

図 7

Baseline endplate sclerosis and the changes in LBMD

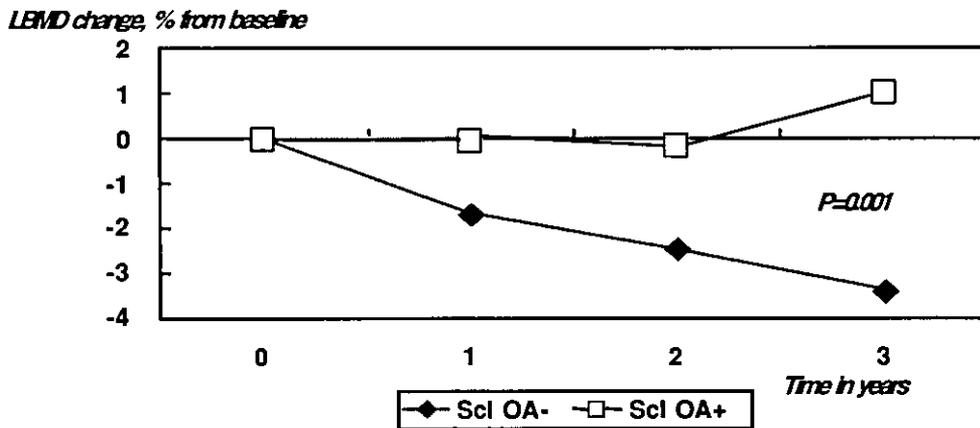


図 8

Baseline osteophyte formation and the changes in LBMD

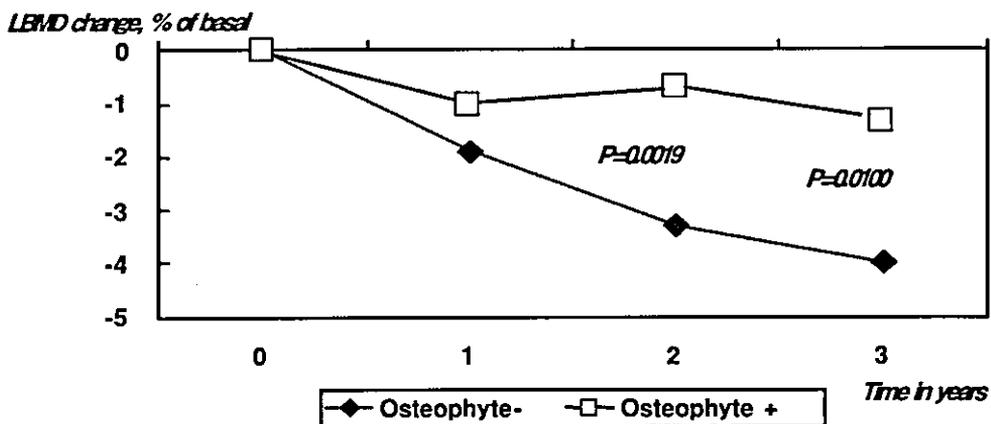


Table 1 Progression of OA: Classified by baseline disc degeneration

Type of OA	Baseline disc change (-)	Baseline disc change (+)	p
Disc degeneration	0.27±0.08	-0.12±0.15	0.0143
Endplate sclerosis	0.06±0.03	0.17±0.10	ns
Osteophyte	0.01±0.10	0.12±0.20	ns

Table 2 Progression of OA: Classified by baseline endplate sclerosis

Type of OA	Baseline sclerosis (-)	Baseline sclerosis (+)	p
Disc degeneration	0.17±0.08	-0.33±0.32	0.05
Endplate sclerosis	0.13±0.04	-0.10±0.18	ns
Osteophyte	0.10±0.10	-0.31±0.45	ns

Table 3 progression of OA: Classified by baseline Osteophyte

Type of OA	Baseline Osteophyte (-)	Baseline Osteophyte (+)	p
Disc degeneration	0.15±0.11	0.06±0.12	ns
Endplate sclerosis	0.09±0.03	0.14±0.10	ns
Osteophyte	0.42±0.12	-0.48±0.16	<0.0001

Table 4 Osteophyte formation and foods intake

Nutrients	Osteophyte grading				
	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Energy, Kcal	1472±89	1582±41	1683±51	1597±52	ns
Protein, g	65.5±4	74.7±3.9	75.0±2.7	75.2±3.4	ns
Lipid, g	51.6±4.2	55.6±2.9	63.0±2.3	58.9±2.3	0.0447
Carbohydrate, g	190±11	201±6	208±7	196±8	ns
Ca, mg	489±31	643±32	620±35	559±26	0.023

Table 5 Disc degeneration and foods intake

Nutrients	Disc degeneration grading			
	No	1-2	3-	p
Energy, Kcal	1653±80	1611±40	1552±47	ns
Protein, g	77.3±3.9	73.6±2.5	70.8±3.1	ns
Lipid, g	59.0±3.9	59.9±1.9	55.8±2.2	ns
Carbohydrate, g	208±10	199±6	196±7	ns
Ca, mg	605±57	593±21	553±22	ns

Table 6 Endplate sclerosis and foods intake

Nutrients	Endplate sclerosis grading			
	No	1	2-	p
Energy, Kcal	1616±34	1575±67	1547±95	ns
Protein, g	74.6±1.9	69.7±4.4	70.6±7.1	ns
Lipid, g	59.0±1.6	57.5±4.0	56.0±5.2	ns
Carbohydrate, g	2015	199±9	194±10	ns
Ca, mg	598±20	575±41	491±39	ns

Table 7 Background of the subjects (farmer versus house wife)

Item	Farmer (n=278)	House wife (n=187)	p
Age,yo	68.9±0.4	68.5±0.4	ns
BW, Kg	49.4±0.4	49.1±0.6	ns
BH, cm	148.9±0.3	149.8±0.5	ns
Fat mass, % of weight	30.30.5	32.3±0.6	0.0096
Lean Mass. Kg	33.90.2	33.0±0.3	0.0120

Table 8 BMD in farmer and house wife

BMD	Farmer	House wife	p
LBMD, g/cm ²	0.856±0.011	0.835±0.013	ns
LBMD Z score	-0.16±0.08	-0.28±0.11	ns
TBMD, g/cm ²	0.944±0.006	0.933±0.027	ns
TBMD Z score	0.29±0.06	0.17±0.09	ns

Table 9 Osteoarthritis and occupational background

Type of OA	Farmer	House wife	p
Disc degeneration	2.28±0.13	1.93±0.15	Ns
Endplate sclerosis	0.54±0.06	0.30±0.05	0.0065
Osteophyte	6.3±0.2	5.0±0.6	0.0013

Table 10 LRP5 polymorphism and OA

Polymorphism	Osteophyte	Disc degeneration	Endplate sclerosis
5-1	Ns	Ns	Ns
5-2	0.0296	Ns	Ns
5-3	0.0018	Ns	Ns
5-4	0.0391	0.0028	Ns
5-5	0.0055	Ns	Ns
DKK	Ns	Ns	Ns
Exon 18	0.0479	Ns	Ns
Intron 17	Ns	Ns	Ns

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

in vivo 骨梁構造評価法の検討

分担研究者 伊東昌子（長崎大学医学部・歯学部附属病院 放射線科講師）

研究要旨

骨強度には骨密度の他、骨梁構造をはじめとする骨質が関与していることが知られている。骨梁構造は *in vitro* には評価する方法は確立されているものの、*in vivo* には測定器の解像度の限界があり、確立された方法はない。臨床において骨破壊することなく骨強度を予測する方法として、骨密度が最も有用と言われているが、感度が低いため、その有用性には限界がある。我々は multi-detector row CT を用いて、脊椎（第3腰椎）および踵骨の高解像度三次元画像を得て、そのデータ解析を行った。結果として、どちらの部位も加齢変化を検出するには良好な感度であった。骨折リスク評価として、骨折群と非骨折群の分離能をみると、脊椎パラメータは両群を良好に分離できたが、踵骨パラメータでは十分ではなかった。試験的ではあるが、これらの三次元骨梁構造データに基づき、有限要素解析を適用することにより、骨強度を予知できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

in vivo に骨梁構造を評価するシステムとして、臨床に使用されている multi-detector row CT (MDCT) を用いて三次元画像を得、そのデータより種々の骨梁構造パラメータを算出し、臨床的な有用性を検討する。

B. 研究方法

測定部位は第3腰椎と踵骨、MCDT (Siemens SOMATOM Plus4 VolumeZoom) の撮像条件は前年度に報告したように、最適条件 120kV, 300mAs で 500 micron でスキャンした。これらのデータは 300 micron で再構成し、スキャン面では 200 x 200 micron の解像度が得られている。

三次元パラメータは、RATOC システムエンジニアリング社 TRI/BON を用いて解析した。そのとき適切な二値化の閾値を決定するために、脊椎では閾値 (1040, 1120, 1200, 1280, 1360) 踵骨では閾値 (1040, 1200, 1360, 1520) に変化させて、それぞれの閾値でのパラメータを算出した。それぞれのパラメータの加齢変化と骨折例と非骨折例の分離能を検討した。

症例は、脊椎骨折を有する女性 23 例（平均年齢 67.2±3.8、閉経時年齢 46.7±11.4）、非脊椎骨折例 27 例（年齢 64.1±8.8、閉経時年齢 47.5±10.2）であり、年齢および閉経時年齢に有意差を認めなかった。Dual X-ray

absorptiometry (DXA)で測定した第2-4 腰椎骨密度は、骨折群では 0.754 ± 0.147 、非骨折群では 0.983 ± 0.143 ($p < 0.0001$)であった。また三次元CT画像より算出した皮質骨面積は、骨折群では 117.1 ± 30.6 、非骨折群では 144.2 ± 68.2 (ns)、踵骨DXA骨密度は、骨折群では 0.636 ± 0.085 、非骨折群では 0.721 ± 0.070 ($p < 0.005$)であった。

骨梁構造パラメーターとしては、bone volume fraction (BV/TV=bone volume/tissue volume), trabecular thickness (Tb.Th= 骨梁幅), trabecular number (Tb.N = 骨梁数), trabecular separation (Tb.Sp = 骨梁間距離), fractal dimension (フラクタル次元: 構造の複雑性), Euler's number (オイラー数: 骨梁連結性密度), structure model index (SMI: 骨梁形状

凹凸の定量化), trabecular bone pattern factor (TbP: 骨梁表面形態の定量化), degree of anisotropy (DA=異方性度: 骨梁方向性の定量化), number of node/tissue volume (N.Nd/TV: 組織内の分岐点数), number of terminus/tissue volume (N.Tm/TV: 組織内の終末点数), total segment length/tissue volume (TSL/TV: 組織内の骨梁全長)を算出した。

骨折群の分離能については、Student t-test, ROCのarea under the curve, およびodds比を求めて、各パラメーターの骨折検出能を検討した。

検査を行ったボランティア女性、骨粗鬆症患者には、検査の目的と有益性、被曝線量について説明し、書面にて同意を得られた患者を対象とした。

C. 研究結果

1) 適切な二値化閾値の検討 (脊椎解析): 加齢変化の検出 (表 1)

parameters	threshold		1360		1280		1200		1120		1040	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BV/TV	-0.43	0.005	-0.51	0.0005	-0.55	0.0001	-0.32	0.05	-0.51	0.0005		
Tb.Th	-0.07	ns	-0.27	ns	-0.48	0.0005	-0.31	0.05	-0.67	0.0001		
Tb.N	-0.51	0.0001	-0.50	0.0005	-0.42	0.005	-0.09	ns	0.57	0.0001		
Tb.Sp	0.26	ns	0.22	ns	0.33	0.05	0.23	ns	0.46	0.001		
Fractal Dimension	-0.44	0.005	-0.43	0.005	-0.43	0.005	-0.27	ns	0.28	ns		
Euler Number	0.56	0.0001	0.70	0.0001	0.60	0.0001	0.32	0.05	-0.25	ns		
TbP	0.24	ns	0.43	0.005	0.56	0.0001	0.35	0.05	0.48	0.0005		
SMI	0.44	0.005	0.59	0.0001	0.66	0.0001	0.37	0.01	0.63	0.0001		
DA	0.14	ns	0.12	ns	0.11	ns	0.22	ns	0.20	ns		
N.Nd/TV	-0.58	0.0001	-0.64	0.0001	-0.52	0.0001	-0.11	ns	0.44	0.005		
N.Tm/TV	0.06	ns	0.44	0.005	0.45	0.001	0.26	ns	-0.13	ns		
TSL/TV	-0.56	0.0001	-0.60	0.0001	-0.45	0.001	-0.16	ns	0.49	0.0005		

2) 適切な二値化閾値の検討 (踵骨解析) : 加齢変化の検出 (表 2)

表 2

parameters	1520		1360		1200		1040	
	r	p	r	p	r	p	r	p
BV/TV	-0.52	0.0001	-0.52	0.0001	-0.28	ns	-0.09	ns
Tb.Th	-0.27	ns	-0.32	0.05	-0.13	ns	-0.23	ns
Tb.N-C	-0.56	<0.0001	-0.56	<0.0001	-0.26	ns	0.12	ns
Tb.Sp-C	0.25	ns	0.36	0.05	0.31	0.05	0.09	ns
Fractal Dim.	-0.49	0.0005	-0.56	<0.0001	-0.55	<0.0001	-0.17	ns
Euler N.	0.28	ns	0.75	<0.0001	0.68	<0.0001	-0.1	ns
TBPf	0.39	0.01	0.43	0.005	0.49	0.0005	0.43	0.005
SMI	0.38	0.01	0.47	0.001	0.37	0.01	0.4	0.005
DA	-0.01	ns	-0.01	ns	-0.14	ns	-0.24	ns
N.Nd/TV-C	-0.51	0.0005	-0.72	<0.0001	-0.49	0.0005	0.29	0.05
N.Tm/TV-C	-0.55	<0.0001	-0.08	ns	0.44	0.005	0	ns
TSL/TV-C	-0.55	<0.0001	-0.66	<0.0001	-0.4	0.005	0.22	ns

3) 適切な二値化閾値の検討 (脊椎解析) : 骨折リスクの検出 (表 3)

表 3

parameters	1040			1120			1200		
	non-fracture	fracture	p	non-fracture	fracture	p	non-fracture	fracture	p
BV/TV	72.2±9.9	60.8±10.4	0.0005	53.8±10.1	44.8±12.2	0.01	38.1±9.4	28.2±9.8	0.001
Tb.Th	775.3±294.4	576.7±120.7	0.005	505.8±102.9	442.9±109.3	0.05	384.7±63.4	346.6±58.6	0.05
Tb.N	0.991±0.165	1.063±0.078	ns	1.067±0.061	1.006±0.152	ns	0.981±0.090	0.801±0.207	0.005
Tb.Sp	270.6±65.9	369.2±99.9	0.0005	434.5±104.0	580.2±247.6	0.01	643.6±149.6	1011.5±481.2	0.0005
Fractal Dim.	2.66±0.06	2.65±0.05	ns	2.62±0.05	2.56±0.12	0.05	2.52±0.08	2.38±0.16	0.0005
Euler N.	-1022.8±384.4	-1231.7±430.0	ns	-1222.6±330.4	-1087.3±496.0	ns	-985.3±380.2	-580.7±455.0	0.005
TBPf	-1.68±0.81	-0.61±0.98	0.0001	-0.10±0.90	0.69±1.05	0.01	1.25±0.88	2.03±0.79	0.005
SMI	-2.07±1.95	-0.12±1.3	0.0005	0.53±1.16	1.35±1.17	0.0167	1.82±0.74	2.45±0.47	0.005
DA	1.35±0.13	1.47±0.22	0.05	1.41±0.15	1.57±0.30	0.05	1.45±0.16	1.60±0.39	ns
N.Nd/TV	1.20±0.48	1.39±0.31	ns	1.40±0.22	1.23±0.45	ns	1.14±0.28	0.74±0.43	0.005
N.Tm/TV	0.001±0.001	0.001±0.001	ns	0.001±0.002	0.003±0.004	0.05	0.005±0.004	0.010±0.006	0.001
TSL/TV	1.395±0.352	1.521±0.212	ns	1.496±0.156	1.332±0.363	0.05	1.214±0.330	0.882±0.384	0.005

parameters	1280			1360		
	non-fracture	fracture	p	non-fracture	fracture	p
BV/TV	23.4±8.1	16.0±8.7	0.005	11.6±6.5	7.8±6.7	0.05
Tb.Th	307.1±38.9	293.7±52.4	ns	261.6±25.3	257.9±52.8	ns
Tb.N	0.745±0.162	0.525±0.239	0.0005	0.429±0.205	0.279±0.197	0.05
Tb.Sp	1093.8±317.7	2342.3±2049.5	0.005	2615.7±1310.5	6975.8±6902.1	0.005
Fractal Dim.	2.33±0.12	2.14±0.24	0.0005	2.05±0.20	1.84±0.29	0.01
Euler N.	-442.2±399.4	-140.7±240.6	0.005	-32.4±225.9	62.0±100.5	ns
TBPf	2.52±0.74	2.99±0.79	0.05	3.46±0.55	3.79±0.97	ns
SMI	2.63±0.413	2.93±0.30	0.01	3.06±0.23	3.25±0.283	0.05
DA	1.45±0.16	1.64±0.48	ns	1.45±0.20	1.69±0.61	ns
N.Nd/TV	0.62±0.34	0.32±0.26	0.005	0.22±0.21	0.10±0.12	0.05
N.Tm/TV	0.015±0.009	0.017±0.006	ns	0.020±0.006	0.017±0.007	ns
TSL/TV	0.773±0.313	0.461±0.289	0.001	0.349±0.247	0.194±0.174	0.05

4) 適切な二値化閾値の検討 (踵骨解析): 骨折リスクの検出 (表 4)

表 4

parameters	1040			1200		
	non-fracture	fracture	<i>p</i>	non-fracture	fracture	<i>p</i>
BV/TV	79.5±33.5	65.1±26.3	ns	37.3±19.2	30.9±19.6	ns
Tb.Th	934.6±253.7	786.0±252.5	0.05	476.0±85.8	495.0±279.8	ns
Tb.N	0.841±0.186	0.846±0.252	ns	0.752±0.239	0.618±0.274	ns
Tb.Sp	299.9±358.7	507.3±365.5	ns	962.3±437.1	1407.1±858.6	0.05
Fractal Dim.	2.61±0.04	2.58±0.06	ns	2.43±0.09	2.35±0.12	0.01
Euler N.	-1258.0±328.3	-1442.9±551.3	ns	-1099.4±564.5	-725.0±439.4	0.05
TBPf	-0.69±0.45	-0.20±0.61	0.005	1.13±0.54	1.42±0.80	ns
SMI	-1.23±1.31	-0.02±1.52	0.005	2.078±0.65	2.26±1.52	ns
DA	1.70±0.19	1.81±0.25	ns	1.77±0.22	1.97±0.28	0.01
N.Nd/TV	0.56±0.13	0.57±0.18	ns	0.55±0.21	0.36±0.20	0.005
N.Tm/TV	0.002±0.002	0.002±0.001	ns	0.006±0.003	0.006±0.003	ns
TSL/TV	0.906±0.202	0.912±0.22	ns	0.78±0.28	0.576±0.285	0.05

parameters	1360			1520		
	non-fracture	fracture	<i>p</i>	non-fracture	fracture	<i>p</i>
BV/TV	12.2±9.3	9.4±5.8	ns	3.7±4.8	2.7±1.8	ns
Tb.Th	347.3±54.8	344.4±39.7	ns	290.5±47.7	303.7±65.8	ns
Tb.N	0.328±0.187	0.26±0.149	ns	0.112±0.121	0.083±0.049	ns
Tb.Sp	3798.5±2461.9	6282.1±6280.4	ns	18371.8±14733.1	42026.2±73609.0	ns
Fractal Dim.	2.11±0.15	2.04±0.18	ns	1.80±0.21	1.77±0.25	ns
Euler N.	-208.0±308.1	-94.7±176.2	ns	43.2±131.8	58.2±28.6	ns
TBPf	2.36±0.49	2.46±0.52	ns	3.19±0.61	3.12±0.81	ns
SMI	3.04±0.44	3.22±0.54	ns	3.45±0.48	3.55±0.64	ns
DA	1.91±0.31	2.09±0.39	ns	2.04±0.50	2.02±0.68	ns
N.Nd/TV	0.17±0.14	0.11±0.07	ns	0.04±0.07	0.02±0.02	ns
N.Tm/TV	0.008±0.002	0.007±0.003	ns	0.005±0.002	0.004±0.002	ns
TSL/TV	0.277±0.193	0.199±0.119	ns	0.077±0.109	0.052±0.033	ns

5) 脊椎骨梁構造パラメターの骨折予知能 (表 5)

表 5

parameters	t-test	ROC	odds' ratio
BV/TV	0.0005	0.743	11.5 (2.19, 24.0)
Tb.Th	0.05	0.668	3.50 (0.79, 15.6)
Tb.N	0.0001	0.724	4.44 (1.34, 14.8)
Tb.Sp	0.0005	0.771	3.12 (0.96, 9.20)
Fractal Dim.	0.0005	0.76	5.72 (1.50, 20.5)
Euler N.	0.005	0.746	6.84 (1.90, 24.7)
TBPf	0.005	0.738	8.73 (2.04, 37.3)
SMI	0.001	0.749	4.42 (1.15, 17.0)
DA	NS	0.59	0.93 (0.22, 3.95)
N.Nd/TV	0.0005	0.784	4.45 (1.35, 14.7)
N.Tm/TV	0.001	0.774	5.72 (1.60, 20.5)
TSL/TV	0.0001	0.787	4.44 (1.34, 14.7)

6) 踵骨骨梁構造パラメターの骨折予知能 (表 6)

表 6

parameters	t-test	ROC	odds' ratio
BV/TV	NS	0.614	3.00 (0.65, 13.8)
Tb.Th	NS	0.602	1.78 (0.35, 8.96)
Tb.N	NS	0.631	4.69 (0.84, 21.2)
Tb.Sp	0.05	0.63	4.69 (0.99, 3.13)
Fractal Dim.	0.01	0.641	1.76 (0.99, 3.13)
Euler N.	0.05	0.689	5.83 (1.07, 31.8)
TBPf	NS	0.649	2.16 (0.52, 8.89)
SMI	NS	0.668	8.65 (1.63, 46.1)
DA	0.01	0.684	0.37 (0.04, 3.79)
N.Nd/TV	0.005	0.72	10.4 (1.97, 55.2)
N.Tm/TV	NS	0.567	1.69 (0.39, 7.23)
TSL/TV	NS	0.691	7.14 (1.33, 38.4)

7) 有限要素解析法の適用の可能性

椎体中央を直方体に抽出し、頭尾側方向に弾性から塑性変形まで引き起こす荷重を与え、応力分布を三次元的に描出し骨組織の破壊様式を観察するシミュレーション（有限要素解析）を行う解析プログラムを作成している。

D. 考察

加齢変化検出に関しては、脊椎（閾値:1200）踵骨（閾値：1360）で良好な相関を示し、脊椎と踵骨骨梁構造パラメター間に、大きな差はないと考えられた。一方骨折リスクの検出に関しては、明らかに脊椎パラメターが踵骨パラメターに比べて、有用であると考えられた。脊椎パラメターの中で有用な候補として、BV/TV, fractal dimension, SMI, T.Nd/TV, N.Tm/TV, TSL/TV が挙げられる。一方、Tb.Th, Tb.Sp, DA の有用性は認められなかった。

X線被曝が問題とならない領域だけに踵骨の解析は期待されたが、現在までのデータでは脊椎ほどの骨折リスク予知は困難である。骨の部位特異性もあるかも知れないが、踵骨では関心領域の設定がばらつきやすいので、感

度の良いパラメターを得ることができ、しかも再現性の良い解析領域を検索する必要がある。

有限要素解析プログラムはまだ改良が必要だが、将来骨折リスク評価に使える可能性は十分ある。

E. 結論

MDCT を用いたヒト脊椎骨梁構造解析は、骨折リスク評価に有用である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Masako Ito, Jun Kono, Akifumi Nihida, et al. In vivo using multi-detector row CT analysis of trabecular microstructure. Fourth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and

Osteoarthrosis 2003, 11,14 Nice, FRANCE

伊東昌子。シンポジウム「骨粗鬆症」“骨梁構造、皮質骨、骨ミネラルと骨力学特性” 第 30 回日本臨床バイオメカニクス学会
2003.11.27 宇部市。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

若年成人女性の骨量の変動とカルシウム吸収の関係
—安定同位体 ^{44}Ca を用いた検討—

分担研究者 上西 一弘 女子栄養大学 助教授

研究要旨

最大骨量獲得年齢と考えられる 19・21 歳の健康な女子大学生、41 名について 1 年間の骨量の変動を DXA 法で観察した。同時に血液・尿中の骨代謝関連指標、食事調査、日常生活調査などともに安定同位体 ^{44}Ca を用いた経口カルシウム負荷試験を行い、カルシウム吸収を推定した（1 年後に測定）。41 名の平均カルシウム摂取量は $501 \pm 178\text{mg}$ から $700 \pm 243\text{mg}$ と有意に増加したにもかかわらず、骨密度（BMD）は $1.155 \pm 0.075\text{g}/\text{cm}^2$ から $1.152 \pm 0.074\text{g}/\text{cm}^2$ へとわずかではあるが有意に減少していた。骨塩量（BMC）は平均値では有意な変動は見られなかったが、増加した者と減少した者がいた。カルシウム摂取量が多いにもかかわらず骨塩量が減少した対象者では、安定同位体 ^{44}Ca を用いて推定したカルシウム吸収が低かった。このような対象者にはカルシウム摂取を勧めるだけでなく、ビタミン D の摂取、身体活動量の増加などを勧める必要があると思われる。

A. 目的

骨粗鬆症の予防のためには若年時に最大骨量をできるだけ高めておくことが重要とされる。骨量を高めるためには、その材料となる栄養素、特にカルシウムの摂取が重要である。しかし国民栄養調査成績などをみても若年時のカルシウム摂取は必ずしも充分とはいえない。特に 15 歳から 20 歳台の最大骨量獲得年齢と考えられる世代のカルシウム摂取量は非常に少ない。この世代にカルシウム摂取の増加を推奨することは骨量増加を促し、将来の骨粗鬆症および骨折の減少につながるといえる。このことは骨粗鬆症やそれに伴う骨折による医療費の削減に、最も有効な方法である。しかし、日常のカルシウム摂取量が多いにもかかわらず、骨量の低い者も存在する。そこで本研究では、最大骨量獲得年齢である 19～21 歳の女子大学生を対象に 1 年間の骨量

の変化と、それにかかわる要因を検討した。

本研究では要因の 1 つとして安定同位体 ^{44}Ca を用いてカルシウム吸収を推定した。

B. 研究方法

1 被験者（倫理面への配慮）

被験者は健康な女子大学生（19～21 歳）であり、調査について十分な説明を行い、積極的な同意を得たもの 41 名である。

なお、本試験は香川栄養学園医学倫理委員会の承認を得て行った。

2 調査方法

骨量は DXA 法（Lunar 社、DPX-L）にて全身の骨密度と骨塩量を 1 年の間隔をあけて測定した。早朝空腹時に採血、採尿を行い血清 intact PTH、オステオカルシン、 $25(\text{OH})\text{D}$ 、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 、尿中 NTX、DPD、

Ca を測定した。

食物摂取頻度調査法により日常のカルシウム摂取について推定した。

3 ^{44}Ca 経口負荷試験

^{44}Ca 経口負荷試験は以下のように実施した。試験当日の朝 6 時 30 分に完全排尿し、その後水 200ml を飲む。8 時 30 分に採尿を行いこれを 0 時尿とする。ついで簡単な朝食と共に市販の炭酸カルシウム 1 錠 ($\text{Ca}200\text{mg}$) と $^{44}\text{Ca}20\text{mg}$ を同時に摂取する。以後 12 時 30 分までの尿を 4 時間尿、16 時 30 分までの尿を 8 時間尿として集める。各尿中の ^{44}Ca を ICP-MS 法により測定し、尿中への ^{44}Ca の排泄量からカルシウム吸収を推定する。尿中への ^{44}Ca 排泄量が多いほど、カルシウム吸収は良いと考えられる。

C. 研究結果

1 1 年間の骨量の変化 (表 1)

41 名の平均カルシウム摂取量は $501 \pm 178\text{mg}$ から $700 \pm 243\text{mg}$ と有意に増加したにもかかわらず、骨密度 (BMD) は $1.155 \pm 0.075\text{g}/\text{cm}^2$ から $1.152 \pm 0.074\text{g}/\text{cm}^2$ へとわずかではあるが有意に減少していた。骨塩量 (BMC) は平均値では有意な変動は見られなかったが、増加した者と減少した者がいた。

2 骨量が増加した群と減少した群の比較

表 2 に骨量 (骨塩量 BMC) が増加した者 (25 名) と減少した者 (16 名) の比較を示した。カルシウム摂取量は増加群 730mg 、減少群 653mg で有意な差はなかった。

骨密度 (BMD) も骨塩量 (BMC) と同様の变化であった。骨吸収マーカーである尿中 NTX は減少群が $62\text{nmolBEC}/\text{mmol.CRE}$ と増加群 ($47\text{nmolBEC}/\text{mmol.CRE}$) に比べ有意に高かった。血清 $25(\text{OH})\text{D}$ も減少群で $26\text{ng}/\text{ml}$ と、増加群 ($22\text{ng}/\text{ml}$) よりも高値を示した。その他の指標に大きな差は無かつ

た。

3 骨量減少群のなかでのカルシウム摂取量による比較

骨量減少群の平均カルシウム摂取量 653mg は国民栄養調査によるこの世代の摂取量と比べると多いものである (平成 13 年国民栄養調査による 18-29 歳の女性の平均カルシウム摂取量: 488mg)。しかし、カルシウム摂取量を詳しく見てみると非常にばらつきがみられる。41 名全体のカルシウム摂取量の平均値が 700mg であったことから、骨量減少群をカルシウム摂取量 700mg 以上と未満に分けて 2 群を比較検討した。

その結果、カルシウム摂取量は 700mg 以上群では 858mg 、以下群では 493mg であった。血清インタクト PTH、 $25(\text{OH})\text{D}$ 、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ には 2 群間に差はなかったが、血清オステオカルシン、尿中 NTX、DPD はカルシウム 700mg 以上摂取群で低く、 700mg 未満の摂取群と比べ、骨代謝は低回転型といえる。

^{44}Ca 摂取後 8 時間までの尿中 ^{44}Ca 排泄量は、カルシウム 700mg 以上摂取群は平均 1.185mg であり、 700mg 未満摂取群の 1.597mg に比べ有意に低値であった。このことからカルシウム吸収は 700mg 以上摂取群が有意に低いと推定できる。

D. 考察

安定同位体を用いた経口カルシウム負荷試験では、経口摂取したカルシウムの動きをみることができ、総カルシウムを用いるよりも感度良くカルシウム吸収を推定することができる。本試験ではカルシウム摂取量が多いにもかかわらず 1 年間に骨量が減少した対象では、カルシウム吸収が低いことが推察された。このような対象者ではカルシウム吸収を高めるような指導、対策が必要と考えられる。すなわちビタミン D の予防的摂取、身体活動量

の増加などを積極的に指導することが大切である。

E. 結論

最大骨量獲得年齢と考えられる 19-21 歳の健康な女子大学生、41 名について 1 年間の骨量の変動を観察した。同時に血液・尿中の骨代謝関連指標、食事調査、日常生活調査などともに安定同位体 ^{44}Ca を用いた経口カルシウム負荷試験を行い、カルシウム吸収を推定した。

カルシウム摂取量が多いにもかかわらず、骨量が減少した対象者では、安定同位体 ^{44}Ca を用いて推定したカルシウム吸収が低かった。このような対象者にはカルシウム摂取を勧めるだけでなく、ビタミン D の摂取、身体活動量の増加などを勧める必要があると思われる。

カルシウム摂取量を増やすことは、骨粗鬆症の予防の点からも非常に重要なことであり、日本人にとっては急務である。しかし、今回の結果のように、最大骨量獲得年齢であると考えられる若年成人女性において、カルシウム摂取量を増やしても骨量の低下が見られる対象者も存在する。より簡便にこのような対象者を見つけ、個別な対応をすることはオーダーメイド医療に通ずる。さらに骨粗鬆症に関わる医療費の削減につながるものと期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 1年間の全身骨密度(BMD)、骨塩量(BMC)の変動

(n=41)					
		開始時 (18.7 歳)	1年後 (19.7 歳)		
BMD	(g/cm ²)	1.155±0.075	1.152±0.074	p=0.013	
BMC	(g)	2311±284	2321±290	NS	
Ca intake	(mg/day)	501±178	700±243	p<0.0001	

表2 骨量が増加した群と減少した群の比較

		減少群 n=16	増加群 n=25	
Ca intake	(mg/day)	653±265	730±229	NS
ΔBF%	(%)	-0.9±2.6	0.9±2.1	NS
ΔBMD	(g/cm ²)	-0.011±0.002	0.001±0.002	p<0.0001
ΔBMC	(g)	-34±21	38±28	p<0.0001
尿中 NTX	(nmolBEC/mmol.CRE)	62±24	47±13	p<0.016
血清 25(OH)D	(ng/ml)	26±5	22±5	p=0.03

表3 Ca 摂取量が 700mg 以上であるにも関わらず
骨量が減少した対象者の特徴

		700mg 以上 n=7	700mg 未満 n=9	
Ca intake	(g/day)	858±188	493±198	p=0.02
PTH	(pg/ml)	34±7	40±9	NS
OC	(ng/ml)	5.9±1.7	8.2±2.6	p=0.064
NTX	(nmolBEC/mmol.CRE)	44±15	76±19	p=0.003
DPD	(nmol/mmol.CRE)	6.3±2.1	8.5±1.2	p=0.021
25(OH)D	(ng/ml)	29±5	24±5	p=0.094
1,25(OH) ₂ D	(pg/ml)	59±14	50±10	NS
尿中 44Ca	4h (mg)	0.599±0.262	0.802±0.125	p=0.058
	8h (mg)	0.586±0.269	0.795±0.170	p=0.078
	4h+8h (mg)	1.185±0.505	1.597±0.218	p=0.044

若年女性における各種栄養摂取量・身体活動量・リスクファクターと骨密度に関する研究

分担研究者 太田 博明 東京女子医科大学産婦人科学教室

研究要旨

現在、高齢女性を中心として増加している骨粗鬆症は、骨折および骨密度によって診断される疾患である。この骨密度に関しては、若年において高い値を獲得することでその cut-off 値への到達を遅らせることができ、その結果、治療の開始を延期しうる。そのため若年層での高骨密度の獲得は治療対象者の減少に大きな効果をもたらすものと考えられる。一方で高い骨密度を獲得するためには、適度の運動や各種の必要な栄養素を適量摂取すること等、いわゆるライフスタイルの管理が重要とされている。しかしながらこれまでの研究報告では、明確な因子の選別が行われていない。

本研究は、若年女性における各種栄養素の摂取量および身体活動量と骨密度を横断的に調査し高骨密度獲得の方法論を明確化することを目的としている。

本報告書ではその途中経過を報告する。

A. 研究目的

日本人若年女性におけるカルシウムなどのミネラルと D や K などのビタミンおよび各種栄養素の摂取量・身体活動量・骨粗鬆症のリスクファクターをアンケート調査によって把握し、背景や採血情報、身体活動計測値とあわせ、骨密度との関連を横断研究的手法によって明らかにし、高骨密度獲得の因子を明確化すること、また、年齢別の骨密度から最高骨密度(peak bone mass)獲得年齢を明確化することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

以下の適格条件に合致し、除外規準を除く症例を対象とした。

適格条件

- 1) 18 歳以上 25 歳以下の女性(健常人)ボランティアであること
- 2) 研究に関する文章同意を取得しうること

除外規準

- 1) 骨量に影響を及ぼす疾患を有し治療中であること
- 2) 食事・運動療法を実施中であること
- 3) 質問への回答が不可能であること

2. 同意の取得

適格条件に合致し、除外基準を含まない対象者に対し、調査開始前に文章にて同意を取得した。なお未成年者の場合、保護者からも同意を取得した。

3. 調査

以下の項目に関する調査票を作成し、対象者自身による記入を行うとともに各検査値の集合測定を行った。

1) 背景情報

年齢、出生時体重・週数、初経年齢、現在の月経の状況の記入を依頼した。

2) 検査値

以下の項目を測定した。

①身体測定:身長、体重、ウエスト・ヒップ径

②骨密度

使用機器として QDR4500 を用い、腰椎 L2-4 骨密度、大腿骨近位 total 骨密度を測定した。

③運動量

使用機器として SUZUKEN LIFECORDER EX を用い、1 週間の装着によって歩数・運動強度を測定した。

④採血

採血を実施し SRL によって Ca、P、ALB、intact/Glu-OC、NTX、BAP を測定した。また OPG、sRANKL は大学内の ELISA 測定系により測定した。

3) 対象者へのアンケート調査

以下の調査票を配布し、記入を依頼した。回収後未記入項目に対し、再調査を行った。

①食習慣調査:「自記式食事歴法質問表」¹⁾ (DHQ: (self-administered diet history questionnaire)) を用い、総エネルギーおよび各種栄養素の含有量を調査した。

②身体活動量調査: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Physical Activity Working Group が作成した「身体活動量質問紙」を一部改変し、種目別および総エネルギー量、過去の運動歴を調査した。

③リスクファクター: これまである各種の報告から骨粗鬆症への関与が予想される項目を抽出し、独自の「リスクファクター質問表」を作成し、yes/no の調査を行った。質問は 10 項目とし、その内容を以下に示す。

- ・骨粗鬆症の家族歴あり
- ・ダイエットの経験がある
- ・乳製品嫌い
- ・やせ型である
- ・低身長である
- ・運動が嫌い
- ・喫煙習慣がある
- ・飲酒習慣がある
- ・コーヒーを多く飲む
- ・ステロイド薬を服用している

4. 解析方法

1) 背景・検査値と骨密度の関係

対象の腰椎 L2-4 骨密度を 4 分位法によって 4 等分し、最高値から 3/4 を High-group (H-group)、最低値から 1/4 を Low-group (L-group) とし、H/L-group 別の背景情報比較を行った (t 検定)。

2) リスクファクターと骨密度の関係

回答 yes/no 別の腰椎 L2-4 骨密度を t 検定により比較した。

3) L-group をケースとし、ロジスティック回帰 (ステップワイズ法) によって低骨密度に対する因子分析を行った。

5. 倫理的事項

1) インフォームド・コンセント

登録に先立って、施設の倫理審査委員会で承認が得られた説明文章を対象者に渡し、以下の内容を口頭にて説明した上で、文章による同意を得た。

①この調査研究の目的は、摂取栄養素・日常活動量・リスクファクターと骨密度の関係に関し確認するものであること

②調査研究における依頼事項は質問票への記入・採血・身体測定であること

③参加されなくてもなんら不利益を受けないこと

④プライバシーは保護されること

2) プライバシーの保護と対象者識別

施設外への情報のやりとりは、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とした。情報管理者の指示の下、集計担当者は集積された情報を連結可能匿名化し、作成した対応表は外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネットに保管した。鍵は情報管理者が管理した。上記の対応表や情報を廃棄する場合は、連結不可能匿名化し、焼却処分することとした。

C. 研究結果

1. 対象者の背景

2003 年 10 月から 2004 年 2 月の間に東京女子医科大学看護学部、同専門学校において研究説明を行った。ボランティアとして同意が取得され、調査に参加した対象者数は 139 例であった。対象者の背景情報を表 1 に示す。

対象の平均年齢および標準偏差は 21.1 ± 1.3

歳であり、20 歳を中心とする調査対象が得られたことが確認された。出生時体重の平均は 3101g、初経年齢平均は 12.0 歳であった。身長に比べ体重の分布の幅は広がった。また、月経の異常を訴える対象は 28 例(20.0%)であった。

腰椎 L2-4 および大腿骨 total の平均骨密度はそれぞれ 0.90 および 0.99g/cm² であった。腰椎 L2-4 の測定値を用い、骨密度に関する 4 分位解析を行ったところ下方 1/4 区分値として 0.92g/cm² が得られ、これ以下の値を有する対象を L-group として規定した。

2. 各因子と骨密度の関係

骨密度 H/L-group 別の各因子の測定値を表 2 に示した。

これらのうち、H/L-group 別で有意な差を示した項目は身長、体重、BMI、出生時体重、身体活動調査における総エネルギー、ライフコーダーによる消費エネルギー、栄養調査におけるコレステロール、P であった。例えば、L-group では身長が有意に低く(p<0.01)、体重が軽く(p<0.01)、出生時体重が軽い(p<0.05)ことが分かった。

3. リスクファクター

リスクファクターと想定される質問項目に対する回答結果(yes/no)別の骨密度を表 3 に示した。これらの項目のうち、ダイエットの経験がある対象群はない対象と比較して骨密度が有意に低かった(p<0.05)。また低身長である、と回答した対象群は、そうでない、と回答した群に比較し有意に骨密度が低かった(p<0.01)。

4. 低骨密度に関する要因の解析

低骨密度の規定因子を明確化するために、L-group をケースとするロジスティック回帰分析を行った。なお分析に供する説明因子の中で、同じ意味を持つ項目がある場合、実数を持つ結果を選択した(例)リスクファクター調査における「低身長である」の結果は身長の測定値のみを選択する)。また、ステップワイズ法を用い、独立した説明変数のみを抽出した。結果を表 4 に示す。

L-group をケースとする解析から、背景情報のう

ち、BMI、初経年齢、出生時体重が選ばれた。また身体活動調査項目からは、アンケート結果に基づく総エネルギーおよび過去の運動歴が選ばれた。食習慣調査からは総エネルギー量、Ca 摂取量、海草の摂取量が選ばれた。これらはそれぞれ独立して骨密度に影響を与えることが判明した。

5. 骨密度の年齢別分布

腰椎 L2-4 骨密度および大腿骨 total 骨密度と年齢の関係を図 1, 2 に示す。

対象の年齢範囲内では特定の極大値は認められなかった。

D. 考察

骨粗鬆症とは骨強度が著明に低下し、骨折リスクが増大する骨疾患であり、骨強度は骨密度と骨質の両側面を総合的に反映して現れるものである^{2,3)}。そして最終的な治療の endpoint は骨折の防止にあることは周知のこととなっている。しかしながら、高齢者における骨折の発生頻度は低く、年間あたり 5~10%の発生しか認められない。そのため surrogate の endpoint として骨密度が診断や治療の指標に用いられ⁴⁾、さらに最近の研究によって、新規に発生する骨折に対し年齢、既存骨折、骨代謝マーカーも独立して影響していることが判明している⁵⁾。

近年開発された治療薬によって、骨密度および骨代謝マーカー値は有意に改善することが可能な時代となった。その結果、高い骨折の可能性を有する患者を未然に救う手段が見出されつつある。

一方で骨粗鬆症は生活習慣病であり、生活の是正・改善によってその予防が可能である、との考えがある。この考えの基になる見解は、「骨密度は 20 歳前後まで経時的に増加し、その後 44 歳まで一定の値を保つ」、「若年者の間に高い骨密度を得ることで将来の急激な骨密度低下が予防できる」、「骨密度の獲得には適度の運動と栄養摂取が必要である」の 3 点にある。しかしながらこれらに対する明確な根拠は数が少ない⁶⁾。そこで、

本研究では以下の 2 点に関し焦点を絞り調査を実施した。

- ①最高骨密度はいつ得られるか？
- ②高い骨密度獲得のための因子は何か？
生活習慣による予防の可能性はあるか？

本研究の結果、骨密度に対する影響因子が明確化された。その中で自身の努力によって骨密度を変化しうるものとして以下のものが存在した。

- ・BMI:体重を調整する
- ・活動の総エネルギー:普段の運動習慣を身につける
- ・過去の運動歴:学生時代に運動を行う
- ・摂取総エネルギー量:食事のカロリー量をコントロールする
- ・Ca 摂取量・海草の摂取量:食事のバリエーションを考える

また、初経年齢、出生時体重は自身による調整は行い得ないものの、補助的な情報として重要なものと考えられた。一方で、血液から得られる情報からは明確な影響因子は見出せなかった。

今後これらの情報を活用することで、高骨密度獲得の方法論が構築できるものと推測する。

今回の研究では骨密度と年齢の関係は調査対象年齢の幅が十分でなく、今後の調査年齢幅の拡大が必要と考えられたものの、20歳前後での明確な最高骨密度は見出せず、過去の見解と相違する可能性が示唆された。

今後、対象数を増加することでさらなる裏づけを確認するとともに、対象の年齢幅を広げることで最高骨密度の得られる年齢を明確化し、両者をあわせた生活指導に関する方法論を構築する予定である。

E. 結論

骨密度の規定因子を調査するため、若年者を対象に、身体活動・栄養摂取量およびその他の背景情報に関する調査を行った。

その結果、低骨密度は BMI、初経年齢、出生時体重、活動総エネルギー、過去の運動歴、摂取

総エネルギー量、Ca 摂取量、海草の摂取量に影響を受けていることが判明した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

未定

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

*参考文献

- 1) Sasaki S, Ushio F, Amano K, Morihara M, Todoriki T, Uehara Y, Toyooka T: Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 59: 285-96, 2000
- 2) Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94: 646-650, 1993
- 3) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA* 285: 785-795, 2001
- 4) 折茂 肇, 太田博明, 岸本英彰, 白木正孝, 鈴木隆雄, 高岡邦夫, 中村利孝, 西沢良記, 萩野 浩, 林 泰史, 広田孝子, 福永仁夫, 細井孝之, 松本俊夫, 三木隆己, 楊 鴻生, 和田誠基: 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン 2002 年度改訂版. *Osteoporosis Japan* 10(4):637-709, 2002
- 5) 西山 智, 白木正孝, 中村利孝: 骨密度階層別にみた新規椎体骨折発生率. *Osteoporosis Japan* 11(2): 2215-218, 2003
- 6) Sasaki S, Yanagibori R: Association between current nutrient intakes and bone mineral density at calcaneus in pre-and post-menopausal Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 47: 289-94, 2001

表1 対象の背景

背景-1				
項 目		mean		SD
年 齢		21.1	±	1.3
出生時体重	(g)	3101.3	±	476.9
初経年齢		12.0	±	1.2
身 長	(cm)	158.8	±	4.9
体 重	(kg)	53.9	±	7.8
BMI		21.3	±	2.7
W/H		0.79	±	0.05
月経の異常	あり		28 case	
	なし		111 case	

背景-2				
項 目		mean		SD
大腿骨近位total BMD	(g/cm²)	0.90	±	0.10
腰椎L2-4BMD	(g/cm²)	0.99	±	0.10
Ca	(mg/ml)	9.6	±	0.3
P	(mg/dl)	3.7	±	0.4
ALB	(g/dl)	4.8	±	0.3
IOC	(ng/ml)	9.0	±	2.8
NTX	(nMBCE/L)	13.5	±	4.1
BAP	(U/l)	22.1	±	7.1
OPG*	(pmol/l)	2.91	±	1.05
sRANKL**	(pmol/l)	0.14	±	0.13

*n=69, **n=59