

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月7日現在

機関番号：13111

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590722

研究課題名（和文） 骨折および骨密度を指標にビタミンDの骨粗鬆症予防効果を検証する
コホート研究の完了研究課題名（英文） A cohort study on the effect of vitamin D on fracture and bone mineral
density as outcomes of osteoporosis

研究代表者

齋藤 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

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的はビタミンDの骨粗鬆症予防効果を解明することであった。そのため、新潟県横越地区において5年間のコホート研究を、村松地区において6年間のコホート研究を行った。対象者は、横越研究では55-74歳の女性595人、村松研究では70歳以上の女性775人であった。ベースライン時の血中の25-hydroxyvitamin D (25[OH]D)をビタミンDレベルの指標として測定した。横越研究では骨密度を、村松研究では骨粗鬆症性骨折をアウトカムとした。血中25(OH)Dは骨密度の5年間の変化と関連が見られなかったが、血中25(OH)Dが高い(≥ 71 nmol/L)グループでは骨折のリスクが低かった。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study was to determine preventive effects of vitamin D on bone parameters in relation to osteoporosis. A five-year and six-year cohort studies were conducted in Yokogoshi and Muramatsu, respectively. Subjects were 595 women aged between 55 and 74 years in Yokogoshi and 775 women aged 70 years and over in Muramatsu. Serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) at baseline was measured as an index of vitamin D status, and outcomes were bone mineral density (BMD) and incident osteoporotic fractures, respectively. Although 25(OH)D was not associated a five-year change in BMD of hip or lumbar spine, the high 25(OH)D (≥ 71 nmol/L) associated with lower risk of fracture.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
21年度	800,000	240,000	1,040,000
22年度	2,100,000	630,000	2,730,000
23年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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、疫学、骨粗鬆症、骨折

1. 研究開始当初の背景

日本は人口の高齢化が急速に進む中、骨粗鬆症および骨粗鬆症性骨折が急増しており、

クオリティーオブライフおよび医療経済学的見地から、本疾患の予防は緊急の課題である。

現在、ビタミン D は昨年 の TIME 誌における「Top 10 Medical Breakthroughs」に取り上げられるなど、世界の医学界におけるアップデートな話題の一つとなっている¹⁾。ビタミン D は腸でのカルシウム吸収を促進するなど、正常の骨・カルシウム代謝にとって欠くことのできない物質であり、骨の健康との関わりがとりわけ重要である。体内のビタミン D は、ビタミン D を含む食品の摂取および紫外線を浴びることによる皮膚での産生の両方により供給され、その栄養状態は血液中のビタミン D 代謝物である 25-hydroxy-vitamin D (25[OH]D) を測定することでわかる。過去にはビタミン D 欠乏症(血中 25[OH]D 濃度<12.5 nmol/L)によるクル病(骨軟化症)が公衆衛生の問題であった。近年では、ビタミン D 欠乏症ではないが不十分なビタミン D の栄養状態、すなわち潜在性ビタミン D 不足が骨粗鬆症発症に関連することが示唆されている。

欧米では、骨粗鬆症のリスク要因としての潜在性ビタミン D 不足である高齢者が多数存在することが問題となっており、高齢者のビタミン D の栄養状態と骨粗鬆症の関連を明らかにするコホート研究および介入研究がすでに複数行われている。その結果、血中 25(OH)D 濃度が 12.5 ~ 80nmol/L にある場合を潜在性ビタミン D 不足と定義し、サプリメントなどを利用して血中 25(OH)D 濃度を 80nmol/L 以上に維持することが推奨されている²⁾。

日本人に関しては、そのカルシウム摂取量や骨粗鬆症の罹患率が欧米のそれらと比較すると大きく異なるため、欧米人のデータを日本人に直接適用することはできない。しかし日本では、ごく最近まで応募者らの一連の研究以外にヒトを対象としたビタミン D の健康影響に関する疫学研究はほとんど見られなかった。そこで、我々は日本における様々な集団のビタミン D の栄養状態を調べる記述疫学的研究を積み重ね、日本人のビタミン D レベルとその関連要因、および潜在性ビタミン D 不足の有病率を明らかにした³⁻⁵⁾。これらの研究結果から、日本人においても潜在性ビタミン D 不足が少なからず存在することが明らかになったため、ビタミン D の栄養状態の骨粗鬆症との関連性を明らかにする 2 つのコホート研究、すなわち骨密度をアウトカムとした横越研究⁶⁾および骨折をアウトカムとした村松研究⁷⁾を開始した。これら 2 つのコホート研究を完了することにより、日本人高齢女性におけるビタミン D 栄養状態と骨密度および骨折発症との関連性を縦断的に解明することが期待される。

2 . 研究の目的

本研究の目的は、1)日本人高齢者のビタミン D レベルと骨密度減少および骨折発生の縦

断的関連性を明らかにする、および 2)潜在性ビタミン D 不足を規定する血中 25(OH)D 濃度のカットオフ値を決定する、ことである。研究期間内に、横越研究の 5 年後追跡調査、および村松研究の 6 年後追跡調査を行い、この 2 つのコホート研究を完了する。

3 . 研究の方法

【横越研究】

(1) 研究デザイン

5 年間のコホート研究

(2) 対象者

2005 年の 11 月に横越コホート研究のベースライン調査を行った。新潟県横越町(現新潟市江南区)在住で、平成 18 年 3 月 31 日の時点で 55-74 歳になる全女性を対象とし、食事調査および血液検査を行った。対象となる全住民 1,310 人に調査の案内を郵送した結果、674 人が調査に参加した。参加者は全員地域で自立した生活を送っていた。1)両側の卵巣切除の既往のある 12 人、2)副腎皮質ホルモン剤を服用中の 7 人、3)ビスホスホネート製剤などの何らかの骨粗鬆症治療薬を服用中である 53 人、を除外した。最終的に 595 人の統計解析を行った。インフォームドコンセントは書面で行った。本研究計画は新潟大学医学部倫理委員会の承諾を得て行われた。

(3) ベースライン測定項目

腰椎(L2-4)と大腿骨頸部の骨密度は、QDR4500a (Hologic Inc., Bedford, MA, USA) を用いて DEXA 法により測定した。対象者の空腹時血液(5 時間の絶食後)を用いて、血清の生化学分析を行った。血中 25(OH)D は radioimmunoassay (DiaSorin, Stillwater, MN, USA) で測定した(CV 値 9.9%)。血中インタクト副甲状腺ホルモン(iPTH)は two-site immunoradiometric assay (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA, USA) で測定した(CV 値 1.5%)。血中 NTX は、enzyme-linked immunosorbent assay

(Osteomark NTX Serum, Ostex International, Inc., Seattle, WA, USA) で測定した(CV 値 2.8%)。血中オステオカルシンは immunoradiometric assay (Mitsubishi Kagaku Medical, Inc., Tokyo, Japan) で測定した(CV 値 6.6%)。

基本属性、ライフスタイルなどの情報はインタビューによって得た。年齢、既往歴、服薬状況を記録した。カルシウム摂取量は半定量的食物摂取頻度調査法⁸⁾により推定した。日常の活動量については、軽度および中等度の運動を 1 週間に少なくとも 1 回行うかどうかを聞き取った。その他、身長、体重を測定した。

(4) フォローアップ

2010 年 10 月にフォローアップ調査として 5 年後の骨密度測定を行った。フォローアップ

ブ調査参加者は542人(参加率80.4%)であった。そのうち、除外基準(両側の卵巣切除の既往のある者、副腎皮質ホルモン剤を服用中の者、ビスホスホネート製剤などの何らかの骨粗鬆症治療薬を服用中である者)に当てはまる者を除く507人が分析対象となった。

【村松研究】

(1) 研究デザイン

6年間のコホート研究

(2) 対象者

2004年3月31日の時点で70以上の女性を対象とした。新潟県村松町(現五泉市村松地区)の全世帯に骨検診への参加案内状を送付した。その結果、775人がベースライン調査に参加した。このベースライン調査は2003年の5月と6月に行われ、骨密度測定、血液検査、問診などが行なわれた。参加者は全員自立していた。インフォームドコンセントは書面であった。本研究計画は新潟大学医学部倫理委員会の承諾を得た。

(3) ベースライン測定項目

骨密度はDual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法にて、DTX-200 オステオメーター(バージョン1.54J, Osteometer MediTech A/S, Rødovre, Denmark)を用いて、非利き手の前腕骨(橈骨および尺骨)遠位部を測定した。標準ファントムを用いた変動係数(CV値)は0.7%であった。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、ボディマスインデックス(BMI)を算出した。

対象者の随時血を採取した。採血後、血液を直ちに4°Cで保管し、3000rpm10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。血中25(OH)DはNichols Advantage[®] chemiluminescent assay (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA, USA)で測定した(CV値2.4%)。血中iPTH(CV値8.4%)、NTX(CV値3.2%)、オステオカルシン(CV値5.7%)は横越研究と同様な方法で測定した。

基本属性、ライフスタイルなどの情報はインタビューによって得た。年齢、既往歴、服薬状況を記録した。サプリメントを含むカルシウム摂取量は半定量的食物摂取頻度調査法⁷⁾により推定した。日常の活動量については、横越研究と同様であった。

(4) フォロアアップ

ベースライン調査以降の6年間の追跡調査は、毎年、対象者の問診を行い、健康状態、骨折部位、時期、程度について聞き取った。本研究は、転倒などによる小さい外力により発生した骨折のみを対象とし、交通事故や高所からの転落などによる大きい外力により発生した骨折は対象としなかった。追跡調査

における問診に参加しない対象者には、郵送と電話を併用し骨折の情報を得た。また、それらの骨折情報については、受診医療機関の骨折診断医のカルテから、正確な臨床診断による情報を得た。

【統計解析】

連続変数については、その正規性を確認した。血中NTXおよびiPTH濃度は正規分布しなかったため、有意差検定の際に自然対数変換を行って解析した。3群以上の平均値の差の検定には分散分析(ANOVA)または共分散分析(ANCOVA)を用いた。結果変数に関連する予測変数を見出すため、重回帰分析を用いた。ビタミンDのレベルと骨折罹患率の関連性の解析については、Cox比例ハザードモデルを用いた。統計解析にはSAS software (release 9.13, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。有意水準0.05未満の場合を有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) 結果

【横越研究】

血中25(OH)Dレベル4分位別の参加者のベースライン時の特徴を表1に示した。ベースライン時において、血中25(OH)Dレベルが高いほど大腿骨頸部骨密度は高く、iPTHは低かった。

表1 血中25(OH)Dレベル4分位別の参加者のベースライン時の特徴(平均値)

	血中25(OH)Dレベル			
	Q1 n=118	Q2 n=129	Q3 n=137	Q4 n=123
年齢(歳)	62.8	63.4	63.2	63.5
身長(cm)	151	152	151	150
体重(kg)	52.2	54.2	53.2	53.2
BMI(kg/m ²)	23.0	23.6	23.4	23.6
頸部BMD (g/cm ²)*	0.650	0.672	0.679	0.686
腰椎BMD (kg/m ²)	0.841	0.863	0.853	0.859
Ca摂取量 (mg/day)	527	510	545	529
血中25(OH)D (nmol/L)*	37.2	50.9	60.6	74.8
血中iPTH (pmol/L)*	44.8	39.3	37.1	36.4
血中オステオカルシン (mg/dL)	10.4	9.6	9.8	9.7
血中NTX (nmol BCE/L)	20.3	20.6	21.5	21.4

4分位のカットオフ値: 45.8, 55.9, 65.5

*P<0.05 (ANOVA)

血中25(OH)Dレベル4分位別の各アウトカムの5年間の変化を表2に示した。大腿骨頸

部骨密度に関して、血中 25(OH)D レベルの高いグループで骨密度の低下が大きかった (P=0.041)。

表 2 血中 25(OH)D レベル 4 分位 (Q) 別の参加者のアウトカム変数の 5 年間の変化

	血中 25(OH)D レベル			
	Q1 n=118	Q2 n=129	Q3 n=137	Q4 n=123
Δ頸部 BMD (g/cm ²)*	-0.045	-0.046	-0.050	-0.055
Δ腰椎 BMD (kg/m ²)	-0.025	-0.018	-0.021	-0.030
ΔiPTH (pmol/L)	-0.39	1.44	0.58	0.55
Δオステオカルシ (mg/dL)	-2.31	-2.14	-2.06	-2.06
ΔNTX (nmol BCE/L)	-1.03	-1.88	-2.67	-1.41

4 分位のカットオフ値：45.8, 55.9, 65.5
*P<0.05(ANCOVA: 年齢、体重、喫煙、飲酒、運動、それぞれのベースライン値で調整)

【村松研究】

参加者のベースライン時の特徴を表 3 に示した。横越研究と比較して平均年齢が高い集団であった。

4,392 人-年の観察で 37 の四肢骨骨折と 14 の脊椎骨折が発生した。全体で、前腕骨骨折罹患率 (/1,000 人-年) は 4.5、上腕骨骨折罹患率は 1.9、大腿骨骨折罹患率は 1.6、下腿骨骨折は 0.7、脊椎骨折は 3.3、四肢骨と脊椎骨骨折を合わせると 11.8 であった。

血中 25(OH)D レベル 4 分位別の骨折 (四肢骨または脊椎骨骨折) 発生率を表 4 に示した。血中 25(OH)D レベルの最も高い分位 (Q4) で有意に骨折罹患率が低かった。血中 iPTH と骨折罹患率には有意な関連は見られなかった。

表 3 参加者のベースライン時の特徴

	N	平均値	SD
年齢 (歳)	773	74.6	4.4
身長 (cm)	773	145.9	5.7
体重 (kg)	773	49.2	7.9
BMI (kg/m ²)	773	23.1	3.4
前腕 BMD (g/cm ²)	772	0.297	0.063
Ca 摂取量 (mg/day)	773	586	259
血中 25(OH)D (nmol/L)	772	60.0	17.6
血中 iPTH (pmol/L)	772	3.62	1.73
血中オステオカルシ (mg/dL)	773	9.11	3.39
血中 NTX (nmol BCE/L)	765	17.7	5.5

表 4 血中 25(OH)D レベル 4 分位 (Q) 別の骨折 (四肢骨または脊椎骨骨折) 罹患率 (/1000 人-年) およびハザード比 (HR) および 95% 信頼区間 (95%CI)

	血中 25(OH)D レベル			
	Q1	Q2	Q3	Q4
観察人-年	1039	1041	1072	1098
骨折数	16	12	16	6
罹患率	15.4	11.5	14.9	5.5
粗 HR	2.8	2.1	2.8	1
95%CI	1.1-7.2	0.8-5.6	1.1-7.1	基準
調整 HR*	2.8	1.8	2.8	1
95%CI	1.1-7.3	0.7-5.0	1.1-7.3	基準

4 分位のカットオフ値：47.7, 59.2, 71.0 (nmol/L)

*年齢、BMI、BMD、骨粗鬆症治療の有無、運動量で調整

(2) 考察

血中 25(OH)D 濃度の四分位で最もレベルの高いグループ (Q4) で骨折発生率が有意に 1/3 ~ 1/2 程度低いという結果が得られた。また、Q4 のカットオフ値は 71nmol/L であった。これは欧米での推奨カットオフ値 75-80 nmol/L⁹⁾ に近い数値であり、体内のビタミン D レベルが高いほど骨折予防に有効であることが示唆された。

村松研究において骨折予防に関してビタミン D の有効性が示されたが、横越研究ではビタミン D の骨密度低下予防効果は見られなかった。この結果から、ビタミン D の骨折予防効果は、ビタミン D の骨密度への影響によるものではないと推測される。骨折予防のメカニズムは不明であるが、ビタミン D の転倒予防効果⁹⁾ が骨折罹患率を減少させている可能性がある。

(3) 結論

著者らは、ビタミン D の指標である血中 25(OH)D を指標に骨密度および骨折をアウトカムとしたコホート研究を完了した。血中 25(OH)D 濃度が 71 nmol/L 以上のグループでは、71 nmol/L 未満のグループと比較して骨折のリスクが約 1/3 ~ 1/2 程度低かった。しかしながら血中 25(OH)D 濃度の高いグループで骨密度維持の効果は見られず、ビタミン D の骨折予防効果は骨密度維持ではなく、転倒予防を通じて骨折予防に貢献している可能性がある。結論として、血中 25(OH)D 濃度が 71 nmol/L 以上であることが骨折予防の面から望ましい。

(4) 参考文献

- 1) Top 10 Medical Breakthroughs: #10. Benefits of Vitamin D. TIME Dec. 24, 2007.
- 2) Bichoff-Ferrari HA, et al. Estimation of optimal serum concentration of

25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006;84:18-28.
3) Nakamura K, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri- and postmenopausal Japanese women. Am J Clin Nutr 2000;71:1161-5.
4) Nakamura K, Ueno K, Nishiwaki T, Okuda Y, Saito T, et al. Nutrition, mild hyperparathyroidism, and bone mineral density in young women. Am J Clin Nutr 2005;82:1127-33.
5) Nakamura K. Vitamin D insufficiency in Japanese populations: from the viewpoint of the prevention of osteoporosis. J Bone Miner Metab 2006;24:1-6.[Review]
6) Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, et al. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. Bone 2008;42:271-7.
7) Nakamura K, Saito T, et al. Correlations between bone mineral density and demographic, lifestyle, and biochemical parameters in community dwelling Japanese women 69 years of age and over. Osteoporos Int 2006;17:1202-7.
8) Uenishi K, Nakamura K, et al. Development of a simple food frequency questionnaire to estimate intakes of calcium and other nutrients for the prevention and management of osteoporosis. J Nutr Sci Vitaminol 2008;54:25-9.
9) Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004;291:1999-2006.

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, Oyama M, Oshiki R, Kobayashi R, Nishiwaki T, Nashimoto M, Tsuchiya Y. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. Osteoporos Int 2011;22:97-103.

[学会発表](計1件)

Nakamura K, Saito T, Oyama M, Oshiki R, Kobayashi R. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. IOF World Congress on Osteoporosis

& Tenth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, May 5-8, 2010, Florence, Italy.

[図書](計0件)

[産業財産権]
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤トシ子 (SAITO TOSHIKO)
新潟医療福祉大学・健康科学部・教授
研究者番号：40339958

(2) 研究分担者

中村 和利 (NAKAMURA KAZUTOSHI)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：70207869

(3) 連携研究者

()

研究者番号：