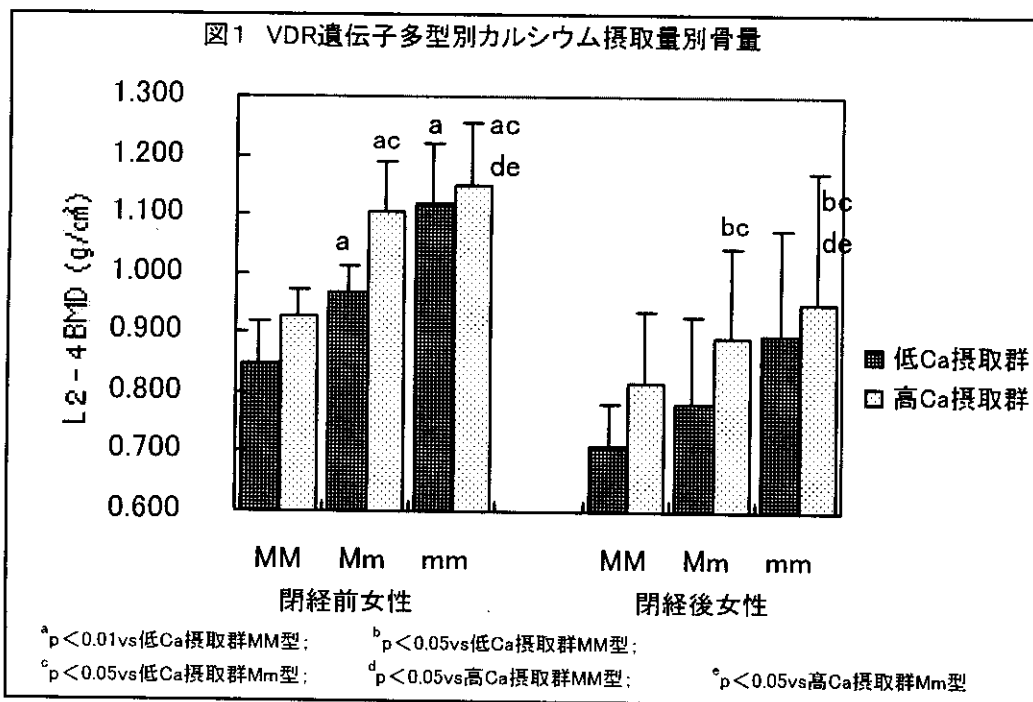


であった。閉経前後におけるM多型別の骨密度と体組成、骨代謝マーカー活性を表5-a、および表5-bに示した。閉経前後で比較すると、閉経前群では閉経後群に比べL2-4BMD、体重、除脂肪量が有意に高く、逆に骨代謝マーカーはALPⅢ活性、TR-AP活性共に有意に低かった。閉経前女性においてはM多型別のL2-4BMD(g/cm<sup>3</sup>) mm型>Mm型>MM型の順で3型間に有意差が認められた(p<0.01)。また身長および体重、除脂肪量もmm型>Mm型>MM型で、身長、体重ではMm・mm型間で、除脂肪量ではmm・MM型間及びMm・mm型間でp<0.05の有意な差がみられた。体脂肪率には3群間の有意差はみられなかった。ALPⅢ活性、TR-AP活性に関しては3型間に有意差が認められなかった。一方、閉経後女性においてはL2-4BMD(g/cm<sup>3</sup>) mm>MM型(p<0.05)で有意が認められたのみであり、体格・体組成に関しては3型間に有意差が認められなかった。ALPⅢ活性、TR-AP活性

に関してはMM型>Mm型>mm型であったが、3型間に有意差はみられなかった。

#### 5. VDR 遺伝子多型別食習慣・食物摂取・栄養摂取状況

VDR 遺伝子多型と食習慣・食物摂取・栄養摂取状況との関連を表6-a、および表6-bに示した。食品群摂取については、特にカルシウム供給源である乳・乳製品、魚介類、大豆・大豆製品類、緑黄色野菜類、淡色野菜類、海藻類についてのみ検討した。閉経前女性においてはいずれの食品群もMM型の摂取量が最も多く、大豆・大豆製品類の摂取量はmm<MMでp<0.05の有意差があったが、他の食品群ではどの型間にも有意差はみられなかった。食品群から供給されるエネルギー、栄養素等の摂取傾向もMM型の摂取量が最も多く、次いでMm型、mm型であり、蛋白質の摂取量はmm<MMでp<0.05の有意差があった。過去の牛乳摂取頻度は3型間に有意差はみられなかった。閉経後女性においては大豆・大豆製



品類の摂取量のみはmm<MMでp<0.05の有意差があったが、他の食品群ではどの型間にも有意差はみられなかった。栄養素等の摂取量はMM型が最も多い傾向であったが、3型間に有意差はみられなかった。過去の牛乳摂取頻度は小学生期・中学生期はMM<mm、逆に高校卒業後摂取頻度はmm<MMでp<0.05の有意差がみられた。

### 6. VDR 遺伝子多型別骨密度とカルシウム摂取量の関連

本対象をカルシウム摂取量 600mg 以上の高カルシウム摂取群と 600mg 以下の低カルシウム摂取群の 2 群に分けた。高カルシウム摂取群は、閉経前群では MM12 人（カルシウム摂取量；382±118mg）、Mm44 人（360±127mg）、mm26 人（354±110mg）、閉経後群では MM14 人（822±129mg）、Mm36 人（815±136mg）、mm16 人（883±177mg）であった。低カルシウム摂取群は、閉経前群では MM18 人（879±118mg）、Mm98 人（827±126mg）、mm76 人（848±137mg）、閉経後群では MM16 人（393±109mg）、Mm94 人（399±100mg）、mm50 人（388±77mg）であった。同じ遺伝子多型群間で腰椎骨密度を比較した場合、閉経前群、閉経後群共に MM 型、および Mm 型においては低カルシウム摂取群が高カルシウム摂取群より有意に低値であった（図 1）が、mm 型ではカルシウムの摂取量により骨密度の差はみられなかった。また、低カルシウム摂取量の閉経前群においては MM 型<Mm 型<mm 型の 3 群間に有意差が認められたが、高カルシウム摂取量の閉経前群においては MM 型と Mm 型、MM 型と mm 型の間にのみ有意差が認められた。一方、閉経後群においては VDR 遺伝子群間では MM 型と mm 型間にのみ有意差が認められたが（表

表7 VDR遺伝子多型別骨密度と骨関連要因と

	MM	Mm	mm
年齢	-0.64 <del>a</del>	-0.63 <del>a</del>	-0.59 <del>a</del>
身長	0.746 <del>a</del>	0.480 <del>a</del>	0.533 <del>a</del>
体重	0.518 <del>c</del>	0.422 <del>a</del>	0.574 <del>a</del>
体脂肪率		0.211 <del>c</del>	0.397 <del>a</del>
除脂肪体重	0.705 <del>a</del>	0.430 <del>a</del>	0.476 <del>a</del>
ALP活性	-0.47 <del>a</del>	-0.44 <del>a</del>	-0.49 <del>a</del>
ALPⅢ活性	0.41 <del>a</del>	-0.47 <del>a</del>	-0.44 <del>a</del>
TR-ACP活性		-0.30 <del>b</del>	-0.31 <del>b</del>
初潮年齢		-0.53 <del>a</del>	-0.53 <del>a</del>
牛乳摂取頻度			
小学生期	0.513 <del>b</del>	0.541 <del>a</del>	
中学生期	0.465 <del>c</del>	0.524 <del>a</del>	
高校生期		0.345 <del>a</del>	0.310 <del>b</del>
卒業後			0.313 <del>b</del>
魚介類摂取量		0.19 <del>c</del>	
緑黄色野菜		0.56 <del>b</del>	
淡色野菜			-0.23 <del>a</del>
海藻摂取量		-0.24 <del>c</del>	

a : p<0.001 ; b : p<0.01 ; c : p<0.05

表8 骨密度に対す

	MM	Mm	mm
説明変数	偏相関係数	偏相関係数	偏相関係数
年齢	-0.530 <del>a</del>	0.861	-0.227 <del>a</del>
身長	0.704 <del>a</del>	0.812	0.395 <del>a</del>
体重		0.302 <del>a</del>	0.807
体脂肪率			0.497 <del>a</del>
除脂肪体重			0.806
ALP活性		-0.358 <del>a</del>	-0.321 <del>a</del>
ALPⅢ活性	0.417 <del>a</del>	0.897	
TR-ACP活性			
初潮年齢		-0.332 <del>a</del>	0.552
牛乳摂取頻度			
小学生期	0.734 <del>a</del>	0.614	
中学生期	0.662 <del>a</del>	0.740	0.361 <del>a</del>
高校生期			0.586
卒業後			
	0.8931	0.7088	0.7094

5-b)、閉経後の低カルシウム摂取群間では MM 型<Mm 型<mm 型 (p<0.05) の 3 群

間に有意差が認められた。

### 7. 骨密度と体組成・骨代謝マーカーおよび食物摂取状況との相関関係

VDR 遺伝子多型別に骨密度と体組成・骨代謝マーカー、食習慣、食品群摂取状況など骨関連要因との間の相関係数を表7に示した。骨密度と年齢との間には3型とも同程度の負の相関がみられた。また骨密度と体位・体組成との関連をみると、骨密度と身長、体重、除脂肪量との関連は3型とも正の相関を示したが、MM型の場合特に骨密度と身長・除脂肪量との間に強い相関がみられ、体脂肪率との間には相関がみられなかった。一方mm型では除脂肪量のみでなく体脂肪率とも高い相関がみられた(ともに  $p < 0.001$ )。

次に骨密度と骨代謝マーカーとの相関をみると、ALPⅢ活性、ALP活性との間には3型とも同程度の負の相関がみられた( $p < 0.001$ 、ただしMM型では  $p < 0.05$ )。骨密度と初潮年齢との相関をみると、Mm型・mm型では( $p < 0.001$ )に負相関がみられたが、MM型では相関関係がみられなかった。骨密度と過去の牛乳摂取頻度との相関関係はmm型では高校生期と高校卒業後、MM型・Mm型では小学生期、中学生期の摂取頻度と相関した。またMM型では骨密度と魚介類摂取に正の相関、緑黄色野菜類、淡色野菜類摂取が負の相関がみられた。

### 8. 骨密度と重相関係数

以上の単相関分析の結果から更に骨密度に対する個々の変数の独立した相関性をみるために骨密度を基準変数、単相関係数の高かった年齢、体位、体組成、牛乳飲用頻度に関する12変数を説明変数とし、変数増減法により重回帰分析を実施した(表8)。MM型では身長、小学生期・中学生期の牛乳飲

用頻度と正相関し、年齢、ALPⅢ活性とは負相関を示した。Mm型では体重、小学生期の牛乳飲用習慣と正相関し、ALP活性、初潮年齢とは負の相関を示した。またmm型では身長、体脂肪率と正相関し、年齢、ALP活性とは負相関であった。

表9 骨折歴別骨量・体組成・骨代謝マーカー活性

	ANOVA		p値
	骨折経験あ	骨折経験な	
n	47	179	
年齢(歳)	60.5±9.0	59.4±7.3	0.1347
T.BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.806±0.11	0.888±0.13	<0.0001
Zスコア	100.6±7.1	110.1±8.9	<0.0001
Tスコア	77.8±6.1	86.4±8.6	0.0001
身長(cm)	151.7±5.6	151.4±5.6	0.5472
体重(kg)	53.0±8.1	53.3±8.2	0.5428
体脂肪率(%)	28.6±7.1	29.4±6.2	0.1898
除脂肪量(kg)	37.4±4.6	37.3±3.9	0.8365
ALPⅢ(U/l)	96.4±28.9	84.9±21.1	0.0021
TR-AP(U/l)	7.9±1.0	7.7±1.1	0.2151
初潮年齢(歳)	14.9±2.1	13.2±1.6	<0.0001

表10

骨折歴別食品群・栄養素摂取状況、及び過去の牛乳

	ANOVA		p値
	骨折経験あ	骨折経験な	
乳・乳製品(g)	106±67	180±95	0.0828
魚介類(g)	55±19	79±20	0.0080
大豆製品(g)	72±30	129±33	0.0455
淡色野菜(g)	178±48	184±56	0.6744
緑黄色野菜(g)	47±18	65±23	0.0080
海藻(g)	2.6±1.0	2.5±0.8	0.5999
Ene(kcal)	1754±476	1676±201	0.1073
Prot(g)	64.4±11.8	60.7±8.6	0.0477
Ca(mg)	495±113	536±121	0.2026
P(mg)	1089±231	797±132	0.4062
Vit. C(mg)	95±41	116±46	0.5975
牛乳摂取頻度( )	0.10±0.08	0.31±0.21	0.0824
牛乳摂取頻度( )	0.10±0.10	0.36±0.26	0.3867
牛乳摂取頻度( )	0.21±0.10	0.35±0.35	0.3650
牛乳摂取頻度( )	0.40±0.25	0.68±0.35	0.1175
納豆摂取	0.11±0.09	0.25±0.10	0.0486

## 9. 骨折歴別骨量・体組成・骨代謝マーカー活性

閉経後女性を骨折経験の有無で2群に分け、骨量・体組成・骨代謝マーカー活性、初潮年齢について比較した(表9)。骨折経験あり群のVDR遺伝子多型頻度の内訳はMM8人(17%)、Mm25人(53.2%)、mm14人(29.8%)であり、骨折経験なし群の内訳はMM22人(12.3%)、Mm105人(58.7%)、mm52人(29.0%)であり、骨折経験あり群のMM型の頻度が高いが統計的な有意差はなかった。骨密度、Tスコア、Zスコアのいずれの骨指標も骨折経験あり群がなし群に比べて有意に低値であった。逆に、ALP活性、ALPⅢ活性、初潮年齢は骨折経験あり群が有意に高かった。年齢、体位・体組成に関しては骨折の有無により有意差はみられなかった。

## 10. 骨折歴別食物摂取・栄養摂取状況・食習慣

表9に示した対象に関して骨折経験の有無で2群に分け、骨折歴別に食物摂取・栄養摂取状況・食習慣に関して比較した(表10)。その結果、乳製品、魚介類、大豆製品、緑黄色野菜の摂取量、蛋白質摂取量、小学生期の牛乳摂取頻度、現在の納豆摂取頻度は骨折経験あり群が骨折経験なし群に比べて有意に低値であった。

## D. 考察

### 1. 年齢階級別骨密度

本研究は横断研究であるが年齢階級による骨密度変化の状況を、串田ら<sup>5)</sup>のQDR-1000による622人の測定結果と比較すると、20歳代で約1%低かったものの、他の年代ではすべて高く、また日本骨代謝学会骨組鬆症診断基準検討委員会が示す腰椎骨塩量の基準値<sup>6)</sup>よりもやや高かった。

これは対象構成の差に起因するものと思われる。最大骨塩量を示したのは串田らの結果と同様30歳代であり、30歳代から40歳代にかけての減少は1%以下であったが、40歳代から50歳代にかけては11.2%、閉経期である50歳代から60歳代にかけては13.8%の大きな減少率であった。30歳代から60歳代にかけての減少率は串田らの減少率25.5%に近似し、24.0%であった。骨形成マーカーのALPⅢ活性は骨芽細胞や軟骨細胞に存在し、骨形成の早期の分化段階で発現され、石灰化の起こっている部位で活性の著しい上昇が認められる<sup>7)</sup>。ALPⅢの血中濃度は、骨格の発育と平行した変動を示し、正常女性においては20歳未満の成長期では高値を示し20歳以降著しく低下、その後50-60歳の閉経期に再び軽度の上昇する<sup>8)</sup>とされ、またALPは健常人では加齢により増加し、その大部分がALPⅢの増加によるものとされている<sup>9)</sup>。今回の実験では最大骨塩量に到達する30歳代において、20歳代のALPⅢ活性の約30%の低下がみられ、20歳代から30歳代への骨形成は緩やかであることが示唆された。また有意な骨量減少が認められた40歳代から50歳代にかけては約95%の著しい上昇がみられた。その後徐々に低下しているが、70歳代でも20歳代のALPⅢ活性より高かった。40歳代から50歳代への急激なALPⅢ活性の上昇は、閉経により著しく骨吸収が亢進するため、カップリングにより骨形成も亢進し、50歳代で最高値を呈したものと思われる。永谷ら<sup>10)</sup>は血清ALPの高値は現在および将来の低BMDの予測指標となるとしているが、本報告でも50歳代でALPⅢ活性が99.3U/ℓ  
13.8%と最も大きくなっていった。

一方骨吸収マーカーのTR-AP活性は破骨細胞に存在し、成長期には高値であるが、20歳以降はほぼ一定の値になり、成人では加齢により増加、すなわち骨吸収の亢進した病態で上昇するとされる<sup>11)</sup>。本研究においても最大骨塩量到達期の30歳代で最低値になり、その後加齢、骨密度減少とともに増加し、骨吸収が亢進していることを示した。

## 2. VDR 遺伝子多型と骨関連要因

最大骨塩量は遺伝的素因と環境因子の両方の影響を受けていることが、twinstudyで報告されている<sup>11-14)</sup>。VDR 遺伝子 Bsm I 多型がDXAにより測定した腰椎・大腿骨頸部骨密度と相関することをMorissonら<sup>15)</sup>が発見し、VDR 遺伝子 Bsm I 多型は骨密度を予測する遺伝因子として世界中で注目され追試された。しかし、日本人においてはリスクの高い骨密度の低いBB型の出現頻度が2%に充たないことや骨密度との関連に関しても賛否両論に分かれた<sup>16-21)</sup>。我々もこれまでに踵骨骨密度とVDR 遺伝子 Bsm I 多型、およびVDR 遺伝子 M 多型に関して遺伝素因マーカーとしての有用性を検討し、M 多型において3型間に骨密度の差や骨代謝マーカーの差を明らかにした<sup>22)</sup>。そこで本研究では骨密度に与える影響因子として、遺伝的素因ではVDR 遺伝子 M 多型について骨密度および骨折発生状況を明らかにすると同時に、環境因子である栄養や食事の影響の検討を行った。本報告でのM多型の出現頻度は、Araiら<sup>23)</sup>の日本人女性(24～70歳)110人での報告MM14.5%、Mm58.2%、mm27.3%、同239人での頻度MM13.4%、Mm55.2%、mm31.4%のどちらも近似していた。またL2-4 BMD

もAraiらの $MM0.931 \pm 0.026 \text{g/cm}^2$   $Mm1.022 \pm 0.017 \text{g/cm}^2$   $mm1.043 \pm 0.025 \text{g/cm}^2$

であり、3型間に骨密度の有意な差が認められた。これらの結果は、M多型が日本人の骨密度のスクリーニングマーカーとして有用であることを示唆しているものと考えられる。

### (1) 年齢と骨密度

年齢と骨密度は負相関をし、加齢とともに骨量が減少することは過去の種々の研究報告<sup>10, 24, 25)</sup>の中で明らかにされている。われわれの研究においても、M多型のいずれも $p < 0.001$ で負相関し、重回帰分析においても、MM型、mm型では負の相関の存在が明かとなった。

### (2) 体位・体組成と骨密度

骨量と体位・体組成との関連をみると、単相関分析では3型とも身長、除脂肪量はよく骨密度と相関し、MM型では特に高い相関を示した。骨密度と体重、体脂肪率との単相関は、mm型ではともに $p < 0.001$ であったが、Mm型では体重 $p < 0.001$ 、体脂肪率 $p < 0.05$ であり、MM型では体重にのみ正相関した( $p < 0.05$ )。しかし重回帰分析の結果ではMM型では身長が正相関し、除脂肪量との関連はみられなくなった。すなわちわれわれの研究では、肥満度と骨量は正相関すること<sup>26)</sup>、閉経後では体脂肪率が1年後の骨密度の変化量を予測するのに有効であったこと<sup>27)</sup>など、体脂肪が骨量の規定因子であることを指示する報告と同様の結果であった。これらを総合して考えると体位・体組成からの骨密度規定因子は、どの遺伝子多型の場合も身長、体重といった身体の大きさそのものであり、それらを構成する成分としては、体脂肪率が除脂肪量よりも大きく影響するのではないかと考えられた

。

(3) 初潮年齢と骨密度

初潮年齢と骨密度の関連については、藤原ら<sup>28)</sup>は初潮年齢が17歳以上の場合、大腿骨頸部骨折のリスクがますこと、上田ら<sup>29)</sup>は初潮が早く、月経周期が長期の者程骨密度がよく維持される傾向があることを報告している。これらはエストロゲン分泌期間の長さ、思春期以降の内分泌環境に影響されるものと思われる。一方永谷ら<sup>10)</sup>は初潮年齢と骨密度に相関はみられなかったことを報告している。われわれの研究では、単相関分析ではMM型では相関がみられなかったものの、Mm、mm型では有意な負相関を示した。しかし重回帰分析によるとMm型でのみ負相関がみられた。

(4) 骨密度と栄養摂取、食習慣、牛乳摂取頻度

次に骨密度と栄養摂取、食習慣等の関連については、カルシウムを多く含んだ食品群の摂取量との関連を検討した。食品群・栄養素等の摂取量は骨密度の高いmm型よりむしろ骨密度の低いMM型のほうがすべての項目で多くっており、大豆製品ではMM・mm型間で有意差がみられた。MM型の骨密度と各食品群摂取量との単相関をみても大豆製品摂取と正相関を示した。また骨密度と牛乳・乳製品摂取量との相関性はmm型が最も低かった。しかし、過去の牛乳摂取頻度を月経開始や成長の著しい小学生期、生理が安定しはじめ骨形成の最も盛んな中学生期、最大骨量を得る高校生期、そして高校卒業後に分けて骨密度との関連を検討すると、MM型では小・中学生期でのみ骨密度との相関がみられたが、Mm型では骨成長期にある小・中・高校生期の各期で相関した。ところが重回帰分析を行うと、

mm型ではどの時期の牛乳飲用頻度とも関連がみられず、Mm型では小学生期の牛乳飲用頻度と正相関、MM型では小・中学生期の牛乳飲用頻度と正相関を示した。MM、Mm型では現在の牛乳摂取量よりも、過去の牛乳飲用頻度のほうが現在の骨密度とよく関連した。すなわち食物、栄養摂取と骨密度との関連は、一般的に最も良好なカルシウム吸収率をもつ食品源である牛乳の成長期での飲用頻度や大豆製品の摂取に関連がみられた。更に遺伝素因とカルシウム摂取量の影響を検討した結果、本研究対象では栄養所要量である600mg以上の高カルシウム摂取群においては、閉経前、閉経後いずれにおいても平均摂取量が800mgを越えていた。一方、低カルシウム摂取群ではいずれも平均摂取量が400mg以下と栄養所要量の70%以下の低い充足率であり、閉経後においては低カルシウム摂取の場合のみVDR遺伝子M多型の3型間で骨密度に有意差が認められた。また、骨密度が高かったmm型では閉経前、閉経後のいずれにおいてもカルシウム摂取の多少により両群間に骨密度の差は認められなかった。閉経後女性を対象とした研究においても、対象のカルシウム摂取量が600mg以下の場合M多型別に骨密度に差があった<sup>30)</sup>が、800mg以上の場合、VDR遺伝子M多型の3型間で骨密度の有意差はみられなかった<sup>31, 32)</sup>。すなわちVDR遺伝子M多型の遺伝素因としてのリスクは、カルシウム摂取量が十分満たされている場合、目安として800mg以上摂取された場合、その影響がマスクされる可能性が示唆された。Sharlaら<sup>33)</sup>は小児の骨密度とカルシウム吸収能との関連を比較し、mm型はMM型より8.2%腰椎骨密度が高く、41.5%カルシウム吸収能が高かった

と報告している。本研究では骨量の多いmm型と成長期の牛乳摂取頻度に相関がなく、骨量の低いMM型、Mm型と成長期の牛乳摂取頻度に相関があるということ、低カルシウム摂取群ではVDR遺伝子M多型により骨密度に有意差が生じるが、高カルシウム摂取群では有意差がないことから、VDR遺伝子M多型により食物中のカルシウム吸収の度合いに差が生じることが骨密度の差につながる可能性を示唆している。

### 3. 骨折と骨密度と栄養摂取等ライフスタイルとの関係

骨粗鬆症では骨折を起こしやすい状態となることが大きな問題である。そして、高齢期における骨折こそが日常生活動作能力(ADL)や個人の生活の質(QOL)を低下させ、時に入院を余儀なくし、術後のリハビリテーションや手厚い介護を必要とすることから社会的にも大きな原因となってくるのである。現実には低骨量を基盤とする骨粗鬆症性骨折は加齢とともに増加し高齢者に多発する。

しかし、日本人の脊椎骨折の発生率を出生年別に比べると、近年に生まれた人ほど発生率は低下していた<sup>2)</sup>。戦後、食生活の欧米化によりカルシウム摂取量は昭和25年頃の250mg/日に比べると昭和40年代後半には約2倍の550mg/日となり、脂肪、タンパク質の摂取量も多くなった。それに伴い体格は向上し、初潮年齢は早く、閉経年齢は遅くなっている。これらの変化が椎体骨折の減少を導いたと考えられる。更に、同じ日本人の遺伝的素因をもち生活環境、特に食生活が異なる日系アメリカ人と日本人を比較すると、日系アメリカ人の骨量が高く、脊椎骨折の有病率は低かった<sup>34)</sup>。

骨量や脊椎骨折の発生は食生活の変化、それに伴う体格の向上、初潮年齢、閉経年齢の変化などの影響を強く受けていると考えられる。

一方、近年大腿骨頸部骨折の発生率は増加している<sup>1)</sup>。大腿骨頸部骨折は寝たきりを誘引する最も重篤な骨折であり、予防対策が急がれる。鈴木らの地域在宅高齢者を対象とした縦断追跡調査から、65歳以上においても大腿骨近位部(頸部、転子部およびワード三角部)における骨量減少は年平均0.4~1.3%と確実に減少しており、とくに80歳以上のワード三角部では2.5%/年と大きな減少率を示した。このことは、この年代での大腿骨頸部骨折の急増を裏付けるデータとなっている<sup>4)</sup>。大腿骨頸部骨折の増加傾向はアメリカ、ヨーロッパ、アジアの国々でもみられる。日本人の大腿骨頸部骨折の発生率は欧米の白人に比べて低く、ハワイ生まれの日系アメリカ人や香港の中国人とほぼ同じであった(36、37)。これらの疫学調査結果から、骨粗鬆症、脊椎骨折、大腿骨頸部骨折の発生には遺伝的、身体的因子に加え生活習慣が重要な役割を持つこと、脊椎骨折と大腿骨頸部骨折は共に骨粗鬆症を基盤としておこる骨折であるが、異なる危険因子も関与していることが推測される。

骨量と栄養摂取の関連に関しては中国内での5地域の比較<sup>38)</sup>、旧ユーゴスラビアの調査<sup>39)</sup>などではいずれも骨密度とカルシウム摂取の間に強い正の相関を認めている。Nordinらは骨粗鬆症の発症がカルシウム及び蛋白質摂取量の少ない国に多いことを示し<sup>40)</sup>、カルシウムや蛋白質摂取が骨量に重要な役割を果たしていることを報告している。中でもカルシウムの骨への効果に関し

ては、カルシウム投与群と非投与群の骨量の変化や骨折の発生率に関する介入調査で証明されてきた。成長期においては思春期前の子供は思春期を過ぎた子供より骨量増加が大きく、カルシウム摂取の効果も大きく<sup>41)</sup>、思春期に十分なカルシウムを摂取しておくことはPBMを増やす上で非常に重要である。また、20歳代から40歳代の閉経前の成人女性について骨量変化を追跡した調査は少ないが、Reckerらは20歳代女性のカルシウム摂取群では10年間に換算して全身骨で12.5%、腰椎で6.8%の骨量増加を認めたと報告している<sup>42)</sup>。他の調査でも30歳くらいまではカルシウム摂取により骨量が増え、部位によってはそれ以降も増える可能性が示唆されている。閉経後数年間は骨量が最も減りやすい時期である。Dowson-Hughesらの報告では閉経後5年未満では1日1500mgのカルシウムを補給しても効果はみられなかったが、閉経後5年以上たった女性で食事からのカルシウム摂取量が400mg/日以下の人ではカルシウムの補給により骨量減少速度が鈍化した<sup>43)</sup>。一方、閉経後3年以上の女性に1日1000mgのカルシウム剤を2年間投与すると全身の骨量減少が43%改善し、腰椎や大腿骨頸部の骨量にも効果があり<sup>44)</sup>、更に高齢の集団においても1日1600mgのカルシウム剤投与により骨吸収が抑制され、骨量減少は低下した<sup>45)</sup>。また、Cummingはカルシウム摂取と骨量の関係についてそれまでに報告された37論文、49の研究についてメタアナリシス(meta-analysis)分析を行なった<sup>46)</sup>。その結果、カルシウム摂取量が骨量低下予防に確実な効力を及ぼすことを閉経後女性を対象とした12の研究で示し、特にベースライン調査時での低カルシウム摂取

者についてはその効力がより大きい傾向にあると報告している。これらの報告は食事からのカルシウム摂取が比較的多い欧米の白人女性を対象としている。一方、食事からのカルシウムを1日400mg程度しか摂取していない香港の中国人やハワイの日系人を対象にすると、閉経直後の女性にホルモン補充療法を行う場合、カルシウム剤を併用した方がホルモン補充療法単独よりも骨量の減少が抑制された<sup>47)</sup>。これらのことから閉経直後はエストロゲンの消退の影響が大きくカルシウム補給の骨に対する効果は少ないが、閉経後一定期間たつと骨量減少を緩める効果があり、特にカルシウム摂取量の少ない食生活をしている人には効果があると考えられる。

現在、米国保健省はカルシウム出納や骨粗鬆症の予防を考慮し、閉経後の女性には1日1500mgのカルシウム摂取を勧めている<sup>48)</sup>。日本では成人のカルシウム所要量は600mgであるが、平成11年度国民栄養調査結果においても現在日本人のカルシウム摂取量は575mgで所要量に満たない状態である。日本人高齢者のカルシウム出納から考える<sup>49)</sup>と閉経後女性では800-1000mg/日のカルシウム摂取が望ましい。カルシウム摂取は前述のホルモン補充療法<sup>47)</sup>や運動<sup>50)</sup>（歩行・ジョギングなど体重のかかる運動を1週間に3回以上、1日45分以上を約9ヶ月継続した場合）を併用するとカルシウム摂取単独に行うより効果があると報告されている。しかし、運動の効果は運動を中止すると直ちに元に戻ることから継続的な運動が必要である。運動の効果は骨量増加や維持に寄与するのみならず、運動能力を保持し転倒しにくくするなどの効果もあると考えられる。



他の栄養因子として腸管でのカルシウム吸収を促進するホルモンとしてビタミンDが知られているが、Dowson-Hughesらの報告によると65歳以上の男女に500mgのカルシウムと700IUのビタミンD3を3年間併用すると骨量低下を防ぎ、骨折の発生率は半減した<sup>51)</sup>。ChapuyらはビタミンD3とカルシウムを併用すると平均年齢84歳の高齢女性の対象においても骨量が2.7%増加し、大腿骨頸部骨折の発生率は半分に低下した<sup>52)</sup>と報告している。

また、ビタミンKはビタミンK依存性蛋白質の一種であるオステオカルシンやMGP(matrix gla protein)が骨に存在し、正常な骨代謝に必要なことから骨粗鬆症治療薬として使用されている。骨粗鬆症や骨折の発症予防におけるビタミンKの重要性は、オステオカルシン等の蛋白質がビタミンKによりGla化されることで生理機能を発揮し、よって対照群より骨折患者群で非Gla化オステオカルシンの血中濃度が高値であったことでも示されている<sup>53)</sup>。また、Szuleらにより非Gla化オステオカルシンの血中濃度が高い集団では新規大腿骨頸部骨折の発生率が高いことが報告されている<sup>54)</sup>。更にヨーロッパでの大規模前向き研究（EPIDOS）でも非Gla化オステオカルシンの高値が大腿骨頸部骨折の増加と関連していることを示唆し<sup>55)</sup>、BoothらはビタミンKの摂取量が多いほど大腿骨頸部骨折の発症頻度が低いと報告した<sup>56)</sup>。金木らは日本人女性において脊椎圧迫骨折の患者群では対照群に比べてビタミンK濃度が低かったと報告している<sup>57)、58)</sup>。カルシウム摂取量の少ない日本人においてビタミンDやビタミンKは骨粗鬆症の予防対策における栄養因子の1つとして重要と考えられる。ビタミ

ンK1は海藻に多く、ビタミンK2はチーズや納豆などの発酵大豆食品に多く、骨折予防に効果的な食事からの摂取量に関しては各国での食生活の差やビタミンK1とK2の生理活性の違い等を考慮し具体的な数値を検討する必要がある。

#### (1)脊椎骨折の危険因子

脊椎骨折の決定因子は骨量であり、骨密度が1SD低いと骨折は1.5～2.5倍になる<sup>59)</sup>。初潮年齢が早いと脊椎骨折のリスクは増し、閉経年齢が遅いこと、初潮から閉経までの期間が長いことはリスクを低下させ、また、ホルモン補充療法は骨折を予防する<sup>60)</sup>。年齢、初潮から閉経までの期間は骨量とは独立して脊椎骨折のリスクと関連し<sup>60)</sup>、これらの因子は骨量だけでなく骨質にも影響を与えている可能性がある。また体重が重い人、body mass index (BMI)が高い人、25歳以降体重が増加した人は脊椎骨折のリスクが低く<sup>61)</sup>、骨折の既往歴がある人<sup>62)</sup>、母親が大腿骨頸部骨折をおこしている人の脊椎骨折のリスクは高い<sup>63)</sup>。更にカルシウム剤によりカルシウムの摂取量が800mg～1200mg/日になるように補充することは脊椎骨折の発生を約30%低下させる<sup>64)</sup>。また、Luigiら<sup>31)</sup>は400名の閉経後イタリア人女性を対象にVDR遺伝子M多型と骨密度、脊椎骨折率との関係を検討し、MM型はmm型より骨密度は有意に低く、脊椎骨折の発生率は約2倍有意に高かったと報告している。本研究においても統計的な有意差はないものの骨折経験あり群のMM型は17%であり、骨折経験なし群の12.3%より高く、遺伝素因の影響も受けることが示唆された。

#### (2)大腿骨頸部骨折の危険因子

大腿骨頸部骨折はほとんどの場合、転倒

などの外力が加わって生じるため、骨折の発生には骨量のみならず骨質や骨の構造を含めた骨の強さや転倒のしやすさ、転倒時の衝撃の強さなども関わってくる。アメリカで行われたコホート調査では、同じ骨量であっても母親の大腿骨頸部骨折歴、50歳以前の骨折既往、若い頃に比べて体重が減少する、長期間作用性ベンゾジアゼパン、抗痙攣薬使用、多量のコーヒー摂取、1日4時間以下の歩行などの危険因子を多く持つほど頸部骨折のリスクは高くなることがわかった<sup>65)</sup>。また、高齢者では食事中のエネルギー量、血清アルブミン濃度が低く、体重が少ない人は骨折のリスクが高くなることも報告されている<sup>66-69)</sup>。

このような観点からみて、最近のわが国でも比較的大規模な population-base による大腿骨頸部骨折の危険因子に関する疫学的研究がなされている<sup>28, 70, 71)</sup>。

1997年 Fujiwara ら<sup>28)</sup>の広島県の疫学調査集団約4500人を14年間追跡した前向き研究によると、牛乳をほとんど毎日飲んでいた人の大腿骨頸部骨折のリスクは1週間に1回以下の人の約半分であったこと、逆にほぼ毎日アルコールを飲むこと、BMIが低いこと、脊椎骨折があること、初潮年齢が17歳以上、子供を5人以上もっていることが大腿性頸部骨折のリスクを高める因子であった。しかしコントロールできない危険因子（脊椎骨折の既往、子どもの数、初潮年齢）をもっているも、コントロールできる危険因子（BMI、牛乳摂取、アルコール摂取）の数を減らすと骨折のリスクは低下したと報告された。この結果は2001年 Iki ら<sup>70)</sup>が報告した日本国内7地域の地域住民を対象とした無作為大量抽出標本を用いた JPOS study の結果と一致する。JPOS

study によると大腿骨頸部骨折予防上、特に重要な70歳代の大腿骨頸部の骨量に影響する因子として、体重減少が骨量減少に作用し、生活活動強度やや重い、1日2杯以上の牛乳飲用、1日1回以上の納豆摂取、非喫煙が骨量減少を防止する側に作用したと報告している。本研究においても骨折経験あり群の初潮年齢が有意に高いことまた、食物摂取や、食習慣等のライフスタイルと骨折の有無に関しては、乳製品、魚介類、大豆製品、緑黄色野菜の摂取量、小学生期の牛乳摂取頻度、現在の納豆摂取頻度は骨折経験あり群が骨折経験なし群に比べて有意に低値であり、これらの結果は Fujiwara ら<sup>28)</sup>、および Iki ら<sup>70)</sup>の報告と一致するものであった。すなわちこれらの報告は大腿骨頸部骨折の危険因子のなかでも栄養という可変要因の改善の重要性を示唆するものである。

一方、Suzuki ら<sup>71)</sup>は全国の14病院の協力で MEDOS の問診票を用いて高齢者におけるケースコントロール研究を実施し、大腿骨頸部骨折の危険因子として毎日3杯以上のコーヒー摂取、睡眠不足や脳卒中後の麻痺を報告している。また、魚の摂取や寝具としての布団の使用、更に日本茶の飲用習慣などの伝統的な日本の生活習慣を防御的因子として抽出している。これらは豊での日本の生活が防御的に働くとした Yamamoto らの研究<sup>72)</sup>、伝統的な日本食であるビタミンKを豊富に含んでいる納豆<sup>58)</sup>や植物フラボノイドを豊富に含む豆腐<sup>73)</sup>などが防御的に作用しているという報告や本研究においても骨折経験あり群の魚介類、大豆製品の摂取量、現在の納豆摂取頻度が骨折経験なし群に比べて有意に低値であることなどと一致する。すなわち日本的な

食生活を含めたライフスタイルが骨量を維持し、筋力を維持することによって大腿骨頸部骨折に対して予防的に働く可能性を示唆するものである。

このようにカルシウムやビタミンD、ビタミンKなどの栄養素と骨量や大腿骨頸部骨折の発生リスクの関連が明らかにされている。しかし、高齢者では低栄養そのものが骨量減少や転倒のリスク増大に結びつくことも報告されている<sup>28-30)</sup>。本研究でも骨折経験あり群の蛋白摂取量が骨折経験なし群より有意に低かった。蛋白質の取り過ぎは骨密度を低下させるとの報告もあるが、本研究の年齢階層別の栄養摂取状況からも明らかのように、食事の摂取量の減りは始める70歳以降の後期高齢者においては、栄養所要量程度の蛋白質を確保した食事、すなわち蛋白質摂取は骨密度の維持にプラスに寄与すると考えられる。これはある特定の栄養素や食品が特異的に骨密度に作用するという視点のみに立脚するのではなく、骨粗鬆症は多因子的であり若い時からの栄養摂取状況や運動不足などが積分的に関与して発症するため、むしろ高齢期では危険因子の分散が大きくなるためと考えられる。よって骨粗鬆症の予防はカルシウムやビタミンD、ビタミンKなどの栄養素に配慮しつつも、高齢者においてはバランスよく食品を摂取することにより、栄養所要量レベルを適正に保持し栄養状態を良好にしていくことが、骨量の喪失や骨全体の脆弱化、ひいては骨折を防ぐものと考えられる。

## E. 結論

1. 地域在住の20歳以上の女性を対象に、BMDおよび骨代謝マーカ測定、栄

養摂取調査を実施した。

2. 対象を年齢別に20歳代から70歳以上迄の6群に区分し、BMDとマーカーの変化を検討した。骨形成マーカーのALPⅢ活性は40、50歳代、及び後期高齢期の70歳代以上で骨密度と高い負の相関が認められた。

3. 40、50歳代の骨密度と高い相関を持つライフスタイル因子は初潮年齢や小学生期の牛乳摂取頻度であり、これらはコントロールできないライフスタイル要因であった。

4. VDR遺伝子M多型を遺伝素因として遺伝的リスク別に骨密度に影響するライフスタイル要因を検討した。600mg以下の低カルシウム摂取状況では各遺伝子型間で骨密度に有意差がみられたが、閉経状況に関わらず、800mg以上の高カルシウム摂取により各遺伝子型間の骨密度の有意差が認められなくなった。また、遺伝素因のリスクの高いMM型では小・中学生期の牛乳摂取頻度大豆製品の摂取が遺伝的リスクを軽減させる可能性が示され、コントロール可能なライフスタイル要因として骨折リスクの評価に栄養因子も応用できると考えられた。

5. 骨折歴あり群は骨密度が低く、ALPⅢ活性、初潮年齢が有意に高かった。また、乳製品、魚介類、大豆製品、緑黄色野菜の摂取量、蛋白質摂取量、小学生期の牛乳摂取頻度、現在の納豆摂取頻度は骨折経験あり群がなし群に比べて有意に低値であった。

## E. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

## G. 文献

1)Orimo H et al.: Nationwide incidence survey of femoral neck fracture in Japan,1992. J Bone Miner Metab

厚生科学研究費補助金 (21世紀型医療開拓推進研究事業 (EBM分野))  
総括・分担研究報告書

- 15:100-106, (1997)
- 2) Fujiwara S et al. : The incidence of thoracic vertebral fractures in a Japanese population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-86. *J Clin Epidemiol* 44 : 1007-1014, (1991)
- 3) Kin K, et al : Bone mineral density of the spine in normal Japanese subjects using dual-energy X-ray absorptiometry : Effect of obesity and menopausal status. *Calcif. Tissue Int.*,49,101-106,(1991)
- 4) Riggs BL et al : Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314 : 1676-1686, (1991)
- 5) 串田一博ほか : 骨量評価法—DEXA による骨粗鬆症の診断. *日本臨床* 48 : 2845-2850, (1990)
- 6) 折茂肇ほか : 原発性骨粗鬆症の診断基準. *Osteoporosis Jpn* 4 : 643-653, 1996
- 7) Weinreb M et al : Different pattern of alkaline phosphatase, osteopontin and osteocalcin expression in developing rat bone visualized by in situ hybridization. *J Bone Miner Res* 5 : 831-842, (1990)
- 8) Stephan JJ et al : Age and sex dependency of the biochemical indices of bone remodeling. *Clin Chem Acta* 151 : 271-275, (1985)
- 9) Van Hoof V et al : Age and sex distribution of alkaline phosphatase isoenzymes by agarose electrophoresis. *Clin Chem* 36 : 875-878, (1990)
- 10) 永谷照男ほか : 中高年女性の骨密度とその測定時および過去(5, 10, 15, 20年前)の生活習慣や血清生化学データとの関連. *Osteoporosis Jpn* 5 : 595-603, (1987)
- 11) Krall EA et al : Vitamin D receptor alleles and rates of bone loss : Influences of years since menopause and calcium. *J Bone Miner Res* 10 : 978-984, (1995)
- 12) Riggs BL et al : The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner. Res* 10 : 991-996, (1995)
- 13) Pocock NA et al : Genetic determinants of bone mass in Asian young women. *J Clin Invest* 80 : 706-710, (1987)
- 14) Sleimenda CW et al : Genetic determinants of bone mass in adult women : A re-evaluation of the twin model and potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 6 : 561-567, (1991)
- 15) Morrison NA et al : Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367 : 287-284, (1994)
- 16) Eisman JA: Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis : An affirmative view. *J Bone Miner Res* 10 : 1289-1293, (1995)
- 17) Peacock M : Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis : A Contrasting view. *J Bone Miner Res* 10 : 1294-1297, (1995)
- 18) Yamagata Z, et al : Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women. *Lancet* 344:1027, (1994)
- 19) Matsuyama T, et al : Vitamin D receptor

- genotypes and bone mineral density. *Lancet* 45:1238-1239, (1995)
- 20)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)
- 21)Tokita A, et al : Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 11:1003-1009, (1996)
- 22)Kubota M, et al : Association between two types of vitamin D receptor gene polymorphism and bone status in premenopausal Japanese women. *Calcified Tissue International* 68:16-22, (2001)
- 23) Arai H, et al : A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* 12:915-921, (1997)
- 24)森岡聖次ほか : 骨粗鬆症予防のための生活習慣の検討. *Osteoporosis Jp* 5 : 555-560, (1997)
- 25)宮村季治ほか : 骨粗鬆症危険因子の骨塩量に与える影響についての検討. *日公衛誌* 41 : 1122-1130, (1994)
- 26)Harris SS, et al : The vitamin D receptor start codon polymorphism (Fok I ) and bone mineral density in premenopausal American Black and White women. *J Bone Miner Res* 12:1043-1048, (1997)
- 27)McCLURE L, et al : Vitamin D receptor polymorphisms, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 12:234-240, (1997)
- 28 ) Fujiwara S, et al.: Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* 12:998-1004, (1997)
- 29)上田晃子他 : 骨密度に影響を及ぼす要因に関する検討—和歌山県一地域における骨密度調査より—。 *日公衛誌* 43 : 50-61, (1996)
- 30) Luigi G et al. : FokI polymorphism at translation initiation site of the vitamin D receptor gene predicts bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal Italian women. *J Bone Miner Res* 14:1379-1386, (1999)
- 31)Gross C, et al. : The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 11:1850-1855, (1996)
- 32)Eccleshall TR, et al. : Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in premenopausal French women: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 13:31-35, (1999)
- 33)Sharla K, et al: Vitamin D receptor

- gene FokI polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. *J Bone Miner Res.*14(5):740-746, (1999)
- 34 ) Ross RD et al. : Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol* 24 : 1171-1177, (1995)
- 35) 鈴木隆雄 他：地域在宅高齢者の大腿骨近位部骨密度の経年的変化に関する疫学的研究. *日本骨代謝誌*, 18:52, (2000)
- 36 ) Aoyagi K et al.: Comparison of performance-based measures among native Japanese, Japanese-Americans in Hawaii and Caucasian women in the United States, ages 65 years and over: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 1(1):3., (2001)
- 37 ) Koh LK et al.: A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 12(8):699-705, (2001)
- 38 ) Hu JF, et al.: Dietary calcium and bone density among middle aged and elderly woman in China. *Am J Clin Nutr* 58: 219-227, (1993)
- 39 ) Matkovic V, et al.: Bone states and fracture rates in two region of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 32: 540-549, (1979)
- 40) Nordin B : International patterns of osteoporosis. *Clin Orthop* 45:17-30,1996
- 41 ) Johnston CC Jr et al. : Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 327 : 82-87, (1992)
- 42) Recker RR, Davies KM et al. : Bone gain in young adult women. *JAMA* 268 : 2403-2408, (1992)
- 43) Dawson-Hughes B et al. : A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 323 : 873-883, (1990)
- 44 ) Reid IR et al. : Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 328 : 460-464, (1993)
- 45) Riggs BL, et al : Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 13 : 168-174, (1998)
- 46) Cumming RG : Calcium intake and bone mass : a quantitative review of the evidence *Calcif. Tissue Int.* , 47 : 194-201, (1990)
- 47) Davis JW et al. : Estrogen and calcium supplement use among Japanese - American women : Effects upon bone loss when used singly and in combination. *Bone* 17 : 369-373, (1995)
- 48 ) Optimal calcium intake. NIH consensus statement 12 : 1-30, (1994)
- 49 ) Souza AC, Nakamura T, et al.: Calcium requirement in elderly Japanese women. *Gerontology* 37(Suppl. 1):43-47, (1991)
- 50 ) Kohrt WM, Snead DB et al. : Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older

- women. *J Bone Miner Res* 10 : 1303-1311, (1995)
- 51) Dawson-Hughes B, et al : Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337 : 670-676, (1997)
- 52) Chapuy MC, Arlot M et al. : Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327 : 1637-1642, (1992)
- 53) Plantalech L et al.: Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin in elderly woman. *J Bone Miner Res* 6: 1211-1216, (1991)
- 54) Szulc P, et al.: Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 91: 1769-1774, (1993)
- 55) Vergnaud P, et al.: Undercarboxy-lated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women : the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 719-724, (1997)
- 56) Booth SL, et al.: Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 71: 1201-1208, (2000)
- 57) 金木正夫 他 : 退行期骨粗鬆症におけるビタミン K 濃度の検討. *日本老年医学会雑誌* 32 : 195-199, (1995)
- 58) Kaneki M, et al.: Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition*, 17: 31 S-321, (2001)
- 59) Cummings SR, et al : Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 341 : 72-75, (1993)
- 60) Huang C, et al: Determinants of vertebral fracture prevalence among native Japanese women and women of Japanese decent living in Hawaii. *Bone* 18 : 437-442, (1996)
- 61) Johnell O, et al : Anthropometric measurements and vertebral deformities. *Am J Epidemiol* 146 : 287-293, (1997)
- 62) Ross PD, et al : Preexisting fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 114 : 919-923, (1991)
- 63) Diaz MN, et al : The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women : The European Vertebral Osteoporosis Study. *Bone* 20 : 145-149, (1997)
- 64) Cumming RG, Nevitt MC : Calcium for prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women. *J Bone Miner Res* 12 : 1321-1329, (1997)
- 65) Cummings SR, Nevitt MC et al. : Risk factors for hip fracture in white women. *New Engl J Med* 332 : 767-773, (1996)
- 66) Tinetti ME et al.: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319: 1701-1707, (1988)

- 67) Geinoz G et al.: Relationship between bone mineral density and dietary intakes in the elderly. *Osteoporosis Int.* 3: 242-248, (1993)
- 68) Tkatch L et al.: Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 11:519-525, (1992)
- 69) Huang Z, Himes JH et al. : Nutrition and subsequent hip fracture risk among a national cohort of white women. *Am J Epidemiol* 144 : 124-134, (1996)
- 70 ) Iki M, et al : Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporosis Int.* ;12(7):529-37, (2001)
- 71 ) Suzuki T, et al : Case-control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by a Mediterranean Osteoporosis Study (MEOOS) questionnaire. *Bone* 21 : 461-467, (1997)
- 72) Yamamoto K. et al. : Risk factors for hip fracture in elderly Japanese women in Tottori Prefecture, Japan. *Osteopor. Int.* , (suppl I) : S 48-50, (1993)
- 73) 勝野真人・他:老人の大腿骨頸部骨折に関する患者対照研究. *日名医誌*, 23:552-557, (1986)



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成13（2001）年度は研究期間の初年度なので、研究成果の刊行はない。