

## 骨密度の国際比較とカルシウム摂取の役割

骨粗鬆症は加齢に伴う骨量の病的減少に基づく疾患である。その発症には複数の因子がお互いに影響をおよぼしながら作用していると思われる。すなわち本症の発症には加齢、遺伝、栄養、ライフスタイル、内分泌的要因など様々な要因が関与していると考えられる。これらは骨粗鬆症の危険因子、あるいは予防因子として把握され、大きく遺伝的因子と環境因子とに分類することができる。これらの相互関係を知ることは骨粗鬆症の予防や治療に必要なことである。本研究では、まず、遺伝的背景のことなる日本人女性とブラジル人について、身体各部位の骨量を比較し、さらにカルシウム摂取源として重要な位置を占める牛乳摂取量と骨量との関連を検討した。

### 研究目的

骨粗鬆症は加齢に伴う骨量の病的減少に基づく疾患である。その発症には複数の因子がお互いに影響をおよぼしながら作用していると思われる。すなわち本症の発症には加齢、遺伝、栄養、ライフスタイル、内分泌的要因など様々な要因が関与していると考えられる。これらは骨粗鬆症の危険因子、あるいは予防因子として把握され、大きく遺伝的因子と環境因子とに分類することができる。これらの相互関係を知ることは骨粗鬆症の予防や治療に必要なことである。本研究では、まず、遺伝的背景のことなる日本人女性とブラジル人について、身体各部位の骨量を比較し、さらにカルシウム摂取源として重要な位置を占める牛乳摂取量と骨量との関連を検討した。

骨粗鬆症は加齢に伴う骨量の病的減少に基づく疾患である。その発症には複数の因子がお互いに影響をおよぼしながら作用していると思われる。すなわち本症の発症には加齢、遺伝、栄養、ライフスタイル、内分泌的要因など様々な要因が関与していると考えられる。これらは骨粗鬆症の危険因子、あるいは予防因子として把握され、大きく遺伝的因子と環境因子とに分類することができる。これらの相互関係を知ることは骨粗鬆症の予防や治療に必要なことである。本研究では、まず、遺伝的背景のことなる日本人女性とブラジル人について、身体各部位の骨量を比較し、さらにカルシウム摂取源として重要な位置を占める牛乳摂取量と骨量との関連を検討した。

### 研究の方法

対象：ブラジル在住の白人女性についてはPorto Alegre（南緯約30度）にあるInstitute of Geriatrics of PUC universityを訪れた女性を、日本人女性については、東京大学医学部老年病学教室または東京都老人医療センターを訪れた女性を対象とした。ブラジル在住日本人（日系ブラジル人）は日本人移民協会の機関誌を通じて、ボランティアを募った。これらの人々については日本で出生し、疾患を持たず、治療を受けていないことを必須条件とした。

骨密度測定：腰椎、大腿骨頸部ならびに全身の骨密度はLunar社DPX-Lによるdual energy X-ray absorptiometry (DXA) で測定した。全身の骨量測定をブラジル人女性1,176名、日本人女性1,690名について、腰椎の骨量測定をそれぞれ3,876人、3,370人、大腿骨頸部の骨量測定をそれぞれ4,467名、1,141名について行った。それぞれのpopulationについて年齢層ごとに各部位の骨量の推移を検討した。

骨量におよぼす牛乳摂取の影響：235名のブラジル人女性について牛乳摂取状況をアンケートで尋ねた。対象を牛乳摂取状況によって3群に分類した。第1群は牛乳を摂取しない群 ( $n=63$ ,  $55.0 \pm 13.3$ 歳)、第2群は一日一カップ飲む者 ( $n=33$ ,  $61.2 \pm 13.4$ 歳)、第3群は一日一カップ以上摂取する者 ( $n=134$ ,  $59.3 \pm 10.6$ 歳) である。すべての対象者につきDXAにて全身ならびに身体各所の骨量を測定し、群間で比較した。さらにこれらの対象者については骨折罹患率についても調査し、群間で比較した。

骨粗鬆症は加齢に伴う骨量の病的減少に基づく疾患である。その発症には複数の因子がお互いに影響をおよぼしながら作用していると思われる。すなわち本症の発症には加齢、遺伝、栄養、ライフスタイル、内分泌的要因など様々な要因が関与していると考えられる。これらは骨粗鬆症の危険因子、あるいは予防因子として把握され、大きく遺伝的因子と環境因子とに分類することができる。これらの相互関係を知ることは骨粗鬆症の予防や治療に必要なことである。本研究では、まず、遺伝的背景のことなる日本人女性とブラジル人について、身体各部位の骨量を比較し、さらにカルシウム摂取源として重要な位置を占める牛乳摂取量と骨量との関連を検討した。

### 結 果

日本人女性、ブラジル人女性、日系ブラジル人の身長と体重を年齢毎に比較した (table 1、2)。その結果、日本人とブラジル人の比較では、どの年齢においてもブラジル人の身長、体重が日本人の数値を上回っていた。一方日本人女性と日系ブラジル人では身長、体重ともほぼすべての年齢層で

有意差がなく、体格の決定における遺伝的素因の重要性がうかがわれた。

table 3 はtotal body scanで得られた、全身 (total body)、頭蓋 (cranium)、下肢 (leg) の骨密度 (平均±標準偏差) である。figure 1 に示すように、全身骨密度は各年齢層ともブラジル人女性の骨密度が日本人女性の骨密度を上回っていた (figure 1 a)。しかしながら、骨密度測定値を身長と体重で補正したのちに比較すると、この差は小さくなり、特に若年層においては有意差が消失した (figure 1 b)。頭蓋の骨密度についても同様なことが認められたが、身長と体重での補正後も有意差は概ね保たれた (figure 2 a、2 b)。さらに、下肢、腰椎については、各年齢層ともブラジル人女性の骨密度が日本人女性の骨密度を上回っていたが (table 4)、身長と体重での補正後には、有意差は消失した (figure 3、4)。大腿骨近位部 (table 5) では大腿骨頸部 (figure 5) と転子部 (figure 6) とでは骨密度の身長および体重による補正の影響が異なっていた。

35名のブラジル人女性について牛乳摂取状況によって3群に分類した。第1群は牛乳を摂取しない群 ( $n=63$ ,  $55.0 \pm 13.3$ 歳)、第2群は一日一カップ飲む者 ( $n=33$ ,  $61.2 \pm 13.4$ 歳)、第3群は一日一カップ以上摂取する者 ( $n=134$ ,  $59.3 \pm 10.6$ 歳) である。これらの群間でDXAで測定した全身ならびに身体各所の骨量を比較した。table 6 に示すように、第1群 (group 1) の年齢が他群に比較して若く、体重は低かった。身長と体重で補正した骨密度は全身、頭蓋、脊椎について第1群で有意に低値であった。さらに骨折罹患率についても調査したところ、第1群で5.6%、第2群で0%、第3群で0.9%と、第1群での罹患率が高かった (table 7)。

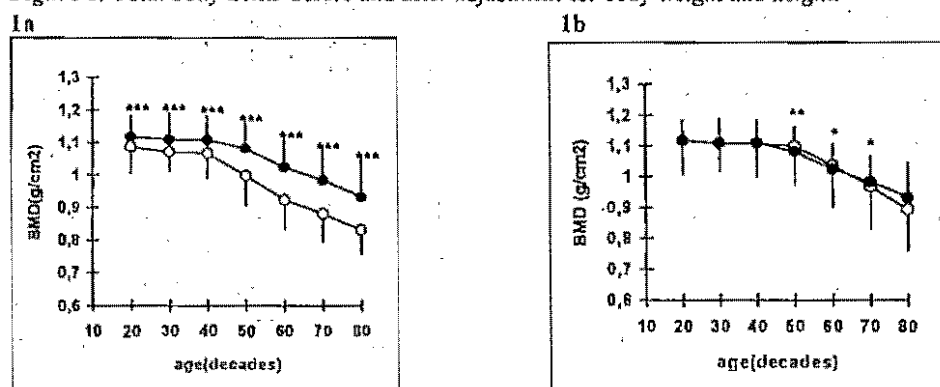
## 考 察

本研究において大きな母集団について骨密度が測定され、日本人女性の加齢にともなう骨量の推移に関する基礎情報が得られた。ブラジル人女性の身体各部位の骨量は各年齢層ごとに日本人女性のそれを上回っていた。しかしながら、頭蓋骨以外の部位については、身長、体重といった体格の因子で補正するとこれらの差は小さいものになった。頭蓋骨の骨密度は体格によっては左右されず、遺伝的因子に大きく依存することが示唆された。頭蓋骨の骨密度が骨代謝の遺伝的背景における差を反映することが示唆され、骨代謝研究のtarget organになりうることを示唆された。

骨粗鬆症発症要因としての栄養学的因子の中でカルシウム摂取は大きな役割をはたす。本研究においては、比較的少数の集団ではあるが、ブラジル人女性の骨量維持ならびに増進、さらには骨折の予防に有用であることが示唆された。これらの点については他の環境因子の解析を含めて、多角的な検討が必要である。日本人のカルシウム一日必要量は約600mgとされているが、最近の国民栄養調査の結果はこれをなお下回っている。さらに我々がおこなったカルシウムバランススタディによると高齢者カルシウム一日必要量は約800mgであった。また、骨粗鬆症健診の現場における経験から、乳製品の摂取が不十分である人々のカルシウム摂取量が少ないことが判明している。これらの点から日本人のカルシウム摂取特に牛乳あるいは乳製品の摂取をさらに増進することは有用であると思われる。近年、乳製品の多様化が進んでおり、特に多機能食品としての発酵乳も注目されている。これらの点を

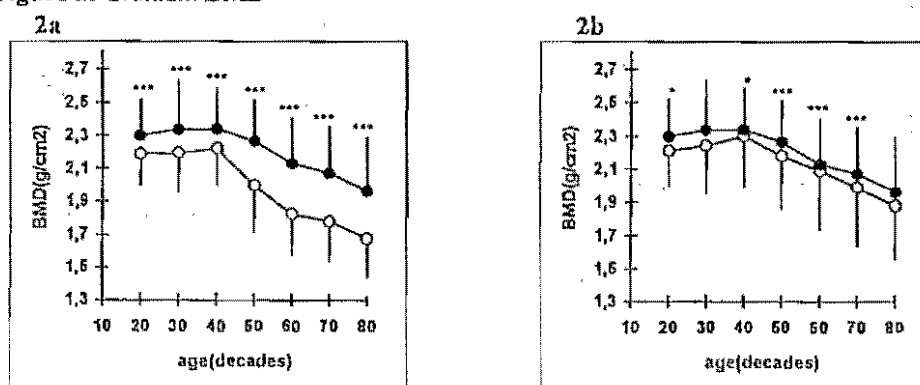
ふまえて、次年度以降の研究に取り組みたい。

Figure 1. Total body BMD before and after adjustment for body weight and height.



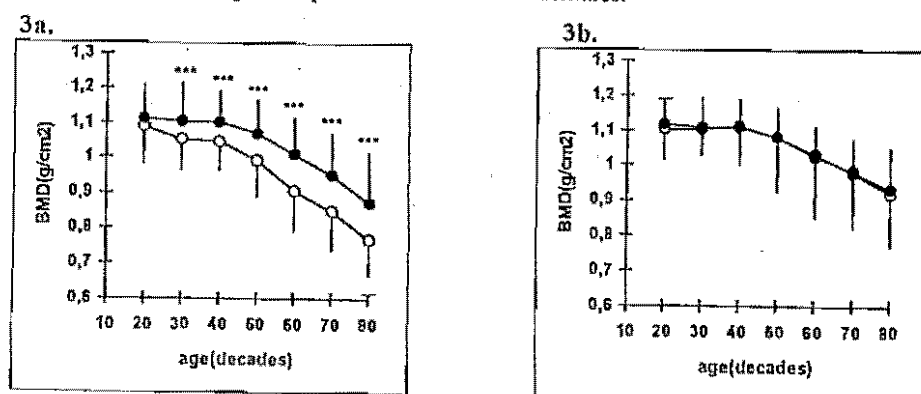
The graph 1a shows the lines drawn by using actual values of total body BMD stratified by age (decades), and 1b the mean BMD adjusted for body weight and height. The curves with open circles (○) represent Japanese females and (●) Brazilian females.

Figure 2. Cranium BMD



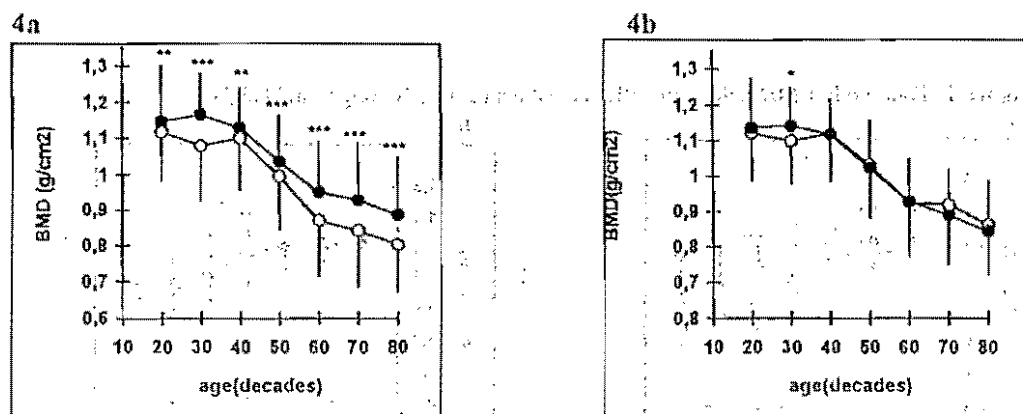
The graph 2a shows the lines drawn by using actual values of BMD and 2b from the values obtained after the adjustments for body weight and height. The curves with open circles (○) represent Japanese females and (●) Brazilian females.

Figure 3: BMD of legs in Japanese and Brazilian females.



The graph 3a shows the lines drawn by using actual values of BMD and 3b from the values obtained after the adjustments for body weight and height. The curves with open circles (○) represent Japanese females and (●) Brazilian females.

Figure 4.



Bone density for Lumbar spine showing the means for L2-L4 before (4a) and after (4b) adjustments.

Figure 5. BMD proximal femur: femoral neck.

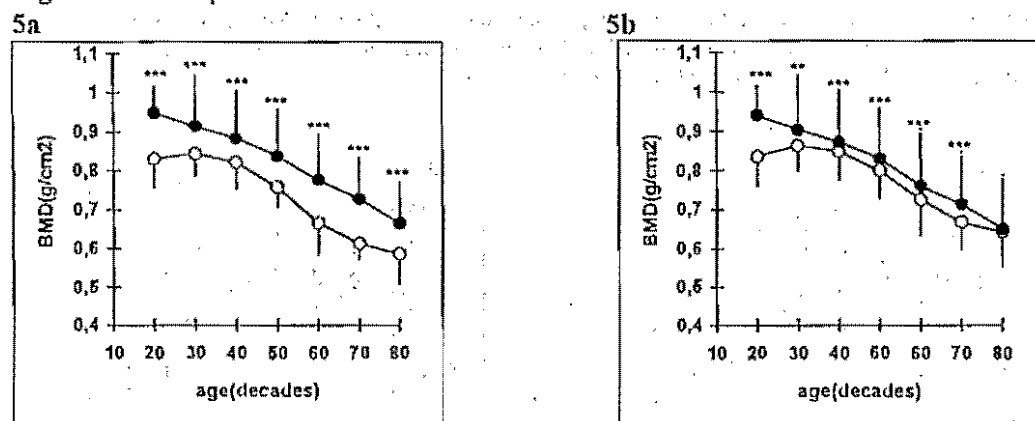


Figure 6. BMD in proximal femur: trochanter

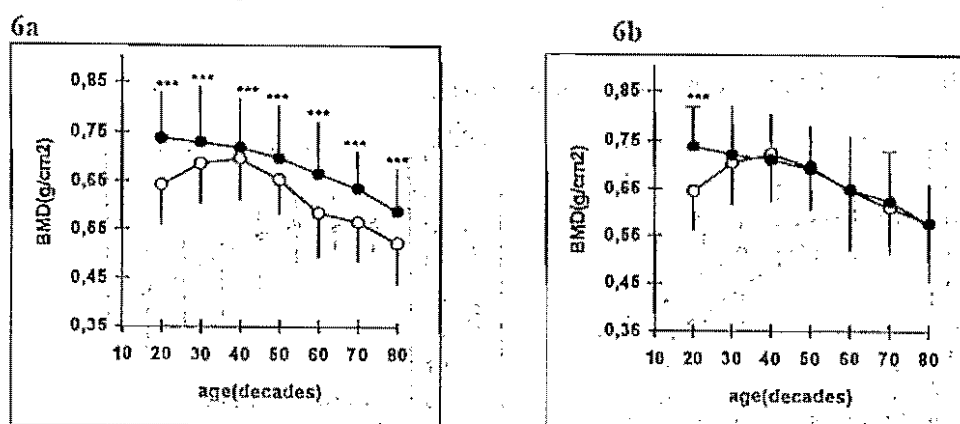


Table 1. Body weight of Japanese and Brazilian females and Japanese Immigrants.

| Decades | Japanese |            | Brazilian |             | Japanese Immigrants |            | Statistical Signif. |                |
|---------|----------|------------|-----------|-------------|---------------------|------------|---------------------|----------------|
|         | n        | mean       | n         | mean        | n                   | mean       | p <sup>1</sup>      | p <sup>2</sup> |
| 20      | 95       | 52.2 ± 9.3 | 99        | 56.3 ± 10.5 | -                   | -          | <0.03               | -              |
| 30      | 193      | 51.4 ± 9.6 | 269       | 58.5 ± 9.1  | -                   | -          | <0.0001             | -              |
| 40      | 963      | 53.0 ± 7.9 | 1359      | 62.8 ± 9.1  | 20                  | 57.5 ± 7.3 | <0.0001             | <0.01          |
| 50      | 1738     | 52.4 ± 7.6 | 3438      | 65.1 ± 10.7 | 18                  | 54.9 ± 6.3 | <0.0001             | ns             |
| 60      | 1368     | 51.5 ± 9.1 | 2863      | 64.6 ± 9.8  | 17                  | 52.4 ± 6.0 | <0.0001             | ns             |
| 70      | 574      | 48.5 ± 9.6 | 803       | 62.5 ± 10.5 | 14                  | 52.5 ± 8.4 | <0.0001             | <0.05          |
| 80      | 110      | 44.2 ± 7.9 | 182       | 60.1 ± 11.9 | -                   | -          | <0.002              | -              |

Body weight measured in kg for Japanese females living in Japan, Brazilian females and Japanese immigrants in Brazil. Statistical comparisons between Japanese and Brazilian are expressed in p<sup>1</sup> and between native Japanese and Japanese immigrants in p<sup>2</sup>. All values are mean ± sd

Table 2. Body height of Japanese and Brazilian females and Japanese Immigrants.

| Decades | Japanese |             | Brazilian |             | Japanese Immigrants |             | Statistical Signif. |                |
|---------|----------|-------------|-----------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|----------------|
|         | n        | mean        | n         | mean        | n                   | mean        | p <sup>1</sup>      | p <sup>2</sup> |
| 20      | 95       | 158.0 ± 6.2 | 99        | 163.6 ± 5.6 | -                   | -           | <0.0001             | -              |
| 30      | 193      | 156.7 ± 5.7 | 269       | 162.1 ± 6.7 | -                   | -           | <0.0001             | -              |
| 40      | 963      | 154.5 ± 5.2 | 1359      | 160.5 ± 6.1 | 20                  | 157.4 ± 5.8 | <0.0001             | 0.01           |
| 50      | 1738     | 153.5 ± 5.7 | 3438      | 160.2 ± 6.2 | 18                  | 154.9 ± 4.6 | <0.0001             | ns             |
| 60      | 1368     | 150.8 ± 5.7 | 2863      | 158.7 ± 6.3 | 17                  | 152.6 ± 4.1 | <0.0001             | ns             |
| 70      | 574      | 146.9 ± 6.0 | 803       | 157.1 ± 6.6 | 14                  | 149.1 ± 5.3 | <0.0001             | ns             |
| 80      | 110      | 143.0 ± 7.6 | 182       | 154.8 ± 8.7 | -                   | -           | <0.0001             | -              |

Mean body height measured in cm for Japanese females living in Japan, Brazilian females and Japanese immigrants in Brazil. Statistical comparisons between Japanese and Brazilian are expressed in p<sup>1</sup> and between native Japanese and Japanese immigrants in p<sup>2</sup>. All values are mean ± sd

Table 3. Bone mineral density measured by total body scans

| Age | Total body    |               | Cranium       |               | Legs          |               |
|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|     | J             | B             | J             | B             | J             | B             |
| 20  | 1.087 ± 0.095 | 1.118 ± 0.076 | 2.189 ± 0.228 | 2.299 ± 0.242 | 1.089 ± 0.126 | 1.112 ± 0.104 |
| 30  | 1.071 ± 0.094 | 1.110 ± 0.092 | 2.194 ± 0.275 | 2.337 ± 0.314 | 1.052 ± 0.106 | 1.104 ± 0.116 |
| 40  | 1.068 ± 0.089 | 1.108 ± 0.085 | 2.223 ± 0.268 | 2.339 ± 0.262 | 1.047 ± 0.100 | 1.102 ± 0.098 |
| 50  | 0.998 ± 0.107 | 1.081 ± 0.091 | 1.994 ± 0.318 | 2.267 ± 0.273 | 0.992 ± 0.121 | 1.070 ± 0.103 |
| 60  | 0.925 ± 0.107 | 1.024 ± 0.094 | 1.825 ± 0.288 | 2.130 ± 0.292 | 0.907 ± 0.131 | 1.011 ± 0.110 |
| 70  | 0.883 ± 0.101 | 0.984 ± 0.100 | 1.781 ± 0.283 | 2.069 ± 0.302 | 0.849 ± 0.129 | 0.952 ± 0.124 |
| 80  | 0.933 ± 0.121 | 0.933 ± 0.121 | 1.677 ± 0.278 | 1.963 ± 0.386 | 0.769 ± 0.123 | 0.873 ± 0.148 |

Actual values of BMD for total body, cranium and legs. All values are mean ± sd

Table 4. Actual values of BMD of lumbar spine for L1, L2, L3 and L4.

| Age | L1              |                 | L2              |                 | L3              |                 | L4              |                 |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|     | J               | B               | J               | B               | J               | B               | J               | B               |
| 20  | 1.011<br>±0.141 | 1.038<br>±0.174 | 1.111<br>±0.165 | 1.131<br>±0.185 | 1.135<br>±0.159 | 1.180<br>±0.164 | 1.108<br>±0.158 | 1.133<br>±0.162 |
| 30  | 0.982<br>±0.170 | 1.065<br>±0.132 | 1.069<br>±0.187 | 1.059<br>±0.128 | 1.092<br>±0.187 | 1.188<br>±0.136 | 1.077<br>±0.181 | 1.149<br>±0.151 |
| 40  | 0.988<br>±0.151 | 1.024<br>±0.122 | 1.080<br>±0.159 | 1.119<br>±0.131 | 1.113<br>±0.165 | 1.153<br>±0.129 | 1.109<br>±0.166 | 1.121<br>±0.137 |
| 50  | 0.891<br>±0.156 | 0.947<br>±0.134 | 0.967<br>±0.166 | 1.023<br>±0.141 | 1.008<br>±0.171 | 1.057<br>±0.146 | 1.014<br>±0.180 | 1.035<br>±0.154 |
| 60  | 0.774<br>±0.156 | 0.863<br>±0.133 | 0.843<br>±0.177 | 0.927<br>±0.143 | 0.879<br>±0.183 | 0.964<br>±0.153 | 0.891<br>±0.182 | 0.962<br>±0.163 |
| 70  | 0.750<br>±0.158 | 0.848<br>±0.149 | 0.813<br>±0.182 | 0.900<br>±0.159 | 0.850<br>±0.194 | 0.940<br>±0.175 | 0.867<br>±0.195 | 0.946<br>±0.183 |
| 80  | 0.745<br>±0.133 | 0.817<br>±0.148 | 0.782<br>±0.147 | 0.851<br>±0.171 | 0.804<br>±0.167 | 0.891<br>±0.175 | 0.824<br>±0.158 | 0.918<br>±0.162 |

Actual values of BMD for each vertebra in both populations. The values are mean and  $\pm$ sd

Table 5. Actual values for proximal femur scans, including neck, Ward's triangle and trochanter.

| Age | n   |      | Neck            |                 | Ward's Triangle |                 | Trochanter      |                 |
|-----|-----|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|     | J   | B    | J               | B               | J               | B               | J               | B               |
| 20  | 42  | 33   | 0.830<br>±0.088 | 0.949<br>±0.072 | 0.782<br>±0.113 | 0.909<br>±0.106 | 0.642<br>±0.097 | 0.739<br>±0.093 |
| 30  | 70  | 119  | 0.844<br>±0.075 | 0.915<br>±0.136 | 0.777<br>±0.093 | 0.819<br>±0.157 | 0.686<br>±0.093 | 0.730<br>±0.118 |
| 40  | 265 | 747  | 0.822<br>±0.089 | 0.884<br>±0.127 | 0.737<br>±0.120 | 0.765<br>±0.148 | 0.695<br>±0.096 | 0.719<br>±0.114 |
| 50  | 283 | 1662 | 0.758<br>±0.072 | 0.838<br>±0.127 | 0.645<br>±0.098 | 0.704<br>±0.148 | 0.654<br>±0.082 | 0.697<br>±0.117 |
| 60  | 319 | 1255 | 0.665<br>±0.091 | 0.776<br>±0.123 | 0.529<br>±0.105 | 0.626<br>±0.139 | 0.584<br>±0.103 | 0.665<br>±0.119 |
| 70  | 138 | 541  | 0.614<br>±0.059 | 0.728<br>±0.112 | 0.451<br>±0.064 | 0.571<br>±0.128 | 0.565<br>±0.091 | 0.635<br>±0.107 |
| 80  | 24  | 110  | 0.588<br>±0.092 | 0.665<br>±0.116 | 0.426<br>±0.093 | 0.504<br>±0.119 | 0.522<br>±0.097 | 0.588<br>±0.100 |

Table 6. Background data of subjects in the study of milk intake.

|             | Group 1   | Group 2   | Group 3   | p     |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| n           | 63        | 33        | 134       |       |
| Age         | 55.0±13.3 | 61.2±13.3 | 59.3±10.6 | <0.05 |
| Body weight | 61.1±10.2 | 64.4±12.5 | 65.3±10.9 | <0.05 |
| Height      | 159.5±7.1 | 159.1±9.0 | 159.4±6.9 | ns    |

Table 7. Milk intake and the bone density at different skeleton sites.

|            | n   | group 1     | group 2     | group 3     | p (1x2) | p (1x3) | p (2x3) | p (1x3) |
|------------|-----|-------------|-------------|-------------|---------|---------|---------|---------|
| total body | 63  | 1.017±0.065 | 1.072±0.078 | 1.087±0.068 | <0.05   | <0.01   | ns      | 0.01    |
| cranium    | 33  | 2.045±0.137 | 2.196±0.143 | 2.257±0.129 | <0.001  | <0.001  | <0.05   | 0.001   |
| spine      | 134 | 0.956±0.076 | 1.023±0.090 | 1.036±0.087 | <0.01   | <0.01   | ns      | 0.01    |