

骨粗鬆症の危険因子としての Ca 不足に関する研究

東京大学医学部老年病学教室教授 折 茂 肇

研究目的：

骨粗鬆症、特に退行期骨粗鬆症は加齢に伴う骨量の減少が病的に亢進し骨折し易くなった病態である。その発症には加齢に伴う骨量減少に加えて遺伝、栄養、ライフスタイル、内分泌的要因など様々な因子が関与していることが知られている。これらは骨粗鬆症の危険因子として把握され個々の因子が本症の発症にどのように関与しているかについての解析がなされてきた。しかしながら現実には複数の因子が様々な時期にしかも同時に関与しているにもかかわらず従来の研究では個々の因子につき断面的な解析が行われてきた。本研究では、骨粗鬆症の危険因子であるカルシウム不足に注目し、その供給源として重要な乳製品の摂取状況と骨量との関連につき他の危険因子の関与も考慮に入れ検討した。本研究により骨粗鬆症の予防法を確立する上での重要な情報が得られるものと確信する。

方法

60歳以上の外来通院者107名（高齢者群）、閉経周辺期のモデルとしての手術後4年以内の子宮摘除者75名（HX 群）、卵巣摘除者86名（OVX 群）を調査対象とし、表1に示す項目、即ち遺伝および体格因子、生殖機能、カルシウム摂取と嗜好、運動、既往歴（胃切除、卵巣切除、甲状腺機能亢進症、肝硬変の既往）について調査表を用いて聞き取り調査した。各調査項目についての「危険因子あり」との判定は表2に示す判定基準に従った。また対象者の血液、尿を採取し、表3に示す項目につき生化学的検査を行ない、カルシウム代謝ならびに骨代謝回転についての情報を得た。脊椎圧迫骨折の有無は脊椎レントゲン写真を用いて、井上らの方法に従って判定した（シルバーサイエンス研究、平成元年度研究報告：118-119、1990）。骨密度の測定は dual energy X-ray absorptiometry (DPX, Lunar社, USA) にて、第2腰椎から第4腰椎について行なった。統計解析は以下のように行なった。即ち、群間における各因子

表1 調査項目

遺伝および体格	家族歴の有無
	身長、体重、過去の最大体重及び最小体重
生殖機能	初潮時年齢、月経のあった年数、 閉経の種類、 出産数、授乳の程度
Ca摂取と嗜好	ミルク摂取（過去／現在） アルコール摂取、喫煙、コーヒー摂取状況
運動	過去（学生時代）の運動状況 現在の運動状況
既往歴	骨代謝に影響を与えられとされる疾患の 有無（胃切除、卵巣摘除、甲状腺機能亢進症、 肝硬変など）

表2 危険因子の評価規準

家族歴	: 母あるいは祖母が Kyphosis を有するか、または骨折を有していた。
身長	: それぞれの群における全対象の「平均値 - 1SD」未満のもの
体重	: 同上
最大体重	: 同上
最小体重	: 同上
初潮時年齢	: それぞれの群における全対象の「平均値 + 1SD」以上のもの
月経期間	: それぞれの群における全対象の「平均値 - 1SD」未満のもの
出産数	: それぞれの群における全対象の「平均値 + 1SD」以上のもの
授乳	: 母乳のみで育てたもの
ミルク摂取	: 過去、現在ともに習慣的にミルクを摂取していたもの以外
アルコール	: 習慣的飲酒者
コーヒー	: 習慣的に摂取していたもの
喫煙	: Brinkman index（一日喫煙本数×喫煙年数） ≥ 100 のもの
過去の運動	: 学生時代（あるいは若いころ）選手として運動を行ったもの以外
現在の運動	: ほほ毎日運動しているもの以外
既往歴	: 骨代謝に影響を与えられとされている疾患を有するもの

表3 生化学検査項目

血清: Ca, P, alkaline phosphatase, 副甲状腺ホルモン(m-PTH), 25(OH)D₃,
1,25 (OH)₂D₃, osteocalcin
尿: Ca/Creatinine比

の比較には Student's non-paired t-test (two tailed) を、骨密度を規定する要因の解析には各要因の独立性を検定するための主成分分析を施行した後、変数漸減法による重回帰分析を行なった。骨折および低骨密度を来す症例の発生頻度は χ^2 検定により検定した。また危険因子の集積の検定は単回帰分析にて検定した。

結果

- (1) 背景因子および生化学的検査値の群間比較：表4に示す臨床的背景因子に関する比較では高齢者群において初潮年齢が他の群に比して有意に高いことと子供の数が多いことが注目された。カルウム代謝ならびに骨代謝回転に関する生化学的検査では、OVX 群と高齢者群において osteocalcin、尿中 Ca/Cr 比が高値で、骨代謝回転が亢進していることが推定された（表5）。腰椎骨密度は OVX 群では HX 群に比べて低下していたが高齢者群ではさらにそれを下回っていた。表により明らかに、骨折の頻度は高齢者において著しく高値であった。

表4 背景因子

		HX	OVX	Aged
症例数		75	86	107
年齢	(歳)	45±5	46±5	71±6**
身長	(m)	1.55±0.05	1.55±0.05	1.48±0.06**
体重	(kg)	52.6±7.9	53.0±5.7	48.6±8.2**
閉経後年数	(年)	1.3±1.5	1.4±0.8	22.1±8.2**
初潮時年齢	(歳)	13.4±1.3	13.7±1.5	14.8±1.6**
出産数		1.8±0.8	1.9±0.8	2.5±1.8**
最大体重	(kg)	56.4±7.2	56.9±6.5	56.4±8.6
最小体重	(kg)	45.3±4.8	46.1±3.9	42.3±6.0**

HX：子宮単摘除群

OVX：卵巣摘除群

Aged：高齢者群

**：p<0.01 vs HX and OVX
mean±SD

表5 カルシウム代謝および骨代謝マーカーの比較

	HX	OVX	Aged
S-Ca (mg/dl)	9.4±0.4(69)##	9.6±0.4(83)	9.3±0.3(107)##
S-P (mg/dl)	3.4±0.6(69)	3.6±0.4(83)*	3.7±0.5(107)**
S-Al-P (IU)	140.5±29.4(69)	167.7±52.4(78)*	151.1±42.4(100)
m-PTH (ng/ml)	0.40±0.11(68)	0.43±0.13(84)	0.44±0.20(97)
25(OH)D (ng/ml)	18.5±6.1(69)	22.0±7.7(84)**	22.7±6.4(87)**
1,25(OH) ₂ D (pg/ml)	38.2±12.1(69)	34.3±13.1(84)*	36.4±15.8(90)
osteocalcin (ng/ml)	4.8±1.9(69)	8.9±2.7(79)**	8.1±2.5(80)**
urinary Ca/creatinine	0.16±0.08(68)	0.22±0.10(75)**	0.23±0.15(100)**
BMD (g/cm ²)	1.150±0.140(75)	1.057±0.138(86)**	0.831±0.183(107)**##
Prevalence of fracture	1/44(2.3%)	5/75(6.7%)*	45/107(41.7%)*##

() No. of cases

##: p<0.01 vs OVX

*: p<0.05 vs HX

**：p<0.01 vs HX

(2) 各危険因子の骨密度に対する寄与に関する解析：各危険因子に関する解析を進める前にそれぞれの因子が骨密度に対して独立して作用するか否かを検討しておくことが必要である。この解析を主成分分析の手法で行なった結果、各因子の独立性が保証された。次に、このような因子について腰椎骨密度を従属変数とした多変量解析を行ない、まとめたのが表6である。表中にはそれらの因子の multiple regression coefficient (MTC) のみを示した。HX 群では身長、m-PTH、血清 Ca 値が、OVX 群ではアルコール摂取、血清 Al-p 活性、m-PTH、1,25 (OH)₂D₃ 値、血清 Ca 値などが有意な説明因子としてあげられた。一方、高齢者群ではわずかに血清 Al-p 活性および尿中 Ca 排泄のみが有意な説明因子としてとらえられた。

表6 骨密度を従属変数とし他の要因を説明変数とした重回帰分析(数値は各因子の重回帰係数を示す)

	HX	OVX	Aged
遺伝および体格	BH 70.50 *		BH -57.88 ◯ max BW 0.274 ◯
生殖機能			
栄養および嗜好		25-D 0.326 * Alcohol -4.368 **	
運動			
骨代謝回転の指標		Al-p -2.436 ***	Al-p -0.100 * u-Ca/cr -23.33 *
カルシウム代謝の指標	PTH -39.66 *** s-Ca 3.646 **	PTH -38.38 *** 1-25D -0.286 ** s-Ca 7.905 ***	
疾患			-0.935 ◯
R-value	R=0.453 P=0.001 R ² =0.205	R=0.513 P<0.001 R ² =0.251	R=0.395 P=0.008 R ² =0.156

◯ p<0.10
* p<0.05
** p<0.01
*** p<0.001

BH: Body height
BW: Body weight
R: multi-correlation coefficient
R²: coefficient of determination

(3) 高齢者の骨密度に対する個々の危険因子の関与：高齢者を腰椎骨密度と椎体骨骨折の有無から、骨密度が低く（同年代正常人の平均値の90%未満）骨折を有する群（true-disease ; TD）と、骨密度が正常であり（同年代正常人の平均値の90%以上）

さらに骨折を有さない群 (true-normal; TN) とに分類し、各群間で種々の危険因子の存在比率を比較検討した (表7)。各因子ともに TD 群において存在比率が高い傾向にあったものの、統計的な有意差が証明された因子は現在の体重が低いこととミルク摂取不足の2項目のみであった。

表7 高齢者における骨粗鬆症患者群と正常群
における危険因子の頻度比較

危険因子	TD	TN	χ^2 test
家族歴(+)	13/28(46)	15/37(41)	n.s.
現在の体重 $\leq$ 40 kg	5/31(16)	3/38(8)	p<0.05
過去の最大体重 $\leq$ 48 kg	5/30(17)	1/38(3)	n.s.
現在の身長 $\leq$ 1.42 m	6/31(19)	5/38(13)	n.s.
初潮時年齢 $\geq$ 16 歳	9/31(29)	12/38(32)	n.s.
月経存在期間<30 年	3/31(10)	6/38(16)	n.s.
出産回数 $\geq$ 5	5/31(16)	4/36(11)	n.s.
すべて母乳栄養	19/31(61)	24/35(69)	n.s.
ミルク摂取不足	25/31(81)	21/38(55)	p<0.05
常用飲酒者	2/31(6)	1/37(3)	n.s.
コーヒー常用飲用者	7/31(23)	10/36(28)	n.s.
喫煙者(B.I. $\geq$ 100)	5/31(16)	6/37(16)	n.s.
過去の運動(-)	26/31(84)	24/38(63)	n.s.
現在の運動(-)	30/31(97)	33/38(87)	n.s.
骨代謝に影響を及ぼす疾患(+)	6/31(19)	3/38(8)	n.s.

TD: true disease, TN: true normal,
B.I.: Brinkman index

危険因子を有する症例数/全症例数 (%)

- (4) 高齢者における危険因子の集積が骨密度の及ぼす影響：危険因子の集積が骨密度に影響をおよぼすか否かを検討するために危険因子の集積を数値化し、骨密度との相関を検討した。前項の解析で有意差が認められた危険因子である「体重の低さ」と牛乳摂取の摂取が不十分であること」を有する場合を2点、有意差は認められなかったが差が存在する傾向にあった「家族歴」、「身長」、「過去の体重の低さ」、「若いときに系統的な運動をしていなかった」「骨代謝に影響を与えうる疾患を持っている」などの因子を有する場合を1点とし合計点と骨密度との相関を検討した。その結果 $R = -0.209$ ($p < 0.05$) という値が得られ、両者の間に有意な負の相関が認められた。

考察

カルシウム摂取不足は骨粗鬆症の発症における重要な危険因子として従来から指摘されてきた。しかしながら、その重要な供給源である乳製品、とくに牛乳摂取という具体的な事項を一つの因子としてとらえ、骨密度や椎体骨骨折におよぼす影響を解析した報告はない。また他の危険因子との独立性を含めた関連性について言及されたこともない。本研究により高齢者の骨粗鬆症発症における牛乳摂取不足の重要性が明らかになった。このことはとりもなおさず本症の予防に於いて牛乳の十分な摂取が有効であることを強く示唆する。

現在骨粗鬆症の危険因子とされている事項は単独ではその寄与率は低い但这些の因子が重複して存在する際には本症の発症をさらに促進することが確かめられた。即ち高齢者における骨粗鬆症の多要因性が再確認された。