

(18) 表題 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

出典 藤原佐枝子, et al. Osteoporosis jpn 1998; 6: 607-611.

目的 過去の食習慣が、現在の骨密度及び骨密度変化に以下に影響するかを調べる。

デザイン IVa コホート研究、要因-対照研究、縦断研究 設定 地域住民、日本

対象 男性 (平均年齢 $63.5 \pm 9.963.5 \pm 9.9$ 歳) 682名、女性 (68.0 ± 8.3 歳) 1149名

方法 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。

結果変数 大腿骨頸部、腰椎の骨密度

結果 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/日以上飲んでいて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。

結論 骨密度と牛乳摂取頻度、骨密度と牛乳、チーズ摂取量と関連が見られたが、男女、測定部位により一定した結果は得られなかった。

コメント 性別、測定部位により乳製品の骨に対する影響は異なるが、概して乳製品は骨密度を増加させる効果は示されているいえよう。

(19) 表題 牛乳及び牛乳製品から摂取されるカルシウムにより決まる骨粗鬆症と骨代謝指標

Osteoporosis and bone metabolic parameters in dependence upon calcium intake through milk and milk products

出典 Stracke H, et al. Eur J Clin Nutr 1993; 47: 617-622.

目的 骨粗鬆症患者及び対照群の骨密度、骨塩量と過去の牛乳摂取量の関連の検討。

デザイン IVb 患者-対照研究 設定 一般病院、ドイツ

対象 若年成人、骨粗鬆症患者及び年齢をマッチさせた対照群

方法 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。

結果変数 橈骨近位部の骨密度、骨塩量、血清中オステオカルシン

結果 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。

結論 最大骨量獲得、及び骨粗鬆症予防には、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が重要である。

コメント 「思春期以降に乳製品を摂取しても骨粗鬆症予防は望めないのでは」という論調が記されているが、身体活動など他の変数を調整しないと即断は出来ないであろう。

(20) 表題 中国の中年及び高齢女性における食事からのカルシウムと骨密度

Dietary calcium and bone density among middle-aged and elderly women in China

出典 Hu JF, et al. Am J Clin Nutr 1993; 58: 219-227.

目的 食事によるカルシウム摂取と骨の状態との関連を調べる

デザイン IVc 横断研究 設定 一般住民、中国

対象 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

方法 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。

結果変数 橈骨の骨塩量及び骨密度

結果 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 ($r = 0.06-0.12$, $P = 0.001-0.100$)。

結論 食事、特に乳製品からのカルシウム摂取は中年及び高齢女性において、若年に期の最大骨量を高めることにより、骨量を高める。

コメント 本研究は都会でない地方において行われた。都会も解析に加えた場合は、そのようになるであろうか。

(21) 表題 高齢女性における一生を通じてみた牛乳の摂取と骨密度
Lifetime Milk Consumption and Bone Mineral Density in Older Women

出典 Soroko S, et al.. Am J Public Health 1994; 84: 1319-1322.

目的 一生を通じてみた牛乳摂取と体幹と四肢における骨の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 閉経した581名の白人女性

方法 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。

結果変数 腰椎及び大腿骨の骨密度

結果 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。

結論 若年期及び成人期に牛乳を規則的に摂取すると高齢女性の骨密度を高めた。

コメント 数十年前の詳細な摂取量についてのデータがなくとも牛乳摂取の骨密度に対する影響が見られたことは、牛乳の骨密度に対する影響を検討する上で重要であろう。

(22) 表題 中高年女性における牛乳摂取と骨密度

Milk consumption and bone mineral density in middle aged and elderly women

出典 Murphy S, et al.. BMJ 1994; 308: 939-941.

目的 大腿骨及び腰椎の骨密度に対する牛乳の摂取歴の影響を調べる

デザイン IVc 横断研究

設定 一般集団の女性、英国

対象 一般集団より抽出された44歳から74歳の284名の女性

方法 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。

結果変数 大腿骨、腰椎の骨密度

結果 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。

結論 25歳までの牛乳の摂取は中高年女性の大腿骨の骨密度に、良好な影響を与える。

コメント 牛乳の摂取量に関して、1杯/日以上、1杯/日未満1杯/週以上、1杯/週未満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。

(23) 表題 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

出典 渡辺和子, et al.. 四国公衆衛生学雑誌 1997; 42: 153-159.

目的 閉経前後において、骨密度と関連する身体的、生活環境要因の差異を調べる。

デザイン IVc 横断研究

設定 一般住民、日本

対象 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

方法 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た。

結果変数 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）

結果 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±10.7%あまり飲まない群で104.4±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。

結論 閉経前後では、骨密度関連要因に差があることが示唆された。

コメント 牛乳のみならず、チーズ、ヨーグルトなど他の乳製品も考慮すればよりよいであろう。

(24) 表題 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

出典 浅井英典, et al.. 日本生理人類学雑誌 2001; 6: 179-186.

目的 運動、栄養に関する指導を1年間実施し、骨密度に対するその影響を調べる。

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 中年及び高齢女性 86名 (平均年齢58.7歳)

方法 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。

結果変数 腰椎骨密度介入前後で

結果 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。

結論 カルシウム補助食品の摂取は腰椎の骨密度に影響していた。

コメント 介入においては運動指導も行っている。牛乳の影響を見る上でも、運動量、体格などの因子を調整した解析が必要であろう。

(25) 表題 日本人のコホートにおける大腿骨頸部骨折のリスク要因

Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort

出典 Fujiwara S, et al.. J Bone Miner Res 1997; 12: 998-1004.

目的 日本人のコホートにおける大腿骨頸部骨折のリスク要因を調べる。

デザイン IVa コホート研究、要因-対照研究、縦断研究 設定 the Adult Health Study、日本

対象 平均年齢 58.5 ± 12.2 歳の4573名 (男性1586名、女性2987名)

方法 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。

結果変数 大腿骨頸部骨折の例数

結果 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14歳以下であることと比較して15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。

結論 多くの要因 (BMI、牛乳摂取、飲酒、脊椎の骨折、初経年齢、子供の数) が大腿骨頸部骨折のリスクと関連していた。

コメント 牛乳摂取の影響は、筆者らも指摘しているとおおり、“marginal”であり、骨折リスクに関連しているといえるが、その影響の大きさは議論の余地が多いと言えるだろう。

(26) 表題 女性における牛乳、食事からのカルシウムと骨折：12年間の前向き研究

Milk, Dietary Calcium, and Bone Fracture in Women: A 12-Year Prospective Study

出典 Feskanich D, et al.. Am J Public Health 1997; 87: 992-997.

目的 成人期の牛乳等カルシウムを多く含む食品の摂取と骨折のリスクの関連を調べる。

デザイン IVa コホート研究、要因-対照研究、縦断研究 設定 The Nurses' Health Study、米国

対象 34から59歳の女性77761名

方法 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た。

結果変数 大腿骨近位部及び橈骨の遠位部の骨折

結果 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。

結論 牛乳等カルシウムを多く含む食品を多く摂取しても成人女性の大腿骨および橈骨の骨折減少にはつながらなかった。

コメント 結果変数が骨密度であれば、カルシウム摂取量との間に有意な関連が見られたのではとも考えられる。しかし骨折リスクを考慮した本論文は重要である。

(27) 表題 ヨーロッパ人女性における大腿骨頸部骨折の危険因子：MEDOS 研究

Risk Factors for Hip Fracture in European Women: The MEDOS Study

出典 Johnell O, et al.. J Bone Miner Res 1995; 10: 1802-1815.

目的 50歳以上のヨーロッパ人女性における大腿骨頸部骨折の一般的な危険因子を調べる

デザイン IVb 患者-対照研究

設定 一般病院、ヨーロッパ6カ国

対象 ヨーロッパ6カ国の14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50歳以上の女性と対照群

方法 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。

結果変数 大腿骨頸部骨折の有無

結果 単変量解析において、牛乳の摂取量が少ない下位10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。

結論 生活習慣の違いが大腿骨頸部骨折のリスクの有意な差と関連していた。

コメント カルシウム摂取源として牛乳のみを考慮しているようであるが、他の乳製品にまで拡大して考慮しても結果は同じであろうか。

(28) 表題 大腿骨頸部骨折における患者対照研究：選択された食事に関する変量と10代における運動

A Case-Control Study of Hip Fracture: Evaluation of Selected Dietary Variables and Teenage Physical Activity

出典 Nieves JW, et al.. Osteoporos Int 1992; 2: 122-127.

目的 現在の食事、10代の運動量及びカルシウム摂取量と大腿骨骨折の関連を調べる

デザイン IVb 患者-対照研究

設定 一般病院、米国

対象 大腿骨骨折（初回）を負った白人女性161名と対象群となる168名の白人女性

方法 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。

結果変数 大腿骨骨折

結果 現在のカルシウム、隣、タンパク、ビタミンC、及び10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。

結論 現在のカルシウム摂取量及び10代のカルシウム及び牛乳の摂取量と骨折の間には有意な関連はなかった。

コメント 筆者らはやはり乳製品の摂取と骨折のリスクは関連があると考えているようであり、本稿で関連が見られなかった理由は、検出力powerの低さにあると論じていた。

(29) 表題 高齢者における大腿骨骨折のリスク要因に関する患者対象研究

Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly

出典 Cumming RE, et al.. Am J Epidemiol 1994; 139: 493-503.

目的 高齢者の大腿骨骨折のリスク要因を特に若年、中年期の要因に着眼し調べる。

デザイン IVb 患者-対照研究

設定 一般病院、オーストラリア

対象 高齢者（65歳以上）、患者群209名、対象群207名

方法 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。

結果変数 大腿骨骨折

結果 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。

結論 特に若年における乳製品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。

コメント 現在の乳製品の摂取は骨折のリスクとの関連は有意ではない。やはり40年以上前の話であるとrecall biasの影響は無視できないであろう。

(30) 表題 北イタリアの女性におけるカルシウム、乳製品と大腿骨骨折のリスク
Calcium, dairy products, and the risk of hip fracture in women in northern Italy
出典 Tavani A, et al. Epidemiology 1995; 6: 554-557.

目的 閉経後女性の大腿骨骨折のリスクとカルシウム、乳製品摂取の関連を調べる。

デザイン IVb 患者-対照研究

設定 一般病院、イタリア

対象 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。

方法 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。

結果変数 大腿骨骨折

結果 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。

結論 女性における大腿骨骨折のリスクとカルシウム、牛乳、乳製品の摂取の間には、関連はほとんどなかった。

コメント 本論文は現在のカルシウム、牛乳、乳製品の摂取に着眼している。骨粗鬆症と診断されたためにカルシウム摂取量を増やしていることがあるのではないだろうか。

(31) 表題 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-

出典 中村達彦, et al. 中部日本整形外科災害外科学雑誌 1991; 34: 702-704.

目的 大腿骨頸部骨折の危険因子を明らかにする

デザイン IVb 患者-対照研究

設定 一般病院

対象 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

方法 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。

結果変数 大腿骨頸部骨折例数

結果 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、有意ではなかった。

結論 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」に関しては患者群に比較的多く見られたが、有意ではなかった。

コメント 過去の牛乳摂取状況に関しては？

(32) 表題 高齢者女性における乳製品と大腿骨骨折：健康行動に対するの論点

Dairy-product intake and hip fracture among older women: issues for health behavior

出典 Turner LW, et al. Psychol Rep 1999; 85: 423-430.

目的 高齢者女性における大腿骨骨折と乳製品摂取頻度の関連を調べる

デザイン IVc 横断研究

設定 the Third National Health and Nutrition Examination Survey

対象 50歳以上の女性2336名

方法 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。

結果変数 大腿骨骨折数

結果 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。

結論 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。

コメント 結論は多くの他の研究と合致しないが、筆者らは、骨折を負った群においては、より乳製品を摂取するようになったのではと述べ、横断研究の限界を指摘している。

(33) 表題 男性におけるカルシウム摂取と前腕、大腿骨骨折の発生率
Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men
出典 Owusu W, et al. J Nutr 1997; 127: 1782-1787.

目的 男性におけるカルシウム摂取と骨折のリスクを調べる

デザイン IVa コホート研究、要因-対照研究、縦断研究

設定 the Health Professionals Follow-up Study、米国

対象 調査開始時(1986年)40-75歳であった男性43063名

方法 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。

結果変数 前腕、大腿骨の骨折

結果 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600mL/日よりも多い群は240mL/日よりも少ない群と比較し、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。

結論 男性における前腕、大腿骨の骨折の発生とカルシウム摂取量との関連は支持されなかった。

コメント 男性におけるカルシウム摂取量と骨折リスクの関連を見た重要な論文である。結果因子を骨密度でとればカルシウム摂取量と何らかの関連は出たかもしれない。

(34) 表題 南ヨーロッパの男性における大腿骨骨折のリスク要因：The MEDOS Study
Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: The MEDOS Study

出典 Kanis J, et al. Osteoporos Int 1999; 9: 45-54.

目的 50歳以上の男性の大腿骨骨折のリスク要因を調べる。

デザイン IVb 患者-対照研究

設定 MEDOS study
南ヨーロッパ

対象 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

方法 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。

結果変数 大腿骨骨折

結果 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かった。

結論 交絡要因を調整した結果、牛乳、チーズの摂取と骨折リスクとの関連は見られなかった。

コメント 交絡要因に関しては最近、若年成人期、小児期のように時期を必ずしも区別していない。調整変数の種類によって、多変量解析の結果は一様ではないであろう。

骨折予防における栄養摂取の評価と改善の有効性 2

カルシウム摂取による骨折・骨粗鬆症予防のエビデンス

分担研究者 久保田 恵 岡山県立大学公衆栄養学 助手

日本における骨粗鬆症予防のための生活習慣(栄養)指導の主たる項目は、食事からのカルシウム摂取の改善である。しかし、日本人を対象として骨折の発生に対するカルシウムの投与効果を明らかにするための無作為化割付比較試験はほとんど行われていない。本研究では、カルシウム摂取と骨折のリスクに関する現在までに得られている文献を体系的に精査し、生活習慣としてのカルシウムの摂取がどの程度骨折リスクを上げるかを検討した。その結果、今回のレビューにより、カルシウムサプリメントならびに食物からのカルシウム摂取が、男女を問わず高齢者での骨粗鬆症による骨折のリスクを低減させているものと考えられる。また、これまでのエビデンスに関するレビュー結果は、高齢者にカルシウム摂取量を増やすことを勧める現在の骨粗鬆症予防の生活習慣改善指導の方針を支持するものであった。

A. 研究目的

高齢者が自立し、健康な老後が過ごせるような社会を目指し構築することは、保健福祉上重要な案件である。しかし、長寿社会になるにつれ、骨粗鬆症罹患率は年々増加の傾向にあり、それに伴い大腿骨頸部骨折¹⁾、脊椎圧迫骨折²⁾も増加している。特に大腿骨頸部骨折は寝たきりの原因となり、高齢者のQOLを著しく阻害すると共に家族・社会の介護負担を増大するため、骨粗鬆症の予防対策は必然的に骨折予防対策となる。

骨折の原因には、多くの要素がかかわっているが、その一つとして、食事が骨の健康に影響を与えることはよく知られている。特にカルシウムとビタミンDは発育期や思春期の骨成長の促進の他、成人の骨量の保持に必要な栄養素である。実際に日本における骨粗鬆症予防のための生活習慣指導の主たる項目は、食事からのカルシウム摂取の改善と運動指導である。既に多くの無作為化臨床試験で、カルシウムサプリメントを使用すると閉経後

女性における骨密度の低下率がおよそ50%低下することを示すエビデンスが得られている⁽³⁻⁸⁾。しかし、骨折の発生に対するカルシウムの投与効果を明らかにするための無作為化割付比較試験はほとんど行われていない。その理由として、カルシウムと骨折を関連づけるエビデンスがどの程度強いものであるかどうか不明確であることから、骨折をエンドポイントとして用いるカルシウムの大規模な無作為化臨床試験を実施することの妥当性について意見が分かれていることにある⁽⁹⁾。

そこで本研究の目的は、カルシウム摂取と骨折のリスクに関する現在までに得られている文献を体系的に精査し、生活習慣としてのカルシウムの摂取がどの程度骨折リスクを上げるかを明らかにすることである。そのために、カルシウムサプリメントに関する研究と食物からのカルシウム摂取に関する研究を分けて検討することにした。

また、Research questionsとして、骨折とカルシウムサプリメントに関しては、

- ①-1、高齢者の骨折の発生予防にカルシウムサプリメントの摂取は有効か？
- ①-2、閉経後女性の骨折の予防に有効なカルシウムサプリメントの摂取量はいくらか？
- ①-3、男性の骨折の予防に有効なカルシウムサプリメントの摂取量はいくらか？
- ①-4、高齢者の骨折の予防にカルシウムサプリメントの摂取とビタミンD摂取の併用は有効か？
- ①-5、高齢者の骨折の予防に有効なビタミンDと併用摂取する場合のカルシウム摂取量はいくらか？をあげた。次に骨折と食物からのカルシウム摂取に関しては
- ②-1、高齢者の骨折の予防に食事からのカルシウム摂取は有効か？
- ②-2、閉経後女性の骨折の予防に有効な食事からのカルシウム摂取量はいくらか？
- ②-3、男性の骨折の予防に有効な食事からのカルシウム摂取量はいくらか？を Research questions として、以下の研究を行った。

B. 方法

1、医学情報データベースと検索の方法

Medline(MEDLINE)、および医学中央雑誌の報告から、カルシウム摂取と骨折のリスクに関する研究報告を1990年から2003年1月までの期間に関して検索した。MEDLINE(今回は米国医学図書館が公開しているPubMedを使用)では、検索の際は All Fields, Limits: All Adult: 19+ years, Publication Date from 1990/01/01, only items with abstracts, Human とし、fracture (MeSH) case-control study (MeSH), cohort study (MeSH) で検索した後、Publication type は clinical trial, review, guideline, Meta-analysis、限定なしの中から一つを選び、最後に calcium supplement (all fields)、calcium intake (all fields)

をかけ合わせて検索した。医学中央雑誌では骨折、カルシウムをキーワードとして検索した。

2、文献の抽出と批判的吟味の方法

キーワードで収集されたもののうち、タイトルと抄録から内容を特定し、以下のように各文献を①meta-analysis、②review、③無作為化臨床試験、④分析疫学研究(前向きコホート研究)、⑤記述疫学研究(患者-対照研究)、⑥reviewのように各文献を分類した。次いで、抄録を精読し、その研究のアウトカム指標として骨折(あるいは特定のタイプの骨折)がある文献のみを分析対象とした。

表1、ヒトにおけるカルシウム摂取及びカルシウムサプリメント摂取による骨折リスクを評価した1990年以降の英文医学文献数

研究デザイン	Abstract table	分析
メタアナリシス	1	1
レビュー	3	0
1つ以上のランダム化比較試験	12	11
分析疫学的研究(コホート研究)	11	10
記述疫学的研究(患者-対象研究)	11	10
合計	37	32

C. 結果

1、医学文献情報検索の結果

PubMed 掲載の日本語論文、及び医学中央雑誌の検索結果から、条件にあう日本語論文は1件もなかった。PubMed 掲載の英語文献の検索結果、Publication type 別の検索数は

clinical trial 34 件、review 10 件、guideline 0 件、Meta-analysis 1 件、限定なし 56 件の合計 101 件であった。このうち、条件にあう研究デザイン別の英語医学論文件数は表 1 の通りであった。

2、データ抽出

abstract table の作成、及び研究結果の違いが生じる理由を探るため、以下のものに関する情報をそれぞれの研究から抽出した：研究デザイン、研究実施国、ベースラインデータの収集暦年、被験者の平均年齢、カルシウムサプリメントの用量(関係する場合)、併用しているサプリメントの種類、食物からのカルシウム摂取量に関するデータを収集するのに用いた栄養調査方法、ならびに食物からの平均カルシウム摂取量と可能な限りカルシウム摂取量と骨折の間の関係についての相対危険度比(RR)あるいはオッズ比(OR)と 95%信頼区間に関するデータを抽出した。クルードの RR や年齢補正 RR よりも、複数の交絡因子について補正した RR があれば、そちらを利用した。

3、カルシウムサプリメントの摂取と骨折リスクに関する研究

カルシウムサプリメントに関する Meta-analysis 1 件⁽¹⁰⁾、無作為化臨床試験 11 件^(11-15, 17-22)(うちカルシウム+ビタミン D サプリメント併用に関する 6 件を含む)、記述疫学的研究(患者-対象研究) 1 件⁽¹⁶⁾ が同定され、これらに関する研究の特性ならびにこれらの臨床試験の結果を表 2 に示した。

1) Meta-analysis

Cumming らは、閉経後女性を対象とした 1966 年から 1997 年 3 月までの研究を、骨折とカルシウムの単語で検索し骨折のアウトカ

ムのある研究に関して Meta-analysis を行った結果、カルシウムサプリメントと骨折リスクに関する 4 件の無作為化臨床試験(平均カルシウム投与量：1050 mg)では RR の低下が 25% or 70%報告している。

2) 無作為化臨床試験

カルシウムサプリメント単独投与試験の中で Recker らの研究⁽¹³⁾では、カルシウム投与は閉経後女性の新規脊椎圧迫骨折の発生率を既存骨折の有無に関係なく脊椎骨折の発生率が 28% ($P>0.05$) 低下させることを報告している。また、サブグループ解析では、カルシウムの効果は 1 件以上ベースライン時に骨折のあった女性だけにカルシウムの効果が認められた(RR の 45%の低下、 $p<0.05$)⁽¹³⁾。他の無作為化臨床試験は規模の小さいもので、X線検査で発見した脊椎骨折を主に指標としていた。Chevalley らは、カルシウムサプリメントを使用すると、骨折を通常の方法で定義した場合(椎体の重さ(weight)が 20%以上低下)では 31%リスクが低下し($P>0.05$)、骨折を後方椎体に対する前方もしくは中央椎体の高さの比が 20%以上低下することと定義した場合、54%リスクが低下($P<0.05$)することを見いだした⁽¹¹⁾。Reid らはカルシウムサプリメントを使用した女性被験者で、症候性骨折(主に、手首ならびに手の骨折)が 70%低下することを見いだした⁽¹²⁾。この効果の統計的有意性は使用した統計解析法に依存する。

一方 Riggs らは、カルシウムサプリメントの摂取で、閉経後女性の骨代謝回転が 12-14%減少し、全身、腰椎、大腿骨骨密度の減少は抑制されたが、その効果はエストロゲンやビスフォスフォネート、カルシトニンの作用より弱く、全身、腰椎、大腿骨頸部骨折の減少効果は認められなかったと報告している⁽¹⁵⁾。

次に、カルシウムとビタミン D の併用投与

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

表2、ヒトにおけるCa製剤単独投与、及びビタミンD併用投与の骨折リスクへの影響に関する研究

文献	例数 Ca投与/ placebo	対象者 平均年齢	日常の Ca摂取量 (mg)	Ca投与量 (mg/日 or 年)	期間 (年)	指標	結果 (RR and 95% CI)	効果
Meta-analysis								
	10					脊椎	Ca投与に関する4件の無作為化 臨床試験(平均Ca用量1050 mg)ではRRの低下が25%	あり
Randomized trials								
	11	63, 32/31 78歳女性 骨折患者	594	800	1.5	脊椎	骨代謝回転は12~14%低下、脊 椎骨折は減少。0.7 (p >0.05)	あり
		62, 31/31 72歳女性 非骨折患者	619	800				
	12	78, 38/40 58歳女性健常 ボランティア	734	1000	4	大腿骨	Ca投与群で骨折発生率が低い (log-rank検定 (X ² , 4.35p=0.037))	あり
	13	197, 94/103 73歳女性健常 ボランティア	433	1200	4.3	脊椎	新規脊椎圧迫骨折の発生率が 減少0.7 (0.5-1.1)	あり
	14	92, 51/41 75歳女性 骨折患者	450	1200	4.3	脊椎	骨折患者/placebo群の骨折発生 率は他の3群の2.8倍高い。 非骨折群ではCa投与により骨折 発生率は変わらない	あり
		99, 40/59 72歳女性 非骨折患者	414	1200				
	15	236, 119/117 66歳女性健常 ボランティア	700	1600	4	全身, 腰椎 大腿骨	全身, 腰椎, 大腿骨骨折の減少はなし 認められなかった。	
Observational epidemiological studies								
Case-control study								
	16	1519, 381/1138 77歳女性健常 ボランティア	525	≥5 years	N/A	大腿骨	Ca投与で大腿骨骨折は減少した 0.7(0.4-1.3)	あり
Randomized trials								
文献	例数 Ca+V.D/ placebo	対象者 平均年齢	日常の平均Ca(mg)+ Ca摂取量 (mg)	V.D(IU) 投与量(日)	期間 (年)	指標	結果 (RR and 95% CI)	効果
	17	3270, 1634/1636 84歳女性 施設入居者	513	Ca1200 + V.D 800	1.5	脊椎以外	骨折発生率を大腿骨では43%、 脊椎以外では32%減少	あり
	18	3270, 1634/1636 84歳女性 施設入居者	不明	Ca1200 + V.D 800	3	大腿骨 脊椎以外	大腿骨頸部と脊椎以外の骨折の 発症率は23%減少	あり
	19	3270, 1634/1636 84歳女性 施設入居者	不明	Ca1200 + V.D 800	3	大腿骨 脊椎以外	大腿骨頸部と脊椎以外の骨折の 発症率は23%減少	あり
	20	176, 86/90 223, 101/112 71歳男性, 地域 70歳女性, 地域	男性690 女性750	Ca500 + V.D 700	3	大腿骨 全身	骨折発生率は、全体では 0.5(0.2-0.9, p=0.02), 女性では 0.4(0.2-0.8, p=0.01)に減少	あり
	21	389, 187/202 65歳以上男 地域在住	1500	Ca500 + V.D 700	3	全身, 腰椎 大腿骨	骨折率は投与群5.9%、placebo 12.9%(RR=0.5, p=0.02)に減少	あり
	22	384, 190/194 85歳女性 歩行可能な施 設入居	不明	Ca1200 + V.D 800	2	大腿骨	大腿骨頸部骨折のRRと95% CIは 1.69 (0.96-3.0)	あり

の効果に関する6件の無作為化臨床試験が報告されている⁽¹⁷⁻²²⁾。これらの無作為化臨床試験のうち最も規模が大きかったのは、Chapuy et al⁽¹⁷⁾によるフランスでの研究であった。南フランスの老人ホーム在住の平均年齢84歳の女性3,000人における研究では、1200mg/日のリン酸カルシウムと800IU/日のビタミンDの併用投与によって、18か月の追跡期間の後、大腿骨頸部および脊椎以外の骨の骨折発生率を25%減少させたことが報告されている。この研究では、介入群で脊椎以外の骨折のリスクが26%低減し($p < 0.001$)、大腿骨骨折に関しては27%低減($p = 0.004$)することがわかった。なお、この女性たちは平均500mg/日のカルシウム摂取量で、ビタミンD摂取不足のため血中25(OH)Dレベルも低かった。また、ボストンに住む65歳以上の健常男女398人による小規模研究でも、500mg/日のリンゴ酸カルシウムと700IU/日のビタミンDの併用投与では、3年間に37件の腰椎以外の部位の骨折が発生したものの、骨折発生率としては他の報告と同様に減少していたことが報告されている⁽²⁰⁾。なお、彼らのカルシウム摂取量の平均は750mg/日、ビタミンDは200IU/日であった。

このように、カルシウムとビタミンDの併用投与は、高齢の男性女性、いずれにおいても最も確実な効果が得られると考えられる。特に、併用投与は施設入所の骨折リスクの高い高齢者のみに限らず、米国人の平均のカルシウム摂取量を超えるような1500mg/日のカルシウムを食事から摂取している人たちに対しても有効なのであった。

3) 記述疫学的研究(患者-対象研究)

Jaglalらによるカナダ人女性を対象とした患者-対象研究では、カルシウムサプリメントを5年以上服用している女性では、わずかで

はあるが大腿骨骨折のリスクが0.7(95%CI 0.4-1.3)減少することが示されている⁽¹⁶⁾。

4、食事からのカルシウム摂取と骨折リスクに関する研究

食物からのカルシウム摂取に関するMeta-analysis 1件⁽¹⁰⁾、分析疫学的研究(コホート研究) 9件⁽²³⁻³¹⁾、記述疫学的研究(患者-対象研究) 9件^(16, 32-39)が同定され、これらに関する研究の特性ならびにこれらの臨床試験の結果を表3に示した。

1) Meta-analysis

Cummingらは、閉経後女性を対象とした1966年から1997年3月までの研究を、骨折とカルシウムの単語で検索しカルシウム摂取と大腿骨骨折に関する16件の観察疫学研究のMeta-analysisを行った⁽¹⁰⁾。その結果、16件の研究結果をプールして、股関節骨折のORはカルシウム摂取量が300mg/day増加するごとに(コップ1杯のミルクに相当)、0.96(95%信頼区間(CI) 0.93-0.99)であることが判明し、また、カルシウムサプリメントの投与量としてよく用いられる1000mg/dayについての16件の研究全てのプールORは0.88(95%CI 0.80-0.97)であったと報告している。

2) 分析疫学研究(前向きコホート研究)

表3に示した通り9件のコホート研究の知見は一貫しているとはとても言いがたい⁽²³⁻³¹⁾。コホート研究でカルシウム摂取と大腿骨骨折のリスクに関連があるとした研究は9件のうち2件だけであった^(23, 30)。Lookerらは、第1回米国国民健康栄養調査(NHANES I)の追跡調査において、カルシウム摂取量が1000mg/日以上以上の群は400mg/日以下の群に比べて男性では約50%、閉経後6年以上の女性では約30%大腿骨骨折のリスクが低いと報告している⁽²³⁾。この調査対象の平均カルシウ

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

表3、ヒトにおける食事からのCa摂取の骨折リスクへの影響に関する研究

文献	例数 case/ control	対象者 平均年齢	日常の平均 Ca摂取量 Ca摂取量 (mg)	調査法	期間 (年)	指標	結果 (RR and 95% CI)	効果
Meta-analysis								
10						大腿骨	Ca摂取に関する5件のCohort studyと11件のCase-control studyよりCa摂取が300gm/日増すごとにPooled Odds比, 0.96 (95%CI0.93-0.99)	あり
Observational epidemiological studies								
Cohort study								
23	男性2116, 骨折/44 女性2348, 骨折/122	50-74歳白人男性 50-74歳白人女性 NHANES I	男性/741 女性/558	24時間 思い出法	16	大腿骨	<400mg/1.0 (referent) (男性) >600/0.5(0.2-1.2) >800/0.7(0.3-1.5) >1000/0.5(0.2-1.2)	あり
						大腿骨	<400mg/1.0 (referent) (女性) >600/0.9(0.5-1.5) >800/1.0(0.6-1.7) >1000/0.7(0.4-1.3)	なし
						大腿骨 (閉経 >6年)	<400mg/1.0 (referent) >600/0.9(0.5-1.7) >800/1.1(0.6-2.0) >1000/0.5(0.3-1.1)	あり
24	43063, 大腿骨骨折 /56 前腕骨折 /201	40-75歳白人男性 96%Caucasian The HPS 大腿骨骨折(67歳) 前腕骨折(59歳)	878	FFQ	8	大腿骨	<512mg/1.0 (referent) 512-679/1.78(0.73-4.33) 680-871/1.54(0.60-4.00) 872-1227/0.75(0.25-2.27) ≥1228/1.19(0.42-3.35) P for trend=0.58	なし
						前腕	<512mg/1.0 (referent) 512-679/0.78(0.49-1.24) 680-871/0.91(0.57-1.47) 872-1227/1.06(0.66-1.69) ≥1228/0.98(0.59-1.61) P for trend=0.78	なし
25	77761, 大腿骨骨折 /1046 前腕骨折 /133	34-59歳女性 98%白人(USA) the Nurses' Health Study	700	FFQ	12	大腿骨	<450mg/1.0 (referent) 451-625/2.02(1.23-3.32) 626-900/1.85(1.06-3.22) ≥900/2.04(1.12-3.71) P for trend=0.07	なし
						橈骨	<450mg/1.0 (referent) 451-625/1.02(0.85-1.23) 626-900/0.96(0.80-1.17) ≥900/1.08(0.86-1.33) P for trend=0.40	なし

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

表3、ヒトにおける食事からのCa摂取の骨折リスクへの影響に関する研究(続き)

文献	例数 case/ control	対象者 平均年齢	日常の平均 Ca摂取量 Ca摂取量 (mg)	調査法	期間 (年)	指標	結果 (RR and 95% CI)	効果
26	9704, 大腿骨骨折 /332 前腕/241 踵/210 手首/467 脊椎/389	≥65歳白人女性 (USA) the SOF	不明	FFQ	6.6	大腿骨 脊椎	<400mg/1.0 (referent) 400-799/1.0(0.7-1.3) 800-1199/0.8(0.5-1.2) ≥1200/0.9(0.5-1.6) P for trend=0.47 <400mg/1.0 (referent) 400-799/1.2(0.9-1.6) 800-1199/1.2(0.8-1.8) ≥1200/1.5(0.9-2.5) P for trend=0.24	なし なし
27	6576, 骨折 /160	46-68歳白人男性 (スウェーデン)	骨折者 /1247 対象者 /1212	FFQ	2.4	骨折	749mg/1.0 (referent) 0.81(0.50-1.32) 0.80(0.49-1.31) 0.73(0.58-1.49) 0.78(0.48-1.04) P for trend=0.51	なし
28	32050, (104338人年) 骨折/44	55-69歳白人女性 骨折, 63.2歳 対象, 61.4歳	骨折者 106mg/MJ 対象者 112mg/MJ	FFQ	3	大腿骨	骨折VS対象; Ca摂取量 105.9±36.6vs111.9±42.8mg/MJ ; Caサプリメント摂取量 46.7±98.8vs42.9±64.8mg/MJ	なし
29	3068, 骨折/257	53歳白人女性 (フィンランド)	骨折/748 対象/799	FFQ	3.6	骨折 (全身)	1.10(0.99-1.23) (per lquartial decrease)	なし
30	5452, 脊椎以外 /729 大腿骨 /153	≥65歳女性 (黒人以外) 施設入居者 (USA)	598	FFQ	4.8	大腿骨	<400mg+低Ca吸収率 8.97(6.03-11.91) <400mg+高Ca吸収率 3.78(1.48-6.08) ≥400mg+低Ca吸収率 6.74(5.04-8.44) ≥400mg+高Ca吸収率 5.21(3.49-6.92)	あり
31	2879, 大腿骨骨折 /71	50-74歳白人男性 NHANES I	骨折/490 対象/575	24時間 思い出法	19	大腿骨	<417mg/1.0 (referent) 417-679/0.83(0.42-1.63) 680-1032/0.76(0.34-1.66) ≥1033/0.76(0.32-1.79)	なし
Case-control study								
16	1519, case, 381 control, 1138	77歳白人女性 健常ボランティア (カナダ)	525	FFQ	N/A	大腿骨	<800mg/1.0 (referent) 800-1499/0.86 (0.61-1.20) ≥1500/0.75 (0.41-1.39)	あり

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

表3、ヒトにおける食事からのCa摂取の骨折リスクへの影響に関する研究(続き)

文献	例数 case/ control	対象者 平均年齢	日常の平均 Ca摂取量 (mg)	Ca摂取量 の調査法	期間 (年)	指標	結果 (RR and 95% CI)	効果
32	336 case, 161 control, 168	80歳白人女性 一般病院(USA)	700	FFQ	N/A	大腿骨	<400mg/1.0 (referent) 400-599/1.4 (0.7-3.0) 600-799/1.2 (0.6-2.5) 800-999/1.1 (0.5-2.6) ≥1000/1.2 (0.6-2.6)	なし
33	1234, case, 386 control, 848	80歳白人(80%女) 健常ボランティア (フランス)	不明	FFQ	N/A	大腿骨	MEDOS studyの質問変数 高Ca摂取は大腿骨骨折 リスクを減少	あり
34	933, case, 214 control, 719	64歳白人女性 一般病院 (北イタリア)	790	FFQ	N/A	大腿骨	<443mg/1.0 (referent) 443-685/1.2 (0.7-2.0) 685-895/1.1 (0.6-1.7) 895-1026/1.1 (0.6-1.7) ≥1027/1.2 (0.8-2.0)	なし
35	1140, case, 247 control, 893	68歳白人女性 健常ボランティア (スウェーデン)	786	FFQ	N/A	大腿骨	<585mg/1.0 (referent) 585-786/1.1 (0.7-1.8) 787-1000/1.1 (0.7-1.9) ≥1000/1.5 (0.9-2.8) P for trend=0.18	なし
36	492, case, 246 control, 246	77歳白人女性 健常ボランティア (ノルウエー)	697	FFQ	N/A	大腿骨	1.04 (0.83-1.31 (per 1SD decrease) ※但し統計的有意差はない	※あり
37	481, case, 144 control, 163	75歳中国人女性 健常ボランティア (Hong Kong)	318	FFQ	N/A	脊椎	<247mg/1.0 (referent) 247-311/0.8 (0.1-1.6) 312-381/1.2 (0.7-2.3) ≥382/0.5 (0.3-0.9)	あり
38	295, case, 152 女107, 男45 control, 143 女106, 男37	≥45歳男女 72.3歳女性 69.6歳男性 (メキシコ)	case/ 490 control/ 576	FFQ	N/A	大腿骨	caseVScontrol; Ca摂取量 490.4±245.5mg vs 575.9± 297.2mg; p≤0.007)	あり
39	2338, case, 1176 女725, 男451 control, 1162 女706, 男456	73歳女性 71歳男性 (アジア人)	女性/360 男性/370	FFQ	N/A	大腿骨	男性≥498mg/1.0 (referent) あり 306-/1.7 (1.1-2.5) 154-/1.9 (1.3-2.8) <154/1.3 (0.9-1.8) 女性≥498mg/1.0 (referent) あり 306-/2.1 (1.5-2.8) 154-/3.0 (2.2-4.1) <154/1.6 (1.2-2.2)	あり

ム摂取量は、男性で741mg、女性では558mgであった。また、Ensrudらは65歳以上の閉経後女性を対象に、カルシウムの吸収が1SD低下すると大腿骨の骨折リスクが24%増すこと、更にカルシウム吸収が低くカルシウム摂取量も400mg/日以下の群では摂取量は低いが吸収率の高い群に比べて2.5倍危険率が高いと報告している⁽³⁰⁾。

他の研究では大腿骨以外にも脊椎、前腕、橈骨の各部位に対してのリスク評価もされているが、いずれもカルシウム摂取によりこれら骨折のリスクは軽減されなかったと報告している。

3) 記述疫学研究(患者-対照研究)

患者-対象研究では、9件のうち3件は食事からのカルシウム摂取量による骨折リスクの軽減に否定的な結果^(32, 34, 35)であったが、他の5件においては肯定的な結果であった^(33, 36-39)。否定的な結果の3件のうち2件は、調査対象の平均年齢は64歳と68歳のいずれも閉経後白人女性を対象とした研究であり、調査対象の日常の食事からの平均カルシウム摂取量は790mg/日及び786mg/日と高い集団であった^(34, 35)。また、Nievesらは平均年齢80歳の後期高齢者を対象に研究を行い、その結果、若年期での牛乳摂取量や現在の食事からのカルシウム摂取量と高齢での大腿骨骨折のリスクの間に相関関係を見いださなかった⁽³²⁾。この高齢者の日常の食事からの平均カルシウム摂取量も700mg/日と高い集団であった。一方、肯定的な結果を示した5件の研究においては、女性の場合調査対象の平均年齢が70歳以上であり、いずれも日常の食事からの平均カルシウム摂取量が600mg/日以下であった。特に日本人と同じ人種である香港で中国人を対象に実施された研究⁽³⁷⁾やマレーシア、フィリピン、シンガポール、タイとアジ

アの複数の国で実施された研究⁽³⁹⁾では、いずれもカルシウム摂取量は400mg/日以下であった。Chanらは、カルシウム摂取量が高いほどX線検査で脊椎骨折と診断される割合が低く($p>0.05$)、カルシウムを500mg/日以上摂取する被験者は、これよりも摂取量の低い被験者と比較して骨折のリスクが50%低かった($p<0.05$)と報告している⁽³⁷⁾。Lauらは、アジア人の男女において498mg/日以下の低Ca摂取は大腿骨頸部骨折リスクを女性では2倍、男性では1.5倍上げると報告している⁽³⁹⁾。

D. 考察

1、骨密度維持に対するカルシウム摂取効果との関連

骨粗鬆症における骨折の危険因子の中で低骨密度は将来の骨折の危険度を知る重要な因子である^(1, 2)。閉経後女性の骨量維持に対するカルシウムの投与効果に関する研究は広く行われている。Heaney⁽⁴¹⁾の最近のレビューにある閉経後女性を対象とした30以上の無作為試験の詳細をみると、1つの報告を除くすべてにおいて、カルシウムの投与効果がみられており、一般に、低いカルシウム摂取の女性ではカルシウムの投与は有効であるとされている。しかし、それ以外の場合でも同様にカルシウム付加は有効と考えられている。すなわち、試験前の平均カルシウム摂取量が700mg/日の78人の女性に対する4年間の検討では、1000mg/日のカルシウム投与が腰椎、大腿骨頸部および全身のBMD増加に有意に有効であったことが報告されている。

Princeら⁽⁴²⁾は、試験開始前の平均カルシウム摂取が750mg/日の168人の閉経後女性を対象に、1,000mg/日のカルシウム付加を錠剤による投与かプラセボと粉ミルクによる投与かで行う比較試験を2年間行った。その結果

、2つの異なるタイプのカルシウム付加で、踵骨および大腿骨頸部の骨量減少が同様に抑制されたと報告している。

また、いくつかの無作為試験では、高齢女性に対するとカルシウムの併用投与についても検討しており、カルシウム 500mg/日+ビタミン D400IU/日投与群では腰椎⁽⁴³⁾、大腿骨頸部⁽⁴⁴⁾および全身⁽⁴³⁾の骨量減少が抑制され、500mg/日+700 IU /日投与群では(100IU/日付加群と比較して)大腿骨頸部の骨量減少が抑制されたと報告している⁽⁴⁴⁾。

男性においては、3年間のビタミン D とカルシウムの併用投与に関する研究が行われている^(36, 37)。一方の研究では 500mg/日のカルシウムと 700mg/日のビタミン D が併用投与し、平均年齢 71 歳の 65 歳以上の健常男性 176 人において、腰椎、大腿骨頸部および全身の骨量減少が抑制された⁽⁴⁶⁾ (213 人のほぼ同年齢の女性の BMD 変化も同様に示している)。なお、男性(女性)は通常の食事から 750mg/日のカルシウムと 200IU/日のビタミン D を摂取していた。他の研究では通常のカルシウム摂取の平均が 1160mg/日の平均年齢 58 歳の 30-87 歳の男性 77 人を対象に 1000mg/日のカルシウムと 800IU/日のビタミン D を投与しているが、この研究では腰椎あるいは脛骨の骨減少抑制効果はみられていない⁽⁴⁷⁾。これは、通常食のカルシウム摂取量が 1160mg/日で必要量が十分満たされていたため、カルシウムの投与効果がみられなかったと考えられる。

2、カルシウムの摂取により大腿骨骨折のリスクはどの程度軽減されるか？

今回レビューに用いた食物からのカルシウム摂取量と骨折に関する観察疫学研究のほとんどの研究では、被験者をカルシウム摂取量に関して 2-5 段階のカテゴリーにグルー

プ分けし、その後、それぞれのカテゴリーの共通のカテゴリーに対する大腿骨骨折の RR が算出されていた。そこで、それぞれの研究について、食物からのカルシウム摂取量が 300 mg 増加することによる効果の推定値は、大腿骨骨折のリスクが 16%低下するというものから、20%増加するというものまでであった。また、大腿骨骨折のリスクの低下の効果は、カルシウム摂取量に対して量一反応的にリスクは軽減されてはいなかった。

一方、カルシウムと骨折に関して発表されている無作為化臨床試験のほとんどで、1 日あたりカルシウムサプリメントと食事からのカルシウム摂取量の合計が 1400-1600mg であり、この被験者で骨折のリスクが約 30%低下していることが明かとなった⁽¹¹⁻¹⁴⁾。唯一効果がなかったと報告した Riggs らの研究では、日常の食事からのカルシウム摂取量が 700mg に加えて、他の無作為試験よりも多い 1600mg/日を投与し、合計 2200mg/日を摂取していた。この量は日本人におけるカルシウムの許容上限摂取量 2500mg に近い量である。体内にはカルシウムはマグネシウムに比べて多量に存在するが、尿中排泄をみると生理的条件下では、マグネシウムはカルシウムと等モルまたはそれ以上の比率で排泄され、特にマグネシウム欠乏時は、カルシウムの排泄比率が高くなる。動物実験では Ca の過剰摂取は骨の強化に役立つことはなく、むしろマグネシウムなどほかの骨中ミネラルの低下や尿中排泄量を増し、骨の脆弱化を招き、骨粗鬆症の進行を招く危険性が報告されている⁽⁴⁰⁾。現在日本では、カルシウム所要量が 600mg/日、マグネシウムの目標摂取量は 300mg/日と適正摂取比率として 2:1 が推奨されている。Riggs らの研究では、2200mg/日を摂取した結果、カルシウム投与後の尿中カルシウム

排泄量は 134mg/24h から 192mg/24h へと 1.43 倍有意に増加していた。よって、Riggs らの研究では、カルシウムのみを過剰に投与した結果ミネラルのアンバランスが生じ、骨密度が増すどころか、反対に減少する結果を招いたと考えられる。また、Cumming らは、食物からのカルシウム摂取量と大腿骨骨折に関する 16 件の観察疫学研究のメタ分析の結果、疫学研究での食物からのカルシウム摂取量の測定が不完全である点を“補正”した後では、食物から 1g のカルシウムを摂取すると、大腿骨骨折のリスクが 24%低下すると報告している⁽¹⁰⁾。これらを踏まえると、このレビューで得られた主な知見は、日常の食事からの平均カルシウム摂取量が 700mg 以下の閉経後の女性でカルシウム摂取量が増加すると、骨折のリスクがわずかに低下しているように思われる。しかし、骨折予防に対するカルシウム単独投与効果を明らかに証明するには、未だ十分なデータが蓄積されているとは言い難く、更に大規模な研究が必要と考えられる。

このように、今回のレビューの結果、及び Cumming らのメタ分析から得られた知見は、骨密度の維持・低下抑制に対するカルシウムサプリメントの効果に関する無作為化臨床試験の知見や、骨量と大腿骨骨折のリスクに関するコホート研究から予想されるカルシウムの効果によく合うものであった。

3、カルシウムとビタミン D の併用投与により大腿骨骨折のリスクは軽減されるか？

今回レビューした研究の一部の観察研究では、カルシウム摂取量が多くなるほど骨折のリスクが増加していた⁽³⁵⁾。このことに関しては、ビタミン D の状態やエストロゲンレベルなど、カルシウムの効果を修飾するような因子があるものと思われる。

今回レビューした研究では、カルシウムサプリメントやプラセボに無作為に割り付けられた女性の数が小さすぎて、カルシウムの単独投与が骨折を予防するという確固たるエビデンスを得ることができていない。Chevalley⁽¹¹⁾、Reid⁽¹²⁾、Recker^(13, 14)らによる小規模の無作為化臨床試験の結果はカルシウムの摂取効果を示すものではあるが、骨折予防に対するカルシウム投与効果を明らかに証明するには、いまだ十分なデータではない。とりわけ大腿骨骨折をアウトカムに用いた大規模な臨床試験が必要である。

一方、Chapuy らによる臨床試験は、大腿骨骨折をアウトカムにするのに十分な規模を有するものであったが、ビタミン D 欠乏のリスクの高い集団でビタミン D を同時介入していることで、カルシウム単独投与の効果を判定することができなくなっている⁽¹⁷⁾。これは、言い換えれば、カルシウムとビタミン D の併用投与は、最も確実な効果が得られると考えられる。特に、併用投与は施設入所の骨折リスクの高い高齢者のみに限らず、米国人の平均のカルシウム摂取量を超えるような食事を摂取している人たちに対しても有効である。骨折研究のほとんどは女性についての研究であるが、骨リモデリングに対するカルシウムとビタミン D 併用投与の効果は、男性も女性もほぼ同様である。また、カルシウムとビタミン D の併用投与の効果に関しては、小規模ではあるが無作為化臨床試験において男性でもその骨折リスクを低下させることが報告されており^(20, 21)、同様の効果が示された。

4、日本人における大腿骨骨折リスクの軽減にカルシウム摂取は有効か？

これまで日本においては大腿骨頸部骨折の危険因子（栄養因子を含む）に関する疫学

的研究として、比較的大規模な population-base による2つの研究がなされてきた^(46, 49)。1997年 Fujiwara ら⁽⁴⁸⁾の広島疫学調査集団約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て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骨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、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⁽⁴⁹⁾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。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、日本においては骨折の予防、もしくは骨密度の維持・低下抑制を目的としたカルシウムサプリメント投与をおこなう大規模な無作為化臨床試験はほとんど行われていない。そのために、骨粗鬆症の予防、すなわち骨折の予防のための生活習慣改善指導において、必要なカルシウム摂取量を導き出すエビデンスがない。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られている⁽⁵⁰⁾。日本では成人のカルシウム所要量は600mgであるが、平成13年度国民栄養調査結果では日本人のカルシウム摂取量は547mgで所要量に満たない状態である。上西らにより行われた日本人高齢者のカルシウム出納試験結果から考える⁽⁵¹⁾と、少なくとも800mg/日、閉経後女性では800-1000mg/日のカルシウム摂取が望ましいと考えられる。

また、カルシウム摂取と骨折リスクに関する Chan⁽³⁷⁾や Lau⁽³⁹⁾らの研究結果より、同じ人種であるアジア人を対象としていること、研究対象の食事からのカルシウム摂取量は400mg/日以下と低いことから、日本人においても同様にカルシウムの摂取により骨折リスクが軽減される可能性が高いと考えられる。

5、文献レビュー検索の妥当性、感受性

今回、骨折の予防を目的としたカルシウムサプリメント投与や食事からのカルシウム摂取の効果を検討した研究全てをレビューすることを目的とした。骨折とカルシウム摂取、骨折とカルシウムサプリメントで検索した結果、Publication type 別の検索数は clinical trial 34件、review 10件、guideline 0件、Meta-analysis 1件、限定なし 56件の合計101件であった。Reviewの10件は骨折の危険因子についてのレビューではあるが、栄養、特にカルシウム摂取に関しては systematic review ではなかった。更に、Abstract table に載せた3件以外は、いずれも「カルシウムとビタミンDは発育期や思春期の骨成長の促進の他、成人の骨量の保持に必要な栄養素である」という記載にとどまっており、具体的な数値の指標の掲載はなかった。Abstract table に載せた3件も、骨折の危険因子としてのカルシウム摂取に言及し

ているが、いずれも1つの文献の結果から導きだされた内容であり、その引用文献は今回 Medline から検索した文献の中に全て含まれていた。しかし、骨密度とカルシウム摂取に関するメタ分析をした Heaney³⁵⁾の最近のレビューには、146件中アウトカム指標として骨密度とともに骨折の記載がある文献が31件(うち4件は1990年以前の文献)あり、27件のうち今回 Medline から検索した文献の中に22件は含まれていた。しかし残り5件は含まれておらず、これらはいずれも骨密度の維持・低下抑制効果や骨折の予防効果の認められない文献であった。検索用語としてはいずれも観察疫学研究であったが、case-control や cohort study の検索用語でも検出できず、nutrition の検索用語が必要であった。

また今回は既に発表された研究のみを対象としているが、これにより出版のバイアスが生じている可能性も否定出来ない。つまり、カルシウムサプリメント食物からのカルシウム摂取量と大腿骨骨折のリスクに関する研究では、骨折に関する効果が統計的に有意でなかったため、骨量に関する知見だけを発表し、骨折に関するデータは発表していないような研究があるものと予想される。しかし、これらの結果を踏まえても今回の検索用語を用いた検索の sensitivity が問題になるほど低い可能性はないものとする。

E. 結論

今回のレビューにより、カルシウムサプリメントならびに食物からのカルシウム摂取が、男女を問わず高齢者での骨粗鬆症による骨折のリスクを低減させているものと考えられる。しかし、今回のレビューは日本人のデータに基づく論文が全くなく、白人及び中国人やアジア人の研究により得られたエビデンス

に基づくものであるため、今後、日本人におけるカルシウムサプリメント並びに食物からのカルシウム摂取が骨粗鬆症による骨折に及ぼす影響に関する研究が急務であるとする。また、これまでのエビデンスに関するレビュー結果は、高齢者にカルシウム摂取量を増やすことを勧める現在の骨粗鬆症予防の生活習慣改善指導の方針を支持するものである。

勧告

①-1、高齢者の骨折予防にカルシウムサプリメントの摂取は有効か？

高齢者の骨折の予防にカルシウムサプリメントの摂取は有効である。(勧告の強さ：B)

(特に食事からのカルシウム摂取量の少ない対象において、効果は大きいと考える。)

①-2、閉経後女性の骨折予防に有効なカルシウムサプリメントの摂取量はいくらか？

1g/日(食事からの摂取と合せて1.6mg/日以下)(勧告の強さ：B)

①-3、男性の骨折予防に有効なカルシウムサプリメントの摂取量はいくらか？

1g/日と予測される(勧告の強さ：C)

(男性に関するカルシウムサプリメント投与に関するエビデンスはないものの、閉経女性と同程度のカルシウムサプリメント投与で骨密度の維持・低下抑制効果が得られるという知見から、閉経女性と同程度とみなした)

①-4、高齢者の骨折予防にカルシウムサプリメントとビタミンD摂取の併用は有効か？

カルシウムサプリメントとビタミンD摂取の併用は男女、年齢を問わず骨折予防に有効であった(勧告の強さ：B)。

①-5、高齢者の骨折予防に有効なビタミンDと併用摂取するCa摂取量はいくらか？

高齢者の骨折予防に有効なビタミンDと併用摂取する場合のCa摂取量は1000~1200mg/

日(勧告の強さ:B)。

(カルシウムサプリメント投与としては500mgから1200mgまで幅があるものの、カルシウムの許容上限摂取量も考慮し、食事からのカルシウム摂取量とカルシウムサプリメント摂取量を合せて1400mg~1500mgが目安と考えられる。よって、平均摂取量が600mg以下の日本人においては1000~1200mg/日が有効と考えられる。)

②-1、高齢者の骨折予防に食事からのカルシウム摂取は有効か?

食事からのカルシウム摂取量が600mg以下の対象においては有効(勧告の強さ:B)

②-2、閉経後女性の骨折予防に有効な食事からのカルシウム摂取量はいくらか?

閉経後女性の骨折予防に有効な食事からのカルシウム摂取量は800mg/日(勧告の強さ:B)(レビューの結果、及び日本人におけるカルシウム出納試験の結果からカルシウム摂取量の低い日本人では、ビタミンD欠乏のリスクがないことが前提になるが、800mg/日が有効と考えられる。)

②-3、男性の骨折予防に有効な食事からのカルシウム摂取量はいくらか?

男性の骨折予防に有効な食事からのカルシウム摂取量は800mg/日(勧告の強さ:B)

(女性と同様に考える。)

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

特記すべき事項はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項はない。

I. 引用文献

- 1) Orimo H et al.: Nationwide incidence survey of femoral neck fracture in Japan, 1992. J Bone Miner Metab 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) Cumming RG.: Calcium intake and bone mass: A quantitative review of the evidence. Calcif Tissue Int 47:194-201. (1990)
- 4) Dawson-Hughes B et al.: A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. N Engl J Med 323:878-883. (1990)
- 5) Reid IR, et al.: Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. N Engl J Med 328:460-464. (1993)
- 6) Aloia JF, et al.: Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. Ann Intern Med 120:97-103. (1994)
- 7) Elders PJ, et al.: Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. J Clin Endocrinol Metab 73:533-540. (1991)