

- 42 Arfken CL, Lach HW, Birge SJ, Miller JP. The prevalence and correlates of fear of falling in elderly persons living in the community. *Am J Public Health* 1994; **84**: 565–570.
- 43 McAuley A, Mihalko SL, Rosengren K. Self-efficacy and balance correlates of fear of falling in the elderly. *J Aging Phys Act* 1997; **5**: 329–340.
- 44 Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit R. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Bio Sci Med Sci* 2002; **57**: B359–B365.
- 45 Morey MC, Pieper CF, Cornoni-Huntley J. Physical fitness and functional limitations in community-dwelling older adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998; **30**: 715–723.
- 46 Huang Y, Macera CA, Blair SN *et al.* Physical fitness, physical activity, and functional limitation in adults aged 40 and older. *Med Sci Sports Exerc* 1998; **30**: 1430–1435.
- 47 Brill PA, Macera CA, Davis DR, Blair SN, Gordon N. Muscular strength and physical function. *Med Sci Sports Exerc* 2000; **32**: 412–416.
- 48 Cummings SR, Nevitt MC, Kidd S. Forgetting falls. The limited accuracy of recall of falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988; **36**: 613–616.
- 49 Wadsworth CT, Krishnan R, Sear M, Harrold J, Nielsen DH. Intrarater reliability of manual muscle testing and hand-held dynamometric muscle testing. *Phys Ther* 1987; **67**: 1342–1347.
- 50 Wang CY, Olson SL, Protas EJ. Test-retest strength reliability: hand-held dynamometry in community-dwelling elderly fallers. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; **83**: 811–815.
- 51 Agre JC, Magness JL, Hull SZ *et al.* Strength testing with a portable dynamometer: reliability for upper and lower extremities. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; **68**: 454–458.
- 52 Keating J, Matyas T. The influence of subject and test design on dynamometric measurements of extremity muscles. *Phys Ther* 1996; **76**: 866–889.
- 53 McGarvey S, Morrey B, Askew L, An KN. Reliability of isometric strength testing: temporal factors and strength variation. *Clin Orthop* 1984; **185**: 301–306.

特集：高齢者のフットケア

各論

1. フットケアの理解に必要な
高齢者の身体機能
—転倒など含む—

鈴木 裕介

各論

1. フットケアの理解に必要な 高齢者の身体機能 —転倒など含む—

鈴木 裕介

KEY WORD

- 歩行機能
- 転倒
- 転倒リスク評価

SUMMARY

■フットケアは通常、糖尿病合併症や閉塞性動脈硬化症などによる下腿潰瘍のケアが主な目的とされるが、不適切なフットケアが高齢者の機能予後に最も重大な影響を及ぼす転倒の危険性を高めていることは、まだ十分認知されていない。高齢糖尿病患者の転倒リスクが高いのは足底の知覚、触覚の障害による歩行機能、バランスの障害が原因として推察されている。また、足背筋膜炎、外反母趾、胼胝、中足骨痛や不適切な靴の使用など、足の痛みの原因となる症候と転倒の関連性が近年の研究により明らかにされるようになった。今後、転倒リスク評価および予防において足病変に対するフットケア、靴や足関節機能への介入も含めた転倒予防効果に関する論拠の構築が期待される。

高齢者におけるフットケアの意義

日本においてフットケアが一般的な用語として普及してからまだ日が浅いが、他稿でも紹介されると思われるが、日本フットケア学会も設立され(<http://footcare.main.jp/>)、医療者のみでなく様々な職種の方々のフットケアに関する関心は、近年とみに高まっているといえる。海外においては、既に医療において podiatry として専門性をもった臨床領域として認識されており、podiatry の専門医のための教育プログラムおよび専門資格も存在する。一部の英語圏では chiropodist という旧来の呼称を用いられる国もあるが、近年は podiatry という用語が一般的になっている。Podiatry は足、踵、下腿に関する障害の研究、診断、治療に関する学問と定義

できる。その目的や意義は国によって異なる。全くの余談ではあるが、podiatry の専門家としての podiatrist は、かつて雑誌『Forbes』において世界で14番目に所得の高い専門職にランクされたこともあるらしい。かように海外において“足の臨床”の専門性が高く認識され、先行して発達したのは、何も医学の先進性にその要因を求める類いのものではなく、下肢の主に血管疾患の有病率の高さと、その医療経済学的な意義によるものではないかと考える。したがって近年、日本においてフットケアが重要視されるようになったのも、生活習慣の欧米化に伴う疾病分布の変化と無関係ではないと考えられる。少し前になるが、米国における高齢者用の医療保険(Medicare)の対象者の糖尿病性下腿潰瘍の医療費負担およびフットケアによる費用

■すずき ゆうすけ(名古屋大学医学部附属病院地域医療センター・在宅管理医療部講師・部長)

軽減効果に関する報告があった¹⁾。それによると、下腿潰瘍を有する Medicare 利用者の医療費は有しない利用者の約 3 倍 (\$ 15,309 vs \$ 5,226)であり、下腿潰瘍を有する高齢者の医療費の約 1/4 が下腿潰瘍のケアに費やされ、その大部分(73.7%)は入院治療に伴うコストであることがわかっている。また、20 週間の治療により治癒率を約 10%改善すると、患者 1 人当たり \$ 189 の費用削減効果に相当することもわかった。実際の臨床の枠組みにおいて、podiatry の関与する領域は老年医学に限らず、血管外科、スポーツ医学からプライマリーケアまで多岐にわたるが、本稿においては主に老年医学領域におけるフットケアが関与する病態を転倒という視点から論ずることとする。

高齢者の足の問題と歩行機能の関連

60~80 歳までの健常高齢者 213 名の調査によると、全体の 14%に何らかの足の痛みの訴えがみられ(男女比: 1 対 4)、その原因は足背筋膜炎、外反母趾、胼胝、中足骨痛、不適切な靴の使用など多岐にわたっていた。また当然のことではあるが、足の痛みの訴えは高齢者の歩行速度に影響することも確認されている。転倒歴との関連に関する足の問題については多変量解析の結果、足の痛み、特に足背の筋膜炎によるものと転倒に有意な関連が観察された。また男性においては、足の触覚の障害にも転倒との関連が指摘された²⁾。これらは、従来より指摘されていた転倒のリスクとしての変形性関節症など下肢の問題に加えて、立位における唯一の接地面である足の問題が転倒のリスクを高めている可能性を示唆するものである。前述のごとく、足に関する訴えは通常女性に多くみられるが、長年の靴の使用状況と無関係ではない³⁾。

高齢者の足の病態と転倒、骨折の関連

不適切なフットケアが転倒のリスクを高めていることと逆に、転倒が足の問題の要因となる可能性も考えられる。糖尿病性の神経障害によ

り足底の痛覚、触覚が鈍麻することはよく知られている事実である。また、下腿、足の潰瘍形成が歩行機能に与える影響は看過できない問題である。55 歳以上の糖尿病患者 60 名を対象にした調査によると、過去 1 年間に転倒した群と非転倒群を比較した場合、転倒群と非転倒群の末梢神経障害の有病率はそれぞれ 86% vs 56%であった。ロジスティック回帰分析では、歩行速度、足関節の背屈力、末梢神経障害スコアが転倒の 75%を予測するという結果を得ている⁴⁾。さらに小規模ではあるが、2 型糖尿病患者 14 名と同数の年齢、性別、BMI を調整した対照群との歩行パターンを比較したところ、糖尿病群においては末梢神経障害がないにもかかわらず踵の上がりが高く、つまづきやすい歩行パターンを示すことが報告されている⁵⁾。健常高齢者を対象にした研究では、つま先の屈伸力が弱いこと、足の変形(外反母趾なし)が歩行不安定性、転倒のリスクを有意に高めていることが示されている^{6,7)}。足の病変を客観的に評価し、その程度と可動性障害、転倒の関連を検討した報告がある。それによると、Foot problem score(足の痛み、外反母趾の程度、そのほか足の変形、骨の突出、胼胝などの過角化)とバランス機能、転倒の有無を検討したところ、多変量解析により Foot problem score とバランス、階段昇降などの歩行機能に有意な関連性があり、過去の複数回の転倒を有意に予測することがわかった⁸⁾。176 名の高齢者(平均年齢 80.1 歳)を対象にした足の機能と歩行バランスとの関連性を検討した報告によると、足関節の柔軟性、足底の痛覚、足底の屈曲筋力が、歩行バランス機能の独立した予測因子であるという結果を得ている⁹⁾。また、同じ対象群を 1 年間追跡したところ、転倒群においては有意に上記の歩行バランス機能の規定要因以外に、外反母趾による足の変形と足痛が有意に関連していることが確認された。さらに判別分析により、ほかの転倒に関連する生理的な機能や年齢を除外した後でも、足底の屈曲力と足痛は独立した転倒の予測因子であった¹⁰⁾。同様の研究デザインで 312 名の高齢者を 1 年間追跡したところ、転倒群においては有意

表1 転倒ハイリスク者の発見のための問診票

- 1) 過去1年間転んだことがありますか(はい, いいえ)
はいの場合転倒の回数(回/年)
- 2) つまづくことがありますか(はい, いいえ)*
- 3) 手摺につかまらず, 階段の昇り降りをできますか(はい, いいえ)
- 4) 歩く速度が遅くなってきましたか(はい, いいえ)
- 5) 横断歩道を青のうちに渡りきれますか(はい, いいえ)*
- 6) 1kmくらい続けて歩けますか(はい, いいえ)
- 7) 片足で5秒くらい立っていられますか(はい, いいえ)
- 8) 杖を使っていますか(はい, いいえ)*
- 9) タオルを固くしばれますか(はい, いいえ)*
- 10) めまい, ふらつきがありますか(はい, いいえ)*
- 11) 背中が丸くなってきましたか(はい, いいえ)
- 12) 膝が痛みますか(はい, いいえ)*
- 13) 目が見にくいですか(はい, いいえ)
- 14) 耳が聞こえにくいですか(はい, いいえ)
- 15) 物忘れが気になりますか(はい, いいえ)
- 16) 転ばないかと不安になりますか(はい, いいえ)
- 17) 毎日薬を5種類以上飲んでいきますか(はい, いいえ)
- 18) 家の中で歩くとき暗く感じますか(はい, いいえ)
- 19) 廊下, 居間, 玄関によけて通る物が置いてありますか(はい, いいえ)*
- 20) 家の中に段差がありますか(はい, いいえ)
- 21) 階段を使わなくてはなりませんか(はい, いいえ)
- 22) 生活上家の近くの急な坂道を歩きますか(はい, いいえ)

文献18より一部改変引用

*: 独立した転倒の危険因子として抽出された項目

に足痛の訴えがあり, 足底にかかる最大圧および圧時間積分値が有意に高いことが報告されている¹¹⁾. 因果関係に関する考察には慎重を要するが, 足底への過度な圧が足痛を引き起こし, 結果として歩行の不安定性につながっている可能性が示唆される. ちなみに足の痛みを客観的に評価する指標としては, 歩行や生活動作における痛みを考慮した Manchester Foot Pain and Disability Index がある¹²⁾.

靴と足の病変, 転倒の関連

足の病変(変形, 潰瘍形成)などは, 糖尿病などの身体疾患によってのみ引き起こされるものではなく, 不適切な靴の選択も原因となることが過去の報告により確認されている. 不適切な長さの靴を履いている高齢者においては足痛, 足の潰瘍の発生が有意に高いことが観察されている¹³⁾. サイズ以外にも, 靴の形状が高齢者のバランス機能に与える影響に関する報告もある.

それによれば, 靴底が柔らかい材質の靴や踵の底面が高い靴は高齢者には推奨されない¹⁴⁾. また, 高齢者の歩行特性として急に立ち止まるのに時間がかかる傾向にあり, 靴底が柔らかいものは不適切だが, 踵周りの高い靴は止まる動作には適しているとの報告がある¹⁵⁾. 不適切な靴の着用の危険性は在宅高齢者のみに限ったものではなく, 亜急性期病棟における転倒の危険性を高めることも指摘されている¹⁶⁾.

フットケアを考慮した転倒リスク評価, 転倒予防について

高齢者の機能予後における転倒の重要性は疑いの余地のないところであり, 転倒リスク評価および介入に関する指針も多く存在する¹⁷⁾. 高齢者の転倒の要因は内因, 外因ともに複合的なものであることから, 必然的に予防においても複合的なアプローチが必要であることはいうまでもない. 予防に有効とされる介入方法に関しては, これまでに様々な試みがなされ, その有

効性が報告されてきた。予防的介入の効果を高めるという視点から、転倒リスクの適切な評価は最も重要なプロセスであるといえる。日本においても、転倒リスクの評価を目的とした過去の転倒歴と21の下位項目からなる転倒問診票(表1)が考案され、地域在住高齢者において転倒予測における有用性が確認されている¹⁸⁾。海外においても、多因子的なアプローチで転倒予測因子を同定する試みがなされてはいるが、高齢者の個々の転倒要因を評価する上でフットケアによる介入を意識した転倒予防プログラムは、いまだ一般的であるとはいえないのが現状である^{19,20)}。今後、転倒リスク評価および予防において足病変に対するフットケア、靴や足関節機能への介入も含めた転倒予防効果に関する論拠²¹⁾の蓄積に期待したい。

文 献

- 1) Harrington C et al : A cost analysis of diabetic lower extremity ulcers. *Diabetes Care* **23** : 1333-1338, 2000.
- 2) Chaiwanichsiri D et al : Foot disorders and falls in older persons. *Gerontology* **55** : 296-302, 2009.
- 3) Dawson J et al : The prevalence of foot problems in older women : a cause for concern. *J Public Health Med* **24**(2) : 77-84, 2002.
- 4) MacGilchrist C et al : Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus. *Diabet Med* **27** : 162-168, 2010.
- 5) Liu MW et al : Patients with type II diabetes mellitus display reduced toe-obstacle clearance with altered gait patterns during obstacle-crossing. *Gait Posture* **31** : 93-99, 2010.
- 6) Menz HB et al : Gait instability in older people with hallux valgus. *Foot Ankle Int* **26**(6) : 483-489, 2005.
- 7) MicCkle KJ et al : ISB Clinical Biomechanics Award 2009 : toe weakness and deformity increase the risk of falls in older people. *Clin Biomech* **24** : 787-791, 2009.
- 8) Menz HB et al : The contribution of foot problem to mobility impairment and falls in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc* **49** : 1651-1656, 2001.
- 9) Menz HB et al : Foot and ankle characteristics associated with impaired balance and functional ability in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **60**(12) : 1546-1552, 2005.
- 10) Menz HB et al : Foot and ankle risk factor for falls in older people : a prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61**(8) : 866-870, 2006.
- 11) Mickle KJ et al : Foot pain, planter pressures, and falls in older people : a prospective study. *J Am Geriatr Soc* **58** : 1936-1940, 2010.
- 12) Garrow AP et al : Development and validation of a questionnaire to assess disabling foot pain. *Pain* **85** : 107-113, 2000.
- 13) Burns SL et al : Older people and ill fitting shoes. *Postgrad Med J* **78** : 344-346, 2002.
- 14) Menant JC et al : Effects of shoe characteristics on dynamic stability when walking on even and uneven surfaces in young and older people. *Arch Phys Med Rehabil* **89** : 1970-1976, 2008.
- 15) Menant JC et al : Rapid gait termination : effects of age, walking surfaces and footwear characteristics. *Gait Posture* **30** : 65-70, 2009.
- 16) Jessup RL : Foot pathology and inappropriate footwear as risk factors for falls in a subacute aged-care hospital. *J Am Podiatr Med Assoc* **97**(3) : 213-217, 2007.
- 17) American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* **49** : 664-672, 2001.
- 18) 鳥羽研二ほか : 転倒リスク予測のための「転倒スコア」の開発と妥当性の検証. *日老医誌* **42** : 346-352, 2005.
- 19) Delbaere K et al : A multifactorial approach to understanding falls risk in older people. *J Am Geriatr Soc* **58** : 1679-1685, 2010.
- 20) Menz HB et al : Podiatric involvement in multidisciplinary falls-prevention clinics in Australia. *J Am Podiatr Med Assoc* **97**(5) : 377-384, 2007.
- 21) Spink MJ et al : Efficacy of a multifaceted podiatry intervention to improve balance and prevent falls in older people : study protocol for a randomized trial. *BMC Geriatr* **8** : 30, 2008.

(執筆連絡先) 鈴木裕介 〒466-8550 愛知県名古屋市長和区鶴舞町65 名古屋大学医学部附属病院地域医療センター・在宅管理医療部

牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームに
関する横断的研究

上 西 一 弘, 田 中 司 朗, 石 田 裕 美
細 井 孝 之, 大 橋 靖 雄, 門 脇 孝
折 茂 肇

日本栄養・食糧学会誌
第 63 卷 第 4 号 (2010)
別 刷

牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームに関する横断的研究

上西一弘^{*1}, 田中司朗², 石田裕美³
 細井孝之⁴, 大橋靖雄⁵, 門脇孝⁶
 折茂肇⁷

(2009年10月11日受付: 2010年5月28日受理)

要旨: 日本人成人の牛乳・乳製品摂取状況とメタボリックシンドロームの関係について検討を行うため横断的な調査を行った。対象者は乳業メーカー4企業グループに勤務する従業員とその家族(20-69歳)とした。自記式のアンケートを郵送し記入を依頼した。解析対象者数は非喫煙男性3,252人, 非喫煙女性3,296人, 喫煙男性2,111名である。メタボリックシンドロームの判定では, 非喫煙男性で積極的支援と判定された者が18%であった。非喫煙女性では腹囲の基準を80cmとした場合には, 積極的支援と判定された者が10%であった。牛乳・乳製品摂取量により対象者を四分位にわけ, 最も摂取量が少ないグループを基準としたときの, 他のグループのオッズ比をみると, 非喫煙女性では牛乳・乳製品摂取量が増えるにしたがい, 有意に低下していた。非喫煙男性でも同様の傾向がみられた。本研究の結果, 非喫煙者ではメタボリックシンドロームの予防に牛乳・乳製品の摂取が有効である可能性が示された。

キーワード: 牛乳・乳製品, メタボリックシンドローム, 日本人, 横断研究

メタボリックシンドロームは内臓脂肪の蓄積に, 糖代謝異常, 脂質代謝異常, 高血圧などの状態がプラスされることにより, 動脈硬化性疾患の発症リスクが高まる状態である¹⁾。メタボリックシンドロームは特に先進諸国では摂取エネルギー量の増加, 脂肪エネルギー比率の増加, 身体活動レベルの低下による消費エネルギー量の低下などにより大きな問題となっている。わが国でも2008年4月から特定健康診査, 特定保健指導制度が始まり, 現在, その予防と改善に向けてさまざまな試みがスタートしているところである²⁾。

牛乳・乳製品はカルシウムの供給源として非常に優れた食品であり, 日本人の食生活には欠かすことのできない食品のひとつである。牛乳・乳製品摂取はメタボリックシンドロームに対してどのような影響を与えているのであろうか。近年, 海外から牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームについて検討した研究が報告されてきている。2005年に, Liu *et al.* は Women's Health

Studyに参加した45歳以上のアメリカ女性10,066名を対象に乳製品, カルシウム, ビタミンD摂取量とメタボリックシンドロームの関係を発表している³⁾。乳製品摂取状況を1日あたりのサービングサイズで示し, メタボリックシンドロームの関係について検討した結果を見ると, 乳製品の摂取量が増えるにしたがって, メタボリックシンドローム発症リスクのオッズ比は減少している。Azadbakht *et al.* は, テヘラン在住の成人827名(男性357名, 女性470名, 年齢18-74歳)を対象とした, 乳製品摂取状況とメタボリックシンドロームの関係について報告している⁴⁾。それによると, メタボリックシンドロームに該当する者の割合は, 乳製品の摂取量が多くなるにしたがって, 有意に減少している。

これらの報告以降も同様の多くの研究結果が報告されてきている⁵⁻⁸⁾。しかし, これら海外の報告は, 日本人とは食生活, 特に牛乳・乳製品摂取量が異なることもあり, そのまま日本人に当てはめることには問題も多い。

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: uenishi@eiyo.ac.jp)

¹ 女子栄養大学栄養生理学研究室 (350-0288 埼玉県坂戸市千代田3-9-21)

² 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部 (606-8507 京都市左京区聖護院川原町54)

³ 女子栄養大学給食・栄養管理研究室 (350-0288 埼玉県坂戸市千代田3-9-21)

⁴ 国立長寿医療研究センター臨床研究・治験推進部 (474-8511 愛知県大府市森岡町源吾35)

⁵ 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学 (113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)

⁶ 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 (113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)

⁷ 健康科学大学 (401-0380 山梨県南都留郡富士河口湖町小立7187)

そこで本研究では、日本人成人の牛乳・乳製品摂取状況とメタボリックシンドロームの関係について検討を行うため横断的な調査を行った。

調査方法

1. 研究デザイン

本研究は、日本の乳業メーカー4グループ（以下乳業4社）を対象とした職業コホートベースの横断調査である。調査は、2008年10月から2009年3月に、適格基準を満たす乳業4社全従業員への自記式アンケートの郵送により行われた。適格基準は20歳以上70歳未満であることである。女性対象者の不足を補うため、従業員本人以外に家族への調査を追加した。すなわち、従業員に本人と家族1名分、計2名分のアンケート用紙を配布し、同封の返送用封筒を用いてデータセンターへの返送を依頼した。個人情報への配慮および選択バイアスを減らすために、アンケートは個人名はもちろん、企業名を含めてすべて無記名で調査を行った。バイアス排除の工夫として、アンケートテーマについて「食生活、生活習慣と健康に関するアンケート調査」とし、牛乳・乳製品やメタボリックシンドロームに偏向した内容にならないように配慮した。今回のアンケートは64項目からなり、その内訳は、食生活に関する質問が45項目、うち牛乳・乳製品に関する質問は8項目、その他の食習慣に関する質問が37項目、ふだんの運動と日常生活に関する質問が18項目、健診結果の自己申告1項目である。アンケートの返送をもって、研究への同意が得られたものとした。

本研究はヘルシンキ宣言の精神に則るとともに、「疫学研究に関する倫理指針」に従い、香川栄養学圏倫理委員会の承認を得て実施した。本研究は、乳業4社の協力の下で、研究者の責任により行われた。調査、データマネジメントおよび統計解析は、乳業4社とは独立したデータセンターおよび統計家が行った。

2. アンケート

本研究で用いたアンケートは、2008年度の健康診断の結果、半定量食物摂取頻度調査 (FFQPOP)⁹⁾、喫煙、運動、睡眠などの生活習慣など、64項目からなる。健康診断の結果に関しては、メタボリックシンドローム関連項目（身長、体重、腹囲、血圧、空腹時血糖、HbA1c、中性脂肪、HDLコレステロール）について、転記するように依頼した。40歳未満で健康診断時に腹囲の測定が実施されていない場合には、メジャーを用いての測定を依頼した。その際、測定方法を記載した依頼状とメジャーはアンケートに同封しておいた。腹囲以外のメタボリックシンドローム関連項目の検査が実施されていない場合には、その欄は空欄にするように依頼した。BMI (body mass index) は身長と体重から算出した。

記入されたメタボリックシンドローム関連項目の数値に関しては、一人の医師が医学的見地に基づいてレビューを行い、明らかに誤りと思われる数値は欠測値と

した。

3. 牛乳・乳製品摂取量の把握

カルシウム摂取量は、アンケートに食物摂取頻度調査 (FFQPOP)⁹⁾を取り入れることによって推定した。牛乳・乳製品からのカルシウム摂取量 (mg) を牛乳・乳製品の摂取量として解析に用いた。本解析では、牛乳・乳製品から供給されるカルシウム量を量的な指標として用いているが、指標の選択に依存しない一般的な解析結果を得るために、対象者を牛乳・乳製品摂取量で四分位に分類して比較を行った。牛乳・乳製品の摂取量については、牛乳、ヨーグルト、チーズなど種類別に検討することもあるが、わが国ではチーズやヨーグルトの摂取は少ないため、その効果を検討することは難しい。サービングサイズで検討することも行われているが、1サービングのサイズの統一ができておらず評価が難しい。食物摂取頻度調査からはエネルギー摂取量も推定した。

4. 運動量の把握

運動量に関しては、運動の種類ごとに、週あたりの頻度と1回あたりの運動時間を質問した。解析には、週あたりの「METs×時間」を用いた。METs値は、「身体活動のメツ (METs) 表」¹⁰⁾の値を用いた。

5. メタボリックシンドロームの判定基準

本研究の主たるエンドポイントはメタボリックシンドロームの有病である。メタボリックシンドロームの基準は、厚生労働省の特定健康診査の階層化基準により積極的支援に該当することとした²⁾。ただし、女性の腹囲について、海外では2005年のNCEP (National Cholesterol Education Program: 米国コレステロール教育プログラム)¹¹⁾、2005年のIDF (国際糖尿病連合)¹²⁾ではともに80cmが採用されていることを考慮し、80cm以上を用いた解析を追加した。また、喫煙に関しては、それ自体がメタボリックシンドロームの発症に大きく寄与する可能性があり、交絡因子となる可能性があることから、今回は喫煙者と非喫煙者を分けて解析を行った。女性の場合には、喫煙者が少ないため、喫煙者の解析は男性のみで行った。なお、本調査では、過去の喫煙歴について調査は行っていない。その他、分類の基準は以下のとおりである。まずは、腹囲、男性85cm以上、女性90cm (80cm) 以上、またはBMI、男女とも25 kg/m²以上を必須項目とした。次いで、①糖代謝異常：空腹時血糖値：100 mg/dL以上、またはHbA1c：5.2%以上。②高血圧：収縮期血圧：130 mmHg以上、あるいは拡張期血圧：85 mmHg以上。③脂質異常：中性脂肪：150 mg/dL以上、あるいはHDLコレステロール：40 mg/dL未満。また、糖代謝異常、高血圧、脂質異常の既往歴あるいはそれらに関する薬剤を服用している場合には、それぞれの項目のリスクがあるとした。65-69歳の対象者については、今回はそれ以下の年代と同様の基準でメタボリックシンドローム該当者を分類した。動脈硬化性の疾患（心筋梗塞、狭心症、脳卒中、閉塞性動

脈硬化症など)の病歴のある者はメタボリックシンドローム該当者に分類した。今回は積極的支援に分類された者をメタボリックシンドロームの該当者として解析した。

6. 統計解析

本研究の主たる仮説は、牛乳・乳製品摂取量とメタボリックシンドローム有病率との関連性である。この仮説について、牛乳・乳製品摂取量を四分位に分類し、Mantel-Haenszelの両側傾向性検定とロジスティック回帰を用いて解析を行った。交絡の調整のため、すべての解析は男女別に行った。また、ロジスティック回帰においては、年齢、エネルギー摂取量、アルコール摂取量、運動量で調整を行い、牛乳・乳製品摂取量の第一四分位を基準カテゴリーとしたオッズ比、95%信頼区間および個々のオッズ比に関するWald検定の結果を示した。調査対象者数は、第一四分位と第四四分位の間のオッズ比が0.5という仮定の下で、有意水準5%の傾向性検定で99%の検出力を保證できることを根拠に、20代から60代まで男女別に各層1,000人を設定した。検出力を高く(対象者数を多く)設定したのは、層別解析を行った場合の検出力低下の可能性を考慮してのものである。

副次的解析として、牛乳・乳製品摂取量と個々の項目(腹囲、血圧、BMI、空腹時血糖、HbA1c、中性脂肪、HDLコレステロール)との関連性について、一元配置分散分析とMantel-Haenszelの両側傾向性検定により検討した。一元配置分散分析では、最小二乗平均とその標準誤差、F検定の結果を示した。傾向性検定では、特定健康診査の階層化基準をカットオフ値として用いた。

すべての仮説検定は、有意水準5%であり多重性の調整を行っていない。統計解析にはSAS 9.1 (SAS Institute Japan)を使用した。

調査結果

1. アンケート回収率

今回対象とした乳業4社の調査時の健診受診済み従業員数は21,355名であった。従業員のみの回収数は7,650名分であり、これは35.8%の回収率となる。回収状況と対象者の内訳を図1に示した。

2. 解析対象者の身体状況

解析対象者の性別、年代別の身体状況を表1に示す。対象者の平均年齢は非喫煙男性44.4±12.6歳、女性は43.9±12.1歳、喫煙男性は43.9±11.7歳であり、同水準であった。また、牛乳・乳製品摂取量と他の変数の相関については、エネルギー摂取量、運動量とは有意な相関がみられたが(Spearman相関係数は0.16と0.13、 $p < 0.01$)、年齢、アルコール摂取量との関連性はみられなかった(Spearman相関係数はともに0.02、 p 値はそれぞれ $p = 0.09$ と $p = 0.08$)。

喫煙男性と非喫煙男性の間では、中性脂肪、エネルギー摂取量、アルコール摂取量いずれにおいても非喫煙男性が低く、HDLコレステロール、カルシウム摂取量においては高く、生活習慣病予防の観点からは非喫煙者が良好な傾向がみられた。

3. 対象者の牛乳・乳製品摂取状況

対象者の1日あたりの牛乳・乳製品摂取量をカルシウム換算した値を表2に示す。ほとんど飲まないと回答し

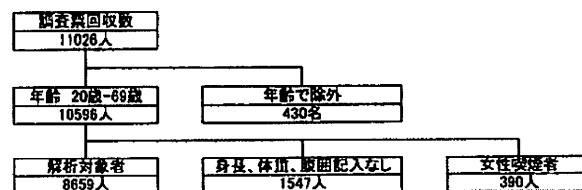


図1 回収状況と対象者の内訳

表1 解析対象者の身体状況

	非喫煙男性(N=3252)	非喫煙女性(N=3296)	喫煙男性(N=2111)	p 値*
年齢 (歳)	44.4±12.6	43.9±12.1	43.9±11.7	0.08
身長 (cm)	170.1±6.1	157.1±5.4	170.4±5.9	0.20
体重 (kg)	68.2±10.1	52.8±8.2	68.1±10.8	0.59
BMI (kg/m ²)	23.6±3.2	21.4±3.2	23.4±3.3	0.16
腹囲 (cm)	83.9±8.9	75.1±9.8	84.0±8.8	0.79
収縮期血圧 (mmHg)	123.9±14.0	115.6±15.6	123.0±14.0	0.03
拡張期血圧 (mmHg)	76.9±10.9	70.6±10.9	75.9±10.7	<0.01
空腹時血糖 (mg/dL)	98.0±16.4	91.3±11.5	97.2±17.4	0.29
HbA1C (%)	5.4±1.2	5.4±1.4	5.4±1.1	0.66
中性脂肪 (mg/dL)	98.0 [68.0-140.0]	69.0 [50.0-96.0]	113.0 [82.0-166.0]	<0.01
HDLコレステロール (mg/dL)	60.4±14.7	71.2±16.3	55.8±14.1	<0.01
カルシウム摂取量 (mg/day)	482.4±251.2	488.7±210.3	407.4±209.0	<0.01
エネルギー摂取量 (kcal/day)	2306.7±609.5	1948.9±426.1	2349.5±649.5	0.02
アルコール摂取量 (kcal/day)	342.9±448.9	125.8±256.5	393.0±477.7	<0.01
運動量 (METs・時/週)	0.0 [0.0-14.0]	0.0 [0.0-6.5]	0.0 [0.0-6.0]	0.73

平均値±標準偏差、中性脂肪と運動量は中央値[25-75パーセントイル]。*分散分析による非喫煙男性と喫煙男性の比較、中性脂肪と運動量は対数変換し、年齢以外はすべて年齢で調整した。

表2 牛乳・乳製品摂取状況

牛乳・乳製品摂取状況(Ca換算値)	非喫煙男性(N=3252)		非喫煙女性(N=3296)		喫煙男性(N=2111)		p値*
	人数(人)	割合(%)	人数(人)	割合(%)	人数(人)	割合(%)	
0 mg	162	5	147	5	204	10	<0.01
0-100 mg 未満	613	19	648	20	540	26	
100-200 mg 未満	702	22	793	25	497	24	
200-400 mg 未満	1123	35	1173	36	610	29	
400 mg 以上	602	19	462	14	232	11	
欠測	50	—	73	—	28	—	

* Mantel-Haenszel の傾向性検定による非喫煙男性と喫煙男性の比較、年齢で調整。

表3 メタボリックシンドロームの判定結果

	非喫煙男性(N=3252)		非喫煙女性(N=3296)		喫煙男性(N=2111)	
	人数(人)	割合(%)	人数(人)	割合(%)	人数(人)	割合(%)
総合判定の結果 (女性の腹囲基準 90 cm)						
正常	2100	65	2958	90	1400	66
動機付け支援	559	17	192	6	18	1
積極的支援	593	18	146	4	693	33
総合判定の結果 (女性の腹囲基準 80 cm)						
正常	2100	65	2658	81	1400	66
動機付け支援	559	17	322	10	18	1
積極的支援	593	18	316	10	693	33
個別項目の判定結果						
腹囲基準値超 (女性の基準 90 cm)	1436	44	242	7	926	44
腹囲基準値超 (女性の基準 80 cm)	1436	44	966	29	926	44
BMI 25 kg/m ² 以上	929	29	396	12	582	26
血糖値	944	29	733	22	590	28
血圧	1291	40	721	22	774	37
血清脂質	743	23	422	13	608	29
現在喫煙 あり	0	0	0	0	2111	100

判定基準

血糖値 空腹時血糖: 100 mg/dL 以上。

血圧 収縮期血圧: 130 mmHg 以上, あるいは拡張期血圧: 85 mmHg 以上。

血清脂質 中性脂肪: 150 mg/dL 以上, あるいは HDL-コレステロール: 40 mg/dL 未満。

た者は、非喫煙男性 5%、女性 5% であり、男女ともに 200-400 mg の摂取範囲の者が約 3 分の 1 と多かった。喫煙男性ではほとんど飲まないと回答したものが 10% と多くなっていた。喫煙男性と非喫煙男性間の摂取量の差は統計的に有意であった (Mantel 検定, $p < 0.01$)。

4. メタボリックシンドロームの判定結果

メタボリックシンドロームの判定結果を表 3 に示す。非喫煙男性では正常と判定された者が 65%、動機付け支援と判定された者が 17%、積極的支援と判定された者が 18% であった。女性では腹囲の基準を 90 cm とした場合には、動機付け支援と判定された者が 6%、積極的支援と判定された者が 4% しか存在しない。腹囲の基準を 80 cm とした場合には、動機付け支援と判定された者、積極的支援と判定された者がそれぞれ 10% であった。今回は女性の場合には腹囲の基準を 80 cm とし、以下の検討を行った。

喫煙男性では積極的支援と判定された者が 33% と多くなっていた。

5. 牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームの関係

牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームの関係について検討した結果を表 4 および表 5 に示した。積極的支援と判定された者をメタボリックシンドローム該当者とした。メタボリックシンドロームの発症に関係があると考えられる、年齢とエネルギー摂取量、アルコール摂取量、運動量で調整を行った。牛乳・乳製品摂取量により対象者を四分位に分け、各グループのオッズ比を比較したとき、摂取量が最小のグループを基準とした場合の他のグループのオッズ比をみると、女性では牛乳・乳製品摂取量が増えるにしたがい、有意に低下していた。非喫煙男性でも同様の傾向がみられた。傾向性検定の結果も女性では有意に低下していた。喫煙男性ではこのような関係はみられなかった (表 6)。

6. 牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドローム判定基準項目との関係

メタボリックシンドローム判定基準各項目との関係を表 7 に示す。一元配置分散分析で 4 グループ間に有意差

表4 牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームの関係【非喫煙男性】

牛乳・乳製品摂取量	オッズ比	95%信頼区間		p値	傾向性検定p値	傾向性検定(METS調整)p値
Q1 0-100 mg 未満	1.00	—	—	—	0.19	0.13
Q2 100-202 mg 未満	0.87	0.66	1.14	0.31		
Q3 202-334 mg 未満	0.84	0.64	1.11	0.22		
Q4 334 mg 以上	0.80	0.60	1.06	0.12		
年齢 (+10歳)	2.17	1.97	2.39	<0.01		
エネルギー摂取量	1.01	0.98	1.03	0.67		
アルコール摂取量	1.05	1.01	1.08	<0.01		
運動量 (+10METs・時/週)	1.01	0.98	1.04	0.68		

表5 牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームの関係【非喫煙女性】

牛乳・乳製品摂取量	オッズ比	95%信頼区間		p値	傾向性検定p値	傾向性検定(METS調整)p値
Q1 0-100 mg 未満	1.00	—	—	—	0.01	0.02
Q2 100-200 mg 未満	0.57	0.39	0.83	<0.01		
Q3 200-303 mg 未満	0.63	0.44	0.91	0.01		
Q4 303 mg 以上	0.60	0.41	0.87	0.01		
年齢 (+10歳)	3.29	2.78	3.88	<0.01		
エネルギー摂取量	1.01	0.97	1.05	0.54		
アルコール摂取量	0.95	0.88	1.03	0.20		
運動量 (+10METs・時/週)	0.96	0.91	1.02	0.19		

表6 牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームの関係【喫煙男性】

牛乳・乳製品摂取量	オッズ比	95%信頼区間		p値	傾向性検定p値	傾向性検定(METS調整)p値
Q1 0-51 mg 未満	1.00	—	—	—	0.37	0.40
Q2 51-151 mg 未満	0.96	0.72	1.28	0.77		
Q3 151-260 mg 未満	0.94	0.71	1.26	0.68		
Q4 260 mg 以上	1.13	0.85	1.51	0.39		
年齢 (+10歳)	1.59	1.46	1.74	<0.01		
エネルギー摂取量	1.01	0.99	1.04	0.17		
アルコール摂取量	1.01	0.98	1.03	0.67		
運動量 (+10METs・時/週)	1.00	1.00	1.00	0.75		

がみられたのは、男性では血圧、女性では腹囲、BMI、収縮期血圧、中性脂肪、HDL-コレステロールであった。いずれも牛乳・乳製品摂取が多いほど生活習慣病予防の観点からは良好な傾向がみられた。

喫煙男性では腹囲、BMIが牛乳・乳製品摂取が多いほど高値となる傾向、および血圧が低値となる傾向がみられた。

考 察

喫煙者が多い男性においては、表1に示したように、非喫煙者は喫煙者に比べ生活習慣病予防の観点からは明らかに良好な傾向がみられた。また男性においては喫煙の有無と牛乳・乳製品摂取の間には統計的に有意な関連(表2)があり、牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームの間の解析においては喫煙が明らかな交絡要因となっている。いずれもが生活習慣であり、表1にみられる差が喫煙に由来するのか牛乳・乳製品を摂取する食事習慣に由来するのかを分離することは本研究からはほぼ不可能であるが、牛乳・乳製品を多く摂取する食事習慣が生活習慣病予防の観点からは良好なプロフィールと関

連することは事実である。ここでは上記の交絡を排除するために、喫煙者を非喫煙者と分けて解析を行った。以下、非喫煙者について考察する。

表4および表5に示したように、牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームの関係については、女性では摂取量が多いグループほど該当者が有意に少なく、男性でも同様の傾向がみられた。女性ではカルシウム換算した牛乳・乳製品摂取量が0-100 mg 未満のグループに対して、100-200 mg 未満のグループでは43%、200-303 mg 未満のグループでは37%、303 mg 以上のグループでは40%のリスクの低下が予想される。

女性の腹囲の基準値としては、海外では2005年のNCEP (National Cholesterol Education Program: 米国コレステロール教育プログラム)¹¹⁾、2005年のIDF (国際糖尿病連合)¹²⁾ではともに80 cmが採用されている。今回の対象者では、腹囲の基準を90 cmとして判定した場合、メタボリックシンドロームの該当者は4%しかおらず、十分な解析ができない。そこで、今回は80 cmを基準とした。

牛乳・乳製品と血圧の関係については、牛乳に含まれ

表7 牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドローム判定基準各項目との関係

【非喫煙男性】	牛乳・乳製品摂取 量 0mg 以上, 100mg より下	牛乳・乳製品摂取 量 100mg 以上, 202mg より下	牛乳・乳製品摂取 量 202mg 以上, 334mg より下	牛乳・乳製品摂取 量 334mg 以上	p 値*1	p 値*2
	腹囲 (cm)	84.2±0.3 (44%)	83.9±0.3 (44%)	84.0±0.3 (46%)		
BMI (kg/m ²)	23.5±0.1 (28%) — — (4%)	23.4±0.1 (28%) — — (3%)	23.6±0.1 (32%) — — (3%)	23.6±0.1 (26%) — — (2%)	0.70	0.73
収縮期血圧 (mmHg)	124.8±0.5 (36%)	124.4±0.5 (33%)	123.9±0.5 (34%)	122.9±0.5 (29%)	0.04	0.01
拡張期血圧 (mmHg)	77.7±0.4 (26%)	77.2±0.4 (22%)	76.7±0.4 (23%)	76.2±0.4 (20%)	0.03	0.01
空腹時血糖 (mg/dL)	96.6±0.8 (34%)	96.0±0.7 (33%)	96.6±0.7 (33%)	96.4±0.7 (35%)	0.92	0.60
HbA1C (%)	5.3±0.1 (45%)	5.2±0.1 (39%)	5.2±0.1 (46%)	5.3±0.1 (46%)	0.10	0.58
中性脂肪 (mg/dL)	121.2±3.3 (29%)	116.1±3.1 (26%)	112.8±3.1 (26%)	116.5±3.2 (25%)	0.32	0.05
HDLコレステロール (mg/dL)	59.4±0.7 (13%)	59.8±0.6 (13%)	60.4±0.6 (12%)	59.9±0.6 (12%)	0.72	0.70
【非喫煙女性】	牛乳・乳製品摂取 量 0mg 以上, 100mg より下	牛乳・乳製品摂取 量 100mg 以上, 200mg より下	牛乳・乳製品摂取 量 200mg 以上, 303mg より下	牛乳・乳製品摂取 量 303mg 以上	p 値*1	p 値*2
	腹囲 (cm)	76.6±0.3 (34%)	74.5±0.3 (25%)	74.9±0.3 (30%)		
BMI (kg/m ²)	21.8±0.1 (15%) — — (16%)	21.3±0.1 (10%) — — (15%)	21.3±0.1 (11%) — — (14%)	21.4±0.1 (12%) — — (15%)	<0.01	0.02
収縮期血圧 (mmHg)	117.2±0.6 (20%)	115.4±0.6 (18%)	114.8±0.5 (19%)	114.5±0.5 (16%)	<0.01	0.01
拡張期血圧 (mmHg)	71.0±0.4 (10%)	70.2±0.4 (9%)	70.4±0.4 (11%)	70.1±0.4 (10%)	0.32	0.79
空腹時血糖 (mg/dL)	90.7±0.6 (18%)	90.2±0.5 (15%)	90.9±0.5 (17%)	90.3±0.5 (16%)	0.79	0.31
HbA1C (%)	5.3±0.1 (45%)	5.3±0.1 (43%)	5.3±0.1 (45%)	5.2±0.1 (41%)	0.71	0.17
中性脂肪 (mg/dL)	83.8±2.1 (15%)	78.4±2.0 (13%)	75.3±2.0 (14%)	71.8±2.0 (14%)	<0.01	0.05
HDLコレステロール (mg/dL)	68.2±0.8 (10%)	71.4±0.7 (8%)	71.7±0.7 (9%)	73.4±0.7 (9%)	<0.01	0.38
【喫煙男性】	牛乳・乳製品摂取 量 0mg 以上, 51mg より下	牛乳・乳製品摂取 量 51mg 以上, 151mg より下	牛乳・乳製品摂取 量 151mg 以上, 260mg より下	牛乳・乳製品摂取 量 260mg 以上	p 値*1	p 値*2
	腹囲 (cm)	83.4±0.4 (39%)	83.3±0.4 (40%)	84.0±0.4 (41%)		
BMI (kg/m ²)	23.0±0.2 (25%) — — (8%)	23.2±0.1 (25%) — — (6%)	23.4±0.1 (23%) — — (6%)	23.9±0.2 (30%) — — (4%)	<0.01	0.10
収縮期血圧 (mmHg)	124.3±0.7 (34%)	122.4±0.6 (26%)	122.1±0.6 (27%)	122.3±0.6 (30%)	0.07	0.07
拡張期血圧 (mmHg)	76.5±0.5 (22%)	75.1±0.5 (16%)	75.3±0.5 (19%)	75.9±0.5 (18%)	0.18	0.17
空腹時血糖 (mg/dL)	93.9±1.1 (25%)	95.1±1.0 (27%)	96.3±1.0 (29%)	96.3±1.0 (34%)	0.31	0.05
HbA1C (%)	5.2±0.1 (46%)	5.3±0.1 (43%)	5.3±0.1 (43%)	5.2±0.1 (51%)	0.58	0.68
中性脂肪 (mg/dL)	140.0±6.6 (30%)	144.9±5.8 (33%)	141.8±5.9 (31%)	142.0±6.1 (32%)	0.95	0.75
HDLコレステロール (mg/dL)	56.3±0.8 (13%)	55.1±0.7 (17%)	54.7±0.7 (16%)	55.4±0.8 (16%)	0.54	0.42

*1 F検定。*2 Mantel-Haenszelの傾向性検定。牛乳・乳製品摂取量により四分位に分類し、それぞれの最小二乗平均と標準誤差を示す(年齢、エネルギー摂取量、アルコール摂取量、運動量で調整)。()内は基準値を外れる者の割合を示す。BMIについては25以上(上段)と18.5未満(下段)の割合を示した。

るカゼインやホエイタンパク質が消化管で分解される際に生成するペプチドには降圧作用を有するものがあることが知られており、これらのペプチドは主にアンジオテンシン変換酵素の作用を阻害することで、降圧作用を有することが報告されている¹³⁻¹⁵⁾。海外の報告ではフラミンガム研究¹⁶⁾、CARDIA研究¹⁷⁾、ホノルル心臓研究¹⁸⁾などで、乳製品摂取量と血圧の間には負の相関関係が報告されている。今回、男性では収縮期血圧、拡張期血圧ともに牛乳・乳製品による有意な降圧効果が観察された(表7)。一方、女性では収縮期血圧のみ有意な降圧効果がみられた。血圧の低下については、元の血圧が高いほど、その効果は出やすいと考えられる。今回の対象女性の場合には拡張期血圧の値は低く、この値をさらに低下させることは難しいと考えられる。女性では血圧の値が男性よりも低値であることが、拡張期には降圧効果がみられなかった要因と考えられる。

牛乳・乳製品摂取と体脂肪、体重、BMIの関係については、近年多くの研究が発表されてきている。Heaney & Raffertyはそれらをまとめて総説として報告している¹⁹⁾。それによると、これまでにヒトを対象とした乳製品やカルシウム摂取と身体組成との関係の研究が約80件報告されている。31研究は無作為割付コントロール試験(RCT)あるいは比較対照代謝試験であり、その他が観察研究あるいは疫学研究である。31の無作為割付コントロール試験(RCT)あるいは比較対照代謝試験の結果、カルシウム摂取による有意な抗肥満効果がみられたものが16研究、有意ではないが効果がみられたものが6研究、影響なしが9研究であった。観察研究、疫学研究では45研究(74%)が有意な抗肥満効果がみられたと報告されている。

カルシウムあるいは乳製品摂取による抗肥満効果のメカニズムについては、現在多くの研究者が解明に取り組

んでいるが、証明はされていない。一つの仮説としてカルシウム摂取が増えることにより、副甲状腺ホルモンの分泌が抑制され、また $1,25(\text{OH})_2$ ビタミン D の濃度も低下する。これらのホルモンの影響により脂肪細胞での脂肪合成が抑えられるとともに、脂肪が分解される方向にシフトするという説がある²⁰⁾。また、カルシウムが脱共役タンパク質 UCP の発現を促進し、そのため体温が上昇、代謝が亢進し、エネルギーが消費される方向にシフトするという説もある²¹⁾。しかしこれらはまだ仮説の段階である。カルシウムや乳製品が直接抗肥満効果を有する可能性とともに、食生活、ライフスタイル全体が、抗肥満効果に有効である可能性があり、牛乳・乳製品の摂取と他の食品群の摂取との関係、運動や喫煙などのライフスタイルとの関係など、牛乳・乳製品以外の影響についても十分に考慮する必要がある。

牛乳・乳製品にはさまざまな機能性ペプチドが含まれていることが報告されている。たとえば先に示した血圧低下作用を有するペプチドのほかにカルシウム吸収促進ペプチド (CPP) などが存在する²²⁾。CPP の存在は牛乳・乳製品に含まれるカルシウムをより効率よく体内に吸収させることになり、カルシウムの効果をより高めている可能性が考えられる。牛乳・乳製品はカルシウムの供給源として非常に有用な食品である。今回の対象者でも牛乳・乳製品の摂取量が多い者は、カルシウム摂取量も多くなっており、カルシウム摂取量全体に占める牛乳・乳製品の寄与率も高くなっている。したがって、カルシウムによる効果の一部は牛乳・乳製品によって説明できると考えられる。

近年、海外では牛乳・乳製品がメタボリックシンドロームを抑制するという研究が発表されてきている。しかし、日本では牛乳・乳製品の摂取量、カルシウムの摂取量が少なく、海外の結果をそのままあてはめることには問題も多い。今回日本人成人を対象として同様の検討を行ったところ、非喫煙女性では牛乳・乳製品の摂取量が増えるにしたがい、メタボリックシンドロームのリスクは有意に減少していた。非喫煙男性でも同様の傾向がみられた。

なお、健診で肥満やメタボリックシンドロームを指摘された者が牛乳・乳製品の摂取を控えた可能性も考えられるが、次の点からその可能性は低いと考えられる。すなわち、今回の調査は特定保健指導が実施される前に行われ、健診結果を基にした特別な食事指導などは行われてこなかったこと、過去の牛乳・乳製品摂取状況と現在の摂取状況を見る限り、摂取状況は大きく変わっておらず、指摘によっての変化は少ないと考えられることである。

以上、これまでの海外の報告と、今回のわれわれの研究結果を合わせて考えると、メタボリックシンドロームの予防に、牛乳・乳製品が有用である可能性があり、このことは前向きな追跡研究さらには介入研究で検討する

価値のある課題と考えられる。

今後の課題

今回、乳業 4 社の健診受診済み従業員のみを対象とした場合のアンケート回収率は 35.8% であった。日本での地域住民を対象とした同様の調査の回収率では 46.5% との報告がある²³⁾。これは千葉県の大塚市の住民を対象とした調査である。このときの回収率と比べ、今回の回収率は若干低いが、ポピュレーションベースの調査としては解析可能な水準と考えられる。

今回の調査では健診結果を自己申告させた。アンケートは無記名で回収したので、健診結果の作為的な誤記入は避けられたものと考えられる。

今回の対象者は、乳業企業に勤務する者とその家族である。その点から、一般の人を対象とした場合よりも、牛乳・乳製品摂取状況は良好である可能性がある。しかし、牛乳・乳製品摂取が身体に与える影響については、職業による違いはない。今回の対象者の性別、年齢階級の体重や BMI、さらにメタボリックシンドロームの該当者 (判定基準は若干異なる) の割合は、平成 18 年国民健康・栄養調査の結果と同水準であり、対象者の大きなバイアスはないと考えられる²⁴⁾。また、今回の結果から、日本人の平均的な牛乳・乳製品摂取量に相当する第二四分位でもメタボリックシンドロームのリスクは下がっており、全体の結果と同様の傾向を示していた。

今回の結果は、横断研究によるものであり、実際に牛乳・乳製品がメタボリックシンドローム関連の各指標項目を改善するかどうかは今後の課題である。

本研究は平成 20 年度牛乳・乳製品の機能性等に関する調査・研究事業の一部として実施されたものである。

文 献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 (2005) メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 94, 794-809.
- 2) 厚生労働省 (2007) 標準的な健診保健指導プログラム (確定版). <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/seikatsu/pdf/02.pdf>
- 3) Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM (2005) Calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 28: 2926-32.
- 4) Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi F (2005) Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults. *Am J Clin Nutr* 82: 523-30.
- 5) Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM (2007) Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Community Health* 61: 695-8.
- 6) Pfeuffer M, Schrezenmeier J (2007) Milk and the metabolic syndrome. *Obes Rev* 8: 109-18.
- 7) Snijder MB, van der Heijden AA, van Dam RM,

- Stehouwer CD, Hiddink GJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Dekker JM (2007) Is higher dairy consumption associated with lower body weight and fewer metabolic disturbances? The Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 85: 989-95.
- 8) Beydoun MA, Gary TL, Caballero BH, Lawrence RS, Cheskin LJ, Wang Y (2008) Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 87: 1914-25.
- 9) Uenishi K, Ishida H, Nakamura K (2008) Development of a simple food frequency questionnaire to estimate intakes of calcium and other nutrients for the prevention and management of osteoporosis. *J Nutr Sci Vitaminol* 54: 25-9.
- 10) 田畑 泉, 田中茂穂, 引原有輝 (2008) 新しい運動基準・運動指針「身体活動のメッツ (METs) 表」. http://www.nih.go.jp/eiken/programs/pdf/mets_n.pdf
- 11) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-97.
- 12) International Diabetes Federation (2006) The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
- 13) FitzGerald RJ, Murray BA, Walsh DJ (2004) Hypotensive peptides from milk proteins. *J Nutr* 134: 980S-8S.
- 14) Saito T (2008) Antihypertensive peptides derived from bovine casein and whey proteins. *Adv Exp Med Biol* 606: 295-317.
- 15) Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R (2003) A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 77: 326-30.
- 16) Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Djoussé L, Proctor MH, Cupples LA, Ellison RC (2005) Intake of fruits, vegetables, and dairy products in early childhood and subsequent blood pressure change. *Epidemiology* 16: 4-11.
- 17) Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS (2002) Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 287: 2081-9.
- 18) Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Sharp DS, Burchfiel CM, Yano K (1996) Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 27: 813-8.
- 19) Heaney RP, Rafferty K (2009) Preponderance of the evidence: an example from the issue of calcium intake and body composition. *Nutr Rev* 67: 32-9.
- 20) Teegarden D (2005) The influence of dairy product consumption on body composition. *J Nutr* 135: 2749-52.
- 21) Zemel MB (2005) The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr* 24: 537S-46S.
- 22) 内藤 博 (1986) カゼインの消化時生成するホスホペプチドのカルシウム吸収促進機構. 日本栄養・食糧学会誌 39, 433-9.
- 23) 千葉県鴨川市 (2009) 平成 15-20 年度 おたっしゃ調査報告書.
- 24) 健康・栄養情報研究会編 (2009) 国民健康・栄養の現状—平成 18 年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より—. 第一出版, 東京.
-

J Jpn Soc Nutr Food Sci 63: 151–159 (2010)

Original Paper

Milk, Dairy Products and Metabolic Syndrome: A Cross-sectional Study of Japanese

Kazuhiro Uenishi,^{*1} Shiro Tanaka,² Hiromi Ishida,³ Takayuki Hosoi,⁴
Yasuo Ohashi,⁵ Takashi Kadowaki,⁶ and Hajime Orimo⁷

(Received October 11, 2010 : Accepted May 28, 2010)

Summary: We conducted a cross-sectional study to examine the relationship between milk and dairy product consumption by Japanese adults and the development of metabolic syndrome. The subjects were employees working for four groups of milk and dairy product manufacturing companies and their families (aged 20–69 yr). We sent self-administered questionnaire forms to them by post, requesting them to answer the questions on the forms. Responses were collected from 3,252 non-smoking men, 3,296 non-smoking women and 2,111 smoking men, and subjected to analysis. Eighteen percent of non-smoking men were identified as having some form of metabolic syndrome symptoms and having access to “positive support” (through consultation provided by doctors, national registered dietitians, public health nurses, etc. on a continuous basis) to alleviate their conditions, while non-smoking women who measured 80 cm or more around the waist and who were identified as having access to “positive support” to alleviate their metabolic syndrome symptoms accounted for 10%. The total respondents were classified into quartiles, according to their volumes of milk and dairy product consumption. When the ratio of metabolic syndrome sufferers in the group consuming the lowest amount of milk and dairy products was regarded as 1, the ratios in the other three groups were significantly lower among non-smoking women as they consumed more milk and dairy products, while non-smoking men showed a similar trend. Our findings indicate that milk and dairy product consumption may be useful for prevention of metabolic syndrome in non-smokers.

Key words: milk, dairy products, metabolic syndrome, Japanese, cross-sectional study

* Corresponding author (E-mail : uenishi@eiyo.ac.jp)

¹ Laboratory of Physiological Nutrition, Kagawa Nutrition University, 3–9–21 Chiyoda, Sakado, Saitama 350–0288, Japan

² Department of Clinical Trial Design & Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, 54 Shogoin, Kawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606–8507, Japan

³ Laboratory of Administrative Dietetics, Kagawa Nutrition University, 3–9–21 Chiyoda, Sakado, Saitama 350–0288, Japan

⁴ National Center for Geriatrics and Gerontology, 35 Gengo, Morioka-machi, Obu, Aichi 474–8511, Japan

⁵ Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Tokyo, 7–3–1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113–0033, Japan

⁶ Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7–3–1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8655, Japan

⁷ Health Science University, 7187 Kodachi, Fujikawaguchiko-cho, Minamitsuru, Yamanashi 401–0380, Japan

High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment

Masataka Shiraki · Yasushi Yamazaki ·
Yumiko Shiraki · Takayuki Hosoi ·
Naoko Tsugawa · Toshio Okano

Received: 8 December 2009 / Accepted: 3 February 2010 / Published online: 11 March 2010
© The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer 2010

Abstract To evaluate the possible interaction of metabolic effects in the mevalonate pathway between amino-bisphosphonates (amino-BP) and vitamin K, the serum level of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) was measured in amino-BP users in relationship to incident fracture occurrence. Osteoporotic patients (mean age, 70.7 ± 9.1 years; $n = 231$) treated with alendronate or risedronate were followed for 3.4 ± 2.1 years, and observations regarding the presence or absence of incident fractures in their vertebrae were made based on vertebral X-ray films every year. During the observation period, new fractures were found in a total of 71 patients (incident vertebral fracture, $n = 61$; the remaining 10 patients had long bone fractures). The baseline data of the patients with incident fractures indicated that incident fractures are more likely to occur in older patients who have a higher number of prevalent vertebral fractures and lower baseline lumbar bone mineral density (LBMD) as compared to patients without incident fractures. There was no significant difference in the changes of LBMD and urinary excretion of NTX after treatment. On the other hand, the serum level of ucOC in patients with incident fractures and with amino-BP treatment was significantly higher (2.75 ± 0.19 ng/ml) than that in patients without incident

fractures and with amino-BP treatment (2.28 ± 0.13 ng/ml) ($P = 0.038$). These results indicate that older age, a greater number of prevalent fractures and higher ucOC levels, and lower LBMD are risks for incident fractures despite use of amino-BP. The time-dependent incident fracture rate was higher in accordance with an increase in the number of risk items ($P < 0.001$ in log-rank and Wilcoxon tests). In conclusion, measurement of undercarboxylated osteocalcin may be useful for assessing fracture risk in patients receiving amino-BP treatment.

Keywords Undercarboxylated osteocalcin (ucOC) · Bisphosphonates treatment · Osteoporosis · Incident fractures · Bone mineral density

Introduction

Recent progress in key pathogenesis of osteoporosis has focused on bone resorption through increased osteoclastic activity. Bisphosphonates specifically inhibit osteoclastic activity through inhibition of the mevalonate pathway [1], achieving a decrease in bone turnover followed by an increase in secondary mineralization of bone. Such actions of bisphosphonates are connected to prevention of bone fractures in osteoporosis [2] because bisphosphonates turn the negative bone balance positive. Although bisphosphonate has been established as a first-line drug for preventing fractures in osteoporosis, complete inhibition of new fractures in osteoporosis has not been achieved [3–5]. This failure may be partly explained by the concept that complex pathogenesis of osteoporosis and the reduction in bone turnover or increase in bone density induced by bisphosphonates may not be sufficient to achieve thorough inhibition of incident fractures. In fact, deficiencies of many

M. Shiraki (✉) · Y. Yamazaki · Y. Shiraki
Research Institute and Practice for Involutional Diseases,
1610-1 Meisei, Misato, Azumino, Nagano 299-8101, Japan
e-mail: ripid@fc4.so-net.ne.jp

T. Hosoi
Department of Clinical Research and Development,
National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan

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

nutrients such as vitamin D, calcium, and vitamin K have accounted for possible risk factors of incident fractures in osteoporosis [6, 7]. Among these nutrients, vitamin K deficiency or insufficiency has been consistently reported as a risk factor for osteoporotic fractures [7–9]. Vitamin K is thought to maintain bone strength through gamma-carboxylation of matrix glutamic acid residues of protein. In vitamin K insufficiency or deficiency, a small amount of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) is released from the osteoblasts into circulation. Thus, the serum concentration of ucOC has been recognized as being a sensitive marker of vitamin K deficiency in bone. Serum ucOC decreases significantly after menatetrenone (vitamin K₂) [10, 11] or vitamin K₁ [12] treatment, suggesting that vitamin K homologues may improve bone osteocalcin content and may be linked to reduction of the incident fracture rate. Furthermore, Okano et al. [13] reported that phylloquinone (vitamin K₁) can be converted to menaquinone (vitamin K₂) in various cells, including osteoblasts, through geranylgeranylation in the side chain, and that menaquinone 4 was considered to be an active form of vitamin K because menaquinone 4 was reported to bind to nuclear receptor SXR [14]. It is possible that this metabolic process of vitamin K activation may be inhibited by bisphosphonates as a result of inhibition of geranylgeranylation of protein through reduction of farnesyl diphosphate (FPP) synthase activity [1, 2]. Therefore, there may be a close relationship between the effect of bisphosphonates on cell function and vitamin K activation in the same cell. However, until now, there have been no data regarding the relationship between the state of vitamin K and the effect of bisphosphonates on fracture prevention. In this study, the authors attempted to investigate preliminarily whether the state of vitamin K in bone modulates the effect of bisphosphonates on fracture prevention.

Materials and methods

Subjects

Ambulatory postmenopausal women more than 45 years old with primary osteoporosis and undergoing amino-bisphosphonates (amino-BP) treatment during the period from January 2000 to June 2008 were eligible for participation in the study. Exclusion criteria consisted of endocrine disorders such as hyperthyroidism or hyperparathyroidism, a history of extensive gastrointestinal surgery or chronic renal failure, and current use of medications known to result in secondary osteoporosis. The patients were participants in a Nagano cohort study, and therefore baseline examinations such as bone density measurement and measurements of serum levels of calcium, phosphate, and urinary excretion of

N-telopeptide of type I collagen (NTX) had been performed for baseline data with informed consent. Baseline X-ray examinations to confirm the presence or absence of preexisting fractures were also performed at the time that the patients registered for the Nagano cohort study. The period for conducting follow-up observations of each participant was calculated as the time from their inclusion into the study up to their death, minus 1 year after the occurrence of incident fractures or to the end of June 2009, whichever occurred first. Follow-up was conducted on all the subjects in this study for more than 1 year.

Intervention

Study subjects were started on amino-BP treatment, either alendronate 5 mg/day orally or risedronate 2.5 mg/day orally by Japanese dosage regulation. Alternatively, some patients received equivalent weekly doses of alendronate (35 mg/week) or risedronate (17.5 mg/week). Patients were continued on amino-BP treatment for the duration of their participation in the study. Vitamin K₂ administration was prohibited in the participants. All the patients were treated with amino-BP alone during the entire observation period.

Bone mineral density (BMD) measurements

Lumbar spine bone mineral density (LBMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) using a Lunar DPX-L or DPX-IQ (Lunar Corporation, Madison, WI, USA). The interassay variance of LBMD in the laboratory was $0.5 \pm 0.5\%$ [coefficient of variation (CV) \pm SD] [15]. To guard against machine drift, a quality assurance test was carried out for every measurement. The baseline value of LBMD was used to diagnose osteoporosis, and measurements of LBMD were repeated every 6 months. The value of the last observation was used as the value of LBMD after the treatment.

Detection of prevalent and incident vertebral fractures

Prevalent and incident vertebral fractures were diagnosed by a semiquantitative visual method using lateral thoracolumbar spine radiographs in accordance with the method described by Genant et al. [16]. To detect incident vertebral fractures, spine radiographs were routinely taken at 1-year intervals, and additional X-rays were taken whenever the subjects complained of symptoms suggestive of new clinical vertebral fractures. Both new clinical and morphometric fractures were counted as incident vertebral fractures. Incident long bone fractures were identified from medical records or confirmed using X-ray films. Although incident clinical (symptomatic) fractures in vertebrae or

other parts of the bone structure were easily recognized when they occurred, morphometric vertebral fractures were sometimes difficult to detect clinically. Because the exact timing when a morphometric incident vertebral fracture occurred could not be determined for some of the patients with such fractures, the time of the spinal radiograph showing the fractures was considered as being the time of the fracture. Fractures induced by major trauma were excluded from the analysis; namely, fractures induced by a fall from standing height were categorized as incident fractures, but fractures induced by a fall from a point higher than body height were excluded.

Diagnosis of osteoporosis

Diagnosis of osteoporosis was made in accordance with the osteoporosis diagnostic criteria (2000 version) proposed by the Japanese Society for Bone and Mineral Research [17]. Osteoporosis is diagnosed as the presence of fragility fractures in any bone lesion in a person with a BMD less than 80% (-1.63 SD) of the BMD of the young adult mean (YAM). Osteoporosis is also diagnosed when the LBMD is less than 70% (-2.45 SD) of the BMD of a YAM, even if the person has no prevalent fragility fractures.

Biochemical indices

Nonfasting serum and urine samples were collected as baseline data at the time of enrollment. Routine biochemical data including serum levels of calcium and phosphate were analyzed immediately using an autoanalyzer. Urinary N-terminal telopeptides of type I collagen (NTX) were measured with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Osteomark Ostex, Princeton, NJ, USA), and the value of NTX was standardized by the concentration of creatinine in the same urine sample. Urine samples were collected during the second voiding of the day. Urinary NTX was measured before and at the end of the observation.

Measurement of undercarboxylated osteocalcin

Serum level of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) was measured using a new electrochemiluminescence immunoassay (Sanko Junyaku, Ibaraki, Japan) [8]. Because ucOC measurements were not available when the study began, serum level of ucOC could not be measured at baseline for any of the participants, but during treatment values could be obtained for all participants. Measurement of ucOC in patients without incident fracture was conducted at the end of the observations. On the other hand, for patients with incident fractures, serum samples were

taken 1 or more years after the occurrence of incident fractures to determine ucOC.

Ethical considerations

The study protocol was reviewed by the ethical committee of the Research Institute and Practice for Involuntional Diseases (RIPID), and comprehensive written informed consent was obtained from all study subjects.

Statistical analysis

In the descriptive analysis of the baseline characteristics, numerical data are expressed as mean \pm SD. Comparisons of baseline characteristics between subjects with and without incident fractures were performed using two levels of one-way analysis of variance (ANOVA). Comparisons between the values before and after treatment were based on a paired *t* test. To assess confounding effects of the risks, stepwise multiple regression analysis was used. After confirmation of independent risks for incident fractures in amino-BP users, secondary analyses were carried out: the sum of the existing risk factors in individual subjects was calculated, and the patients were categorized by the calculated number of risks. Subsequently, time-dependent incident fracture rates were analyzed using a Kaplan–Meier plot. Here, the number of patients with high ucOC in each category of risk was tested by Pearson's Chi-square test. The level of significance was set at less than 0.05 (Table 1).

Results

Demography of the subjects

From among the patients visiting the outpatient care unit of Research Institute and Practice for Involuntional Diseases, a total of 269 patients with osteoporosis were recruited for this study. Of these patients, 38 were excluded from the study because of lack of baseline data or missing follow-up data. The remaining 231 patients were followed for 1 or more years and were adapted to the following analyses. The mean \pm SD age of participants was 70.0 ± 9.1 years old, and 140 subjects (60.6%) had prevalent fractures. The average observation period was 3.4 ± 2.1 years, with the longest observation period being 9 years. After bisphosphonate treatment, urinary excretion of NTX decreased significantly, from 55.2 to 30.0 nM/mM Cr (45.7% of the baseline; $P < 0.0001$ in paired *t* test), and LBMD increased significantly, from 0.774 to 0.844 g/cm² (+9.0% increase from baseline; $P < 0.0001$ in paired *t* test).

Table 1 Comparison of baseline data and data at end of observation of subjects

Item	Baseline	End of observation
Age (years)	70.7 ± 9.1	74.1 ± 8.9*
Body weight (kg)	49.1 ± 7.4	47.5 ± 7.6
Body height (cm)	149.2 ± 6.3	148.2 ± 5.8
Serum Ca (mg/dl)	9.19 ± 0.41	9.24 ± 0.43
Serum Pi (mg/dl)	3.49 ± 0.46	3.50 ± 0.50
NTX (nM/mM Cr)	55.2 ± 30.7	30.0 ± 19.3*
Initial bone mineral density (BMD) (g/cm ²)	0.774 ± 0.129	0.844 ± 0.144*

Values are expressed as mean ± SD. **P* < 0.0001 versus baseline in paired *t* test

Table 2 Fracture outcomes during the observation

Site of fractures	Baseline	Incident fractures
None	208	160
Vertebrae	117	61
Colles	9	4
Hip	5	2
Other sites	9	4

Multiple prevalent fractures in multiple bone sites were observed in 14 cases; incident fractures were counted as the first incident fracture

Prevalent and incident fractures in the participants

A total of 154 sites of prevalent fractures were counted in 140 patients, indicating that 14 cases had multiple prevalent fractures. Incident fractures were observed in 71 cases during the observation period, and the most prominent fracture site was the vertebral body, with both morphometric and clinical symptomatic fractures (Table 2).

Baseline data of patients with and without incident fractures

To screen for risks for incident fractures in amino-BP users, comparisons were made on baseline data between patients with incident fractures and those without incident fractures during the observation period. Table 3 shows the comparison of baseline data between patients with and without incident fractures. Patients with incident fractures during amino-BP treatment were characterized by older age and a lower initial lumbar BMD as compared to the patients without incident fractures. The number of prevalent vertebral fractures in the patients with incident fractures was higher than that of the patients without incident fractures, suggesting that incident fractures may occur in more severe cases of osteoporosis even during bisphosphonate treatment.

Bone outcomes after treatment in patients with and without incident fractures

Follow-ups were conducted on all the patients treated with amino-BP in the form of LBMD, urinary NTX, serum levels of calcium and phosphate, and measurement of

ucOC at the end of the observation period. Comparisons were made in the values obtained between patients with and without incident fractures to determine what kinds of changes occurred in bone parameters after the treatment in association with incident fractures (Table 4).

Among the various outcomes related to bone metabolism, only serum level of ucOC was significantly higher in the patients with incident fractures than in those without, suggesting that vitamin K deficiency in bone may exist in the patients with incident fractures.

Stepwise regression analysis for the risk of future fractures in amino-BP users

From the primary analyses, the baseline age, LBMD, number of prevalent vertebral fractures, and ucOC after treatment were considered to be risks for fracture susceptibility in bisphosphonate users. To exclude confounding factors, multiple stepwise regression analysis among these risks was performed. The four risks just mentioned were recognized as independent risks for incident fractures in bisphosphonates users (Table 5).

Logistic regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) analysis for each risk to evaluate the risk assessment of each patient (Fig. 1)

To evaluate the time-dependent fracture rate, secondary analyses using a Kaplan–Meier plot analysis were performed. After deciding the cutoff value for each risk using ROC analysis, the sum of the risks (0–4) was calculated for each participant. The cutoff values for each risk were as follows: 75 years or older for age, 0.763 g/cm² or less for LBMD, two or more for number of prevalent vertebral fractures, and 2.6 ng/ml or more for ucOC. The patients were divided into five categories in accordance with the presence of risks. Group 0 consisted of patients without any risk (*n* = 31), group 1 consisted of patients with one risk (*n* = 67), group 2 consisted of patients with two risks (*n* = 75), group 3 consisted of patients with three risks (*n* = 47), and group 4 consisted of patients with four risks (*n* = 11). Groups 0, 1, 2, 3, and 4 consisted of 2, 11, 20, 24,