

# 閉経後女性糖尿病患者の骨密度および骨代謝に長期間牛乳摂取 および身体トレーニングが及ぼす影響

名古屋大学総合保健体育科学センター長 教授 佐藤 祐造  
名古屋市立大学医学部公衆衛生学 佐藤 寿一  
名古屋大学総合保健体育科学センター 押田 芳治  
愛知医科大学第1内科 山之内 国男

## 研究目的

骨粗鬆症は骨代謝異常に基づく過度の骨喪失およびそこから生ずる骨折をその特徴とする疾患である。生理的には閉経後の女性に、また病的には糖尿病において著しく高い疾病率が認められている。骨粗鬆症の予防に関して、牛乳、カルシウムおよびビタミンDの摂取量と骨ミネラル含量との間には正の相関関係があるとの報告が多いが、否定的な報告もしばしばなされており、現在のところ一致した見解は得られていない。一方、身体運動は骨増量の強い刺激因子であり、身体活動度は骨密度と強く関連しているという報告が多くみられる。そこで我々は、カルシウムおよびビタミンDを豊富に含む牛乳の長期摂取および身体トレーニングの骨粗鬆症発症予防および進展抑制に対する有用性の評価を行った。

疫学的研究ではK市健診センターにおける骨粗鬆症検診のデータを用いて、食生活や運動習慣等の生活習慣が骨密度に及ぼす影響についての検討(疫学的研究1、2)を行った。K市健康管理センターでは骨粗鬆症検診の結果をもとに、骨粗鬆症の予防および改善を目的とした生活指導も同時に行っている。生活指導の主な目的は、牛乳をはじめとするカルシウム高含有食品を積極的に摂取すること、および運動習慣を持つなど日常生活における身体運動量を増やすことにある。そこでK市健康管理センターで行っている骨粗鬆症検診の2回目受診者を対象に、初回受診時に行われた生活指導が、受診後の生活習慣の変容および骨密度に及ぼす効果について検討を行った(疫学的研究3)。

動物実験では、卵巣摘出および糖尿病が骨代謝および骨密度に及ぼす影響に関する検討(実験動物1)、骨成長期における牛乳摂取が健常および卵巣摘出糖尿病ラットの骨密度に及ぼす影響に関する検討(実験動物2)を行った。また、継続的な骨密度の観察を行うことにより、牛乳摂取が骨成熟前から成熟後に至る骨密度増加に及ぼす影響について検討した。さらに、牛乳摂取が卵巣摘出(OVX)後の骨密度低下に及ぼす影響について検討した(実験動物3)。

## 研究報告

### 疫学的研究 1

#### 【対象および方法】

某施設で行っている骨粗鬆症検診を受診した女性284名を対象とし、超音波骨密度測定装置(LUNAR社製A-1000PLUS)を用いて踵骨の骨密度を推定した。骨密度は、超音波減衰率と超音波伝導速度より下記の推定式を用いて得られるstiffness値で表した。

$$\text{stiffness} = (\text{BUA} - 50) \times 0.67 + (\text{SOS} - 1380) \times 0.28$$

BUA：超音波減衰率、SOS：超音波伝導速度

また、年齢、閉経年齢、嗜好(飲酒、喫煙)、就業状況、過去および現在の運動状況、過去および現在の牛乳摂取状況、現在および学童期、思春期、青年期の運動状況および牛乳摂取習慣について個別面接による聞き取り調査を実施した。

女性においては閉経期のホルモン動態の変化が骨密度に強い影響を及ぼすと考えられるので、受診者を閉経前90名と閉経後194名に分け各々について解析をした。

#### 【結 果】

##### (a) 年齢と骨密度の相関関係(図1)

閉経後の女性は、年齢と骨密度の間に有意な負の相関を示した( $r=0.48, p<0.0001$ )が、閉経前の女性については有意な相関を認めなかった( $r=0.17, p=0.11$ )(図1a)。また、閉経後の経過年数と骨密度の間にも、有意な負の相関を認めた( $r=0.50, p<0.0001$ )(図1b)。

図1 年齢と骨密度との相関

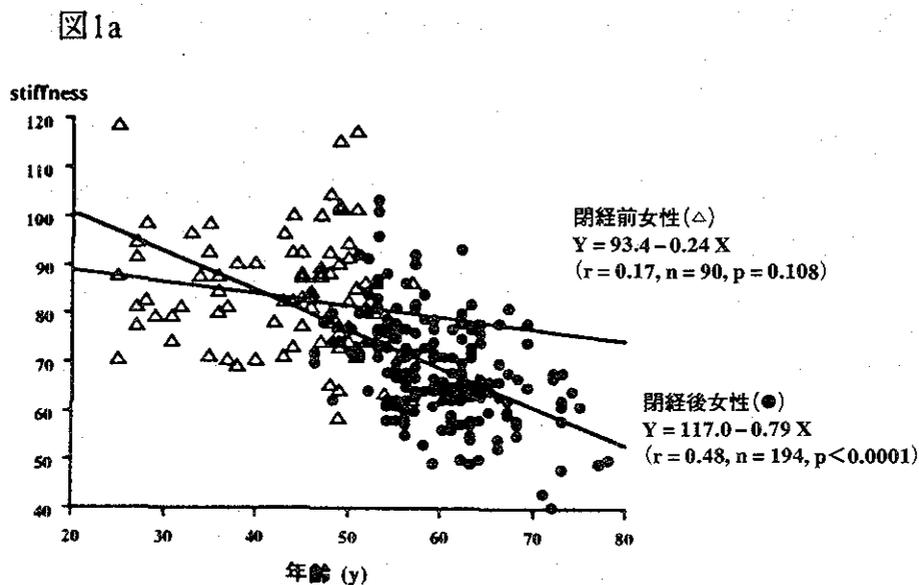
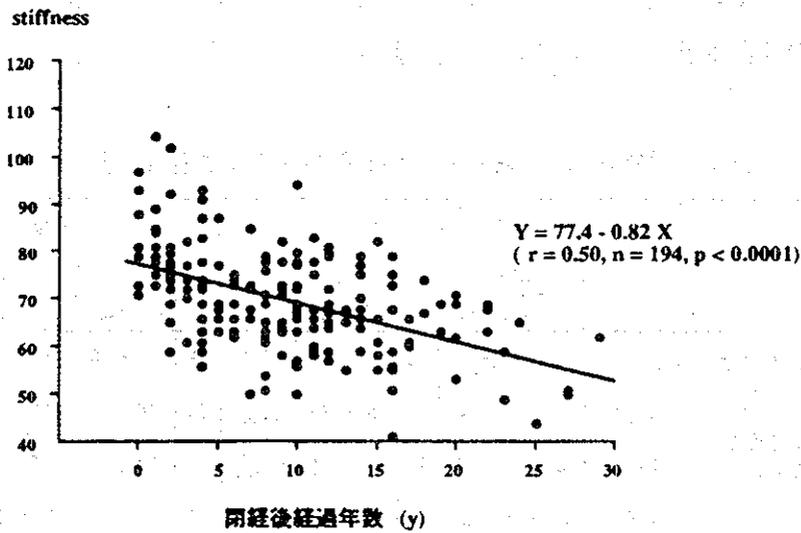


図1 年齢と骨密度との相関 (つづき)

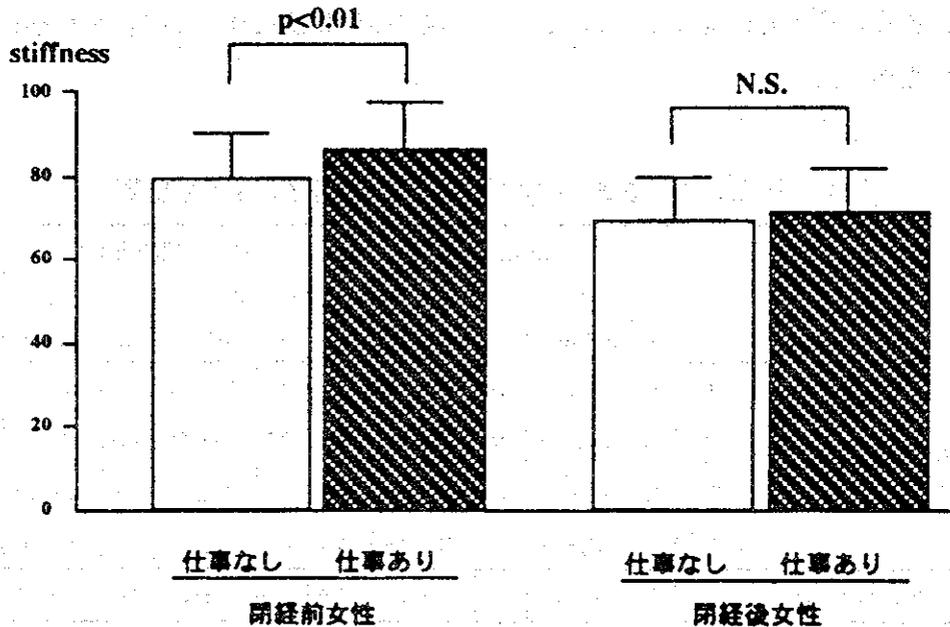
図1b



(b) 骨密度に及ぼす就業の有無の影響(図2)

現在何らかの職業に従事しているか否かにより2群に分けてt検定を行った。閉経前の女性については、職業に従事している者の骨密度は、していない者に比して有意に高い値を示した(86±12vs.79±11, p<0.01)。一方閉経後の女性においては就業の有無は骨密度に有意な影響は与えていなかった(71±10vs.69±11, p=0.18)。

図2 就業状況が骨密度に及ぼす影響



(c) 現在および過去の運動状況が骨密度に及ぼす影響(表1)

閉経前の女性については、成長期あるいは成人以降も定期的に運動を行っていた者は、そうでな

い者に比して有意に高い骨密度を呈した。ただし、20代に定期的に運動を行っていた者は少数であった。また、現在何らかの運動を定期的に行っている者の骨密度は高い値を示した。「散歩の習慣がありますか?」という質問に対しても同様の結果であった。一方、閉経後の女性については、過去および現在の運動状況は骨密度に有意な影響を与えていなかった。

表1 現在および過去の運動状況が骨密度に及ぼす影響

		閉経前女性					閉経後女性					
		はい		いいえ		P	はい		いいえ		P	
		n	stiffness	n	stiffness		n	stiffness	n	stiffness		
過去	活発な子供であった	37	85 ± 14	53	82 ± 11	.307	78	69 ± 10	116	70 ± 11	.775	
	10代	33	87 ± 14	57	81 ± 10	<u>.014</u>	39	68 ± 10	155	70 ± 10	.200	
	定期的に運動を行っていた	20代	5	93 ± 17	75	82 ± 11	<u>.031</u>	9	70 ± 17	185	70 ± 10	.875
	30代	10	89 ± 15	56	81 ± 11	.051	10	72 ± 17	184	70 ± 10	.532	
現在	運動を行うことが好きである	27	87 ± 12	63	81 ± 12	<u>.044</u>	69	72 ± 12	125	69 ± 10	.068	
	定期的に運動を行っている	17	89 ± 12	73	82 ± 12	<u>.033</u>	26	72 ± 12	168	69 ± 10	.189	
	散歩の習慣がある	27	88 ± 15	63	81 ± 10	<u>.013</u>	76	70 ± 13	118	69 ± 9	.457	

Means ± SD.

(d) 現在および過去の牛乳摂取状況が骨密度に及ぼす影響(表2)

閉経前の女性においては、過去および現在の牛乳を飲む習慣の有無は、骨密度に有意な影響を与えていなかった。一方、閉経後の女性においては、10代に牛乳を飲んでいただけは、飲んでいなかった者より有意に高い骨密度を呈していた。しかし、現在の牛乳摂取習慣の有無は骨密度に有意な影響を与えていなかった。

表2 現在および過去の牛乳摂取状況が骨密度に及ぼす影響

		閉経前女性					閉経後女性					
		はい		いいえ		P	はい		いいえ		P	
		n	stiffness	n	stiffness		n	stiffness	n	stiffness		
過去	学童期	52	84 ± 11	38	82 ± 13	.433	31	72 ± 12	163	69 ± 10	.239	
	10代	42	84 ± 10	48	82 ± 13	.387	25	74 ± 11	169	69 ± 10	<u>.036</u>	
	牛乳を飲む習慣があった	20代	31	83 ± 10	49	82 ± 13	.594	35	73 ± 11	159	69 ± 10	.053
	30代	26	82 ± 10	40	82 ± 13	.882	44	72 ± 10	150	69 ± 10	.068	
現在	定期的に牛乳を飲んでいる	61	84 ± 11	29	81 ± 13	.336	140	69 ± 10	54	71 ± 11	.244	

Means ± SD.

## 【考 察】

本研究において、閉経前の女性においてのみ運動習慣の有無が骨密度に影響を及ぼしていたという結果については以下のようなことが考えられる。閉経後の女性、つまり初老期以降の女性では、成長期や若い頃に定期的に運動を行っていたと答えた者は少数であった。これはスポーツという感覚で捉えられるような運動を行っていた者は少なかったが、長時間歩いて学校に通っていた、あるいは農作業を手伝っていたなど、ほとんどの者がかなり高い身体活動度を有していたため、過去の運動習慣に関する質問では骨密度の差が見られなかったということである。したがって、日常生活における活動度を捉えるためには、調査票を改良する必要があると考えられた。

牛乳摂取については、運動と逆のことが考えられる。すなわち、比較的若い世代では、成長期の食生活がある程度満たされるようになり、牛乳を飲む習慣の有無に関わらず成長期に必要とされるカルシウム摂取もある程度はまかなわれるようになったということである。また、昭和40年前後より、学校給食で牛乳あるいは脱脂粉乳が出始めたので、それ以降に学童期を迎えた者の殆どは牛乳摂取習慣があったと考えられるが、回答の分布から推測すると、給食で牛乳を飲むことを牛乳摂取習慣と捉えず、給食で牛乳を毎日飲んでいながら牛乳摂取習慣なしと答えた者も相当数いると思われた。したがって、閉経前の女性についてはさらに学校給食で牛乳がでていた世代とそうでない世代とに分けた検討が必要であると考えられる。一方、閉経後の女性では、成長期にカルシウムのみならず全ての栄養において不十分であった者が多く、牛乳を飲む習慣を有していた者は他の全ての栄養状態において、満たされていた可能性が強く、そのことも現在の骨密度に影響を及ぼしていると考えられた。

## 疫学的研究 2

### 【対象および方法】

K市健康管理センターにおける骨粗鬆症検診を受診した23-79歳の女性842名(平均年齢 $55 \pm 11$ 歳)を対象とし、踵骨の超音波骨密度測定を行った。骨密度はstiffness値を用いて表した。

また、年齢、初経年齢、閉経年齢、婦人科系疾患既往歴、Ca高含有食品の摂取習慣(厚生省老人保健福祉局による問診票例を一部改変して用いた)、現在および過去の運動習慣、喫煙および飲酒習慣の有無について問診票による聞き取り調査を施行した。

解析は対象者を閉経前と閉経後の2群に分け各々について行った。年齢、初経および閉経年齢、閉経後経過年数、身長、体重、body mass index(BMI)とstiffness値との関係に関しては回帰分析を、各種食品摂取習慣、運動習慣、喫煙および飲酒習慣とstiffness値との関係に関しては、年齢およびBMIを共変数として用いた共分散分析を行った。

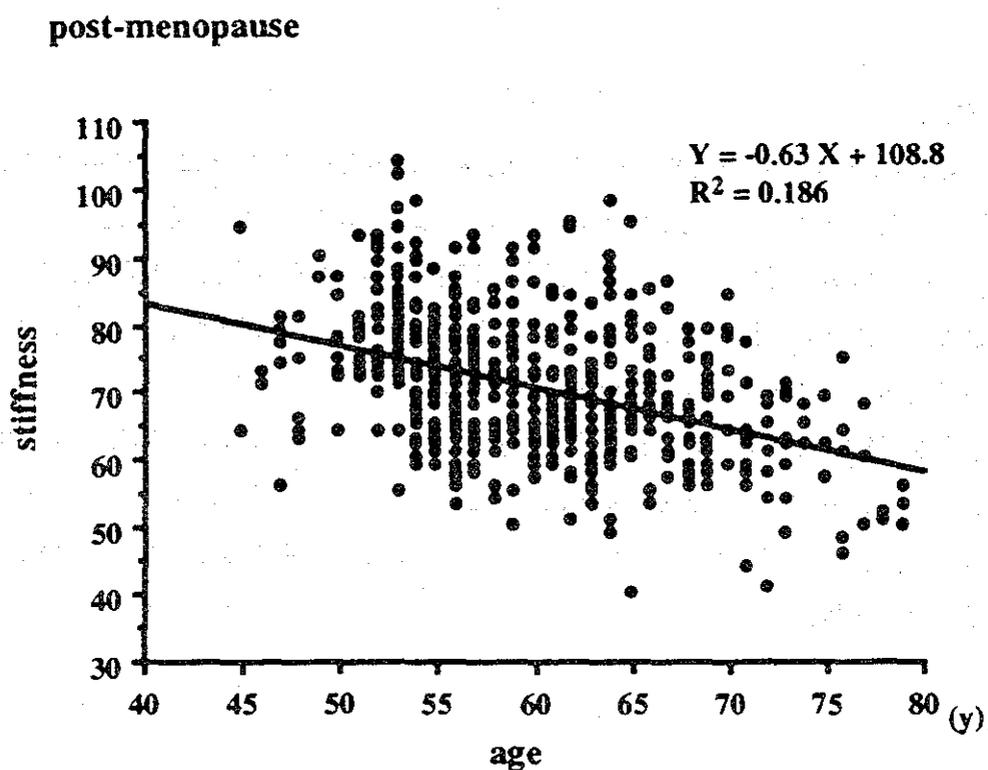
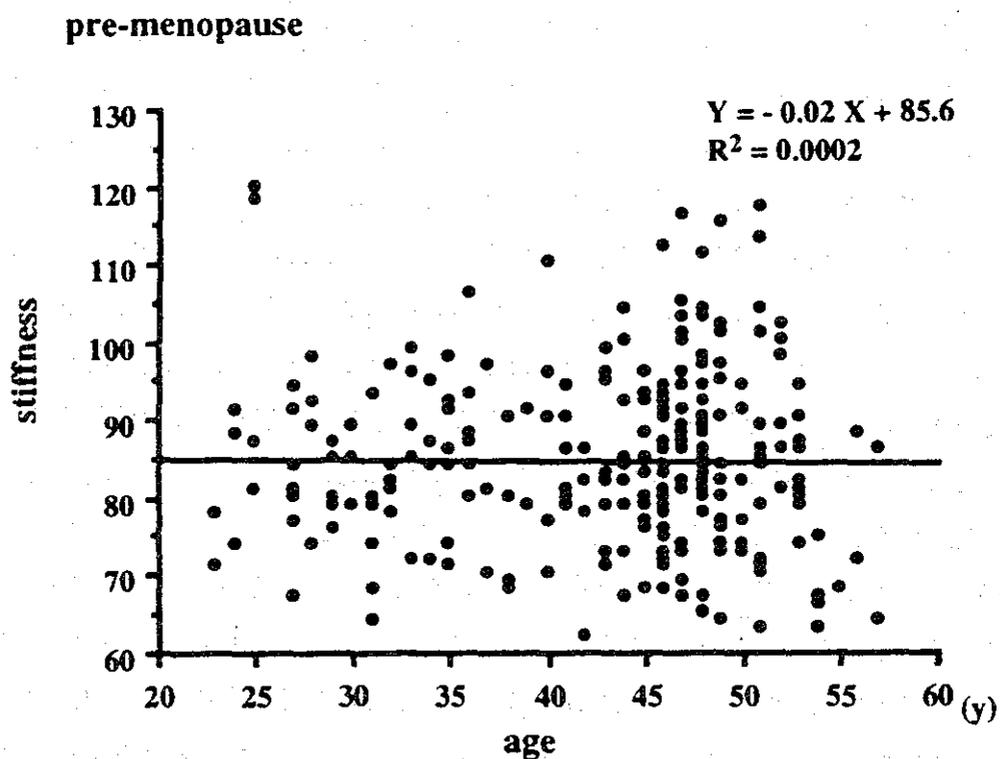
## 【結 果】

### (a) 年齢および閉経後経過年数がstiffness値に及ぼす影響

閉経後群においては年齢とstiffness値の間には有意な( $p < 0.0001$ )負の相関を認めたが、閉経前

群においては有意な相関はなかった(図3)。閉経後群における閉経後経過年数とstiffness値との間には、年齢との間に認められた相関と類似した有意な( $p < 0.0001$ )負の相関を認めた。

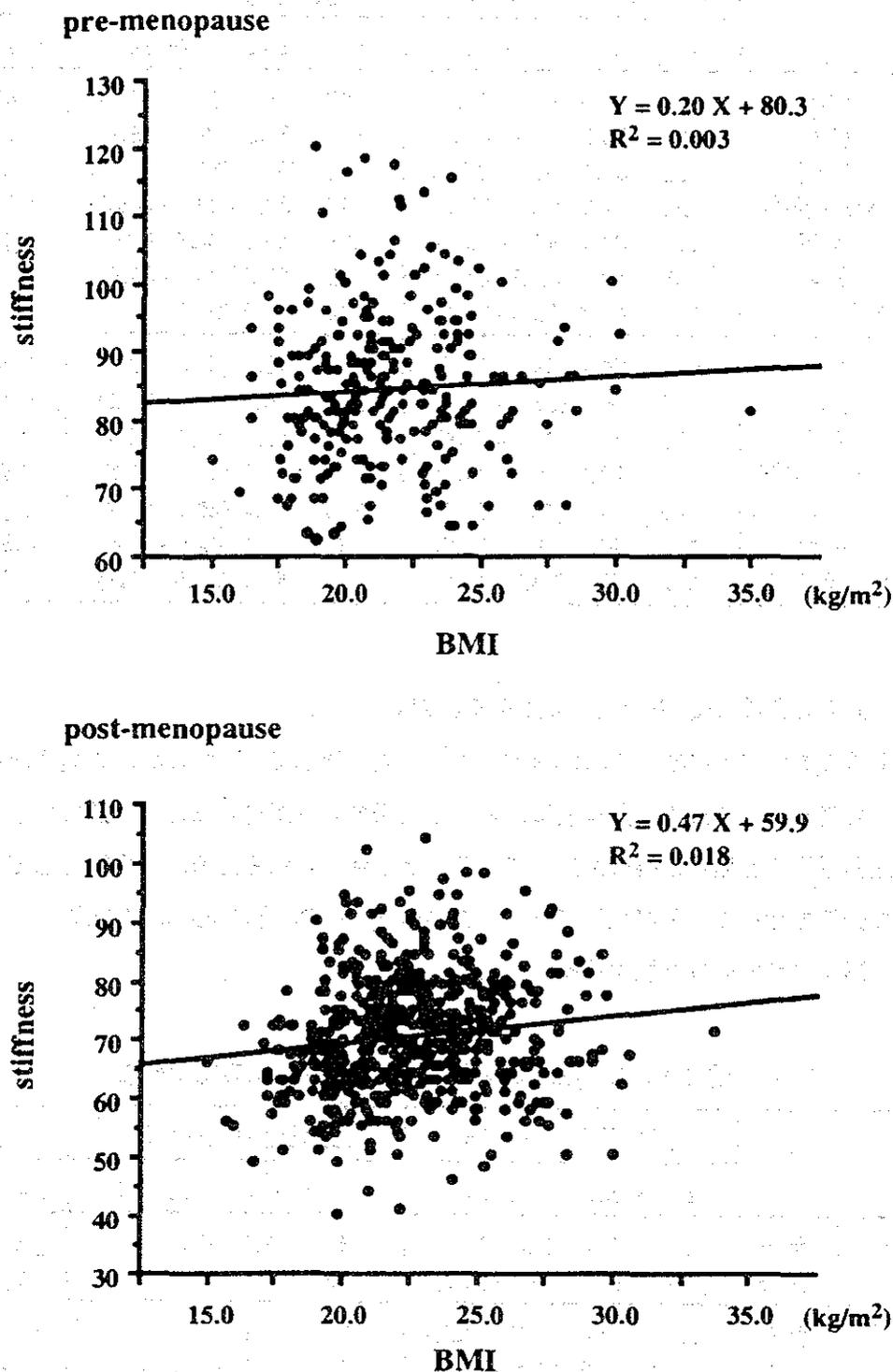
図3 年齢がstiffness値に及ぼす影響



(b) BMIがstiffness値に及ぼす影響

閉経後群においてはBMIとstiffness値との間には有意な( $p < 0.01$ )正の相関を認めたが、閉経前群においては有意な相関はなかった(図4)。体重と身長についてもBMIと同様、閉経後群においてのみ有意な( $p < 0.0001$ )正の相関を認めた。

図4 BMIがstiffness値に及ぼす影響



(c) 各種食品摂取習慣がstiffness値に及ぼす影響

閉経前群においては肉類摂取習慣のある群のstiffness値は摂取習慣のない群に比して有意に低い値を呈した。一方閉経後群においては逆の結果が得られた(表3)。

表3 各種食品摂取習慣がstiffness値に及ぼす影響

		摂取習慣 (+) 群			摂取習慣 (-) 群			p value
		n	mean	95%CI	n	mean	95%CI	
閉 経 前	牛乳	169	84.3	(82.6 - 86.0)	87	85.5	(83.1 - 87.9)	0.421
	乳製品	66	85.8	(83.1 - 88.5)	190	84.3	(82.7 - 85.9)	0.363
	豆類	151	85.0	(83.2 - 86.8)	105	84.3	(82.1 - 86.5)	0.671
	小魚・海草	91	84.7	(82.3 - 87.1)	165	84.7	(83.0 - 86.4)	0.973
	肉類	155	83.4	(81.6 - 85.2)	101	86.8	(84.6 - 89.0)	<u>0.018</u>
	魚類	163	84.2	(82.5 - 85.9)	93	85.6	(83.3 - 87.9)	0.351
	緑黄色野菜	202	84.8	(83.2 - 86.4)	54	84.3	(81.3 - 87.3)	0.763
閉 経 後	牛乳	409	70.7	(69.8 - 71.6)	176	70.3	(69.0 - 71.6)	0.608
	乳製品	215	70.6	(69.4 - 71.8)	370	70.6	(69.7 - 71.5)	0.911
	豆類	422	71.0	(70.2 - 71.8)	162	69.5	(68.1 - 70.9)	0.065
	小魚・海草	336	70.6	(69.7 - 71.5)	249	70.7	(69.6 - 71.8)	0.859
	肉類	240	71.5	(70.4 - 72.6)	345	70.0	(69.1 - 70.9)	<u>0.047</u>
	魚類	397	70.8	(69.9 - 71.7)	188	70.1	(68.8 - 71.4)	0.354
	緑黄色野菜	519	70.8	(70.0 - 71.6)	65	69.1	(67.0 - 71.2)	0.138

(d) 現在および過去の運動習慣がstiffness値に及ぼす影響

現在運動習慣のない群のstiffness値は運動習慣のある群に比して、閉経前群、閉経後群とも有意に低い値を呈した(表4)。過去の運動習慣においても同様の結果が得られたが、過去の運動習慣の有無は現在の運動習慣の有無と密接に関連していることが考えられるため、共変数として現在の運動習慣を加えて分析を行った。閉経後群では、過去の運動習慣の有無とstiffness値との関係に有意性は消失したが、閉経前群では有意性は保持された。

表4 現在および過去の運動習慣がstiffness値に及ぼす影響

		運動習慣 (+) 群			運動習慣 (-) 群			p value
		n	mean	95%CI	n	mean	95%CI	
閉経前	現在	124	87.4	(85.4 - 89.4)	132	82.2	(80.3 - 84.1)	<u>&lt; 0.001</u>
	過去	110	86.8	(84.7 - 88.9)	146	83.1	(81.3 - 84.9)	<u>0.012</u>
閉経後	現在	356	71.6	(70.7 - 72.5)	229	69.1	(68.0 - 70.2)	<u>&lt; 0.001</u>
	過去	110	72.2	(70.6 - 73.8)	473	70.2	(69.4 - 71.0)	<u>0.034</u>

(e) 喫煙習慣および飲酒習慣がstiffness値に及ぼす影響

いずれもstiffness値に有意な影響を与えなかった。

### 【考 察】

今回の疫学的検討で、問診票から得られる情報のうち、骨密度に対して有意な相関が認められた項目は、閉経後群では年齢、閉経後の経過年数、身長、体重、BMI、現在および過去の運動習慣、閉経前群では運動習慣のみであった。運動習慣については、思春期における運動が成人以降に運動を開始した場合に比してより大きな効果をもたらすとの報告がある。本研究では、過去の運動習慣について現在の運動習慣を共変数として加えた分析においては、閉経前群においてはその有意性が保持されたが、閉経後群ではその有意性が消失した。一方、現在の運動習慣について過去の運動習慣を共変数として加え分析した結果、閉経前群および閉経後群ともに、その有意性は保持された。これらの結果は若年期における運動習慣が骨に及ぼす効果はそのまま持続するのではなく、その後の長期間にわたるライフスタイルの修飾を受けることを示唆している。また、若年期から継続している運動のみならず、閉経後に運動を開始した場合でも、骨粗鬆症予防効果を期待できるものと思われる。

骨粗鬆症に関する生活指導において重要な位置を占めているカルシウム摂取については、今回の結果は指導の有用性を示唆するものではなかった。これは今回の問診票がカルシウム含有食品の摂取頻度のみを調査であり、その結果をCa摂取量の指標とすることの困難性を示唆している。閉経以後の骨密度の低下の予防に牛乳摂取が効果があるという報告は、欧米の文献ではかなり見られるが、今回の調査ではその効果は認めなかった。その要因としては、日本人が定期的に牛乳を飲んでいるといっても、その量は多くとも1日にコップ1杯程度であり、欧米における調査対象の摂取量とは大きく異なっていることが挙げられる。また、欧米の牛乳はビタミンDが多く含まれているものがポピュラーであり、このことも腸管におけるカルシウムの吸収という面で違いをもたらした可能性がある。今後、骨粗鬆症検診の事後指導の効果を高めるためにも、より有用性の高い情報が得られる問診票の開発が必要と考えられた。

### 疫学的研究 3

#### 【対象および方法】

対象は、1996年度にK市健診センターにおける骨粗鬆症検診を初めて受診し、1997年度に再受診した女性95名中、初回受診時に閉経後でありかつ要指導( $63 \leq \text{stiffness値} \leq 82$ )と判定された者58名(平均年齢 $60 \pm 7$ 歳)である。

初回受診時および再受診時に、問診票による聞き取り調査、身体計測および踵骨超音波骨密度測定を実施した。骨密度の評価には、stiffness値を用いた。

(問診内容)

1. Caを多く含む食品の摂取習慣

牛乳、加工乳製品、豆・豆腐類、小魚類、肉類、魚類、緑黄色野菜、各々の食品に関して摂取頻度を、ほぼ毎日(4点)、隔日(3点)、週1-2回(2点)、ほとんどなし(1点)の4段階で回答し、それらの点を合計したものをCa摂取スコアとし、21点以上の者をCa摂取良好、20点以下の者をCa摂取不良とした。

2. 現在の運動習慣の有無

初回受診時および再受診時のCa摂取習慣の良否により対象を4群(BG群：初回不良-再受診時良好、BB群：初回不良-再受診時不良、GG群：初回良好-再受診時良好、GB群：初回良好-再受診時不良)に分類し、各群毎に、初回受診時のstiffness値(S1)と再受診時のstiffness値(S2)の相違に関してpaired testを行った。初回受診時および再受診時の運動習慣の有無により4群(NY群：初回なし-再受診時あり、NN群：初回なし-再受診時なし、YY群：初回あり-再受診時あり、YN群：初回あり-再受診時なし)に分類し、Ca摂取習慣と同様の検定を行った。危険率5%未満を統計学的有意とした。

【結果】

1. 初回受診時Ca摂取習慣不良群中、再受診時のCa摂取習慣が良好となった者は44%(8/18)、初回受診時Ca摂取習慣良好群中、再受診時にもCa摂取習慣良好を維持していた者は75%(30/40)であった(表5)。

2. 初回受診時運動習慣がなかった者の中、再受診時に運動習慣を有していた者は37%(10/27)、初回受診時運動習慣があった者の中、再受診時にも運動習慣を維持していた者は94%(29/31)であった(表6)。

3. BG群の再受診時のstiffness値は初回受診時のstiffness値に比して高い傾向を示した( $73.0 \pm 3.9$  vs.  $75.5 \pm 4.8$ ,  $p=0.08$ ) (図5)。一方、BB群の再受診時stiffness値と初回受診時のstiffness値の間には有意な相違を認めなかった( $72.4 \pm 5.5$  vs.  $71.4 \pm 7.5$ ,  $p=0.40$ )。GG群およびGB群においても、再受診時のstiffness値は初回受診時のstiffness値と同様のレベルを呈した。

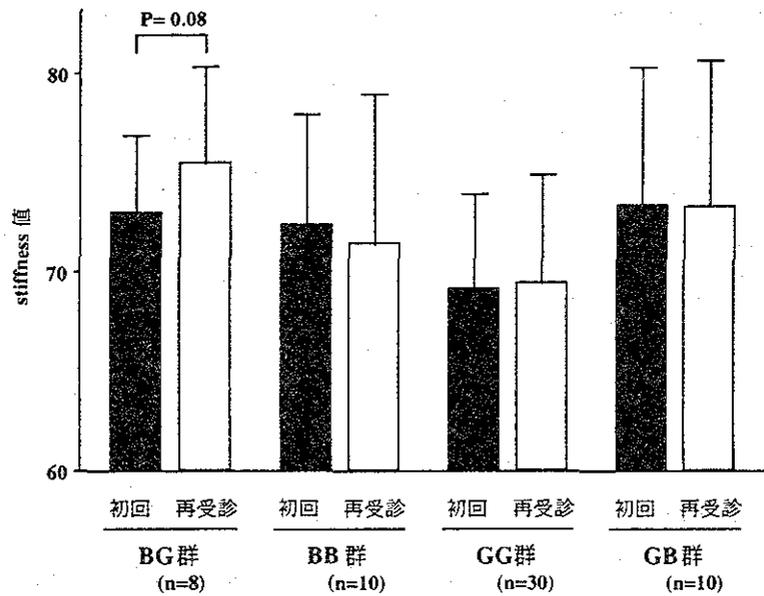
表5 初回および再受診時のCa摂取習慣

		再受診時		
		良好	不良	
初回受診時	良好	30	10	40
	不良	8	10	18
		38	20	58

表6 初回および再受診時の運動習慣

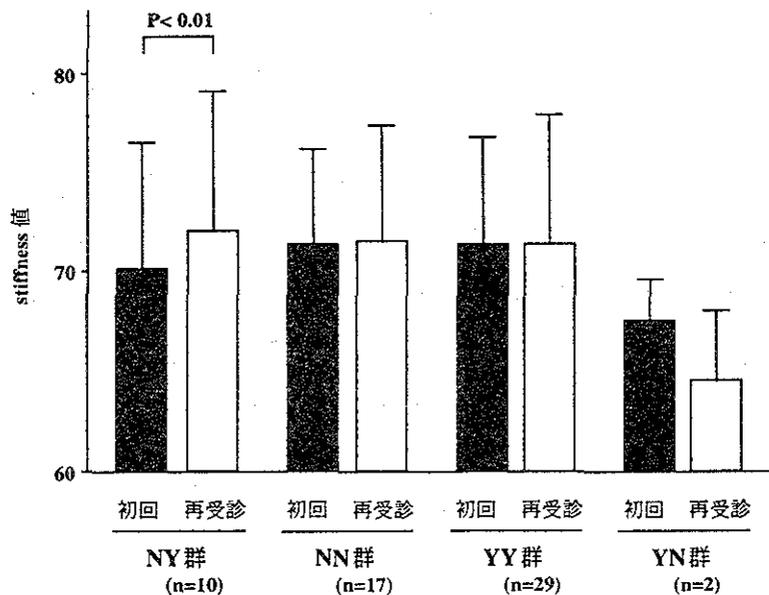
		再受診時		
		あり	なし	
初回受診時	あり	29	2	31
	なし	10	17	27
		39	19	58

図5 初回と再受診時のstiffness値の比較(Ca摂取習慣の違いによる群別検討)



4. NY群の再受診時のstiffness値は初回受診時のstiffness値に比して有意に増加していた(70.1±6.4 vs. 72.0±7.1、 $p<0.01$ ) (図6)。一方、NN群の再受診時stiffness値は初回受診時と同レベルであった(71.3±4.9 vs. 71.5±5.9、 $p=0.83$ )。YY群においても、stiffness値には変化を認めなかった。

図6 初回と再受診時のstiffness値の比較(運動習慣の違いによる群別検討)



【考 察】

予防医療対策の主眼が2次予防から1次予防へと変遷しつつある現在、従来疾病の早期発見を主目的とした検診に関して、その意義が問われ再評価が行われている。2次予防のみを目的とした検診は、コストパフォーマンスからその存在意義が問われる場合も少なくなく、事後指導を介して健康増進と

いう1次予防へ寄与することが、今後の検診に課せられた役割であると考えられる。したがって、疾病発見率に加え、検診を受診することによる受診者の行動変容さらには疾病の発症予防への貢献度を評価する必要がある。

骨粗鬆症検診は、骨粗鬆症の発見よりむしろ骨粗鬆症の予防を喚起する場として期待されている。本研究において、初回受診時にCa摂取習慣不良であった者の中、再受診時にCa摂取習慣が良好となっていた者は約4割であった。この割合は運動習慣についても同様の値であった。検診受診者の行動変容の割合に関する報告は稀であり、本研究における割合の高低の評価は困難であるが、事後指導の工夫によりこの割合を高めることは可能であろうと考えられた。さらに、我々の検討では、運動習慣を有するようになった者のstiffness値は、初回受診時に比して増加しており、運動習慣に関する行動変容が骨密度の増強につながっていることが示唆された。Ca摂取習慣に関しても同様の傾向が得られている。これらの事実、閉経後の女性が骨粗鬆症検診を受診し事後指導を受けることは、生活習慣の行動変容を介して、骨密度の低下を抑制し骨粗鬆症の予防に効果があることを示唆している。

#### 動物実験1

##### 【対象および方法】

12週齢Wistar系雌性ラットを、健常(C)群、卵巣摘出(OVX)(O)群、STZ糖尿病(S)群、OVX+STZ(OS)群に分け、0.3%Ca含有飼料を用いて8週間飼育した。飼育前後にdual X-ray absorptiometry(DXA法：Hologic QDR-1000)にて大腿骨および腰椎骨密度を測定するとともに、飼育終了後の全採血を行い、オステオカルシン(BGP)、活性型ビタミンD3(VD3)および酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRAP)を測定した。

##### 【結 果】

実験終了後の大腿骨骨密度はC群において最も高く、O群、S群、OS群の順に有意に低くなっていた(図7)。腰椎骨密度においても同様の結果を得た。血液検査の結果を図8に示す、S群およびOS群のBGP値はC群およびO群に比してそれぞれ低値であった。O群のVD3値は、C群、S群およびOS群に比して有意に高値を示した。TRAP値は4群間で有意差を認めなかった。

図7 実験終了時の大腿骨骨密度

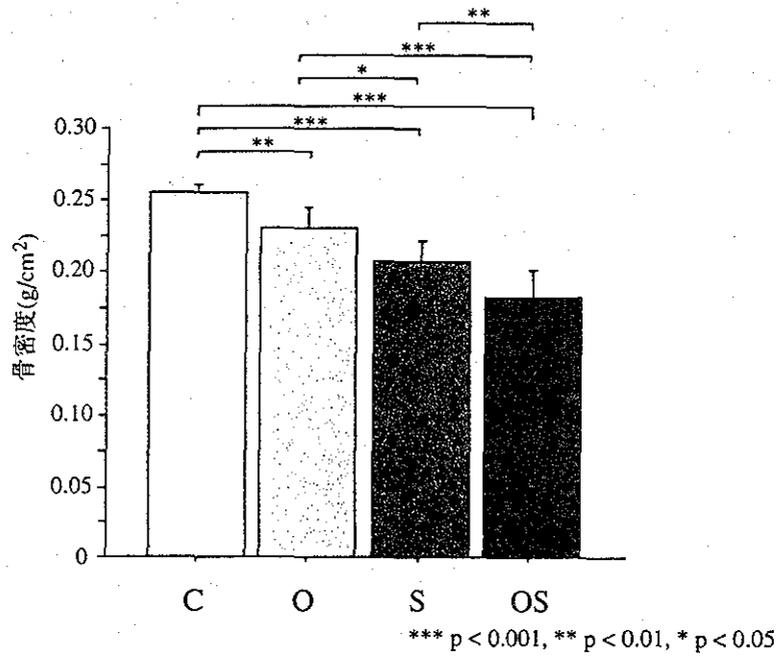
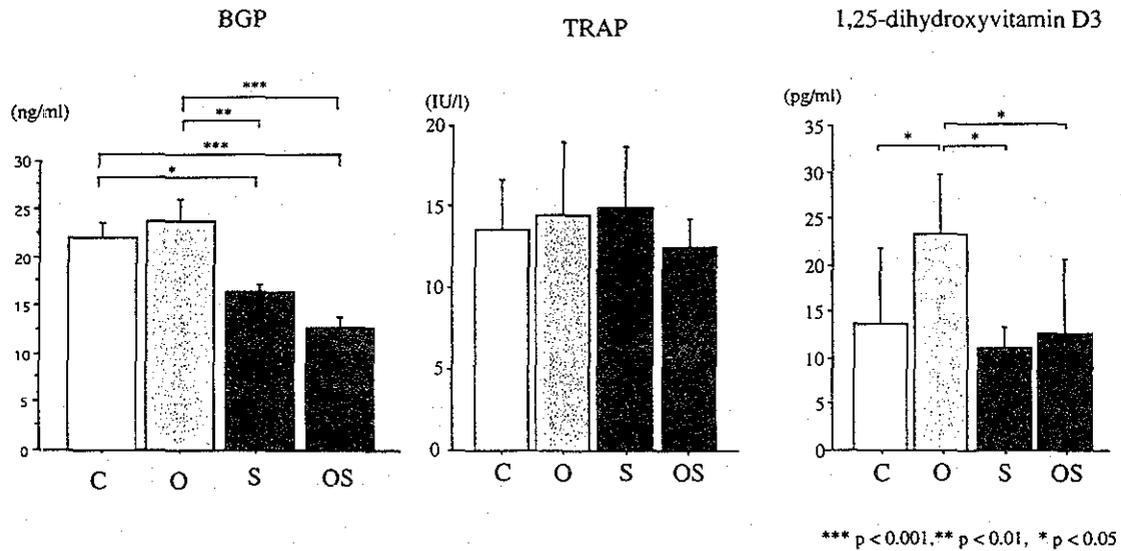


図8 血液検査結果



【考 察】

閉経後糖尿病患者においては骨粗鬆症の有病率は高く、臨床的に大きな問題となっているにもかかわらず、estrogen欠乏および糖尿病の複合負荷が骨密度および骨代謝に及ぼす影響に関してはほとんど報告されていない。そこで本研究ではこの複合負荷がラットの骨密度および骨代謝に及ぼす影響について検討した。

その結果、OS群の骨密度はS群に比して有意に低値であり、その差はO群とC群との差とほぼ同程度のものであった。また、血中BGPおよびTRAP濃度についてはO群とC群との間に有意差はみられず、OS群とS群との間にも有意差を認めなかった。一般に、OVXによるestrogen欠乏により骨代謝は高回

転となり骨吸収が骨形成に比して優位となり、骨密度の低下が起こるとされている。これまでの報告では、estrogen欠乏状態となってから早期に骨代謝が高回転となり、OVX後の実験期間が2週間程度の短期間の研究において血中BGP濃度の上昇が確認されている。これらのことから、estrogen欠乏および糖尿病の複合負荷による骨減少はVOXの後、早期に骨吸収優位の骨代謝回転となり、骨密度の低下を引きおこし、estrogen欠乏による影響が消失した後も、糖尿病の骨形成抑制作用により骨密度の低下がひき続き起こっていた可能性が示唆された。estrogen欠乏および糖尿病の複合負荷による骨密度および骨代謝に及ぼす影響は、打ち消し合うものでも相乗的なものでもなく、相加的なものとおもわれる。

## 動物実験2

### 【対象および方法】

12週齢Wistar系雌性ラットを、健常群および卵巣摘出(OVX)-streptozotocin(STZ)糖尿病群とに、さらに各々牛乳投与群と非投与群とに分けた。すなわち、健常牛乳投与(CM)群と非投与(C)群、OVX-STZ糖尿病牛乳投与(OSM)群と非投与(OS)群とである。0.3%Ca含有飼料を用いて8週間飼育した。牛乳は自由経口摂取とし、1日50mlを上限とした。飼育前後にDXA法にて大腿骨および腰椎骨密度を測定するとともに、血清Ca、P、アルブミン(ALB)、アルカリフォスファターゼ(ALP)を測定した。また飼育終了後に全採血を行い、活性型ビタミンD3(VD3)および酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRAP)を測定した。

解析は、健常群およびOVX-STZ糖尿病群各々に関して、各測定項目における牛乳投与群と非投与群の平均値の差について検討を行った。

### 【結 果】

CM群の大腿骨および腰椎骨密度はC群に比して有意に高値であった(図9)。大腿骨を近位、中位、遠位部、腰椎をL1~L4に各々分割し解析した結果では、大腿骨近位部およびL4においてその差は有意であった(いずれも $p < 0.05$ )。CM群の血清P値はC群に比し有意に低値( $p < 0.05$ )を示したが、他の項目では有意差を認めなかった。OS群とOSM群の大腿骨および腰椎骨密度には有意差がなかった(図10)。血液検査においても両群間で有意差は認めなかった。

図9 実験終了時における健常ラットの腰椎および大腿骨骨密度

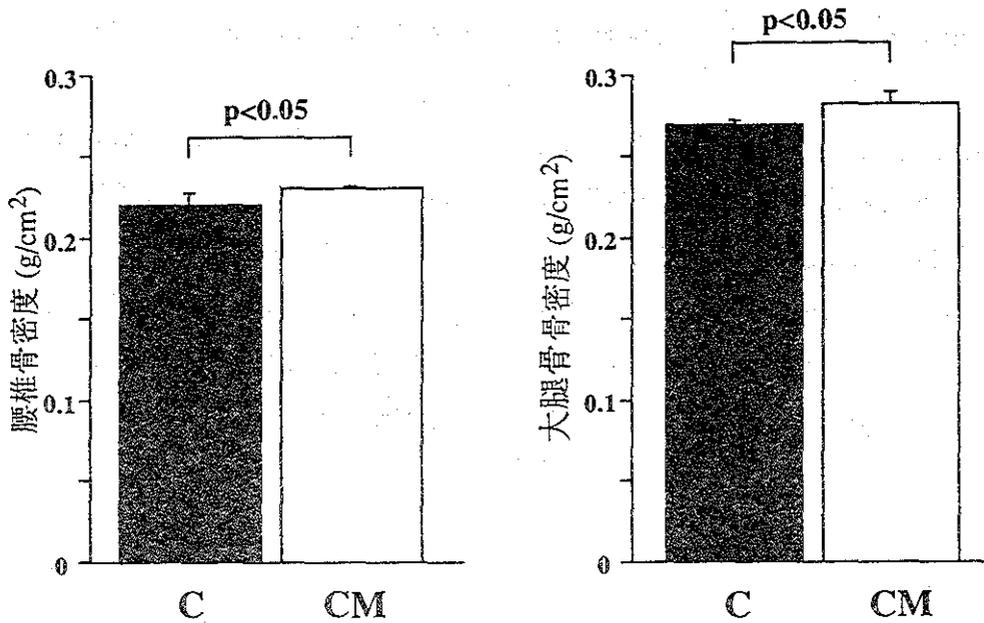
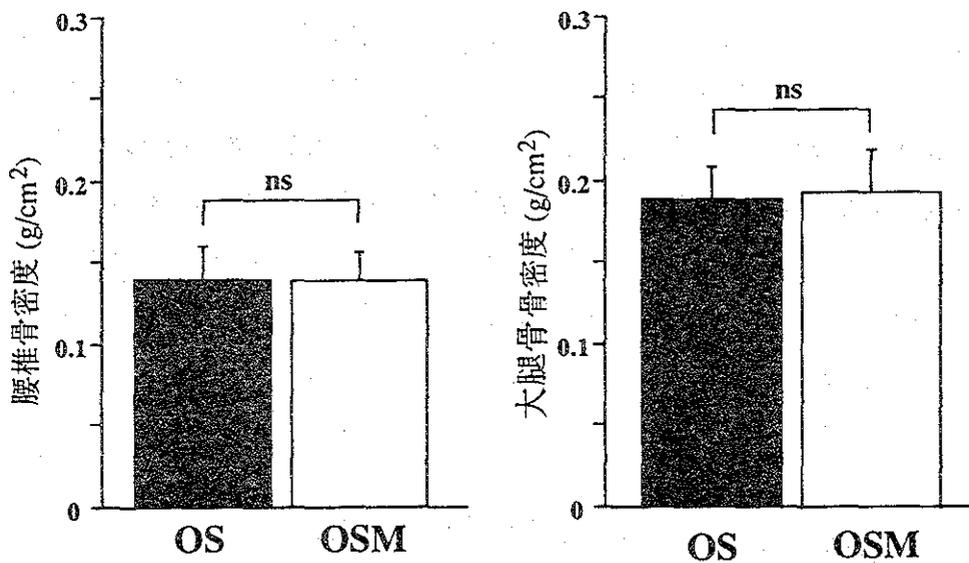


図10 実験終了時におけるOVX-STZラットの腰椎および大腿骨骨密度



【考 察】

近年、欧米を中心に閉経後骨粗鬆症患者に対してestrogen replacement therapyが盛んに行われている。しかし重篤な副作用例も報告されており、できる限りnatural foodを骨粗鬆症の予防および治療に用いていくことが望ましいと考えられる。またnatural foodを予防および治療に対して積極的に用いることは、医療経済効率に対しても望ましい効果をもたらすと思われる。

これまでにsoybean milk powder、lobster shell powder、caseinといった様々な形でのCa摂取が、骨の成長を促進するとの報告がなされているが、一般に最も普及しているnatural foodの一つである牛乳の経口摂取が、骨密度に及ぼす影響について検討した報告はこれまでにない。今回の結果は、牛乳の自由経口摂取が健常ラットの骨成長を促進させることを示唆している。今回の動物実験は、骨成長期にお

ける牛乳摂取の効果に検討を加えたものであるが、閉経後の女性高齢者における牛乳摂取の効果をみるには、若年時から老齢に至るまでの間ラットを牛乳摂取状況とともに経時的に観察する研究が必要と思われる。

一方、OVX-STZ糖尿病ラットにおいては、骨密度に対する牛乳摂取の効果は認められなかった。その理由として牛乳の摂取により OSM 群の総摂取エネルギー量は OS 群に比して約1.5倍となっており、このことが糖尿病の病態を一層悪化させ、健常ラットにおいてみられた骨密度に対する牛乳の効果と相殺しているものと推測された。これらの結果から、牛乳は骨成長を促進する効果をもつ可能性があるが、高エネルギー飲料であることから、エネルギーの過剰摂取が病態の増悪につながるような疾患を有する者は、代謝バランスを考慮して摂取することが重要と考えられた。

### 実験動物 3

#### 【対象および方法】

8週齢Wistar系雌性ラットを対象として、牛乳投与群(M群)と非投与群(C群)に分け16週間飼育した後、M群の一部に対して卵巣摘出術(OVX)を実施した(MO群)。また、C群の一部にもOVXを施行しCO群を設け、CO群の一部にこの時点から牛乳投与を開始した(COM群)。牛乳は自由経口摂取とし、1日50mlを上限とした。また、OVXを施行しないM群およびC群のラットに対してはsham-operationを行った。その後8週間飼育を継続し計24週間を実験期間とした。実験開始時から実験終了時まで4週間毎に、DXA法を用いて大腿骨および腰椎の骨密度測定を行い経時変化を観察した。さらに実験終了時に、 $^{45}\text{Ca}20\mu\text{Ci}$ を腹腔内へ投与し、その3日後、大腿骨を取り出し軟部組織を除去した後、電気炉を用いて600°Cで24時間のashingを行った。得られた灰を6N HClに溶解し、放射活性をシンチレーションカウンターにて測定した。

#### 【結 果】

##### 1. 8週齢時から24週齢時にかけての骨成長期における骨密度変化(図11)

16週齢時におけるM群の大腿骨および腰椎骨密度はC群に比して有意に高値を示し、20週齢時および24週齢時においてもM群の骨密度はC群に比して有意に高値であった。また、大腿骨骨密度は両群とも20週齢で最大値を示した。腰椎骨密度はC群では16~20週齢で最大値を示したが、M群では24週齢の時点で骨密度はまだ上昇傾向を示していた。

##### 2. 32週齢時(実験終了時)における各群の骨密度の比較(図12)

大腿骨骨密度においてCO群はC群に比して有意に低値を示し、M群はC群に比して有意に高値であった。COM群、M群およびMO群は、いずれもCO群に比して有意に高値を示した。腰椎骨密度においても同様の結果を得た。

##### 3. 各群の骨におけるCa turnoverの比較(図13)

CO群はC群に比して有意に高値を示し、COM群およびM群はC群に比して有意に低値であった。

またCOM群、M群およびMO群はCO群に比して有意に低値を示した。

図11 骨成長期における骨密度の推移

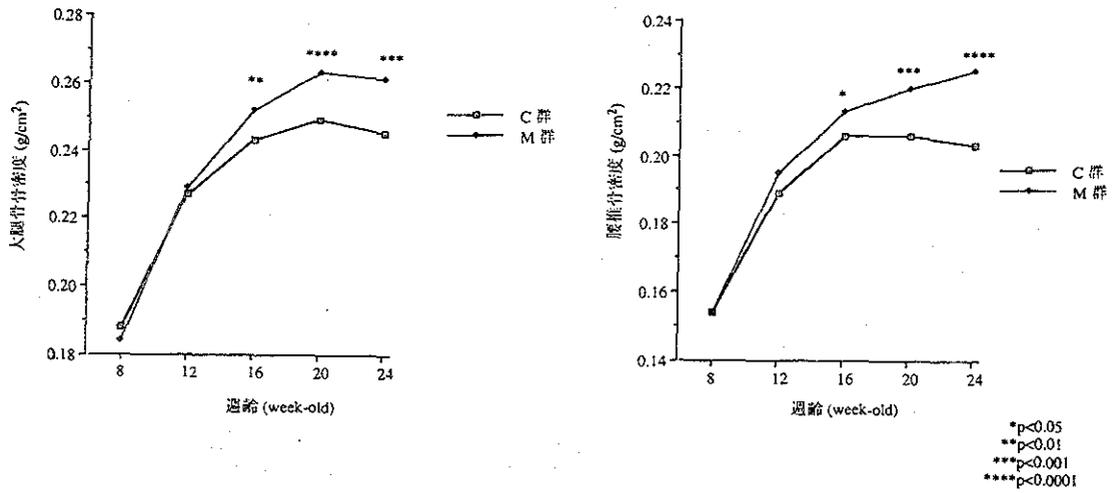


図12 実験終了時における骨密度

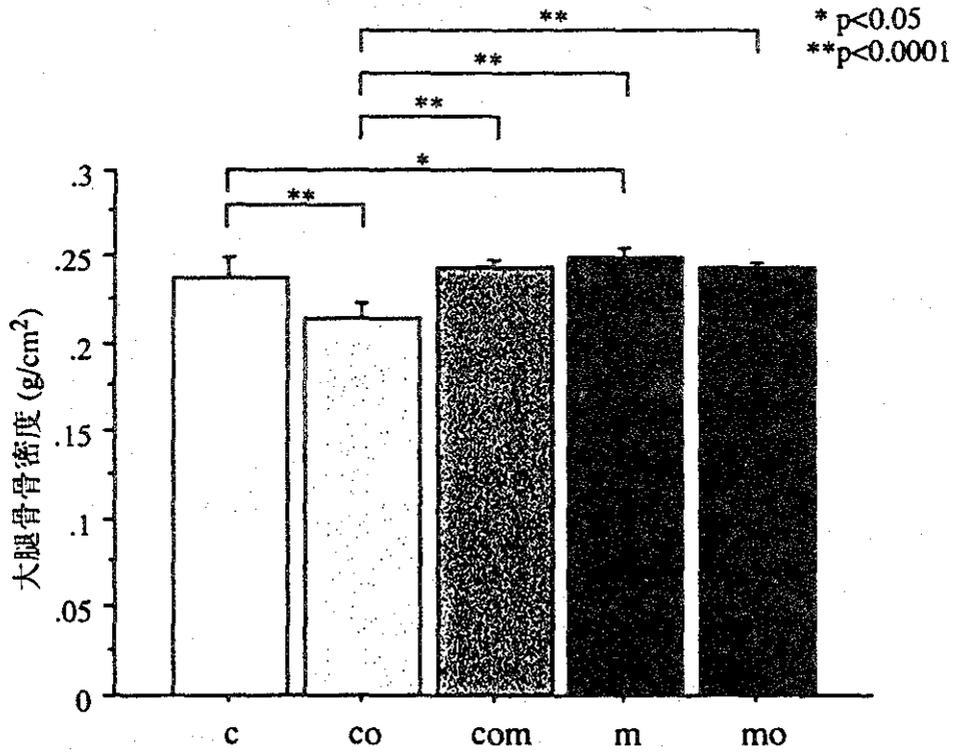
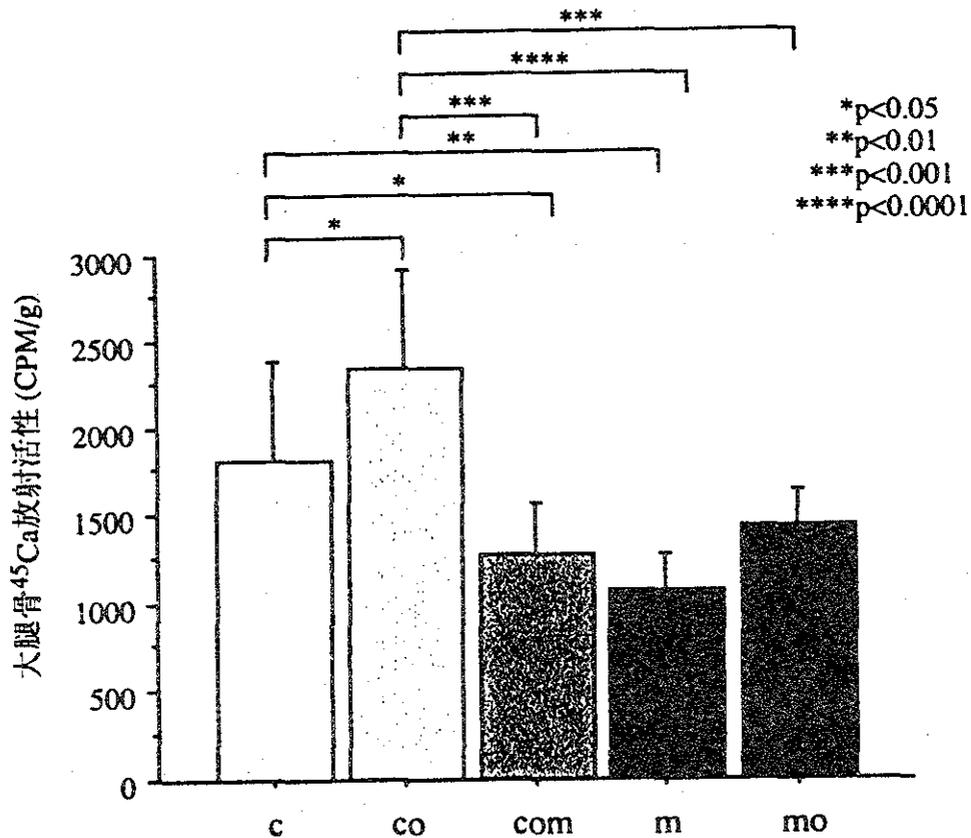


図13 大腿骨における<sup>45</sup>Ca turnoverの比較



【考 察】

ラットを対象に継続的な骨密度の観察を行った例としては、健常ラットにおける骨密度の経時的変化(5週齢~60週齢)、8週齢時および22週齢時OVX後の骨密度の経時的変化等について報告がある。しかし、このほかには長期にわたるラット骨密度follow upの報告はほとんどみられない。

Yamauchiらによる健常ラットにおける腰椎骨密度の経時的変化に関する報告によれば、健常ラットにおける腰椎骨密度は22週齢でピークをむかえる。本研究の結果もほぼYamauchiらの報告を支持するものであったが、加えて我々の検討では腰椎において、牛乳摂取が骨成長期間を延長することが示唆された。また、牛乳摂取により骨成長期における大腿骨および腰椎骨密度の最大値がより高値となる可能性が示唆された。この点から、成長期における牛乳の摂取はpeak bone massを引き上げ、骨粗鬆症の予防に有用であると考えられた。

牛乳摂取が卵巣摘出による骨密度低下に及ぼす影響については、我々の知る限りこれまでに報告がない。本研究ではまず、CO群はC群に比して有意に骨密度が低値であった。これまでもOVXによる骨密度低下は数多く報告されており、OVXラットは一般に閉経後骨粗鬆症モデルとして広く用いられている。OVXによる骨密度低下のメカニズムとして、CO群の<sup>45</sup>Ca放射活性が他の4群に比して有意に高かったことから、骨代謝が高回転となり骨吸収が骨形成に比して優位になっているものと考えられた。

本研究では、CO群はCOM群に比して有意に低値を示すとともに、C群とCOM群との間には骨密度

に有意差を認めなかった。この事実は、牛乳摂取が閉経による骨密度低下を抑制する可能性を示唆している。また、MO群はCO群に比して有意に高値であるとともに、MO群とCOM群との間には有意差を認めなかった。これらの結果から、牛乳の閉経後骨密度低下に対する抑制効果については、閉経後からの摂取でもその抑制効果が期待できるものと思われる。

## まとめ

3年間にわたる我々の研究結果から、疫学的研究では、牛乳摂取が閉経以後の骨密度低下の予防に対して効果を持つ傾向が示されたが、統計学的有意差を持つまでには至らなかった。その要因として、我々の研究に用いた問診票が牛乳をはじめとするCa含有食品の摂取頻度のみの調査であったことが挙げられる。摂取頻度の結果をCa摂取量の指標とすることは困難であると考えられた。また、牛乳摂取量自体が少ないと推定されることも要因として考えられる。日本人が定期的に牛乳を飲んでいるとしても、その量は1日に200ml程度の場合が多く、骨密度に影響を与えるには不十分である可能性は否定できない。

一方、動物実験では成長期ラットおよびOVXラットのいずれにおいても、牛乳の摂取が骨成長の促進あるいはestrogen欠乏による骨量減少の抑制というbeneficial effectsをもたらすことが認められた。さらにestrogen欠乏による骨量減少の抑制効果については、卵巣機能が消失した後からの摂取でも骨量減少抑制効果が期待できるものと考えられた。以上の疫学的研究および動物実験の結果から、牛乳には骨成長の促進効果およびestrogen欠乏による骨量減少の抑制効果を有することが考えられるが、それらの効果を十分に発揮するためには、一定量以上を継続的に摂取する必要があることが示唆された。

運動については疫学的研究からその有用性が示された。若年期からの継続的な運動習慣を持つことは骨粗鬆症予防にとって有用であるが、中年期以降に運動を開始した場合も骨粗鬆症予防効果を期待できることが、我々の研究結果から示唆された。このことから、今後、健診受診者等に対する生活指導の重要性がさらに増してくるものと考えられる。我々の検討では、事後指導が生活習慣の行動変容を介して、骨密度の低下を抑制し骨粗鬆症の予防に効果があることを認めた。現在、予防医療対策の主眼が2次予防から1次予防へと変遷しつつあり、2次予防のみを目的とした検診は、コストパフォーマンスからその存在意義が問われる場合も少なくない。今後は骨粗鬆症の予防のために、牛乳をはじめとするCa高含有食品の摂取習慣および運動習慣を推奨する生活指導を、広く展開していく必要があると考えられる。