

機関番号：13101

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390183

研究課題名 (和文) カルシウムサプリメントのランダム化比較試験

研究課題名 (英文) Randomized controlled trial of calcium supplementation

研究代表者

中村 和利 (NAKAMURA KAZUTOSHI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70207869

研究成果の概要 (和文)：本研究の目的は、閉経後女性の骨密度低下抑制に有効なカルシウム付加量を明らかにすることであった。女性ボランティア 450 人を 1)カルシウム 250mg、2)カルシウム 500mg、3)プラセボを毎日服用する群、の 3 群に割付け、2 年間の腰椎および大腿骨頸部骨密度の低下を 3 群間で比較した。カルシウム 250mg/日および 500mg/日付加群の腰椎骨密度の低下がプラセボ群より有意に小さかった。カルシウム 250mg/日の摂取増加は腰椎の骨密度の低下を遅らせる。

研究成果の概要 (英文)：The aim of this study was to reveal a possible effect of calcium supplementation on bone loss of postmenopausal women. Four-hundred fifty women were divided into the following three groups: 1) receiving 500 mg/day of calcium supplement, 2) receiving 250 mg/day of calcium supplement, and 3) placebo. Loss of bone mineral density in femoral neck and lumbar spine for two years was compared among the three groups. Bone loss of lumbar spine in the two calcium supplement groups was significantly smaller than the placebo group. A calcium supplement 250 mg/day prevents spinal bone loss of Japanese women.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2008 年度 | 8,600,000 | 2,580,000 | 11,180,000 |
| 2009 年度 | 2,800,000 | 840,000 | 3,640,000 |
| 2010 年度 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |
| 総計 | 14,300,000 | 4,290,000 | 18,590,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学健康科学

キーワード：保健栄養，介入研究

1. 研究開始当初の背景

カルシウムを十分に摂取することは、閉経後女性の骨粗鬆症予防に効果があると予想されている。平成 19 年国民健康・栄養調査によると、閉経後女性 (50～69 歳) のカルシウム摂取の平均値は 562mg/日であり、2010 年版日本人の食事摂取基準におけるその年代のカルシウム摂取推奨量の 650mg/日より約 100mg 少ない。しかしながら、日本人閉経後女性のカルシウム摂取の骨への影響を明らかにした疫学研究は少なく、また上記カル

シウム摂取目安量も古典的なカルシウム出納試験と欧米のデータを参考に決定されたものであり、カルシウム摂取と骨の健康に関して日本人を対象としたエビデンスはほとんどないのが現状である。

欧米諸国では、すでにカルシウム付加の骨量低下抑制効果に関するランダム化比較試験 (RCT) が複数行なわれている。それらを基にしたシステムティックレビューによると、カルシウムのみ付加 (1000～1200mg/日) に閉経後女性の骨量低下予防効果はない

と結論づけている。しかしながら、この結論はカルシウム摂取量が日本人より明らかに多い欧米白人を対象としたRCTより得られたものであり、カルシウム摂取量が少ない日本人には適用できない。また、欧米諸国で一般的に行なわれている1000mg/日のカルシウム付加は、日本人の食事からのカルシウム摂取量とかけ離れている。よって、日本人の食習慣に見合ったカルシウム摂取増加の骨への影響を調べる必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ランダム化比較試験(RCT)のデザインを用いて、カルシウム摂取量の増加は閉経後女性の骨量低下抑制に効果があるのか、あるとすればどの程度のカルシウム摂取量増加が有効かを明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

本研究はプラセボを用いた2重盲検RCTである。本研究は臨床試験登録システム(UMIN-CTR)に登録している(ID: UMIN000001176)。インフォームドコンセントは書面で行った。本調査研究計画は新潟大学医学部倫理委員会の承諾を得た。

(2) 対象者

対象は、50~74歳の女性450人とした。新潟県内の栄養士、食生活改善推進委員、JA女性部よりボランティアを募った。除外基準はカルシウムサプリメント使用者、骨粗鬆症治療薬服用者、ステロイド剤服用者、内分泌疾患有病者、悪性腫瘍有病者、尿路系結石の既往のある者とした。最終的に450人の参加者を得た。

(3) 研究期間

2008年11月にベースラインにおける基本属性、栄養評価(カルシウム摂取量など)、医学検査を行った。2009年11月に中間医学検査を行ない、2010年の11月には2年後最終医学検査を行った。

(4) 介入

ブロックランダム法により参加者450人を以下の3群のいずれかにランダムに割り付け(非層化)、それぞれの介入用錠剤(5錠/日)を毎日服用するよう指導した。すなわち、1)カルシウム250mgを服用する群(150人)、2)カルシウム500mgを服用する群(150人)、3)プラセボを服用する群(150人)であった。カルシウムを含む錠剤は炭酸カルシウム剤であった。錠剤の服用は食事と共に行なうよう指導した。5錠の介入用錠剤をどのように服用するかについては、原則として各自の自由とし、ライフスタイルに合わせて服用することとしたが、一日2回または3回に分けて服用することが望ましいと伝えた。

(5) エンドポイント

以下の項目につき、2年間の変化をエンドポイントとした。すなわち、骨粗鬆症関連マーカーとしての大腿骨頸部骨密度、腰椎骨密度、血中副甲状腺ホルモン濃度(iPTH:低カルシウム摂取による二次性副甲状腺機能亢進症の指標)、オステオカルシン(OC)濃度(骨形成骨代謝マーカー)、Type I collagen cross-linked N-telopeptides (NTX)濃度(骨吸収マーカー)であった。

(6) ベースライン検査

ベースラインにおける対象者の基本属性・生活習慣情報の把握のための面接および医学検査は、新潟県内の11会場(糸魚川市、上越市、妙高市、十日町市、南魚沼市、魚沼市、長岡市、三条市、新潟市、新発田市、村上市)において、2008年11月の12日間に行った。面接では、基本属性の他、病歴、職業、嗜好品、カルシウム摂取量、身体活動量に関する情報を得た。カルシウム摂取量の評価には、半定量的食物摂取頻度調査法であるUenishiらの方法を用いた。日常の活動量については、以下の活動を1週間に少なくとも1回行うかどうかを聞き取った。1)軽度の運動(たとえば、ゲートボール、散歩など)、2)中等度の運動(たとえば、畑仕事、庭仕事など)。身長と体重は、それぞれ1mmおよび100gの単位まで測定した。体重(kg)を身長(m)の二乗で除し、ボディーマスインデックス(BMI)を算出した。

大腿骨頸部、腰椎(L2-4)の骨密度(BMD)は、QDR4500a(Hologic Inc., Bedford, MA, USA)を用いてDEXA法により測定した。

空腹時血液を採取した。採血後、血液を直ちに4°Cで保管し、その日のうちに3000rpmで10分の遠心により血清を分離した。血清は生化学分析を行うまで-80°Cで保存した。血液生化学検査はBML社に依頼した。血中iPTHはtwo-site immunoradiometric assay(Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA, USA)で測定した。血中OCはimmunoradiometric assay(Mitsubishi Kagaku Medical, Inc., Tokyo, Japan)で測定した。血中NTXは、enzyme-linked immunosorbent assay(Osteomark NTX Serum, Ostex International, Inc., Seattle, WA, USA)で測定した。

(7) 中間・最終医学検査

1年後の中間医学検査は2009年11月の12日間に、2年後の最終医学検査は2010年11月の12日間に、ベースライン検査と同じ会場で行った。骨密度および血液検査については、ベースラインと全く同じ要領で同じ項目の測定を行なった。介入用錠剤のコンプライアンスは残薬により評価した。

(8) 統計解析

ベースライン検査値とその後の検査値の

平均値の差の検定には対応のある t-検定を用いた。カルシウム付加別の 3 群間の平均値の差の検定には分散分析を用いた。治療企図分析（検査を受けた全員を分析）および実行説明分析（コンプライアンス 80%以上の参加者に限って分析）を用いて、3 群の変化値を分散分析により比較した。プラセボ群とその他の群（2 群間）の比較には多重比較の Dunnett 法を用いた。統計解析ソフトは SAS を用いた (SAS Institute Inc., USA)。有意水準 0.05 未満の場合に有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) 結果

最終医学検査には、425 人 (94.4%) が参加した。錠剤服用のコンプライアンスの平均は 83.7%であった。ベースライン検査値、2 年後最終検査値を表 1 に示した。

表 1 初回医学検査値 (n=450)、2 年後最終医学検査値 (n=425) および 2 年間の変化

| | 初回検査 | | 2 年後検査 | |
|---------|-------|-------|--------|-------|
| | 平均値 | SD | 平均値 | SD |
| 身長 (cm) | 153.6 | 5.3 | 153.4 | 5.4 |
| 体重 (kg) | 53.4 | 7.5 | 53.0 | 7.6 |
| 頸部 BMD | 0.691 | 0.097 | 0.66 | 0.092 |
| 腰椎 BMD | 0.906 | 0.153 | 0.874 | 0.143 |
| 血中 iPTH | 43.1 | 14.9 | 36.1 | 12.5 |
| 血中 OC | 8.1 | 2.2 | 7.2 | 2.0 |
| 血中 NTX | 17.5 | 5.4 | 19 | 6.5 |

血中 NTX 濃度以外の変数は 2 年間に有意に低下していたが、血中 NTX 濃度は有意に上昇していた。カルシウム付加量別の 3 群におけるベースライン時医学検査結果では、いずれの変数においても 3 群間に有意差は見られなかった。以下に治療企図分析の結果を示す。カルシウム付加量別 3 群における大腿骨頸部骨密度の変化を図 1 に示した。

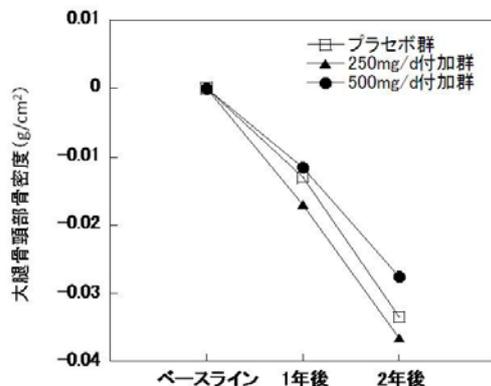


図 1 治療企図分析におけるカルシウム付加量別 3 群の大腿骨頸部骨密度の変化。縦軸はベースライン検査時の値を 0 とした時の相対値。3 群間に有意差は見られない。

ここでの縦軸はベースラインの値を 0 とした時の相対値である。カルシウム付加群におけるベースラインに対する骨密度の変化に関しては、コントロール群に対して有意差は見られなかった。腰椎骨密度の変化を図 2 に示した。

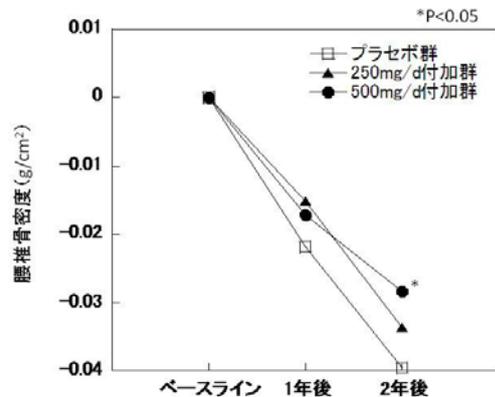


図 2 治療企図分析におけるカルシウム付加量別 3 群の腰椎骨頸部骨密度の変化。縦軸はベースライン検査時の値を 0 とした時の相対値。3 群間に有意差は見られない。

カルシウム 500mg/日付加群の 2 年後の骨密度低下は、コントロール群に対して有意に小さかった。血中 iPTH 濃度の変化に関しては、カルシウム 500mg/日付加群および 250mg/日付加群における 1 年後の低下は、コントロール群に対して有意に大きかった。血中 OC 濃度、血中 NTX 濃度の変化に関しては、いずれにおいても、カルシウム付加群における血中濃度はコントロール群に対して低い傾向にあったが、有意差は見られなかった。錠剤服用コンプライアンスが 80%以上であった人数は、コントロール群で 114 人、カルシウム

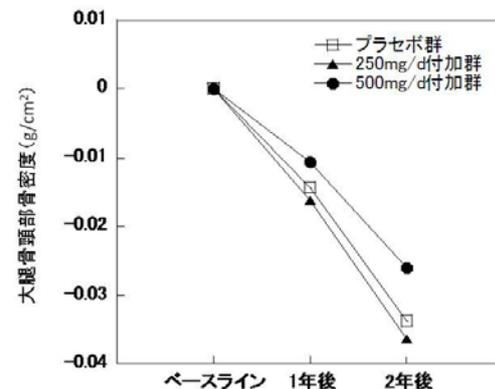


図 3 実行説明分析におけるカルシウム付加量別 3 群の大腿骨頸部骨密度の変化。縦軸はベースライン検査時の値を 0 とした時の相対値。3 群間に有意差は見られない。

250mg/日付加群で 110 人、カルシウム 500mg/日付加群で 108 人であった。以下に実行説明分析の結果を示す。カルシウム付加量別 3 群

における大腿骨頸部骨密度の変化を図3に示した。カルシウム付加群におけるベースラインに対する骨密度の変化値に関しては、いずれの部位においてもコントロール群に対して有意差は見られなかった。腰椎骨密度の変化を図4に示した。

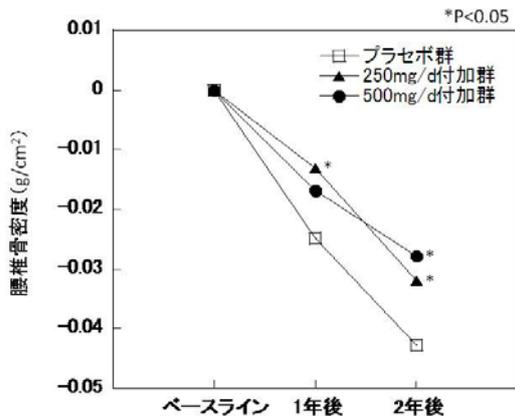


図4 実行説明分析におけるカルシウム付加量別3群の大腿骨頸部骨密度の変化。縦軸はベースライン検査時の値を0とした時の相対値。3群間に有意差は見られない。

カルシウム 250mg/日付加群の1年後の骨密度低下は、コントロール群に対して有意に小さかった。また、カルシウム 250mg/日付加群および 500mg/日付加群の2年後の骨密度低下は、コントロール群に対して有意に小さかった。血中 iPTH 濃度の変化に関しては、カルシウム 500mg/日付加群および 250mg/日付加群における1年後の低下は、コントロール群に対して有意に大きかった。血中 OC 濃度、血中 NTX 濃度の変化に関しては、いずれにおいても、カルシウム付加群における血中濃度はコントロール群に対して低い傾向にあったが、有意差は見られなかった。

(2) 考察

現在のカルシウム摂取基準は十分なエビデンスに基づいているとは言えない現状である。このような状況の下、今回の RCT より得られる結果は単独の研究としては最も高いレベルのエビデンスを提供することができ、日本初のカルシウム RCT である本研究の価値は極めて高いと言える。

緒言で述べたように、欧米諸国で行われた RCT のシステマティックレビューによると、カルシウムのみの付加 (1000~1200mg/日) に閉経後女性の骨量低下予防効果はないと結論づけている¹⁾。しかしながら、本研究ではカルシウム 250mg/日付加群および 500mg/日付加群の骨密度低下 (それぞれ 3.6% および 3.1%) がコントロール群の低下 (4.6%) より有意に小さく (実行説明分析)、欧米の基準より低用量のカルシウム付加で、骨量低下を抑制することが確認できた。日本人を対

象とした大規模コホート研究によると、中年女性のカルシウム摂取量と腰椎圧迫骨折罹患率は負の関連が見られ²⁾、本研究結果はこのコホート研究結果を支持するものである。一般に腰椎圧迫骨折は日本人に多い骨折であり³⁾、カルシウム摂取を 250~500mg/日増やすことで、腰椎圧迫骨折の一部を予防可能であると考えられる。

今回の研究では、錠剤をサプリメントとして付加したが、食事と共に服用するよう指導した。カルシウム 250~500mg/日の摂取は、牛乳1~2本分に相当し、サプリメントに依らなくとも日常の食生活の工夫で十分摂取することができる。

本研究では、カルシウム付加の大腿骨頸部骨密度への影響が見られなかった。この所見はカルシウム付加による大腿骨骨密度への影響を否定するものではないと考えられる。しかしながら、仮にカルシウム付加が大腿骨骨密度に影響があるとしても、腰椎骨密度への影響よりは小さいことは確かであろう。

カルシウムの iPTH や骨代謝マーカーに対する影響に関しては、カルシウム付加群の1年後の血中 iPTH 濃度を有意に抑制した所見以外は、統計的に有意な関連性を見出すことができなかった。しかしながら、有意ではないが、カルシウム付加群の血中 iPTH、OC、NTX 濃度は低い傾向が見られた。これらの事実から、カルシウム付加が骨代謝回転を遅くしたことが示唆され、それが腰椎骨密度の低下抑制のメカニズムの一つであると考えられる。

(3) 結論

日本人閉経後女性に対するカルシウム 250~500mg/日の付加は腰椎骨密度低下を抑制する。本研究結果は食事からのカルシウム摂取量の低い日本人を含むアジア人閉経後女性の集団に適用可能である。

(4) 参考文献

- 1) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
- 2) Nakamura K, Kurahashi N, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S for the Japan Public Health Centre-based Prospective Study Group. Calcium intake and the 10-year incidence of self-reported vertebral fractures in women and men: the Japan Public Health Centre-based Prospective Study. Br J Nutr 2009;101:285-94.
- 3) Ishikawa M, Nakamura K, Tamura T, Akiyama S, Tsuchiya Y. Ethnic differences between Asians and Caucasians in the incidence of osteoporotic fractures: a

review. Acta Med Biol 2006;54:63-6.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Nakamura K, Saito T, Yoshihara A, Ishikawa M, Tsuchiya Y, Oshiki R, Kobayashi R, Maruyama K, Hyodo K, Nashimoto M, Tsugawa N, Okano T, Oyama M, Yamamoto M. Low calcium intake is associated with increased bone resorption in postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. Public Health Nutr 2009;12:2366-70. (査読あり)

[学会発表] (計1件)

中村和利. 日本人のカルシウム摂取と骨の健康 (日本でのデータを中心に). 第11回日本骨粗鬆症学会 2009. 10. 15 名古屋 (招待講演)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.niigata-u.ac.jp/hyg/carct.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 和利 (NAKAMURA KAZUTOSHI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70207869

(2) 研究分担者

土屋 康雄 (TSUCHIYA YASUO)

新潟医療福祉大学・臨床検査学科設置準備室・室員

研究者番号：60334679

(3) 連携研究者

斎藤トシ子 (SAITO TOSHIKO)

新潟医療福祉大学・健康科学部・教授

研究者番号：40339958