

- sity of the spine, hip, and radius in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 19—23
- 82) Reid IR, Ames RW, Evans MC, Sharpe SJ, Gamble GD. Determinants of the rate of bone loss in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 950—954
- 83) Sowers MR, Clark MK, Jannausch ML, Wallace RB. Body size, estrogen use and thiazide diuretic use affect 5-year radial bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1993; 3: 314—321
- 84) Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 683—686
- 85) Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002; 31: 547—555
- 86) Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD, Garry PJ. Serum leptin in elderly people: associations with sex hormones, insulin, and adipose tissue volumes. *Obes Res* 1999; 7: 141—149
- 87) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930—1935
- 88) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79—83
- 89) Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002; 80: 696—702
- 90) Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947—953
- 91) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296—1301
- 92) Yokota T, Meka CS, Medina KL, Igarashi H, Comp PC, Takahashi M, Nishida M, Oritani K, Miyagawa J, Funahashi T, Tomiyama Y, Matsuzawa Y, Kincade PW. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest* 2002; 109: 1303—1310
- 93) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094—2099

## Synopsis

The metabolic syndrome (Mets) has become the focus of the government-designated health checkup and health guidance initiatives that are currently in place as part of a comprehensive countermeasure against lifestyle-related diseases in Japan. At the same time, femoral neck fracture has tended to increase in incidence year after year and has drawn renewed attention as another lifestyle-related disease of interest, which makes affected individuals bed-ridden thus requiring nursing care. While these two diseases have generated much speculation about their association, their association remains largely unclear.

We have recently shown through an examination of these two diseases that as long as the Mets has not progressed beyond visceral fat accumulation, it is associated with increases in bone mineral density due to increased body weight and decreased adiponectin secretion, however, as the Mets progresses beyond that and begins to present with vascular sclerosis and atherosclerosis, it is associated with decreased bone mineral density, so that the Mets begins to coexist with osteoporosis. These findings suggest that health education and preventive medicine measures aimed at arresting visceral fat accumulation in early stages of the Mets are likely to lead to atherosclerosis and osteoporosis being suppressed, thus confirming the rationale for regular health checkups in which visceral fat accumulation is being targeted for detection and treatment.

To prevent the pathological aging process requiring medical intervention and nursing care, appropriate measures need to be taken to protect against the Mets and osteoporosis, as well as to protect lipid, vascular and bone health. Given the current expectations for Obstetrics and Gynecology in promoting women's health for life, it is clear that the specialty will have not a small role to play in female medicine in the years to come, as it continues to address both aging and estrogen deficiency as they affect female patients.

---

第4回

女性ホルモンのデータの読み方とHRTについて

Remi Yoshikata

吉形 玲美

東京女子医科大学産婦人科学教室

Hiroaki Ohta 太田 博明

E-mail : r-yoshik@obgy.twmu.ac.jp

はじめに

更年期を特徴づける最も重要な内分泌学的要因は、卵巣機能の衰退による女性ホルモン（エストロゲン）の低下である。性成熟期における月経周期は、視床下部・下垂体・卵巣系におけるフィードバック機構によって維持されるが、40歳代になると卵巣機能が徐々に低下し、中枢からの性腺刺激ホルモンの分泌が増加する（図1）。その結果、閉経前の数年間は月経不順や排卵周期による不正性器出血および出血量の変化などがみられる。

閉経によるエストロゲンの急激な低下は視床下部・下垂体・卵巣系の変化をもたらす、自律神経中枢に影響を及ぼす。このような変化がホットフラッシュやめまい、のぼせなどの更年期症状の一因とも考えられている。ま

た、エストロゲンは脳、血管、心臓、乳房、大腸、泌尿生殖器、骨などに受容体を有し、更年期症状による女性のQOL低下をもたらすのみならず、脂質代謝の劣化、骨量の低下などによる生活習慣病を惹起する要因にもなる。

このような閉経に伴うさまざまな機能的および器質的な変化に対し、ホルモン補充療法（hormone replacement therapy : HRT）が考案された。日本では1980年代後半より導入され、骨粗鬆症の予防・治療あるいは心血管系疾患の予防に有効であるとされ、更年期医療の中心的ツールとして定着した。しかしその後、2002年に米国国立保健研究所（National Institutes of Health : NIH）が主導するHRTの無作為化対照比較試験（randomized controlled trial : RCT）であるWHI（Women's Health Initiative）から、HRT施行群では骨折と大腸癌のリス

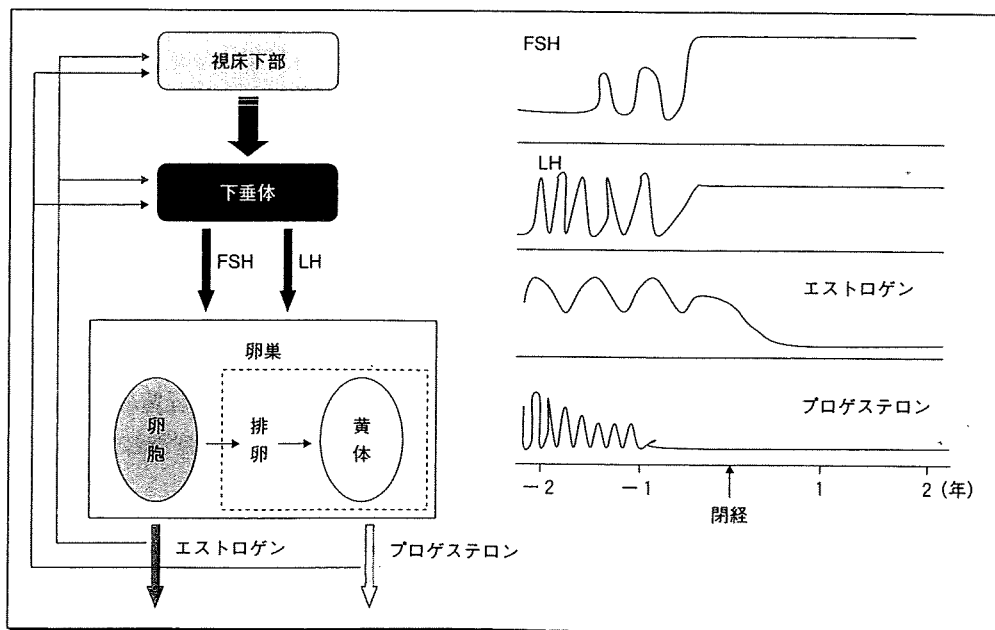


図1. 更年期の内分泌的变化

クは減少するが、心血管疾患、脳卒中、肺塞栓、乳癌のリスクが増加するとの報告がなされた。その結果、HRTによる副作用が強調され、一般市民はもとより医療従事者にまで「ホルモンは怖い治療」という印象を強く与える結果となった。一方、WHI報告での対象者の平均年齢が63歳と閉経後10年以上経過しておりHRTを開始するには遅い年齢であり、また対象の70%以上がBMI 25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者であることから、このような背景因子に伴う結果をわが国の閉経後女性に当てはめるべきではないという意見がある。これらに加えて、HRT投与開始年齢や投与方法によっても心血管系イベントに対する予防効果が異なることも明らかになりつつある。そのような背景から、実態に即した臨床試験として米国ではKEEPSとELITEの両研究が開始され、2010年終了予定である。

## 実際の症例から

### 1. 症例1

#### (1) 背景

年齢：47歳，0経妊0経産

閉経年齢：47歳

主訴：発汗と倦怠感

既往歴：特記すべきことなし

#### (2) 現症

X年4月から月経が停止し、その後まもなく発汗と倦怠感が徐々に増し、仕事に支障をきたすようになった。自己判断で漢方薬（桂枝茯苓丸と加味逍遙散）を数ヶ月内服していたが効果を感じられず、X年12月に当科外来を受診した。

#### (3) 来院時所見

身体所見：身長160cm，体重68kg，BMI 20.9kg/m<sup>2</sup>

ほか乳癌検診，子宮癌検診：異常なし

#### (4) 経過（表1）

閉経後早期であったが、実際のホルモン値もエストロラジオール（E2）20pg/mL未満，および卵胞刺激ホルモン（FSH）123.5mIU/mLと閉経パターンとなっていた。HRT開始の希望があり，高コレステロール血症および高TG血症を認めることから<sup>\*1</sup>，エストロゲンとして貼

表1. 採血データ：症例1

	治療開始前	HRT開始後6ヵ月
白血球数 (/μL)	7.47×10 <sup>3</sup>	6.64×10 <sup>3</sup>
赤血球数 (/μL)	4.51×10 <sup>6</sup>	4.17×10 <sup>6</sup>
ヘモグロビン (g/dL)	14.0	13.0
血小板 (/μL)	36.0×10 <sup>4</sup>	30.7×10 <sup>4</sup>
総コレステロール (mg/dL)	324	218
HDL-コレステロール (mg/dL)	81	70
中性脂肪 (mg/dL)	163	118
グルコース (mg/dL)	96	90
尿酸 (mg/dL)	5.2	3.7
AST (U/L)	24	21
ALT (U/L)	20	33
FSH (mIU/mL)	123.5	44.9
E2 (pg/mL)	<20	56.1

付剤E2とプロゲステンとして酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）の同時併用療法<sup>\*2</sup>を開始した。また、脂質異常症に対して同時期より受診中であった内科より投薬（シンバスタチン5mg/日）開始となった。

HRT開始1ヵ月時点で、発汗が抑えられ（治療開始前を10とすると3ぐらい）、倦怠感が解消してきているという明らかな改善傾向を認め、そのまま治療継続とした。開始3～4ヵ月頃から、だらだらとした性器出血<sup>\*3</sup>が認められるようになり、貼付剤E2を半分に減量し出血のコントロールを図った。現在半年が経過したが、出血もなくなり体調全般が改善され、仕事への支障は全く感じられなくなっている。

### 2. 症例2

#### (1) 背景

年齢：47歳，1経妊1経産

閉経年齢：未閉経

主訴：月経不順，のぼせ，肩こり，不眠，皮膚のかゆみ

既往歴：特記すべきことなし

#### (2) 現症

1年前より月経不順（2ヵ月に1回程度の稀発）となり，のぼせ，肩こり，不眠，皮膚のかゆみなどが出現し，X年5月に当科外来を受診した。

#### (3) 来院時所見

身体所見：身長157cm，体重47kg，BMI 19.0kg/m<sup>2</sup>

ほか乳癌検診，子宮癌検診：異常なし



表2. 採血データ：症例2

	治療開始前	HRT開始後6ヵ月
白血球数 (/ $\mu$ L)	$4.97 \times 10^3$	$6.03 \times 10^3$
赤血球数 (/ $\mu$ L)	$4.04 \times 10^6$	$3.68 \times 10^6$
ヘモグロビン (g/dL)	12.6	12.0
血小板 (/ $\mu$ L)	$28.2 \times 10^4$	$23.9 \times 10^4$
総コレステロール (mg/dL)	200	198
HDL-コレステロール (mg/dL)	72	83
中性脂肪 (mg/dL)	64	69
グルコース (mg/dL)	96	90
尿酸 (mg/dL)	1.8	2.8
AST (U/L)	19	18
ALT (U/L)	14	13
FSH (mIU/mL)	126.9	47.6
E2 (pg/mL)	<20	68.4

表3. 採血データ：症例3

	治療開始前
白血球数 (/ $\mu$ L)	$5.14 \times 10^3$
赤血球数 (/ $\mu$ L)	$4.77 \times 10^6$
ヘモグロビン (g/dL)	15.2
血小板 (/ $\mu$ L)	$25.4 \times 10^4$
総コレステロール (mg/dL)	204
HDL-コレステロール (mg/dL)	71
中性脂肪 (mg/dL)	217
グルコース (mg/dL)	102
尿酸 (mg/dL)	5.2
AST (U/L)	15
ALT (U/L)	13
FSH (mIU/mL)	105.6
E2 (pg/mL)	<20

#### (4) 経過 (表2)

市販漢方薬を1ヵ月ほど内服したが効果がなく、肩こりやのぼせによる不眠がつらく、HRTの希望にて来院した。ホルモン値はE2 20pg/mL未満かつFSH 126.9mIU/mLと閉経パターンとなっていた。X年6月より、エストロゲンとしてプレマリン（結合型プレマリン）とプロゲステンとしてMPAの周期的順次投与方法（間欠法）<sup>\*2</sup>を開始した。HRT開始1ヵ月時点で、のぼせが気にならなくなり、それに伴って不眠が解消され、そのまま治療継続とした。X+2年6月、HRT開始2年経過したところで半量投与（低用量（low-dose）HRT）<sup>\*4</sup>を提案したが、効果現弱の心配があり同意が得られなかったため、減量せず継続とした。その後も症状は安定したため、再度半量投与を提案し、X+4年1月より低用量HRTへ変更した。減量によるリバウンド症状もなく、経過良好で現在に至っている。

### 3. 症例3

#### (1) 背景

年齢：47歳，0経妊0経産

閉経年齢：46歳

主訴：下半身の冷え，上半身のぼせ，肩こり，頻尿，皮膚の乾燥

既往歴：46歳；子宮筋腫，卵巣内子宮内膜症に対して子宮全摘出術と両側付属器切除術施行，高血圧にて降圧薬内服中

#### (2) 現症

X年6月上記手術施行，術後経過順調であった。しかし、X+1年1月頃から下半身の冷え，上半身のほてり，肩こり，頻尿が出現，また皮膚の乾燥が強く化粧品をすべて買い換えるほどであった。X+1年5月に当科受診。

#### (3) 来院時所見

身体所見：身長149cm，体重45kg，BMI 20.2kg/m<sup>2</sup>

ほか乳癌検診：異常なし

#### (4) 経過 (表3)

受診時，ホルモン値はE2 20pg/mL未満かつ，FSH 105.6mIU/mLと閉経パターンとなっていた。X+1年5月より，子宮を保有しないこと，および高TG血症を認めることから<sup>\*1</sup>，エストロゲンとしてE2を持続的単独投与方法<sup>\*2</sup>開始とした。HRT開始1ヵ月時点で，全体的な症状は改善し，楽になってきていることを実感しており，脂質プロファイルの再評価を予定し，継続フォローとなっている。

### ホルモンのデータの読み方

更年期であることの診断，つまり有経から閉経へ移行していく卵巣機能の低下状況の確認は，内分泌学的検査法によって行うことができる。血中E2およびFSH濃度の測定が有用である。血中E2濃度が20pg/mL以下，かつFSHが常に30mIU/mL以上の場合は卵巣機能が低下している（閉経パターン）(図2)と考えられ，このよう

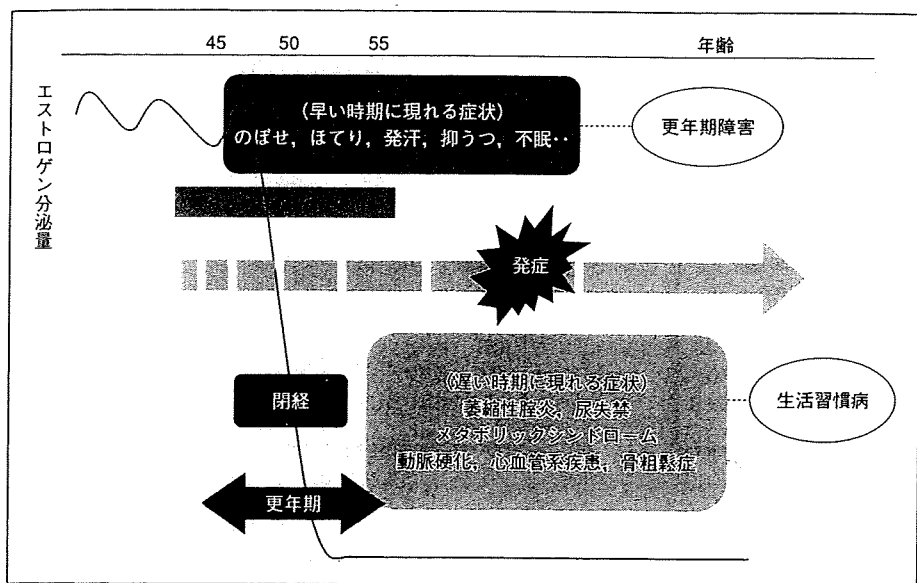


図2. 閉経後早期症状・晚期症状

な場合、月経は不規則ないしは休止していることが多い。

また閉経周辺期においては、測定時期により閉経パターンであったり正常パターンであったり、もしくはFSHのみ高値であったりと一定しないことがしばしばあることにも注意を要する。さらに、ホルモンデータが閉経パターンになっていなくても更年期症状を認めているもの、閉経パターンでも症状のないものとさまざまであり、社会的・心理的要因や器質的疾患、精神疾患なども考慮して診療にあたる必要がある。今回提示した3症例はいずれもホルモンデータは閉経パターンとなっていた。

また、エストロゲン製剤投与中の血中E2濃度、またFSH濃度はホルモン効果に無関係なことが多く、個人差が大きい。CEEは10種類のエストロゲン様物質の合剤であるため、血中E2濃度が実際より高くなることがあり注意が必要である。また、エストロゲン製剤に対する反応は個人差が大きく、低用量の投与でも症状が改善するものもあり、個々の症状に応じた用法・用量の検討が必要である。

## おわりに

WHI以来のHRTに対する混乱はいまだ臨床の現場で

続いているが、HRTは更年期障害に対して欠かせない治療法であることには変わらない。今後はより安全で有効なHRTを行うために、できるだけ短期間、低用量、経皮吸収剤の使用など、新たなエビデンスを取り入れた投与方法により中高年女性のQOL向上に役立つものと確信している(図3)。

## ■用語解説

### \*1 貼付剤

主なエストロゲンとしてはエストロン(E1)、エストラジオール(E2)、エストリオール(E3)があり、生物活性は10:100:1といわれている。E2はmicronizedされていない限り、経口投与の場合肝臓で初回通過効果によってそのほとんどが失活してしまうため、経皮吸収型の貼付剤が頻用されている(表4)。貼付剤は経口剤(結合型エストロゲンCEE; プレマリン)と比較し、TG上昇や高感度CRPの上昇をきたさないという特性があり(表5)、また静脈血栓症を起こしにくいことも報告されている(図4)。

### \*2 HRT投与のスケジュール(図5)

#### ①周期的順次投与方法(間欠法)

休薬期間を置いた方法で、休薬期間中に定期的消退出

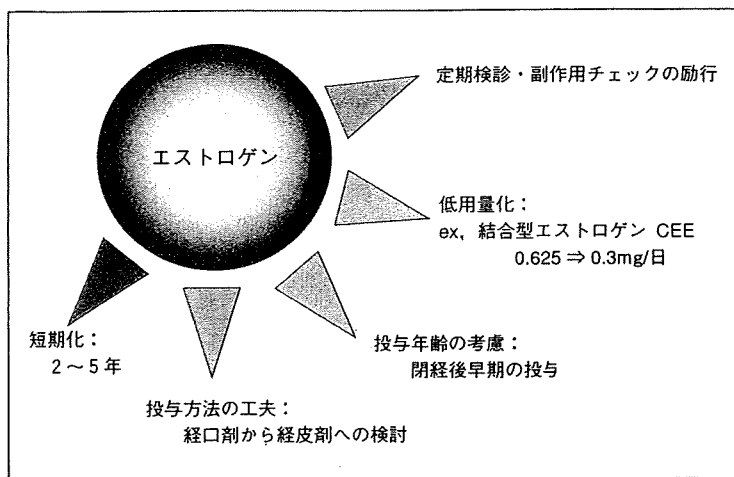


図3. 安全かつ効果的なHRT

表4. わが国で使用可能なエストロゲン製剤

分類	製品名	剤型	E2含量	投与経路	備考
結合型エストロゲン	ブレマリン	錠剤	0.625mg	経口	
エストリオール	エストリール ホーリン	錠剤	1.0mg	経口	
17β-エストラジオール	ジュリナ	錠剤	0.5mg	経口	
	エストラーナ	貼付剤	0.72mg	経皮吸収	
	デイビゲル	ゲル剤	1.0mg	経皮吸収	
	ル・エストロジェル	ゲル剤	1.08mg	経皮吸収	薬価収載なし
17β-エストラジオール・ プロゲステロン合剤	メノエイドコンビパッチ	貼付剤	0.62mg	経皮吸収	
	ウェールナラ	錠剤	1.0mg	経口	

表5. 経口と経皮エストロゲンの差異

結合型エストロゲン		経口エストロゲン		経皮 エストロゲン
		0.625 mg	0.3125 mg	
脂質	TC	減少	減少	不変
	TG	上昇	不変	減少
	HDL-C	上昇	不変	不変
	LDL-C	減少	減少	不変
	LDL サイズ	減少	不変	増加
	LDL 酸化	不変	減少	減少
血管炎症マーカー	高感度CRP	上昇	不変	減少

斜体: 抗動脈硬化作用

(Wakatsuki A, et al. Circulation 106 : 1771-1776, 2002 より引用改変)

血が起こる。自然の月経周期に近い。閉経周辺期や閉経後早期の人に向いている。

②周期的併用投与方法 (持続法)

エストロゲンを持続したまま、MPAを月半ばから12~14日間服用する。消退出血を認めることが多い。

③持続的併用投与方法

エストロゲンとMPAの両方を毎日服用する方法。子宮内膜を萎縮させ、性器出血を防ぐ。これまでに最も多く実施されてきた方法。

④持続的単独投与方法

エストロゲンだけを単独で投与方法。子宮を摘出している女性に行う。

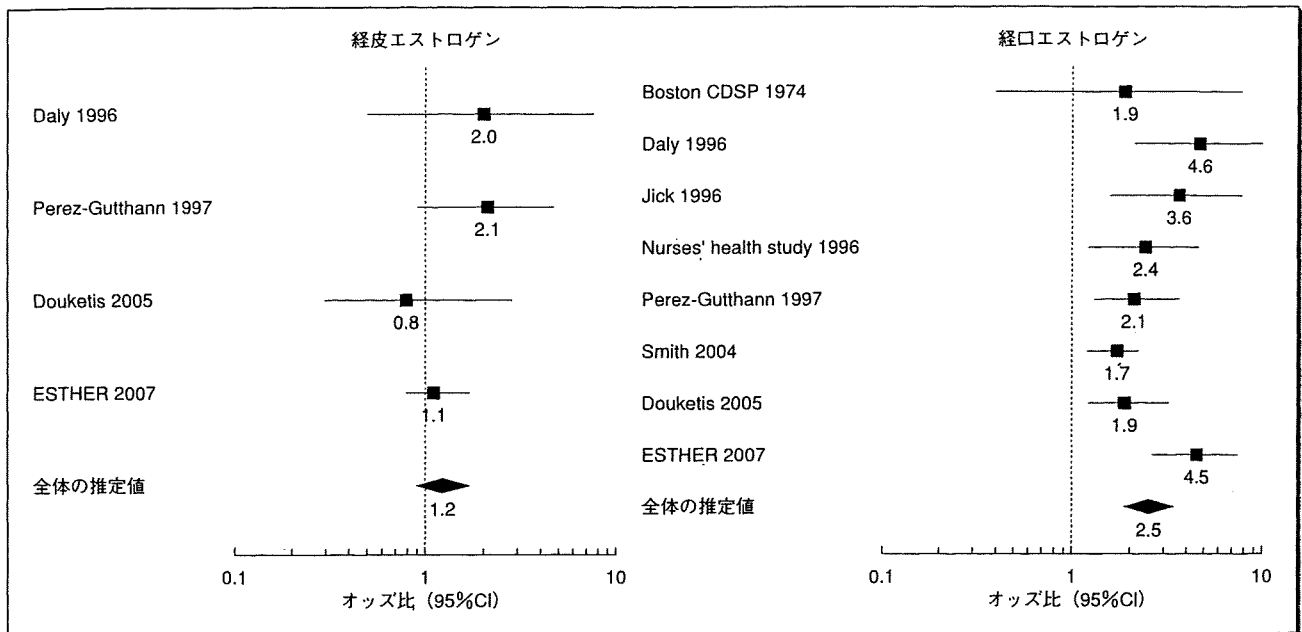


図4. エストロゲン投与経路と静脈血栓症の発症リスク—観察研究のメタアナリシス—

(Canónico M, et al. BMJ 336 : 1227-1231, 2008より引用改変)

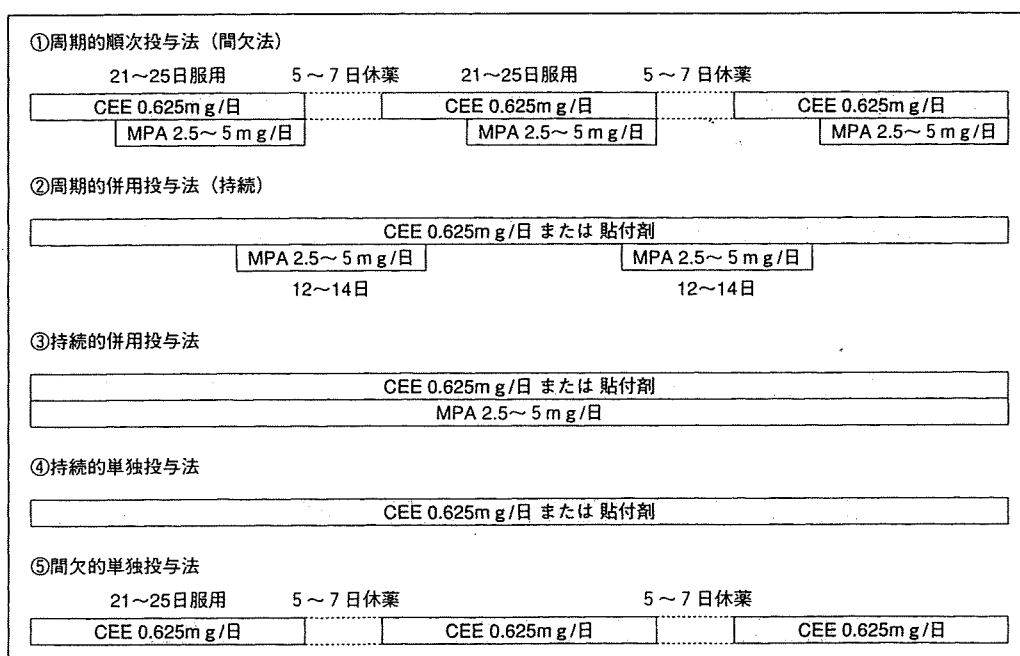


図5. HRTの投与スケジュール

⑤間欠的単独投与方法

への影響の可能性を考慮した方法。

④の方法に月5~7日間の休薬期間を入れる。脳内のエストロゲン受容体のダウンレギュレーションによる脳



※<sup>3</sup> 性器出血

持続併用療法において投与開始3ヵ月頃までは性器出血を認めることが多い。継続期間が長くなるにつれ、出血がみられなくなる。エストロゲン量が高用量であると性器出血や乳房痛などの副作用も用量依存的であることから、半量投与や隔日投与などによる低用量HRTがこれらの副作用軽減に有効である。

※<sup>4</sup> 低用量HRT (low-dose HRT)

低用量HRTに関する大規模な臨床研究 (HOPE study)

の検討から、通常量CEE (0.625mg) より劣るものの、低用量CEE (0.31mgおよび0.4mg) におけるほてりや腔萎縮症状の改善、骨量の有意な増加効果、また脂質代謝や血管炎症にも有利であることが確認された。ほか脳卒中や血栓症のリスクを上昇させないとの報告もある。また、WHI試験の経口CEEとMPAを投与した群の解析において、乳癌の発症が5年以上の使用で有意に上昇することが報告されている。このようなことから、効果を維持しながら副作用を軽減する目的で、長期投与例に対しては低用量への切り替えが望ましいと考えられる。



吉形 玲美 ●プロフィール

東京女子医科大学産婦人科准講師

最終学歴：1997年 東京女子医科大学卒業

活動歴：2002年 日本産婦人科学会産婦人科専門医、2006年 医学博士。

東京女子医科大学学会 平成20年度山川寿子賞受賞

日本更年期医学会評議員

日本産科婦人科栄養代謝研究会幹事

NHK「今日の健康Q&A『楽に乗り切る更年期』」出演

## 特 集

## 骨粗鬆症と女性の QOL 向上策

骨粗鬆症と女性の QOL  
— 骨粗鬆症にならないために —*Osteoporosis and quality of life ; for prevention of osteoporosis*

太田 博明

OHTA Hiroaki

東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授

骨粗鬆症の定義をはじめ、疾患概念を記載した。本症は初発症状がほとんどない silent disease のため対応が遅れることが多く、いったん初発椎体骨折を生じると、連鎖的にさらなる骨折を生じやすい。そのため、骨折後の対応が遅れると、ADL, QOL が急速に悪化するばかりでなく、要介護や寝たきり、さらには死にも至りかねない疾患である。高齢化社会が現実のものとなった現在、生涯に亙る女性の健康支援を行っている産婦人科にとって、本症は最も注目すべき疾患の1つである。

## Key Words

骨粗鬆症, 骨折, QOL, ADL, 生命予後

## ■ ■ ■ はじめに

骨粗鬆症は高齢化社会において頻度の高い生活習慣病であり、いったん椎体骨折を来すとドミノ現象的に椎体の多発骨折を来したり、大腿骨頸部骨折を来す。その結果、高齢者の日常生活機能が障害されるばかりでなく、介護や寝たきり、さらには生命予後さえも脅かされる。

骨粗鬆症の診療において重要なことは、初発椎体骨折をいかに防止するかにかかっている。しかし、わが国においては人口の10%、約1,100万人の骨粗鬆症患者が推計されているが、そのうち治療を受けているものは約20%、約200万人に過ぎない。このことは、骨粗鬆症検診を受けない人が多いこと、また検診を受けて要精検となっても、医療機関で適切に対応されていないことによるといわれている。したがって、検診の意義と重要性を認識させる啓蒙・啓発活動が必要なのはいうまでもないが、本症における専門医の育成もさるこ

とながら、本症の重要性を認識できるプライマリケア医の育成が重要であると思われる。

そこで本稿では、骨粗鬆症とはどのような疾患で、罹患するとどうなるか？、さらに骨粗鬆症を予防するためにはどうしたらよいのか？について記載する。

## ■ ■ ■ 骨粗鬆症の罹患と進展による症状

## 1. 骨粗鬆症の最近の定義と概念

骨粗鬆症に関する臨床研究は1990年代に大きく進展し、本症の実態の全貌が明らかになりつつある。1994年のWHOの定義<sup>1)</sup>では、骨密度がT値で-2.5以下が骨粗鬆症と診断される。また、骨密度値から骨粗鬆症と診断される例における骨折発生率は当然のことながら極めて高い。しかし、骨密度値が骨粗鬆症領域に達していない例においても、骨折する率は低い骨折は発生し、全体から見ると骨折発生数は非骨粗鬆症領域の方が多<sup>2)</sup> (図1)。WHOの診断基準は、骨折例と非骨

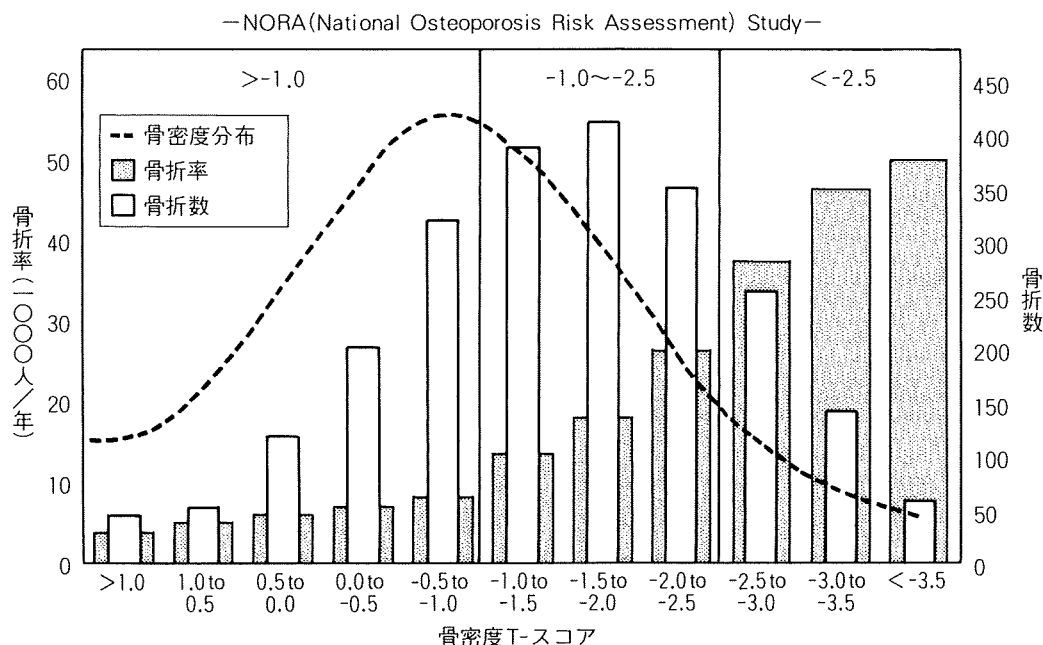


図1 骨密度と骨折率および骨折数との関係  
骨折率は低骨密度ほど高くなるが、骨折数はその絶対数が多いので、T-スコアが-1.0~-2.5(骨量減少症)のほうが多い、診断基準と介入基準は別か？  
(Siris ESら：ARCH Intern MED, 2004<sup>2)</sup>より改変)

折率との骨密度値にはオーバーラップが大きいことを認めたと、骨折を未だ生じていない例をスクリーニングするために、カットオフ値として先に記載した若年成人平均値の2.5標準偏差以下(T値<-2.5)を提唱した。わが国でもWHOの診断基準を参考とし、1996年に診断基準<sup>3)</sup>が作成された。この時点で、わが国では既存骨折のある例では骨折リスクが高いことが判明していたため、既存骨折の有無で骨密度値のカットオフ値を設定した。しかも、T値-2.5が70%に相当することから%表示とし、2000年に診断基準<sup>4)</sup>の妥当性が再検討された。さらに、男女共通して適用できることも確認され、現在に至っている。

しかし、ほぼ同時期に、骨折の危険因子は骨密度だけではなく、年齢、既存骨折の存在、骨代謝回転の増加など、他の危険因子の関与と、骨吸収抑制剤による骨折防止効果が骨密度増加と必ずしも一致しないことが明らかになってきた。これらの背景から、2000年米国のNIHにおけるコンセンサス会議において、1991年の骨粗鬆症のコンセンサス会議で骨粗鬆症を低骨量だけでなく、微

細構造異常と骨脆弱性、骨折危険性増加も加味されていたものをより具体化した。すなわち、NIHのコンセンサス会議では、骨強度という表現を用い、骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなること、さらに前者の骨密度は骨強度のほぼ70%の説明要因となるとし、残りの30%の説明要因を骨質とした。加えて、骨質とは微細構造、骨代謝回転、微小骨折、石灰化などとした(図2)。

## 2. 骨粗鬆症の臨床所見と検診の意義

骨折のない骨粗鬆症では、腰・胸背部不快感を訴える例もあるが、無症状で経過する例が大部分である。ほとんど症状がないということが、わが国において未治療例が80%存在することにもつながり、さらに検診の意義と重要性が示唆される。すなわち、骨粗鬆症検診は骨粗鬆症の早期発見とともに、骨折のハイリスク群の抽出を目的としており、わが国の骨粗鬆症検診では40歳から70歳までの女性を対象に5歳刻みの節目検診が行われている。65歳未満については骨粗鬆症発症予防のための生活習慣の改善が主目的とされ、骨折予

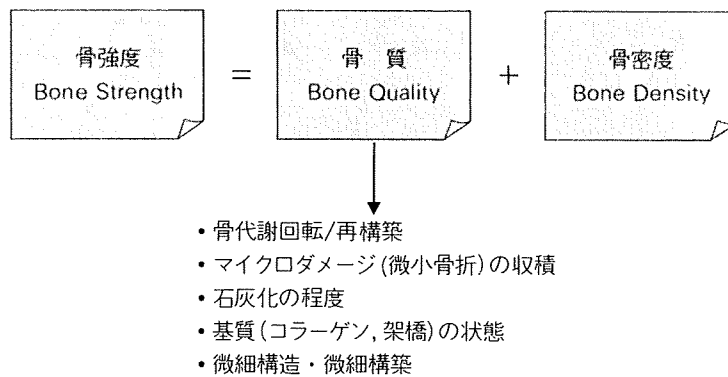


図2 骨密度 Bone Strength  
(NIH Consensus Statement 2000)

防のために検診が有効なのは65歳以上の女性と考えられている。

検診の意義については、海外データからいくつかのエビデンスが提唱されている。英国において、検診が骨折を減らすうえで有効かを RCT にて検証した Barr ら<sup>5)</sup>の報告では、骨折率の低い閉経周辺期における女性においても検診の有効性が示唆されている。また、骨折を1件減らすために検診しなければならない数として number needed to screen(NNS)が計算されている。この NNS は骨折発生率に大きく依存するので、検診は大腿骨頸部骨折を予防するには効果的とはいえないが、65歳以上の椎体骨折については効果的といえてよく、骨折発生率がこれより低い若い年代では非効率であるとされている<sup>6)</sup>。

### 3. 脆弱性骨折と臨床所見

先に記載したように、骨折のない骨粗鬆症では無症状に経過する例が大部分であるが、椎体骨折を生じていても、2/3以上は無症状であるとされている。そして、無症状の椎体骨折はX線撮影ではじめて診断されるので、形態学的骨折といい、症状のある椎体骨折を臨床骨折と称している。また、骨折は椎体、前腕骨遠位部、大腿骨頸部、上腕骨近位部、肋骨などの部位に生じやすい。これらの骨折のうち、骨折が日常生活活動(ADL)や生活の質(QOL)の低下に直接的に關係するのが大腿骨頸部骨折であるとされている。

しかし、椎体骨折も先に有痛性の臨床骨折を記

載したごとく、疼痛は ADL と QOL の低下に直接的に結びつくものである。最も頻度の高い骨折である椎体骨折による腰痛は、新鮮骨折による急性の腰痛と骨折によって生じた脊椎変形や不安定性により生じた慢性腰痛に大別される。新鮮骨折はX線像では診断は難しいが、MRI 画像では T1 強調像で低輝度、T2 強調像で高輝度になることが多いとされている。また新鮮骨折では骨折椎体の棘突起に圧痛や叩打痛を認めるのが特徴である。椎体骨折の好発部位は Th12 と L1 を中心とした胸腰椎移行部が最も多く、次に Th7 を中心とした中部胸椎に多く認められる。

わが国では70歳前半の25%、80歳以上では43%が椎体骨折を有している<sup>7)</sup>。1個のみの椎体骨折では、背筋力と椎間板の弾力性が保持されていれば、脊柱変形を来さないことが多い。しかし、椎体は初発骨折を起こすと、周囲椎体の骨折連鎖を引き起こすことがある<sup>8)</sup>。

わが国においては、70歳以降ではその半数以上が多発骨折を有している<sup>7)</sup>。多発骨折により、脊柱は後彎を来し脊柱変形が生じるが、脊柱変形は中部胸椎に後彎が目立つ円背、それを代償するために腰椎前彎が目立つ凹円背、上位腰椎に限局した後彎がその上下の前彎を伴う亀背、脊柱全体が後彎を生じる全後彎に分類される<sup>9)</sup>(図3)。

脊柱変化、とくに簡易な亀背の診断法としては、2つの方法がある。1つは Wall-occiput test で、壁に踵をつけて背中をそらせた時に後頭部がきちんと壁に付くか否かで判定する<sup>10)</sup>(図4)。もう

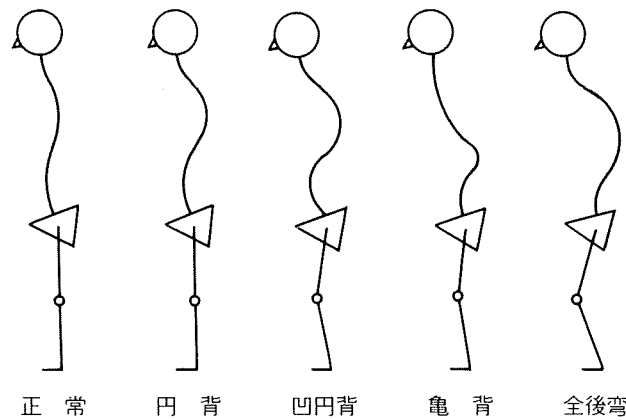


図3 脊柱変形の種類  
(村井 肇：メディカ出版, 2002<sup>9)</sup>より引用改変)

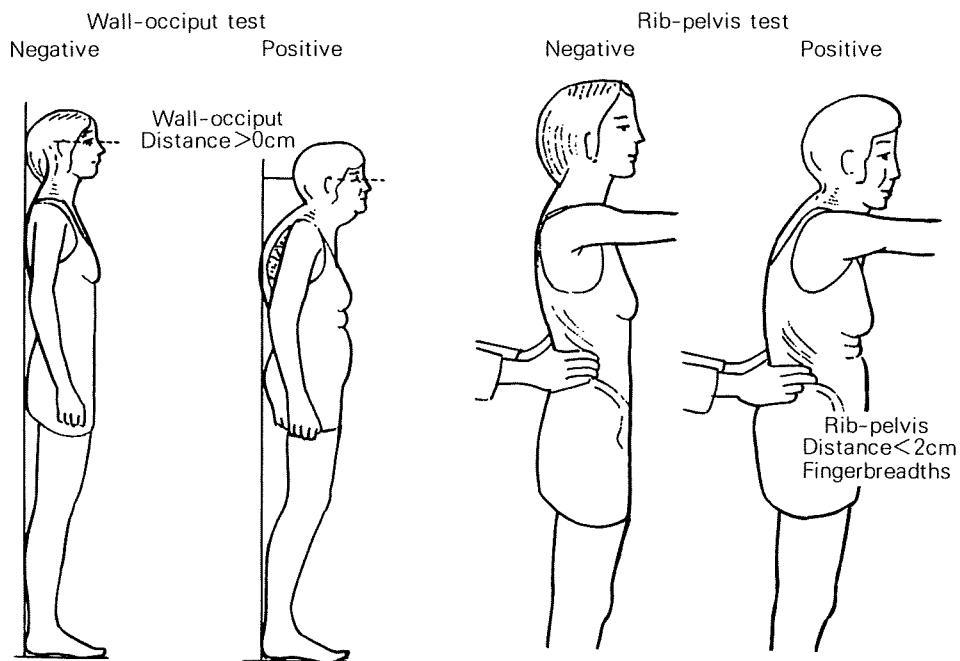


図4 亀背の診断法  
(Green ADら：JAMA, 2004<sup>10)</sup>より引用改変)

1つは Rib-pelvis test で、中腋窩線で肋骨下縁と骨盤骨上縁の間に正常では手指4横指を挿入できるが、これが2横指以下では椎体骨折の存在が疑われることが報告<sup>10)</sup>されている(図4)。前者の Wall-occiput test の信頼性として、Siminoski Kら<sup>11)</sup>は骨粗鬆症外来に通院する216名の女性患者では、感度は60%、特異度が87%にて有用であったと報告している。しかし、Balziniら<sup>12)</sup>は60名の対象者において有用性が見出せなかったとしている。また、後者の Rib-pelvis test では、

Siminoski Kら<sup>11)</sup>は骨粗鬆症外来に通院する781名の女性患者において、感度が88%、特異度が46%で有用であったとしている。また、亀背があれば低骨密度かに関しては、Ettingerら<sup>13)</sup>は610名の女性を対象とした場合、特異度92%であったと報告している。

一方、脊柱変形に伴い身長低下を来すことが多い。身長低下は骨粗鬆症の診断に有効な身体所見であるが、具体的な数値については明らかにされていないと考えるべきであろう。身長低下の数値

としては、2～4cmが報告されており、Siminoski Kら<sup>14)</sup>は2cm以上の身長低下は椎体骨折の存在を示唆するという。Vogtら<sup>15)</sup>はFIT Studyに参加した13,732名を対象とした研究において、25歳の時からの身長低下4cm以上のグループでは、それ未満のグループと比較して椎体骨折の相対危険率は2.8倍であったとの報告をしている。しかし、Dargent-Molinaら<sup>16)</sup>は、EPIDOS Studyに参加した既存骨折のない75歳以上の女性4,638名(平均年齢80歳、骨粗鬆症罹患率50%)を対象とした研究において、3cm以上の身長低下と低骨密度(大腿骨頸部骨密度T値 $\leq -3.5$ )との関連は認められなかったという。さらに身長低下は、薬剤効

果の判定指標にも有用であるとの報告<sup>17)18)</sup>がある。

椎体の多発骨折は疼痛や脊柱変形、姿勢異常、さらにはこれらに伴う消化器系や呼吸器系の機能障害などにより、QOLの大幅な低下のみならず、生命予後も悪化させることが明らかになってきている<sup>19)</sup>(図5)。

### ■ ■ ■ 骨粗鬆症の併発症と QOL の低下

骨折がADLやQOLに直結するのが大腿骨頸部骨折である。わが国では年間約15万件の発生が推計<sup>20)</sup>されており(図6)、人口の高齢化の要因はあるものの、また骨折防止効果のエビデンス

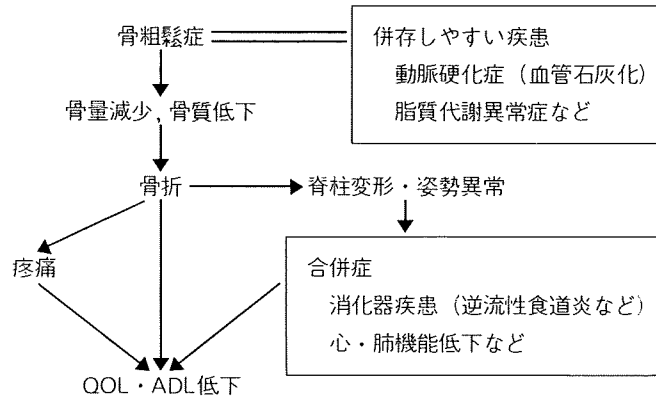


図5 骨粗鬆症の臨床病態

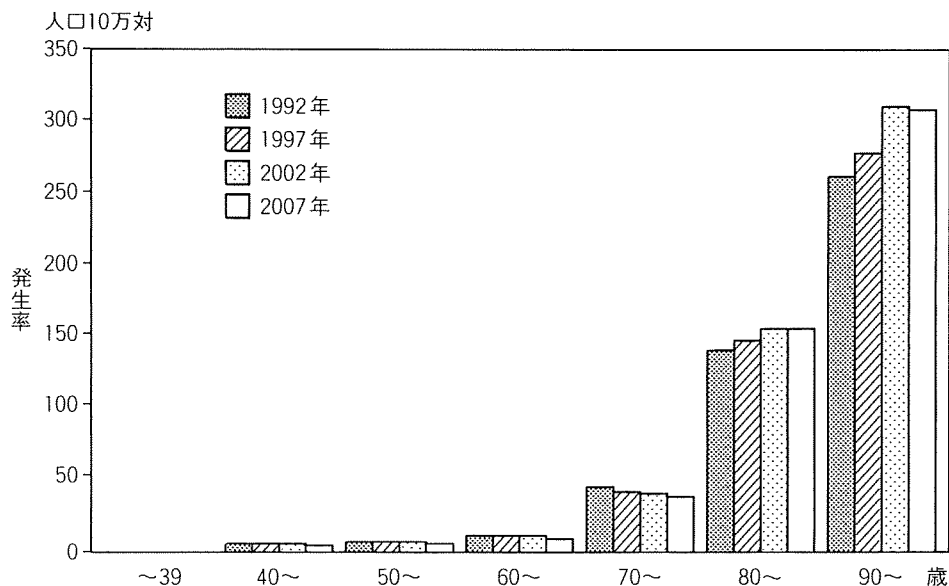


図6 年齢別大腿骨近位部骨折発生率(人口10万対)の変化(女性)  
60・70歳の女性において絶対値としては低下しているが、有意な低下ではない。

のある薬物の登場があるにもかかわらず、わが国においては大腿骨頸部骨折の減少が現実のものとなっていない。とくに大腿骨頸部骨折を来すと、約10%は1年以内に死亡し、約30%はADLが低下する<sup>21)</sup>。そして、介護の必要性を増加させる原因となり<sup>22)23)</sup>、寝たきりとなる原因の第3位にあげられているのに加え、生命予後も大きく悪化させる。生命予後に関しては、Cooperら<sup>24)</sup>によると、5年生存率に関し、大腿骨頸部骨折で60%、椎体骨折で50%と大きな差はなく、大腿骨頸部骨折の場合、骨折後6カ月以内の死亡が多いことが特筆される。

椎体骨折は腹側の前方構成要素に生じることが多いため、脊柱管内の脊髄を障害し、神経症状を呈することは少ない。しかし、椎体後壁まで骨折がおよび、骨片が脊柱管まで突出して狭窄を来すと、脊髄や馬尾神経を圧迫して、歩行障害、尿失禁、脊髄麻痺を発生することがある。これらの神経症状や脊髄麻痺は骨折直後でなく、数カ月してから出現することがあるので注意を要する。

脊柱変形が強くなると、胃食道逆流現象や呼吸器系機能障害をはじめとする内臓諸臓器の機能不全が誘発され、内科的合併症を呈する。椎体骨折の多発化によって腹腔体積の減少などにより食道裂孔ヘルニアを惹起し、逆流性食道炎の重症化・難治化の原因となる<sup>25)26)</sup>。このため、高頻度に認められる症状は胸やけであるが、狭心症や喘息様症状を示すこともある。そのほかに、腹部膨満感、食欲不振、便秘、痔核など消化器系症状も出現しやすい。

加えて、脊柱後弯に伴う胸郭可動域制限は肺活量や1秒量を低下させ、機能的残気率を上昇させ、呼吸器機能低下を来す。さらに胸郭異常により肺の拡張機能や心臓への血流還流が障害され、心肺機能が低下し、容易に頻脈などの症状が出現しや

すくなる。

脊柱後弯変形が強くなると、姿勢によるだけでもADLが制限されるのに加え、立位姿勢維持のためにより多くの筋緊張が必要となり、それにより腰背筋は伸展されるため、それ以上の身体動作を行う筋力的な余裕がなくなるのでADLが制限されることとなる。

以上の疼痛、ADLの制限および消化器・呼吸器系機能障害などにより、社会的、心理的に日常生活において多大な影響を及ぼし、QOLの低下につながる。このように骨粗鬆症はQOLの低下を来しやすい代表的な疾患であり、椎体骨折の数が増加するのに伴い、QOL低下がより高度となる<sup>27)</sup>。

## ■■■ おわりに

骨粗鬆症は高齢者に認められるところから老化現象として取り扱われがちであるが、骨代謝異常によって生じる代謝性疾患であり、生活習慣病の主要な1つであるという認識が必要である。脳血管障害は、救命し得ても介護や寝たきりになることはよく知られているが、骨粗鬆症も疾患的にはこれらの要因を来す第2位に位置付けられるものである。しかも近年、骨・血管相関、すなわち骨粗鬆症と動脈硬化および血管石灰化に密接な関連が存在することが注目されている。さらには、生殖器を除いた男女共通の疾患の中で本症は最も性差のある疾患である。このようなことから、女性の健康寿命延伸のためにいかに骨粗鬆症に罹患させないか、またいかにして伸展を阻止するかは、今や世界共通の課題になりつつあることに注意を要する。すなわち、骨の健康を守るといことは、血管の健康を守ることに通じるとともに、健全老化のためには欠くことのできない重要課題となっている。

## 文 献

- 1) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO technical report series : 843, 1994.
- 2) Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al : Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. ARCH Intern MED 164 : 1108-1112, 2004.

- 3) 折茂 肇, 杉岡洋一, 福永仁夫ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年改訂版). 日骨代謝誌 14: 219-233, 1997.
- 4) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). 日骨代謝誌 18: 76-82, 2001.
- 5) Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, et al: Long term effects of a randomized controlled trial (RCT) of osteoporosis screening on the use of medication and fracture risk. *J Bone Miner Res* 20(Suppl): S12, 2005.
- 6) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版. ライフサイエンス出版, 2006.
- 7) Ross PD, Fujiwara S, Huang C, et al: Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol* 24(6): 1171-1177, 1995.
- 8) Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285(3): 320-323, 2001.
- 9) 村井 肇: 骨粗鬆症とは何か: 骨粗鬆症のケア; 転倒予防から QOL まで. pp20-29, 大阪, メディカ出版, 2002.
- 10) Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, et al: Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 292(23): 2890-2900, 2004.
- 11) Siminoski K, et al: Accuracy of physical examination for detection of thoracic vertebral fractures. *J Bone Miner Res suppl* 2: F284-S82, 2003.
- 12) Balzini L, Vannucchi L, Benvenuti F, et al: Clinical characteristics of flexed posture in elderly women. *J Am Geriatr Soc* 51(10): 1419-1426, 2003.
- 13) Ettinger B, Black DM, Palermo L, et al: Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteopenia: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 4(1): 55-60, 1994.
- 14) Siminoski K, Lee K, Jen H, et al: The accuracy of historical height loss for detection of prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 18: S82, 2003.
- 15) Vogt TM, Ross PD, Palermo L, et al: Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Mayo Clin Proc* 75(9): 888-896, 2000.
- 16) Dargent-Molina P, Poitiers, Bréart G, et al: In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density; evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 11(10): 881-888, 2000.
- 17) Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350(12): 1189-1199, 2004.
- 18) Roux C, Seeman E, Eastell R, et al: Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 20(4): 433-439, 2004.
- 19) Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al: Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 11(7): 556-561, 2000.
- 20) 折茂 肇, 太田博明ほか: 骨粗鬆症性骨折の実態調査および全国的診療データベース構築の研究(H18 - 一般 - 035). 平成20年度厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業, 2008.
- 21) Committee for Osteoporosis Treatment of The Japanese Orthopaedic Association: Nationwide survey of hip fracture s in Japan. *J Orthop Sci* 9: 1-5, 2004.
- 22) Jinbayashi H, Aoyagi K, Ross PD, et al: Prevalence of vertebral deformity and its associations with physical impairment among Japanese women; The Hizen-Oshima Study. *Osteoporos Int* 13(9): 723-730, 2002.
- 23) Okochi J: Increased of mild disability in Japanese elders; a seven year follow-up cohort study. *BMC Public Health* 5: 55 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/5/55>), 2005.
- 24) Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al: Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 137(9): 1001-1005, 1993.
- 25) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamada H, et al: The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hiatal hernia in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 13(4): 331-336, 2002.
- 26) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamauchi M, et al: Multiple vertebral fractures are associated with refractory reflux esophagitis in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 23(1): 36-40, 2005.
- 27) Silverman SL, Minshall ME, Shen W, et al: The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 44(11): 2611-2619, 2001.



## The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study in Japanese women aged 19–25 years

Hiroaki Ohta · Tatsuhiko Kuroda · Yoshiko Onoe · Seiya Orito · Mami Ohara · Miyoko Kume · Akiko Harada · Naoko Tsugawa · Toshio Okano · Satoshi Sasaki

Received: 21 October 2008 / Accepted: 16 March 2009 / Published online: 14 May 2009  
© The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer 2009

**Abstract** Insufficient levels of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] lead to low bone mineral density (BMD) by increasing serum levels of intact parathyroid hormone (PTH), and are associated with a high mortality rate. Therefore, the 25(OH)D level is used as an indicator of frailty in older persons. To obtain higher serum 25(OH)D levels, management of lifestyle habits and nutrient intake is important beginning in a person's younger years. This study evaluated the degree of association between serum 25(OH)D concentrations and lifestyle factors in young Japanese women. A cohort study was conducted from December 2003, and the survey was finished by February 2004. The subjects were 274 Japanese women aged 19–25 years old. The parameters evaluated in these subjects included: (1) serum concentrations of 25(OH)D, intact PTH, calcium, and phosphorus; (2) BMD in the lumbar

spine and hip; and (3) lifestyle factors (nutrient intake, physical activity, and duration of sunlight exposure). The serum 25(OH)D level was negatively associated with the intact PTH level (Spearman;  $r = -0.17$ ,  $P = 0.006$ ). The BMD was significantly higher in the high 25(OH)D and low intact PTH group than the other group ( $P < 0.05$ ). The serum 25(OH)D level was significantly correlated with daily intake of dietary vitamin D ( $r = 0.20$ ,  $P = 0.001$ ), the mean number of steps taken per day ( $r = 0.16$ ,  $P = 0.010$ ) and the mean time spent in sedentary activity ( $r = -0.14$ ,  $P = 0.018$ ) among the lifestyle factors evaluated. Multiple regression analysis showed the degree of association between lifestyle factors and serum 25(OH)D to be small ( $R^2 = 0.084$ ). Daily intake of dietary vitamin D and daily walking may be useful for increasing the serum 25(OH)D level in young Japanese women.

H. Ohta (✉) · T. Kuroda · Y. Onoe · S. Orito · M. Ohara  
Departments of Obstetrics and Gynecology,  
Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho,  
Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan  
e-mail: ohtah@obgy.twmu.ac.jp

M. Kume  
Department of Nursing, Tokyo Women's Medical University,  
Tokyo, Japan

A. Harada  
Department of Biostatistics, The University of Tokyo,  
Tokyo, Japan

N. Tsugawa · T. Okano  
Department of Hygienic Sciences,  
Kobe Pharmaceutical University, Kobe, Hyogo, Japan

S. Sasaki  
Department of Social Preventive Epidemiology,  
The University of Tokyo, Tokyo, Japan

**Keywords** 25-Hydroxyvitamin D · Nutrient intake · Physical activity · Japanese women

### Introduction

Vitamin D in the body is primarily produced in basal epidermis by ultraviolet radiation, and it is also supplied from intake of foods [1, 2]. Vitamin D is then transported to the liver where it is metabolized to 25(OH)D. 25(OH)D is converted in the kidneys to active 1,25 dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], and exerts its effects as a bone metabolic hormone with intact parathyroid hormone (PTH) [3].

It is well established that serum 25(OH)D concentration is the best clinical indicator of vitamin D status. A lower level of serum 25(OH)D leads to bone fractures [4, 5] and serum 25(OH)D concentration is reported to fall [6] in the elderly, with the vitamin D deficiency being common in the

elderly in the range of 30–90% in the Western population [4, 7]. The serum 25(OH)D concentration is related to lifestyle factors such as vitamin D intake and sunlight exposure [8, 9], and the circulating 25(OH)D level serves as an indicator of vitamin D sufficiency [10].

In a previous study in a Japanese population, 4.6% of the subjects had low serum 25(OH)D levels in the peri-/post-menopausal period [11], but women in their twenties had significantly lower serum 25(OH)D concentrations than those in their thirties and older [12], and 40.3% of the subjects had vitamin D insufficiency as college students [13]. Additionally, low serum concentrations of 25(OH)D and high serum concentrations of intact PTH were found to predispose young individuals to low bone mineral density (BMD) [13].

It is reported that the primary dietary sources of vitamin D in food are fish and eggs in Japanese [14], but there is no report on the relationship between 25(OH)D and nutrient intake or other lifestyle factors in Japanese women.

The aim of this study was to clarify the relationship between 25(OH)D concentrations and lifestyle factors, such as nutrient intake, physical activity and duration of exposure to sunshine, in young Japanese women.

## Subjects and methods

### Study participants

The present Kawada-cho Peak Bone Mass Study is a cohort study in young Japanese women in Tokyo, Japan [15]. The participants consisted of healthy female volunteers who were students at the School of Nursing (college-degree four-year course) and the Nursing Vocational School (non-college-degree three-year course) of Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan. We obtained written consent from 348 candidate study subjects who agreed to participate voluntarily. Participants were excluded if they had systemic or metabolic disorders or medications with known effects on bone metabolism and had abnormalities in hormonal regulation or nutritional habits, including menstrual disturbance and eating disorders. Of these, 274 women finally participated in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Tokyo Women's Medical University School of Medicine.

### Study design

The baseline survey was carried out from December 2003 to February 2004. Each participant completed a questionnaire about background information including age, weight, birth weight, age at menarche, and current menstrual status, along with the questionnaires described below.

### Laboratory assessments

All blood samples were taken when the participants gathered to receive the questionnaires, and to undergo blood chemistry tests for serum calcium, phosphorus, and albumin. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations were determined by the Nichols Advantage Chemiluminescence protein-binding assay (CLPBA) method [16]. Intact PTH was measured as a marker for vitamin D insufficiency by using a two-site immunoradiometric assay (Nichols Institute Diagnostics).

### Bone mineral density measurements

BMD at the lumbar spine (L2–L4) was measured by dual-X ray absorptiometry (DXA) using the QDR-4500 absorptiometer (Hologic Inc, Bedford, MA). The manufacturer's lumbar spine phantom was scanned daily for quality control and to correct for instrument drift. As previously reported, coefficient of variation in our measurements was <0.7% for the day-to-day quality control scans. BMD was reported as grams per square centimeter.

### Lifestyle factors

#### *Assessment of food and nutrient intakes*

Dietary habits during the past month were assessed with a validated, self-administered Diet History Questionnaire (DHQ) [17, 18], which was completed by each participant at home and was checked by  $\geq 2$  dietitians. The DHQ is a 16-page structured questionnaire that consists of the following 7 sections: general dietary behavior, major cooking methods, frequency of consumption of 6 alcoholic beverages as well as their portion sizes, semi-quantitative frequency of intake of 121 selected foods and nonalcoholic beverage items, dietary supplements, frequency of consumption of 19 staple foods (rice, bread, noodles, and other wheat foods) and *miso* (fermented soybean paste) soup as well as their amounts, and open-ended food items consumed regularly ( $\geq 1$  time/week) not listed in the DHQ. The food and beverage items and portion sizes in the DHQ were derived primarily from data in the National Nutrition Survey of Japan and several recipe books on Japanese dishes [17]. Dietary intake of 147 food and beverage items, energy, fat, total carbohydrate, alcohol, and dietary fiber were calculated by using an ad hoc computer algorithm developed for the DHQ, which was based on the Standard Tables of Food Composition in Japan [18].

Information on dietary supplements and data from the open-ended questionnaire items were not used for calculation of dietary intake. Detailed descriptions of the methods used for calculating dietary intake and the validity

of the DHQ were published elsewhere [17, 19]. Spearman's correlation coefficients between the DHQ and the 3rd estimated dietary records were 0.48, 0.48, 0.55, and 0.48, respectively, for energy, protein, fat, and carbohydrate in 47 women [17]. In addition, Pearson's correlation coefficients between the DHQ and the 16th semi-weighted dietary records were 0.32, 0.30, 0.52, 0.46, 0.43, 0.30, and 0.40, respectively, for energy, protein, fat, carbohydrate, calcium, phosphorus, and vitamin D in 92 women, with the Spearman's correlation coefficients being 0.39, 0.65, and 0.32, respectively, for fish, meats, and eggs (unpublished observation, S. Sasaki, 2006). For analysis of intake levels, we used energy-adjusted values, i.e., percentage of energy accounted for by protein, fat, and carbohydrate, and amount per 1000 kcal of energy for other nutrients and foods.

#### Assessment of physical activity

**JALSPAQ** Information about the subjects' participation in exercises, household activities, walking and cycling for transportation, as well as their occupational type were assessed with a self-administered Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Physical Activity Questionnaire (JALSPAQ). JALSPAQ is a 2-page structured questionnaire that consists of the following five activities and four additional questions: sleep, work related activities, traveling to and from places (walking and cycling), housework (cooking, laundry, cleaning, caring for one's children and elderly), exercise and non-exercise leisure time activities.

Data on leisure time activities were collected from free-response items. Questions included: (1) exercise duration per session; (2) frequency of sessions per month; and (3) intensity of sessions. Activities were coded with the Compendium of Physical Activity [20, 21], which reflects the type and MET intensity of each activity.

Summary estimates of physical activity energy expenditure were calculated in terms of standard metabolic equivalents (METs) as MET-hours/day. MET values were obtained by multiplying the hours spent on each of the categories evaluated and the products summed to give kilocalories per kilogram per day. Total energy expenditure was estimated as the sum of energy expended in the 5 activity categories. The validity of the JALSPAQ was assessed using a sample of 271 volunteers. The correlation between the 24-h physical activity reported and that reported on the JALSPAQ was 0.36 in men and 0.38 in women. The correlation between the values registered by the uni-axial accelerometer and those reported on the JALSPAQ was 0.38 in men and 0.38 in women.

**Accelerometer** Lifecorder EX, a uniaxial accelerometer (Suzuken Co. Ltd, Nagoya, Japan), measures acceleration

in the vertical direction. The accelerometer was designed to detect movements of the body trunk by being attached to the waist, and to record the number of steps taken and the intensity of physical activity registered on a unique scale of 1–9 at 4-s intervals. Detailed descriptions of the algorithm used for calculating TEE and the validity of the Lifecorder have been published elsewhere [22].

#### Assessment of exposure to sunlight

The estimated duration of exposure to sunlight was calculated based on the following information obtained from the JALSPAQ: time spent on traveling to and from places (i.e., to work, for shopping) and outdoor leisure time activities considered to involve exposure to sunlight.

#### Statistical analysis

Continuous variables were expressed as a mean and SD to describe the status of the participants. To evaluate the relationship between serum 25(OH)D, intact PTH concentrations and the lumbar spine (L2–L4) BMD, Wilcoxon's rank sum test was used. The participants were then divided into four groups by median values for serum 25(OH)D and intact PTH concentrations. All continuous variables of interest (background information, physical activity, and nutrient intake) were analyzed for correlation with serum 25(OH)D concentrations, using Spearman's rank correlation coefficient and stepwise multiple regression analysis. All statistical analyses were performed by using the JMP (Japanese version 5.1.2, SAS Institute, Cary, NC).

#### Results

The participant characteristics are presented in Table 1. The serum calcium concentration was significantly positively correlated with the serum 25(OH)D concentration (Spearman;  $r = 0.23$ ,  $P < 0.001$ ), and was also inversely correlated with the serum intact PTH concentration (Spearman;  $r = -0.21$ ,  $P = 0.001$ ). The serum 25(OH)D and intact PTH concentrations were significantly inversely correlated (Spearman;  $r = -0.17$ ,  $P = 0.006$ , Fig. 1). Other background characteristics (age, birth weight, age at menarche, and BMI) were not correlated with 25(OH)D or intact PTH. Seventy-six participants were found to comprise the group showing the high 25(OH)D ( $\geq$ median of 18.0 ng/mL) and low intact PTH ( $<$ median of 40.3 pg/mL) concentrations, and were considered to combine the most appropriate conditions. The lumbar spine BMD was significantly higher in the high 25(OH)D and low intact PTH group ( $n = 76$ , mean  $\pm$  SD =  $1.02 \pm 0.10$  g/cm<sup>2</sup>) than the other group ( $n = 198$ ,  $0.99 \pm 0.11$  g/cm<sup>2</sup>; Wilcoxon,

**Table 1** Basic characteristics of the participants<sup>a</sup>

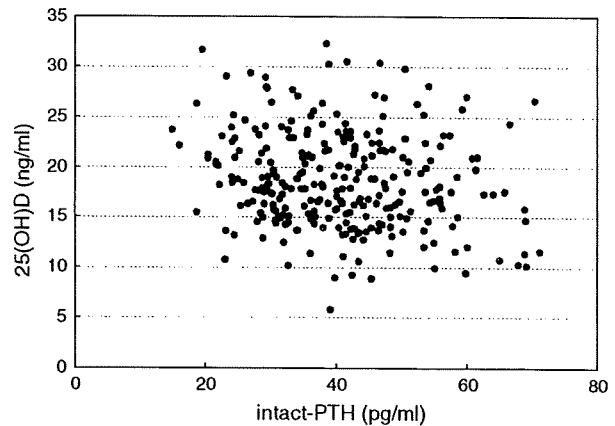
Item	Value	Range
Age (y)	20.6 ± 1.4	19–25
Birth weight (g)	3143.2 ± 446.5	1800–4800
Age at menarche (y)	12.0 ± 1.3	9–17
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.2 ± 2.7	15.2–31.2
BMD (g/cm <sup>2</sup> )		
Lumbar spine (L2–L4)	1.00 ± 0.11	0.74–1.30
Total proximal femur	0.90 ± 0.10	0.63–1.24
Intact parathyroid hormone (pg/mL)	40.5 ± 11.6	15.0–71.1
25(OH)D (ng/mL)	18.7 ± 4.8	5.8–32.3

<sup>a</sup> All values are mean ± SD; range in parentheses. *n* = 274 except for birth weight (*n* = 261) and age at menarche (*n* = 272)

BMD bone mineral density, 25(OH)D 25-hydroxyvitamin D

*P* = 0.038). The same results observed in the hip BMD (0.92 ± 0.10 vs. 0.89 ± 0.10 g/cm<sup>2</sup>; *P* = 0.049). Age, BMI, serum phosphorus, serum bone metabolic markers, birth information and age at menarche were not significantly different between the two groups (*P* > 0.05).

Analysis of the values for lifestyle factors is shown in Table 2. To exclude the influence of intake volume, nutritional intake values were stratified by total consumption



**Fig. 1** The relationship between the serum intact PTH and 25(OH)D concentrations. The serum intact PTH and 25(OH)D concentrations were significantly inversely correlated (Spearman; *r* = −0.17, *P* = 0.006)

calories. The mean daily energy expenditure as calculated from the JALSPAQ questionnaire was 1786.8 ± 300.7 kcal, and was found to be consistent with the accelerometer values.

Of the nutrients examined, vitamin D (including supplements) and fish showed a significant correlation with the

**Table 2** Daily nutrient intake and physical activity

Item	Value	Range
Energy, and selected nutrient and food intakes assessed by the DHQ		
Energy (kcal/day)	1863.4 ± 629.3	685.9–6134.3
Proteins (% of energy)	13.4 ± 2.4	4.3–21.7
Fat (% of energy)	28.9 ± 6.0	12.8–46.5
Carbohydrates (% of energy)	54.5 ± 6.9	15.0–80.2
Calcium (mg/1000 kcal)	424.1 ± 207.9	76.9–1508.1
Vitamin D (µg/1000 kcal)	9.9 ± 6.7	0.4–46.4
Fish (g/1000 kcal)	46.0 ± 36.7	0–279.3
Egg (g/1000 kcal)	20.0 ± 15.6	0–111.2
Physical activity		
As assessed by the JALSPAQ		
Total energy expenditure (METs-h/day)	33.3 ± 2.6	29.1–48.3
Sleep (h)	6.4 ± 1.2	4.0–12.0
School curriculum (h)	5.1 ± 1.3	0–10.7
Traveling to and from places (h)	1.2 ± 0.8	0.2–4.5
Housework (h)	0.8 ± 0.7	0–3.6
Exercise (h)	0.1 ± 0.2	0–1.5
Leisure (h)	0.4 ± 0.8	0–4.9
Sedentary activity (h)	10.0 ± 2.1	3.1–17.3
As assessed by the accelerometer <sup>a</sup>		
Total energy expenditure (kcal/day)	1820.4 ± 171.0	1364.0–2300.0
Energy expenditure for exercise (kcal/day)	222.3 ± 75.8	56.0–497.0
Steps (steps/day)	8839.5 ± 2638.8	2273–18022
Exposure to sunlight <sup>b</sup> (h/day)	1.2 ± 0.8	0.17–4.5

All values are mean ± SD; *n* = 274 except for accelerometer (*n* = 267), daily time allocation (*n* = 273)

DHQ the Diet History Questionnaire, JALSPAQ the Physical Activity Questionnaire by the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study

<sup>a</sup> Lifecorder EX, a uniaxial accelerometry sensor by Suzuken Co., Ltd

<sup>b</sup> Duration of exposure to sunlight was calculated from the questionnaire responses: amount of time spent on traveling to and from places (i.e., to work, for shopping), outdoor leisure time activities considered as involving exposure to sunlight