

Evidence-based Nutrition に立ったカルシウム栄養： カルシウム摂取量と骨密度・骨折に関する 疫学研究的レビューより

佐々木 敏 Satoshi Sasaki 独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養所要量策定企画・運営担当リーダー

はじめに

カルシウム摂取不足が骨粗鬆症や骨折の原因になりうることは広く知られていると思われる。そして、その科学的根拠は数多くの種類の研究によって明らかにされている。代表的なものは、カルシウムの出納実験と、経口カルシウム剤を投与して骨密度の変化を観察した介入研究であろう。ともに有用な科学的根拠を提供してくれるが、同時に、欠点も有している。特に注意すべき点は、前者では「直接に骨密度の変化や骨折の発生を観察していないこと」、後者では「通常の食事から摂取しうるよりも大量の投与を行った研究が多いこと」であろう。一方、通常の食事を観察して骨密度との関連を検討する断面研究 (cross-sectional study; 横断研究) や、通常の食事を観察してその後の骨密度の変化や骨折の発生との関連を検討するコホート研究 (cohort study; 追跡研究, または縦断研究) は、日常生活の範囲で摂取しうるレベルでカルシウム摂取量と骨密度や骨折との関係を検討しうるため、これらの研究手法を用いた研究成果は貴重な知見を提供してくれる。そこで、今回は断面研究とコホート研究の結果をまとめることにしたいが、検討の対象とする論文の選択バ

イアスを可能な限り避けることができる系統的レビュー (systematic review) の手法を用いて、上記の2種類の方法によって行われた研究結果を簡単にまとめてみることにする。

断面研究

少し古いものの、カルシウム摂取量と骨密度との関連に関する断面研究の系統的レビューは、WeltenらとCummingによる2つが存在する^{1~2)}。Weltenらは、英語、フランス語、ドイツ語のいずれかが執筆され、1966年から1994年に発表され、MEDLINEに収載されている論文を「calcium」と「bone mass」をキーワードとして抽出し、若年および中年層(18~50歳)を対象としてこの関連を検討した断面研究についてメタ分析 (meta-analysis) を試みた。この研究では、著者個人が有する論文データベースも活用するとともに、収集された論文の参考文献リストも利用された。また、十分に信頼度の高い研究成果を系統的に抽出するための条件も設けられた。その結果のうち、18~30歳と30~50歳に分けて24の研究結果について検討した結果を表1に示す。若年者では偏回帰係数は有意でないものの、それ以外は有意な正の関連がカルシウム摂取量と骨密度 (こ

表1 カルシウム摂取量と骨密度のあいだの単相関係数および研究の信頼度による重み付けを行った偏相関係数*：メタ分析による結合結果

年齢	統計量	人数 (研究数)	平均	重み付け平均	(95%信頼区間)
18～30歳	単相関係数	555 (4)	0.11	0.12	(0.04～0.20)
	偏相関係数	716 (6)	0.04	0.01	(-0.07～0.08)
30～35歳	単相関係数	1019 (6)	0.12	0.19	(0.12～0.24)
	偏相関係数	930 (6)	0.09	0.14	(0.08～0.20)

*研究ごとに異なるが、多変量解析を用いて可能性のある交絡要因を調整した結果を用いた結果。

の解析では部位は不問)とのあいだに観察された。閉経後女性におけるカルシウム摂取量と骨密度との関連はCummingによってまとめられており、閉経前女性に比べると、やや弱いものの、ほぼ類似の結論が得られている。

コホート研究

健康な集団を対象としてカルシウム摂取量を調査し、その後の骨折の発生を観察し、両者の関連を検討したコホート研究の結果は、1997年にCummingらによって報告されているが³⁾、その後の5年間にこの方法を用いた疫学研究が多発発表されたため、今回は、MEDLINEに収載されている論文を対象として、「calcium」、「intake」、「hip」、「fracture」および(「prospective」または「cohort」)をタイトル、または抄録、またはキーワードに含む論文を検索し、抄録の内容からコホート研究であると判断された論文を検討に加えた。また、今回の検討では骨折部位を研究数の豊富な大腿骨頭に限った。コホート内症例対照研究も今回の検討に含めた。また、カルシウム摂取量を推定しうる食事調査法(食事記録法、24時間思い出し法、ある程度以上の質を有する質問票法)を用いた研究報告に限った。相対危険度を算出するために設定された各群におけるカルシウム摂取

量範囲が報告されていない研究は検討から除外した。その結果、9の独立した研究報告が存在した(表2, 図1)^{4~12)}。

カルシウム摂取量と骨折発生率のあいだに有意な負の関連を認めたものは最も早く発表されたHolbrookらの研究のみであり、有意ではないものの負の量・反応関係を示したのは、Meyerら、Mussolinoらの2つの報告であった。他は両者のあいだに一定の関連を認めなかった。特に、長期間の食習慣を定量的に把握でき、その妥当性が検討された食事調査法を用い、さらに、骨折に関連する他の要因(交絡因子)を統計学的に調整した上で結果を示している近年の研究の多くが両者のあいだに意味のある関連を見出していないことは注目すべきであろう。

まとめ

カルシウム摂取量と骨密度のあいだに正の関連が存在することは多くの断面研究によって明らかにされている。しかし、コホート研究の結果は必ずしもそれを支持していないように思われ、既存の研究成果への慎重な解釈と、さらなる質の高い研究の必要性が強調されている。今回、検討の対象としたような質の高い疫学研究は、残念ながら、我が国には乏しい。カルシウム摂取量が欧米

表2 カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折の関連：9のコホート研究またはコホート内症例対照研究の結果

参考文献	著者(発表年)	国	研究方法	追跡年数	対象人数	性別	骨折発生数	摂取調査法	摂取量範囲 (mg/日)*	相対危険度	交絡因子の調整	
4	Holbrook (1988)	アメリカ	C	14	957	M + F	33	24h	< 470 470-764 > 765	1.00 0.85 0.34	なし	
5	Wickham (1989)	イギリス	NCC	15	983	M + F	44	7d	< 694 694-998 >= 999	< 588 588-801 >= 802	1.00 1.29 1.43	あり
6	Looker (1993) (NHANES I)	アメリカ	C	15	2226	F	122	24h	<= 300 301-501 502-776 >= 777	1.00 0.86 1.03 0.72	あり	
7	Michaelsson (1995)	スウェーデン	NCC	247	893	F	247	Q	< 585 585-786 787-1000 > 1000	1.00 1.12 1.13 1.54	あり	
8	Cummings (1995)	アメリカ	C	4	9516	F	192	FFQ	<= 400 > 400	1.00 0.91	なし	
9	Meyer (1997)	ノルウェー	C	11.4	1975	M + F	213	FFQ	< 435 435-569 569-718 > 718	1.00 0.78 0.79 0.83	あり	
10	Owusu (1997) (HPFS)	アメリカ	C	8	43063	M	56	FFQ	< 512 612-679 680-871 872-1227 > 1227	1.00 1.78 1.54 0.75 1.19	あり	
11	Feskanich (1997)	アメリカ	C	12	77761	F	133	FFQ	<= 450 451-625 626-900 > 900	1.00 2.20 1.85 2.04	あり	
12	Mussolino (1998) (NHANES I)	アメリカ	C	最長 = 22	2879	M	62	24h	< 417 417-679 680-1032 >= 1033	1.00 0.83 0.76 0.76	あり	

略号：C = コホート研究，NCC = コホート内症例対照研究，24h = 24時間思い出し法，7d = 7日間食事記録法，FFQ = 食物摂取頻度法。

* 2群について示されている場合は，左が男性，右が女性についての範囲を示す。

