

骨粗鬆症のrisk factorとしてのCa不足に関する研究

—加齢に伴う骨量低下に及ぼす危険因子の検討—

東京大学医学部老年病学教室教授 折 茂 肇
中 村 哲 郎

要 約

加齢に伴う骨量の減少はすべての人に必ず起こるものであり、これは骨の生理的老化というべきものであるが、何らかの要因によって骨量減少が加速された状態が存在し、これが骨の病的老化であると考えられている。この骨の病的老化を促進する要因がいかなるものであるかについて高齢者において検討した。

骨量を従属変数とし、種々の危険因子および生化学的要因を説明変数として多変量解析を行った。高齢者においては個々の要因の寄与率は小さく、単独の危険因子あるいは要因のみで骨量の減少を説明することは困難であり、複数の要因の集積があつてはじめて危険因子となることが示唆された。また、骨の老化の過程において生理的老化と病的老化を明確に区別することは必ずしも容易ではなく、生理的老化が病的老化に移行するいわゆる境界域ともいうべき状態が存在すると思われた。

結 言

加齢にともない骨量が減少することはよく知られた事実であるが、これは骨の老化ともいうべき現象であり、あらゆるヒトに起こる普遍的なものである。一方、骨量の減少を特徴とする骨粗鬆症は加齢とともにその発症頻度が急増するが、あらゆる老人に必ず起こるものではない。したがって骨の老化には生理的老化と病的な老化が存在する可能性が考えられる。

骨の病的老化を如何に定義するかということは非常に困難な問題であるが、高齢者に多発する骨折、例えば脊椎圧迫骨折・橈骨遠位端骨折・大腿骨頸部骨折などは正常な骨の機能を果たすことができないという点で明らかに病的な状態である。これらの骨折を有する例では骨量が低下しており、そのことも骨折を惹起する要因であると考

えられている。骨量は近年定量的に測定する方法が開発され骨密度で表現されるが、骨折と骨密度の関係をみると、骨密度が低くなるほど骨折の頻度が高くなることが明らかである。^{1), 2)} また、Parfittらによると約80%が骨量の減少によって骨折を説明できるという。³⁾ 従って骨密度の減少は骨の病的状態のよい指標となる可能性が考えられる。本稿ではこの骨の病的老化を骨量の病的減少及び骨折という観点から捉え、それを促進する要因はいかなるものであるかについて検討した。さらに、骨において病的老化と生理的老化を明確に区別することが可能であるか否かについても考察を加えた。

対象及び方法

対象は60歳以上の外来通院中の高齢者108名、調査項目は、表1に示すように遺伝・体格因子・生殖機能・Ca摂取と嗜好・運動・既往歴（今回の調査では胃切除・卵巣切除・甲状腺機能亢進症・肝硬変の既往）についてそれぞれ調査表を用いて調査した。各調査項目は、家庭歴については有する場合、授乳の程度についてはすべて母乳で育てた場合、ミルク摂取不足であった場合、アルコール摂取・コーヒー摂取が過剰であった場合、喫煙についてはBrinkman係数（喫煙本数×喫煙年数）が100以上の場合、運動不足であった場合、骨代謝に影響を与える疾患の既往がある場合、体格については[平均値-1SD]未満の場合、初潮年齢・月経のあった年数については[平均値-1SD]未満の場合、閉経後年数・出産数については[平均値+1SD]以上の場合「危険因子あり」と評価した。

検査項目では、生化学検査として血清のCa・P・Alp、尿中のCa/creatinine比、および血中のm-PTH、そして骨代謝回転の指標としてosteocalcinを測定した。また、脊椎X線写真を撮影し圧迫骨折の有無を判定した。骨量の測定はdual energy X-ray absorptiometry法（DPX;Lunar）を用いて腰椎の骨密度（BMD）を測定した。

統計はStudent's t-testおよびmulti-regression analysisを用いて行った。また、骨折及び低骨密度を来す症例の発生頻度はOdd's ratioまた χ^2 検定により検討した。データはすべてmean±SDで表示した。

結 果

(1) 背景因子

臨床的背景及びCa代謝・骨代謝の各指標を表2に示す。

(2) 危険因子の骨量に対する寄与

表3に、骨密度(%BMD of age-matched control)を従属変数とし調査項目及び各種parameterを説明変数として多変量解析を行った結果を示す。

それぞれの因子を、遺伝および体格因子、生殖機能因子、栄養及び嗜好の因子、運動因子、骨代謝回転を表すマーカー、Ca代謝のマーカー、疾患の有無に分けて表してあるが、表にはこれらの因子中有意な説明因子として取り上げられた因子のmulti regression coefficient (MRC)を示した。

高齢者では有意な説明変数は骨代謝回転の指標のみで、体格・疾患の有無は傾向はあるものの有意ではなかった。

(3) 高齢者における骨量に対する単独の危険因子の関与

高齢者を図1に示すように骨密度と骨折の有無から4群に分類し、低骨密度かつ骨折を有する群(True-Disease;TD群)と、正常骨密度かつ非骨折群(True-Normal;TN群)の2群間で種々の危険因子の存在の比率を比較した。

表4にその結果を示す。体格および家族歴の比較では、家族歴の有無・現在の体重・過去の最大体重・現在の身長いずれもTD群でこれらの危険因子を有する例の頻度は高い傾向があった。しかし、統計学的に有意なものは現在の体重のみであった。生殖機能の比較では、初潮年齢・月経のあった期間・閉経後年数・子供の数・授乳の程度いずれも2群間で一定の傾向及び有意差は認められなかった。現在・過去にわたっての牛乳摂取の状況、アルコール摂取・コーヒー摂取・喫煙の有無についての比較では、TD群で牛乳摂取不足の例が有意に多いことが認められたが、嗜好については両群間で有意差は認められなかった。運動の程度をTD群とTN群で比較すると、TD群で過去・現在ともに運動不足の傾向があった。また骨代謝に影響を与える可能性のある疾患を有している頻度を2群間で比較するとTD群で高頻度である傾向があったが有意差はなかった。

表5は前述の項目の中でOdd's ratioが2以上すなわち骨量減少及び骨折の危険

性を2倍以上に上昇させる因子についてまとめたものである。現在の体重が40kg未満（すなわちMean-1SD未満）および牛乳の摂取不足のみが有意であり、他の因子は危険性は増すものの有意ではなかった。

(4) 危険因子の集積が骨量に及ぼす影響

危険因子単独の寄与のみでなくその集積が骨量に影響を及ぼすか否かを検討するために危険因子となる可能性が示唆された五つの要素・7項目（家族歴を有する場合・身長・体重・過去の最大体重が対象の[平均-1SD]未満・牛乳摂取が不十分・若いときに系統的な運動をやっていなかった場合・骨代謝に影響を与えるような疾患を持っている場合）を評価し、これらの因子を有する場合それぞれ1点とし、その合計点を求め個々の症例の危険因子の集積度とした。そして、その合計点と骨量との相関を検討した。

図2に示す如く、危険因子の集積度が高くなると% BMDは低くなり、両者には有意の負の相関が認められた。

考 察

多変量解析を用いた検討では、高齢者においては骨密度の減少を説明しうる要因は骨代謝回転の亢進のみであり、単独の危険因子の関与は薄いと考えられた。

このように高齢者においては、従来言われてきたような危険因子⁽⁵⁻⁹⁾は有意に説明しうる要因とはならず、多変量解析という手法では、うまく骨量減少の危険因子を同定できなかった。その原因として、骨密度の減少を正常からの偏位率すなわち% age-matched controlで示した表示法が、病的骨密度減少と生理的なそれとを効率よく判別していない可能性が考えられたため、病的と生理的骨量減少をさらに厳密に区別して検討してみた。すなわち、「病的骨量減少」を「同年代非骨折例における骨密度分布の[平均-1SD]未満で、且つ骨折を有する例」と定義し、また[平均-1SD]以上で且つ骨折を有さない例を「生理的骨量減少」とした。そしてこのような2群間で危険因子の骨減少度に対する寄与の程度の比較を行った。

その結果、牛乳摂取不足と現在の体重が少ないことが骨量減少の危険因子として同定された。従来から言われている危険因子の大部分は有意の説明要因とはならなかつ

たが、その原因としては、個々の要因の寄与率が少ない事、個々の危険因子では有意の因子として浮かび上がってこない可能性が考えられた。実際、骨粗鬆症の発症あるいは骨密度の減少における危険因子の関わりを時間的集積という観点からみると、図3に示すように加齢に伴って危険因子個々の時間的集積も危険因子の数も徐々に増加してくると考えられる。そこで次に、複数の危険因子が重なったとき骨量の減少を来す要因になるのではないかと考え検討を行った。個々の危険因子の集積度と骨量の間には負の相関が認められ、危険因子の集積が骨量の減少に大きく寄与していることが示唆された。

文 献

- (1) Melton LJ III, Wahner HW, Richelson LA, O'fallon WM, Riggs BL: Osteoporosis and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 124: 254-261,1986
- (2) Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ III : Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res*6: 207-215,1991
- (3) Dalen N, Hellstrom LG, Jacobson B: Bone mineral content and mechanical strength of the femoral neck. *Acta Orthop Scan* 47: 503-508,1976
- (4) Gallagher JC, Golgar D, Moy A: Total body calcium in normal women: Effect of age and menopause status. *J Bone Miner Res* 2: 491-496,1987
- (5) Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A, Yeh JK, Yuen K, Ellis K: Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 78: 95-100,1985
- (6) Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'dowd KJ: Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epi Rev* 7: 178-208,1985
- (7) Lissner L, Bengtsson C, Hansson T: Bone mineral content in relation to lactation history in pre-and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 48: 319-325,1991
- (8) 中村哲郎、折茂 肇：環境因子と骨。 *The Bone* 2: 61-67,1988
- (9) Block JE, Smith R, Friedlander A, Genant HK: Preventing osteoporosis with exercise: A review with emphasis on methodology. *Medical Hypotheses* 30: 9-19,1989

表1 調査項目

遺伝・体格	家族歴の有無 身長, 体重, 最大体重, 最小体重
生殖機能	初潮年齢, 月経のあった年数, 閉経の種類, 閉経後年数 出産数, 授乳の程度
Ca摂取と嗜好	ミルク摂取(過去・現在) アルコール摂取, 喫煙, コーヒー摂取の有無
運動	過去(学生時代)の運動状況 現在の活動状況
既往歴	骨代謝に影響を与えると考えられる疾患の有無(胃切除, 卵巣摘除, 甲状腺機能亢進症, 肝硬変など)

表2 Background data of the subjects

	Aged
No. of cases	107
Age (y.o)	71±6**
Body height (m)	1.48±0.06**
Body weight (kg)	48.6±8.2**
Period after menopause (y)	22.1±8.2**
Age at menarche (y.o)	14.8±1.6**
No. of child	2.5±1.8**
max Bw (kg)	56.4±8.6
min. Bw (kg)	42.3±6.0**

** : p<0.01 vs HX and OVX
mean±SD

Parameters of calcium and bone metabolism

	Aged
S-Ca (mg/dl)	9.3±0.3**(108)
S-P (mg/dl)	3.7±0.5**(108)
S-Al-P	151.1±42.4(100)IU
m-PTH (ng/ml)	0.44±0.20(97)
osteocalcin (ng/ml)	8.1±2.5**(80)
urinary Ca/cveat	0.23±0.15**(100)
BMD (g/cm ²)	0.831±0.183(107)****
Prevalence of fracture	45/108(41.7%)****

() No. of cases
mean±S.D.

** : p<0.01 vs OVX

* : p<0.05 vs HX

** : p<0.01 vs HX

表3 Multi-regression analysis between lumbar BMD and various parameters

	Aged		
		MRC	P
Genetics & body size	BH	-57.88	0.060
	maxBW	0.274	0.054
Reproductive function	---		
Diet & Habitus	---		
Exercise	---		
Bone turnover	Al-p	-0.100	0.024
	u-Ca/crea	-23.33	0.035
Calcium metabolism	---		
Disease	MRC	-0.935	0.076
	P		
R-value	R = 0.395 R ² = 0.156	P = 0.008	

MRC ; multi-regression co-efficient
 BH ; Body height
 BW ; Body weight

表4 Incidence of risks in subjects with or without osteopenia

Group	TD	TN	χ^2 test
Family history(+)	13/28(46)	15/37(41)	n.s.
Present BW \leq 40 kg	5/31(16)	3/38(8)	p < 0.05
Maximum BW \leq 48 kg	5/30(17)	1/38(3)	n.s.
Present BH \leq 1.42 m	6/31(19)	5/38(13)	n.s.
Age of menarche \geq 16 y.o.	9/31(29)	12/38(32)	n.s.
Duration of menstration < 30 years	3/31(10)	6/38(16)	n.s.
Years after menopause \geq 30	7/31(23)	5/38(13)	n.s.
No. of children \geq 5	5/31(16)	4/36(11)	n.s.
Full breast feeding	19/31(61)	24/35(69)	n.s.
Insufficient intake of milk	25/31(81)	21/38(55)	p < 0.05
Alcohol consumption	2/31(6)	1/37(3)	n.s.
Coffee(+)	7/31(23)	10/36(28)	n.s.
Smoker (B.I. \geq 100)	5/31(16)	6/37(16)	n.s.
Exercise in the past(-)	26/31(84)	24/38(63)	n.s.
Exercise in the present(-)	30/31(97)	33/38(87)	n.s.
Disease(+)	6/31(19)	3/38(8)	n.s.

TD : true disease, TN : true normal, BW : body weight, BH : body height
 B.I. : Brinkman index no. of incidence/no. of total cases(%)

表5 Odd's ratios of risk factors for osteopenia

Risk factors	Odd's ratio	95% CI	significance
Slenderness			
present body weight \leq 40 kg	2.24	2.02~10.14	p<0.05
maximum body weight \leq 48 kg	7.40	0.81~67.22	n.s.
Null labor	3.462	0.62~19.24	n.s.
No milk intake	3.373	1.125~10.11	p<0.05
Alcohol ingestion	2.483	0.241~28.76	n.s.
Excercise in the past	2.600	0.799~8.466	n.s.
Presence of risk diseases	2.800	0.639~12.28	n.s.

The risk factors of which odd's ratio showed above 2.000. were listed here.

骨折	骨密度	
	低 ($<$ Mean - SD)	高 (\geq Mean - SD)
有	True disease (n=31)	False positive (n=12)
無	False negative (n=26)	True normal (n=38)

図 1

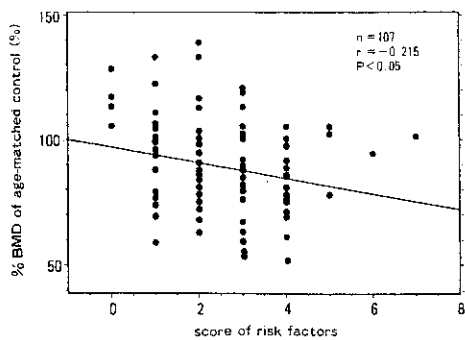


図2 Relationship between lumbar BMD and score of risk factor

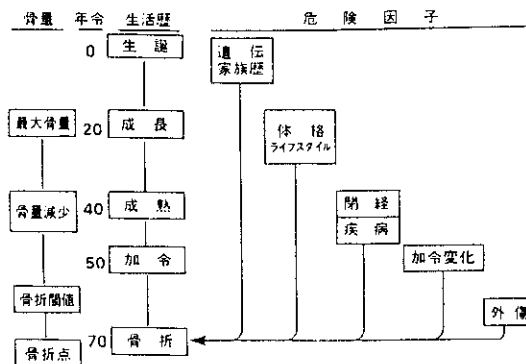


図3 骨粗鬆症の発症と危険因子. 危険因子の時間的集積