

博士論文 平成 25 (2013) 年度

骨粗鬆症の 1 次予防

—閉経前女性市民ランナーの骨強度増加に向けた試み—

慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科

隅田 祥子

目次

図表リスト

第1章	緒言	… 1
1.1.	研究の背景	… 1
1.1.1.	骨粗鬆症を取り巻く環境	… 1
1.1.2.	骨粗鬆症予防に関する先行研究	… 2
1.1.3.	本研究の位置づけと構成	… 3
1.2.	本研究の目的と意義	… 6
1.3.	本研究の対象と倫理的配慮	… 6
第2章	閉経前女性市民ランナーの 骨密度と未成年期のスポーツ歴との関連	… 8
2.1.	目的	… 8
2.2.	方法	… 8
2.3.	結果	…10
2.4.	考察	…13
2.5.	結語	…16
第3章	閉経前女性市民ランナーの ucOC と運動機能・栄養摂取の調査	…18
3.1.	目的	…18
3.2.	方法	…18
3.3.	結果	…20
3.4	考察	…25
3.5.	結語	…28

第 4 章	閉経前女性市民ランナーの 骨密度・骨代謝の 1 年間の変化	…29
4.1	目的	…29
4.2	方法	…29
4.3	結果	…32
4.4	考察	…38
4.5	結語	…42
第 5 章	総括	…43
引用文献		…46
謝辞		…57

図リスト

図 1-1	本研究の位置づけ	… 5
図 2-1	骨密度の測定風景	… 9
図 2-2	初経前のスポーツ活動と骨密度	…11
図 2-3	初経以降 20 歳未満のスポーツ活動と骨密度	…11
図 2-4	U20 のスポーツ活動と骨密度	…12
図 2-5	現在のスポーツ習慣（週間走行距離）と骨密度	…13
図 3-1	ucOC と運動機能・栄養摂取	…24
図 4-1	対象者の変遷	…33
図 4-2	骨密度の変化	…36
図 4-3	骨代謝マーカーの変化	…36

表リスト

表 2-1	The mechanical component of physical activity	… 9
表 2-2	対象者の身体特性とランニング習慣	…10
表 2-3	U20 のスポーツ活動と身体特性・ランニング習慣	…12
表 3-1	対象者の身体特性とランニング習慣	…21
表 3-2	ucOC と骨代謝マーカー	…21
表 3-3	運動機能と栄養摂取	…22
表 3-4	ucOC と骨代謝マーカー・運動機能 ・ランニング習慣・栄養摂取などとの関連	…23
表 4-1	初回評価時の身体特性・骨密度・骨代謝マーカー	…34
表 4-2	生化学データ・運動機能・栄養摂取の変化	…37
表 4-3	骨密度と骨代謝マーカーの経時的変化と群間比較 (P 値)	…38
表 4-4	コンプライアンスの背景	…41

第 1 章 緒言

1. 1. 研究の背景

1. 1. 1. 骨粗鬆症を取り巻く環境

骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され¹⁾、高齢者人口の増加に伴いその患者数は本邦で 1280 万人とも推定されている²⁾。骨粗鬆症に伴う骨折は、骨量の減少や骨質の劣化により骨強度が低下し、軽微な外力によって発生する骨折であることから脆弱性骨折とも呼ばれ、椎体、大腿骨近位部、橈骨遠位端、上腕骨近位部などの部位で生じやすい。また骨粗鬆症に伴う骨折は、高齢者の要介護状態や寝たきりの誘因となり^{3,4)}、quality of life (QOL)を低下させるのみならず、死亡率を高める要因でもあることから⁵⁻⁷⁾、骨粗鬆症を予防することは高齢者の健康寿命の延伸に大きく寄与するものと考えられる。

骨粗鬆症の定義にある「骨強度」は、骨密度（70%）と骨質（30%）の 2 つの要因で説明される¹⁾。女性の骨密度は、学童期から思春期にかけて高まり 30 歳までに最大骨量（peak bone mass : PBM）を獲得するが、その約 90%は 18 歳までに獲得するといわれている⁸⁾。PBM 獲得後、骨密度は閉経までは維持されるが、加齢や閉経に伴う女性ホルモンの影響を受け高齢期では減少する⁹⁾。骨質は、骨の材質特性と構造特性を反映し、骨代謝や骨基質のパラメーターを用いて評価する¹⁾。本研究では骨密度・骨質の両面から、骨粗鬆症の一次予防を考える。

1. 1. 2. 骨粗鬆症予防に関する先行研究

骨粗鬆症や骨粗鬆症に伴う骨折を予防するために目指すことは、世代によって異なる。若年者では、成人期までに獲得する PBM をできるだけ高めることが重要であり、成人期以降閉経までの期間は骨密度を維持、増加させることが重要である。また女性では、閉経に伴う急激な骨密度低下や、骨折の受傷機転となる転倒を防止することが求められる。骨粗鬆症や骨粗鬆症性骨折の予防に関する先行研究のほとんどは閉経後女性を対象としたものであり、閉経に伴う急激な骨密度低下を防ぐ二次予防や、骨粗鬆症発症後の転倒予防など三次予防に関するものであり、PBM を高めるなどの一次予防に関する報告は少ない。

骨粗鬆症予防の手段として、閉経後はもとより閉経前からの運動・栄養摂取の重要性が報告されている¹⁰⁾。

運動の重要性について、これまでに無作為化比較試験によって、ジャンプトレーニングやレジスタンストレーニングなどの運動が、①幼児期や思春期の骨塩量の増加^{11, 12)}、②閉経前女性の骨密度の増加¹³⁾、③閉経後女性の骨密度の維持や増加などに有用であることが実験室研究によって明らかにされている¹⁴⁾。

骨の健康を考えた食事では、カルシウム、ビタミン D、ビタミン K を積極的に摂取することが推奨されている¹⁵⁾。中でも骨におけるビタミン K は、骨質に関与する要素として注目されている。ビタミン K は、骨芽細胞が産生する骨基質たんぱく質であるオステオカルシン (Osteocalcin : OC) に作用して、グルタミン酸残基を γ -カルボキシルグルタミン酸残基に変換する (Gla 化) 補因子である¹⁶⁾。Gla 化された OC は骨を構成するハイドロキシアパタイトと強固に結合するが、骨のビタミン K が不足すると、OC は低カルボキシル化オステオカルシン (undercarboxylated osteocalcin : ucOC) となり、ハイドロキシアパタイトと結合できずに血中に放出される。したがって、血中の ucOC は骨におけるビタミン K の充足度を反映する指標

であり、ビタミン K 摂取不足が骨折のリスクを高めることや¹⁷⁻¹⁹⁾、ucOC の上昇が、骨密度とは独立して女性の大腿骨近位部骨折や椎体骨折のリスクを予測できる因子であることが報告されている^{20,21)}。また、閉経後女性におけるビタミン K の骨折予防効果を検討した無作為化比較試験が多数行われ、ビタミン K 摂取により ucOC 値が減少すること、高用量であれば大腿骨頸部の骨強度が改善すること、臨床骨折の発生率が減少することなどが示されている²²⁾。したがって、ビタミン K の摂取状況は骨強度や骨折の発生率に有意な影響をおよぼすものと考えられる。

1. 1. 3. 本研究の位置づけと構成

健康に対するスポーツ活動や運動（または身体活動）の効果は広く知られ²³⁾、推奨されている^{24,25)}。前述の通り、骨の健康、骨粗鬆症に対しても同様に、食事に加えて、閉経後はもとより閉経前からの運動の重要性が報告されている¹⁰⁾。我々はこれまでに「スポーツ・運動と骨強度」をテーマに調査・研究に取り組み、報告してきた（図 1-1）。競技スポーツレベルの大学生、レクリエーションスポーツとしてランニングを愛好しているランナー、関節リウマチを患う地域住民、骨粗鬆症に関心のある地域住民などがそれぞれ対象で、骨強度と関連する因子をスポーツ・運動の視点から調査した。本研究はこれらの研究のなかから、「骨粗鬆症の 1 次予防」に焦点をしぼり閉経前女性を対象とした 3 つの研究により構成する。

本研究を構成する 3 つの研究は、閉経前女性の過去のスポーツ歴に着目した横断研究（第 2 章）、現在の栄養摂取状況に着目した横断研究（第 3 章）、1 年間のスポーツ活動・運動介入による縦断研究（第 4 章）である。なお、本学位申請論文は、以下の 3 編の投稿論文（査読あり）を基盤に作成した。

- 隅田祥子, 岩本潤, 大谷俊郎.: ランニング習慣を持つ閉経前女性の骨密度と未成年期のスポーツ活動歴との関連. 日本臨床スポーツ医学会誌, 20 (1), 122-129, 2012. ²⁶⁾
- 隅田祥子, 岩本潤, 上西一弘, 大谷俊郎.: 閉経前女性市民ランナーの ucOC と運動機能・栄養摂取の調査. Progress in Medicine, 32 (6), 1381-1387, 2012. ²⁷⁾
- Sumida S, Iwamoto J, Uenishi K, Otani T.: One-year changes in bone mineral density and bone turnover markers in premenopausal amateur runners: a prospective study. The keio journal of medicine, 63 (3), 43-51, 2014. ²⁸⁾

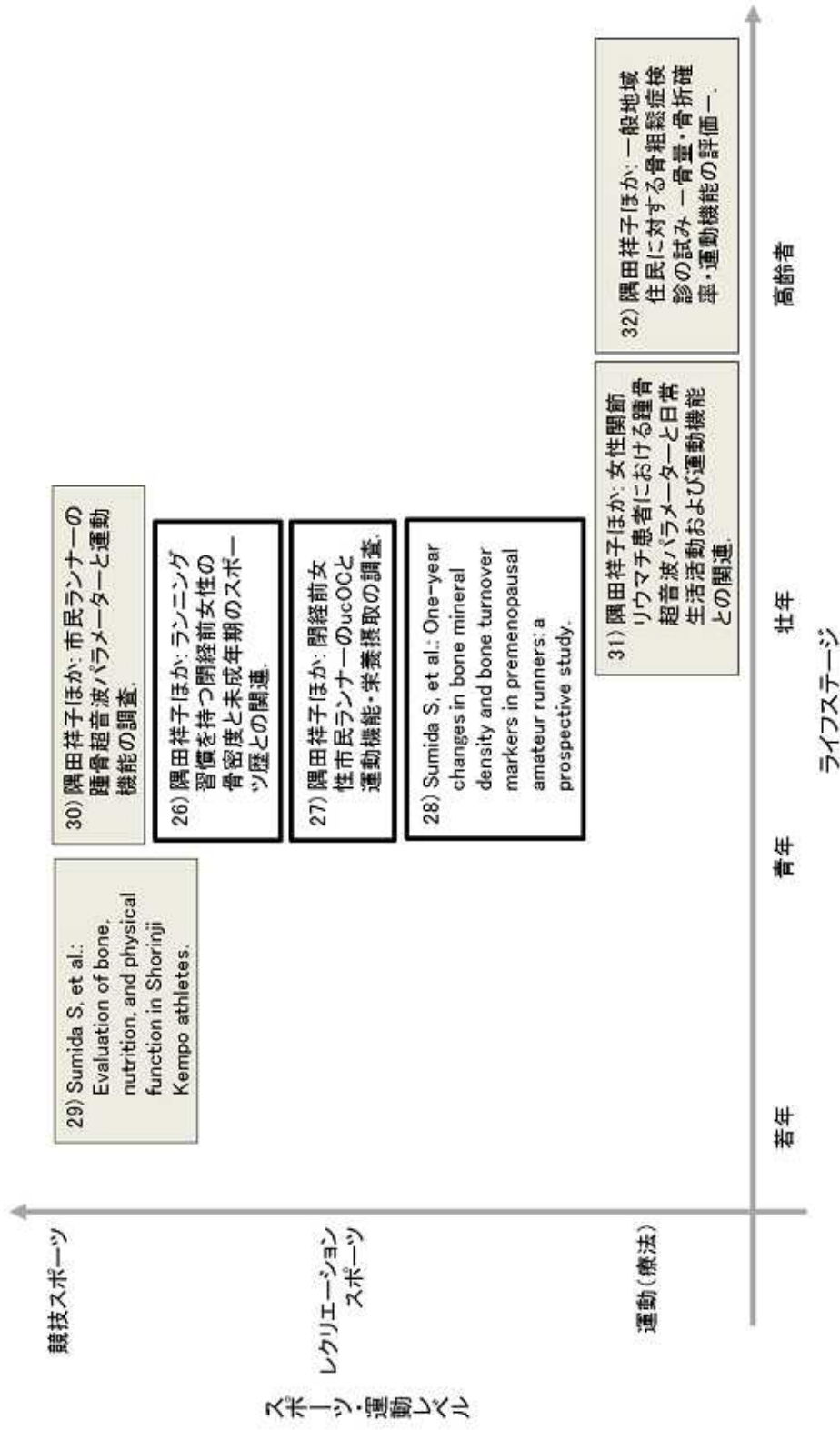


図 1-1 本研究の位置づけ

論文番号は、巻末の引用文献番号に対応する。

1. 2. 本研究の目的と意義

本研究の目標は、骨粗鬆症の1次予防のために、閉経前女性の骨強度を増加させることである。この目標を達成するために、本研究では、閉経前女性の過去・現在・未来（1年間）のライフスタイル（特にスポーツ活動）が骨強度に与える影響を検討する。

本研究のターゲットである閉経前女性は、PBMに達してから閉経までの、女性ホルモンの影響下にある。加齢に伴う軟骨の変性や磨耗がまだ少なく、閉経後女性よりも高負荷の運動が可能であるため、スポーツ・運動を手段とする1次予防策を考えるうえで、その種目や強度の選択肢が多いという特徴を有する。しかし、子育てや就業などで多忙であるなどの理由によりサンプル収集が難しく先行研究や既存のデータが乏しく、希少価値も高いと考えられる。

なお、本研究における「閉経前女性」とは、『骨粗鬆症学会の予防と治療ガイドライン』¹⁵⁾に掲載されている論文の「premenopausal women」の表記を参考に、年齢での制約は設けず「初経発来後の閉経していない女性」と定義した。「周閉経期女性（perimenopausal women）」と誤解を招きやすい為、特記する。

1. 3. 本研究の対象および倫理的配慮

本研究の対象は、神奈川県または東京都で活動・開催しているランニングクラブやランニングイベントに参加し、定期的にランニングを実施している閉経前の成人女性である。除外基準は、①妊娠中または授乳中の者、②骨代謝や骨量に関与する疾患（関節リウマチ・甲状腺機能障害・副甲状腺機能障害・悪性腫瘍など）の既往歴を有する者、③1年以内に骨折の既往を有する者、④胃切除の既往を有する者、⑤骨代謝や骨量に関与する薬の服薬歴を有する者、の5項目とした。

対象者には事前に書面および口頭によるインフォームドコンセントを実施し、全

員から書面による同意を得た。なお、本研究は慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科倫理審査委員会の承認を得て実施した。

第2章 閉経前女性市民ランナーの骨密度と未成年期のスポーツ歴との関連

2. 1. 目的

閉経前女性の骨密度は、過去のライフスタイルの影響も受けていると考えられる。そこでライフスタイル、中でもスポーツ活動に着目し、閉経前女性市民ランナーの運動機能および現在・過去のスポーツ活動歴と骨密度の関連を明らかにする目的で横断研究を実施した。

2. 2. 方法

スポーツ歴の調査

過去に1年間以上定期的に実施していたスポーツ歴について、その実施時期とスポーツ種目を調査した。スポーツの実施時期を①初経前、②初経以降20歳未満、③初経前と初経以降20歳未満を含めた未成年期（under twenty：U20，①+②）に分けて、スポーツ種目と骨密度との関連について検討した。またスポーツ種目は、The mechanical component of physical activity (MECHPA) に基づき4段階にスコア化した（表2-1）³³⁾。同時期に複数のスポーツ種目を実施していた場合は、最も高スコアの種目を評価の対象とした。なお、スポーツ未実施の場合はスコア0と評価した。

また、現在実施しているランニングの現時点の週間走行距離も調査した。

表 2-1 The mechanical component of physical activity

スコア	床反力	種目の特徴	例
3	体重の4倍以上	ジャンプ動作を含むスポーツ	バスケットボール 体操競技
2	体重の2～4倍以上	スプリントや方向転換動作を含むスポーツ	バドミントン 野球 テニス
1	体重の1～2倍以上	荷重下でのスポーツ	ダンス ジョギング
0	体重の1倍未満	その他のスポーツ	自転車 水泳

文献 33 より一部改変

骨密度の測定

二重エネルギーX線吸収測定法（dual-energy X-ray absorptiometry : DXA）（QDR-4500A、HOLOGIC 社製）を用いて、腰椎（第 2-4 腰椎）および大腿骨近位部（頸部・転子部・転子間部の合計）の骨密度を測定した（図 2-1）。得られた骨密度の測定値から Z-score を算出し、解析に用いた。なお、Z-score は性別・年齢別の平均値に対する標準偏差比であり、測定した骨密度を性別および年齢で標準化することができ、若年成人の骨量評価に用いられる。



図 2-1 骨密度の測定風景

（左）腰椎・（右）大腿骨近位部

データ解析

初経前、初経以降 20 歳未満、U20 のそれぞれの時期において、実施していたスポーツ種目と現在の骨密度の関連について、Mann Whitney U-test を用いて検討した。また現在行っているランニングの週間走行距離と骨密度の関係を、Pearson の積率相関係数を用いて解析した。なお統計学的解析には PASW 18.0 を用い、有意水準は 5%とした。

2. 3. 結果

対象者の身体特性とランニング習慣

表 2-2 に対象者である閉経前女性 43 名の身体特性とランニング習慣を示す。年齢（平均±標準偏差、以下同様）は 38.1 ± 6.8 歳、体格指数は $20.7 \pm 1.9 \text{ kg/m}^2$ 、ランニング歴は 5.7 ± 4.6 年、ランニング量は $26.7 \pm 15.4 \text{ km/週}$ であった。骨密度の Z-score は、腰椎で -0.17 ± 0.92 、大腿骨近位部で -0.31 ± 1.24 であった。

表 2-2 対象者の身体特性とランニング習慣

年齢(歳)	38.1 ± 6.8	(26 - 50)
身長(cm)	158.0 ± 5.3	(145.6 - 168.3)
体重(kg)	51.7 ± 5.4	(42.7 - 70.7)
体格指数(kg/m ²)	20.7 ± 1.9	(17.0 - 25.7)
初経年齢(歳)	12.5 ± 1.8	(10 - 18)
ランニング歴(年)	5.7 ± 4.6	(0.5 - 19)
ランニング量(km/週)	26.7 ± 15.4	(2.0 - 64.0)
骨密度 ⁺ (第2-4腰椎)	-0.17 ± 0.92	(-2.37 - 2.30)
骨密度 ⁺ (大腿骨近位部)	-0.31 ± 1.24	(-3.29 - 3.4)

⁺ Z-score 平均±標準偏差(範囲)

初経前のスポーツ活動と骨密度

初経前に実施していたスポーツ活動を MECHPA に基づきスコア化すると、スコア 0 が 33 名、スコア 1 が 1 名、スコア 2 が 4 名、スコア 3 が 5 名であった。腰椎・大腿骨近位部ともに、スコア間に骨密度の有意差は認めなかった（図 2-2）。

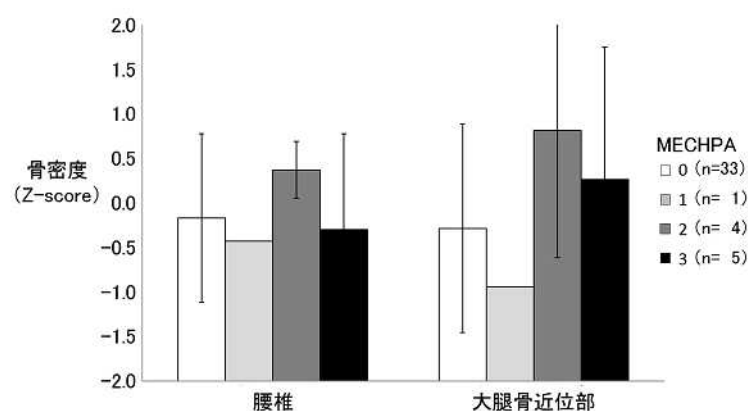


図 2-2 初経前のスポーツ活動と骨密度

初経以降 20 歳未満のスポーツ活動と骨密度

初経以降 20 歳未満に実施していたスポーツ活動を MECHPA に基づきスコア化するとスコア 0 が 12 名、スコア 1 が 8 名、スコア 2 が 10 名、スコア 3 が 13 名であった。腰椎・大腿骨近位部ともに、スコア間に骨密度の有意差は認めなかった（図 2-3）。

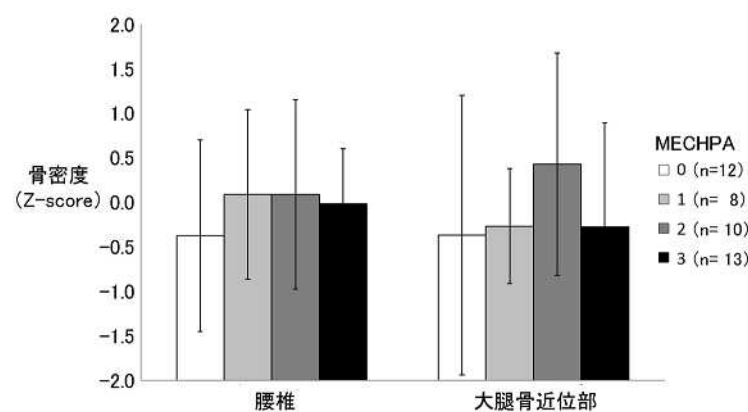


図 2-3 初経以降 20 歳未満のスポーツ活動と骨密度

U20 のスポーツ活動と骨密度

初経発来前後で区別せず、20 歳までに実施していた最も高スコアのスポーツ活動で改めて分類すると、スコア 0 が 11 名、スコア 1 が 7 名、スコア 2 が 10 名、スコア 3 が 15 名であった。腰椎・大腿骨近位部とも、スコア間に骨密度の有意差は認めなかった（図 2-4）。しかし、スコア 0 とスコア 1 以上で比較すると、身体特性や現在のランニング習慣には有意差を認めないにもかかわらず、スコア 1 以上のスポーツ活動を実施していた者の方が腰椎の骨密度が有意に高値であった（表 2-3）。

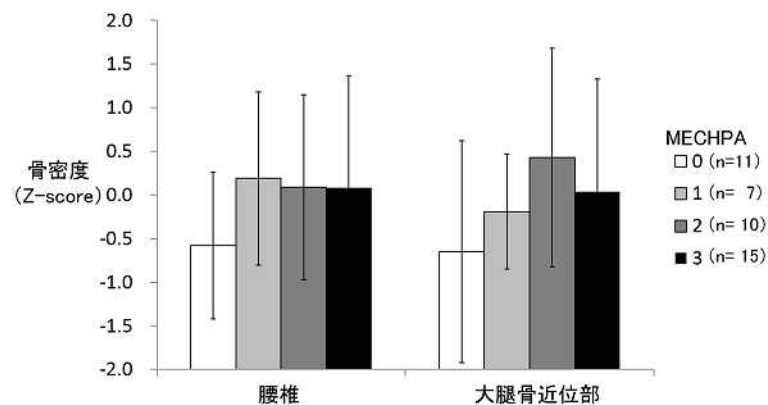


図 2-4 U20 のスポーツ活動と骨密度

表 2-3 U20 のスポーツ活動と身体特性・ランニング習慣

MECHPA	Score 0 (n=11)	≥ Score 1 (n=32)	p
年齢(歳)	39.8 ± 5.5	37.4 ± 7.2	0.401
身長(cm)	158.1 ± 6.0	158.0 ± 5.2	0.880
体重(kg)	51.9 ± 5.4	51.7 ± 5.5	0.924
体格指数(kg/m ²)	20.9 ± 2.5	20.7 ± 1.7	0.816
初経年齢(歳)	12.2 ± 1.4	12.7 ± 1.9	0.612
ランニング歴(年)	5.4 ± 5.5	5.8 ± 4.4	0.651
ランニング量(km/週)	27.0 ± 13.1	26.6 ± 16.3	0.794
骨密度 ⁺ (第2-4腰椎)	-0.58 ± 0.84	0.11 ± 0.89	0.023
骨密度 ⁺ (大腿骨近位部)	-0.65 ± 1.27	0.05 ± 1.20	0.124

⁺ Z-score 平均±標準偏差

現在のスポーツ習慣（ランニングの週間走行距離）と骨密度

現在のスポーツ習慣（ランニングの週間走行距離）と、腰椎・大腿骨近位部の骨密度との間には有意な相関関係は認めなかった（図 2-5）。

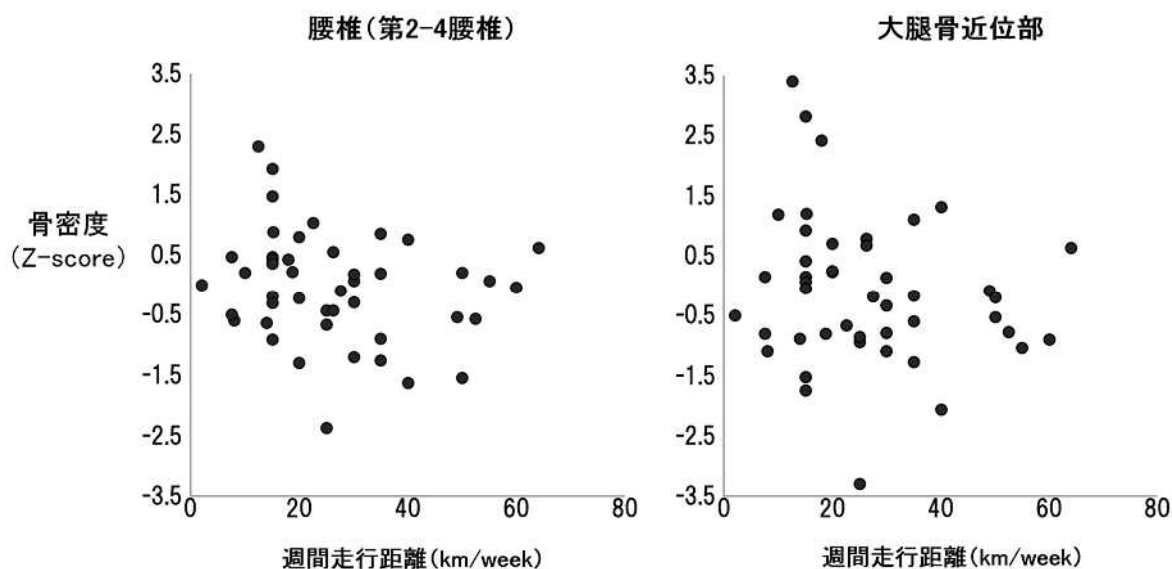


図 2-5 現在のスポーツ習慣(週間走行距離)と骨密度

2. 4. 考察

初経前・初経以降 20 歳未満におけるスポーツ活動の実施状況が閉経前の成人女性の骨密度におよぼす影響を明らかにするために、定期的にランニングを実施している閉経前女性を対象として、過去および現在のスポーツ歴と骨密度を調査した。その結果、対象者のなかでも初経発来前後に関わらず 20 歳未満の時期に体重の 1 倍以上の床反力が加わる抗重力でのスポーツ活動を実施していた者では、スポーツ活動を実施していないかあるいは体重の 1 倍未満の床反力しか加わらないスポーツ活動のみを実施していた者よりも、腰椎の骨密度は高値であった（表 2-3）。

一般に、長距離ランナーや水泳選手では骨密度は低いことは知られている³⁴⁾。

特に女子長距離ランナーでは low energy availability、無月経、骨粗鬆症は重大なスポーツ障害で、女子アスリートの 3 主徴とされている³⁵⁾。このことから、本研究の対象である閉経前女性市民ランナーも骨密度が低いことが予想された。しかし、骨密度は必ずしも同年齢の平均よりも高いとは言えなかったが（平均骨密度（Z-score）腰椎： -0.17 ± 0.92 、大腿骨近位部： -0.31 ± 1.24 ）骨粗鬆症と診断される対象者はいなかった。また、無月経を呈する者もおらず、平均体格指数は 20.73 kg/m^2 （体格指数が 18.5 未満の低体重 4 名、18.5 以上 25 未満の普通が 37 名、25 以上の過体重 2 名）であり、女性アスリートの 3 主徴を呈している対象者はいなかった。本研究の対象者の平均ランニング量は 26.72 km/週 で、レクリエーションレベルのランニングを実施しており、競技レベルの長距離ランナーとは異なる骨の状態であることが示された。

また、健常女性では 20 歳前後で最大骨量を獲得後 20～44 歳はプラトーとなるものの³⁶⁾、20 歳以降でも運動実施が骨密度に影響を与えることが報告されている^{13,14)}。一方で、競技レベルの長距離ランナーではランニング量と骨密度との間に負の相関があるとの報告もある³⁷⁾。つまり、運動は過多でも過小でも骨に悪影響となり、適切な範囲があることが考えられる。本研究では、現在の運動習慣（週間走行距離）と骨密度との間に統計学的に有意な関連は認めなかった。本研究の対象者（市民ランナー）の平均ランニング量の 26.72 km/週 が過多ではなかったことを示すものと考えられる。またもう一つの可能性として、横断調査でとらえられる運動習慣の骨密度への影響は、20 歳以降よりも U20 の方が大きいことが考えられた。

初経前の骨量獲得には、成長ホルモンが重要な役割を果たしている。成長ホルモンの分泌が最も活発な Tanner stage 3 の時期は、骨量を最も多く獲得する時期と重なる³⁸⁾。成長ホルモンは骨芽細胞に作用して骨膜性骨化を促すとされており、皮質骨を中心に骨のサイズを大きくすることに寄与することが報告されている³⁹⁾。

また高負荷のスポーツ活動を実施することで、筋活動を介して成長ホルモンの分泌が促され⁴⁰⁾、さらにスポーツ活動に伴うメカニカルストレスも成長ホルモンと同様に骨のリモデリングに関与して骨膜性骨化を促すことから、成長ホルモンとスポーツ活動の骨密度に対する相乗効果が報告されている⁴¹⁾。したがって、骨のサイズを大きくして骨量を多く獲得するためには、初経前の適切な運動・スポーツ活動が重要といえる。しかし、図 2-2 に示す如く、本研究では大腿骨近位部骨密度は MECHPA スコア 2・3 の女性では、スコア 0 の女性に比べて高い傾向がみられたが、統計学的には有意ではなかった。また骨量についても検討したが、初経前のスポーツ活動との間に有意な関連は認められなかった。

初経発来後は性ホルモンが骨量獲得や骨密度維持に重要な役割を担ってくる。海綿骨が豊富な腰椎は初経直後に最大骨密度に到達するという報告もあり⁴²⁾、これは性ホルモンであるエストロゲンやテストステロンの分泌が増える時期と一致する。性ホルモンは、破骨細胞に作用して骨吸収を抑制するなど、骨代謝を介して骨に影響を及ぼす⁴³⁾。スポーツ活動も骨吸収を抑制し骨形成を促すことが報告されており⁴⁴⁾、これらの骨代謝は特に海綿骨で早く影響を受けやすい。また過度のスポーツ活動や減量などを伴うスポーツ種目では、女性ホルモンの分泌が低下し、骨代謝が抑制されて海綿骨量が増加しないという報告があり³⁷⁾、性ホルモンとスポーツ活動は相互に関連して骨代謝に影響を及ぼしている。したがって初経発来後は、適切な運動・スポーツ活動によって骨のサイズよりも骨密度が増加する時期と考えることができる。しかし本研究では、表 2-3 に示す如く、腰椎骨密度は MECHPA スコア 1・2・3 の女性では、スコア 0 の女性に比べて高い傾向がみられたが、統計学的には有意ではなかった。

このように、成長ホルモンや性ホルモンは骨量獲得や骨密度維持に重要な調整因子と考えられるにもかかわらず、本研究では初経前や初経以降 20 歳未満までのス

スポーツ活動と骨密度との間に有意な関連は認められなかった。その一因として、本研究は横断的な後ろ向き研究であり、対象者数も少なかったことが挙げられる。

U20 で抗重力のスポーツ活動をすることが腰椎の骨密度獲得に好影響がある可能性は示すことはできたが、どの時期にどのくらいの強度のメカニカルストレスが加わるスポーツ活動が至適であるかを解明するには至っていない。

われわれは先に行った骨粗鬆症患者の高齢者を対象とした研究⁴⁵⁾で、骨粗鬆症骨折と運動機能の関係を報告した。この研究で、骨粗鬆症を有する患者の中でも脊椎骨折を有する者の方が有しない者と比較して、歩行速度や生活機能が低く、転倒率が高く、特に受傷機転が明確な骨折例を除外しても生活機能が低いことが明らかとなった。また疾病由来で骨粗鬆症を併発しやすい関節リウマチ患者を対象とした研究³¹⁾では、機能的バランス (Timed Up and Go test) や活動能力の指標が保たれている人ほど、骨量の指標 (踵骨超音波パラメーター) が保たれているなど、運動機能と骨量の正の相関関係を報告した。これに対して本研究では、現在の運動機能ではなく、20 歳までのスポーツ歴の重要性を示す結果となり、高齢者や関節リウマチ患者とは異なる閉経前女性市民ランナーの骨の特徴が明らかとなった。

骨密度に影響を及ぼす因子として、スポーツ活動以外に、カルシウム摂取⁴⁶⁾、骨折歴⁴⁷⁾、遺伝的要因⁴⁸⁾など多くの因子が挙げられている。今後はスポーツ活動だけでなく、これらも加味した解析を行い、成人期までの骨密度獲得に有益な条件を模索していく必要がある。

2. 5. 結語

現在ランニング習慣を有する集団を対象として後ろ向きに調査すると、U20 の抗重力でのスポーツ活動によって腰椎骨密度に有意な差があったことは興味深いと考える。未成年期の骨密度獲得は、骨粗鬆症性骨折を予防するうえで極めて重要

な因子の1つであり、将来の骨粗鬆症予防のためにもこの時期の過ごし方は重要である。この時期は家庭環境や学校教育の影響を大きく受ける時期でもあり、今後は保護者や教育現場を含めた啓蒙活動や取り組みが極めて重要と考えられる。

第3章 閉経前女性市民ランナーの ucOC と運動機能・栄養摂取の調査

3. 1. 目的

閉経前女性の骨質を変化させるためには、現在のライフスタイルも重要である。そこでライフスタイル、中でも運動と栄養に着目し、閉経前女性市民ランナーの運動機能および栄養摂取状況と骨質の指標である低カルボキシル化オステオカルシン（undercarboxylated osteocalcin : ucOC : 骨におけるビタミン K の充足度を反映する指標）の関連を明らかにする目的で横断調査を実施した。

3. 2. 方法

ucOC および骨代謝マーカーの測定

採血および採尿を午前中（9:00～10:00）空腹時に行い、骨におけるビタミン K の充足度を反映する指標である血清 ucOC（ECLIA 法）、骨形成マーカーとして血清オステオカルシン（osteocalcin : OC、IRMA 法）と血清骨型アルカリフォスファターゼ（bone-derived alkaline phosphatase : BAP、EIA 法・CLEIA 法）、骨吸収マーカーとして尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen : NTX、EIA 法）を測定した。なお BAP の測定は EIA 法で測定したデータも式（1）を用い、CLEIA 法に換算して解析を行った⁴⁹⁾。

$$\text{解析値} = 0.778 \times (\text{EIA 法での BAP 値}) - 7.059 \quad \text{式 (1)}$$

運動習慣の調査と運動機能の測定

現在の運動（ランニング）習慣について、その継続期間（ランニング歴）、ランニング頻度、ランニング量を質問紙を用いて調査した。

運動機能として、筋力、筋パワー、有酸素性運動能力を評価した。

筋力（muscle strength）の指標として、等尺性膝伸展筋力を測定した。膝関節および股関節 90 度屈曲位の端座位を測定肢位とし、下腿遠位部前面に徒手筋力計 μ Tas F-100（アニマ株式会社）の圧力センサーを固定した。対象者には最大努力で膝を伸展するように指示し、得られた値を等尺性膝関節伸展筋力とした。測定は 2 回行い、最大値を解析対象として採用した。

筋パワー（muscle power）の指標として、脚伸展パワーを測定した。脚伸展パワー測定器アネロプレス 3500（コンビ株式会社）の椅子に深く腰掛け、両足を前方のフットプレート上にのせベルトで固定し、両手は座面横のバーを把持した。対象者に最大努力で強く速く膝が完全伸展するまでフットプレートを両足で押すように指示し、その際の力とスピードの積から算出されるパワー値を記録した。測定は 5 回行い、最大値を解析対象とした。

有酸素性運動能力の指標として、最大酸素摂取量を測定した。ストレッチやジョギングなどのウォーミングアップ後、100m/min から開始し毎分 10m/min ずつの速度を増していく漸増負荷法によるトレッドミル走行を行い、呼吸代謝測定装置 VO2000（Medical Graphics Corporation）を用いて運動中の酸素摂取量を測定した。開始から all out までの酸素摂取量のうち最高値を最大酸素摂取量として記録した。

食事摂取頻度調査

自記式の半定量的食物摂取頻度調査（Food frequency questionnaire for the prevention and management of osteoporosis : FFQPOP）⁵⁰⁾を用いて、1 日当たりのエネルギー、タンパク質、脂質、糖質、カルシウム、ビタミン D、ビタミン K の摂取量を算出した。

データ解析

まず FFQPOP の結果から、日本人の食事摂取基準 2010 年版⁵¹⁾のカルシウム摂取の推奨量、ビタミン D 摂取の目安量、ビタミン K 摂取の目安量を満たしているか否かでそれぞれ 2 群に分類し、ucOC 量を対応のない t 検定を用いて比較した。

次に、ucOC 量と年齢、体格指数、骨代謝マーカー（OC・BAP・NTX）、運動習慣および運動機能（等尺性膝伸展筋力・脚伸展パワー・最大酸素摂取量）との関連を Pearson の相関係数を用いて検討した。なお、解析には統計解析ソフト PASW Statistics 18 を用いた。データは平均±標準偏差で表示し、有意水準は 5%とした。

3. 3. 結果

対象者の基本情報

対象者の身体特性とランニング習慣を表 3-1 に示す。閉経前女性 42 名の年齢は 37.9 ± 6.8 歳（範囲：26～50 歳）、体格指数は $20.7 \pm 2.0 \text{ kg/m}^2$ であった。全対象者が神奈川県または東京都を活動拠点としているランニングクラブやランニングイベントに参加し、定期的にランニングを愛好している市民ランナーであり、ランニング歴は 5.6 ± 4.7 年、ランニング頻度は週 2.6 ± 1.3 回、ランニング量は週 $26.7 \pm 15.6 \text{ km}$ であった。また、調査時に月経異常を呈している者は 8 名（頻発月経 2 名、稀発月経 4 名、不整周期月経 1 名、続発性無月経 1 名）であった。

表 3-1 対象者の身体特性とランニング習慣

年齢(歳)	37.93 ± 6.82	(26 - 50)
体格指数(kg/m ²)	20.69 ± 1.95	(17.0 - 25.7)
ランニング歴(年)	5.64 ± 4.69	(0.3 - 19.0)
ランニング頻度(回/週)	2.60 ± 1.26	(1 - 6)
ランニング量(km/week)	26.73 ± 15.58	(2 - 64)

平均±標準偏差 (範囲)

ucOC および骨代謝マーカー

表 3-2 に ucOC および骨代謝マーカーの測定結果を示す。ucOC は 3.1 ± 1.5 ng/mL (基準値 : 5.5 未満⁵²⁾)、OC は 5.3 ± 1.5 ng/mL (3.1~12.7)、BAP は 8.5 ± 3.5 µg/L (2.9~14.5)、尿中 NTX は 31.1 ± 13.3 nM/mM Cr (9.3~54.3) であり、いずれも平均値は正常範囲内であった。ucOC が基準値以上は 2 名、OC が基準値未満は 3 名、BAP が閉経前女性の基準値未満は 3 名・基準値以上は 3 名、NTX が 30~44 歳女性の基準値以上は 2 名であった。なお ucOC が基準値以上であった 2 名はいずれも月経異常を呈していなかった。

表 3-2 ucOC と骨代謝マーカー

ucOC (ng/mL)	3.12 ± 1.49	(0.96 - 8.87)
OC (ng/mL)	5.26 ± 1.48	(1.50 - 9.00)
BAP (µg/L)	8.48 ± 3.51	(0.57 - 16.35)
NTX (nM/mM Cr)	31.07 ± 13.27	(12.20 - 75.70)

平均±標準偏差(範囲)

OC : osteocalcin(オステオカルシン),

ucOC : undercarboxylated osteocalcin(低カルボキシル化オステオカルシン)

BAP : bone-derived alkaline phosphatase(骨型アルカリフォスファターゼ),

NTX : cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen(I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)

運動機能と栄養摂取

表 3-3 に運動機能評価と栄養調査の結果を示す。運動機能は、等尺性膝伸展筋力は 30.6 ± 6.1 kg、脚パワーは 722.5 ± 201.2 W、最大酸素摂取量は 48.1 ± 6.5 mL/kg/min であった。

栄養調査については、カルシウム摂取量は 495 ± 192 mg/日、ビタミン D 摂取量は 10.1 ± 2.1 μ g/日、ビタミン K 摂取量は 236 ± 116 μ g/日であった。日本人の食事摂取基準 2010 年版⁵¹⁾と照らし合わせると、カルシウム摂取の推奨量(18～69 歳の女性：650mg/日)に満たない者は 32 名 (76.2%)、ビタミン D 摂取の目安量(18 歳以上の女性：5.5 μ g/日)は全対象者が満たし、ビタミン K 摂取の目安量(15～29 歳の女性：60 μ g/日、30 歳以上の女性：65 μ g/日)に満たない者は 3 名 (7.0%) であった。

表 3-3 運動機能と栄養摂取

運動機能			
膝関節伸展筋力(kg)	30.64 ± 6.09	(20.0 - 52.1)	
脚伸展筋パワー(W)	722.45 ± 201.21	(411.0 - 1504.0)	
最大酸素摂取量(mL/kg/min)	48.10 ± 6.51	(37.7 - 61.4)	
1日あたりの栄養素摂取量			
エネルギー量(kcal)	1763 ± 397	(1156 - 3052)	
タンパク質(g)	76 ± 22	(44 - 149)	
脂質(g)	67 ± 16	(38 - 106)	
糖質(g)	216 ± 57	(126 - 383)	
カルシウム(mg)	495 ± 192	(182 - 948)	
ビタミンD(μ g)	10.1 ± 2.1	(7 - 16)	
ビタミンK(μ g)	236 ± 116	(42 - 582)	
平均±標準偏差 (範囲)			

ucOC と年齢・体格指数・骨代謝マーカー

ucOC と年齢との間に負の相関を、ucOC と OC・BAP との間に正の相関を認めた (表 3-4)。すなわち、年齢が高いほど ucOC は低値であり、ucOC 値が高いほど骨形成マーカーは高値であった。

表 3-4 ucOC と骨代謝マーカー・運動機能・ランニング習慣・栄養摂取などとの関関連

		ucOC	
		r	P
身体特徴	年齢	-0.415	0.006
	体格指数	0.013	0.934
骨代謝マーカー	OC	0.742	<0.001
	BAP	0.313	0.044
	NTX	0.270	0.084
運動機能	等尺性膝伸展筋力	0.140	0.383
	脚パワー	0.078	0.625
	最大酸素摂取量	0.048	0.763
ランニング習慣	歴	-0.300	0.053
	頻度	-0.123	0.438
	量	-0.189	0.232
1日あたりの 栄養素摂取	エネルギー量	-0.164	0.299
	タンパク質	-0.113	0.475
	脂質	-0.256	0.102
	糖質	-0.094	0.553
	カルシウム	-0.297	0.056
	ビタミンD	-0.425	0.005
	ビタミンK	-0.328	0.034

OC : osteocalcin (オステオカルシン),

BAP : bone-derived alkaline phosphatase (骨型アルカリフォスファターゼ),

NTX : cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)

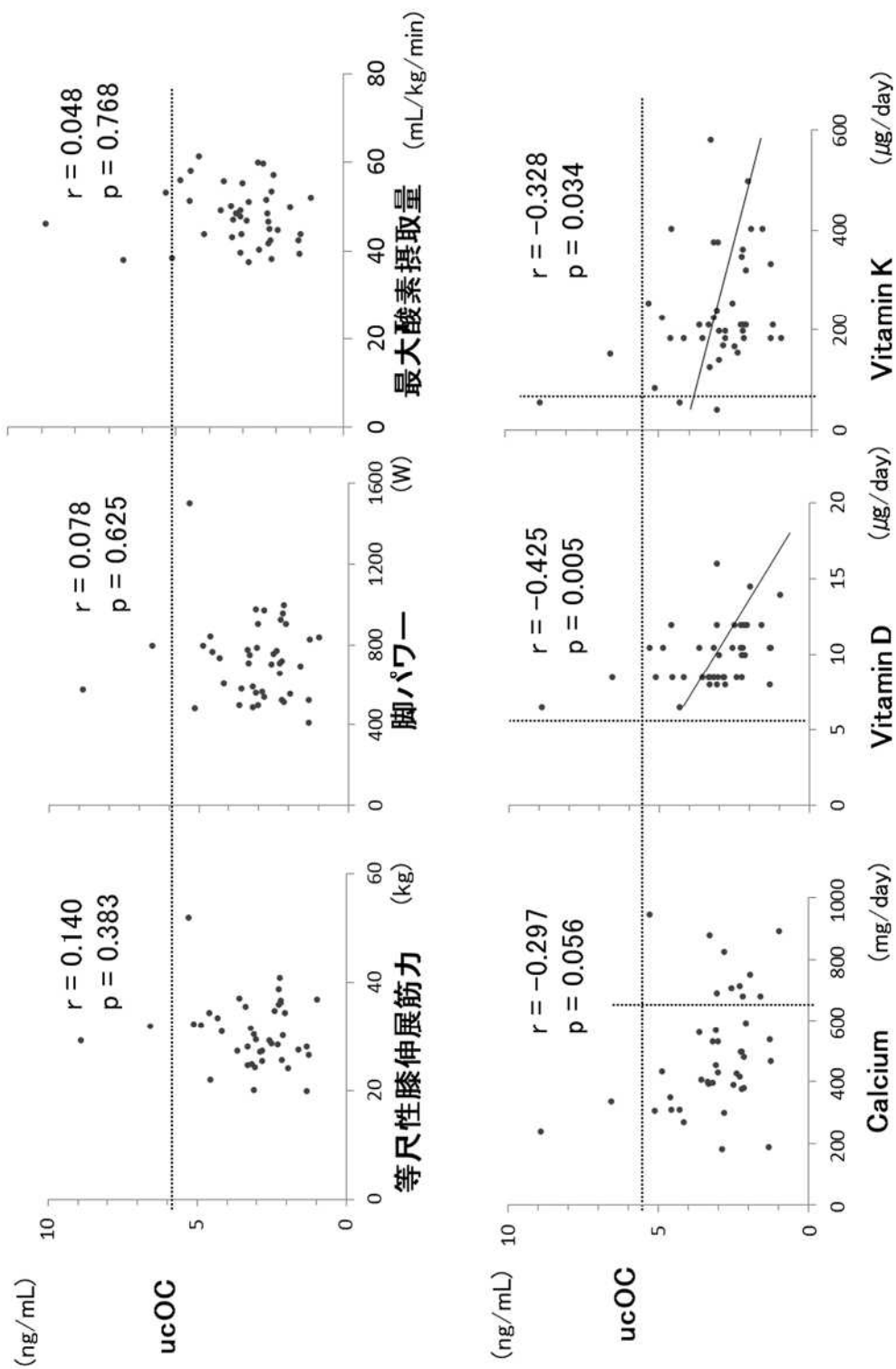


図 3-1 ucOC と運動機能・栄養摂取

ucOC と運動習慣・運動機能

ucOC と運動習慣および運動機能との間には有意な相関は認められなかった（表 3-4、図 3-1）。

ucOC と栄養摂取量

ucOC とビタミン D およびビタミン K 摂取量との間に負の相関を認めた（表 3-4、図 3-1）。すなわち、ビタミン D およびビタミン K の摂取量が多いほど ucOC は低値であった。

カルシウム摂取量が推奨量を満たしている群（n=10）と満たしていない群（n=32）の ucOC の平均値を比較すると有意差は認めなかった（それぞれ 2.6 ± 1.2 ng/mL、 3.3 ± 1.6 ng/mL、 $p=0.207$ ）。

ビタミン D 摂取量は全対象が目安量を満たしていたため摂取水準で比較検定が行うことができなかった。

ビタミン K 摂取量が目安量を満たしている群（n=39）と満たしていない群（n=3）の間で ucOC の平均値を比較すると有意差はないものの（それぞれ 2.9 ± 1.2 ng/mL、 5.4 ± 3.1 ng/mL、 $p=0.296$ ）、ビタミン K 摂取不足の者の方が ucOC は高い傾向にあり、その平均値はカットオフ値の 5.5 ng/mL とほぼ同値であった。

3. 4. 考察

本研究では閉経前市民ランナー42名（平均年齢 37.9 歳、平均体格指数 20.7 kg/m^2 ）を調査対象として、骨におけるビタミン K の充足度を反映する ucOC に焦点を当てて、骨代謝マーカー、運動習慣、運動機能、栄養摂取などとの関連について調査した。その結果、栄養調査によるビタミン K 摂取量が多いほど ucOC は低値であった。

先行研究によると、ビタミン K 摂取量と ucOC 値の関連や^{53, 54)}、カルシウムとビタミン K 摂取量の有意な増加と ucOC 値の有意な減少の関連などが報告されており⁵⁵⁾、本研究においてもこれらと同様に骨におけるビタミン K の充足に栄養摂取が重要であることが確認された。しかし、ビタミン K 摂取が目安量に満たない者のすべてで骨折リスクが高い ucOC 高値 (5.5 ng/mL 以上)⁵²⁾を示すとは限らなかった。このことは、ビタミン K 摂取の目安量を再検討する必要性を示唆するものと考えられる。食事から摂取するビタミン K には、緑色野菜などの食品から摂取できるビタミン K₁ (フィロキノン) と納豆やチーズなどの食品から摂取できるビタミン K₂ (メナキノン) がある。日本人の食事摂取基準 2010 年版⁵¹⁾によると、女性におけるビタミン K 摂取の目安量は 15~29 歳では 60 µg/日、30 歳以上では 65 µg/日とされているが、これは血液の正常な凝固能を維持するために設定された値である。骨の健康維持・増進を考慮し、ucOC 値を十分に低下させるために必要なフィロキノン摂取量は、血液凝固に必要な摂取量よりも多いことが報告されており⁵⁶⁾、現行の目安量は本研究の対象の年代の骨の健康にとって十分とは言えない。津川らは、60 歳以上の閉経後女性を対象としたデータから、骨折予防に必要なビタミン K 摂取量は 266 µg/日と報告している⁵⁷⁾。したがって、閉経前女性においても、骨の健康維持・増進のためのビタミン K 摂取の目安量を再設定する必要があると考えられた。

ビタミン D の摂取量が多いほど ucOC は低値であった。先行研究でも、ビタミン D の栄養状況を示す 25-水酸化ビタミン D (25-hydroxy vitamin D : 25(OH)D) 値と ucOC 値との間には負の相関関係があり、ビタミン D 投与により ucOC 値が低下したとの報告や⁵⁸⁾、ビタミン D とビタミン K の併用投与が骨密度・骨塩量の維持・増加に有用であることなどが報告されている⁵⁹⁻⁶¹⁾。したがって、骨におけるビタミン K の充足を考えるうえでは、ビタミン D の摂取状況も考慮する必要がある。し

かし、本研究ではビタミン D 摂取量は全対象が日本人の食事摂取基準の目安量を満たしているにもかかわらず ucOC が高値を示す者が 2 名存在した。このことは、ビタミン D 不足と独立してビタミン K 不足を呈する閉経前女性が存在することを示している。

ucOC が高値であるほど骨形成マーカーである OC や BAP も高値であった。このことから ucOC が高値であるほど骨代謝回転が亢進していることが示唆される。健康女性 221 名を対象とした Yamauchi らの研究では⁶²⁾、ucOC と尿中 NTX との間に正の相関があることが報告されているが、本研究では対象者の数が少なかったためかこの相関は認められなかった。ビタミン K を投与することで ucOC 値が低下し骨密度が増加するとの報告もあり⁶³⁾、ビタミン K 不足 (ucOC 高値) と骨代謝回転の亢進および骨密度の減少は関連があることが想定される。

閉経前女性 (26 ~ 50 歳) では年齢が高いほど ucOC は低値であった。小児や⁶⁴⁾、高齢者では⁶⁵⁾、ucOC 値は高値であることが既に報告されている。前者は成長に伴う高い骨代謝回転によるもので、後者は閉経に伴う骨代謝回転や食事摂取量の減少などによるビタミン K 不足によるものと推測される。本研究で年齢と ucOC 値との間に負の相関が認められた理由は明らかではないが、対象とした閉経前女性では成長や閉経に伴う骨代謝回転の亢進による影響を受けていないことから、小児や高齢者と異なる傾向が示されたと考えられる。

運動習慣や運動機能と ucOC との間には有意な関係は認められなかった。肥満男性、特に 2 型糖尿病患者では有酸素運動の急性効果として、血糖値の減少とともに ucOC 値の上昇が報告されている⁶⁶⁾。しかし本研究は横断調査であり、対象に糖尿病の罹患者はなく、平均体格指数 20.69 (体格指数が 18.5 未満の低体重 4 名、18.5 以上 25 未満の普通が 36 名、25 以上の過体重 2 名) であり肥満に該当する者はいないことから、インスリン抵抗性が正常の場合に運動と ucOC との関連は横断的調

査では認められないことが示唆された。

このように、栄養摂取と運動・スポーツは、どちらも骨強度の増加を介して骨粗鬆症の1次予防に効果的であるが、その作用機序は異なることが考えられた。

われわれは先に行った体育会少林寺拳法部の大学生を対象とした研究で、栄養摂取状況と運動機能（パフォーマンス）について調査し、筋パワーの指標であるジャンプ高と、エネルギー摂取量・タンパク質摂取量とがそれぞれ正の相関関係にあることを報告した²⁹⁾。したがって、アスリートにとっては、それぞれが相互に関連する骨質の維持・改善、栄養摂取、スポーツパフォーマンスの全てに目を向けた対策が重要であることが確認された。

今後は、閉経前女性の骨代謝に対する運動・スポーツの継続による効果と、骨の健康に有効な栄養摂取による効果などの評価も加えた縦断的研究によって、骨粗鬆症の一次予防の可能性を検証する必要がある。

3. 5. 結語

ucOC と運動習慣や運動機能との間には有意な関連は認められなかったが、ucOC が高値であるほど骨形成マーカーは高く、骨代謝回転が亢進していることなどが明らかとなった。また、ビタミン D およびビタミン K の摂取量が多いほど ucOC 値は低く、骨におけるビタミン K の充足に食生活の重要性が示唆された。

第4章 閉経前女性市民ランナーの骨密度・骨代謝の1年間の変化

4. 1. 目的

前述の調査で明らかとなった特徴をもつ閉経前女性ランナーを対象に、腰椎と大腿骨近位部の骨密度と骨代謝マーカーの1年間の変化を明らかにして、レクリエーションレベルの定期的なランニングと運動（ジャンプトレーニングと筋力トレーニング）の付加が骨へ及ぼす影響を検討することを目的とした1年間の前向き縦断研究を実施した。

4. 2. 方法

対象

対象を無作為に、ランニング+運動（ジャンプトレーニングと筋力トレーニング）群（以下、運動群）とランニングのみ群（以下、対照群）の2群に分けた。

研究期間のスポーツ活動と運動介入

研究期間は1年間とし、全対象は研究期間の1年間はこれまで通りランニング活動を継続した。運動群に割り振られた対象には、1日10回の最大努力のジャンプの実施と4種類各10回の体幹筋トレーニングの実施をそれぞれ週3回行うように依頼した。

骨密度の測定

腰椎（第2-4腰椎）と大腿骨近位部（大腿骨頸部・転子部・転子間部の合計）の骨密度は、二重エネルギーX線吸収測定法（dual-energy X-ray absorptiometry : DXA）

(QDR-4500A、HOLOGIC 社製)を用いて測定した。腰椎および大腿骨近位部の骨密度の測定精度は、成人で 1-1.5%のエラーといわれている⁶⁷⁾。骨密度の測定は、初回と介入開始から 1 年後に行った。

骨代謝マーカーなど生化学データの測定

採血および採尿を午前中 (9:00~10:00) 空腹時に行った。

骨形成マーカーとして、血清オステオカルシン (osteocalcin : OC、IRMA 法) と血清骨型アルカリフォスファターゼ (bone-derived alkaline phosphatase : BAP、EIA 法・CLEIA 法) を測定した。なお BAP の測定は EIA 法で測定したデータも式 (1) を用い、CLEIA 法に換算して解析を行った⁴⁹⁾。

$$\text{解析値} = 0.778 \times (\text{EIA 法での BAP 値}) - 7.059 \quad \text{式 (1)}$$

骨吸収マーカーとして、血清骨型酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase 5b : TRAP-5b、ELISA 法) と尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen : NTX、EIA 法) を測定した。

また、25-水酸化ビタミン D (25-hydroxy vitamin D : 25(OH)D、CPBA 法)、低カルボキシ化オステオカルシン (undercarboxylated osteocalcin : ucOC、ECLIA 法)、卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone : FSH、CLIA 法)、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone : TSH、CLIA 法) を測定した。閉経前健常女性の標準値は、BAP (CLEIA 法) は 2.9–14.5 $\mu\text{g/L}$ 、OC は <7.0 ng/mL 、TRAP5b は 120–420 mU/dL 、尿中 NTX は 9.3–54.3 nmol BCE/mmol Cr である⁶⁸⁾。また、ビタミン D 不足は 25(OH)D が 28 ng/mL 未満で、骨におけるビタミン K 不足は ucOC が 4.5 ng/mL 以上で判定される^{68,69)}。FSH の正常値は、卵胞期で 3.2–14.4 $\mu\text{IU/mL}$ 、排卵期で 3.4–17.1 $\mu\text{IU/mL}$ 、黄体期で 1.4–8.4 $\mu\text{IU/mL}$ 、TSH の正常値は 0.436 – 3.78

μIU/mL とされている。

生化学データの測定は、初回と介入開始から 1 年後に行った。

運動機能の測定

筋力 (muscle strength) の指標として、等尺性膝伸展・屈曲筋力を測定した。膝伸展筋力は、膝関節および股関節 90 度屈曲位の端座位を測定肢位とし、膝屈曲筋力は膝関節 90 度屈曲位・股関節中間位の腹臥位を測定肢位として、下腿遠位部に徒手筋力計 μTas F-100 (アニマ株式会社) の圧力センサーを固定した。対象者には最大努力で膝を伸展するように指示し、得られた値を筋力とした。測定は 2 回行い、最大値を解析対象として採用した。

筋パワー (muscle power) の指標として、脚伸展パワーを測定した。脚伸展パワー測定装置アネロプレス 3500 (コンビ株式会社) の椅子に深く腰掛け、両足を前方のフットプレート上にのせベルトで固定し、両手は座面横のバーを把持した。対象者に最大努力で強く速く膝が完全伸展するまでフットプレートを両足で押すように指示し、その際の力とスピードの積から算出されるパワー値を記録した。測定は 5 回行い、最大値を解析対象とした。

運動機能の測定は、初回と介入開始から 1 年後に行った。

栄養摂取頻度調査

自記式の半定量的食物摂取頻度調査 (Food frequency questionnaire for the prevention and management of osteoporosis : FFQPOP)⁵⁰⁾を用いて、1 日当たりのエネルギー、タンパク質、脂質、糖質、カルシウム、ビタミン D、ビタミン K の摂取量を算出した。栄養摂取状況の評価は、初回と介入開始から 1 年後に行った。

スポーツ・運動実施のモニタリング

日常のランニング量（距離）とジャンプトレーニングや筋力トレーニングの実施頻度について、自記式のシートを用いて 6 か月ごとにモニタリングした。

統計学的解析

プライマリーエンドポイントは骨密度、セカンダリーエンドポイントは生化学データと運動機能とした。

2 群の比較には対応のない t 検定を用いた。また、全対象の経時的変化の有無は一元配置分散分析を用いて評価した。さらに、二群間の経時的な変化の差異は、二元配置分散分析を用いて評価した。なお、解析には統計解析ソフト PASW Statistics 20 と Stat View J-5.0 を使い、有意水準は 5%とした。

4. 3. 結果

解析対象

本研究の対象となった閉経前女性市民ランナー43名のうち、運動群の2名(8.7%)と対照群の5名(25%)が研究から離脱した。その理由は、体調不良(2名)・外傷(1名)・転居(1名)・その他(3名)であり、どれもランニングやジャンプトレーニング、筋力トレーニングに起因するものではなかった。1年間追跡可能であった運動群21名(91.3%)と対照群15名(75.0%)を解析対象とした(図4-1)。

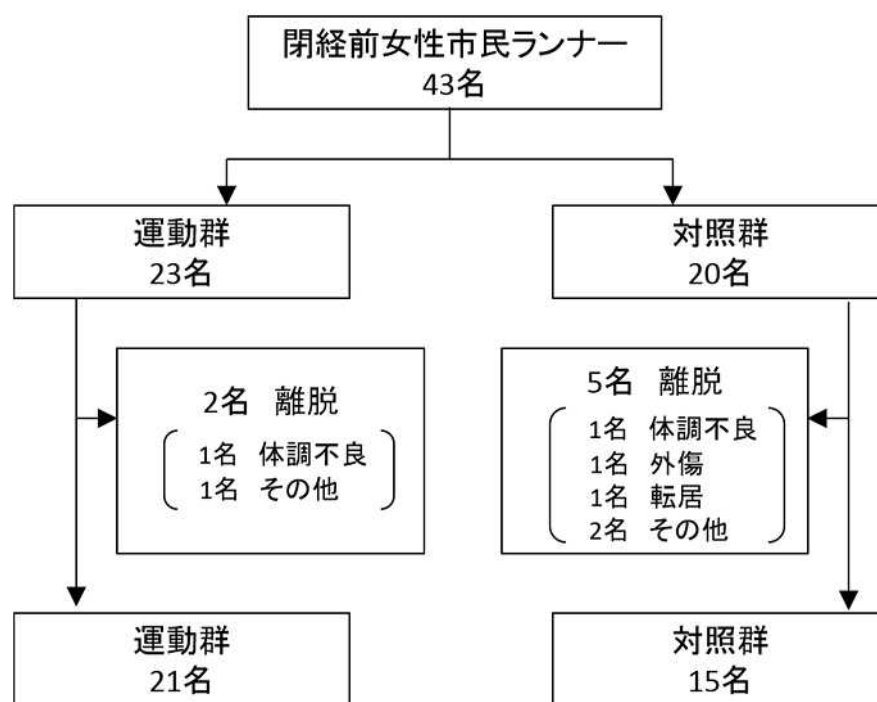


図 4-1 対象者の変遷

初回評価時の対象の基本情報

1 年間追跡可能であった対象者の初回評価時の身体特性と骨密度、骨代謝マーカーの値を表 4-1 に示す。平均年齢は 37.9 歳、平均体格指数は 20.8kg/m^2 、平均ランニング歴は 5.2 年であった。腰椎の平均骨密度は 0.992g/cm^2 (Z-score: -0.14)、大腿骨近位部の平均骨密度は 0.843g/cm^2 (Z-score: -0.20) であった。血清 BAP、OC、TRAP5b、尿中 NTX の値はいずれも正常値範囲内であった。初回評価時の体格、骨密度、骨代謝マーカーに有意な群間差は認めなかった。

表 4-2 に、骨代謝マーカー以外の生化学データと運動機能、栄養摂取状況を示す。初回評価時の ucOC の平均値は 2.85ng/mL であり全対象が正常値であったが⁶⁸⁾、25(OH)D の平均値は 21.3ng/mL でありビタミン D 不足のカットオフ値 28ng/mL を下回っていた⁶⁹⁾。生化学データ、運動機能、栄養摂取状況に有意な群間差は認めなかった。

表 4-1 初回評価時の身体特性・骨密度・骨代謝マーカー

	全対象者 (n=36)	運動群 (n=21)	対照群 (n=15)
年齢 (歳)	37.9 ± 6.6	38.2 ± 6.2	37.5 ± 7.4
身長 (m)	1.58 ± 0.05	1.57 ± 0.05	1.59 ± 0.05
体重 (kg)	51.8 ± 5.6	51.8 ± 6.1	51.9 ± 5.1
体格指数 (kg/m ²)	20.8 ± 1.9	21.0 ± 2.0	20.5 ± 1.9
ランニング歴 (年)	5.24 ± 4.27	5.52 ± 4.64	4.85 ± 3.83
骨密度 (第2-4腰椎) (g/cm ²)	0.992 ± 0.110	0.985 ± 0.106	1.002 ± 0.118
骨密度 (大腿骨近位部) (g/cm ²)	0.843 ± 0.105	0.859 ± 0.116	0.819 ± 0.087
BAP (μg/L)	8.69 ± 3.50	9.24 ± 3.94	7.91 ± 2.71
OC (ng/mL)	5.11 ± 1.33	5.02 ± 1.11	5.26 ± 1.65
TRAP5b (mU/dL)	173 ± 67	186 ± 76	155 ± 49
NTX (nmol BCE/mmol Cr)	30.3 ± 11.9	28.6 ± 13.3	32.6 ± 9.5

平均±標準偏差

OC : osteocalcin (オステオカルシン),

BAP : bone-derived alkaline phosphatase (骨型アルカリフォスファターゼ),

TRAP5b : tartrate-resistant acid phosphatase 5b (骨型酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ),

NTX : cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)

研究期間中のスポーツと運動の実施状況

研究期間 (1 年間) の走行距離 (平均±標準偏差) は、運動群で 1344.0±876.0km、対照群は 1103±1033.1km であり有意な群間差を認めなかった。

運動群の対象には週 3 日 (1 年間 52 週で 156 日) のジャンプトレーニングと筋力トレーニングを依頼していたが、ジャンプトレーニングは平均 26.5 日 (17%)、筋力トレーニングは平均 78.0 日 (50%) の実施にとどまった。

骨密度と骨代謝マーカーの変化

全対象において、腰椎と大腿骨近位部の骨密度は、初回評価時から 1 年後までに、それぞれ有意に上昇した(図 4-2、表 4-3)。またそれぞれの変化率は腰椎で 1.31%、大腿骨近位部で 1.54%であった。どちらも二群間の変化に有意な差は認めなかった(図 4-2、表 4-3)。

また、血清 BAP・OC・TRAP5b の値は、初回評価時から 1 年後までに、それぞれ有意に上昇した(図 4-3・表 4-3)。尿中 NTX の値は、初回評価時から 1 年後までに上昇傾向にあったが、その変化は統計学的に有意ではなかった(図 4-3・表 4-3)。またそれぞれの変化率は、血清 BAP は 17.8%、オステオカルシンは 13.2%、TRAP5b は 27.8%、尿中 NTX は 11.7%であった。しかしどの指標も、二群間の変化に有意な差異は認めなかった(図 4-3・表 4-3)。

骨代謝マーカー以外の生化学データ・運動機能・栄養摂取状況の変化

全対象において、血清 25(OH)D・FSH・TSH の値は、初回評価時から 1 年後までに、それぞれ有意な変化を認めなかった(表 4-2)。また二群間の変化にも有意な差を認めなかった。

全対象において、膝関節伸展筋力・屈曲筋力、脚伸展筋パワーは、初回評価時から 1 年後までに、それぞれ有意な変化を認めなった(表 4-2)。また二群間の変化にも有意な差を認めなかった。

全対象において、摂取エネルギー量、タンパク質・カルシウム・ビタミン D・ビタミン K の各摂取量は、初回評価時から 1 年後までに、それぞれ有意な変化を認めなった(表 4-2)。また二群間の変化にも有意な差を認めなかった。

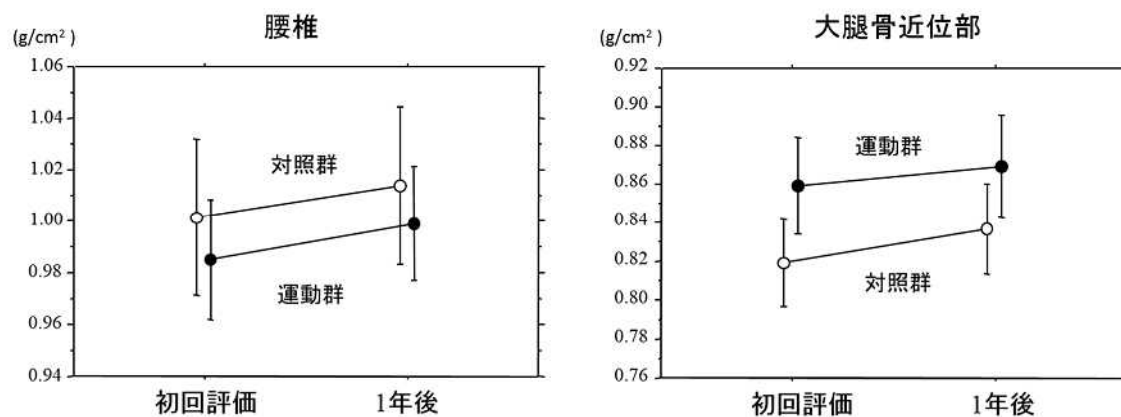


図 4-2 骨密度の変化

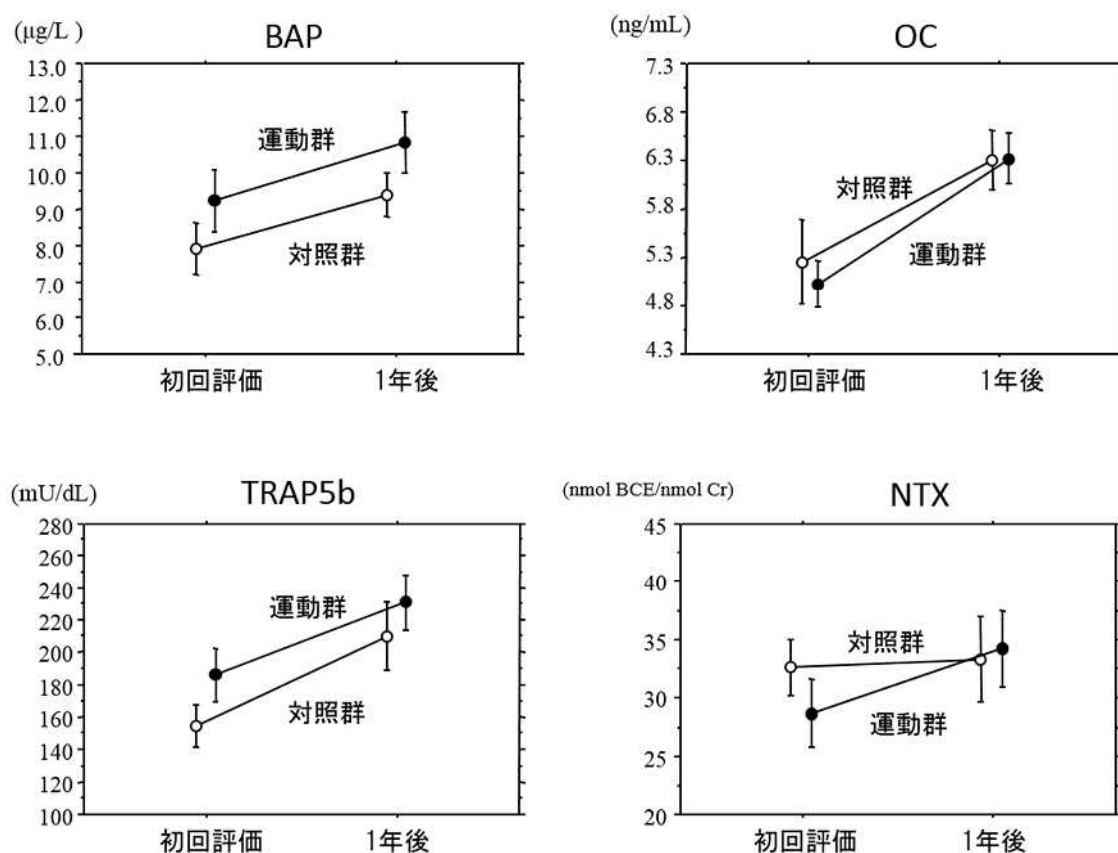


図 4-3 骨代謝マーカーの変化

BAP : bone-derived alkaline phosphatase (骨型アルカリフォスファターゼ), OC : osteocalcin (オステオカルシン),
 TRAP5b : tartrate-resistant acid phosphatase 5b (骨型酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ),
 NTX : cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)

表 4-2 生化学データ・運動機能・栄養摂取の変化

	全対象者 (n=36)		運動群 (n=21)		対照群 (n=14)	
	初回評価	1年後	初回評価	1年後	初回評価	1年後
生化学データ						
25(OH)D (ng/mL)	21.3 ± 7.1	21.0 ± 5.8	21.1 ± 5.8	21.6 ± 6.2	21.4 ± 5.2	20.1 ± 5.4
ucOC (ng/mL)	2.85 ± 0.99	3.07 ± 1.19	2.86 ± 0.84	2.86 ± 1.10	2.83 ± 1.22	3.14 ± 1.35
FSH (mIU/mL)	7.05 ± 9.97	9.18 ± 12.90	8.89 ± 12.58	8.89 ± 14.21	4.29 ± 1.66	8.52 ± 11.38
TSH (μIU/mL)	1.90 ± 1.15	1.89 ± 1.01	1.78 ± 0.94	1.78 ± 0.95	2.08 ± 1.42	2.17 ± 1.05
運動機能						
膝関節伸展筋力 (kg)	31.1 ± 6.6	31.4 ± 6.8	29.4 ± 4.5	29.4 ± 6.9	33.7 ± 8.4	31.8 ± 7.0
膝関節屈曲筋力 (kg)	9.5 ± 2.2	9.5 ± 2.2	9.14 ± 2.61	9.14 ± 2.28	9.95 ± 1.51	9.45 ± 2.08
脚伸展筋パワー (W)	721 ± 200	844 ± 179	669 ± 159	669 ± 157	792 ± 234	843 ± 211
栄養素摂取量						
エネルギー量 (kcal/day)	1877 ± 426	1829 ± 355	1986 ± 499	1986 ± 392	1724 ± 232	1719 ± 274
タンパク質 (g/day)	77 ± 20	77 ± 20	80 ± 24	80 ± 23	70 ± 9	71 ± 15
カルシウム (mg/day)	495 ± 188	486 ± 132	472 ± 155	472 ± 132	529 ± 228	482 ± 137
ビタミンD (μg/day)	10.2 ± 2.0	10.2 ± 2.0	10.1 ± 2.0	10.1 ± 1.8	10.3 ± 2.2	10.2 ± 2.4
ビタミンK (μg/day)	256 ± 118	236 ± 113	252 ± 108	252 ± 106	261 ± 134	222 ± 124

平均±標準偏差

25(OH)D : 25-hydroxy vitamin D (25-水酸化ビタミン D),

ucOC : undercarboxylated osteocalcin (低カルボキシル化オステオカルシン),

FSH : follicle stimulating hormone (卵胞刺激ホルモン),

TSH : thyroid stimulating hormone (甲状腺刺激ホルモン)

表 4-3 骨密度と骨代謝マーカーの経時的変化と群間比較(P値)

	一元配置分散分析 (全対象者)	二元配置分散分析 (運動群 v.s. 対照群)
骨密度(第2-4腰椎)	0.0012	NS
骨密度(大腿骨近位部)	0.0043	NS
BAP	0.0022	NS
OC	< 0.0001	NS
TRAP5b	< 0.0001	NS
NTX	NS	NS

BAP : bone-derived alkaline phosphatase (骨型アルカリフォスファターゼ), OC : osteocalcin (オステオカルシン),
 TRAP5b : tartrate-resistant acid phosphatase 5b (骨型酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ),
 NTX : cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)

4. 4. 考察

女性は 30 歳までに最大骨量に到達して以降⁸⁾、エストロゲンの分泌が減少して骨密度減少をきたす閉経までの期間は、その骨量を維持すると言われている⁹⁾。本研究は、閉経前女性市民ランナー (平均年齢 37.9 歳) の腰椎と大腿骨近位部の骨密度および骨代謝マーカーの 1 年間の変化を明らかにし、レクリエーションレベルの定期的なランニングの効果と、それにジャンプトレーニングと筋力トレーニングを付加した場合に対象者の骨質の指標にプラスの影響を及ぼすかを調べるために行われた前向き研究である。その結果、閉経前女性市民ランナーの腰椎と大腿骨近位部の骨密度は微増し、同時に、血清 BAP、OC、TRAP5b の値も微増した。しかし、ジャンプトレーニングと筋力トレーニングの追加は、骨質の指標に相乗効果をもたらすという結果は得られなかった。この背景には、付加したトレーニング実施のコンプライアンスが低かったことあると考えられる。これらの結果は、少なくともレクリエーションレベルのランニング活動は、閉経前女性市民ランナーの骨の健

康維持に貢献していることを示唆していると考えられる。

女性アスリート、特に長距離ランナーは、女性アスリートの3主徴（female athlete triad : FAT、low energy availability・無月経・骨粗鬆症）のリスクが高い³⁵⁾。Low energy availabilityは、体脂肪量減少へと導くが、これによりレプチンの分泌が抑制される。レプチンは脂肪細胞で合成され、交感神経系を介して骨形成を調整する⁷⁰⁾。無月経、低体格指数、低カルシウム摂取（<1300mg/day）、低エネルギー摂取（<2000kcal/day）はどれも骨吸収を亢進する因子でもある⁷¹⁾。女性アスリートの3主徴を伴う若年女性は、無月経により骨吸収が亢進し、レプチンの分泌低下により骨形成が抑制され、骨量低下、骨粗鬆症をきたすことが予想される。骨量低下や骨粗鬆症に伴う疲労性骨障害により、スポーツ活動の中断を余儀なくされる長距離ランナーは少なくない。しかし、本研究の対象はランナーであっても、無月経の者はおらず、カルシウム摂取量やエネルギー摂取量は低値であったが、体格指数は正常範囲内であった。レプチンは評価していないが、初回評価時の骨密度や骨代謝マーカーはどれも正常値範囲内であり、対象とした閉経前女性市民ランナーの骨の健康状態は、ランナー特有の問題は抱えてはいない状況下で、介入・観察研究が行われたと考えて良い。

その結果、骨代謝マーカーの増加とともに、腰椎と大腿骨近位部の骨密度がそれぞれ 1.31%、1.54%増加した。骨代謝マーカーの平均変化率は、それぞれ、血清BAPが 17.8%、オステオカルシンが 13.2%、TRAP5bが 27.8%、尿中NTXが 11.7%であり、統計学的に有意ではないものの骨形成の緩やかな増加を認めた。一般的に、スポーツ活動や運動は骨密度の獲得や維持に貢献するとされている¹⁰⁾。一方で、女子大学生のアスリートを対象とした研究では、長距離ランナーは荷重のかかる競技をしているアスリートと比較して、骨密度が低いことが報告されている⁷²⁾。また、トレーニング時間と骨密度変化に負の相関関係があることや⁷³⁾、ランニング

活動により骨形成を抑制するストレスホルモンの一種であるコルチゾールが上昇するとの報告もある⁷⁴⁾。本研究の対象となった閉経前女性市民ランナーは、年間走行距離が 1103～1344km（月間平均 92～112km）であり、ランナーとしてはレクリエーションレベルといえる。この運動強度は、the American College of Sports Medicine が健康維持・増進のために推奨しているレベルに合致する⁷⁵⁾。

どのような種目のスポーツ活動を行うかは骨の健康にとって重要な因子であり、筋力を必要とし高衝撃を伴うスポーツ活動を実施していることと高骨密度の関連が報告されている⁷²⁾。また若年女性では、ジャンプのような高衝撃の運動により大腿骨頸部の骨密度が、また体幹の筋力トレーニングにより腰椎の骨密度が増加することが報告されている⁷⁶⁾。30 分以内の短時間で実施可能な高衝撃トレーニングは、大腿骨近位部の骨密度は増加させるが腰椎の骨密度は変化させないというメタアナリシスもある⁷⁷⁾。つまり、大腿骨近位部の骨密度を増加させる目的でジャンプトレーニングを、腰椎の骨密度を増加させる目的で体幹の筋力トレーニングをとるように、目的部位別にトレーニング種目を付加するプログラムを組んだ。しかし本研究では、ジャンプトレーニングと筋力トレーニングを付加したことによる骨密度や骨代謝マーカーへの影響を確認することができなかった。この結果は運動の実施頻度が想定よりも少なかったことに起因すると考えられる。実施頻度が低かった理由としては、「マンション在住で下の階のことを考えるとジャンプトレーニングを実施できなかった」などの実施場所の問題、「忙しくて実施する時間がなかった」などの時間的な問題を挙げる対象者が多かった。実際、運動群に割り付けられた 21 名のうち、10 名（48%）が 2 階以上に居住、20 名（95%）が就業していた。一方で、ランニング活動は継続可能であった。

本研究で対象とした閉経前女性は定期的にランニングクラブやランニングに関するイベントに参加している市民ランナーであり、彼女たちにとって「ランニング」

表 4-4 コンプライアンスの背景

	ランニング	ジャンプ トレーニング	筋力 トレーニング
実施背景	自発的	研究者からの依頼	研修者からの依頼
投資	金銭的 時間的	時間的	時間的
実施環境	他者との交流	SELFex	SELFex

と「ジャンプ・筋力トレーニング」には、1) 自発的に行っていることと依頼されたこと、2) 対価（費用）を支払っていることと無償でできること、3) 仲間とやることと一人で実施すること、などの違いがある事が考えられる（表 4-4）。

自発的に行っている活動と異なり、依頼される活動の継続にはサポートが必要である。本研究は骨粗鬆症の1次予防を目的とした運動であったが、3次予防を目的とした骨粗鬆症患者を対象としたホームエクササイズであっても実施率が低いことが報告されている⁷⁸⁾。また、ホームエクササイズ実施の動機付けには、対象者との定期的な接触が重要であることも報告されている⁷⁹⁾。その接触内容の1つとしては、セルフエフィカシーを高める試みも重要となるだろう⁸⁰⁾。

また、スポーツ活動や運動に対価を支払うことは、そこに何らかの価値を見出していることを意味する。健康レベルはどれだけの資源を投資するかで決まるとも言われている⁸¹⁾。「研究」という枠組みの中での限界ともいえるが、将来の健康への投資財となることを科学的に証明すると同時に、本研究の対象者の「ランニング」のように、自らの意志で実施・継続したくなるようなスポーツ活動のプログラムを確立していくことによって、骨粗鬆症の1次予防がより現実的で実現可能なものになるだろう。

さらに仲間の存在は、セルフエフィカシーを高める4つの情報源（遂行行動の達

成、代理的体験、言語的説得、生理的・情緒的状态)⁸⁰⁾のうち、代理的体験や言語的説得に不可欠な要素である⁷⁸⁾。代理的体験とは、自分が行おうとしている行動を他者が上手に行っている場面を見たり聞いたりすることであり、言語的説得とは、自分の行動に対する結果や努力が他者によって評価されることである。運動強度という面では仲間の存在は影響を及ぼさないが、継続のためには重要な要素であると考えられる。

4. 5. 結語

本研究の結果から、定期的なランニングに運動付加（ジャンプトレーニングと筋力トレーニング）を付加することの効果については明らかにすることはできなかったものの、閉経前女性にとってレクリエーションレベルのランニングの継続は、骨密度の増加と骨代謝の亢進を通して、骨の健康の維持に貢献することが示された。

本研究の結果は、女性アスリートにとって大きな問題となる走りすぎによる弊害（疲労性骨障害）を生じることなく、レクリエーションスポーツとしてランニングが継続できるための重要な指標となると考えられる。

第5章 総括

本研究では閉経前の成人女性を対象に、過去・現在・未来（1年間）のライフスタイル（特にスポーツ活動）が骨強度（＝骨密度＋骨質）に与える影響を検討した。その結果、成人期までにメカニカルストレスを伴うスポーツ活動を行っている者の方が骨密度が高いこと（第2章）、成人期以降閉経までの期間はビタミンDやビタミンKの摂取が骨質を高めること（第3章）、レクリエーションレベルのランニングを継続することが骨形成を促し骨密度の維持・増加に寄与すること（第4章）が示された。このことから、閉経前女性の骨の健康をマネジメントして、将来の骨粗鬆症性骨折を予防するためには、①若年期の抗重力下のスポーツ活動②ビタミンDやビタミンKなどの継続的な栄養摂取③スポーツ活動（ランニング）の継続などが重要であることが明らかとなった。

女性アスリート、特に長距離ランナーに好発するFATについては、競技レベルのアスリートにとっては選手生命の終了に関与する重大な問題であり、また、レクリエーションレベルのランナーにとってもランニングの継続が困難になる大きな問題である。本研究の結果からランニングが継続できないということは、骨の健康を維持し骨粗鬆症を1次予防する観点から、マイナス要素であり、FATの予防が極めて重要となってくる。一方で、FAT発症には個人差も大きく、エビデンスレベルの高い前向き研究も皆無のため、骨粗鬆症の1次予防に有効で、かつFATに結び付くような弊害を生じない安全なレベルでランニング習慣を維持するためにはどうすれば良いのかについての知見が無いのが現状である。本研究の結果から、ランニングが骨強度に与える影響がプラスからマイナスに切り替わるカットオフ値を示すには至っていないものの、閉経前女性が行う月間100 km程度のランニングは、骨強度にプラスの効果が得られ、かつ安全なレベルであることが明らかとな

ったことは、骨粗鬆症の1次予防の目的でランニングを行う女性ランナーにとって、極めて重要なエビデンスを示したことになる。

一方で、運動継続の面で課題も浮き彫りとなった。第4章で1年間の介入・観察期間を設けたが、スポーツ活動（ランニング）は継続実施されていたものの、運動（ジャンプトレーニング・筋力トレーニング）のコンプライアンスは低く、スポーツ活動と運動との違いを露呈した。われわれは先に行った骨粗鬆症患者の高齢者を対象とした研究で、定期的な接触をもつことで、医療機関が処方した骨粗鬆症対策のホームエクササイズのコンプライアンスを良好に保つことができたことを報告した⁸²⁾。また、介護予防事業に参加した虚弱高齢者を対象とした研究で、4つの情報源（遂行行動の達成、代理的体験、言語的説得、生理的・情緒的状态）を伴った運動プログラムを実施したところ、運動の継続にも関係する身体活動に関するセルフエフィカシーの向上を認めたことを報告した⁸³⁾。今後は、医療機関に通う高齢者と異なり、頻回な接触が困難な就業世代の女性ランナーに、自覚症状のない段階から介入する骨粗鬆症の一次予防を目的とした運動のコンプライアンスを高める対策を考える必要がある。そのために、運動とスポーツ活動とを独立させるのではなく、骨の健康に寄与する要素を取り入れたレクリエーションスポーツの提供を提案していきたい。

骨粗鬆症の予防について、骨粗鬆症の診療に関するガイドラインとして「治療（薬物療法）」に関するものが1998年に刊行され⁸⁴⁾、その後改訂される中で、2006年版に「予防」に関する項目が設けられ「予防と治療」のガイドラインに改められ¹⁵⁾⁸⁵⁾、1次予防（発症予防）や2次予防（周閉経期の重症予防）、3次予防（骨粗鬆症患者の骨粗鬆症性骨折予防）、4次予防（骨粗鬆症性骨折の既往歴がある者の再骨折予防）などへも目が向き始めた。その今後は、骨の健康に寄与する要素を取り入れたレクリエーションスポーツを手段に、どのライフステージでも継続的に骨強

度増加を実践できる手法や環境を提案していきたい。

引用文献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Journal of the american medical association, 285, 785-795, 2001.
- 2) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T.: Cohort profile: research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability study. International journal of epidemiology, 39, 988-995, 2010.
- 3) 厚生労働省: 平成 22 年国民生活基礎調査の概況. IV介護の状況, 2 要介護者等の状況. 2013.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/4-2.html> (accessed February 22, 2014).
- 4) Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM.: Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group, Lancet, 341, 72-75, 1993.
- 5) Ensrund KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, Santora AC 2nd, Black DM.: Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Journal of the american geriatrics society, 48, 241-249, 2000.
- 6) Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV.: Bone loss, weight loss, and weight fluctuation predict mortality risk in elderly men and women. Journal of bone mineral research, 22, 1147-1154, 2007.
- 7) Suzuki T, Yoshida H.: Low bone mineral density at femoral neck is a predictor of

- increased mortality in elderly Japanese women. *Osteoporosis international*, 21, 71-79, 2010.
- 8) National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center: Osteoporosis: peak bone mass in women. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 2012.
 - 9) Warming L, Hassager C, Christiansen C: Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporosis international*, 13, 105-112, 2002.
 - 10) Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H.: Role of sport and exercise in the maintenance of female bone health, *Journal of bone mineral metabolism*, 27, 530-537, 2009.
 - 11) Ryan A S, Treuth MS, Rubin MA, Miller JP, Nicklas BJ, Landis DM, Pratley RE, Gundberg CM, Hurley BF.: Effects of strength training on bone mineral density: hormonal and bone turnover relationships, *Journal of applied physiology*, 77, 1678-1684, 1994.
 - 12) Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, Carlson JS, Wark JD.: Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass, *Journal of bone and mineral research*, 12, 1453-1462, 1997.
 - 13) Martyn-St James M and Carroll S: Progressive high-intensity resistance training and bone mineral density changes among premenopausal women: evidence of discordant site-specific skeletal effects, *Sports medicine*, 36, 683-704, 2006.
 - 14) Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A.: Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women, the Cochrane database of systematic reviews, CD000333, 2002.
 - 15) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 骨粗鬆症の予防と治療ガイド

ライン (2006 年版) , ライフサイエンス出版, 東京, 2006.

- 16) Furie B, Bouchard BA, Furie BC.: Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid, *Blood*, 1999, 93, 1798-1808.
- 17) Feskanich D, Webwe P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA.: Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study, *The American journal of clinical nutrition*, 1999, 69, 74-79.
- 18) Booth S L, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas J, Schaefer EJ, Dawson-Hughes B, Kiel DP.: Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women, *The American journal of clinical nutrition*, 2000, 71, 1201-1208.
- 19) Kaneki M, Hodges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean SJ, Ishida N, Nakagawa M, Takechi M, Sano Y, Mizuno Y, Hoshino S, Miyao M, Inoue S, Horiki K, Shiraki M, Ouchi Y, Orimo H.: Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk, *Nutrition*, 2001, 17, 315-321.
- 20) Kanis J A, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W.: Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden, *Osteoporosis international*, 2000, 11, 120-127.
- 21) Shiraki M, Yamazaki Y, Shiraki Y, Hosoi T, Tsugawa N, Okano T.: High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment, *Journal of bone and mineral metabolism*, 2010, 28, 578-584.
- 22) Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H.: High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature, *Nutrition research*, 2009, 29, 221-228.

- 23) American College of Sports Medicine: ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 2009
- 24) World Health Organization: Global recommendations on physical activity for health. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf (accessed June 23, 2011)
- 25) 厚生労働省 運動所要量・運動指針の策定検討会: 健康作りのための運動基準 2006 ～生活習慣病予防のために～ <エクササイズガイド 2006>, 2006.
www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/undou01/pdf/data.pdf (accessed June 23, 2011)
- 26) 隅田祥子, 岩本潤, 大谷俊郎.: ランニング習慣を持つ閉経前女性の骨密度と未更年期のスポーツ活動歴との関連. 日本臨床スポーツ医学会誌, 20, 122-129, 2012.
- 27) 隅田祥子, 岩本潤, 上西一弘, 大谷俊郎.: 閉経前女性市民ランナーの ucOC と運動機能・栄養摂取の調査. Progress in Medicine, 32, 1381-1387, 2012.
- 28) Sumida S, Iwamoto J, Uenishi K, Otani T.: One-year changes in bone mineral density and bone turnover markers in premenopausal amateur runners: a prospective study. The keio journal of medicine, 63, 43-51, 2014.
- 29) Sumida S, Iwamoto J, Kamide N, Otani T.: Evaluation of bone, nutrition, and physical function in Shorinji Kempo athletes, Open Access J Sports Med, 3, 107-114, 2012.
- 30) 隅田祥子, 山本正彦, 上出直人, 岩本潤, 大谷俊郎.: 市民ランナーの踵骨超音波パラメーターと運動機能の調査. ランニング学研究, 21, 9-15, 2010.
- 31) 隅田祥子, 岩本潤, 上出直人, 高田哲也, 大谷俊郎.: 女性関節リウマチ患者における踵骨超音波パラメーターと日常生活活動および運動機能との関連, 運動療法と物理療法, 22, 330-337, 2011.
- 32) 隅田祥子, 岩本潤, 野中希一, 大谷俊郎.: 一般地域住民に対する骨粗鬆症検診

- の試み ―骨量・骨折確率・運動機能の評価―. Osteoporosis Japan, 18, 115-124, 2010.
- 33) Groothausen J, Siemer H, Kemper HC, Ywisk J, Welten DC.: Influence of peak strain on lumbar bone mineral density: An analysis of 15-year physical activity in young males and females, Pediatric Exercise Science, 9, 159-173, 1997.
 - 34) Morel J, Combe B, Francisco J, Bernard J.: Bone mineral density of 704 amateur sportsmen involved in different physical activities, Osteoporosis International, 12, 152-157, 2001.
 - 35) Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP.: American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad, Medicine and science in sports and exercise, 39, 1867-1882, 2007.
 - 36) Fukunaga M, Sone T, Otsuka N, Tomomitsu T, Imai Y, Nogami R, Kitayama A, Itaya M.: Bone mineral measurement in Japan, Annals of nuclear medicine, 11, 275-280, 1997.
 - 37) Hind K, Truscott JG, Evans JA.: Low lumbar spine bone mineral density in both male and female endurance runners, Bone, 39, 880-885, 2006.
 - 38) MacKelvie KJ, Khan KM, McKay HA.: Is there a critical period for bone response to weight-bearing exercise in children and adolescents? a systematic review, British journal of sports medicine, 36, 250-257; discussion 257, 2002.
 - 39) Schweizer R, Martin DD, Haase M, Roth J, Trebar B, Binder G, Schwarze CP, Ranke MB.: Similar effects of long-term exogenous growth hormone (GH) on bone and muscle parameters: a pQCT study of GH-deficient and small-for-gestational-age (SGA) children, Bone, 41, 875-881, 2007.
 - 40) Eliakim A, Scheett TP, Newcomb R, Mohan S, Cooper DM.: Fitness, training, and the

- growth hormone-->insulin-like growth factor I axis in prepubertal girls, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86, 2797-2802, 2001.
- 41) Haapasalo H: Physical activity and growing bone. Development of peak bone mass with special reference to the effects of unilateral physical activity, *Annales chirurgiae et gynaecologiae*, 87, 250-252, 1998.
 - 42) Gilsanz V, Gibbens DT, Carlson M, Boechat MI, Cann CE, Schulz EE.: Peak trabecular vertebral density: a comparison of adolescent and adult females, *Calcified tissue international*, 43, 260-262, 1988.
 - 43) Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, Harada Y, Azuma Y, Krust A, Yamamoto Y, Nishina H, Takeda S, Takayanagi H, Metzger D, Kanno J, Takaoka K, Martin TJ, Chambon P, Kato S.: Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts, *Cell*, 130, 811-823, 2007.
 - 44) Iwamoto J, Shimamura C, Takeda T, Abe H, Ichimura S, Sato Y, Toyama Y.: Effects of treadmill exercise on bone mass, bone metabolism, and calciotropic hormones in young growing rats, *Journal of bone and mineral metabolism*, 22, 26-31, 2004.
 - 45) 上出直人, 隅田祥子, 渡辺哲哉, 井村貴之, 柴喜崇, 佐藤春彦.: 骨粗鬆症患者における脊椎骨折と身体機能との関連, *理学療法学*, 34, 10-15, 2007.
 - 46) Welten DC, Kemper HC, Post GB, van Staveren WA.: A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males, *The Journal of nutrition*, 125, 2802-2813, 1995.
 - 47) Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R.: Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility?, *Journal of bone and mineral research*, 21, 501-507, 2006.
 - 48) Baldock PA and Eisman JA: Genetic determinants of bone mass, *Current opinion in*

- rheumatology, 16, 450-456, 2004.
- 49) 三菱化学メディエンス: 検査内容変更のお知らせ, 三菱化学メディエンス INFORMATION, 09-07 C-04, 10, 2009.
- thhp://www.medience.co.jp/information/pdf/09-07.pdf (accessed February 21, 2012).
- 50) Uenishi K, Ishida H, Nakamura K.: Development of a simple food frequency questionnaire to estimate intakes of calcium and other nutrients for the prevention and management of osteoporosis, Journal of nutritional science and vitaminology, 54, 25-29, 2008.
- 51) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会: 食事摂取基準 (2010 年版) .
www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html (accessed March 27, 2012).
- 52) 白木正孝, 青木長寿, 山崎典美, 伊藤喜久, 津川尚子, 須原義智, 岡野登志夫.: 電気化学発光免疫法による血清中低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)測定キットの臨床的有用性の検討 カットオフ値の設定と骨粗鬆症患者におけるビタミン K2 剤選択時の有用性の検討, 医学と薬学, 57, 537-546, 2007.
- 53) Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW.: Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults, The American journal of clinical nutrition, 72, 1523-1528, 2000.
- 54) Tsugawa N, Uenishi K, Ishida H, Minekami T, Doi A, Koike S, Kamao M, Mimura Y, Okano T.: A novel method based on curvature analysis for estimating the dietary vitamin K requirement in adolescents, Clinical nutrition, 31, 255-260, 2011.
- 55) 虎石真弥, 上西一弘.: 大学生男子陸上長距離選手の骨状態と骨におけるビタミン K 栄養状態の関連, 栄養学雑誌, 69, 115-125, 2011.
- 56) Booth SL, Martin L, Peterson JW, Saltzman E, Dallal GE, Wood RJ.: Dietary

- phylloquinone depletion and repletion in older women, *The Journal of nutrition*, 133, 2565-2569, 2003.
- 57) 津川尚子, 岡野登志夫.: 【大腿骨近位部骨折のリスクと治療】 ビタミン K と骨折, *Clinical Calcium*, 20, 1334-1340, 2010.
- 58) Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD.: Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women, *The Journal of clinical investigation*, 91, 1769-1774, 1993.
- 59) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S.: Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis, *Journal of orthopaedic science*, 5, 546-551, 2000.
- 60) Hirano J, and Ishii Y.: Effects of vitamin K2, vitamin D, and calcium on the bone metabolism of rats in the growth phase, *Journal of orthopaedic science*, 7, 364-369, 2002.
- 61) Matsunaga S, Ito H, Sakou T.: The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss, *Calcified tissue international*, 65, 285-289, 1999.
- 62) Yamauchi M, amaguchi T, Nawata K, Takaoka S, Sugimoto T.: Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women, *Clinical nutrition*, 29, 761-765, 2010.
- 63) Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR, Mole PA, Harvey JM, Fenton ST, Prynne CJ, Mishra GD, Shearer MJ.: Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women, *Jouranl of bone and mineral research*, 22, 509-519, 2007.
- 64) van Summeren M, Braam L, Noirt F, Kuis W, Vermeer C.: Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children, *Pediatric research*, 61, 366-370,

2007.

- 65) Yasui T, Uemura H, Tomita Miyatani Y, Yamada M, Miura M, Irahara MJ.: Association of serum undercarboxylated osteocalcin with serum estradiol in pre-, peri- and early post-menopausal women, *Journal of endocrinological investigation*, 29, 913-918, 2006.
- 66) Levinger I, Zebaze R, Jerums G, Hare DL, Selig S, Seeman E.: The effect of acute exercise on undercarboxylated osteocalcin in obese men, *Osteoporosis international*, 22, 1621-1626, 2011.
- 67) Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM.: Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial. *Journal of bone and mineral research*, 16, 148-156, 2001.
- 68) Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, Inaba M, Ichimura S, Shiraki M, Takada J, Chaki O, Hagino H, Fujiwara S, Fukunaga M, Miki T, Yoshimura N.: Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition). *Journal of bone and mineral metabolism*, 31, 1-15, 2013.
- 69) Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, Fujii Y, Shiraki M, Inoue D, Okano T, Hirota T, Kurahashi I, Matsumoto T.: Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D₃ load in Japanese subjects. *Journal of bone and mineral metabolism*, 29, 103-110, 2011.
- 70) Takeda S: Osteoporosis: a neuroskeletal disease? *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41, 455-459, 2009.
- 71) Barrack MT, Van Loan MD, Rauh MJ, Nichols JF.: Physiologic and behavioral indicators of energy deficiency in female adolescent runners with elevated bone turnover. *The American journal of clinical nutrition*, 92, 652-659, 2010.

- 72) Mudd LM, Fornetti W, Pivarnik JM.: Bone mineral density in collegiate female athletes: comparisons among sports. *Journal of athletic training*, 42, 403-408, 2007.
- 73) Babatunde OO, Forsyth JJ, Gidlow CJ.: A meta-analysis of brief high-impact exercises for enhancing bone health in premenopausal women. *Osteoporosis international*, 23, 109-119, 2012.
- 74) Daly W, Seegers CA, Rubin DA, Dobridge JD, Hackney AC.: Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise, *European journal of applied physiology*, 93, 375-380, 2005.
- 75) Pollock N, Grogan C, Perry M, Pedlar C, Cooke K, Morrissey D, Dimitriou L.: Bone-mineral density and other features of the female athlete triad in elite endurance runners: a longitudinal and cross-sectional observational study. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 20, 418-426, 2010.
- 76) Martyn-St James M, and Carroll S.: Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. *Journal of bone and mineral metabolism*, 28, 251-267, 2010.
- 77) Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP.: American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand: Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 43, 1334-1359, 2011.
- 78) Mayoux-Benchamou MA, Roux C, Perraud A, Fermanian J, Rahali-Kachloul H, Revel M.: Predictors of compliance with a home-based exercise program added to usual medical care in preventing postmenopausal osteoporosis: an 18-month prospective

- study. Osteoporosis international, 16, 325-331, 2005.
- 79) King AC, Haskell WL, Taylor CB, Kraemer HC, DeBusk RF.: Group- vs home-based exercise training in healthy older men and women: a community-based clinical trial. Journal of the american medical association, 266, 1535-1542, 1991.
- 80) Bandura A: Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. Psychological review, 84, 191-215, 1977.
- 81) Grossman M: The demand for health: A theoretical and empirical investigation. National Bureau of Economic Research, 1-10, 1972.
- 82) 上出直人, 隅田祥子, 福田倫也.: 骨粗鬆症患者におけるホームエクササイズの運動機能および転倒に対する有効性. 総合リハビリテーション, 37, 1149-1154, 2009.
- 83) 石毛里美, 柴喜崇, 上出直人, 大塚美保, 隅田祥子.: 地域在住虚弱高齢者の身体活動セルフ・エフィカシー向上のための取り組み. 理学療法学, 37, 417-423, 2010.
- 84) 折尾肇, 山本逸雄, 太田博明.: 骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン. Osteoporosis Japan, 6, 203-253, 1998.
- 85) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2011年版）, ライフサイエンス出版, 東京, 2011.

謝辞

本研究は、平成 20 年度「健康寿命の延伸に関わる研究事業」（「運動器の 10 年」日本委員会）、平成 20 年度「博士課程学生研究支援プログラム」（慶應義塾大学）、平成 20 年度ランニング学研究基金（ランニング学会）、平成 21 年度「研究助成金」（中富健康科学振興財団）、平成 22 年度「若手研究者症例奨学金」（慶應義塾大学）を得て、実施することができました。

本研究に参加してくださった市民ランナーの皆様には、休日の貴重な時間を割いて測定にご参加いただきました。また本研究の測定および解析は、横浜市スポーツ医科学センター前センター長中嶋寛之先生はじめスタッフの皆さま、女子栄養大学栄養生理学研究室教授上西一弘先生、東京工芸大学工学部基礎教育センター准教授山本正彦先生のご協力なしには実現し得ませんでした。

大学院入学から今日まで、指導教員である大谷俊郎先生はじめ慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科の諸先生方、慶應義塾大学スポーツ医学総合センター講師岩本潤先生、慶應義塾大学スポーツ医学研究センター教授勝川史憲先生ほか多くの方々にご指導・ご協力いただき、本博士論文の参考論文以外にも「スポーツ・運動と骨強度」の視点から、多くの経験とひとりでは到底できなかつた業績を積むことができました。様々なフィールドで活躍する仲間と出会い、新しい視点と多くの刺激を得ることができた学生生活は、充実した時間でした。

この場を借りて、心から謝意を表したいと存じます。ありがとうございました。

平成 26 年 3 月吉日

隅田 祥子