



はらだ あつし  
原田 敦先生

昭和52年名古屋大学医学部卒業、同53年名古屋大学医学部整形外科入局、同年名古屋掖済会病院、同54年県西部浜松

医療センター、同57年名古屋大学医学部整形外科医員、同60年久美愛総合病院、同年医学博士学位取得、同61年名古屋大学医学部整形外科助手、医局長、平成元年名古屋大学医学部整形外科講師、同年国立療養所中部病院整形外科医長、同13~16年厚生労働省健康局国立病院部併任、同16年国立長寿医療センター機能回復診療部長、同21年国立長寿医療センター先端医療・機能回復診療部長、現在に至る。

日本整形外科学会(代議員、骨粗鬆症委員会委員平成11~14、17~20年度、専門医、認定脊椎脊髄病医)、日本老年医学会(評議員)、日本骨粗鬆症学会(評議員)、日本脊椎脊髄病学会(認定脊椎脊髄外科指導医)、日本リハビリテーション医学会(臨床認定医)、転倒予防医学研究会(世話人)、Geriatrics and Gerontology International. Associate Editor、愛知県整形外科医会勤務医会会長

研究分野：骨粗鬆症、脊椎・脊髄外科

れてきています。

井藤 われわれは、加齢に伴う筋肉減少症はあまり動かなくなり、筋肉を減らしてしまうのだろうというように理解していたわけですが、そうではなく、加齢とともに積極的に筋肉を減らすような機序が働いているのかもしれないということですね。したがって、サルコペニアの予防には何らかのサプリメントも含めた、新しい考え方が可能かもしれないということですね。

## サルコペニアの発生機序

井藤 加齢に伴うサルコペニアということに関

して、何か特異的な原因や機序がわかってきているのでしょうか。

原田 以前考えられていたように、加齢に伴って、長期に廃用性萎縮のようなものが緩徐に続いた結果、筋肉量が減少していくという、単純な考え方ではすまなくなっています。運動不足と関連するのは、先にも述べました廃用性萎縮で、運動の少ない生活習慣が長期に続く場合は起こるものと思われれます。運動不足とは直接関係ないと思われる機序としては、細胞のレベルでいえば、筋蛋白質の同化低下と異化亢進により代謝は低下し、IGF-1やIL-6などのサイトカインの変動で修飾され、あるいは運動ニューロンの減少も加わり、筋肉の劣化を招きます。それにType 11線維の萎縮や筋線維数減少などの筋線維自体の加齢性変化や性ホルモン分泌低下などの関連も指摘されています。このような基礎的機序に基づいて、新しい薬剤など治療に有効な新しい側面が開けてくるのではないかと期待しています。

井藤 そうですね。

島田先生、最近の研究の中で何か注目すべきことはありますか。

島田 最近というわけではないかもしれませんが、サルコペニア発生のメカニズムを調べた研究では、筋に対するミトコンドリア機能、ヒートショックプロテイン、酸化ストレスなどの影響についての研究が盛んに行われているようです。サルコペニアの発生は、これらの加齢に伴う変化の総体としての現象ととらえています。

また、疫学的には筋肉量が減少し、脂肪量が高いサルコペニック・オベシティが欧米で問題となっており、筋量のみではなく脂肪量も含めた分析が必要とされるようになってきました。これが果たして日本人に当てはまるかを検討する必要がありますし、脂肪と筋の逆相関のメカニズムがわかれば、サルコペニック・オベシティの予防と改善に向けた具体的な方法を検討できるような気がします。

井藤 古典的な体組成の加齢に伴う変化ということの研究した結果では、加齢とともに筋肉、骨が減って、脂肪が増えるということが示され

ています。その場合、単純に内臓脂肪や皮下脂肪が増えるということではなく、筋肉の中の脂肪も増えるということがわかっておりましたので、当然なぜ加齢とともに筋肉の中に脂肪がどんどん増えてしまうのかというようなことも問題になっています。

そういう意味では、内臓脂肪が増えることに炎症性サイトカインが、関わっているかもしれないということも考えられていますので<sup>6)</sup>、加齢に伴う筋肉の減少に関しても、加齢に伴う液性因子の変化、動脈硬化にみられるような炎症性の変化が関わっている可能性が高いだろうと思います。

**原田** CTでは、筋肉の量を表す筋断面積だけでなく、筋肉の質を反映する可能性のある筋肉内の脂肪量が測定できるのです。最近の5年以上の前向きコホートによる大腿骨近位部骨折リスク解析研究<sup>6)</sup>では、その筋肉内脂肪量データは大腿骨近位部骨折と有意に関連しており、脂肪浸潤度が多いほど大腿骨近位部骨折リスクが高く、筋断面積、筋力と独立していたという報告がありました。

筋質に着目することがこれからの1つの方向性ではないかと思います。

**井藤** 非常におもしろいですね。

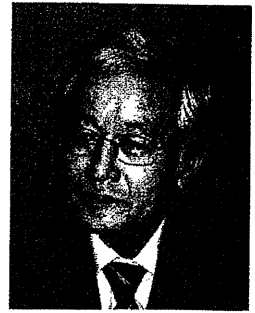
**原田** CTですから、臨床応用できますので、ぜひ取り入れてみたいと思います。

**井藤** 私が先ほど「CTやMRIではどういった結果が出ているのですか」という問いでお聞きしたかったのは、DXAだけではなかなか質の変化がみつけにくいですが、CTやMRIを使うと、脂肪がどの程度筋肉に浸潤しているかとか、どこに浸潤しているかというようなこともわかるのではないかと考えたからです。

**原田** 私はDXAを使って筋肉量の評価をして診療しているのですが、DXAから得られる全身Lean massは解釈が非常に難しいです。診療で役に立っているかという点と疑問な点があります。

ただ、よい点はやはり骨の評価と筋の評価を1つの検査でできますので、例えば、今、スタンダードになっている大腿骨近位部の骨密度を

## 井藤 英喜 先生



昭和45年京都大学医学部卒業。同47年東京都老人医療センター内科、同53年医学博士(京都大学)、同54~56年米国国立老化研究所老年病研究センター内分泌部門留学、同56年東京都老人医療センター内分泌科医長、平成4年同センター内分泌科部長、同11年東京都多摩老人医療センター副院長、同14年同センター院長、同17年(財)東京都保健医療公社多摩北部医療センター院長、同18年東京都老人医療センター院長、東京都老人総合研究所所長、同21年地方独立行政法人東京都健康長寿医療センターセンター長、現在に至る。

日本老年医学会(理事、指導医、専門医)、日本動脈硬化学会(評議員)、日本糖尿病学会(評議員、指導医、専門医)、日本糖尿病合併症学会(評議員)、日本内科学会(指導医、認定医)、日本病態栄養学会(評議員)

研究分野：老年医学、糖尿病、脂質異常症

測るときに、股関節周辺の筋量も同時に計算されるようなモードに変えていけば、かなり役に立つ検査法になるのではないかと期待しています。

**鈴木** 例えば骨量を測定するのに、DXAと踵骨を測定する超音波法(QUS)があります。

後期高齢の女性を対象として、介護認定を受けているかどうかとの関連性をみると、DXAでは全く関連性はないのですが、超音波では非常にクリアな関係が出てくるのです。ほかのいろいろな交絡要因、例えば、年齢、体格あるいは既応症や骨粗鬆症の有無などを調整しても有意な関連性が残るのです。というのは、DXAは本当に骨のミネラルがある意味で正確に測定

表1 2種類の骨密度測定値と虚弱性(要介護認定による介護保険サービス受給状況)に関する多重ロジスティックモデルによる分析(文献7より引用)

DXA法(DTX-200)				QUS法(CM-200)			
Tertile	n	Odd's(95% CI)	p	Tertile	n	Odd's(95% CI)	p
≤0.253	578	1.17(0.77~1.79)	NS	≤1,461	785	2.61(1.80~3.79)	<0.001
0.254~0.303	580	1.06(0.71~1.58)	NS	1,462~1,476	789	1.51(1.02~2.26)	0.04
≥0.304	574	Ref	—	≥1,477	811	Ref	—

調整変数(年齢, BMI, 高血圧, 脳卒中, 心疾患, 糖尿病, 骨粗鬆症, 飲酒および喫煙)による調整済みデータ

しているのですが, 超音波は骨量ではなく, 骨質を測定しているようなのです。このことから, 関連性が非常にクリアに出てきたようです(表1)<sup>7)</sup>。

DXAだけの情報ではなく, 軟部組織や筋肉を含めたトータルの情報が, 大腿骨頸部骨折や要介護状態などの前兆を示していると感じています。

**井藤** そういう意味では, それぞれの測定法がもっている有効性と限界を認識しながら, それぞれの方法を使っていくということが大事だろうということですね。

## サルコペニアの予防

### 1. 運動による予防

**井藤** 実際に臨床や地域の高齢者の健康維持を図るという立場からすると, 機序がすべてわかっていなくても, 何かしなければならぬという時点に来ていると思います。

わが国は, 今後, 後期高齢者が増える時代になります。今はそのような将来にどのように対処するかが問われている時代だと思います。

こういった一見加齢に伴って起こってくる現象に対して, 介護予防という立場で島田先生たちは大きな成果を上げられていますが, サルコペニアの予防ということでは, どのような成果を出されているのでしょうか。

**島田** 筋量を増やすという意味では, 筋力トレーニングを介して, 筋量上げる方法が一番身

近に使われており, 効果的かと思います。

1990年に報告された<sup>8)</sup>施設に入所する, かなり虚弱な高齢者に対し, 最大筋力の80%の筋負荷をかけて行った研究では, わずか2カ月間で9%の筋量の増加が認められ, その後, いろいろな臨床試験が行われ, 高齢者に対するトレーニングの効果に関する知見は確立した感があります。今では日本でも積極的な筋力トレーニングを高齢者に行う必要があるといった認識が高くなっていると思います。

その効果にある程度の個人差はありますが, きちんと筋力トレーニングをすれば, 高齢者であっても, 機能の改善や筋量の増加が高い確度で得られると考えています。

ただ, 現状の介護予防事業などをみていますと, それほど高い負荷をかけて運動ができていくかどうかという問題があります。それほど高い負荷でなくても, 筋力はある程度増えますが, 筋量を増やすという意味でいいますと, それはなかなか難しいのではないかと思います。

**井藤** 筋量を増やす, 筋力を増やすということに関して, 若い人では簡単に増えるのですが, 高齢者ではその効果が出にくいというようなことはあるのですか。

**島田** 若年成人と高齢者のトレーナビリティを比較した研究では, 年齢差によって筋力の伸び率にはほとんど差がないという結果が出ています。高齢者であっても, 適正な負荷をかけた運動ができれば, 成果は出ると思います。

**井藤** 原田先生, この点についてご経験はありますか。

**原田** われわれの施設で実施された高齢者に対する転倒予防外来のデータをみる限りは、一定の訓練後には下肢筋力の数値はやはり年齢に問わず、有意に改善していましたので、教室でよくなっている人が多いので、継続さえすれば一定の効果を上げるものと思います。

**井藤** 例えば、内臓脂肪は少し運動すると減るのですが、運動をして、筋肉が増えると、筋肉内の脂肪が減るといようなデータはあるのですか。

**原田** ちょっとそれはわかりません。

**井藤** そういうことも、1つのテーマになりますね。

## 2. 栄養による予防

**井藤** 今、多くのサプリメントが本当に効くのかかわからないまま、幅広く売られています。

一方で、プロのスポーツ界を中心に、筋力増強剤の問題もあります。われわれの立場からすると、筋肉が減っていくことを阻止するということは、別の側面からいえば、筋力増強剤につながるような問題を含んでいるわけですが、現状、栄養、薬物を使ったサルコペニアの治療に関して、どのような考え方で進められているのでしょうか。

**鈴木** 若い人たちは、アスリートやボディビルダーといった特定の目的のために筋力を上げると思うのですが、高齢者の場合は筋肉量を増やしたり、筋力を上げることそのものが目的ではなく、あくまでも生活機能の維持が目的なのです。要するに生活体力を筋肉の面からどこまで保証するかということが非常に大事だと思います。

ですから、トレーニング、アミノ酸摂取、あるいは日照によるビタミンDの適切な維持などを組み合わせて、サルコペニアを予防することが可能であろうと思います。サルコペニアが生活機能を障害している1つの原因だということ、それを改善するために必ずしも筋肉量を上げるということではなく、いろいろな取り組みの中から、ご本人ができる範囲の中で生活機能を少しでも改善するということです。生活の機

能を維持していくという点が、老年医学、老年学での目標設定ではないでしょうか。

**井藤** そうですね。高齢者のサルコペニアの予防ということに関しては、蛋白の摂取量が影響するという話もありますね。一方では蛋白は少ない方がよいという話もありますね。機能を維持するための適正な量を明らかにするような研究が、必要なのではいしょうね。

**鈴木** Chronic Kidney disease (CKD) が加齢に伴って、つまり腎機能が落ちていることが死亡率にもつながっているといった報告もあります。たしかに高齢者に単純に1日に体重1kg当たり1gの動物性蛋白を、いつでも目安とするという状況ではないと思います。やはりその人のベーシックな状態やCKDがどのように絡んでいるかということのみをみたとで、1人ひとりオーダーメイド的な栄養摂取や運動処方であるといったことは、これからきめ細かく対応しなければいけない時代になっているという気がしますね。

## 今後の研究の方向性

**井藤** 本日はいろいろなお話をお伺いしました。今後、サルコペニアの研究で重要だというもの、今後の方向性に関して、ご意見はございませんでしょうか。

**島田** まず、サルコペニアをどう定義づけて、診断していくという点がなければ、危険因子の解明もできませんし、介入の方策を具体的に決めていくこともなかなかできないと思います。まずは日本人の代表的な大規模サンプルを用いて、きちんとした基準を作ることが大事だと思います。

サルコペニアの予防と改善の介入としては、運動介入が中心になるかと思しますので、現在行われているトレーニング方法を精査していくことが大切です。また、筋量の向上は手段であり目的ではないということを整理しておく必要があります。例えば転倒予防の目的で筋力トレーニングをしても、それだけでは転倒は予防で

きないのです。いかにして、ついた筋肉を運動機能として使えるようにするかという点がなければ、筋肉がついても何もならないのです。筋力トレーニングだけではなく、動作に結びつくようなトレーニングの流れを作ることができたらよいと思います。

**井藤** 鈴木先生、いかがでしょうか。

**鈴木** 島田先生がおっしゃったこととも絡むのですが、一番大事な視点は、サルコペニア自身も問題ではありますが、高齢者の生活機能をどうやっていつまでも維持し続けることができるかという視点で、サルコペニアに対応していきたいと思います。例えばDXAの測定値で若いときの筋肉量の $-2SD$ 、 $-3SD$ だから、サルコペニアだというような機械的な基準ではないかということです。

もう1つは、国のシステムとして、介護予防のために生活機能評価や生活機能チェックというものがあって、一応基本的には健診という場で行われているわけですから、要介護状態になるような、生活機能の障害がもしサルコペニアと非常に密接に関連するのであれば、サルコペニアをいかに正確に精度よく、効率的に判断できるかということを開発していくべきだと思います。診断というよりも判断できるかということの研究がまだ十分でないと思うのです。

ですから、今後の方法としては、いかに簡便に生活機能と絡めたサルコペニアというものを、効率的な健診などの場で抽出できるかという基礎的研究が必要になるだろうと思います。

**井藤** 最後に原田先生、いかがでしょうか。

**原田** サルコペニアという概念・考え方が、医療側もそうなのですが、患者さん側にあまり知られていないということです。少し啓蒙といたしますか、皆さんに認識していただくということが肝要かと思います。40歳代、50歳代から、メタボリックシンドロームのように意識していただいて、そのリスクのある人は自分で改善するようなことを生活習慣の中で取り入れていただけるような体制を作ることが必要だと思います。

しかし、そのためには日本人のデータが多く

ないとできませんので、まずそのデータを揃えることが急がれます。

年を取ってきたら、筋肉が弱って動けなくなってくるが、そういう状態でも、簡単なトレーニングをすれば回復することは皆さん比較的よく理解されているものと思われますので、サルコペニアも骨粗鬆症のようになっていく可能性は高いと考えます。

鈴木先生のご意見と同様なのですが、サルコペニアの研究、診療の目的は、筋肉減少による要介護化をいかに減らすかということなので、幅広い対象に施行可能な方法が求められます。したがって、最終的にはCT、DXAを使用しなくても、例えば、開眼片足立ちや下腿周囲径などより簡便な方法でリスクを判断し、治療するという流れになることが期待されます。

**井藤** すべてのことはきちんと定量でき、フォローができるということが出発点になると思うので、そういう意味では、今までの筋力測定ということではなかなか埒が開かなかったことは事実ですので、DXAやCTを活用した新しい研究を展開していかなければいけないということになるかと思います。

## おわりに

**井藤** いずれにしろ、日本では大規模なデータベースがないということがかなり大きな問題だというご指摘があったので、今後そういった基礎づくりから、わが国でサルコペニアに関する研究が盛んになればよいということですね。本日は非常に密度の濃い座談会になり、どうもありがとうございました。

## 文 献

- 1) Baumgartner RN et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in new mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755-763, 1998.
- 2) Bischoff-Ferrari HA et al : Effect of Vitamin D on Falls : A Meta-analysis. *JAMA* 291 : 1999-2006, 2004.
- 3) Bischoff HA et al : Muscle strength in the el-

- derly : Its relation to vitamin d metabolites. Arch Phys Med Rehabil **80** : 54-58, 1999.
- 4) Katsanos CS et al : A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. Am J Phys Endocrinol Metab **291** : E381-387, 2006.
  - 5) Roubenoff R : Sarcopenic obesity : Does muscle loss cause fat gain ? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Ann N Y Acad Sci **904** : 553-557, 2000.
  - 6) Lang TF et al : Computed tomography measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture : The Health, Aging and Body Composition Study. J Bone Miner Res doi : 10. 1359/jbmr. 090807, 2009.
  - 7) 鈴木隆雄ほか : 高齢者を対象とした骨粗鬆症検診－骨密度と要介護状態の発生に関するコホート研究－. Osteoporosis Jpn **17**(S1) : 86, 2009.
  - 8) Fiatarone MA et al : High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. JAMA **263** : 3029-3034, 1990.

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<sup>\*1</sup>, 田中司朗<sup>2</sup>, 石田裕美<sup>3</sup>  
 細井孝之<sup>4</sup>, 大橋靖雄<sup>5</sup>, 門脇孝<sup>6</sup>  
 折茂肇<sup>7</sup>

(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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5-8)</sup>。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)

<sup>1</sup> 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)

<sup>2</sup> 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)

<sup>3</sup> 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)

<sup>4</sup> 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)

<sup>5</sup> 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)

<sup>6</sup> 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)

<sup>7</sup> 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、企業名を含めず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、香川栄養学園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)<sup>9)</sup>、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)<sup>9)</sup>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」<sup>10)</sup>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<sup>2)</sup>。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)<sup>11)</sup>、2005年のIDF (国際糖尿病連合)<sup>12)</sup>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、それ自身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/m<sup>2</sup>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ったとした。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%の検出力を保証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

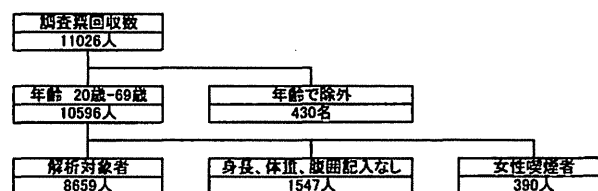


図1 回収状況と対象者の内訳

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 <sup>2</sup> )	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パーセンタイル]。\*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 <sup>2</sup> 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として、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)<sup>11)</sup>、2005年のIDF (国際糖尿病連合)<sup>12)</sup>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の、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 <sup>2</sup> )	23.5±0.1 (28%)	23.4±0.1 (28%)	23.6±0.1 (32%)	23.6±0.1 (26%)	0.70	0.73
	— — (4%)	— — (3%)	— — (3%)	— — (2%)	—	0.05
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 <sup>2</sup> )	21.8±0.1 (15%)	21.3±0.1 (10%)	21.3±0.1 (11%)	21.4±0.1 (12%)	<0.01	0.02
	— — (16%)	— — (15%)	— — (14%)	— — (15%)	—	0.77
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 <sup>2</sup> )	23.0±0.2 (25%)	23.2±0.1 (25%)	23.4±0.1 (23%)	23.9±0.2 (30%)	<0.01	0.10
	— — (8%)	— — (6%)	— — (6%)	— — (4%)	—	0.01
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<sup>13-15)</sup>。海外の報告ではフラミンガム研究<sup>16)</sup>、CARDIA研究<sup>17)</sup>、ホノルル心臓研究<sup>18)</sup>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<sup>19)</sup>。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(OH)<sub>2</sub>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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。これは千葉県鴨川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。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<sup>24)</sup>。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](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](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 おたっしゅ調査報告書.
- 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,<sup>\*1</sup> Shiro Tanaka,<sup>2</sup> Hiromi Ishida,<sup>3</sup> Takayuki Hosoi,<sup>4</sup>  
Yasuo Ohashi,<sup>5</sup> Takashi Kadowaki,<sup>6</sup> and Hajime Orimo<sup>7</sup>

(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)

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

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

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

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

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

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

<sup>7</sup> 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,  $70.7 \pm 9.1$  years;  $n = 231$ ) treated with alendronate or risedronate were followed for  $3.4 \pm 2.1$  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 ( $2.75 \pm 0.19$  ng/ml) than that in patients without incident

fractures and with amino-BP treatment ( $2.28 \pm 0.13$  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 K<sub>2</sub>) [10, 11] or vitamin K<sub>1</sub> [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 K<sub>1</sub>) can be converted to menaquinone (vitamin K<sub>2</sub>) 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 K<sub>2</sub> 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 Involuntal 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 Involuntal 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  $70.0 \pm 9.1$  years old, and 140 subjects (60.6%) had prevalent fractures. The average observation period was  $3.4 \pm 2.1$  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/cm<sup>2</sup> (+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 <sup>2</sup> )	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/cm<sup>2</sup> 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,