

カルシウム摂取量と骨粗鬆症・骨折予防との関連

研究協力者 安齋あずさ¹、篠崎奈々²、辻雅善³、外丸良⁴

研究代表者 佐々木敏²

¹東邦薬品株式会社医薬人材開発部、²東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野、³福岡大学医学部衛生・公衆衛生学教室、⁴医療法人社団幸徳会かとう内科クリニック小竹向原

【研究要旨】

本報告では、カルシウム摂取量と骨塩量、骨密度、骨折の関連を検討した近年の疫学研究の結果を、2012年以降に発表されたメタアナリシスとシステマティックレビューを中心に整理した。カルシウム摂取量と骨塩量、骨密度に関しては3編中2編の論文で有意な関連があるとした一方で、カルシウム摂取量と骨折に関しては3編中1編のみが部位によってわずかに効果ありとしていた。これらの結果の統合に引用された文献は104編(重複除く)であり、そのうち日本の文献は5編であった。現段階では骨粗鬆症・骨折とカルシウム摂取量の関連について一貫した結果は得られていないため、それらの予防を目的としたカルシウム必要量の策定は難しいと考えられる。今後は日本人におけるカルシウム摂取量と骨塩量・骨密度・骨折の関連についての疫学研究が必要とされる。

A. 背景と目的

2015年版の食事摂取基準では、カルシウム必要量設定のための生体指標として骨の健康が重要であるとしている。しかし、カルシウム摂取量と骨塩量、骨密度との間には多くの研究で有意な関連が認められているが(1-3)、骨折との関連を検討した疫学研究では必ずしも一致した結果が得られていないため(4)、カルシウム必要量の算出を要因加算法によって行っている。

2020年版の食事摂取基準策定にあたり、前回の食事摂取基準の策定のためのレビュー以降に得られた骨の健康とカルシウム摂取量の関連についての知見を再度整理し、骨の健康に及ぼすカルシウム摂取の効果について検討する必要がある。骨とカルシウムに関する論文は数多く出版されているが、食事摂取基準の作成にあたっては、メタアナリシスやシステマティックレビュー、ランダム化比較試験(RCT)等のエビデンスレベルの高い研究論文の結果

をなるべく網羅的に収集することが望ましい。

そこで本報告では、カルシウム摂取量と骨粗鬆症、骨折予防、およびそれらの指標となる骨塩量、骨密度の関連を検討した近年の疫学研究の結果を、メタアナリシスとシステマティックレビュー、およびそれらの対象論文を中心に整理した。

B. 方法

カルシウム摂取量と骨粗鬆症、骨折、骨塩量、骨密度との関連を調べたメタアナリシスおよびシステマティックレビューを抽出するため、PubMedを用いた文献検索を行った。システマティックレビューはカルシウム摂取の効果に関して個別の研究結果から総合的に判断した結論がエビデンスグレードとともに記されているもののみを対象とした。2015年版食事摂取基準のカルシウムの項で引用された最も日付の新しい論文は2012年のものであったため(5)、2012年1月以降から検索日(2017年12月26

日)までに出版された文献を検索対象とした。検索語には、経口摂取(diet、dietary、food、intake等)、カルシウム(calcium、factor IV)、骨粗鬆症・骨折・骨塩量・骨密度(osteoporosis、bone loss等)、メタアナリシスまたはシステマティックレビュー(meta-analysis、systematic review等)を用い、同じ分類に含まれる語句を”OR”で繋いだ後、それぞれのグループを”AND”で繋いだ。また、タイトルに動物を指す用語が含まれる文献を除外し、使用言語を英語および日本語に限定した。検索式を資料 1 に示す。

抽出された各論文について、表題および抄録を精読し、全文精読すべきか判断した。論文の選択基準は以下の通りとした:1. カルシウム摂取量と骨粗鬆症、骨折、骨塩量、骨密度の関連を客観的手法を用いて検討した研究を対象とした、全文閲覧可能なメタアナリシスおよびシステマティックレビュー、2. 地域に在住する健康な人を対象とした研究を対象としている、3. カルシウムを食事またはサプリメントから摂取した論文を対象としている、4. 論文の採択、除外基準および選定文献の質に関する基準が記載されている。除外基準は以下の通りとした:1. 骨に対するカルシウム摂取の効果に対して個別研究の結果から総合的に判断した結論がエビデンスグレードとともに記載されていないシステマティックレビュー、2. 一般集団と異なる集団に関する研究(特定の疾患を持つ患者など)。これらの基準を満たした論文について全文を精読し、採択すべきか判断した。採択された論文について、著者名、出版年、結果の統合に用いた論文数、対象者の世代区分、選択された文献の研究デザイン、カルシウム摂取源(食事またはサプリメント)、結果(相対危険度やオッズ比)、最終評価を抜き出し、エビデンステーブルを作成した。

さらに、メタアナリシスまたはシステマティックレビューが結果の統合に使用した各研究について、文献情報、調査対象国、対象者の性

別・人数・年齢(平均または／かつ範囲)、研究デザイン、アウトカム因子、アウトカムの発生部位、カルシウム摂取量、カルシウムの摂取源(サプリメントまたは食事)、ビタミン D 摂取量、結果の最終評価(Benefit; 有益、Harmful; 有害、または効果なし)の情報を抽出し、個別研究のエビデンステーブルを作成した。

メタアナリシスやシステマティックレビューに含まれない最新の研究の結果も検討に含めるため、上記により抽出されたメタアナリシスのうち、一般成人を広く対象としており、検索対象とした年月が最も新しい論文(6, 7)の検索日より後(2014年10月以降)に発表された文献を検索した。検索は2018年3月22日に行った。検索式はメタアナリシスおよびシステマティックレビューの検索に用いた式のうち、メタアナリシスまたはシステマティックレビューを示す語句をRCTに関連する語句に入れ替えたものを使用した。検索式を資料 2 に示す。論文の採択基準は以下の通りとした:1. カルシウム摂取量と骨に関する骨粗鬆症、骨折、骨塩量、骨密度の関連をRCTにより検討した全文閲覧可能な文献、2. 地域に在住する健康な人を対象としている、3. カルシウムを食事またはサプリメントから摂取している、4. カルシウム摂取量を思い出し法、食事歴質問票などを用いて定量的に評価している、5. 骨粗鬆症や骨折をX線撮影等の臨床検査を用いて客観的に評価している。除外基準は以下の通りとした:1. メタアナリシス、システマティックレビュー、学会発表抄録、コメント、2. 一般集団と異なる集団(特定の疾患を持つ患者やベジタリアン、アスリート等)を対象としている。抽出した論文の表題および抄録を精読し、上記の基準を満たす論文に関しては全文を精読して基準に当てはまる論文を選定した。各研究について、前述したメタアナリシス・システマティックレビュー内の選定論文の情報と同様の情報を抽出し、個別研究のエビデンステーブルに含めた。エビデンステーブルは、論文の発表年度による時系

列のほか、カルシウム摂取と骨密度・骨塩量または骨折の関連を小児、成人に区分して作成した。また、サプリメントテーブルとして、性、年齢層、国別、アウトカム因子、アウトカムの発生部位、カルシウムの摂取源、研究デザインの違いによる表をそれぞれ作成した。

C. 結果ならびに考察

C-1. 結果

メタアナリシスおよびシステマティックレビューに関して抽出された文献は 46 編あり、その中から表題と抄録のスクリーニングにより 21 編の文献が選定された。全文を精査した結果、最終的に 4 編のメタアナリシスと 2 編のシステマティックレビューを含む計 6 編の論文が採択された(6-11)(図 1)。

メタアナリシスおよびシステマティックレビューの結果を表 1 に示す。RCT の結果をまとめたものが 4 編(6-9)、コホート研究および症例対照研究の結果をまとめたものが 2 編(10, 11)であった。対象者特性としては、小児が 2 編(9, 10)、成人が 4 編(6-8, 11)であった。カルシウムの摂取源は、食事のみが 4 編(6, 9-11)、サプリメントによる付加をしたものが 4 編(6-9)であった(重複含む)。アウトカムとして、骨折を評価したものが 3 編(7, 10, 11)、骨密度が 3 編(6, 8, 9)、骨塩量が 1 編(9)であった(重複含む)。カルシウム摂取の効果の最終評価に関しては、骨密度を評価した 3 編の論文のうち、2 編のシステマティックレビューでは有益とし(8, 9)、残り 1 編は部位によって効果なしあるいは有益としていた(6)。骨塩量に関しては、1 編のシステマティックレビュー論文で有益としていた(9)。骨折を評価した 3 編の論文では、部位によっては効果なしあるいは有益としたものが 1 編(7)、効果なしとしたものが 2 編(10, 11)であった。以上のメタアナリシスおよびシステマティックレビューに含まれた個別の観察・介入研究(重複除く)は、104 編あった(12-115)。

一方、RCT に関して抽出された文献は 81

編あり、その中から表題と抄録のスクリーニングにより 8 編の文献が選定された。全文を精査した結果、最終的に 5 編の論文が選定された(116-120)(図 2)。

メタアナリシスおよびシステマティックレビューより抽出された 104 編と RCT の 5 編を合わせた計 109 編について、性別、アウトカム指標とその発生部位、カルシウム摂取源に応じてさらに結果を細分化した結果、269 件の結果が抽出された(表 2)。

小児におけるカルシウム摂取量と骨塩量・骨密度に関する研究は全て RCT であった(表 3)。カルシウム付加量は 500~1200mg/日であった。43 件中 21 件でカルシウム摂取量が骨塩量・骨密度に対して有益であるとされた。小児の骨折に関しては症例対照研究・コホート研究の結果が 13 件得られ、全て四肢骨折と食事によるカルシウム摂取量を検討したものであった(表 4)。カルシウム摂取量は骨折のみられた群で 372~1195mg/日であった。そのうち 8 件が効果なし、4 件が有益、残り 1 件が有害であるとしていた。

成人については骨塩量に関する研究はなく、骨密度に関する RCT が 151 件あった(表 5)。カルシウム付加量は 250~2000mg/日であった。カルシウム摂取の骨密度に対する効果については 67 件が有益、84 件が効果なしとしていた。成人の骨折に関しては 62 件の RCT とコホート研究の結果が得られた(表 6)RCT におけるカルシウム付加量は 500~1600mg であった。カルシウム摂取の骨折に対する効果については、55 件の RCT またはコホート研究で効果なし、6 件の RCT で有益、1 件の RCT で有害とされた。

C-2. 考察

本報告では、2012 年以降に行われたカルシウム摂取量と骨粗鬆症、骨折予防、骨塩量、骨密度の関連を調べた研究をメタアナリシスとシステマティックレビューおよびそれらの対象

論文を中心に整理した。カルシウム摂取量と骨塩量、骨密度に関しては3編中2編のメタアナリシスおよびシステムティックレビューで有意な関連があるとしている一方、骨折に関しては部位によってわずかな効果があるか、効果なしと評価されており、共通した結果は得られなかった。これらの結果は、「カルシウム摂取量と骨塩量、骨密度との間には多くの研究で有意な関連が認められているが、骨折との関連を検討した疫学研究では必ずしも一致した結果が得られていない」とした2015年版の食事摂取基準の記載と同様であった。以下に、個別研究の結果から小児期、成人期に分けてカルシウム摂取量と骨塩量・骨密度・骨折に関する考察を述べる。

C-2-1. 小児期のカルシウム摂取量と骨塩量・骨密度

小児期のカルシウム摂取量と骨塩量・骨密度について、Weaverらのシステムティックレビューでは、RCTのおよそ90%が、小児期のカルシウム摂取は骨密度および骨塩量に良い影響を与えると結論づけている(9)。この研究では、小児期の栄養素摂取と骨の健康に関して、Evidence grading system(121)を用いて、GradeをA(strong)からD(Inadequate)で評価しており、カルシウム摂取と骨の健康(骨密度または骨塩量)には明確な関連があるとしてGrade Aとしている。

個別のRCTでは、日本人の小児を対象とした報告はなかった。一方、海外で行われた研究の多くで小児期のカルシウム摂取により骨塩量または骨密度が増加することを示している(52, 55, 65, 69, 73, 74, 77, 78, 96, 106, 110)。しかしながら、小児において骨塩量・骨密度の低下がもたらす骨粗鬆症の発生率とカルシウム摂取に関する研究は存在せず、骨塩量・骨密度の増加のためにはより多くのカルシウムを必要とすると考えられるものの、骨粗鬆症予防のためのカルシウムの必要量や推奨量を算出

することは現時点では困難であると考えられた。

Weaverらのレビューでは、比較的カルシウム摂取量の少ない研究の結果が報告されている(52, 73)。一つは、8～13歳の双子の女児を対象として、炭酸カルシウムを1日1200mgまたはプラセボを2年間投与したsingle-blind studyがある(73)。ベースライン時のカルシウム摂取量は、介入群で1日786mg、対照群で1日772mgであり、推奨量よりもかなり低い値であった(オーストラリアの推奨量: 4～8歳1000mg/日、9～18歳1300mg/日)。登録された64組の双子のうち、24組が研究を完了し、両群の遵守率は76%であった。結果、介入群は対照群より全身の骨塩量が4.0%高かった。また、Dibbaらは、カルシウム摂取の極めて低い(342mg/日)アフリカの小児を対象に1年間のRCTを実施した(52)。介入群は、炭酸カルシウムを1日1000mgを摂取し、対照群と比較して、骨塩量に及ぼす影響を試験した。結果、介入群では、橈骨の骨塩量が4.6～5.5%増加した。この2つの研究は、カルシウム摂取量が比較的少ない子どもたちが、カルシウムを摂取することで大きな恩恵を得る可能性を示唆している。食事摂取基準2015年版(122)では、15～17歳のカルシウム推奨量は男児で1日804mg、女児で1日673mgである。平成28年度国民健康・栄養調査によると、15～19歳のカルシウム摂取量は男児で1日508mg、女児で1日426mgであり(123)、推奨量を満たしていない。よって、日本人の小児において、骨密度および骨塩量の増加に対して、まずは現在の推奨量までのカルシウム摂取が薦められるべきであると考ええる。

C-2-2. 小児期のカルシウム摂取量と骨折

Händelらの報告した症例対照研究のメタアナリシスの結果では、カルシウム摂取と骨折の関連に有意な差を認めなかった(骨折増加率: 0.50 (95%信頼区間(CI) -62.81, 63.81))(10)。

個別の研究をみると、小児期のカルシウム摂取と骨折の関連を検討した研究は、RCT によるものではなく、コホート研究と症例対照研究のみが選定されていた。全て食事によるカルシウム摂取と四肢骨折の関連を調べた研究で、一貫した結果は得られなかった。2012 年には相反する結果を示した 2 つの症例対照研究が存在する(109, 112)。アメリカにおける 5~9 歳の小児のカルシウム摂取と四肢骨折を検討した研究では、対照群のカルシウム摂取量は 1 日 681 mg に対して、症例群のカルシウム摂取量は 1 日 890 mg であり、カルシウムの摂取量が多い群の方が骨折を多く起こしているという結果であった(112)。一方、フィンランドにおける平均 11 歳の小児を対象としてカルシウム摂取と四肢骨折の関連を検討した研究では、対照群のカルシウム摂取量が 1 日 1190 mg であるのに対して、症例群のカルシウム摂取量は 1 日 990 mg であり、カルシウムの摂取量が多いと骨折が予防されることが示された(109)。また、コホート研究は 2 編存在したが(98, 113)、どちらも有意な差を認めなかった。

骨折を生活習慣病と仮定すると、骨折予防のための目標量を算出することが必要となる。しかしながら、小児期におけるカルシウム摂取と骨折の関連に一貫性が認められておらず、骨折予防を目的とした目標量の算出は時期尚早と考える。

C-2-3. 成人期のカルシウム摂取量と骨密度

成人期におけるカルシウム摂取と骨密度の関連を検討した RCT は、約半数がカルシウム摂取は骨密度を増加させる効果があったとした一方、残りの半数は効果なしとしており、結果に一貫性がみられなかった。しかしながら、Taiらの報告したメタアナリシスの結果によると、食事由来またはサプリメント由来のカルシウム摂取は部位によって骨密度維持に寄与することを示唆している(6)。食事由来のカルシウム摂取量の増加により、腰椎、大腿骨頸部、股関節、

全身の骨密度が 2 年間で 0.7~1.8% 上昇し、一方、サプリメント由来のカルシウム摂取の増加により、腰椎、大腿骨頸部、股関節、前腕、全身の骨密度が介入 1 年、2 年、2.5 年以上の各時点で 0.7~1.8% 上昇した(6)。これらの結果をみると、食物由来であろうとサプリメント由来であろうと、カルシウム摂取量を増加させることで、骨密度の損失が 1 年を超えて継続的に減少することなく、骨密度においてわずかな非漸進的な増加をもたらすことを示唆している。1~3 年にわたって骨密度がおおよそ 1~2% 増加することは、骨折の減少の恩恵に変換される可能性は低いと考える。例えば、高齢の閉経後の女性における骨密度喪失の平均率は、年に約 1% とされている(6)。したがって、カルシウム摂取量を増加させる効果は、通常の骨密度喪失の約 1~2 年を予防することであり、カルシウム摂取量が 1 年以上増加すると、骨密度喪失を遅らせるが、停止させない可能性がある。

一方で、閉経後女性を対象としたカルシウム摂取量と骨密度の関係について報告したメタアナリシスでは、特に 60 歳以上の閉経後女性において、1 日 1200 mg のカルシウム摂取が骨密度を上昇させるのに有効であると結論づけている(8)。なお、ビタミン D の併用と骨密度に対する効果については、調査した 17 件の RCT においてバイアスが無視できないため評価不能と判断している。

成人においても、小児と同様にカルシウムの摂取が骨塩量・骨密度の増加や損失の遅延に対して効果がある可能性が示唆されるが、骨塩量・骨密度の低下がもたらす骨粗鬆症の発生率とカルシウム摂取に関する研究は存在せず、骨粗鬆症の予防を目的としてカルシウムの必要量や推奨量を算出することは現時点では困難であると考えられる。

C-2-4. 成人期のカルシウム摂取量と骨折

成人期におけるカルシウム摂取と骨折の関連を検討した研究のほとんどが RCT であった。

全ての結果をみると、55 件(およそ 89%)が、カルシウム摂取と骨折の間に有意な関連を示しておらず、予防効果を示した研究は 6 件であった。また、1 件はカルシウム摂取が骨折のリスクになりうるとしていた。RCT の中で最大の試験である Jackson らの研究では、1000 mg のカルシウムとビタミン D 400 IU のサプリメント摂取は骨折予防に効果がなかったと結論づけている(87)。一方で、カルシウムとビタミン D との併用に関しては、高齢者や骨折の既往のある者に対し、カルシウム 1000~1200 mg/日、ビタミン D 800 IU/日が有効とする報告も散見され(124, 125)、これら効果に関する研究に矛盾点が存在する。Bolland らが報告した 26 編の RCT のメタアナリシスの結果では、カルシウムサプリメントは全身の骨折のリスクを 11%(相対危険度: 0.89 (95% CI 0.81, 0.96))、椎骨の骨折リスクを 14%(相対危険度: 0.86 (95% CI 0.74, 1.00)) 低減したが、股関節または前腕には影響を及ぼさなかった(7)。さらに、この研究では、42 編のコホート研究のシステムティックレビューも実施しており、食事中的カルシウム摂取量と骨折の関連を評価した 75%以上の研究で関連がないことが報告されている(7)。Bolland らは、1 日 500~1600 mg のカルシウムサプリメントを摂取することで、平均カルシウム摂取量が 1780mg/日 (1230~2314 mg /日)になるとしている(7)。この摂取量は前向き観察研究でもかなり高い数値である。カルシウムサプリメントが、食事中的カルシウム欠乏を補っていると仮定すると、カルシウムサプリメントと同等の効果をj得るには、食事中的カルシウム摂取量を 1 日およそ 1800 mg に増やす必要がある(7)。毎日の食事で 1 日 1000 mg 以上のカルシウム摂取量を増加させることは現実的ではない。また、この研究では、カルシウムサプリメント摂取の必要数(NTT; Number needed to treat)を算出しており、その結果、6.3 年間で 489 人が摂取して 1 人椎骨の骨折予防が可能としている(7)。カルシウムサプリメントを摂取することの恩恵は、

個人にとって大きな魅力はなく、骨折リスクがより低い人に対して恩恵はさらに小さくなる。さらに別の研究では、カルシウムサプリメントは、胃腸への副作用および腎結石のリスクを 17%、心筋梗塞のリスクを 20~40%増加させると報告されているため、骨折の予防のために日常的に使用すべきではないとしている(126)。全体を通して、カルシウム摂取量の増加が骨折リスクを低減させると結論しがたく、多量のカルシウム摂取量を毎日の食事で摂取することは持続可能でないと考えられ、カルシウムサプリメントを摂取することの恩恵は少ないと考える。

C-2-5. 今後の課題

本報告で検討したメタアナリシス・システムティックレビューに含まれた日本の研究は 5 編のみであり、小児に関する研究は見当たらなかった。アジア全体でみても文献は 21 編のみで、そのほとんどが成人の骨密度を評価したものであり、一致した結果は得られていない。また、成人の骨折や小児の骨塩量・骨密度・骨折とカルシウム摂取量の関連をみた研究は含まれなかった。

Balk らにより 2017 年に行なわれたシステムティックレビューによれば、全世界のカルシウム摂取量を比較すると、南アジア、東アジアおよび東南アジアにおいて、その摂取量は極端に低く(400 mg/日)、北欧諸国や北アメリカ、ヨーロッパ諸国では 1000 mg/日以上と多い。それと同時に北アメリカ、ヨーロッパ諸国では 1990 年と比較して、2000 年には大腿骨骨折が 1/4 程度減少の傾向が見られるのに対し、中国をはじめとするアジア地域では大腿骨骨折が増加している、特に 70 歳以上の高齢者において顕著で 1990~1992 年と比較し、2002~2006 年には男性で 2 倍、女性で 3 倍発症していると報告されており、低カルシウム摂取者(特に 400mg/d 以下)で、大腿骨骨折の発症との関連を裏付けているとも報告している(127)。しかしながら、この結論には、カルシウム摂取

量と骨折の量反応関係の人種による違いは考慮されていない。また、日常的にカルシウム摂取が低い集団と高い集団とで、普段の食事のカルシウム摂取量やサプリメント等によるカルシウムの付加量が骨塩量・骨密度・骨折等に及ぼす影響の程度は異なる可能性がある。特定の集団に最適なカルシウム摂取量を検討する際には、その集団における日常のカルシウム摂取量と人種差を考慮することが必要であり、今後は日本を含むアジア各国においてカルシウム摂取量と骨塩量・骨密度・骨折の関連に関する研究が必要である。また、日本人のカルシウム必要量を設定するには出納試験が必要であるが、現在、日本におけるエビデンスは報告されていない。よって、日本人を対象とした出納試験を実施し、その結果と現行の要因加算法による結果とを比較する必要がある。

本報告の限界は、個々の疫学研究の結果を全て検索、検討することができなかった点であり、メタアナリシスやシステマティックレビューに含まれなかった研究の結果について取りこぼしがある可能性がある。レビュー開始当初は個々の研究を全て検索することを計画していたが、時間と人員の制限があり困難であった。

しかしながら、2012年以降の研究に関しては、メタアナリシス・個別の研究結果から総合的に判断した結論がエビデンスグレードとともに記載されたシステマティックレビュー・それらに含まれなかった最新のRCTの結果を系統的にレビューしており、本報告が日本人の食事摂取基準を策定する際に参考とされる一資料となれば幸いである。

D. 結論

本報告で検討したメタアナリシス・システマティックレビューの結果からは、小児・成人に共通して、骨塩量・骨密度の増加とカルシウム摂取に有意な関連があると思われるが、骨折に関して一致した結果は得られなかった。また、アウトカムを骨粗鬆症と定義した研究は見当た

らなかった。これらの結果から、現段階では、骨粗鬆症・骨折の予防を目的としたカルシウム摂取量の必要量の策定は難しく、現状ではこれまで通り要因加算法を採用することが適切であると考えられる。

E. 参考文献

- 1) Welten DC, et al. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 1995; 125: 2802-13.
- 2) Cumming RG, et al. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1321-9.
- 3) Sasaki S, et al. Association between current nutrient intakes and bone mineral density at calcaneus in pre- and postmenopausal Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2001; 47: 289-94.
- 4) Xu L, et al. Does dietary calcium have a protective effect on bone fractures in women? A meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr* 2004; 91: 625-34.
- 5) Hacker AN, et al. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutr Rev* 2012; 70: 397-409.
- 6) Tai V, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 351: h4183.
- 7) Bolland MJ, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015; 351: h4580.
- 8) Wu J, et al. Quantitative analysis of efficacy and associated factors of calcium intake on bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2017; 28: 2003-10.
- 9) Weaver CM, et al. The National Osteoporosis Foundation's position

- statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1281-386.
- 10) Handel MN, et al. Nutrient and food intakes in early life and risk of childhood fractures: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1182-95.
 - 11) Wang D, et al. Calcium intake and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 14424-31.
 - 12) Recker RR, et al. Effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1977; 87: 649-55.
 - 13) Lamke B, et al. Bone mineral content in women with Colles' fracture: effect of calcium supplementation. *Acta Orthop Scand* 1978; 49: 143-6.
 - 14) Smith EL, Jr., et al. Physical activity and calcium modalities for bone mineral increase in aged women. *Med Sci Sports Exerc* 1981; 13: 60-4.
 - 15) Chan GM, et al. Bone mineral status in childhood accidental fractures. *Am J Dis Child* 1984; 138: 569-70.
 - 16) Recker RR, et al. The effect of milk supplements on calcium metabolism, bone metabolism and calcium balance. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 254-63.
 - 17) Hansson T, et al. The effect of fluoride and calcium on spinal bone mineral content: a controlled, prospective (3 years) study. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 315-7.
 - 18) Polley KJ, et al. Effect of calcium supplementation on forearm bone mineral content in postmenopausal women: a prospective, sequential controlled trial. *J Nutr* 1987; 117: 1929-35.
 - 19) Riis B, et al. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? A double-blind, controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 316: 173-7.
 - 20) Smith EL, et al. Calcium supplementation and bone loss in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 833-42.
 - 21) Orwoll ES, et al. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann Intern Med* 1990; 112: 29-34.
 - 22) Dawson-Hughes B, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323: 878-83.
 - 23) Fujita T, et al. Increase of bone mineral density by calcium supplement with oyster shell electrolytate. *Bone Miner* 1990; 11: 85-91.
 - 24) Elders PJ, et al. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 533-40.
 - 25) Prince RL, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1189-95.
 - 26) Nelson ME, et al. A 1-y walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women: effects on bone. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1304-11.
 - 27) Paganini-Hill A, et al. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture:

- the Leisure World study. *Epidemiology* 1991; 2: 16-25.
- 28) Chapuy MC, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
 - 29) Lau EM, et al. The effects of calcium supplementation and exercise on bone density in elderly Chinese women. *Osteoporos Int* 1992; 2: 168-73.
 - 30) Looker AC, et al. Dietary calcium and hip fracture risk: the NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Osteoporos Int* 1993; 3: 177-84.
 - 31) Reid IR, et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 460-4.
 - 32) Chevalley T, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994; 4: 245-52.
 - 33) Strause L, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr* 1994; 124: 1060-4.
 - 34) Chapuy MC, et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081-2.
 - 35) Aloia JF, et al. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 1994; 120: 97-103.
 - 36) Prince R, et al. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1068-75.
 - 37) Fujita T, et al. Heated oyster shell-seaweed calcium (AAA Ca) on osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 226-30.
 - 38) Perez-Jaraiz MD, et al. Prophylaxis of osteoporosis with calcium, estrogens and/or eelcatonin: comparative longitudinal study of bone mass. *Maturitas* 1996; 23: 327-32.
 - 39) Recker RR, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961-6.
 - 40) Meyer HE, et al. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 117-23.
 - 41) Cumming RG, et al. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 926-34.
 - 42) Dawson-Hughes B, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
 - 43) Owusu W, et al. Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men. *J Nutr* 1997; 127: 1782-7.
 - 44) Goulding A, et al. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 143-8.
 - 45) Riggs BL, et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 168-74.
 - 46) Ricci TA, et al. Calcium supplementation suppresses bone turnover during weight reduction in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1045-50.
 - 47) Baeksgaard L, et al. Calcium and vitamin

- D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1998; 8: 255-60.
- 48) Storm D, et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3817-25.
 - 49) Baron JA, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-7.
 - 50) Castelo-Branco C, et al. Preventing postmenopausal bone loss with ossein-hydroxyapatite compounds. Results of a two-year, prospective trial. *J Reprod Med* 1999; 44: 601-5.
 - 51) Ruml LA, et al. The effect of calcium citrate on bone density in the early and mid-postmenopausal period: a randomized placebo-controlled study. *Am J Ther* 1999; 6: 303-11.
 - 52) Dibba B, et al. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in gambian children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 544-9.
 - 53) Fujita T, et al. Peripheral computed tomography (pQCT) detected short-term effect of AAACa (heated oyster shell with heated algal ingredient HAI): a double-blind comparison with CaCO₃ and placebo. *J Bone Miner Metab* 2000; 18: 212-5.
 - 54) Peacock M, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D₃ dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3011-9.
 - 55) Merrilees MJ, et al. Effects of dairy food supplements on bone mineral density in teenage girls. *Eur J Nutr* 2000; 39: 256-62.
 - 56) Lau EM, et al. Milk supplementation of the diet of postmenopausal Chinese women on a low calcium intake retards bone loss. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1704-9.
 - 57) Cleghorn DB, et al. An open, crossover trial of calcium-fortified milk in prevention of early postmenopausal bone loss. *Med J Aust* 2001; 175: 242-5.
 - 58) Goulding A, et al. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001; 139: 509-15.
 - 59) Son SM, et al. Effect of oral therapy with alphacalcidol or calcium in Korean elderly women with osteopenia and low dietary calcium. *Nutr Res* 2001; 21: 1347-55.
 - 60) Chapuy MC, et al. Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257-64.
 - 61) Feskanich D, et al. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 504-11.
 - 62) Grados F, et al. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 203-8.
 - 63) Chee WS, et al. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. *Osteoporos Int* 2003; 14:

- 828-34.
- 64) Rozen GS, et al. Calcium supplementation provides an extended window of opportunity for bone mass accretion after menarche. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 993-8.
 - 65) Moyer-Mileur LJ, et al. Bone mass and density response to a 12-month trial of calcium and vitamin D supplement in preadolescent girls. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003; 3: 63-70.
 - 66) Fujita T, et al. Reappraisal of Katsuragi calcium study, a prospective, double-blind, placebo-controlled study of the effect of active absorbable algal calcium (AAACa) on vertebral deformity and fracture. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 32-8.
 - 67) Harwood RH, et al. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004; 33: 45-51.
 - 68) Goulding A, et al. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 250-3.
 - 69) Du X, et al. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. *Br J Nutr* 2004; 92: 159-68.
 - 70) Meier C, et al. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1221-30.
 - 71) Albertazzi P, et al. Comparison of the effects of two different types of calcium supplementation on markers of bone metabolism in a postmenopausal osteopenic population with low calcium intake: a double-blind placebo-controlled trial. *Climacteric* 2004; 7: 33-40.
 - 72) Doetsch AM, et al. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 183-8.
 - 73) Cameron MA, et al. The effect of calcium supplementation on bone density in premenarcheal females: a co-twin approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4916-22.
 - 74) Molgaard C, et al. Effect of habitual dietary calcium intake on calcium supplementation in 12-14-y-old girls. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1422-7.
 - 75) Gibbons MJ, et al. The effects of a high calcium dairy food on bone health in pre-pubertal children in New Zealand. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13: 341-7.
 - 76) Avenell A, et al. The effects of an open design on trial participant recruitment, compliance and retention--a randomized controlled trial comparison with a blinded, placebo-controlled design. *Clin Trials* 2004; 1: 490-8.
 - 77) Dodiuk-Gad RP, et al. Sustained effect of short-term calcium supplementation on bone mass in adolescent girls with low calcium intake. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 168-74.
 - 78) Matkovic V, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 175-88.
 - 79) Riedt CS, et al. Overweight postmenopausal women lose bone with

- moderate weight reduction and 1 g/day calcium intake. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 455-63.
- 80) Prentice A, et al. Calcium supplementation increases stature and bone mineral mass of 16- to 18-year-old boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3153-61.
- 81) Chevalley T, et al. Skeletal site selectivity in the effects of calcium supplementation on areal bone mineral density gain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3342-9.
- 82) Porthouse J, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003.
- 83) Grant AM, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
- 84) Ho SC, et al. A prospective study of the effects of 1-year calcium-fortified soy milk supplementation on dietary calcium intake and bone health in Chinese adolescent girls aged 14 to 16. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1907-16.
- 85) Cheng S, et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls: a 2-y randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1115-26; quiz 47-8.
- 86) Goulding A, et al. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 2090-6.
- 87) Jackson RD, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
- 88) Daly RM, et al. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 397-405.
- 89) Prince RL, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 869-75.
- 90) Reid IR, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006; 119: 777-85.
- 91) Bolton-Smith C, et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 509-19.
- 92) Bonnick S, et al. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1341-9.
- 93) Hitz MF, et al. Bone mineral density and bone markers in patients with a recent low-energy fracture: effect of 1 y of treatment with calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 251-9.
- 94) Manios Y, et al. Changes in biochemical indexes of bone metabolism and bone mineral density after a 12-mo dietary intervention program: the Postmenopausal Health Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:

- 781-9.
- 95) Zhu K, et al. Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 743-9.
 - 96) Lambert HL, et al. Calcium supplementation and bone mineral accretion in adolescent girls: an 18-month randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 455-62.
 - 97) Olney RC, et al. Healthy children with frequent fractures: how much evaluation is needed? *Pediatrics* 2008; 121: 890-7.
 - 98) Clark EM, et al. Vigorous physical activity increases fracture risk in children irrespective of bone mass: a prospective study of the independent risk factors for fractures in healthy children. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1012-22.
 - 99) Reid IR, et al. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2276-82.
 - 100) Kukuljan S, et al. Effects of a multi-component exercise program and calcium-vitamin-D3-fortified milk on bone mineral density in older men: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1241-51.
 - 101) Sierra Salinas C, et al. [Low bone mineral density and other risk factors in prepubertal children with fracture of the distal forearm]. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 383-90.
 - 102) Karkkainen MK, et al. Does daily vitamin D 800 IU and calcium 1000 mg supplementation decrease the risk of falling in ambulatory women aged 65-71 years? A 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Maturitas* 2010; 65: 359-65.
 - 103) Chailurkit LO, et al. Discrepant influence of vitamin D status on parathyroid hormone and bone mass after two years of calcium supplementation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 167-72.
 - 104) Salovaara K, et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1487-95.
 - 105) Benetou V, et al. Diet and hip fractures among elderly Europeans in the EPIC cohort. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 132-9.
 - 106) Greene DA, et al. Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2011; 22: 489-98.
 - 107) Sambrook PN, et al. Does increased sunlight exposure work as a strategy to improve vitamin D status in the elderly: a cluster randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2012; 23: 615-24.
 - 108) Gui JC, et al. Bone mineral density in postmenopausal Chinese women treated with calcium fortification in soymilk and cow's milk. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1563-70.
 - 109) Mayranpaa MK, et al. Impaired bone health and asymptomatic vertebral compressions in fracture-prone children: a case-control study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1413-24.
 - 110) Khadilkar A, et al. School-based

- calcium-vitamin D with micronutrient supplementation enhances bone mass in underprivileged Indian premenarchal girls. *Bone* 2012; 51: 1-7.
- 111) Nakamura K, et al. Effect of low-dose calcium supplements on bone loss in perimenopausal and postmenopausal Asian women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2264-70.
- 112) Ryan LM, et al. Bone mineral density and vitamin D status among African American children with forearm fractures. *Pediatrics* 2012; 130: e553-60.
- 113) Wren TA, et al. Racial disparity in fracture risk between white and nonwhite children in the United States. *J Pediatr* 2012; 161: 1035-40.
- 114) Valerio G, et al. Prevalence of overweight in children with bone fractures: a case control study. *BMC Pediatr* 2012; 12: 166.
- 115) Rajatanavin R, et al. The efficacy of calcium supplementation alone in elderly Thai women over a 2-year period: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2871-7.
- 116) Ma XM, et al. Calcium supplementation and bone mineral accretion in Chinese adolescents aged 12-14 years: a 12-month, dose-response, randomised intervention trial. *Br J Nutr* 2014; 112: 1510-20.
- 117) Chen Y, et al. Estimating the causal effect of milk powder supplementation on bone mineral density: a randomized controlled trial with both non-compliance and loss to follow-up. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 824-30.
- 118) Chen Y, et al. Effect of Milk Powder Supplementation with Different Calcium Contents on Bone Mineral Density of Postmenopausal Women in Northern China: A Randomized Controlled Double-Blind Trial. *Calcif Tissue Int* 2016; 98: 60-6.
- 119) Zhang ZQ, et al. The effects of different levels of calcium supplementation on the bone mineral status of postpartum lactating Chinese women: a 12-month randomised, double-blinded, controlled trial. *Br J Nutr* 2016; 115: 24-31.
- 120) Vogel KA, et al. The effect of dairy intake on bone mass and body composition in early pubertal girls and boys: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 1214-29.
- 121) Evidence grade system. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791473/table/Tab1/> (2018/1/23 アクセス).
- 122) 菱田明, 佐々木敏. 日本人の食事摂取基準(2015年版). 第一出版, 東京. 2014.
- 123) 平成 28 年度国民健康・栄養調査結果の概要 . www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html (2018/3/8 アクセス).
- 124) Verbrugge FH, et al. Who should receive calcium and vitamin D supplementation? *Age Ageing* 2012; 41: 576-80.
- 125) Allan GM, et al. Vitamin D: A Narrative Review Examining the Evidence for Ten Beliefs. *J Gen Intern Med* 2016; 31: 780-91.
- 126) Reid IR, et al. Calcium supplements: benefits and risks. *J Intern Med* 2015; 278: 354-68.
- 127) Balk EM, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporos Int* 2017; 28: 3315-24.

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

資料 1. 2012～2017 年に出版されたメタアナリシスおよびシステマティックレビュー論文の検索式

```
((diet[TIAB] OR dietary[TIAB] OR food[TIAB] OR consumption[TIAB] OR intake[TIAB] OR intakes[TIAB]) AND calcium[TIAB] OR "factor IV"[TIAB]) AND (osteoporosis[TIAB] OR osteoporoses[TIAB] OR "bone loss"[TIAB] OR "bone losses"[TIAB] OR "bone density"[TIAB] OR "bone densities"[TIAB] OR "bone mass"[TIAB] OR "bone mineral density"[TIAB] OR "bone mineral densities"[TIAB] OR "bone mineral content"[TIAB] OR "bone mineral contents"[TIAB] OR fracture[TIAB] OR fractures[TIAB] OR "broken bone"[TIAB] OR "broken bones"[TIAB]) AND ("meta-analysis"[TW] OR "meta analysis"[TW] OR "systematic review"[TW]) NOT (rat[TI] OR rats[TI] OR mice[TI] OR mouse[TI] OR cattle[TI] OR dog[TI] OR dogs[TI]) AND (English[LANG] OR Japanese[LANG]) AND ("2012/1/1"[PDAT] : "2017/12/26"[PDAT])
```

[TIAB]: 文献のタイトルまたは抄録に含まれる語句を対象、[TW]: 文献のすべてに含まれる語句を対象、[TI]: 文献のタイトルに含まれる語句を対象、[LANG]: 文献の言語を指定、[PDAT]: 文献が出版された日付を指定

検索日:2017年12月26日

資料 2. 2014年10月1日以降に出版されたRCTの検索式

```
((diet[TIAB] OR dietary[TIAB] OR food[TIAB] OR consumption[TIAB] OR intake[TIAB] OR intakes[TIAB]) AND calcium[TIAB] OR "factor IV"[TIAB]) AND (osteoporosis[TIAB] OR osteoporoses[TIAB] OR "bone loss"[TIAB] OR "bone losses"[TIAB] OR "bone density"[TIAB] OR "bone densities"[TIAB] OR "bone mass"[TIAB] OR "bone mineral density"[TIAB] OR "bone mineral densities"[TIAB] OR "bone mineral content"[TIAB] OR "bone mineral contents"[TIAB] OR fracture[TIAB] OR fractures[TIAB] OR "broken bone"[TIAB] OR "broken bones"[TIAB]) AND ("randomized controlled"[All Fields] OR "randomised controlled"[All Fields]) NOT (rat[TI] OR rats[TI] OR mice[TI] OR mouse[TI] OR cattle[TI] OR dog[TI] OR dogs[TI]) AND (English[LANG] OR Japanese[LANG]) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "2018/3/22"[PDAT])
```

[TIAB]: 文献のタイトルまたは抄録に含まれる語句を対象、[TW]: 文献のすべてに含まれる語句を対象、[TI]: 文献のタイトルに含まれる語句を対象、[LANG]: 文献の言語を指定、[PDAT]: 文献が出版された日付を指定

検索日:2018年3月22日

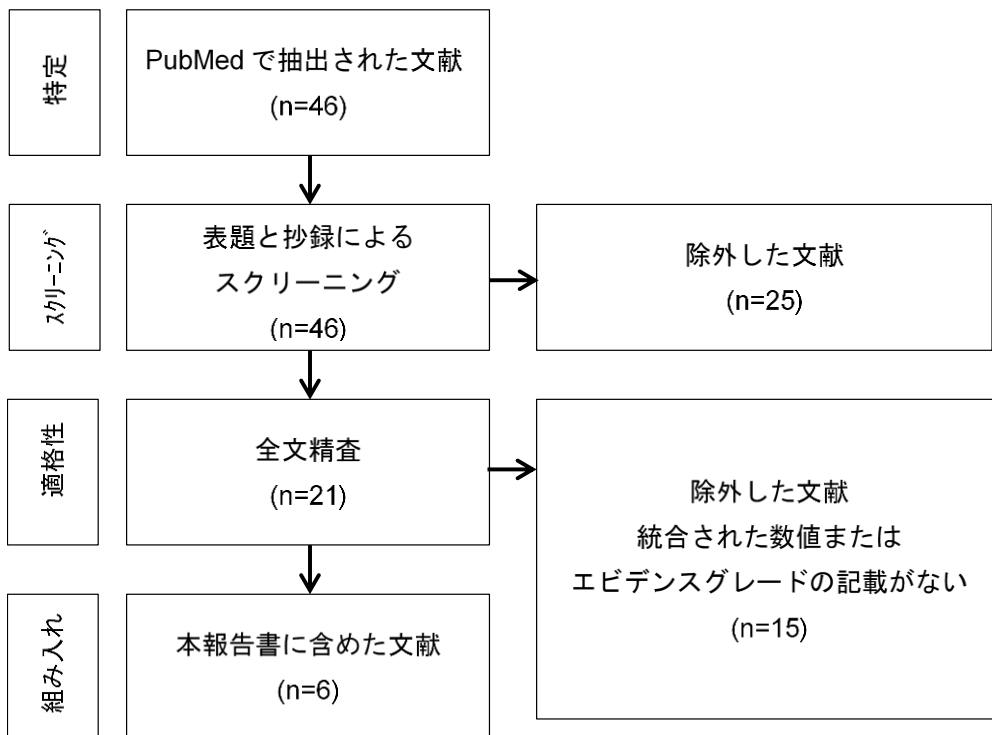


図 1. メタアナリシスおよび各研究の結果を統合した数値が記載されたシステマティックレビューの文献選択のフローチャート

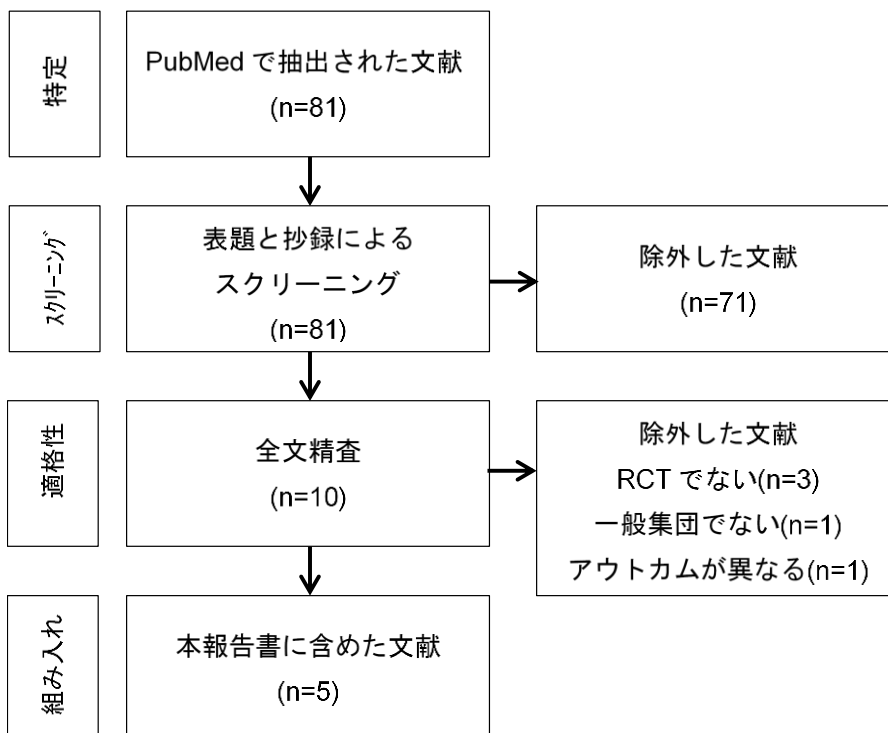


図 2. RCT の文献選択のフローチャート

表 1. 2012～2016 年に発表されたカルシウムと骨の健康に関するメタアナリシスおよび各論文を統合した結果が記載されたシステマティックレビュー

研究	文献数	選択された文献の研究デザイン	対象者	Ca摂取源	アウトカム因子	結果 ()内は95%信頼区間	最終評価
1 Wu J, et al. 2017(8)	17	RCT	閉経後女性	サプリメント	骨密度	数値の表記はなし	Benefit(エビデンスグレード:強い)
2 Weaver CM, et al. 2016(9)	20	RCT	小児	食事 サプリメント	骨密度 骨塩量	数値の表記はなし	Benefit(エビデンスグレード:強い)
3 Händel MN, et al. 2015(10)	18	コホート研究 症例対照研究	小児	食事	骨折	四肢 骨折増加率: 0.50 (-62.81, 63.81)	NS
4 Tai V, et al. 2015(6)	59	RCT	成人	食事 サプリメント	骨密度 骨密度	[骨密度増加率] <1年> 腰椎: 0.6 (-0.1, 1.3) 大腿骨頸部: 0.3 (-0.3, 0.9) 股関節: 0.6 (0.3, 1.0) 前腕: 0.0 (-0.4, 0.5) 全身: 1.0 (0.3, 1.8) <2年> 腰椎: 0.7 (0.3, 1.2) 大腿骨頸部: 1.8 (1.1, 2.6) 股関節: 1.5 (0.7, 2.4) 前腕: 0.1 (-0.3, 0.4) 全身: 0.9 (0.5, 1.3) [骨密度増加率] <1年> 腰椎: 1.2 (0.8, 1.7) 大腿骨頸部: 1.2 (0.7, 1.8) 股関節: 1.4 (0.6, 2.3) 前腕: 1.0 (0.2, 1.8) 全身: 0.7 (0.4, 1.1) <2年> 腰椎: 1.1 (0.7, 1.6) 大腿骨頸部: 1.0 (0.5, 1.4) 股関節: 1.3 (0.8, 1.8) 前腕: 1.5 (0.5, 2.6) 全身: 0.8 (0.5, 1.1) <2.5年> 腰椎: 1.0 (0.3, 1.6) 大腿骨頸部: 1.5 (0.2, 2.9) 股関節: 1.2 (0.5, 1.9) 前腕: 1.8 (0.2, 3.4) 全身: 0.8 (0.5, 1.1)	部位により Benefit or NS
5 Bolland MJ, et al. 2015(7)	26	RCT	成人	サプリメント	骨折	全身 RR: 0.89 (0.81, 0.96) 股関節 RR: 0.95 (0.76, 1.18) 椎骨 RR: 0.86 (0.74, 1.00) 前腕 RR: 0.96 (0.85, 1.09)	部位により Benefit or NS
6 Wang D, et al. 2015(11)	8	コホート研究	成人	食事	骨折	股関節 RR: 0.97 (0.88, 1.06)	NS

Benefit, 有益; Ca, カルシウム; NS, 効果なし; RCT, ランダム化比較試験; RR, 相対危険度

表 2. カルシウムと骨の健康に関するメタアナリシスおよび各論文を統合した結果が記載されたシステマティックレビューに含まれた各論文の結果

番号	研究	国や地域	性	人数	年齢(歳)		研究デザイン	アウトカム 因子	アウトカム 部位	Ca摂取量*(mg/日)		Ca摂取源	VD摂取量 (IU/日)	評価
					平均	範囲				介入群・観察群	対照群			
1	Recker 1977(12)	USA	女	60	57		RCT	骨密度	前腕	+1040		サプリメント		NS
2	Lamke 1978(13)	スウェーデン	女	40	60		RCT	骨密度	大腿骨頸部	+1000		サプリメント		NS
3	Smith 1981(14)	USA	女	80	82		RCT	骨密度	前腕	+750		サプリメント	400	NS
4	Chan, 1984(15)	USA	男女	34	6	2-12	症例対照研究	骨折	四肢	787	810	食事		NS
5	Recker 1985(16)	USA	女	30	59		RCT	骨密度	前腕	不明		食事		NS
6	Hansson 1987(17)	スウェーデン	女	50	66		RCT	骨密度	腰椎	+1000		サプリメント		Benefit
7	Hansson 1987(17)	スウェーデン	女	50	66		RCT	骨折	椎骨	+1000		サプリメント		NS
8	Polley 1987(18)	オーストラリア	女	269	57		RCT	骨密度	前腕	≥1250		食事		NS
9	Polley 1987(18)	オーストラリア	女	269	57		RCT	骨密度	前腕	+1000		サプリメント		NS
10	Riis 1987(19)	デンマーク	女	43	51		RCT	骨密度	腰椎	+2000		サプリメント		NS
11	Riis 1987(19)	デンマーク	女	43	51		RCT	骨密度	前腕	+2000		サプリメント		Benefit
12	Riis 1987(19)	デンマーク	女	43	51		RCT	骨密度	全身	+2000		サプリメント		NS
13	Smith 1989(20)	USA	女	169	51		RCT	骨密度	前腕	+1500		サプリメント		NS
14	Orwoll 1990(21)	USA	男	86	58		RCT	骨密度	前腕	+1000		サプリメント	1000	NS
15	Dawson-Hughes 1990(22)	USA	女	361	58		RCT	骨密度	腰椎	+500		サプリメント		NS
16	Dawson-Hughes 1990(22)	USA	女	361	58		RCT	骨密度	大腿骨頸部	+500		サプリメント		NS
17	Dawson-Hughes 1990(22)	USA	女	361	58		RCT	骨密度	前腕	+500		サプリメント		Benefit
18	Fujita 1990(23)	日本	女	32	80		RCT	骨密度	前腕	+900		サプリメント		Benefit
19	Elders 1991(24)	オランダ	女	248	46-55		RCT	骨密度	腰椎	+1000 or +200C		サプリメント		Benefit
20	Prince 1991(25)	オーストラリア	女	80	57		RCT	骨密度	前腕	+1000		サプリメント		NS
21	Nelson 1991(26)	USA	女	41	60		RCT	骨密度	腰椎	+831		食事		NS
22	Nelson 1991(26)	USA	女	41	60		RCT	骨密度	大腿骨頸部	+831		食事		Benefit
23	Nelson 1991(26)	USA	女	41	60		RCT	骨密度	前腕	+831		食事		NS
24	Paganini-Hill 1991(27)	USA	女	5752	73		コホート研究	骨折	股関節	>876	≤405	食事		NS
25	Chapuy 1992(28)	フランス	女	3270	84		RCT	骨密度	大腿骨頸部	+1200		サプリメント	800	NS
26	Chapuy 1992(28)	フランス	女	3270	84		RCT	骨密度	股関節	+1200		サプリメント	800	Benefit
27	Lau 1992(29)	香港	女	50	76		RCT	骨密度	腰椎	+800		サプリメント		NS
28	Lau 1992(29)	香港	女	50	76		RCT	骨密度	大腿骨頸部	+800		サプリメント		NS
29	Looker 1993(30)	USA	男	2116	50-74		コホート研究	骨折	股関節	≥1004	<405	食事		NS
30	Looker 1993(30)	USA	女	2226	50-74		コホート研究	骨折	股関節	≥777	<300	食事		NS

Benefit, 有益; Ca, カルシウム; Harmful, 有害; NS, 効果なし; RCT, ランダム化比較試験; UK, イギリス; USA, アメリカ合衆国; VD, ビタミンD

*平均値、中央値または範囲。+マークのあとの数値は添加されたカルシウム量を表す。

(次ページへ続く)

表 2. カルシウムと骨の健康に関するメタアナリシスおよび各論文を統合した結果が記載されたシステマティックレビューに含まれた各論文の結果(続き)

番号	研究	国や地域	性	人数	年齢(歳)	研究デザイン	アウトカム 因子	アウトカム 部位	Ca摂取量*(mg/日)		Ca摂取源	VD摂取量 (IU/日)	評価
									介入群・観察群	対照群			
31	Reid 1993(31)	ニュージーランド	女	135	58	RCT	骨密度	腰椎	+1000		サプリメント		Benefit
32	Reid 1993(31)	ニュージーランド	女	135	58	RCT	骨密度	大腿骨頸部	+1000		サプリメント		NS
33	Reid 1993(31)	ニュージーランド	女	135	58	RCT	骨密度	全身	+1000		サプリメント		Benefit
34	Reid 1993(31)	ニュージーランド	女	135	58	RCT	骨折	全身	+1000		サプリメント		NS
35	Reid 1993(31)	ニュージーランド	女	135	58	RCT	骨折	股関節	+1000		サプリメント		NS
36	Reid 1993(31)	ニュージーランド	女	135	58	RCT	骨折	椎骨	+1000		サプリメント		NS
37	Reid 1993(31)	ニュージーランド	女	135	58	RCT	骨折	前腕	+1000		サプリメント		NS
38	Chevalley 1994(32)	スイス	男女	93	72	RCT	骨密度	腰椎	+800		サプリメント	300000 IM	NS
39	Chevalley 1994(32)	スイス	男女	93	72	RCT	骨密度	大腿骨頸部	+800		サプリメント	stat 300000 IM	NS
40	Chevalley 1994(32)	スイス	男女	93	72	RCT	骨折	全身	+800		サプリメント	stat 300000 IU	NS
41	Chevalley 1994(32)	スイス	男女	93	72	RCT	骨折	椎骨	+800		サプリメント	IM stat 300000 IU	NS
42	Strause 1994(33)	USA	女	113	66	RCT	骨密度	腰椎	+1000		サプリメント	IM stat	Benefit
43	Chapuy 1994(34)	フランス	女	3270	84	RCT	骨折	全身	+1200		サプリメント	800	Benefit
44	Chapuy 1994(34)	フランス	女	3270	84	RCT	骨折	股関節	+1200		サプリメント	800	Benefit
45	Aloia 1994(35)	USA	女	118	52	RCT	骨密度	腰椎	+600		サプリメント	400	NS
46	Aloia 1994(35)	USA	女	118	52	RCT	骨密度	大腿骨頸部	+600		サプリメント	400	Benefit
47	Aloia 1994(35)	USA	女	118	52	RCT	骨密度	前腕	+600		サプリメント	400	NS
48	Prince 1995(36)	オーストラリア	女	168	63	RCT	骨密度	腰椎	+1000		食事		NS
49	Prince 1995(36)	オーストラリア	女	168	63	RCT	骨密度	大腿骨頸部	+1000		食事		Benefit
50	Prince 1995(36)	オーストラリア	女	168	63	RCT	骨密度	股関節	+1000		食事		Benefit
51	Prince 1995(36)	オーストラリア	女	168	63	RCT	骨密度	腰椎	+1000		サプリメント		NS
52	Prince 1995(36)	オーストラリア	女	168	63	RCT	骨密度	大腿骨頸部	+1000		サプリメント		NS
53	Prince 1995(36)	オーストラリア	女	168	63	RCT	骨密度	股関節	+1000		サプリメント		Benefit
54	Fujita 1996(37)	日本	女	58	81	RCT	骨密度	腰椎	+900		サプリメント		Benefit
55	Fujita 1996(37)	日本	女	58	81	RCT	骨密度	前腕	+900		サプリメント		NS
56	Perez-Jaraiz 1996(38)	スペイン	女	52	50	RCT	骨密度	全身	+1000		サプリメント		Benefit
57	Recker 1996(39)	USA	女	197	74	RCT	骨密度	前腕	+1200		サプリメント		Benefit
58	Recker 1996(39)	USA	女	197	73	RCT	骨折	椎骨	+1200		サプリメント		NS
59	Meyer 1997(40)	ノルウェー	男	20035	47	40-53	コホート研究	骨折	股関節	≥1030	<623	食事	NS
60	Meyer 1997(40)	ノルウェー	女	19752	47	40-53	コホート研究	骨折	股関節	≥718	<435	食事	NS

Benefit, 有益; Ca, カルシウム; Harmful, 有害; NS, 効果なし; RCT, ランダム化比較試験; UK, イギリス; USA, アメリカ合衆国; VD, ビタミンD

*平均値、中央値または範囲。+マークのあとの数値は添加されたカルシウム量を表す。

(次ページへ続く)