

機関番号：13101

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790574

研究課題名 (和文) カルシウムによる生活習慣病のケモプリベンション効果を
ランダム化比較試験で検証する研究課題名 (英文) Randomized controlled trial of calcium supplementation
for the chemoprevention of lifestyle-related diseases

研究代表者

尾山 真理 (OYAMA MARI)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：00447608

研究成果の概要 (和文)：本研究は、ランダム化比較試験 (RCT) のデザインを用いて、カルシウム摂取量増加の動脈硬化性疾患リスクファクター改善効果を明らかにすることを目的とした。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年間の動脈硬化性疾患リスクファクターの変化を3群間で比較した。カルシウム 250mg/日および500mg/日の摂取増加は血圧を低下させることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：The aim of this study was to reveal a possible effect of calcium supplementation on risk-factor profiles of atherosclerosis in 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. Risk-factor profiles were compared among the three groups. It is suggested that a calcium supplement 250 or 500 mg/day lowers blood pressure of Japanese elderly women.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームや糖尿病など、将来の動脈硬化性疾患の発症に大きく関わる病態が近年増加している。国民健康・栄養調査によると、メタボリックシンドローム有病者または予備群は中高年男性の2人に1人、女性の5人に1人と推定されている。また、糖尿病に関しては、その有病者または予備群は約1,870万人と推定され、2002年時より250万人(15%)も増えたと報告されている。

運動と食事(エネルギー摂取制限)がこれらの疾患予防の基本であるが、近年、カルシウム摂取量を増加することにより、動脈硬化性疾患リスク要因の改善や動脈硬化性心疾患の罹患率低下を示唆する疫学結果が世界中で報告されてきている。よって、カルシウム摂取量の不足している日本人にとっては、カルシウム摂取量増加によりこれらの生活習慣病の一次予防効果が特に期待される。

カルシウムは、日本人に不足している最も

代表的なミネラルであり、その十分な摂取が推奨されている。しかしながら、国民健康・栄養調査によると日本人のカルシウム摂取量はその目安量（650mg/日）より、100～200mg/日少ない。閉経後女性（50～69歳）のカルシウム摂取の平均値は568mg/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目安量より明らかに少ない。それゆえ、欧米人以上に、カルシウム摂取量増加による、高血圧症、メタボリックシンドローム、虚血性心疾患、2型糖尿病の予防が期待される。このような状況の下、最近、日本人を対象に行なわれた大規模観察疫学研究により、カルシウム摂取量と動脈硬化性疾患罹患率の負の関連性が報告された¹⁾。これを契機に、カルシウムと生活習慣病に関連する更なるエビデンスの蓄積が求められている。

近年行なわれた欧米での大規模コホート研究、およびそれらのメタアナリシスによると、カルシウム摂取量と高血圧症・メタボリックシンドローム・虚血性心疾患・2型糖尿病の罹患率、動脈硬化性疾患のリスク要因指標とには負の相関がみられることが多く報告されてきた。このような理由で、サプリメントによるカルシウム摂取量増加を行なうことで、これらの疾患の1次予防が可能かどうかを明らかにするランダム化比較試験（RCT）が行なわれ始めている。

2. 研究の目的

本研究は、自立した閉経後女性ボランティア450人を募り、対象者をカルシウム量の異なる3群にランダムに割り付け、動脈硬化性疾患のリスク要因の指標（肥満度、血糖、血中ヘモグロビンA1c、血中脂質、血圧）の2年間の変化率を3群間で比較する。それにより、動脈硬化性疾患のリスク要因改善に有効なカルシウム増加量を明らかにする。

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、体重、血糖、血中ヘモグロビンA1c、LDLコレステロール（LDL）、HDLコレステロール（HDL）、C-reactive protein（CRP）、中性脂肪（TG）、血圧であった。

(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。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。血圧はOmron HEM-70801Cを用いて、5分間の安静の後2回測定し、その平均値を算出した。

空腹時血液を採取した。採血後、血液を直ちに4℃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℃で保存した。血液生化学検査はBML社に依頼した。血糖はヘキソキナーゼ法で、ヘモグロビンA1cはラテックス凝集法で、総コレステロールは酵素法で、LDLコレステロールは酵素的測定法で、

HDL コレステロールは直接法で、中性脂肪は酵素法で、高感度 CRP はラテックス凝集法で測定した。

(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、および2年間の変化を表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
体重(kg)	53.4	7.5	53.0	7.6
血糖(mg/dL)	90	11	90	12
HbA1c(mg/dL)	5.1	0.4	5.1	0.4
LDL(mg/dL)	121	29	123	29
HDL(mg/dL)	68	15	68	15
TG(mg/dL)	100	51	96	47
CRP(mg/dL)	0.09	0.26	0.09	0.23
最高血圧(mmHg)	134	19	129	18
最低血圧(mmHg)	80	11	78	10

初回検査値に関して、カルシウム付加別の3群間の平均値を表2に示した。3群間に有意差の見られた項目は、最低血圧(P=0.030)であった。

治療企図分析の結果を示す。1年後検査値の初回検査値からの変化を表3に、2年後検査値の変化を表4に示した。いずれも、3群間に有意な差は見られなかった。有意ではないが、最高および最低血圧に関しては、カルシウム付加の2群で低い傾向が見られた。

表2 初回医学検査(n=450)におけるカルシウム付加別の3群の平均値

	プラセボ	250mg/d	500mg/d
体重(kg)	53.9	53.7	52.5
血糖(mg/dL)	90	91	89
HbA1c(mg/dL)	5.1	5.1	5.1
LDL(mg/dL)	121	124	117
HDL(mg/dL)	68	67	69
TG(mg/dL)	100	103	98
CRP(mg/dL)	0.11	0.09	0.07
最高血圧(mmHg)	133	136	132
最低血圧(mmHg)	79	82	80

表3 1年後検査値の初回検査値からの変化:治療企図分析

	プラセボ	250mg/d	500mg/d
体重	0.1	0.0	-0.1
血糖	-1.3	-0.8	0.3
HbA1c	0.0	0.1	0.1
LDL	-1.2	-1.7	-0.9
HDL	-0.2	-0.5	-1.0
TG	-0.1	1.5	-0.5
CRP	-0.02	-0.04	-0.01
最高血圧	-1.8	-2.6	-2.8
最低血圧	-0.4	-1.7	-0.9

表4 2年後検査値の初回検査値からの変化:治療企図分析

	プラセボ	250mg/d	500mg/d
体重	0.1	0.0	-0.1
血糖	-1.7	-1.3	-0.2
HbA1c	0.0	0.1	0.1
LDL	-1.1	-3.0	-0.4
HDL	0.6	-0.8	-0.8
TG	-0.9	4.4	-0.6
CRP	-0.01	-0.04	-0.03
最高血圧	-1.4	-2.3	-2.7
最低血圧	-0.6	-1.4	-0.9

実行説明分析の結果を示す。1年後検査値の初回検査値からの変化を表5に示した。

表5 1年後検査値の初回検査値からの変化:実行説明分析

	プラセボ	250mg/d	500mg/d
体重	0.1	0.0	-0.1
血糖	-1.7	-1.3	-0.2
HbA1c	0.0	0.1	0.1
LDL	-1.1	-3.0	-0.4
HDL	0.6	-0.8	-0.8
TG	-0.9	4.4	-0.6
CRP	-0.01	-0.04	-0.03
最高血圧	-1.4	-2.3	-2.7
最低血圧	-0.6	-1.4	-0.9

2年後検査値の初回検査値からの変化の割

合を表6に示した。

表6 2年後検査値の初回検査値からの変化：実行説明分析

	プラセボ	250mg/d	500mg/d
体重	-0.2	-0.5	-0.7
血糖	-1.0	-1.0	1.0
HbA1c	0.0	0.0	0.0
LDL	2.7	2.8	3.9
HDL	0.5	-0.4	0.9
TG	-0.6	-3.0	-12.2
CRP	-0.02	-0.03	0.04
最高血圧	-4.0	-6.2	-5.7
最低血圧	-1.3	-2.6	-2.3

いずれの項目についても、3群間に有意な差は見られなかった。有意な差は見られないものの、最高血圧および最低血圧に関しては、カルシウム付加の2群で低い傾向が見られた(図1、図2)。

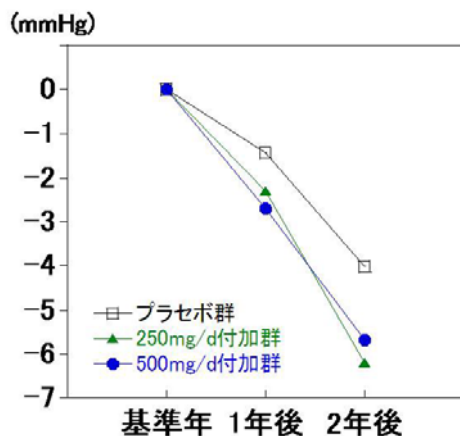


図1 最高血圧の変化 (実行説明分析)

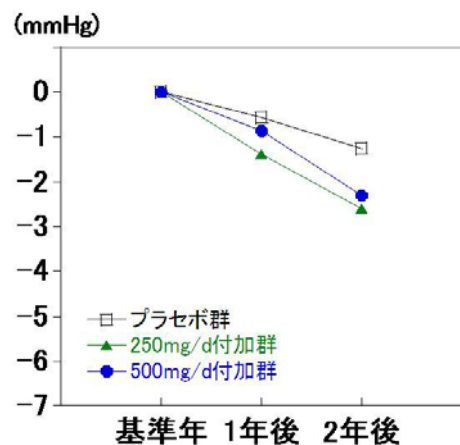


図2 最低血圧の変化 (実行説明分析)

(2) 考察と結論

本研究では、カルシウム付加群において血圧が低い傾向が見られた。大規模コホート研究により、カルシウム摂取量と脳卒中罹患率

には負の関連性が報告されている²⁾が、これはカルシウム摂取の血圧低下作用であることが本研究により示唆された。

カルシウム摂取増加により、糖尿病の予防が期待されている。しかしながら耐糖能の指標に対してカルシウム付加の影響は見られなかった。糖尿病予防には、栄養だけでなく、運動などの他の要因についても考慮する必要があるのかもしれない。

(3) 参考文献

1) Umesawa M, et al. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. Stroke 2006;37:20-6.

2) Umesawa M, et al. Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. Stroke 2008;39:2449-56.

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0件)

[学会発表] (計0件)

[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

尾山 真理 (OYAMA MARI)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：00447608