

ヘルスケアとサプリメント；利用者の期待とエビデンスは一致しているか？

—カルシウムを例として—

佐々木 敏

Summary

サプリメントは成人女性でも広く用いられ、特にビタミンとカルシウムが多い。そこで、カルシウムを例に挙げて現在のエビデンスについて考える。カルシウムサプリメントが骨折発生率に与える効果に関するランダム化割付比較試験では、メタアナリシス、最近発表された4つの大規模試験ともにその効果は確認されていない。一方、観察疫学研究では、摂取量がきわめて低い集団に限って有意な負の関連がみられた。これらはカルシウム摂取の骨折予防効果に閾値がある可能性を示唆している。少なくともカルシウムに関しては、サプリメントが必要だとの結論が下せるほどにはエビデンスは整っていないようである。

成人女性における サプリメント利用の実態

サプリメントが成人女性の間で広く用いられていることは容易に想像されるが、その実態を詳細に調べた報告はきわめて乏しい。それは、サプリメントの定義の難しさに加え、調査方法の難しさのためと考えられる。その中で、愛知県在住の40～82歳男女を対象として、その利用を調べた研究(表1)¹⁾によると、女性では、過去1年間に何らかのサプリメントを1回以上用いた人の割合は6割に上っており、全体の26%が毎日用いていたと答えている。利用状況をサプリメントの種類別にみると、ビタミンが最も多く、単独の栄養素を含むものでは、ビタミンCとビタミンEを5%の人が毎日利用しており、最も多い傾向がみられた。次に、飲料タイプのものが続いていたが、これがどのような栄養素を含むものであるかは明らかでない。他によく利用されていたのがミネラルを含むサプリメントであり、その中ではカルシウムが特に多く、1年以内に1回以上利用した人は5%、毎日利用していた人は3%であった。また、厚生労働省が毎年、全国規模で実施している国民健康・栄養調査でも、サプリメントの利用状況を調べている(表1)²⁾。この調査は、1日間食事記録法を用いており、表には、20歳以上女性について、食事記録日に利用したサプリメントの種類と利用者率を示した。しかし、この報告では、ここに数値を示した栄養素を含むものしか報告さ

Key words

サプリメント●カルシウム●骨折予防
ランダム化割付比較試験●観察疫学研究

Satoshi Sasaki

東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻
疫学保健学講座社会予防疫学分野 教授
独立行政法人国立健康・栄養研究所
栄養疫学プログラム プログラムリーダー

表1 日本人成人女性におけるサプリメント利用状況(対象者に占める割合：%)

研究(調査)名	NILS-LSA ¹⁾	国民健康・栄養調査 ²⁾	
地域	愛知県大府市・東浦町	全国	
調査年度	2000~2002	2003	
年齢(歳)	40~82	20以上	
対象者数(人)	1,107	4,300*	
調査対象としたサプリメント利用期間	過去1年間	1日間	
利用頻度のサブカテゴリー	過去1年間で 1回以上	毎日利用	
ビタミン	30.2	16.2	—
総合	15.5	6.6	—
ビタミンC	8.0	4.6	5
ビタミンE	6.8	4.5	3
ビタミンB ₂	2.8	1.2	6
ビタミンB ₁₂	2.4	1.4	—
ビタミンD	2.8	2.2	—
ビタミンA	1.1	0.9	—
ビタミンB ₁	0.8	0.5	6
パントテン酸	0.8	0.6	—
ビタミンB ₆	0.3	0.3	6
ビタミンK	0.5	0.5	—
葉酸	0.0	0.0	—
ミネラル	7.6	4.2	—
カルシウム	5.2	3.3	4
鉄	2.4	0.7	2
マグネシウム	0.5	0.3	—
その他	0.5	0.4	—
脂肪酸	1.2	0.8	—
アミノ酸	1.5	1.2	—
食物繊維	0.5	0.5	—
飲料タイプ	24.8	2.9	—
薬物	9.7	0.5	—
その他	26.9	16.4	—
種類不問	61	26	8

*サプリメントの種類によって対象者数がわずかだが異なる(詳細理由は不明)。

れていないために、他の栄養素を含むサプリメントについての利用実態は明らかでない。さらに、両調査とも、ここに挙げていない特殊な栄養素や物質を含むサプリメントの実態については報告していない。

カルシウム・ビタミンD サプリメントの効果

上述の2つの調査でも示されているとおり、成人女性の間で利用者が多いサプリメントの1つにカルシウムがある。これは、骨折リスクを下げることを目的として利用されているものと思われる。骨粗鬆症、ならびに骨粗鬆症に関連する骨折は、女性、特に閉経後女性においては健康上の大きな問題であり、積極的な一次予防対策を講じなくてはならないことは明らかである。その一助として、カルシウムサプリメントが期待され、利用されているものと考えられる。そこで、ここではカルシウムを例に挙げて、現在のエビデンスと残された問題について簡単に考えることにしたい。なお、カルシウムと並んで骨折予防効果が期待されているビタミンDについても同時にまとめておくことにする。

図1は、2002年に発表された、カルシウムまたはビタミンD₃のサプリメントが椎骨骨折発生率に与える効果に関するランダム化割付比較試験のメタアナリシスである³¹⁾。解析に投入されたすべての研究で、介入期間は1年以上で、対象者は閉経後女性である。カルシウムについては6つの研究が用いられており、対照群(サプリメントを用いなかった群)に対する椎骨骨折発生率は0.77(95%信頼区間:0.59~1.09)であり、予防効果はありそうだが、有意ではなかった。つまり、椎骨骨折の予防効果についてはこの時点では効果は認められていない。一方、ビタミンDの効果を検討した8つの研究をまとめた結果は0.63(95%信

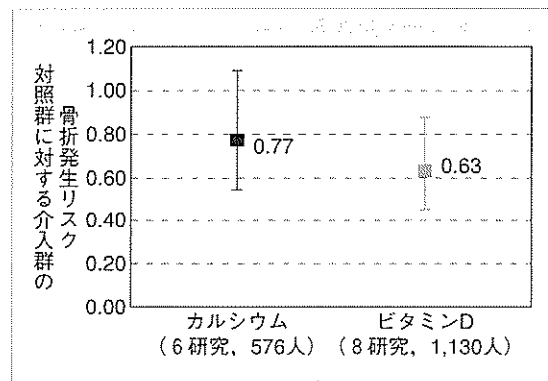


図1 カルシウム³⁾ またはビタミンD⁴⁾ のサプリメントが椎骨骨折発生率に与える効果に関するランダム化割付比較試験のメタアナリシス
介入期間は1年以上、対象者は閉経後女性。
(±95%信頼区間)

頼区間:0.45~0.88)であり、こちらは有意な発生率の減少を観察している。

しかし、このメタアナリシスで用いられた研究はどれもそれほど研究規模の大きいものではなく、対象者数は、すべての研究の合計でカルシウム群が576人、ビタミンD群が1,130人にすぎない。さらに、それぞれの研究デザインは少しずつ異なっていて、それらが結果にどのような影響を与えているかを評価するのは必ずしも容易な作業ではない。

カルシウムとビタミンDのサプリメントが骨折予防にどのような効果を有するかはきわめて重大な課題であり、上記のメタアナリシス発表後、非常に規模が大きく、かつ研究デザインの質も高い4つの研究の結果が相次いで発表された(表2)。これらは、英国(2つ)⁵⁾⁶⁾、米国⁷⁾、オーストラリア⁸⁾で行われ、対象者数は、それぞれ3,314人、5,292人、36,282人、1,460人であった。サプリメントの投与量は、カルシウムが1,000mg/日(オーストラリアのみ1,200mg/日)、ビタミンD(D₃)は英国の2つの研究が800IU/日、米国の研究が400IU/日であった。介入期間

表2 最近結果が発表された、カルシウム(Ca)とビタミンD(VD)サプリメントが骨折予防に与える影響を検討したランダム化割付比較試験

著者	発表年	研究名	国	対象者	人数 ^a	Ca 投与量 (mg/日)	VD ₃ 投与量 (IU/日)	追跡期間 (平均値または 中央値)	介入群での 投与方法	骨折 (部位不問) リスク ^b	大腿骨頭 骨折リスク ^b
Porhouse, et al. ⁵⁾	2005	—	英国	70歳以上で骨 折のリスクを 少なくとも1 つ以上有する 女性	3,314	1,000	800	25ヵ月	Ca+VD	1.01 (0.71-1.43)	0.75 (0.31-1.78)
Grant, et al. ⁶⁾	2005	RECORD	英国	70歳以上で10 年以内に事故 による以外の 骨折を経験し た男女	5,292	1,000	800	45ヵ月	Ca+VD	1.01 (0.75-1.36)	—
									Ca	0.94 (0.81-1.09)	—
									VD	1.02 (0.88-1.19)	—
Jackson, et al. ⁷⁾	2006	WHI	米国	50~79歳の 閉経後女性	36,282	1,000	400	7年	Ca+VD	0.96 (0.91-1.02)	0.90 (0.74-1.10)
Prince, et al. ⁸⁾	2006	—	オースト ラリア	70歳以上の 女性	1,460	1,200	—	5年	Ca	0.87 (0.67-1.12)	—

a : 研究開始当時の人数(脱落者を含む)。b : プラセボ群に対する相対リスク(95%信頼区間)。

ならびに骨折発生観察期間は、およそ2年半~7年間であった。なお、上述のメタアナリシスで用いられた研究では、介入期間ならびに骨折発生観察期間は1年半~4年間であった。

結果は、ある意味で意外なもので、4つのすべての研究で、カルシウムのサプリメント、ビタミンDのサプリメントともに、骨折(総骨折、大腿骨頭ともに)予防効果は認められなかった。

この種の大規模試験で気になるのはコンプライアンスである。たとえば、米国の研究では、サプリメントを80%以上飲んでいただ者の割合を試験中調べており、初めの3年間では6割であり、この率は研究終了時でもほぼ同様であったと報告している。この状況を考慮すれば、「1,000mg/日のカルシウムや400IU/日のビタミンD₃の効果はなかった」と結論するのは早計かもしれない。なお、オーストラリアの研究では、サプリメントを80%

以上飲んでいただ者だけで再解析した結果、相対リスクは0.66(95%信頼区間:0.45~0.97)で有意なリスク低下を認めたと報告している。

栄養素摂取量と疾病リスク低減の 関連についての基本的考え方

ここで、前提となっている考え方を整理しておく必要がある。疑問は、「カルシウムやビタミンDの摂取量を増加させれば骨折が予防できるか」である。しかし、その場合、栄養素摂取量と疾病リスク低減の関連について、3つの異なる概念が考えられる(図2)。パターンAは直線的な量・反応関係が期待できる場合である。この場合は、食品であれサプリメントであれ、多く摂取するほど疾病リスクを下げるができる。パターンBは、食品で摂取できる範囲では、摂取量と疾病リ

スクとの間に関連が認められないが、摂取量が高い範囲、すなわちサプリメントを利用することで到達できる摂取量の範囲で量・反応関係が期待できる場合である。最後に、パターンCは、パターンBの逆であり、食品で摂取できる範囲で摂取量と疾病リスクとの間に量・反応関係が期待できるが、一定量以上になると、両者の間に関連が認められなくなる場合である。

通常、パターンAを期待しがちであるが、この考え方は必ずしも正しくない。有名なところでは、 β -カロテンのサプリメントを利用して肺がんの発生を予防しようとした大規模なランダム化割付比較試験で、サプリメント群の肺がん発生率がプラセボ群に比べて有意に高かったというものがある⁹⁾。一方、食事由来のカロテノイド(β -カロテン)に肺がん予防効果が存在することは、その後の観察疫学研究でも変わらなかった¹⁰⁾。

話をカルシウムに戻して、食事由来カルシウムの摂取量と骨折との関連をみてみることにしたい。

カルシウム摂取の骨折予防効果； メタアナリシスから

図3は、食事由来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観察研究の系統的レビューの結果である¹¹⁾。解析対象となったすべての研究で、対象者は35歳以上の女性で、1966～1999年に発表された10の研究が解析対象となった。内訳はコホート研究が4、コホート内症例対照研究が2、症例対照研究が4であった。大腿骨頭骨折リスクは、カルシウム摂取量300mg/日だけの増加に対するリスクの変化として表現すると、1.01(95%信頼区間：0.96～1.07)であり、カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折との間に意味のある関連は認められなかった(図3)。

しかし、他の研究に比べてカルシウム摂取量が極端に少ない集団を対象としていた香港からの報

告では、カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折との間に有意な負の関連が認められている。これは、カルシウム摂取量が一定量より少ない場合にのみ、骨折に影響を及ぼす可能性を示唆する結果であり、最近、同じく香港から報告された新たな結果でも、カルシウム摂取量が400mg/日未満の骨折リスクは、それ以上の群に比べて、交絡要因を調

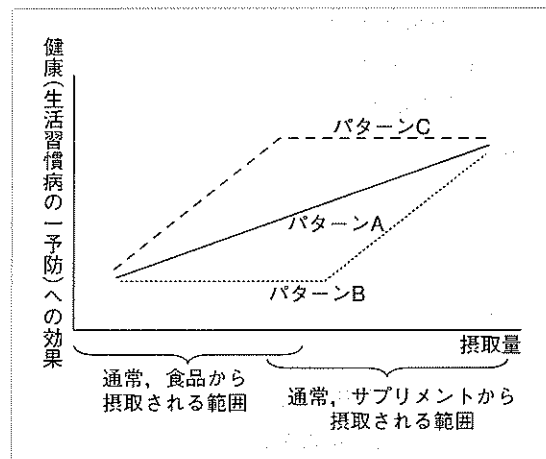


図2 栄養素摂取量と健康への効果(概念図)

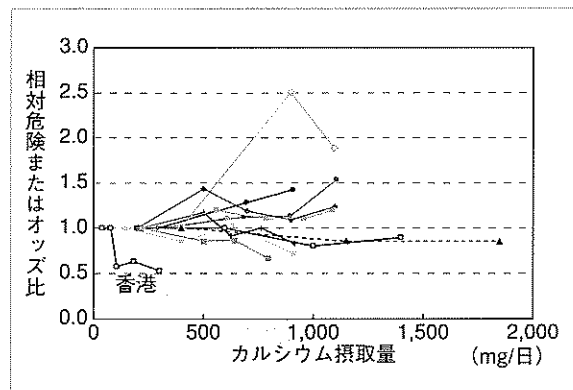


図3 カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折発生率との関連に関するコホート研究の系統的レビュー
1つの折れ線が1つの研究を表す。結果は、研究ごとに、最低摂取群に対する相対危険として表現してある。文献11)で示された数値から作成。

整しても有意に高かった[相対危険 = 3.1(95%信頼区間: 1.9~5.2)]となっている¹²⁾。さらに最近、英国で行われたコホート研究(女性26,749人を5.2年間追跡)は、525mg/日未満の低カルシウム摂取群で、1,200mg/日以上の高カルシウム摂取群に比べて有意に骨折発生率が高いことを報告している¹³⁾。このように、カルシウム摂取による骨折予防効果が500mg/日あたりを境にして異なる可能性、図2で示したパターンCを示唆する結果が、観察研究から得られつつある。このことは、食品からにせよ、サプリメントからにせよ、「たくさん摂取すればそのぶんだけ高い予防効果が期待できるわけではない」ことを示している。しかもこの量は、現在の日本人(成人女性)のカルシウム摂取量の平均値に近いので、摂取量を増やすべきか否かの分かれ目となり、この値のもつ意味は非常に大きい。

食事摂取基準にみる 摂取方法の理論

ここで、日本人における栄養素摂取量の基準として、厚生労働省が定めている『日本人の食事摂取基準(2005年版)』をみておきたい¹⁴⁾。ここでは、カルシウムについては、目安量と目標量の両方が定められており、どちらか1つが選択して用いられている他の栄養素とは様相をやや異にしている(表3)。目安量は、性・年齢階級別に、体内のカルシウム量を維持するのに必要にして十分な摂取量として定められている。成長期の小児には成長のために必要な量がこれに加算されている。したがって、骨折を直接の結果因子として求めたものではない。しかしながら、十分な骨量を維持することは骨折予防の基本であることを考えれば、正しいことであると思われる。一方、高齢者においても同じ決定方法が用いられており、加齢による骨量の生理的減少は考慮されていない。こ

のような限界を考慮に入れて示された摂取量を解釈し、用いなければならない。

また、目標量は、現在の日本人の摂取量を考慮に入れて算定された量であり、「現時点における到達可能性」が配慮された値である。したがって、この値には、公衆衛生的、予防医学的な実践面の問題が考慮されているため、純粋に科学的なエビデンスではない。実際に国民が用いる勧告では、この種の配慮は重要であり、この種の勧告を用いる者はこのようなことも理解しておかねばならない。

カルシウムでは、上限量も設定されている。上限量は、カルシウムによる健康障害(栄養素によって直接に生じる健康障害であって、生活習慣病のリスクの上昇ではない)の発生、具体的には、ミルクアルカリ症候群の発生を避けうる値が用いられて、上限量が設定されている。この設定根拠から明らかのように、「上限量以下でできるだけたくさんカルシウムを摂取すれば、骨折リスクを低く保つことができる」という解釈にはならない。正しい解釈は、「目安量程度を摂取すれば骨量減少の予防が期待され、上限量を下回っていればミルクアルカリ症候群が発生する危険はきわめて少ないだろう」である。

表3 日本人成人女性のカルシウムに関する
食事摂取基準(mg/日)

年齢(歳)	目安量	目標量	上限量
18~29	700	600	2,300
30~49	600	600	2,300
50~69	700	600	2,300
70以上	650	550	2,300
妊婦(付加量)	0	—	—
授乳婦(付加量)	0	—	—

(文献14)より)

サプリメントを勧める根拠の 重要性

以上みてきたように、少なくともカルシウムに関しては、「通常の食品で摂取しきれず、サプリメントを用いて摂取量を増加させる必要がある」との結論が下せるほどには、科学的エビデンスはまだ整っていないとみるべきではないだろうか。しかしながら、このような問題はカルシウムに限ったことではなく、ビタミンEのサプリメントが総死亡率を増加させるとしたメタアナリシス¹⁵⁾や、抗酸化ビタミンのサプリメントに消化器がんへの予防効果があるとはいえないとしたメタアナリシス¹⁶⁾など、その効果が一般的に受け入れられ、かなり広く利用されていたサプリメントが、大規模な研究によってその効果に疑問が投げられたり、否定されたりした歴史をわれわれは他の栄養素でももっている。

健康や長寿を求める人々に対して、医療従事者は正しい情報で答えなければならない。その意味では、サプリメントの健康影響については、十分に科学的な手続きを経た質の高い研究が多数必要であり、そして、医療従事者は、研究成果をわかりやすくかつ正しく一般利用者に伝えるよう、努力を怠ってはならない。

文献

- 1) Imai T, Nakamura M, Ando F, et al : Dietary supplement use by community-living population in Japan ; Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NLS-LSA). *J Epidemiol* **16** : 249-260, 2006
- 2) 健康・栄養情報研究会 編 : 厚生労働省 平成15年国民健康・栄養調査報告. 東京, 第一出版, 2006
- 3) 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
- 4) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII ; Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* **23** : 560-569, 2002
- 5) Porthouse J, Cockayne S, King C, et al : Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* **330** : 1003-1008, 2005
- 6) Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. RECORD Trial Group : Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD) ; A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **365** : 1621-1628, 2005
- 7) Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al : Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* **354** : 669-683, 2006
- 8) Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al : Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure ; Results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* **166** : 869-875, 2006
- 9) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* **330** : 1029-1035, 1994
- 10) Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al : Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **13** : 40-48, 2004
- 11) Xu L, McElduff P, D'Este C, et al : Does dietary calcium have a protective effect on bone frac-

- tures in women? A meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr* **91** : 625-634, 2004
- 12) 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
- 13) Key TJ, Appleby PN, Spencer EA, et al : Calcium, diet and fracture risk ; A prospective study of 1898 incident fractures among 34696 British women and men. *Public Health Nutr* : 1-7, 2007 (advance online publication)
- 14) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 : 日本人の食事摂取基準(2005年版)(日本人の栄養所要量-食事摂取基準-策定検討会報告書). 1-282, 2004
- 15) Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al : Meta-analysis ; High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* **142** : 37-46, 2005
- 16) Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al : Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers ; A systematic review and meta-analysis. *Lancet* **364** : 1219-1228, 2004