

Ⅲ. 栄養と運動は骨粗鬆症予防に役立つか

栄養素としてのカルシウム、 マグネシウム、カリウム

佐々木 敏*

骨粗鬆症や骨折との関連が示唆される3種類のミネラル(カルシウム・マグネシウム・カリウム)について、最近の疫学研究の知見を概観する。カルシウムは中国など摂取量が低い集団では骨密度や骨折との間に有意な関連が認められるが、欧米の研究では有意な関連を認められたものは少ない。マグネシウムとカリウムでは欧米の研究を中心に骨密度との有意な正の関連を示した報告があるが、骨折との関連についてはまだ報告がない。

Calcium, magnesium, and potassium as dietary nutrients

National Institute of Health and Nutrition, Tokyo, Japan

Satoshi Sasaki

This review summarized recent epidemiologic studies on three minerals (calcium magnesium, and potassium) of which relation to osteoporosis and bone fracture has been suggested. A significant relation with bone mineral density (BMD) and bone fracture was generally found in low calcium intake populations such as Chinese. But few studies found a significant relation in Western populations. For magnesium and potassium, some studies found a significantly positive relation with BMD. But no study with bone fracture as outcome has yet existed.

はじめに

骨密度の維持や骨折の予防に関連すると考えられている栄養素は多数存在するが、その中で最も重要だと考えられているのがカルシウム(Ca)であろう。これは、Caが骨の主要構成成分であることから容易に想像できる。

一方、最近報告が増加している栄養素として、

マグネシウム(Mg)とカリウム(K)がある。この2つはともに、尿の酸・塩基性に関与しており、腎からのCa排泄をコントロールする栄養素として注目されている。

つまり、体内にどれだけCaを取り込めるかと、MgとK(タンパク質も関与する)によって体外へのCa排泄をどれだけ減らせるかが、骨粗鬆症予

*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(ささき・さとし)

防・骨折予防の観点からは鍵になると理解される。

本稿では、疫学研究の成果を概観することによって、これら3種類の栄養素がヒトの骨密度や骨折にどの程度関連しているのかについて理解を深めることを試みたい。

カルシウム

Ca摂取量と骨密度との関連については2つの系統的レビューが知られている¹⁾²⁾。1966～1994年の間に発表され、MEDLINEに収載されている論文をcalcium(カルシウム)とbone mass(骨量)をキーワードとして抽出し、若年および中年層(18～50歳)を対象とした横断研究を用いたメタアナリシス¹⁾によると、Ca摂取量と骨密度(この解析では部位は不問)との間の偏回帰係数は若年者では有意でないものの、それ以外の年齢層では有意な正の関連が観察されている(図1)。閉経後女性におけるCa摂取量と骨密度との関連を検討したメタアナリシスでもほぼ同じ結果が得られている²⁾。

続いて、コホート研究と症例対照研究を対象に

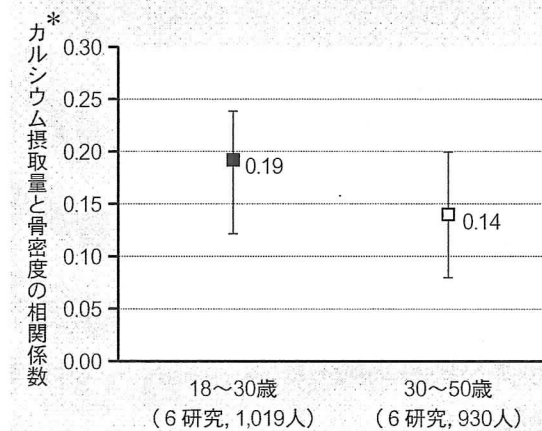


図1 カルシウム摂取量と骨密度の関連に関する横断研究のメタアナリシス：若年および中年(18～50歳)

若年および中年ともにカルシウム摂取量と骨密度(この解析では部位は不問)とのあいだには有意な正の相関が観察されている。

*交絡因子を調整した偏相関係数 (文献1より)

して、Ca摂取量と骨折との関連を検討したメタアナリシスを紹介する³⁾。この研究では、

- ① 観察(疫学)研究であり、英語で書かれた論文であること
 - ② 大腿骨頭、前腕、または背骨の骨折を検討したものであること
 - ③ 骨折の確認が客観的(X線を用いた測定またはカルテによる確認)であること
 - ④ Caを豊富に含む食品最低3種類以上からCa摂取量が報告されていること
 - ⑤ 対象者が30人以上であること
 - ⑥ 対象者の年齢が35歳以上であり、年齢の影響を統計学的に取り除いて検討していること
 - ⑦ 対象者は女性だけか、男女であること：男女の場合は、女性を抽出して解析しているか、性別の影響を統計学的に調整して検討していること
 - ⑧ コホート研究では追跡率が、症例対照研究では参加率が50%を上回っていること
 - ⑨ コホート研究では追跡期間が1年以上あること
- というかなり厳しい条件で論文検索が行われた。

1,582の論文が候補として見つかり、内容が検討されて47に絞られた。さらに、骨折の部位を大腿骨頭に限って16の研究(5つのコホート研究と11の症例対照研究)に絞られた。その中から今回は、結果の示し方の問題によって1つのコホート研究を除き、さらに日本人での利用可能性を考えて、Ca摂取量が非常に高い集団を調べた症例対照研究1つと、牛乳についてだけ調べていた症例対照研究1つも除いて、それぞれの結果を比較した(図2)。

研究によってばらつきが大きいものの、Ca摂取量と大腿骨頭骨折との間に一定の関係はないようにみえる。ただ、Ca摂取量が非常に低い集団を対象とした香港の研究は、Ca摂取量が低いと骨折のリスクが上がることを示している。この結果から分かることは、Ca摂取量が極端に(例えば

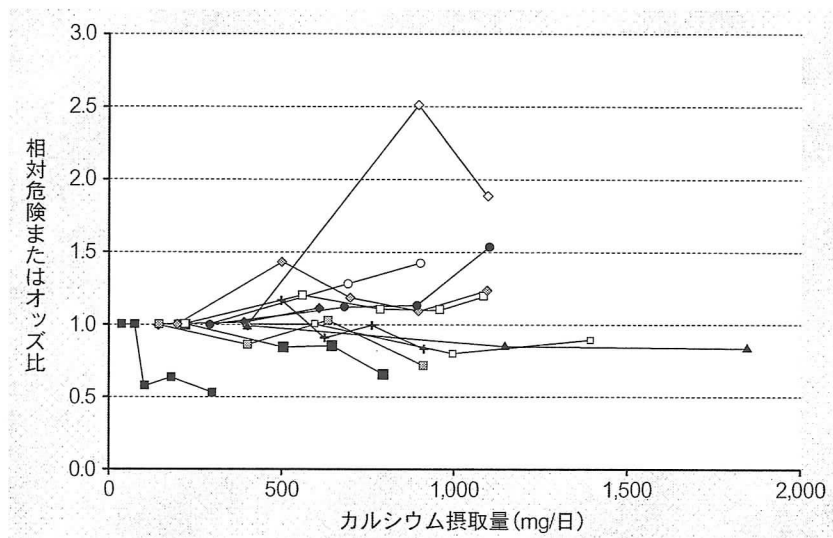


図2 カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折発生率との関連に関するコホート研究の系統的レビュー

研究によってばらつきが大きいものの、カルシウム (Ca) 摂取量と大腿骨頭骨折との間に一定の関係はないように見える。Ca 摂取量が非常に低い集団を対象とした香港の研究だけが、Ca 摂取量が低いと骨折のリスクが上がることを示している。(文献3より)

表1 牛乳摂取量と骨折の関連に関するコホート研究のメタアナリシス：6つの研究のまとめ

低牛乳摂取 (コップ1杯の牛乳 [およそ 250 mg のカルシウム] 未満) に比べた高牛乳摂取 (コップ1杯の牛乳 [およそ 250 mg のカルシウム] 以上) の相対リスク (95%信頼区間)

	男性	女性
骨粗鬆症関連骨折	1.11 (0.90 ~ 1.36)	1.09 (0.98 ~ 1.22)
大腿骨頭骨折	1.50 (0.89 ~ 2.54)	1.09 (0.82 ~ 1.44)

追跡人数 = 39,563 人。骨粗鬆症関連の骨折数 = 2,469, 大腿骨頭骨折 = 413, 平均追跡年数 = 3.8 年。年齢を調整済み。(文献4より)

200 mg/日未満) 低い場合に限って、骨折に関連するのかもしれないということである。

欧米人にとって Ca の主たる摂取源は乳製品であり、その中でも牛乳からの摂取が多い。また、疫学研究では摂取量の推定の誤差が結果に及ぼす影響を無視できず、信頼度の高い評価方法を用いないといけない。そこで、調査が比較的容易な牛乳に絞って骨折との関連を検討したコホート研究が欧米には多数存在し、その中の6つの研究を

用いたメタアナリシスが報告されている⁴⁾。骨折は、骨粗鬆症に関連した骨折と大腿骨頭の骨折を分けて集計している (表1)。

低牛乳摂取 (コップ1杯の牛乳 [およそ 250 mg の Ca] 未満) に比べた高牛乳摂取 (コップ1杯の牛乳 [およそ 250 mg の Ca] 以上) の相対リスクは、男女ともに、そして両方の骨折ともに、有意ではないものの1.00を上回っている。従って、少なくともこれらの研究の対象となった欧米人では、牛

乳の摂取は骨折の発症に関連していないと考えるのが妥当であろう。ただし、これらの集団の牛乳摂取量は日本人に比べるとかなり多い。

一方、欧米に比べると Ca 摂取量が低い中国における横断研究 (35 ~ 75 歳の女性 843 人) では、Ca 摂取量と橈骨骨密度との間に強く有意な関連が観察されている⁵⁾。また、図2で触れた研究とは別に、香港で行われた症例対照研究でも Ca 摂取量と椎骨骨折既往との間に有意な負の関連が観察されている⁶⁾。

さらに、閉経後まもない女性 (平均年齢 = 55.2 歳, 平均閉経後年数 = 4.8 年) 386 人を、習慣的な Ca 摂取量の多少によって4群に分け、1年半にわたって全身の骨量の変化を観察したところ、有意な負の量・反応関係が観察された (ただし、部位別にみると有意な関係は認められていない) (図3)⁷⁾。この集団の平均的な Ca 摂取量は 536 mg/日であり、同年齢の日本人女性の平均摂取量 (2001 年度国民栄養調査結果の 50 ~ 59 歳女性)、578 mg/日に近いものであった。この研究でも、最も摂取量が少なかった群の骨密度の低下が他の群に比べて顕著であり、他の3つの群の差はあまり明確でない。

これらの研究が共通して示していることは、Ca 摂取量が多ければ多いほど好ましいというのではなく、Ca 摂取量が非常に少ない場合における骨密度の低下や骨折のリスクの増加である。しかし、この「非常に少ない」が何 mg/日であるかはまだ明らかではないが、ここで紹介した研究結果を概観すれば、それが 200 ~ 500 mg/日の間にあるのではないと思われる。

なお、日本人でも、Ca 摂取量と骨密度との間に有意な正の関連を認めた研究がいくつか存在しており^{7)~9)}、摂取量が少ない場合のリスクを示唆する結果となっている。そしてこれは、閉経前の比較的若い集団で顕著のようである。しかし、最終的な結論を下すのは、日本人、アジア人におけるエビデ

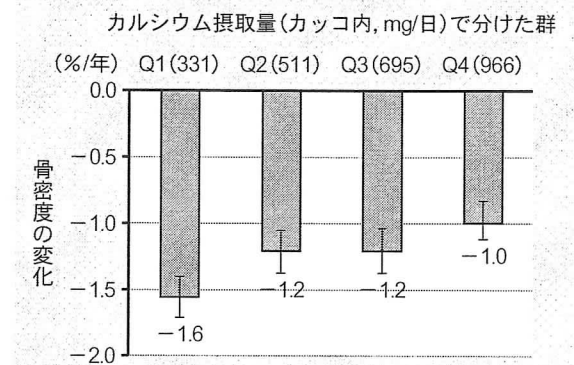


図3 閉経後女性のカルシウム摂取量別骨密度変化

閉経後まもない女性 (平均年齢 = 55.2 歳, 平均閉経後年数 = 4.8 年) 386 人を、習慣的なカルシウム摂取量の多少によって4群に分け、1年半にわたって全身の骨量の変化を観察した。Ca 摂取量が少ない群ほど骨量の減少が大きかった。

平均±標準誤差。p 値 = 0.010 (文献6より)

ンスの少なさのために、まだ困難なようである。

ここまでは観察研究の結果であるが、通常の食品から摂取できる量を超えてサプリメントなどとして摂取させた場合の効果は、数多くのランダム化割付比較試験で報告されている。Ca サプリメントが椎骨骨折率低下に与える効果を検討した6つの研究をまとめたメタアナリシスによると、摂取群で23%ほどの骨折率の低下が観察されたとしているが、これは有意ではなかった¹⁰⁾。

以上は、成人における結果である。骨と栄養との関連を考える場合には、成長期における問題も欠くことができない。そこで、研究規模が大きく、調査の質も高く、交絡因子の調整も十分に行われていると判断されたヨーロッパにおける2つの研究 (一つは7~11歳のオランダ人男女1,359人¹¹⁾、他方はヨーロッパ6カ国共同研究で11~15歳女児が1,116人、20~23歳女性が526人¹²⁾) をみると、ともに Ca 摂取量と骨密度とのあいだには有意な関連は認められていない。

一方、Ca 摂取量が低い中国人学童 (9 ~ 11 歳) では、交絡因子を調整した後も、Ca 摂取量と骨密

表2 マグネシウム・カリウム摂取量 (Z-スコア) が1単位 (1標準偏差) 増加した場合の骨密度 (g/cm²) の違い

	性別	大腿骨頭	大転子	Ward's area	橈骨
ベースライン時骨密度との相関係数 ^{a)}	男性	0.034 *	0.035 *	0.040 *	0.028 **
	女性	0.014	0.032 **	0.021 *	0.013
4年間の骨密度の変化との相関係数 ^{b)}	男性	0.023 **	0.030 **	0.018 *	0.005
	女性	0.000	0.001	-0.000	0.001

^{a)} 年齢, BMI, 身体活動スコア, 喫煙習慣, 飲酒習慣, Ca サプリメント使用, ビタミンD サプリメント使用, 骨密度測定季節, エネルギー摂取量, Ca 摂取量, ビタミンD 摂取量 (女性は, さらに, 女性ホルモン使用) を調整済み。

^{b)} ベースライン時の骨密度, 年齢, BMI, 身体活動スコア, 喫煙習慣, 飲酒習慣, Ca サプリメント使用, ビタミンD サプリメント使用, 骨密度測定季節, エネルギー摂取量, Ca 摂取量, ビタミンD 摂取量 (女性は, さらに, 女性ホルモン使用) を調整済み。

*: p < 0.05 ** : p < 0.01

BMI : body mass index, Ca : カルシウム

(文献 15 より)

度との間には有意な正の相関が観察されている¹³⁾。このように, 小児でも低Ca摂取者の低骨密度は明らかであるが, 欧米人のレベルまでCa摂取量を増やすことの意義についてはまだ十分には明らかでない。

ところがCa サプリメントを用いた介入試験では, 有意な骨密度の増加を観察した研究がかなりあり(今までの19の研究をまとめたレビューによると, 10の研究で有意な増加, 残りの9つの研究では有意な増加はなかったとしている¹⁴⁾), 観察研究と介入研究の結果は必ずしも一致していない。このあたりも, 今後の研究やこれまでの研究成果の注意深い検討が望まれるところである。

マグネシウムとカリウム

Caに比べると, Mg・Kと骨密度, 骨折との関連を検討した疫学研究は乏しい。その中で注目されるのは, 高齢(69~97歳)男性およそ300人と女性およそ500人を4年間追跡し, 骨密度の変化を観察したアメリカの研究である¹⁵⁾。この研究では, 大腿骨頭, 大転子, Ward's area, 橈骨の4部位の骨密度が測定された。

Z-スコアを用いてMgとKの影響をまとめて

評価したところ, ベースラインにおけるこれらの部位の骨密度と, Mg・K摂取量との間には多くの部位で有意な正の関連が観察された(表2)。さらに, 4年間における骨密度の変化とベースライン時の摂取量との関連を検討した結果, 女性では関連が認められなかったが, 男性では3つの部位で有意な正の関連が観察された(表2)。

Mg・K摂取量と骨密度ならびに骨密度の変化との有意な関連は, イギリスの研究でも報告されている¹⁶⁾。また, Kに関しては, 日本人を対象とした横断研究でも摂取量と骨密度との間に有意な正の関連を観察した報告が存在する⁸⁾¹⁷⁾。

しかし, Mg・Kともに, 骨折発症との関連を観察した報告はまだ存在しないようである。

おわりに

骨粗鬆症予防・骨折予防の観点から, 日本人におけるCaの摂取不足が問題視されてから久しい。にも関わらず, Ca摂取量と骨密度や骨折との関連は未だに明らかでない部分が多い。特に日本人のCaは, その摂取量, 主な摂取源ともに, 欧米人とは異なる。従って, 欧米のエビデンスに頼ることが困難であり, 日本人, アジア人を対象とし

た質の高い研究が急務である。

また, MgとKは骨粗鬆症や骨折の予防因子としてだけでなく, 循環器疾患や糖尿病の予防因子としても近年注目されている。

これらの栄養素が骨粗鬆症予防・骨折予防にも有効であることが明らかになれば, まさに一石二鳥であろう。今後の研究の発展が待たれるところである。

文 献

- 1) Welten DC, Kemper HCG, Post GB, et al : A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 125 : 2802-2813, 1995.
- 2) Cumming RG : Calcium intake and bone mass : a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 47 : 194-201, 1990.
- 3) Xu L, McElduff P, D'Este C, et al : Does dietary calcium have a protective effect on bone fractures in women ? A meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr* 91 : 625-634, 2004.
- 4) Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al : A meta-analysis of milk intake and fracture risk : low utility for case finding. *Osteoporosis Int* 16 : 799-804, 2005.
- 5) Hu JF, Zhao XH, Jia JB, et al : Dietary calcium and bone density among middle-aged and elderly women in China. *Am J Clin Nutr* 58 : 219-227, 1993.
- 6) Ho SC, Chen YM, Woo JL, et al : High habitual calcium intake attenuates bone loss in early postmenopausal Chinese women : an 18-month follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 2166-2170, 2004.
- 7) Nakamura K, Ueno K, Nishiwaki T, et al : Nutrition, mild hyperparathyroidism, and bone mineral density in young Japanese women. *Am J Clin Nutr* 82 : 1127-1133, 2005.
- 8) Sasaki S, Yanagibori R : Association between current nutrient intakes and bone mineral density at calcaneus in pre- and postmenopausal Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 47 : 289-294, 2001.
- 9) Hirota T, Nara M, Ohguri M, et al : Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women. *Am J Clin Nutr* 55 : 1168-1173, 1992.
- 10) Shea B, Wells G, Cranney A, et al : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23 : 552-559, 2002.
- 11) VandenBergh MFQ, DeMan SA, Witteman JCM, et al : Physical activity, calcium intake, and bone mineral content in children in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 49 : 299-304, 1995.
- 12) Kardinaal AF, Ando S, Charles P, et al : Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. *J Bone Miner Res* 14 : 583-592, 1999.
- 13) Zhu K, Du X, Greenfield H, et al : Bone mass in Chinese premenarcheal girls : the roles of body composition, calcium intake and physical activity. *Br J Nutr* 92 : 985-993, 2004.
- 14) Wosje KS, Specker BL : Role of calcium in bone health during childhood. *Nutr Rev* 58 : 253-268, 2000.
- 15) Tucker KL, Hannan MT, Chen H, et al : Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 69 : 727-736, 1999.
- 16) Macdonald HM, New SA, Golden MH, et al : Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition : evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr* 79 : 155-165, 2004.
- 17) Egami I, Wakai K, Kunitomo H, et al : Associations of lifestyle factors with bone mineral density among male university students in Japan. *J Epidemiol* 13 : 48-55, 2003.