

牛乳・乳製品の適当な摂取によって骨折・骨粗鬆症が予防できるかどうかを明らかにしたいが、これを検討可能な Research question に構成する。

(1) 対象

骨粗鬆症予防は詰まるところ最大骨量の最大化と閉経後骨量減少の最小化である。現行の予防対策は後者に偏重し、より重要性が高い前者はほとんど捨て置かれている。その現状に警鐘を鳴らす意味でも対象は小児を含めねばならない。そこで、小児、あるいは思春期の男女と閉経期女性、および中高年男女を対象とする。

(2) 介入

有効性を検討すべき介入の内容は、牛乳あるいは乳製品そのものかそれによるカルシウム強化食の投与である。

(3) 結果変数

介入の結果を何で評価するかであるが、小児の骨折は明らかに骨粗鬆症性骨折ではないので、小児の結果変数としては小児期の骨量増加、あるいは最大骨量が妥当である。小児の場合、骨の成長により骨の大きさそのものが変化するので、骨量指標の意義は成人とは異なるが、骨塩量か骨密度とする。成人の場合は閉経後の骨密度、あるいは骨密度の低下と、高齢期の骨折はまさに骨粗鬆症によるので、骨折発症リスクとを結果変数とする。

(4) Research questions

以上より、本研究の Research question は

- ① 小児期、思春期の男女における牛乳・乳製品の摂取増加は彼らの最大骨量を増大させるか
- ② 閉経期から閉経後女性における牛乳・乳製品の摂取増加は閉経後骨密度低下を抑制するか
- ③ 中高年期男女における牛乳・乳製品の摂取増加は骨折発生率を低下させるか

2. 文献の採用基準

研究デザインが分析疫学研究、または実験疫学研究で、1990 年以降に出版された英文抄録のあるものを採用する。対象は小児から高齢者までとする。結果変数は骨折と骨密度とし、説明変数は各項目で適切なものを定めるが、いずれも定義が明らかなものを採用する。

3. 利用した医学文献データベース

1 次文献情報は PubMed と医学中央雑誌を基本とし、2 次文献情報として Cochrane library を利用する。

表 1. 医学文献の研究デザインによる Level of evidence

Level of evidence	該当する研究デザイン
I	システマティックレビュー かメタアナリシス
II	無作為割付比較試験 (RCT)
III	非無作為割付比較試験 (非無作為化比較対照試験)
IVa	コホート研究、要因-対照研究、 縦断研究
IVb	患者-対照研究
IVc	断面研究
V	症例報告、ケースシリーズ
VI	データに基づかない見解・記述

4. 検索方法

検索用語は MeSH terms の FRACTURE か BONE DENSITY を結果変数用語とし、説明変数を表す用語としては、MeSH terms の MILK あるいは DAIRY PRODUCT を用い、結果変数と AND で結ぶ。さらに MeSH terms の COHORT

STUDY / CASE-CONTROL STUDY を AND で結んで、有効な疫学研究を絞り込む。しかし、これでは無作為割付比較試験などの実験疫学研究が抜け落ちるので、Publication type を活用し、Clinical trial を MeSH terms の COHORT STUDY / CASE-CONTROL STUDY とは別に取り出し、検討に加える。また、Publication type の Systematic review、Meta-analysis、Clinical guideline を、原著とは別に取り出して評価に加えると共に、引用文献が上記の検索結果に含まれているかどうかを検討して、検索の網羅性を評価する。

和文文献の検索には医学中央雑誌 Web 版 version 2 Advanced mode を用い、結果変数を、「骨折」、または「骨密度」とし、説明変数として「牛乳」、または「乳製品」とした。制限事項として、抄録付きの原著、または総説とし、会議録は除外した。言語は、日本語、または英語、対象は6歳以上の男女の人間を対象にする研究とした。

5. 文献の批判的吟味

得られた文献を2の基準に照らして抽出し、批判的に吟味する。採用を決定した文献について、表1の基準に従って Level of evidence を判定した。その上で、各 Research question 毎にそれにも依拠する文献の根拠の強さに従って

Level of evidence を判定した。

表2. 勧告のグレードと内容

勧告の グレード	内 容
A	行うよう強く勧められる (少なくとも1つの Level I のエビデンスがある)
B	行うよう勧められる (少なくとも1つの Level II のエビデンスがある)
C 1	行うことを湖陵してもよいが、 十分な科学的根拠がない
C 2	科学的根拠がないので、 勧められない
D	行わないよう勧められる

6. 勧告の作成

各文献の批判的吟味の結果に基づき、具体的な行動指針となる「勧告」を作成した。その元となる知見の根拠の強さに従って、表2に示したように勧告のグレードをAからDの5段階で判定した。

表3. PubMedによる原著文献検索の結果

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#14	Search #12 AND (#3 OR #4)	20:35:38	<u>22</u>
#13	Search #11 AND (#3 OR #4)	20:35:29	<u>1</u>
#12	Search BONE DENSITY Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, only items with abstracts, Clinical Trial, Human	20:34:50	<u>1767</u>
#11	Search FRACTURE Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, only items with abstracts, Clinical Trial, Human	20:34:37	<u>1370</u>
#10	Search #2 AND (#3 OR #4) AND #6	20:33:41	<u>3</u>

厚生労働科学研究費補助金(医療技術評価総合研究事業[EBM分野])
総括・分担研究報告書

#9 Search #2 AND (#3 OR #4) AND #5	20:33:34	<u>16</u>
#8 Search #1 AND (#3 OR #4) AND #6	20:32:49	<u>4</u>
#7 Search #1 AND (#3 OR #4) AND #5	20:32:32	<u>4</u>
#6 Search case-control study Field: MeSH Terms	20:31:04	<u>221743</u>
#5 Search cohort study Field: MeSH Terms	20:30:52	<u>446134</u>
#4 Search dairy product Field: MeSH Terms	20:30:34	<u>38727</u>
#3 Search milk Field: MeSH Terms	20:30:17	<u>34470</u>
#2 Search bone density Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, only items with abstracts, Human	20:29:45	<u>10858</u>
#1 Search fracture Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, only items with abstracts, Human	20:29:28	<u>24675</u>

表4. PubMedによる総説、メタアナリシス、診療ガイドラインの検索結果

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#14 Search #7 AND #13		01:08:51	<u>8</u>
#13 Search #10 OR #11 OR #12		01:08:16	<u>1623</u>
#12 Search bone density Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, English, Meta-Analysis, Human		01:07:32	<u>37</u>
#11 Search bone density Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, English, Practice Guideline, Human		01:07:19	<u>20</u>
#10 Search bone density Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, English, Review, Human		01:06:56	<u>1573</u>
#9 Select 2 document(s)		01:01:35	<u>2</u>
#8 Search #4 AND #7 Field: MeSH Terms		01:00:46	<u>2</u>
#7 Search #5 OR #6 Field: MeSH Terms		01:00:25	<u>38445</u>
#6 Search dairy product Field: MeSH Terms		01:00:02	<u>38445</u>
#5 Search milk Field: MeSH Terms		00:59:42	<u>34244</u>
#4 Search #1 OR #2 OR #3		00:59:03	<u>3474</u>
#3 Search fracture Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, English, Meta-Analysis, Human		00:58:37	<u>59</u>
#2 Search fracture Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, English, Practice Guideline, Human		00:58:23	<u>22</u>
#1 Search fracture Field: MeSH Terms, Limits: Publication Date from 1990/01/01, English, Review, Human		00:58:10	<u>3398</u>

C. 研究結果と考察

1. 文献検索結果

PubMedを用いた文献検索の結果を表3と4に示す。最終的には表3の検索番号#7、8、9、10で分析疫学研究を、検索番号#13、14で実験疫学研究を抽出した。また、Publication type の Systematic review、Meta-analysis、Clinical guideline については、表4の検索番号#8と14を採用して抽出した。

2. 抽出された文献の批判的吟味の結果

抽出された文献の全文を取り寄せて検討し、内容が目的に合致するものを取り出し、それを批判的に吟味した。表4で抽出した Systematic review、Meta-analysis、Clinical guideline についてはいずれも適切なものはなく、通常の総説が2件あった^{1,2}。医学中央雑誌による和文誌の検索では35件が抽出されたが、批判的吟味の結果、評価できたのは8件であった。以上の結果を表5にまとめた。Level VとVIは検索の段階で抽出対象としなかった。

表5. 抽出された文献の Level of evidence

Level of evidence	研究論文数
I	0
II	5
III	0
IVa	6
IVb	8
IVc	15
V	抽出せず
VI	抽出せず

3. 抽出された論文の総括

以下、抽出された文献からの知見を Research question 毎に総括して述べる。

(1) 小児期、思春期の男女における牛乳・乳製品の摂取増加は彼らの最大骨量を増大させるか

牛乳を与える、あるいは乳製品を利用したカルシウム強化食を与える無作為割付試験は5件抽出されたが、その内4件は小児を対象にしていた。内、3件は10歳代前半の女児を対象に1～2年のカルシウムにして400～700mg/日を追加する介入をし、骨密度を結果変数として効果を測定している。いずれも介入群で対照群よりも有意に大きな骨密度の上昇を見ており、牛乳・乳品の摂取増加が骨の成熟を促進することを示していた^{3,4,5}。

小児期の牛乳飲用と骨密度の関連を検討した横断研究は4件あった。対象は、それぞれ健康児^{6,7}、乳糖不耐症、牛乳アレルギーなど医学的な理由で乳製品の摂取制限をされていた児⁸、および牛乳嫌いのため牛乳を飲んでいなかった児(但し、その40%は乳糖不耐症と判明)⁹と異なっていたが、いずれも牛乳摂取の多い群が高い骨密度を獲得していた。また、後2者の牛乳摂取制限群では、骨密度だけでなく、身長・体重も対照群に比べて小さく、成長の制限が認められており、牛乳・乳製品の制限はタンパク質などの主要栄養素の不足を招来すると考えられる。

以上のように、小児期の牛乳・乳製品摂取はその時点での高い骨密度に結びつくと言える。問題は、牛乳・乳製品の高摂取によって獲得された高い骨密度がその後も維持され、最大骨量が高めることにつながるかどうかであるが、その結論は出ていない。残る無作為割付試験は7～9歳の男女に2年間実施した介入の効果を14年後に骨密度測定できた者について検討した研究で¹⁰、介入群と対照群の骨密度にもは

や有意差は認められなかったと報告した。ただし、この研究では骨密度の測定までに36%が脱落している。

最大骨量期にある成人女性の研究で、小児期の牛乳摂取の多寡と調査時現在の骨密度の関連を検討したものが4件あった。いずれも牛乳摂取が多かった群ほど高い骨密度を獲得していることを報告している^{11,12,13,14}。

以上のように、小児期の牛乳・乳製品摂取を増大させるような介入は骨密度を増加させると言える。しかし、介入終了後、長期にわたって効果が存続するという証拠は十分ではない。ただし、断面調査の結果では小児期の牛乳摂取は最大骨量期の骨密度に有利に働いていたので、介入によって負荷された牛乳やカルシウム摂取が生活習慣として定着すれば、大きな最大骨量を獲得することにつながると考えられる。したがって、小児への介入は単に牛乳・乳製品を追加することではなく、より多くの牛乳・乳製品を摂取する食習慣を形成させることに主眼を置くべきである。以上より、次のように結論できる。

小児期の十分な牛乳・乳製品の摂取は、その時点の骨密度を上昇させる(Level II)。それをより大きな最大骨量へつなげるために、乳製品を十分摂取する習慣を定着させる必要がある(Level IVc)。

■ 勧告 ■

最大骨量をできるだけ高めるために、小児期には牛乳・乳製品を少なくともカルシウムにして400 mg/日取ることを奨励し、その摂取習慣を成人期まで継続させる。(B)

(2) 閉経期から閉経後女性における牛乳・乳製品の摂取増加は閉経後骨密度低下を抑制するか

30~42歳の有経女性を対象にした無作為割付比較試験では、乳製品を加えた食事を指導し

た介入群で3年間の腰椎骨密度低下が有意に抑えられた¹⁵。しかし、この研究では対照群の骨密度低下が年齢の割に大きすぎ、これが効果の原因とも考えられる。コホート研究では、日本人中高年女性^{16,17}、あるいは高齢女性¹⁸で牛乳摂取は腰椎骨密度低下を抑制する側に働いていた。骨粗鬆症の患者—対照研究では、小児期の牛乳摂取は骨粗鬆症リスクを小さくする側に働いたが、その後の摂取の影響は認められなかった¹⁹。断面研究では、多い牛乳摂取は高い骨密度と関連していたが^{12,20}、その関連は若年期の摂取の方が強かった^{21,22}。日本人の中高年女性を対象にした研究があと2件あり、牛乳摂取と骨密度の関連を認めなかったが、いずれも対象者が100例未満の小規模な研究であった^{23,24}。

全般的に見て、牛乳・乳製品摂取は中高年女性の高い骨密度に関連している。しかし、その効果は現在の摂取よりも小児期やより若年での摂取の方が強いようで、小児期から若年成人期にしっかりと牛乳摂取していた者の骨密度が中高年期になっても高いと見られる。事実、30歳代での乳製品の効果は無作為割付比較試験でも認められている。閉経後骨量減少への牛乳摂取の影響を評価したコホート研究では、牛乳摂取は閉経後骨量減少を抑制する側に働いていた。以上より、次のように結論できる。

閉経期の十分な牛乳・乳製品の摂取はその後の骨密度低下を抑制する(Level IV a)。ただし、中高年期の骨密度は若年成人時以前の牛乳摂取習慣により強く依存すると考えられる。(Level II)

■ 勧告 ■

閉経後骨量減少をできるだけ小さくするために、できるだけ多くの牛乳・乳製品をとることを奨励する。同摂取は若年期から始め、高齢期まで維持することが勧められる。(B)

(3) 中高年期男女における牛乳・乳製品の摂取増加は骨折発生率を低下させるか

女性の骨折についてはコホート研究が2件、患者-対照研究が5件、横断研究が1件、男性についてはコホート研究と患者-対照研究、それぞれ1件の研究があった。

女性では、日本人を対象にしたコホート研究があり、牛乳摂取が週に1回以下という低摂取が大腿骨頸部骨折のリスクを上げる側に働いていた²⁵。一方、白人コホート研究である Nurses' Health Study では牛乳摂取は大腿骨頸部骨折にも橈骨遠位端骨折にも関連しなかったが²⁶、大腿骨頸部骨折を扱った患者-対照研究である MEDOS 研究では、牛乳摂取の極めて少ない群(下から10%)で骨折リスクが増大した²⁷。しかし、他の患者-対照研究では有意な関連は見られなかった^{28,29,30,31}。The Third National Health and Nutrition Examination Survey のデータベースを用いた大規模な断面研究³²では、大腿骨頸部骨折群と非骨折群を比較して、他のリスク要因と同時に牛乳摂取にも有意差が認められたが、骨折群で有意に摂取が多い結果であった。この研究は大腿骨頸部骨折後も調査に参加できたいわば Survivor を対象にしているため、対象者が survive できなかった患者よりも相当状況の良い者に偏っており、骨折後に牛乳摂取を増やした結果と考えられる。

男性のコホート研究ではカルシウム摂取量と大腿骨、あるいは前腕の骨折との関連は認められず³³、大腿骨頸部骨折の患者-対照研究である MEDOS 研究では、牛乳やチーズの低摂取がリスク要因となったが、他の関連要因を調整すると有意ではなくなった³⁴。

全般的に見て、中高年期の牛乳摂取がその後の骨折を減少させるという証拠は強くない。しかし、日本人女性では週に1回以下の牛乳の低摂取が大腿骨頸部骨折のリスクを上げ、白人女

性において牛乳・乳製品の相当な低摂取が同様の結果であった。他の研究でこのような関連が報告されなかったのは相当な低摂取のリスクの分析をしていなかったためかもしれない。いずれにしても、極端な低摂取は骨折リスクを上げる可能性があるため、避けるべきである。

日本人高齢者には牛乳摂取に慣れていない老人や乳糖不耐症が多く、牛乳・乳製品摂取が十分でないものが相当数存在する。このような高齢者では牛乳低摂取に起因する骨折リスクの上昇が起こっているかもしれない。以上より、次のように結論できる。

中高年女性の極めて不十分な牛乳・乳製品の摂取はその後の骨折リスクを増大させる可能性がある (Level IVa) が、男性ではあきらかではない。

■ 勧告 ■

高齢期の骨折を減らすため、牛乳・乳製品摂取習慣のない高齢者にはヨーグルトや乳糖分解後牛乳などを用いて、摂取の改善を図る。(C1)

D. 結論

牛乳乳製品の摂取が骨粗鬆症とそれによる骨折を抑制できるかどうかについて、利用可能な過去のあらゆる医学文献を検討した結果、以下の点が明らかになった。

1. 小児期には現状以上の牛乳・乳製品の摂取をさせ、それを習慣として定着させる。
2. 中高年期の骨量を高く維持するために、できるだけ若年から牛乳・乳製品を多く取る生活習慣を獲得させ、高齢期まで維持させる。
3. 高齢期の骨折を予防するためには、少なくとも牛乳・乳製品の極端な低摂取は避けねばならない。牛乳摂取習慣のない高齢者や乳糖不耐症患者のために、ヨーグルトや乳糖分解牛乳をうまく用いた摂取向上策が必

要である。

E. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

F. 研究発表

特記すべき事項はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項はない。

H. 引用文献

- 1 Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19:83S-99S..
- 2 Eastell R, Lambert H. Diet and healthy bones. *Calcif Tis Int* 2002;70:400-4.
- 3 Chan GM, Hpfman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr* 1995; 126: 551-556.
- 4 Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled trial. *BMJ* 1997; 315: 1255-1260.
- 5 Merrilees MJ, Smart EJ, Gilchrist NL, Frampton C, Turner JG, Hooke E, March RL, Maguire P. Effects of diary food supplements on bone mineral density in teenage girls. *Eur J Nutr* 2000; 39: 256-262.
- 6 Du XQ, Greenfield H, Fraser DR, Ge KY, Liu ZH, He W. Milk consumption and bone mineral content in Chinese adolescent girls. *Bone* 2002; 30: 521-528.
- 7 伊木雅之、中比呂志、佐藤裕保. 小中学生男女の腰椎、大腿骨近位部骨密度とその決定要因に関する横断研究. *Osteoporos Jpn* 2003;11 (in press).
- 8 Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 310-313.
- 9 Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 675-680.
- 10 Fehily AM, Coles RJ, Evans WD, Elwood PC. Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 579-586.
- 11 Teegarden D, Lyle RM, Proulx WR, Johnston CC, Weaver CM. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1014-1017.
- 12 Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 257-265.
- 13 Hirota T, Nara M, Ohguri M, Manago E, Hirota K. Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1168-1173.
- 14 広田孝子, 城川法子, 武田ひとみ, 城谷万希子, 中村朋子, 泉本裕子, 高杉豊, 広田憲二. 若年期から老年期にわたるSXA法による踵骨骨密度との相関因子. *Osteoporosis Jpn* 1996; 4: 216-219.
- 15 Baran D, Sorensen A, Grimes J, Lew R, Karrelas A, Johnson B, Roche J. Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 264-270.
- 16 梶田悦子, 伊木雅之, 西野治身, 三田村純枝, 日下幸則. 閉経後女性のライフスタイル要因から見た骨粗鬆症予防策に関する研究. *北陸公衆衛生学雑誌* 2001; 27: 118-123.
- 17 伊木雅之、森田明美、池田行宏、他. 日本人女性の骨密度変化の様相とその決定要因 - JPOS Cohort Study -. *Osteoporos Jpn* 2001;9:50-53.
- 18 藤原佐枝子, 児玉和紀, 山田美智子, 笠置文善, 増成直美, 長瀧重信. 中高年の骨密度および骨密度変化率に及ぼす過去の食習慣の影響. *Osteoporosis jpn* 1998; 6: 607-611.
- 19 Stracke H, Renner E, Knie G, Leidig G, Minne H, Federlin K. Osteoporosis and bone metabolic parameters in dependence upon calcium intake through milk and milk products. *Eur J Clin Nutr*

- 1993; 47: 617-622.
- 20 Hu JF, Zhao XH, Jia JB, Parpia B, Cambell TC. Dietary calcium and bone density among middle-aged and elderly women in China. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 219-227.
- 21 Soroko S, Holbrook TL, Edelstein S, Barret-Connor E. Lifetime Milk Consumption and Bone Mineral Density in Older Women. *Am J Public Health* 1994; 84: 1319-1322.
- 22 Murphy S, Khaw K-T, May H, Compston JE. Milk consumption and bone mineral density in middle aged and elderly women. *BMJ* 1994; 308: 939-941.
- 23 渡辺和子, 新開省二, 浅井英典, 他. 閉経前、閉経後女性において骨密度と関連する要因の差異. *四国公衆衛生学雑誌* 1997; 42: 153-159.
- 24 浅井英典, 鳥居順子, 大柿哲朗, 他. 長期間の運動および栄養学的介入指導が中高年女性の骨密度および体力に及ぼす影響について. *日本生理人類学雑誌* 2001;6:179-86.
- 25 Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, Kodama K. Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 998-1004.
- 26 Feskanich D, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Milk, Dietary Calcium, and Bone Fracture in Women: A 12-Year Prospective Study. *Am J Public Health* 1997; 87: 992-997.
- 27 Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk Factors for Hip Fracture in European Women: The MEDOS Study. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1202-1815.
- 28 Nieves JW, Grisso JA, Kelsey J. A Case-Control Study of Hip Fracture: Evaluation of Selected Dietary Variables and Teenage Physical Activity. *Osteoporos Int* 1992; 2: 122-127.
- 29 Cumming RE, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 493-503.
- 30 Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Calcium, dairy products, and the risk of hip fracture in women in northern Italy. *Epidemiology* 1995; 6: 554-557.
- 31 中村達彦, 山本吉蔵, 萩野浩. 大腿骨頸部骨折の疫学調査—患者対象研究による危険因子の検索—. *中部日本整形外科災害外科学雑誌* 1991; 34: 702-704.
- 32 Turner LW, Hunt S, Kendrick O, Eddy J. Dairy-product intake and hip fracture among older women: issues for health behavior. *Psychol Rep* 1999; 85: 423-430.
- 33 Owusu W, Willet WC, Feskanich D, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA. Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men. *J Nutr* 1997; 127: 1782-1787.
- 34 Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: The MEDOS Study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 45-54.

表 1 小児期、思春期の男女における牛乳・乳製品の摂取増加は彼らの最大骨量を増大させるか

II RCT

文献 著者,年	対象	方法	結果変数	結果
(3) Chan GM, et al., 1995	48名の白人女児 (平均年齢11歳、性徴は Tannerの stage 2)	介入開始時及び介入後3、6、9、12ヶ月後に、介入群、対象群において各種測定値を有意差検定。変数間の関連は回帰分析にて解析。	橈骨、大腿骨頸部、腰椎及び全身の骨密度、骨塩量と体格及び血清データ	介入群は対照群に比較して、カルシウム、リン、ビタミンD、タンパクの摂取量が多かった。介入群、対照群の骨密度の増加率は、それぞれ腰椎において22.8%±6.9%、12.9%±8.3%、全身において14.2%±7.0、7.6%±6.0%であり、介入群において骨密度は有意に増加した。食事によるカルシウム、リン、ビタミンD、タンパクの摂取量は腰椎の骨密度及び全身の骨のカルシウム量と相関していた。
(4) Cadogan J, et al., 1997	中等学校4校より無作為抽出された平均年齢12.2歳 (SD0.3) の白人の女児82名	介入群と対照群において、t検定、カイ2乗検定、分散分析を用いて、骨密度、骨塩量、生化学的マーカー、ホルモン濃度を、有意差検定した。	全身の骨密度、骨量、及び生化学的マーカー、ホルモン濃	牛乳 (568ml/日) を摂取するように介入した群、対照群において、骨密度、骨塩量、及び血清中 insulin-like growth factor I の18ヶ月後の増加率はそれぞれ (9.6%v8.5%, P=0.017)、(27.0%v24.1%, P=0.009)、(35%v25%, P=0.02) であり、介入群において有意に増加した。
(5) Merrilees MJ, et al., 2000	10代の女児91名	乳製品の補助食品を2年間投与し、介入後及び終了後1年経過後に、投与、非投与群間の骨密度、食習慣、体格、生化学的マーカー、脂質濃度を有意差検定する。	大腿骨、脊椎及び全身の骨密度、骨塩量	介入群において介入中はカルシウム及びタンパク摂取量は対照群と比較して有意に増加したが (p<0.001)、介入1年後では有意差は見られなかった。介入後大転子、腰椎、大腿骨頸部の骨密度は介入群において4.6%、1.5%、4.8%増加し、対照群と比較して増加率は有意であった (P<0.05)。介入後大転子、腰椎の骨塩量は増加したが、後者の増加率は対照群と比較して有意ではなかった。
(10) Fehily AM, et al., 1992	調査開始時 (1976-78年) 7-9歳であった学童581名。	介入を行い14年後に371名 (介入群、対照群) において骨密度、骨塩量を有意差検定した。変数間の関連を回帰分析を用いて解析した。	前腕遠位、近位部の骨塩量、骨密	介入、非介入群間において骨密度、骨塩量に有意差はなかった。横断的には、骨密度は男女ともに体重と正の関連を示した (P<0.01)。男性の骨密度は飲酒量と負の関連を示した (P<0.05)。女性の骨密度は現在のカルシウム (P<0.05)、及びビタミンD摂取量 (P<0.01)、思春期の運動量 (P<0.01) と正の関連をそれぞれ示し、重回帰分析では体重、思春期の運動量は食事よりも骨に対する関連は強かった。

IVc 横断研究

文献 著者,年	対象	方法	結果変数	結果
(6) Du XQ, et al., 2002	中国北京地区において無作為抽出された12歳から14歳の女児649名	過去1年間の食事内容を質問票により調査し、さらに単一光子吸収法にて骨密度を測定し、食事と骨密度の関連を重回帰分析にて解析した。	橈骨、及び尺骨の遠位3分の1、遠位10分の1における骨塩量、骨幅、及び骨密度	橈骨の遠位3分の1及び遠位10分の1及び尺骨の遠位10分の1の骨密度は、牛乳の摂取量と有意に正の関連を示した (P<0.05)。重回帰分析において体重、骨年齢、第2次性徴、身体活動を調整した結果、牛乳は骨塩量と関連を示し、調査した食事群の中で骨塩量と有意な偏相関を示したのは牛乳のみであった。

(7) 伊木雅之, et al., 2003	福島県S町の町立小中学生男女585人	腰椎と大腿骨近位部骨密度を測定。身長、体重、握力を測定。問診で骨代謝に影響する既往歴の他、乳製品の摂取等の生活習慣を聞き取り。	腰椎、大腿骨近位部の骨密度	第2次性徴、体重、身長を調整した骨密度の最小二乗平均値を牛乳飲用状況で比較すると、牛乳摂取群に高い傾向にあり、カルシウム摂取量も骨密度と正に関連した。
(8) Infante D, et al., 2000	2-14歳(平均7歳)の小児30名。10名は遺伝的乳糖不耐症、7名は牛乳アレルギー、3名は短腸症候群、10名は高脂肪血症。	乳糖除去牛乳、豆類飲料、スキムミルク、乳製品除去食を処方されている上記の小児について、骨密度を測定。骨密度とカルシウム摂取量について相関分析。	骨密度	9名は骨粗鬆症、6名は骨減少症であり、15名の骨密度は正常範囲であった。全体としてSDスコアは-1.3であり、骨減少症であった。骨密度は乳製品から摂取されるカルシウムの推奨摂取量に対する実際のカルシウム摂取量の割合と高く相関していた ($p < 0.0001$, $r = 0.89$)。
(9) Black RE, et al., 2002	広告による応募に応じた牛乳嫌いの3-10歳の小児50名(女児30名、男児20名)と牛乳を摂取する同じcommunityの対照群となる小児200名	質問票を用いた食事によるカルシウム摂取量の調査、体格と骨密度の測定を行い、対照群と有意差検定をした。	食事からのカルシウム摂取、体格、及び大腿骨、腰椎、橈骨の骨密度	牛乳嫌いの小児では、対照群と比較して身長は低く ($P < 0.01$)、骨格は小さく ($P < 0.01$)、全身の骨塩量は低く ($P < 0.01$)、大腿骨頸部、大転子、腰椎、橈骨の超遠位及び遠位3分の1における骨密度のz scoreは低かった ($P < 0.05$)。腰椎、橈骨の遠位3分の1の体積骨密度 (g/cm^3) はそれぞれ -0.72 ± 1.17 、 -0.72 ± 1.35 であった ($P < 0.001$)。牛乳嫌いの小児では骨折歴は12名(24%)であった。
(11) Teegarden D, et al., 1999	18-31歳の女性224名	質問票により、小児期(幼児期から12歳)、思春期(13から19歳)の牛乳摂取に関する思いだし調査を行った。骨密度との関連を相関分析、回帰分析を用いて解	全身、大腿骨頸部、橈骨及び脊椎の骨密度	思春期の牛乳摂取量は橈骨の骨密度と有意に相関した ($r = 0.16$)。体重を調整すると思春期の牛乳摂取量は全身の骨密度 ($r = 0.16$) 及び骨塩量 ($r = 0.21$)、脊椎の骨塩量 ($r = 0.16$)、橈骨の骨密度 ($r = 0.18$)、骨塩量 ($r = 0.15$) と有意に相関した。現在のカルシウム摂取量は脊椎の骨塩量と有意に相関した ($r = 0.17$)。これらの結果は回帰分析によっても支持された。
(12) Kalkwarf HJ, et al., 2003	第3次National Health and Nutrition Surveyより抽出された20歳以上の非ヒスパニック系白人女性3251名	骨折歴、小児、思春期の牛乳の摂取頻度を調べた。体格、年齢、閉経、喫煙、身体活動、エストロゲンの使用、現在のカルシウム摂取量を調整し回帰分析を行った。	大腿骨の骨塩量及び骨密度	20-49歳の女性においては、小児期の牛乳摂取が1杯/週以下の群では1杯/日以上群より5.6%骨密度は低かった ($p < 0.01$)。思春期の牛乳摂取が1杯/週以下の群では、骨塩量、骨密度はともに3%低下していた ($p < 0.02$)。50歳以上の群では小児、思春期の牛乳の摂取と骨塩量、骨密度とは非線形の関連があった ($p < 0.04$)。小児期の牛乳摂取が1杯/週以下の群では骨折のリスクは2倍になった
(13) Hirota T, et al., 1992	19-25歳の健全なアジア人女性	骨密度と過去及び現在の食事、身体活動との関連をt検定、カイ2乗検定、相関分析及び回帰分析を用いて解析した。	前腕の骨密度(BMC/BWにて表現)	骨密度は幼児期から現在に至るまでの食事、特にカルシウム摂取と相関を示し、また過去の身体活動とも相関を示した。これらの2要因は、骨密度を高めた。重回帰分析において運動好き、BMI、幼児期に牛乳を飲んでいなかった、タンパクの摂取、ダイエットの頻度、食事をぬかすことがモデルに貢献しており、重回帰係数は0.518であった。

- (14) 広田孝子, 21-96歳の女性741名 et al., 1996
- 骨密度と身体状況、月経歴、過去、現在の食生活、運動歴などのライフスタイルに関する要因との関連を相関分析、回帰分析 (stepwise法) により分析。
- 踵骨骨密度
- 閉経前の女性では、小児期における牛乳摂取と骨密度の間に正の相関を見た。閉経後の40-50歳代では、乳製品の嗜好及び摂取と骨密度の間に正の相関が見られた。重回帰分析においても閉経後の40-50歳代では体重、年齢、閉経後年数、骨折歴とともに、乳製品の嗜好及び摂取が有意な説明変数として選択された。
-

表 2 閉経期から閉経後女性における牛乳・乳製品の摂取増加は閉経後骨密度低下を抑制するか

II RCT

文献	著者,年	対象	方法	結果変数	結果
(15)	Baran D, et al., 1990	30歳から42歳の閉経前の女性	乳製品を加え食事内容を変更する介入を行い、効果を3年間追跡した。カルシウム摂取量は、3日間の食事記録及び乳中のカルシウム濃度にて判定した。	脊椎の骨密度	介入群ではカルシウム摂取量は610mg/day増加し、これは有意であった (p<0.03)。介入群において血清中カルシウム、PTH濃度に変化はなかった。また尿中カルシウム/クレアチニン比は空腹時では変化しなかったが、24時間尿で見ると有意に増加した。介入群の脊椎の骨密度は3年間で有意な変化はなかったが (-0.4%±0.9%)、30ヶ月、36ヶ月後に対照群の骨密度は有意に減少した (-2.9%±0.8%、p<0.001)。

IVa コホート研究、要因-対照研究、縦断研究

文献	著者,年	対象	方法	結果変数	結果
(16)	梶田悦子, et al., 2001	閉経後の女性9名	自記式アンケート、及び面接によりライフスタイルを調査した。統計処理はt検定、分散分析、Bonferroniの検定、カイ2乗検定、及び重回帰分析を用いた。	4年間の腰椎(L2-L4)における骨密度の変化率	閉経後年数が5年未満の群は5年以上の群よりも、また骨折の家族歴がある群はない群よりも変化率は低かった。閉経年齢、閉経後年数、骨折の家族歴、握力、体重、喫煙、牛乳摂取習慣、定期的運動、カルシウム摂取量を独立変数とした重回帰分析の結果、「閉経後年数が長い」、「閉経年齢が高い」、牛乳摂取習慣は低い骨量減少率と、また骨折の家族歴、喫煙は骨量の減少とそれぞれ関連があった。
(17)	伊木雅之, et al., 2001	平良市、さぬき市、西会津町の住民から無作為抽出された調査時21歳から84歳の女性1628人	腰椎と大腿骨近位部骨密度を測定。身長、体重、握力を測定。問診で骨代謝に影響する既往歴の他、乳製品の摂取等の生活習慣を聞き取り。	腰椎、大腿骨近位部、橈尺骨の骨密度	追跡調査時点での牛乳摂取頻度は、有経者、閉経者とも大腿骨頸部と橈骨遠位1/3の骨密度を、年齢、身長、体重を調整した上で、用量依存性に上げる側に働いていた。同様の傾向はCa摂取量、中でも乳・乳製品からのCa摂取量にも認められた。
(18)	藤原佐枝子, et al., 1998	男性 (平均年齢63.5±9.9歳) 682名、女性 (68.0±8.3歳) 1149名	1978-80年、86-90年の2回の過去の質問票及び面接による食事調査、及び骨密度を測定を行い、多重線形回帰分析により食事と骨密度の関連を調べた。	大腿骨頸部、腰椎の骨密度	牛乳を2杯/日以上飲んでいる女性ではほとんど飲まない群と比べ腰椎骨密度は高く、大腿骨頸部骨密度は、78-80年当時の牛乳摂取と関連があった。牛乳を2杯/日以上飲んでいた男性はほとんど飲まない人に比べ大腿骨頸部骨密度の減少率は少なく、チーズを2切れ/日以上摂取していた女性は大腿骨頸部骨密度の減少率は少なく、納豆を2回/週以上摂取している女性は腰椎骨密度の減少率は少なかった。
(24)	浅井英典, et al., 2001	中年及び高齢女性86名 (平均年齢58.7歳)	介入前後において、体力測定、生活調査、栄養調査及び骨密度測定を実施し、各項目において平均値、標準偏差を算出し、有意差検定および相関分析を行った。	腰椎骨密度介入前後で	介入前後において骨密度が3%以上増加した群、+3%~-3%未満の群、-3%未満の群をそれぞれ増加、不変、減少群とした。カルシウム補助食品摂取量は増加群が他の2群よりも有意に多かった (p<0.01)が、1日の牛乳摂取量は3群で差はなかった。

IVb 患者-対照研究

文献	著者,年	対象	方法	結果変数	結果
(19)	Stracke H, et al., 1993	若年成人、骨粗鬆症患者及び年齢をマッチさせた対照群	単一光子吸収法による橈骨近位部の骨密度、骨塩量測定、質問票による思いだし食事調査、radio-immunoassayによる血清中オステオカルシンの測定を行った。	橈骨近位部の骨密度、骨塩量、血清中オステオカルシン	若年成人の骨塩量、骨密度は牛乳、牛乳製品からのカルシウム摂取量と関連していた。患者群においては、小児・思春期における牛乳、牛乳製品からのカルシウム摂取量は対照群の摂取量よりも有意に低かったが、調査の20-30年前、及び調査時の摂取量では、両者に有意な差はなかった。またカルシウムの摂取により血清中オステオカルシン量は減少し、骨吸収の低下の増加を抑制した。

IVc 横断研究

文献	著者,年	対象	方法	結果変数	結果
(20)	Hu JF, et al., 1993	食事によるカルシウム摂取量が異なる5地域より抽出された35-75歳の女性843名	骨密度及び骨塩量とカルシウム摂取量との関連を、相関分析により検討した。	橈骨の骨塩量及び骨密度	5地域をあわせて解析すると、年齢かつ/あるいは体重を調整しても、骨密度及び骨塩量は全カルシウム摂取量 ($r=0.27-0.38$, $P<0.001-0.100$)、乳製品からのカルシウム摂取量 ($r=0.34-0.40$, $P<0.001-0.100$) と正の相関を示したしたが、乳製品以外からのカルシウム摂取量との相関は低かった ($r=0.06-0.12$, $P=0.001-0.100$)。
(21)	Soroko S, et al., 1994	閉経した581名の白人女性	思春期、中年期、老年期における牛乳摂取量をそれぞれ層別化し、Mantel-Haenszel検定、共分散分析を骨密度との関連を交絡要因を調整して解析した。	腰椎及び大腿骨の骨密度	成人期における牛乳摂取量は腰椎、大腿骨全体、大転子、転子間、橈骨骨幹の骨密度と有意な正の関連があったが、超遠位部の手首及び大腿骨頸部では有意な関連はなかった。思春期の牛乳の摂取量は腰椎、橈骨骨幹の骨密度と同様な関連があった。関連は、年齢、BMI、閉経後年数、喫煙歴、飲酒量、運動、サイアザイド剤の服用、エストロゲンの使用とは独立していた。
(22)	Murphy S, et al., 1994	一般集団より抽出された44歳から74歳の284名の女性	25歳まで、25歳から44歳まで、44歳から現在までの牛乳の摂取量と骨密度の関連を分散分析、多変量回帰分析を用いて解析。	大腿骨、腰椎の骨密度	牛乳の摂取量と骨密度の間には正のトレンドが見られ、これは年齢、体格を調整しても変わらなかった。年齢、BMI、月経の状態、喫煙、アルコール摂取、ホルモン補充療法、避妊薬の服用、身体活動を調整した結果、25歳までの牛乳の摂取は現在の骨密度の有意な予測因子となった。25歳から44歳まで、44歳から現在までの牛乳の摂取に関しても同様な傾向が見られたが、有意ではなかった。
(23)	渡辺和子, et al., 1997	閉経前女性(平均年齢 38.5 ± 4.5 歳)53名、閉経後女性(平均年齢 61.1 ± 4.5 歳)52名	身体、体力測定、既往歴、生活要因調査の結果と、骨密度の関連を、相関分析、分散分析、重回帰分析を用いて解析し	腰椎(L2-L4)骨密度、及び各年齢における平均骨塩量に対する%(%BMD)	閉経前女性の腰椎%BMDに関して、現在、成長期の運動量、現在の牛乳摂取と有意な関連が見られた。%BMDは現在牛乳をよく飲む群で $114.75\pm 10.7\%$ あまり飲まない群で $104.4\pm 10.1\%$ であり、有意な差を見た。年齢、体重、握力、現在、成長期の運動量、現在の牛乳摂取を独立変数とした重回帰分析においては、この関連は見られなかった。閉経後では、骨密度と牛乳摂取の間に有意な関連はなかった。

表 3 中高年期男女における牛乳・乳製品の摂取増加は骨折発生率を低下させるか

IVa コホート研究、要因－対照研究、縦断研究

文献	著者,年	対象	方法	結果変数	結果
(25)	Fujiwara S, et al., 1997	平均年齢 58.5±12.2歳の 4 5 7 3 名 (男性 1 5 8 6 名、女性 2 9 8 7 名)	大腿骨頸部骨折のリスクを、諸変数を考慮して、ポアソン回帰分析により検討した。	大腿骨頸部骨折の例数	年齢、BMI、牛乳の摂取量、飲酒量、初経年齢、子供の数、及び脊椎骨折の有無を含むモデルにおいて、牛乳の摂取量が週 1 回以下である場合と比較して 2 回以上/週であるとリスクを下げ、初経年齢が 1 4 歳以下であることと比較して 1 5 歳以上であることはリスクを上げる傾向にあった。リスク要因 (低BMI、牛乳の低摂取、定期的飲酒) の数が減少すると、大腿骨頸部骨折のリスクも減少した。
(26)	Feskanich D, et al., 1997	3 4 から 5 9 歳の女性 7 7 7 6 1 名	牛乳及びカルシウム摂取量を層別化し、骨折の相対危険度を、Mantel-Haenszel検定、比例ハザードモデルを用いて交絡要因を調整し算出し	大腿骨近位部及び橈骨の遠位部の骨折	牛乳の摂取量が 2 杯/日以上である女性においては、1 杯/日以下である女性と比較し、大腿骨及び橈骨の骨折の相対危険度はそれぞれ 1.45 (95%CI = 0.87, 2.43)、1.05 (95%CI = 0.88, 1.25) であった。また食事や、乳製品からの高いカルシウム摂取量も骨折リスクの減少とは関連しなかった。
(33)	Owusu W, et al., 1997	調査開始時 (1 9 8 6 年) 4 0 - 7 5 歳であった男性 4 3 0 6 3 名	年齢、喫煙、BMI、身体活動、飲酒、全エネルギー摂取量を調整し、骨折リスクとカルシウム摂取量との関連を多重ロジスティック回帰分析にて解析。	前腕、大腿骨の骨折	前腕、大腿骨の骨折の相対危険度は、カルシウム摂取量が最下位 1/5 群と比較して最上位 1/5 群ではそれぞれ 0.98 (95%CI = 0.59-1.61, P for trend = 0.78)、1.19 (95%CI = 0.42-3.35, P for trend = 0.58) であり、ミルク摂取量が 6 0 0 mL/日よりも多い群は 2 4 0 mL/日より少ない群と比較し、それぞれ 1.06 (95%CI = 0.69-1.62, P for trend = 0.82)、0.97 (95%CI = 0.39-2.42, P for trend = 0.56) であった。

IVb 患者－対照研究

文献	著者,年	対象	方法	結果変数	結果
(27)	Johnell O, et al., 1995	ヨーロッパ 6 カ国の 1 4 カ所の病院において過去 1 年間に大腿骨頸部骨折を負った 5 0 歳以上の女性と対照	生活習慣、出産歴、産科学的な情報、体格、知能に関するスコア、嗜好品及びカルシウムの摂取を質問票にて調査し、ロジスティック回帰分析にて相対危険度を算出。	大腿骨頸部骨折の有無	単変量解析において、牛乳の摂取量が少ない下位 1 0 分の 1 群において、牛乳の摂取量が低いことが骨折リスクと関連していた。多変量解析の結果、初経の遅発、低い知能のスコア、低い BMI 及び身体活動度、日光への暴露が低いこと、及びカルシウム (牛乳?)、茶の摂取量が少ないことがリスクとなっていた。
(28)	Nieves JW, et al., 1992	大腿骨骨折 (初回) を負った白人女性 1 6 1 名と対象群となる 1 6 8 名の白人女性	エストロゲンの使用、既往歴、Quetelet index を調整し、食事内容、運動量をリスク要因として条件付きロジスティック回帰分析を用いて OR を算出。	大腿骨骨折	現在のカルシウム、磷、タンパク、ビタミン C、及び 1 0 代のカルシウム、牛乳の摂取量と骨折の間には有意な関連はなかった。思春期及び若年成人期の余暇の運動は骨折の予防に働いているようであり、週 4 回以上の運動は週 1 回未満の運動と比較し OR は 0.24 (CI 0.08-0.75) であった。また Quetelet index、喫煙、教育歴、既往歴を調整した結果カフェインの摂取量と骨折の間には有意な関連はなかった。

(29) Cumming RE, et al., 1994	高齢者（65歳以上）、患者群209名、対象群207名	交絡要因を調整したORを多重ロジスティック回帰分析で算出した。	大腿骨骨折	乳製品の摂取、特に20歳時の摂取は高齢者における骨折のリスクの増加と関連していた。年齢、性、出生国、体重、喫煙、身体活動、精神薬剤の使用、認知能力、及び年齢・性別を調整した20歳時の体重、身体活動、20歳時及び現在の乳製品摂取量の影響を調整した結果、20歳時の乳製品の摂取量の最下位1/5を1とした場合、最上位1/5からのORは順に2.9、3.4、1.8、0.8となった。
(30) Tavani A, et al., 1995	骨粗鬆症患者241名と対照群（新生物、外傷、消化器、ホルモン関連疾患以外の急性疾患で入院している患者）719名。年齢は45歳以上。	年齢、教育、BMI、喫煙、飲酒、エストロゲン補充療法を調整し、カルシウム、牛乳及びチーズの摂取量を層別化して多重ロジスティック回帰分析を行った。	大腿骨骨折	カルシウム摂取量を5分割し、最下位と比較した調整ORは、最上位より順に1.2（95%CI=0.7-2.0）、1.1（95%CI=0.6-1.7）、1.1（95%CI=0.6-1.7）、1.2（95%CI=0.8-2.0）であった。また牛乳摂取量が7杯/週以下の群と比較して、7杯/週、7杯/週より多い群のORはそれぞれ1.2、1.0、チーズ摂取量が4 portion/週以下の群と比較して、4-6portion/週、6 portion/週より多い群のORはそれぞれ1.2、1.0であった。
(31) 中村達彦, et al., 1991	大腿骨頸部骨折の女性患者100名（61-88歳、平均年齢75.5歳）、年齢性を一致させた対照群100名	対象者に体格、生活習慣についてのアンケート調査を実施し、Wilcoxonの検定、McNemarの方法により患者、対照群を比較した。	大腿骨頸部骨折例数	患者群において有意に多く見られた項目は「やせの体格」、「ベッド生活」であった。「牛乳低摂取」に関しては、「多産者」、「若い頃の食糧難」、「過度の飲酒・喫煙」、「いす生活」とともに、患者群に比較的多く見られたが、有意ではな
(34) Kanis J, et al., 1999	南ヨーロッパの14カ所のセンターより集められた50歳以上の大腿骨骨折を負った50歳以上の男性730名と、対照群1132名	大腿骨骨折の相対危険度を単変量、あるいは多変量ロジスティック回帰分析で算出した。年齢、センター、BMIは調整し、他の因子の調整はモデルによって考慮した。	大腿骨骨折	年齢、センター、BMIを調整下結果、牛乳、チーズの摂取量が低いことは有意なリスク要因となった。また最近、あるいは若年成人期における摂取は小児期における摂取よりも、骨折のリスクを下げた。しかし、他に余暇における身体活動、コーヒー、紅茶の摂取、飲酒、喫煙、日光への暴露も調整した結果、牛乳、チーズの摂取量と大腿骨骨折には有意な関連は見られな

IVc 横断研究

文献	著者,年	対象	方法	結果変数	結果
(32) Turner LW, et al., 1999		50歳以上の女性2336名	骨折数と年齢、人種、母親が骨粗鬆症であったか、母親が大腿骨骨折を負ったか、身体活動、BMI、飲酒、喫煙、乳製品摂取との関連を単変量解析により調べた。	大腿骨骨折数	年齢（P=0.001）、人種（P=0.001）、母親が大腿骨骨折を負ったか（P=0.003）、BMI（P=0.001）、身体活動（P=0.009）、乳製品摂取（P=0.004）と関連が見られたが、乳製品摂取頻度の関連においては、骨折を負った群において摂取量が多かった。

(3) 表題 思春期の女兒の骨及び体格に対する乳製品の影響

Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls

出典 Chan GM, et al. J Pediatr 1995; 126: 551-556.

目的 思春期の女兒の骨及び体格に対する乳製品によるカルシウム強化食の影響を調べる

デザイン II RCT

設定 一般集団、米国

対象 48名の白人女兒（平均年齢11歳、性徴はTannerのstage 2）

方法 介入開始時及び介入後3、6、9、12ヶ月後に、介入群、対象群において各種測定値を有意差検定。変量間の関連は回帰分析にて解析。

結果変数 橈骨、大腿骨頸部、腰椎及び全身の骨密度、骨塩量と体格及び血清データ

結果 介入群は対照群に比較して、カルシウム、リン、ビタミンD、タンパクの摂取量が多かった。介入群、対照群の骨密度の増加率は、それぞれ腰椎において22.8%±6.9%、12.9%±8.3%、全身において14.2%±7.0、7.6%±6.0%であり、介入群において骨密度は有意に増加した。食事によるカルシウム、リン、ビタミンD、タンパクの摂取量は腰椎の骨密度及び全身の骨のカルシウム量と相関していた。

結論 主に乳製品により摂取されたカルシウムにより、思春期女兒に骨密度は増加した。

コメント 筆者らは上記に加えて、脂質、体重、及び体脂肪の増加は両群において差はなかったことも記載しており、実際的な介入の有用性が注目される。

(4) 表題 思春期の女兒におけるミルク摂取と骨量獲得： 無作為割り付け比較試験

Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled trial

出典 Cadogan J, et al. BMJ 1997; 315: 1255-1260.

目的 思春期の女兒における前進の骨量獲得に対する牛乳補充の影響を調べる

デザイン II RCT

設定 中等学校女兒、英国

対象 中等学校4校より無作為抽出された平均年齢12.2歳（SD0.3）の白人の女兒82名

方法 介入群と対照群において、t検定、カイ2乗検定、分散分析を用いて、骨密度、骨塩量、生化学的マーカー、ホルモン濃度を、有意差検定した。

結果変数 全身の骨密度、骨量、及び生化学的マーカー、ホルモン濃度

結果 牛乳（568ml/日）を摂取するように介入した群、対照群において、骨密度、骨塩量、及び血清中 insulin-like growth factor Iの18ヶ月後の増加率はそれぞれ（9.6%v8.5%、P=0.017）、（27.0%v24.1%、P=0.009）、（35%v25%、P=0.02）であり、介入群において有意に増加した。

結論 牛乳摂取により、思春期の女兒の骨量獲得は有意に増加され、これは最大骨量の獲得にも望ましい変化を与えうる。

コメント 18ヶ月後にとどまらず最大骨量獲得時期まで追跡できればなお望ましい。

(5) 表題 10代の女兒における乳製品の補助食品の骨密度に対する影響

Effects of dairy food supplements on bone mineral density in teenage girls

出典 Merrilees MJ, et al. Eur J Nutr 2000; 39: 256-262.

目的 乳製品摂取の骨密度、体格、脂質及び生化学的要因への影響

デザイン II RCT

設定 学童、ニュージーランド

対象 10代の女兒91名

方法 乳製品の補助食品を2年間投与し、介入後及び終了後1年経過後に、投与、非投与群間の骨密度、食習慣、体格、生化学的マーカー、脂質濃度を有意差検定する。

結果変数 大腿骨、脊椎及び全身の骨密度、骨塩量

結果 介入群において介入中はカルシウム及びタンパク摂取量は対照群と比較して有意に増加したが（p<0.001）、介入1年後では有意差は見られなかった。介入後大転子、腰椎、大腿骨頸部の骨密度は介入群において4.6%、1.5%、4.8%増加し、対照群と比較して増加率は有意であった（P<0.05）。介入後大転子、腰椎の骨塩量は増加したが、後者の増加率は対照群と比較して有意ではなかった。

結論 乳製品の補助食品を2年間投与した結果、大転子、腰椎、大腿骨頸部の骨密度、及び大転子の骨塩量は有意に増加した。

コメント 介入終了後1年後の骨密度の有意差検定の結果が示されていないのが残念である。

(6) 表題 中国の思春期女兒における牛乳摂取と骨塩量

Milk consumption and bone mineral content in Chinese adolescent girls

出典 Du XQ, et al., Bone 2002; 30: 521-528.

目的 思春期女兒における食事と骨密度の関連

デザイン IVc 横断研究

設定 学童児、中国

対象 中国北京地区において無作為抽出された12歳から14歳の女兒649名

方法 過去1年間の食事内容を質問票により調査し、さらに単一光子吸収法にて骨密度を測定し、食事と骨密度の関連を重回帰分析にて解析した。

結果変数 橈骨、及び尺骨の遠位3分の1、遠位10分の1における骨塩量、骨幅、及び骨密度

結果 橈骨の遠位3分の1及び遠位10分の1及び尺骨の遠位10分の1の骨密度は、牛乳の摂取量と有意に正の関連を示した ($P<0.05$)。重回帰分析において体重、骨年齢、第2次性徴、身体活動を調整した結果、牛乳は骨塩量と関連を示し、調査した食事群の中で骨塩量と有意な偏相関を示したのは牛乳のみであった。

結論 牛乳摂取は北京の思春期の女兒の骨量に対して良好な影響を示した。

コメント 調査された食事に含まれるカルシウムの21%が牛乳より摂取されていた。特に牛乳の骨塩量に対する影響が認められたことは注目に値する。

(7) 表題 小中学生男女の腰椎、大腿骨近位部骨密度とその決定要因に関する横断研究

出典

目的 健康な小中学生男女の腰椎、大腿骨近位部の骨密度の標準値を提案すると共に、骨密度の決定要因を明らかにする

デザイン IVc 横断研究

設定 公立小中学校の生徒

対象 福島県S町の町立小中学生男女585人

方法 腰椎と大腿骨近位部骨密度を測定。身長、体重、握力を測定。問診で骨代謝に影響する既往歴の他、乳製品の摂取等の生活習慣を聞き取り。

結果変数 腰椎、大腿骨近位部の骨密度

結果 第2次性徴、体重、身長を調整した骨密度の最小二乗平均値を牛乳飲用状況で比較すると、牛乳摂取群に高い傾向にあり、カルシウム摂取量も骨密度と正に関連した。

結論 習慣的な牛乳飲用の多い小児ほど高い骨密度を獲得する傾向にあった。

コメント

(8) 表題 長期にわたり乳製品の摂取制限が必要とされる疾患における骨形成不全のリスク

Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products

出典 Infante D, et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 310-313.

目的 長期にわたり乳製品の摂取制限が必要とされる疾患を負う患者の骨塩量を調べる

デザイン IVc 横断研究

設定 一般病院、スペイン

対象 2-14歳(平均7歳)の小児30名。10名は遺伝的乳糖不耐症、7名は牛乳アレルギー、3名は短腸症候群、10名は高脂肪血症。

方法 乳糖除去牛乳、豆類飲料、スキムミルク、乳製品除去食を処方されている上記の小児について、骨密度を測定。骨密度とカルシウム摂取量について相関分析。

結果変数 骨密度

結果 9名は骨粗鬆症、6名は骨減少症であり、15名の骨密度は正常範囲であった。全体としてSDスコアは-1.3であり、骨減少症であった。骨密度は乳製品から摂取されるカルシウムの推奨摂取量に対する実際のカルシウム摂取量の割合と高く相関していた ($p<0.0001$, $r=0.89$)。

結論 長期にわたり乳製品の全面的あるいは一部摂取制限が必要とされる疾患を負う患者は、骨形成障害の可能性があり、骨密度測定による管理が重要である。

コメント 患者群は身体活動などの生活習慣、BMDなどを調整して考える必要があるだろう。

(9) 表題 小児の牛乳嫌いは、食事によるカルシウム摂取量の低下、骨の健康に対する悪影響を及ぼす

Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health

出典 Black RE, et al.. Am J Clin Nutr 2002; 76: 675-680.

目的 牛乳嫌いの小児における食事からのカルシウム摂取、体格、骨の健康の評価

デザイン IVc 横断研究

設定 一般集団、ニュージーランド

対象 広告による応募に応じた牛乳嫌いの3-10歳の小児50名（女児30名、男児20名）と牛乳を摂取する同じcommunityの対照群となる小児200名

方法 質問票を用いた食事によるカルシウム摂取量の調査、体格と骨密度の測定を行い、対照群と有意差検定をした。

結果変数 食事からのカルシウム摂取、体格、及び大腿骨、腰椎、橈骨の骨密度

結果 牛乳嫌いの小児では、対照群と比較して身長は低く ($P<0.01$)、骨格は小さく ($P<0.01$)、全身の骨塩量は低く ($P<0.01$)、大腿骨頸部、大転子、腰椎、橈骨の超遠位及び遠位3分の1における骨密度のz scoreは低かった ($P<0.05$)。腰椎、橈骨の遠位3分の1の体積骨密度 (g/cm^3) はそれぞれ -0.72 ± 1.17 、 -0.72 ± 1.35 であった ($P<0.001$)。牛乳嫌いの小児では骨折歴は12名 (24%) であった。

結論 成長期の小児における長期の牛乳嫌いは身長、骨の健康に対する悪影響をもたらす。

コメント 牛乳嫌いの理由として、牛乳不耐症が40%あったことも筆者らは指摘しており、これらの小児にどのようにカルシウムを摂取させていくかが課題であろう。

(10) 表題 若年成人の骨密度に影響を及ぼす要因

Factors affecting bone density in young adults

出典 Fehily AM, et al.. Am J Clin Nutr 1992; 56: 579-586.

目的 6学期間登校日に牛乳を与える介入を行い、骨塩量、骨密度への影響を調べる。

デザイン II RCT

設定 学生、英国

対象 調査開始時 (1976-78年) 7-9歳であった学童581名。

方法 介入を行い14年後に371名 (介入群、対照群) において骨密度、骨塩量を有意差検定した。変数間の関連を回帰分析を用いて解析した。

結果変数 前腕遠位、近位部の骨塩量、骨密度

結果 介入、非介入群間において骨密度、骨塩量に有意差はなかった。横断的には、骨密度は男女ともに体重と正の関連を示した ($P<0.01$)。男性の骨密度は飲酒量と負の関連を示した ($P<0.05$)。女性の骨密度は現在のカルシウム ($P<0.05$)、及びビタミンD摂取量 ($P<0.01$)、思春期の運動量 ($P<0.01$) と正の関連をそれぞれ示し、重回帰分析では体重、思春期の運動量は食事よりも骨に対する関連は強かった。

結論 6学期間登校日に牛乳を与える介入を行い、骨塩量、骨密度への影響を調べる。

コメント 筆者らは有意な介入効果が見られなかった理由として介入期間が2年間と短かったことを挙げている。ではどの程度介入を続ければよいのかが、重要となろう。

(11) 表題 若年女性において過去の牛乳摂取量は高い骨密度と関連があった

Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women

出典 Teegarden D, et al.. Am J Clin Nutr 1999; 69: 1014-1017.

目的 過去の牛乳摂取量、現在のカルシウム摂取量と骨密度の関連を調べる

デザイン IVc 横断研究

設定 一般集団、米国

対象 18-31歳の女性224名

方法 質問票により、小児期 (幼児期から12歳)、思春期 (13から19歳) の牛乳摂取に関する思いだし調査を行った。骨密度との関連を相関分析、回帰分析を用いて解析。

結果変数 全身、大腿骨頸部、橈骨及び脊椎の骨密度

結果 思春期の牛乳摂取量は橈骨の骨密度と有意に相関した ($r=0.16$)。体重を調整すると思春期の牛乳摂取量は全身の骨密度 ($r=0.16$) 及び骨塩量 ($r=0.21$)、脊椎の骨塩量 ($r=0.16$)、橈骨の骨密度 ($r=0.18$)、骨塩量 ($r=0.15$) と有意に相関した。現在のカルシウム摂取量は脊椎の骨塩量と有意に相関した ($r=0.17$)。これらの結果は回帰分析によっても支持された。

結論 思春期の牛乳の摂取量が多いと最大骨量を得る時期において全身、脊椎、橈骨の骨密度を高め、現在のカルシウム摂取量は脊椎の骨塩量に影響していた。

コメント 上記の他に筆者らは小児期及び思春期の牛乳摂取量と現在のカルシウム摂取量との有意な相関を報告しており、食習慣の骨の健康への影響が注目される。

(12) 表題 合衆国女性における、小児期、思春期における牛乳摂取と、成人の骨密度、骨粗鬆症による骨折
Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women
出典 Kalkwarf HJ, et al. Am J Clin Nutr 2003; 77: 257-265.

目的 小児、思春期の牛乳の摂取と現在の骨塩量、骨密度及び骨粗鬆症性骨折の発生との関連を調べる

デザイン IVc 横断研究

設定 一般集団、米国

対象 第3次National Health and Nutrition Surveyより抽出された20歳以上の非ヒスパニック系白人女性3251名

方法 骨折歴、小児、思春期の牛乳の摂取頻度を調べた。体格、年齢、閉経、喫煙、身体活動、エストロゲンの使用、現在のカルシウム摂取量を調整し回帰分析を行った。

結果変数 大腿骨の骨塩量及び骨密度

結果 20-49歳の女性においては、小児期の牛乳摂取が1杯/週以下の群では1杯/日以上以上の群より5.6%骨密度は低かった ($p<0.01$)。思春期の牛乳摂取が1杯/週以下の群では、骨塩量、骨密度はともに3%低下していた ($p<0.02$)。50歳以上の群では小児、思春期の牛乳の摂取と骨塩量、骨密度とは非線形の関連があった ($p<0.04$)。小児期の牛乳摂取が1杯/週以下の群では骨折のリスクは2倍になった ($p<0.05$)。

結論 小児、思春期の牛乳の摂取が少ない(1杯/週以下)と成人において骨量は低下し、骨折のリスクは増大する。

コメント 牛乳の摂取量に関して、1杯/日以上、1杯/週以下と分け詳細な摂取量に欠けるが、若年期に関する思いだし調査であり限界であろう。

(13) 表題 若年アジア女性における骨に対する食事及び生活習慣の影響

Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women

出典 Hirota T, et al. Am J Clin Nutr 1992; 55: 1168-1173.

目的 若年女性における骨塩量(BMC)/骨幅(BW)と食事、身体活動との関連を調べる。

デザイン IVc 横断研究

設定 一般集団、日本

対象 19-25歳の健常なアジア人女性

方法 骨密度と過去及び現在の食事、身体活動との関連をt検定、カイ2乗検定、相関分析及び回帰分析を用いて解析した。

結果変数 前腕の骨密度(BMC/BWにて表現)

結果 骨密度は幼児期から現在に至るまでの食事、特にカルシウム摂取と相関を示し、また過去の身体活動とも相関を示した。これらの2要因は、骨密度を高めた。重回帰分析において運動好き、BMI、幼児期に牛乳を飲んでいなかった、タンパクの摂取、ダイエットの頻度、食事をぬかすことがモデルに貢献しており、重回帰係数は0.518であった。

結論 現在、過去の食生活及び身体活動は若年女性の骨密度に影響を及ぼした。

コメント 重回帰分析において、幼児期における牛乳摂取、ダイエットの頻度、食事をぬかすことは骨密度と負の関連を示し、幼児期の牛乳摂取の重要性が示されている。

(14) 表題 若年期から老年期にわたるSXA法による踵骨骨密度との相関因子

出典 広田孝子, et al. Osteoporosis Jpn 1996; 4: 216-219.

目的 年代別に骨密度との相関因子を観察することにより、骨粗鬆症予防を検討した。

デザイン IVc 横断研究

設定 地域住民、日本

対象 21-96歳の女性741名

方法 骨密度と身体状況、月経歴、過去、現在の食生活、運動歴などのライフスタイルに関する要因との関連を相関分析、回帰分析(stepwise法)により分析。

結果変数 踵骨骨密度

結果 閉経前の女性では、小児期における牛乳摂取と骨密度の間に正の相関を見た。閉経後の40-50歳代では、乳製品の嗜好及び摂取と骨密度の間に正の相関が見られた。重回帰分析においても閉経後の40-50歳代では体重、年齢、閉経後年数、骨折歴とともに、乳製品の嗜好及び摂取が有意な説明変数として選択された。

結論 各年代における骨動態を考慮した上で骨密度を高めるライフスタイルを保持することで骨粗鬆症を予防できる可能性が示唆された。

コメント 乳製品の「嗜好」だけで骨密度と関連が見えることは興味深い。乳製品好きであることと、実際の摂取量との間にはどの程度の相関があるのだろうか。

(15) 表題 閉経前女性における脊椎の骨量減少を予防するための乳製品による食事内容の変更： 3年間の前向
Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three-year
出典 Baran D, et al.. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 264-270.

目的 脊椎の骨量に対する乳製品を加えた食事内容の変更の影響を見る

デザイン II RCT

設定 一般集団、米国

対象 30歳から42歳の閉経前の女性

方法 乳製品を加え食事内容を変更する介入を行い、効果を3年間追跡した。カルシウム摂取量は、3日間の食事記録及び乳中のカルシウム濃度にて判定した。

結果変数 脊椎の骨密度

結果 介入群ではカルシウム摂取量は610mg/day増加し、これは有意であった ($p<0.03$)。介入群において血清中カルシウム、PTH濃度に変化はなかった。また尿中カルシウム/クレアチニン比は空腹時では変化しなかったが、24時間尿で見ると有意に増加した。介入群の脊椎の骨密度は3年間で有意な変化はなかったが ($-0.4\%\pm 0.9\%$)、30ヶ月、36ヶ月後に対照群の骨密度は有意に減少した ($-2.9\%\pm 0.8\%$, $p<0.001$)。

結論 乳製品により食事内容を変更することにより、閉経前女性の骨量減少を抑えられた。

コメント 上記に加え、介入により脂質摂取は増加したが、血清中コレステロール値 (LDL、HDL) に有意な変化はなかった旨の記載があり、介入の実用性が注目される。

(16) 表題 閉経後女性のライフスタイル要因から見た骨粗鬆症予防策に関する研究

出典 梶田悦子, et al.. 北陸公衆衛生学雑誌 2001; 27: 118--123.

目的 中高年女性の骨量減少とライフスタイル要因との関連を検討する

デザイン IVa コホート研究、要因-対照研究、縦断研究

設定 一般住民、日本

対象 閉経後の女性99名

方法 自記式アンケート、及び面接によりライフスタイルを調査した。統計処理はt検定、分散分析、Bonferroniの検定、カイ2乗検定、及び重回帰分析を用いた。

結果変数 4年間の腰椎 (L2-L4) における骨密度の変化率

結果 閉経後年数が5年未満の群は5年以上の群よりも、また骨折の家族歴がある群はない群よりも変化率は低かった。閉経年齢、閉経後年数、骨折の家族歴、握力、体重、喫煙、牛乳摂取習慣、定期的運動、カルシウム摂取量を独立変数とした重回帰分析の結果、「閉経後年数が長い」、「閉経年齢が高い」、牛乳摂取習慣は低い骨量減少率と、また骨折の家族歴、喫煙は骨量の減少とそれぞれ関連があった。

結論 ライフスタイル要因は閉経後女性の骨量減少に関連していた。

コメント 重回帰分析においてカルシウム摂取量は変化率と関連がなく、牛乳摂取習慣が関連があったことは、骨量に対する乳製品の影響を考える上で興味深い。

(17) 表題 日本人女性の骨密度変化の様相とその決定要因 - JPOS Cohort Study -

出典 伊木雅之, et al.. Osteoporos Jpn 2001; 9: 50-53.

目的 日本人の骨密度変化の様相を明らかにすると共に、それに影響する要因を抽出する

デザイン IVa コホート研究、要因-対照研究、縦断研究

設定 地域在住者

対象 平良市、さぬき市、西会津町の住民から無作為抽出された調査時21歳から84歳の女性1628人

方法 腰椎と大腿骨近位部骨密度を測定。身長、体重、握力を測定。問診で骨代謝に影響する既往歴の他、乳製品の摂取等の生活習慣を聞き取り。

結果変数 腰椎、大腿骨近位部、橈尺骨の骨密度

結果 追跡調査時点での牛乳摂取頻度は、有経者、閉経者とも大腿骨頸部と橈骨遠位1/3の骨密度を、年齢、身長、体重を調整した上で、用量依存性に上げる側に働いていた。同様の傾向はCa摂取量、中でも乳・乳製品からのCa摂取量にも認められた。

結論 有経者、閉経者の両方で、牛乳飲用は骨密度の低下を抑制した。

コメント 地域住民の代表性のあるコホートでの結果で、信頼性は高いと考えられる。