

カルシウム：不思議な栄養素 その2

成人病診療研究所 所長 白木 正孝



前号のA-TOP News
で私はMark Bolland
先生が骨代謝の学会
に投げ入れた論文の
波紋について述べさ
せていただきました。

もう一度要約します

と、Bolland先生はカルシウムサプリメントを投与した試験結果を解析中にカルシウムサプリメント服用群は対照群に比べて、心血管系のイベントが有意に多かったことを発見しました。この論文に対しては多くの反論がletterの形でいろいろな雑誌に（とりわけ掲載誌であるBr Med Jに）掲載されました。Bolland先生はむきになってメタ解析の結果をやはりBr Med Jに投稿しました。ここでは合計で15の報告をまとめ、やはりカルシウム投与群はRR1.37-1.25と有意の血管イベントの押上効果があったと報告しました。

第一報、第二報に共通してみられた報告の弱点はもともと想定されていなかったend pointに対し論評を加えた、という方法論上の問題でした。これでもたりないと考えたBolland先生はさらに昨年Br Med J誌上に新しいメタ解析結果を発表しました¹⁾。今度の解析はカルシウム+ビタミンD（天然型）（CaD）が血管障害を助長するかどうかです。対象となった研究は有名なWHI（Women's Health Initiative）研究集団です。表1にその結果を示します。やはり弱いですが、CaD群では心筋梗塞が有意に高頻度に見られます。ところが、ここが変なところですが、同じ

WHI研究対象でも自分でカルシウムサプリを服用した人にはこのような現象はみられません。WHI参加者全員（n=36282）ではカルシウム+ビタミンD（Ca 1g+Vit D 400IU/day）の心血管系のイベントは対照群に比べ、有意に高いことはなかったのですが、54%の対象者が登録時にプロトコル以外のカルシウムを服用しており、47%は自分でビタミンDのサプリを服用していました。これではカルシウムとビタミンDをランダム化して投与したとしても、あまり意味がないと考えたBolland先生はサプリを服用しなかったことが確実な16,000有余の対象者に対し、カルシウム+ビタミンDの心血管系イベントに対する効果を調査し、上記の結果を得たわけです。この結果をもう少し詳しく見てみますと、CaD群の血管合併症発生率は8.1%であり、対照群のそれは7.2%（Hazard ratio 1.13, 95%CI 0.99-1.29, p=0.07）で、心筋梗塞だけをとりだすと括弧内に示したように有意になります。しかし不思議なことに死亡率は6.3% vs 6.4%と殆ど差がありません（これは以前の報告でもそうでした）。一方自分でカルシウムサプリを飲んでいて血管合併症発生率は6.7%で対照群のそれは6.3%で差がありませんが、死亡率には明らかな差があり、サプリを飲んでいてCaD群で5.4% vs 対照群6.3%（HR 0.84, 95%CI 0.73-0.97, p=0.01）とサプリCaD群で明らかに低かったのです。ここだけみるとCaDの投与はいいことをしているように見えますね。

表1 カルシウム+VDの心血管系合併症と死亡率に対する効果

群	カルシウムサプリ 自己摂取なし				カルシウムサプリ 自己摂取あり				交互 作用
	CaD (n=8429) A群	PI* (n=8289) B群	HR	p	CaD (9747) C群	PI* (9817) D群	HR	p	
血管 合併症	8.1% (6.5%)	7.2% (5.6%)	1.13 (1.16)	0.07 (0.04)	6.7% (5.9%)	6.3% (5.6%)	1.08 (1.06)	0.3 (0.4)	0.5 (0.3)
全死亡	6.3%	6.4%	0.99	0.9	5.4%	6.3%	0.84	0.01	0.1

PI*: 対照群、HR: ハザード比、(): 心筋梗塞のみ

Bolland先生はカルシウムの効果は骨折予防に
関してあまりはっきりしたものではなく、一方、
死亡率こそあげないが、心筋梗塞の発生率をあげ
るから、あまりとるのはよくない、という立場に
たっておられます。しかしよくみると傾向だ
けかもしれませんが、カルシウム摂取が多いほど
死亡率が低くなりますから、この心筋梗塞は重大
な結果にあまり直結していませんね。従って、私
個人的には、それほどセンセーショナルに言わな
ければならないようなことなのかな、と思います。

ところで、この論文に対し、あのNordin大先
生が反論の論文を書いておられます²⁾。我々にし
てみますと、えーNordin先生、お元気ですねー
という思いです(失礼!!)。私がこの分野に入る
か入らないかの1970年代から1980年代に大変活
躍された大御所がクリストファー・ノーデン先
生です。メルボルンで内分泌学会が開かれた時
のことです。Nordin先生はあらゆる演題に質問
をなされ、その質問たるやウィットに富みすぎて
いて、英語があまり得意ではない私など、なにを
言っておられるのかよくわかりません。でも聴衆
はげらげら笑いながらNordin先生の意見に聞き
入っています。一つだけ理解できた質問があり
ました。今ではWHOの大御所となった某先生の
発表が終わったあとのことです。Nordin先生が
立って“Hey young guy! Beautiful presentation
without your own data!”とおっしゃいました。
この某先生、昔から人のデータで話を作るのがう
まかったんですね。会場は大笑いです。4年後に

もう一度メルボルンで学会があ
った時です。皆さんが会長さん
(たしかマーチン先生です)に
クリス(Nordin先生の愛称)は
どうした、と聞いていました。
マーチン先生答えて曰く、「ク
リスは落馬して大腿骨頸部骨
折を起こしたので今回はこ
ない」またまた会場は大笑い。カ
ルシウムの信奉者のNordin先
生があらうことか落馬して骨折

とは!!しかしここで起こった笑いはとても暖かい
雰囲気での笑いでした。Nordin先生はある面毒舌
家でもありましたが、実はとても気さくで個人的
に話してみますと、とても気を使ってこちらのた
どたどしい英語につきあってくださいました。カ
ルシウムは夜吸収される。従って牛乳は夜飲む
べし、はNordin先生が言い出したことですし、加
齢とともに腸管からのカルシウム吸収率が低下す
ることもNordin先生の発見です。Nordin先生の
Bolland論文に対する評論は以下のようなもので
す²⁾。著者が用いたデータは全て、目的外の使用
により論理が構築されている(non-adherence to
the clinical protocol)、沢山のend pointsにつ
いて検討している、end pointの確認が正しく行わ
れていない、心筋梗塞のリスクが65%の症例で確
認されていないので、調整が十分でない、目的の
end pointが自己申告で調べられている、Austin
Bradford Hillの基準³⁾に従うと、1) 生物学的な
裏付けがない、2) 強固な事実ではない、3) 用
量反応関係がない、4) 一貫性がない、5) 一時
的な事象ではなく、時を超えて事実が保持されな
ければならないが、未だにその点は不明、6) 実
験的事実がない。などの6つの基準からみて今
回のBollandの結果は説得力のない観察結果であ
る、というものです。このあともOsteoporosis Int
にはBollandからの反論⁴⁾、それに対するNordin
の反論⁵⁾と論争は続きます。こうなってきました
と、カルシウムが心筋梗塞を起こすか否かの、こ
との真偽の問題よりも、もっと別の視点から、こ

の問題を考えたくなくなってきます。

第一にこの論争はカルシウムを日常的に800mg以上とっている国で、さらなるカルシウムの摂取が安全であるか、効果があるかの論争ですから、日常カルシウム摂取量が600mgに満たない我が国の現状には適応しにくい問題です。

第二にend pointの評価とはどのようになされるべきであるか、という問題が繰り返し論争されています。end pointが自己申告である場合におきやすい現象で、一つ一つのend point（ここでは心筋梗塞がおこったか否か）を数人の研究者が協議して決定しなければならない。事実Bollandの第二報においては自己申告ではなく、national data baseにあたって、end pointを確かめたところ有意差は消えています。

第三にメタ解析という手法における他人のデータの取り扱いについても問題にされています。先人が意図しなかったend pointを後追いで解析する場合、どうしても“Cherry picking”が起こる（いいとこどり、とでも訳しますか）。従って、よほどの蓋然性がないかぎり他人のデータを用いる場合は先人が規定したend point以外のデータは使用しないほうがよさそうです。（Bolland先生のデータでは心筋梗塞の危険性の増加度はたかだか16%程度で有意差はぎりぎりです）

第四の問題は何が新発見であり、それをどのようにして探し出すか、という問題があります。最近の治験においては治験中に起こった健康上の不利益を全てAdverse event (AE)としてカウントします。治験の安全性を考慮すれば当然のことですが、この集積されたAEは数百のカテゴリーにわけられ、およそ参加者の100%が何らかのAEを経験します。なぜならば治験中の風邪から怪我までが全てAEであるからです。Nordin先生はこれを“Tsunami of adverse claims”、(津波のような不利益のクレーム)⁵⁾と呼んでおられます。このような状況からどうやって真実を探し出すのかは大変にむずかしい問題です。例えばビスホスホネート製剤が胃腸障害をもつことはすでに十分に我々は経験してきました。しかしこの問題は治験

成績からは浮かび上がってきません。対照群が風邪に伴う胃腸障害をおこしても同じ胃腸障害だからです。つまり因果関係のない他の原因による障害のなかに薬剤によるAEが隠れてしまうわけで、このような現象をover qualification (過剰な正確性とでもしますか) による真実の埋没と考えます。

Bolland先生が指摘された問題に対する最終的な解答は未だにあらわれてきません。そればかりか強固なevidenceを提供する最良の方法と考えられていたメタ解析という手法にも種々の欠点があることに気づかされました。もっと言えば、メタ解析に提供される各種データの正確性について考えさせられました。特に欧米ではよく行われる自己申告による傷病の認定方法には大きな問題が内蔵されていることに気づかされました。さらに問題が起こった時の素早い、かつオープンな討論の重要性にも気づかされました。なぜならばこのような討議を通じて私たちは方法論に内在していた問題点を正しく認識できるようになるからです。

カルシウムというたった一つの元素を巡ってこれだけ熱い討論が繰り返されるということをとってみても、このカルシウムという物質が一筋縄ではいかないものであることを痛感させられます。

文献

- 1) Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *Br Med J* 2011; 342:d2040, doi 10.1136/bmj.d2040
- 2) Nordin BEC, Lewis JR, Daly RM, Horowitz J, Metcalfe A, Lange K, Prince RL. The calcium scare- what would Austin Bradford Hill have thought ? *Osteoporosis Int* 2011; 22: 3073-3077.
- 3) Hill AB The environment and disease: association or causation ? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
- 4) Bolland MJ, Grey A, Reid IR. The calcium scare: what would Austin Bradford Hill have thought ? *Osteoporosis Int* 2011; 22: 3079-3080.
- 5) Nordin BEC, Lewis JR, Daly RM, Prince R. The calcium scare: response to Bolland et al. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 3081-3083.



CRCの阿部恵子氏と

A-TOP研究会

繁田医院 院長 繁田 龍太郎

JOINT-04に参加させて頂いて

—新たな今後の診療方針獲得の機会として—

町の開業医として先代、先々代によって築いてきた地盤を受け継いだ私です。昨今は、少子高齢化に象徴されるような社会状況、環境の変化に伴い医療行政ならびに制度が改変され、益々開業医を取り巻く環境は厳しくなるように思えます。しかも医療内容・行為自体の進歩発展は加速し、一方で患者さんは以前に比べ多くの情報に容易に触れることができ、さらに高齢者であればデイケア制度などの普及により、身体ならびに心身の不具合をケアしてもらえ施設の選択肢も増えました。

このような現在、私自身開業医のありかたを思索、模索するなかで、以前参加、経験した医師主導の臨床試験で得られるものの多さを知りました。

A-TOP研究会には、JOINT-04試験から参加させていただきました。実際には2011年10月より症例登録を開始しておりますが、外来診療のなかで試験を実施しながら色々な面でまだまだ工夫の余地があること、この度もその必要性を改めて再認識しています。同時に本研究に取り組むことで、私自身の患者さん個々への注視力が高まったためか、これまで患者さんへの配慮が如何に欠如していたかを痛感し、驚きさえもしております。

実は、開業医として診療を始めた当初、整形外科を専門とする開業医を強く意識、自負して診療を行っておりましたが、時を経ると共に単に地域に根差した診療に没頭することを優先するようになっていました。その結果、骨粗鬆症という病名に対しても専門分野としての意識がやや希薄に

なり他疾患と同様に機械的にカルテに記載する単なる診断名の一つでしかなくなっていました。

本研究は、当然ながらプロトコル通りに、一律の検査項目を、決められた治療方針で、データを追跡しなくてはなりません。生活習慣病としての理解も浸透しつつある骨粗鬆症だけに、患者さんに病態を説明し理解してもらい、日常的な食事、歯の状態、家族歴、運動機能等を総合的に調査することです。これらの集積データをもとに骨粗鬆症を追跡する研究に深く感謝しています。同時に最近の研究結果等を学習できますので、自身の知識を研鑽し蓄積できる貴重な機会と考えています。

研究参加に際する患者さんからの同意取得については、幸いなことにこれまで培ってきた家庭医の立場から、患者さんに生活習慣病としての骨粗鬆症治療の重要性をご理解いただくことで研究への参加、協力をお願いに対し、比較的容易に同意を得ることができています。

特殊な工夫も要せず順調に症例登録を重ねてきたような気もしますが、改めて試験を円滑に進めるのために日常心がけていることを以下に列挙してみました。

根気良く時間をかけて 患者さんご家族とのコンタクトを！

- ・医師会勉強会、老人クラブや自治体企画の講演会にて骨粗鬆症に関する講演を繰り返し実施し、骨粗鬆症の研究をしていることをアピールしました。回を重ねると依頼も増えます。
- ・来院した患者さんには、一人ひとりが抱えている痛みなどの症状についてレントゲン所見や骨密度、血液検査値などの客観的所見を懇切丁寧に説明し、理解してもらいます。血液検査結果はご自身でも控えてもらうように、結果報告



繁田医院 〒674-0092 兵庫県明石市二見町東二見961 Tel.078-942-1004

シートを渡します。そして治療目標も持ってもらいます。

- ・JOINT-04では、日常診療で実施していない採血検査や、栄養状態アンケートや口腔内問診アンケートを患者さんをお願いすることになります。時に煩雑だと敬遠される可能性もありますが、一人ひとりに対して総合的、系統的に長期にわたり骨粗鬆症を診ることの必要性や、逐次その結果を報告することで一人ひとりの状態を知る大切さも理解してもらいます。この様にして病態をフォローすることで患者さんのニーズ（健康、治療に対する貪欲さ、真剣さ）に応え満足してもらっています。

- ・これらの理解を得るためには、例えば講演から始まり、かなりの時間をかけて説明し、根気良く患者さんやご家族とコンタクトを重ね、信頼関係を築くようにします。

場合によっては、無理はしない見極めも必要！

- ・患者さんにご家族との関係に問題がないこと、ご家族も患者さんの状態について正確に理解し、試験に参加することの意義を理解してくれるかを確認します。患者さんが希望しても、家

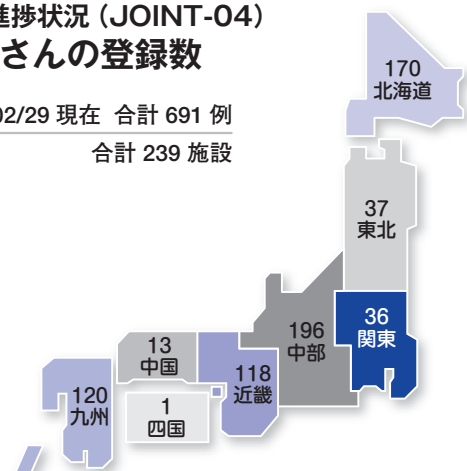
族の理解がおぼつかない場合は、断念します。

このような患者さんは、服薬コンプライアンスが不良、受診も不規則になったりもして病態管理が不良になり、不幸な事故と呼べるような事態に陥る可能性も考えられます。勿論試験脱落となることも懸念されます。

本研究結果が患者さんにとってよりよい老後を、私共には骨粗鬆症の適切な治療が容易になることを願いつつ取り組み続けたいと思います。

研究進捗状況 (JOINT-04) 患者さんの登録数

2012/02/29 現在 合計 691 例
合計 239 施設



A-TOP研究会ホームページ (<http://www.a-top.jp/map.php>) より

JOINT-04 研究の概要

研究期間	5年（2011年3月～2016年2月） 症例登録期間：3年（2011年3月～2014年2月）、観察期間：2年
治療群	ミノドロン酸水和物群、ラロキシフェン塩酸塩群
目標症例登録数	3,500例／2群
適格基準	<ul style="list-style-type: none">● 年齢60歳以上の女性で、自立歩行ができ、アンケート調査等への回答が可能な「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006年版」における薬物治療開始基準に合致した患者● 次のA-TOP研究会の骨折リスク因子の内、いずれか一つ以上を有している患者<ul style="list-style-type: none">・ 年齢70歳以上である。・ T4～L4の既存椎体骨折数が1個以上である。・ 骨密度がYAM-3SD未満である● 同意説明文書にて研究参加の同意を得ている患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none">● 使用する治療薬の禁忌に該当する患者● 続発性骨粗鬆症および他の低骨量を呈する疾患を有する患者● 第4胸椎～第4腰椎に高度な変形がみられる患者● 心疾患、肝疾患、腎障害など重篤な合併症を有する患者● 問診によるデータの信頼性に問題がある患者● 現在、骨代謝に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍に対する治療（抗女性ホルモン療法等）を受けている患者● 6ヶ月以内にビスフォスフォネート製剤が使用された患者● 1ヶ月以内にSERM製剤（ラロキシフェン、パゼドキシフェン）が使用された患者● 本研究以外の他の臨床研究（試験）に参加している患者● その他担当医師が適当でないと判断した患者
主要評価項目	骨粗鬆症性骨折（椎体、大腿骨、橈骨及び上腕骨）、椎体骨折、主要骨粗鬆症性骨折（臨床椎体骨折、大腿骨、橈骨及び上腕骨）
副次評価項目	骨密度、HSA、身長、骨関連マーカー、脂質、口腔内問診調査、転倒回数、転倒スコア、要介護度、運動機能、QOL、安全性

JOINT-04では参加の皆さんに栄養機能食品（ビタミンD）を支給いたします!!

被験者選定

- ・ 適格基準の確認
- ・ 除外基準の確認

被験者登録

ランダム化

ラロキシフェン
塩酸塩群
1750例

ミノドロン
酸水和物群
1750例

JOINT-04では骨質マーカーを測定します!

☞ ベントシジン、ホモシステイン また、25(OH)VDについても調べます!!

A-TOP研究への参加申請方法

◆資料の請求 〒169-0051 東京都新宿区西早稲田1丁目1番7号
財団法人パブリックヘルスリサーチセンター 骨粗鬆症至適療法研究支援事業事務局
TEL:03-5287-2633 FAX:03-5287-2634 E-MAIL:a-top@csp.or.jp

◆WEBによる参加申請 A-TOP研究会のホームページ (<http://www.a-top.jp/>) から資料を入手
「参加申請書」に必要事項を入力後、プリントアウトし、事務局へ送付