

# 博 士 学 位 論 文

内 容 の 要 旨

お よ び

審 査 結 果 の 要 旨

平成 27 年 9 月

近 畿 大 学 大 学 院

医 学 研 究 科

# 学位論文審査結果の報告書

氏 名 佐藤裕保

生 年 月 日 昭和34年10月3日

本 籍 (国籍) 日本

学位の種類 博 士 (医 学)

学位記番号 医 第 1193号


学位授与の条件 学位規程第5条第2項該当  
(博士の学位)

論 文 題 目 カルシウム摂取量が少ない高齢日本人男性に  
おいて、より多い牛乳摂取は低骨代謝回転、高骨密度  
および高骨微細構造指数に関連する

審 査 委 員

(主 査) 岡村 二郎 

(副主査) 池上 陽司 

(副主査) 梶 博史 

(副 査) 

(副 査) 

## 論文内容の要旨

### 【目的】

牛乳や乳製品の摂取は、性別や年齢に関係なく骨の健康を維持するため推奨されている。しかし、カルシウム摂取量が比較的少ないことを特徴とする高齢日本人男性において骨の健康に対する牛乳摂取の有用性は証明されていない。申請者は地域在住高齢日本人男性においてより多い牛乳摂取が低骨代謝回転、高骨密度および強い骨微細構造に関連するかどうかを検討した。

### 【方法】

過去の病歴、並びに習慣的な牛乳摂取量などのライフスタイルに関する情報は、聞き取りにより取得した。栄養摂取量は1週間の食事記録より計算した。腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部の骨密度は、二重エネルギーエックス線吸収法（DXA）により測定した。海綿骨スコア（TBS）は腰椎 DXA 画像から求めた。血清中の骨代謝マーカーを測定した。骨代謝に影響を与える疾病または投薬歴を持つ者、およびデータに欠損がある者は解析から除外した。

### 【結果】

1479名の参加者（平均年齢  $73.0 \pm 5.1$  歳）の牛乳摂取量の中央値は1日あたりコップ1杯だった。牛乳摂取量が多い群ほど骨代謝マーカーは減少傾向（ $p < 0.05$ ）を示し、骨密度は年齢、体格ライフスタイル上の交絡要因を調整した後、大腿骨近位部（ $p = 0.0019$ ）、大腿骨頸部（ $p = 0.0057$ ）で増加傾向を呈し、また海綿骨スコア（ $p = 0.0017$ ）も増加傾向を示した。この関連は栄養摂取量、中でも特にカルシウム摂取量を調整した後には減衰した。

### 【結論】

地域在住高齢日本人男性において、より多い牛乳摂取は低骨代謝回転、高骨密度、および高海綿骨スコアに関連していた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類および名称
	2015 年 1 月 28 日公表 doi: 10.1007/s00198-015-3032-2	博士学位論文 出版物名
	Greater milk intake is associated with lower bone turnover, higher bone density, and higher bone microarchitecture index in a population of elderly Japanese men with relatively low dietary calcium intake: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN)	Osteoporosis International (Published online) 2015 年 1 月 28 日掲載
	全文	

## 論文審査結果の要旨

カルシウム摂取が骨粗鬆症予防に欠かせないことに疑いはなく、そのため、カルシウムを豊富に含む牛乳・乳製品の摂取が推奨されている。これまで多くの介入研究が骨密度の維持にカルシウムサプリメントや乳製品摂取が有効であることを支持している。しかし、これらの介入研究ではカルシウム量にして1 gのサプリメントや800 mgの脱脂粉乳を摂取させており、これらの介入は食事の改善によって達成できるカルシウム摂取の増加を遥かに超えている。食事の改善で骨密度の増加、あるいは低下の予防を実現するためには、遥かに長期の介入を行う必要があると考えられるが、そのような介入研究は極めて困難である。また、欧米人に比べてカルシウム摂取の少ない日本人におけるエビデンスは少なく、特に高齢男性についての検討は皆無である。

そこで、申請者は指導教員らが実施している高齢男性を対象にした骨折・骨粗鬆症コホートのベースライン研究に参加して、長期に亘る牛乳摂取状況と骨密度、さらには骨代謝マーカーと骨微細構造指標との関係も併せて検討した。

対象は藤原京男性骨粗鬆症研究に参加した65歳以上の地域在住男性2012人であった。骨形成マーカーとしてintact osteocalcin、type 1 procollagen N-terminal propeptide、骨吸収マーカーとしてtype 1 collagen cross-linked C-terminal telopeptide、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ5bを測定した。骨密度は2重X線吸収法で腰椎と大腿骨を測定し、その腰椎の画像を再解析して、骨微細構造指標である腰椎Trabecular bone score (TBS)を算出した。牛乳摂取状況は問診で確認し、栄養摂取状況は1週間の食事記録から管理栄養士が計算した。

対象者を習慣的な牛乳摂取量で4群に分けて上記の骨指標を比較したところ、牛乳摂取量が多いほど、骨代謝マーカー値が低く、骨密度が高く、TBS値が高く、丈夫な骨微細構造であった。この関連は年齢、体格、喫煙、飲酒、身体活動度を調整しても認められたが、栄養摂取状況、中でもカルシウム摂取を調整すると、多くは有意でなくなった。カルシウム摂取量で4群に分け、同様に検討すると、より強い関連が認められた。

申請者の研究は、よく知られた関連が、実は十分なエビデンスに裏打ちされたものではないことを文献のシステマティックな調査によって見出したところから始まった。管理栄養士としてのバックグラウンド、基礎的知識、そして現在の研究領域に合致した実用性の高い課題設定と評価できる。

その課題を達成するために、申請者は内的妥当性の高い研究をデザインして検証した。結果指標としては、一般的な骨密度だけでなく、骨代謝マーカーや新しく開発された骨微細構造指標TBSを導入したことが高く評価できる。実際、牛乳摂取量とTBSの関連を検討した研究は世界で申請者の研究が最初である。また、牛乳摂取量は問診で確認したが、それだけでは脆弱なので、1週間の食事記録をつけさせ、それを分析して、カルシウムを含む栄養素の摂取量も合わせて検討した。その結果、カルシウム摂取量を調整すると牛乳と骨指標の関係はおおむね消失し、牛乳中のカルシウムがこの関連性を形成している重要な要素であることを示した。以上、本研究は骨粗鬆症の予防分野において独創的で、有用な結果を提示したものと評価できる。

公聴会は平成27年6月11日に行われた。学位申請者は上記の研究結果に周辺知識を含めてわかりやすく発表した。主査、副主査は以下の諸点について質問をした。

- ①対象者の日本人に対する代表性
- ②牛乳以外の食品からのカルシウムの効果
- ③年齢と性別による牛乳の骨への作用の違い
- ④糖尿病患者の除外基準
- ⑤骨折既往歴の結果への影響
- ⑥カルシウムの骨への作用機序とPTHの役割
- ⑦ビタミンD不足状態の影響
- ⑧栄養調査の方法と栄養素摂取量算出のアルゴリズム
- ⑨骨代謝マーカーの内、オステオカルシンの関係が弱かった原因
- ⑩日本人の平均的な牛乳摂取状況
- ⑪Trabecular bone scoreの骨折リスク評価性能
- ⑫牛乳摂取の骨折予防効果を検証する研究デザイン

これらの質問に対して、申請者は明確、かつ正確に回答し、本研究の意義と限界、骨代謝と疫学手法の一般的な知識、並びに骨粗鬆症予防について十分な学識を有していると判断され、最終試験に合格と判定された。

以上を総合して、学位申請者の論文は学位論文として十分な学術的意義と独創性があり、申請者は今後も自ら研究を続け、さらには研究指導を行える十分な学識を有しており、最終試験にも合格したことから、医学博士の学位に値すると評価する。

## 博士學位論文最終試験結果の報告書

平成27年 6月15日

審 査 委 員

主 査

岡村 二郎



副主査

池上 陽司



副主査

梶 博史



副 査



学位申請者氏名

佐藤裕保

論 文 題 目

カルシウム摂取量が少ない高齢日本人男性において、より多い牛乳摂取は低骨代謝回転、高骨密度および高骨微細構造指数に関連する

公聴会は平成27年6月11日に行われた。学位申請者は上記の研究の結果に周辺知識を含めてわかりやすく発表した。主査、副主査は以下の諸点について質問をした。

- ①対象者の日本人に対する代表性
- ②牛乳以外の食品からのカルシウムの効果
- ③年齢と性別による牛乳の骨への作用の違い
- ④糖尿病患者の除外基準
- ⑤骨折既往歴の結果への影響
- ⑥カルシウムの骨への作用機序とPTHの役割
- ⑦ビタミンD不足状態の影響
- ⑧栄養調査の方法と栄養素摂取量算出のアルゴリズム
- ⑨骨代謝マーカーの内、オステオカルシンの関係が弱かった原因
- ⑩日本人の平均的な牛乳摂取状況
- ⑪Trabecular bone scoreの骨折リスク評価性能
- ⑫牛乳摂取の骨折予防効果を検証する研究デザイン

これらの質問に対して、申請者は明確、かつ正確に回答し、本研究の意義と限界、骨代謝と疫学手法の一般的な知識、並びに骨粗鬆症予防について十分な学識を有していると判断され、最終試験に合格と判定された。