

エビデンステーブル(カルシウムと骨粗鬆症①)

○観察研究

研究	計画	対象	投与方法と投与期間	結果	コメント
Andonら 1991	横断研究	131名の健康な閉経後白人女性(64.7±7.6歳)。	食物摂取頻度調査によるカルシウム摂取量の把握	骨密度測定により、体重と摂取カルシウムの間に有意差(+) 606mg/日未満の摂取では明らかに密度低下(+) 全被験者の平均カルシウム摂取量は606±302mgである。この平均摂取量より摂取量の少ない被験者の腰椎骨密度は平均摂取量より多い被験者に比べ有意に低い。さらに、骨密度は体重とカルシウム摂取量との有意な相関が認められた。	食物摂取頻度調査は、カルシウム摂取量の把握には信頼性が低い
Chan 1991	横断研究	164名の健康な白人児童、うち男児:88名、女児76名である(2~16歳)。	2度の2日間の食事調査から習慣的な栄養素等摂取量を把握	多変量解析により、カルシウム摂取と小児の骨形成との関係が証明 一日1,000mg以上のカルシウムを摂取する子供はそれより摂取量少ない子供に比べとう骨の骨塩量が高い。	カルシウム摂取量を把握するには手法がやや弱い
Sentipalら 1991	横断研究	49名の健康な白人青年女性(8~18才)	4日間の食事調査によるカルシウム摂取量の把握 3日間の活動記録による平均エネルギー消費量の把握 第1-第4腰椎の骨密度は二重エックス線吸収法により測定した	81%分散で、骨密度と標準化死亡比、年齢、カルシウム摂取の相関が認められた。 重回帰分析により、81%の腰椎骨密度の分散は成熟年齢、暦年齢およびカルシウム摂取量により説明できる、またこれらの値は、骨密度を予測する有力的な変数である。	カルシウム摂取によって最大骨密度を高めることができる
Wheadonら 1991	症例対照研究(後ろ向き研究)	II型骨粗鬆症を有する腰椎骨折の女性患者15名、平均66±10才 健康人16名、平均65±9才 骨折既往歴のある高齢者15名とその同年齢の対照者16名、および50名の中年女性	大腿骨頸部骨折の有無で2群に分け、ラクトース耐性、カルシウム摂取量を比較 食物摂取頻度調査によるカルシウム摂取量の把握 経口ラクトース耐性テスト	ラクトース吸収障害が、対象総数31例中19例に、骨折群の60%に認められた。摂取カルシウム量は両群で有意差が認められなかった。 ラクトース吸収不全(乳糖不耐症)の罹患率は、骨折既往歴のある高齢者と同年齢の対照者と同じである。しかし、高齢者の発症率は中年女性より有意に高かった。高齢者において高いラクトース吸収不全の罹患率はII型骨粗鬆症を悪化するリスクファクタである可能性がある。	II型:老人性骨粗鬆症 乳糖不耐性とカルシウム摂取量の関係が明確にされていない

○介入研究

Eldersら 1991	前向き無作為割付 臨床試験	295名の閉経期(更年期)白人女性 (46~55才)	カルシウム発泡錠剤を2年間服用。0、1000、2000mgの3群で比較。 対照群とカルシウム摂取群(1000mgと2000mg/日の2群)	コントロール群と比較し、1000・2000mg服用群では腰椎の骨量減少の抑制効果が認められた。 カルシウム摂取群の腰椎骨量の減少は対照群より有意に低く、また高回転の骨代謝も抑えられた。しかし、この骨量減少に対する抑制効果は介入1年後に顕著にみられ、2年後には示されなかった。	腰椎骨量減少抑制は、骨代謝量の減少によるものと思われる。
Princeら 1991	二重盲検無作為化比較試験	低骨密度(前腕骨)の120名の閉経後白人女性(56±4歳) 正常骨密度の42名の白人女性(55±3歳)	2年間の介入結果を3群(運動のみ:41名、運動+カルシウム:39名、運動+女性ホルモン)で比較	運動+女性ホルモン群がもっとも有意に骨密度の増加が認められた。 運動単独より運動+カルシウムの骨量減少に対する抑制効果が大きい。さらに運動+女性ホルモンの効果がより顕著であるが、副作用も多く引き起こす。	女性ホルモンの副作用に注意すべきである。
Tilyardら 1992	前向き多施設単盲検無作為化比較試験	椎骨の圧迫骨折を有する622名の閉経後白人女性 (50~79才)	カルシトリオール群:314名 カルシウム群(1g/日):308名 3年間服用し比較	カルシウム群はカルシトリオール群と比較し、椎骨の骨折頻度が高かった。 2群の差は2年目から有意になった。 ベースライン時における骨折回数が5回以下の女性に限定した場合はカルシトリオールはカルシウムに比べて新たな骨折の発生を有意に抑制した。	服薬コンプライアンスが測定されていない。 31%の女性が脱落している。カルシウム単独では骨折の予防にならない。
Dibba Bら、 2000	二重盲検無作為化比較試験	ガンビア在住の子供160名(男児80名、女児80名、年齢8.3~11.9才)	12か月間に渡り、カルシウムを1日1000mg、週5日間摂取する群と、プラセボ群における骨量、骨密度を比較	カルシウム摂取群における、身長及び体重で調整した尺骨中部の骨量(3.0±1.4%; P=0.034)、密度(4.5±0.9%; P</=0.0001)、橈骨遠位端の骨量(8.4±3.2%; P=0.009)、密度(7.0±2.7%; P=0.011)は有意に高かった。オステオカルシン濃度はカルシウム摂取群が低かった(-21.9±6.5%; P=0.001)。	カルシウム摂取量の増加により、骨ミネラル量の増加が認められた。長期的な効果については更なる研究が必要である。
Cadogan Jら、 1997	無作為化比較試験	82名の白人女児(12.2±0.3才)	18か月間にわたり568mlの普通牛乳あるいは低脂肪乳を摂取	介入群の牛乳摂取量は平均300ml増加し、対照群と比較して骨密度(9.6% v 8.5%, P=0.017)、骨量(27.0% v 24.1%, P=0.009)が有意に増加した。骨代謝には影響が見られなかったが、血清インスリン様成長因子(IGF-I)濃度は介入群で有意に上昇した(35% v 25%, P=0.02)。	牛乳摂取量の増加によって、思春期女児の骨ミネラル量が増加したことは、最大骨量の増加に好ましい影響を及ぼすだろう。

○エビデンステーブル(カルシウムと骨粗鬆症②)

○メタ分析、系統的レビュー

文献	デザイン	対象	方法	結果指標	結果	コメント
Welten DCら、 1995	メタ分析	若年および中年層(18~50才)の閉経前女性と男性	1966~1994年の間に発表され、条件を満たす33研究(27研究が横断研究(18~50歳迄の閉経前女性と男性であり24の研究は女性、3つの研究は男性を対象)、2研究が追跡研究(18~50歳迄の閉経前女性)、4研究が介入研究(18~50歳迄の閉経前女性))を統合	カルシウム摂取量と骨密度	閉経前女性については有意な相関係数を示した単相関係数は有意であった($r=0.13, 95\%CI=0.09-0.16$)。研究の信頼度によって重み付けした偏相関も有意であった($r=0.08, 95\%CI=0.05-0.12$)。介入試験は閉経前女性は、~1,000g/日のカルシウムの補助により尺骨を除く全ての測定部位において年間1パーセントの骨量損失を防げる。	男性に関しては研究数が少ないため結論付けることは出来ない。現在の推奨量800mg/日が少ないと結論付けるためには質の高い長期試験が必要である。既刊の文献のデータは、閉経前女性においてカルシウム摂取量と骨塩量(骨密度)の正の相関を示すという事実を発表している。この関係は種々の研究計画に亘って一定であり、その結果は質の高い方法論を持った研究に基づいている。
Cumming RGら、 1997	系統的レビュー	閉経後女性(57~84才)	1966~1997年に発表され、一般集団(18研究)、入院患者(8研究)、退職者もしくは高齢者福祉施設(5研究)、脊椎骨折患者(3研究)、健康人ボランティア(3研究)を対象とした無作為化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究(コホート研究、症例対照研究):地域相関研究は除外した	カルシウム摂取量と骨折発生率	カルシウム摂取量300mg/日の増加に伴う大腿骨頸部骨折のオッズ比は0.96(95% CI: 0.93, 0.99)、1000 mg/日では0.88(95% CI: 0.80-0.97)であった。	骨折の発生率を結果指標とした大規模な無作為化比較試験が必要である。
佐々木 敏、2002	系統的レビュー	特定せず	条件を満たす9研究(7研究がコホート研究、2研究がコホート内症例対照研究)	カルシウム摂取量と骨折発生率	1988年に発表された1研究のみ負の関連を認め、有意ではないものの負の関連が示されたのが2研究であった。他の研究(特に質の高い近年の研究)は両者の間に一定の関連を認めなかった。	カルシウム摂取量と骨密度の間に正の関連が見られることは断面研究では明らかにされているものの、コホート研究の結果はこれを支持しない。

Shea B ら、2004	系統的レビュー (The Cochrane Database of Systematic Reviews)	閉経後女性	2001年までに発表され、1 年以上追跡した無作為化 比較試験(15研究)	カルシウム摂 取量と骨密 度、骨折発生 率	2年以上のカルシウム摂取群にお けるベースラインからの変化率 は、全骨量で2.05%(95%CI 0.24- 3.86)、腰椎で1.66%(95%CI 0.92- 2.39)、大腿骨で1.60%(95%CI 0.78-2.41)、橈骨遠位端で1.91% (95%CI 0.33 to 3.50)であった。脊 椎骨折の相対危険度は0.79 (95% CI 0.54 to 1.09)、他の部位の骨折 における相対危険度は0.86 (95% CI 0.43 to 1.72)であった。	カルシウム単独の補給は骨密度 に対して弱い好影響をもたらす。 脊椎骨折を予防する傾向も示さ れたが、それ以外の部位におけ る骨折に対する影響は明らかで はない。
------------------	---	-------	---	--------------------------------	--	---

エビデンステーブル(葉酸と神経管閉鎖障害)

○観察研究

研究	計画	対象	投与方法と投与期間	結果	コメント
Mulinareら 1988	症例対照研究 アトランタ都市部	NTDを有する乳児と正常な乳児 NTD児の妊娠歴のない妊婦	総合ビタミンサプリメント 0-0.8mg葉酸を含有 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から 妊娠3ヶ月まで	サプリメントを摂取した場合NTDの発症は24例、摂取しなかった場合は157例 サプリメントを摂取した場合の正常児405例、摂取しなかった場合は正常児は1075例	サプリ摂取の場合のNTDの相対危険率0.40 (95%信頼区間, 0.25- 0.63)
Bowel、 Stanley 1989	症例対照研究 オーストラリア西部	二分脊椎児と正常児 NTD児の妊娠歴のない妊婦	食事の葉酸と総合ビタミン 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から 妊娠3ヶ月まで	NTD児77例を正常児77例、他の先天異常を有する児77例と比較 葉酸サプリ摂取によるリスクの低減は有意ではなかった。	
Millsら 1989	症例対照研究 カリフォルニア、イリノイ	NTD児と正常児 NTD児の妊娠歴のない妊婦	食事に総合ビタミンと葉酸0.8mg以上含有のサプリメントを追加 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から 妊娠3ヶ月まで	NTDの症例でサプリメント摂取が89例、無しが214例 正常例でサプリメント摂取が90例、無しが196例 オッズ比=0.91 有意差なし	
Milunsky ら、 1989	前向きコホート研究 ニューイングランド	NTD児と正常児 NTD児の妊娠歴のない妊婦	食事に総合ビタミンと葉酸0.1mg含有のサプリメントを追加 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から 妊娠3ヶ月まで	22,776例中49例にNTDがみられた。受胎前後にマルチビタミンをとらなかった者におけるNTDは3.5/1000人、妊娠の最初の6週にとったものでは0.9/1000人(オッズ比, 0.27; 95%信頼区間0.12-0.59)。	
Werlerら、 1993	症例対照研究 ボストン、フィラデルフィア、トロント	NTD初発例436名と他の奇形を有する対照群2615例	多くが葉酸0.4mgを含む総合ビタミンを毎日使用 最終月経の28日前から28日後までの間	葉酸を含むマルチビタミンの毎日摂取で相対危険率0.4 (95%信頼区間0.2-0.6)。	

Shawら、 1995	症例対照研究 カリフォルニア	NTD児548名と正常児540例 母親と対照例の母親	妊娠3ヶ月前に葉酸を含むビタミンを摂取	受胎前3ヶ月に葉酸を含むビタミン剤の摂取でオッズ比 = 0.65; 95% 信頼区間 = 0.45-0.94.	
----------------	-------------------	-----------------------------------	---------------------	---	--

○介入研究

Laurenceら、 1981	無作為割付介入研究 ウェールズ	以前にNTDの既往歴のある妊婦	葉酸4mg又は偽薬 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取60例中2例、 偽薬では51例中4例 リスク比=0.4 有意差なし	
Waldら、 1991	無作為割付介入研究 共同研究 英国、ハンガリー	以前にNTDの既往歴のある妊婦	葉酸4mg又は偽薬 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取593例中6例、 偽薬では602例中21例 リスク比=0.25 $p < 0.05$	
Kirkeら、 1992	無作為割付介入研究 共同研究 アイルランド	以前にNTDの既往歴のある妊婦	0.36mgの葉酸のサプリメント 総合ビタミンを摂取又は摂取なし 妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取172例の児/胎児中0例 NTDは葉酸を摂取しなかった89例の児/胎児中1例 不確定な予防効果	
Smithellら、 1983	介入研究 共同研究 英国	以前にNTDの既往歴のある妊婦	0.36mgの葉酸のサプリメントと総合ビタミン 妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取の場合454例中3例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合519例中24例 リスク比=0.14 $p < 0.05$	
Vergelら、 1990	介入研究 キューバ	以前にNTDの既往歴のある妊婦	5mgの葉酸のサプリメント 妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取の場合81例中0例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合114例中4例 不確定な予防効果 有意差なし	
Czeizel、 Duaz 1992	無作為割付介入研究 ハンガリー	妊娠を計画している女性	毎日0.8mgの葉酸のサプリメントと総合ビタミン 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から2回目の生理予定日まで	NTDは葉酸摂取の場合2104例中0例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合2052例中6例 リスク比=0.0 $p < 0.029$	
Robertら、 1999	介入研究 中国北部	妊娠を計画している女性	0.4mgの葉酸の錠剤 妊娠3ヶ月前まで毎日服用	NTDは葉酸摂取の場合18591例中25例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合133	
Robertら、 1999	介入研究 中国南部	妊娠を計画している女性	0.4mgの葉酸の錠剤 妊娠3ヶ月前まで毎日服用	NTDは葉酸摂取の場合11551例中77例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合104320中86例	
			服用したものについて妊娠以前の摂取の有無別	NTDは有りの場合58638例中34例 NTDは無しの場合28265例中28例	

○メタアナリシス

研究	計画	対象	投与方法と投与期間	結果	コメント
Lumleyら、2001	受胎前後の葉酸投与と胎児の神経管閉鎖障害発症に関するランダム化比較対照試験のレビュー	Czeizelらの研究(1-15)、Kirkeら(上記観察研究)、Laurenceら(16、17)、MRCグループ(18、19)、Watsonら(20、21)の研究。合計4つの研究から得られた6425名の妊婦	受胎前から妊娠8-12週まで、葉酸を1日0.36mg-0.4mg投与された。	受胎前後の葉酸投与によって神経管閉鎖障害リスクは72%低下。(相対危険率0.28、95%信頼区間0.13-0.58)	葉酸投与による副作用は確認されていない。

○メタアナリシス使用文献

1	Czeizel	Br J Obstet Gynaecol. 1996 Jun;103(6):569-73.	PMID: 8645651
2	Czeizel	Lancet. 1995 Apr 8;345(8954):932.	PMID: 7707844
3	Czeizel	Curr Opin Obstet Gynecol. 1995 Apr;7(2):88-94. Review.	PMID: 7787128
4	Czeizel	Arch Gynecol Obstet. 1995;256(3):115-23.	PMID: 7574903
5	Czeizel	N Engl J Med. 1994 Jun 9;330(23):1687-8.	PMID: 8177283
6	Czeizel	Acta Genet Med Gemello (Roma). 1994;43(3-4):175-84.	PMID: 8588492
7	Czeizel	Arch Gynecol Obstet. 1994;255(3):131-9.	PMID: 7979565
8	Czeizel	BMJ. 1993 Jun 19;306(6893):1645-8.	PMID: 8324432
9	Czeizel	Ann N Y Acad Sci. 1993 Mar 15;678:266-75.	PMID: 8257482
10	Czeizel	N Engl J Med. 1992 Dec 24;327(26):1832-5.	PMID: 1307234
11	Czeizel	Arch Gynecol Obstet. 1992;251(4):181-5.	PMID: 1503509
12	Czeizel	Lancet. 1984 Jul 7;2(8393):40.	PMID: 6145954
13	Czeizel	Orv Hetil. 1994; 135: 2313-2317	
14	Czeizel	JAMA. 1989;262:1634	
15	Czeizel	Orv Hetil. 1996;137: 2401-2405	

16	Laurence	Prog Clin Biol Res. 1985;163B:383-8.	PMID: 3885240
17	Laurence	Prevention of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. In Dobbing J(ed), London:Academic press. 1983	http://www.amazon.com/exec/obidos/ASIN/0122188608/privacy_digest-209-20/103-0077069-8551860
18	MRC	Lancet. 1991 Jul 20;338(8760):131-7.	PMID: 1677062
19	MRC	Lancet. 1999 Jan 23;353(9149):291-2.	PMID: 9929025
20	Watson	Health Expect. 2002 Mar;5(1):38-46.	PMID: 11906540
21	Watson	Health Expect. 1999 Dec;2(4):255-265.	PMID: 11281902