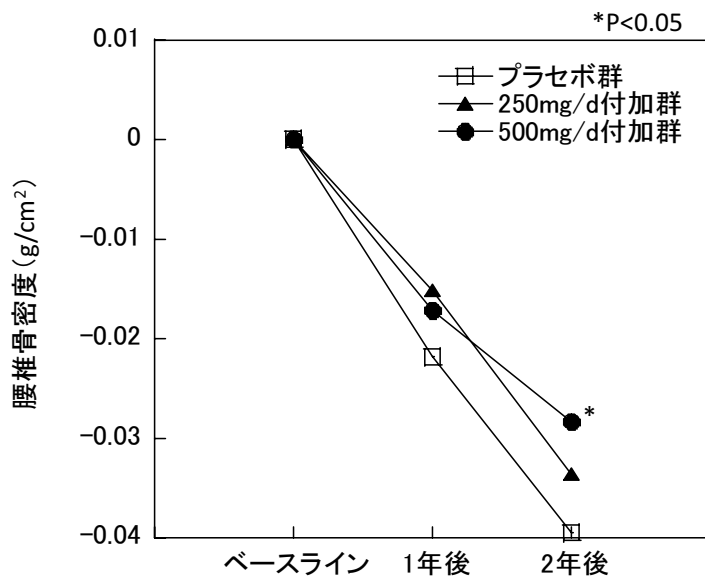


図3 治療企図分析におけるカルシウム付加量別3群の腰椎骨密度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。2年後におけるカルシウム500mg/日付加群の腰椎骨密度の低下はプラセボ群より有意に小さかった。

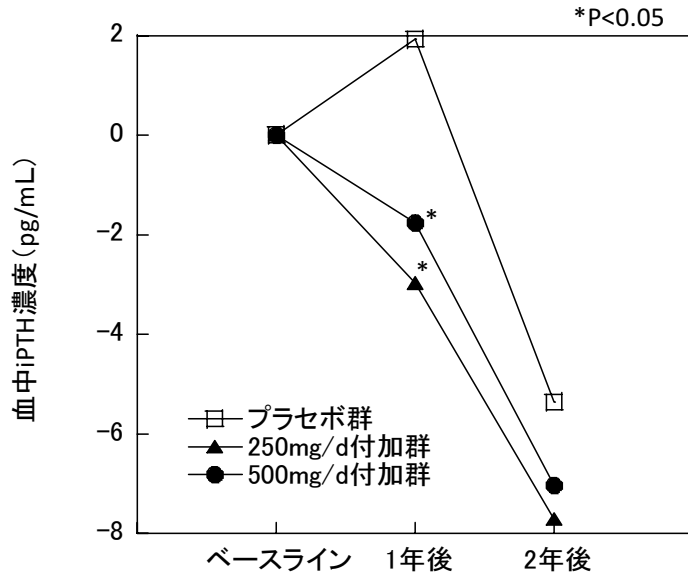


図4 治療企図分析におけるカルシウム付加量別3群の血中副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。1年後におけるカルシウム250mg/日付加群および500mg/日付加群の低下はプラセボ群より有意に大きかった。



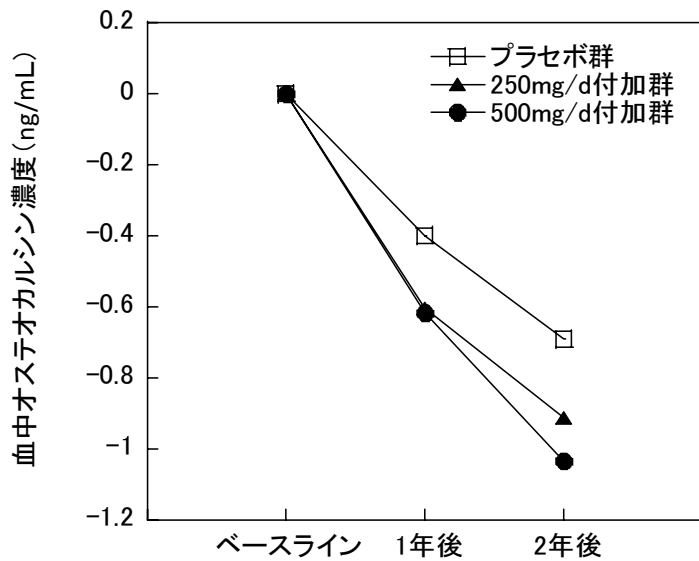


図5 治療企図分析におけるカルシウム付加量別3群の血中オステオカルシン濃度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。カルシウム付加群の低下はコントロール群と比較して大きい傾向が見られたが、3群間に有意差はない。

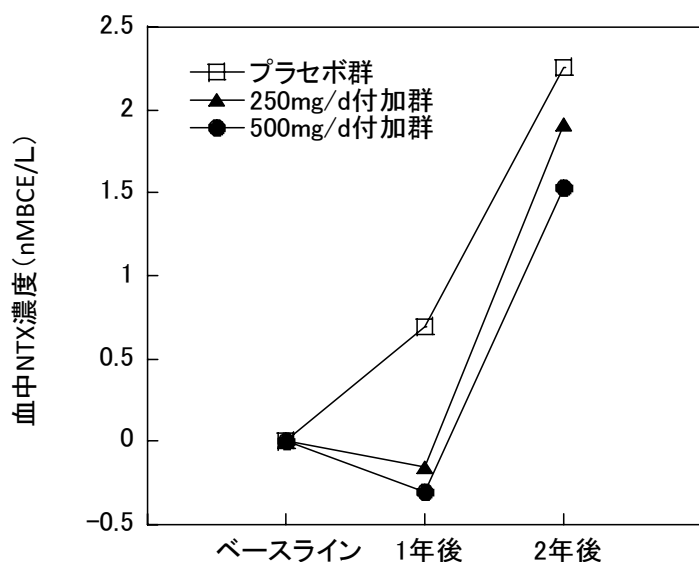


図6 治療企図分析におけるカルシウム付加量別3群の血中Type I collagen cross-linked N-telopeptides (NTX) 濃度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。カルシウム付加群の変化は小さい傾向が見られたが、3群間に有意差はない。

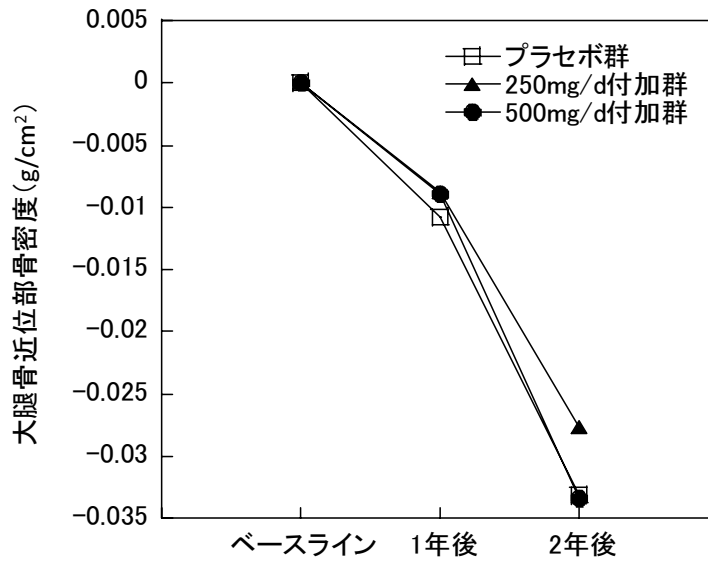


図7 実行説明分析におけるカルシウム付加量別3群の大腿骨近位部骨密度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。3群間に有意差は見られない。

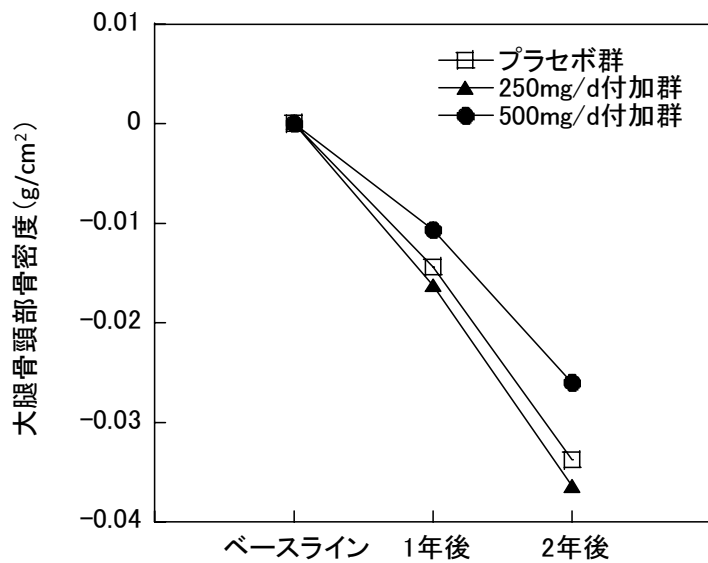


図8 実行説明分析におけるカルシウム付加量別3群の大腿骨頸部骨密度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。3群間に有意差は見られない。

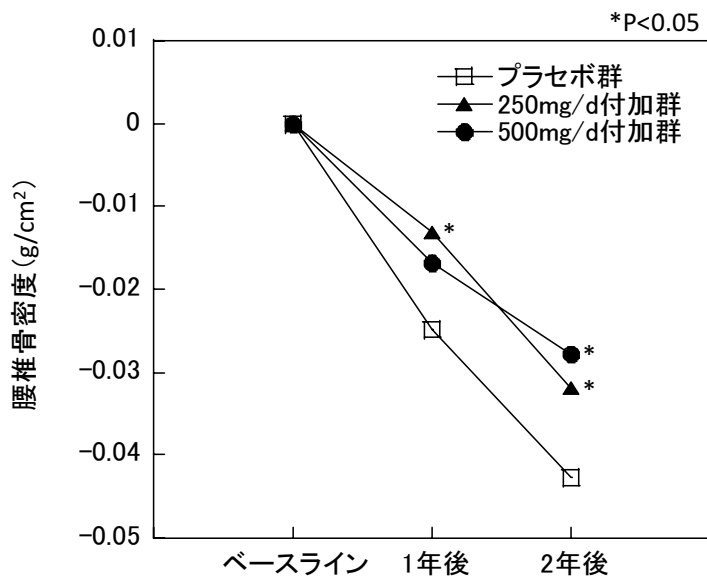


図9 実行説明分析におけるカルシウム付加量別3群の腰椎骨密度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。1年後におけるカルシウム250mg/日付加群の骨密度低下、2年後におけるカルシウム250mg/日付加群および500mg/日付加群の骨密度低下はプラセボ群より有意に小さかった。

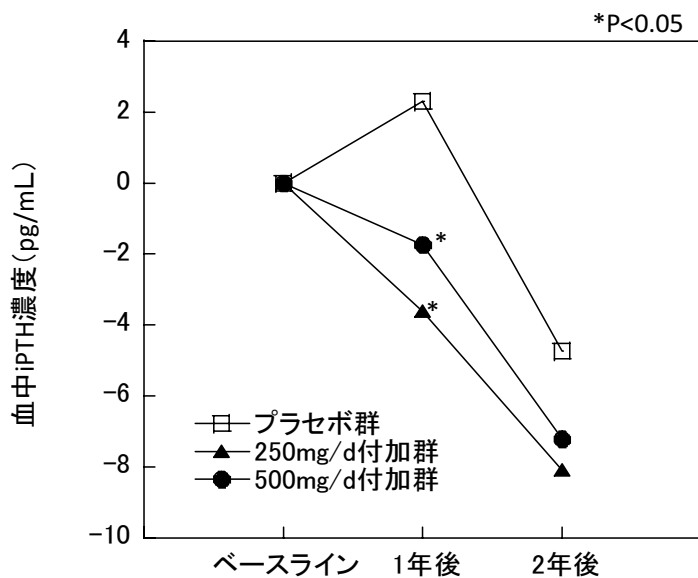


図10 実行説明分析におけるカルシウム付加量別3群の血中副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。1年後におけるカルシウム250mg/日付加群および500mg/日付加群の腰椎骨密度の低下はプラセボ群より有意に大きかった。

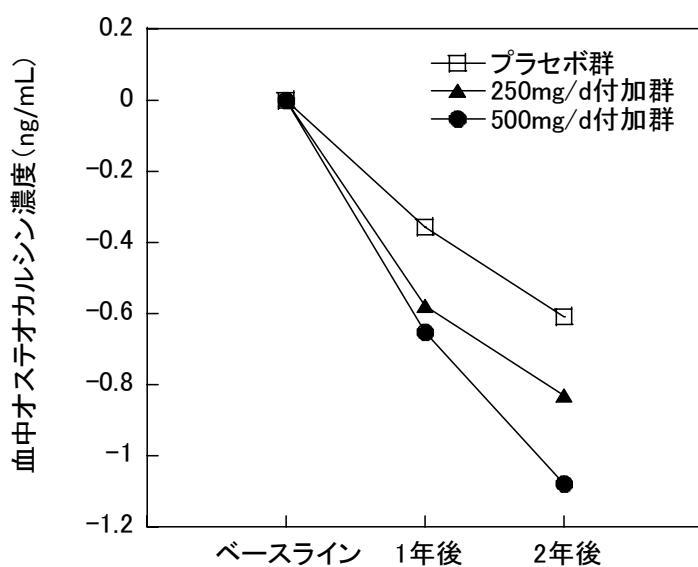


図 1 1 実行説明分析におけるカルシウム付加量別 3 群の血中オステオカルシン濃度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。カルシウム付加群の低下はコントロール群と比較して大きい傾向が見られたが、3 群間に有意差はない。

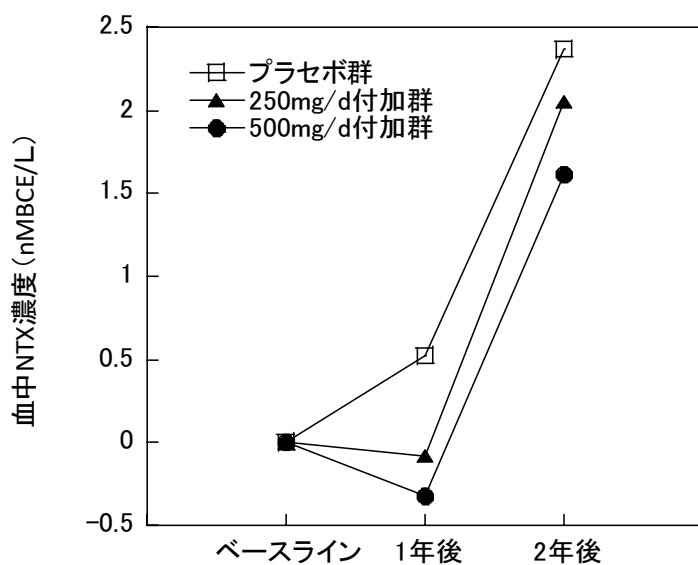


図 1 2 実行説明分析におけるカルシウム付加量別 3 群の血中Type I collagen cross-linked N-telopeptides (NTX) 濃度の変化

縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値で示した。カルシウム付加群の変化は小さい傾向が見られたが、3 群間に有意差はない。