

## (5) 骨粗鬆症

### 1 骨粗鬆症と食事の関連

#### 1-1 概念と定義

骨粗鬆症は、「骨量の低下と骨質の劣化により骨強度が低下し、骨折のリスクが増大する骨格疾患」と定義されている<sup>1)</sup>。骨強度の70%は骨量、30%は骨質によって規定されると考えられている<sup>2)</sup>。骨量は骨密度で評価され、骨密度は二重エネルギーX線吸収法で測定される骨塩量を骨の投影面積で除したもので、骨粗鬆症の診断には大腿骨近位部と腰椎を用いるのが基本である。また、骨質には骨の材質特性、微細構造、骨代謝回転、微小骨折、骨組織の石灰化度など多くの要素が含まれ、材質特性は尿中血中老化架橋物質等、微細構造は高解像度定量的CTスキャン等、骨代謝回転は骨代謝マーカー、微小骨折と骨組織の石灰化度は骨生検等で評価される。

骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に分類される<sup>3)</sup>。後者には副甲状腺機能亢進症等の内分泌疾患、胃切除や吸収不良症候群による栄養障害、糖質コルチコイド剤等による薬剤性、糖尿病、関節リウマチ、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患などによるものがある。続発性骨粗鬆症の管理は原疾患の管理が基本で、原疾患によって最適な食事摂取は異なるので、本項では、原発性骨粗鬆症を扱う。

「原発性骨粗鬆症の診断基準の2012年度改訂版」<sup>4)</sup>では、問診、身体診察、血液・尿検査、骨密度測定、脊椎X線検査等から、低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患又は続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が次に述べる条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断することとしている。まず、脆弱性骨折があり、その部位が大腿骨近位部か椎体であった場合は骨密度に関係なく骨粗鬆症と診断する。骨折部位がそれ以外の場合は、骨密度が若年成人平均値 (young adult mean : YAM) の80%未満であれば、骨粗鬆症と診断する。脆弱性骨折がない場合は、骨密度がYAMの70%以下又は-2.5標準偏差 (SD) 以下の場合は骨粗鬆症と診断する。骨密度が-2.5 SDより大きく、-1.0 SD未満の場合は骨量減少と呼び、-1.0以上の場合には正常とする (表1)。

表1 原発性骨粗鬆症の診断基準

I. 脆弱性骨折 <sup>1)</sup> あり
1. 椎体骨折 <sup>2)</sup> または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折 <sup>3)</sup> があり、骨密度 <sup>4)</sup> がYAMの80%未満
II. 脆弱性骨折なし
骨密度 <sup>4)</sup> がYAMの70%以下又は-2.5 SD以下

YAM : 若年成人平均値 (腰椎では20~44歳、大腿骨近位部では20~29歳)

<sup>1)</sup> 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。

<sup>2)</sup> 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。

<sup>3)</sup> その他の脆弱性骨折とは、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤 (恥骨、坐骨、仙骨を含む)、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

<sup>4)</sup> 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする。腰椎においては第一腰椎~第四腰椎または第二腰椎~第四腰椎を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部またはtotal hip (total proximal femur) を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみ使用する。

日本骨代謝学会日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会、原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012年度改訂版)、表1を一部改変。

## 1-2 発症予防と重症化予防の基本的考え方と食事の関連

骨粗鬆症の発症予防としては、骨量減少にある者と骨粗鬆症及び骨量減少のない正常な骨密度を有する者を対象に、若年者に対しては最大骨量の最大化を、閉経期女性に対しては閉経後骨量減少を、男性に対しては加齢による骨密度低下を、それぞれ最小化することを目指すことになる。現時点では、若年者への介入で最大骨量が上昇したとしても、それが高齢期の骨粗鬆症予防につながることを直接的に証明できるほど長期にわたる追跡研究はないが、若年期に高い骨密度を獲得しておくこと、後年になって骨密度の低下があっても、骨粗鬆症の発症や骨折閾値への到達を遅らせることができ、骨粗鬆症の発症予防に資すると考えられる。日本人女性における年齢別骨密度に関する調査によると、思春期に骨密度は高まり、およそ20歳で最大値に達し、40歳代前半までそれが持続した後に閉経前頃から低下することが示されており<sup>5)</sup>、最大骨量を最大化するための最も効果的な介入時期は少なくとも18歳以前にあるといえる。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版」<sup>6)</sup>では、「若年者における予防」、「中高年者における予防」として、それぞれ高い骨密度獲得に関する介入、骨折リスクの低減に関する記述を行っている。

また、骨粗鬆症を有していても、骨密度が低下するだけでは重大な支障を来さないが、一度骨折すると心身に重大な障害を来し、特に大腿骨近位部骨折や椎体骨折をすると死亡のリスクも上昇する<sup>7,8)</sup>。したがって、骨粗鬆症予防の最終目標は骨折予防であり、骨粗鬆症の重症化予防としては低外力によって生じる脆弱性骨折のリスクの低減が重要となる。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版」<sup>6)</sup>では、骨粗鬆症の一般的な治療における食事指導の内容として、栄養素全体の摂取のバランスを取ることにについて述べた上で、各栄養素に関して記述を行っている。本項において、重症化予防の観点では、主に中高年者を対象とした脆弱性骨折リスクと食事要因の関連について述べる。

## 1-3 骨粗鬆症、骨折の危険因子

骨粗鬆症の主要な危険因子は、女性、高齢、低体重、閉経である<sup>9,10)</sup>。特に骨折には、後に詳述する栄養、食事に関するもの以外に、表2に示すように多くの危険因子が存在する<sup>6)</sup>。また、大腿骨近位部骨折は、転倒して起こることが多い。また、骨折リスク評価ツール(fracture risk assessment tool)：FRAX<sup>11)</sup>も国際的に広く用いられており、年齢、性、大腿骨頸部骨密度(骨密度が測定できない場合はBMI)、既存骨折、両親の大腿骨近位部骨折歴、喫煙、飲酒、ステロイド薬使用、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症といった危険因子の有無を基に、骨折高リスク者を判別することができる。

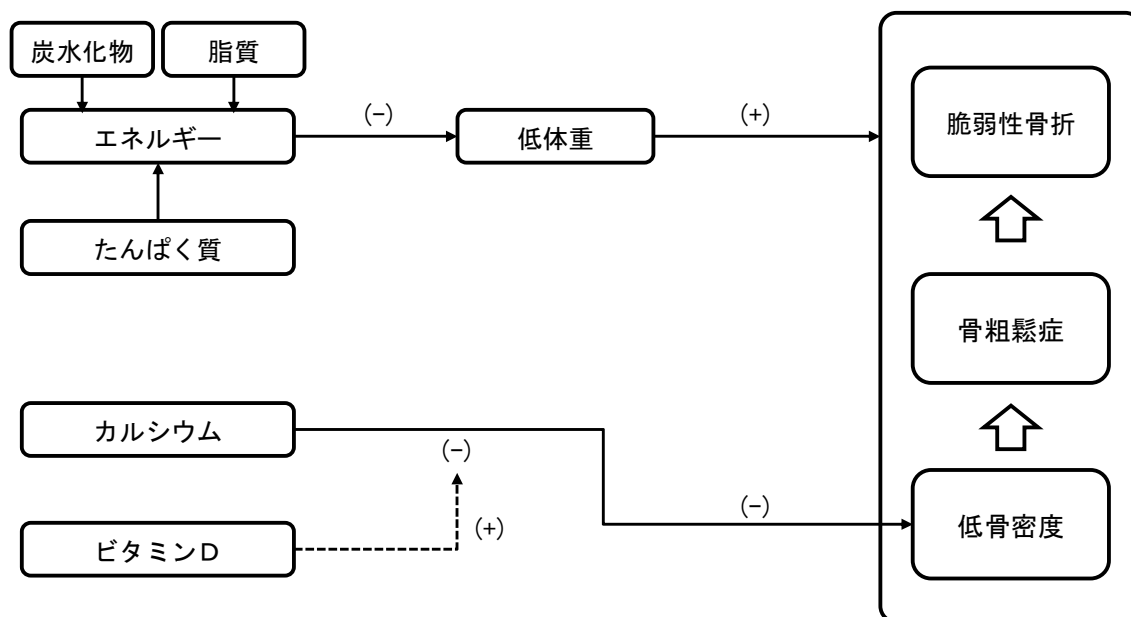
表 2 骨折の危険因子（栄養素以外）

危険因子	関連の方向性
低骨密度	+
既存骨折	+
喫煙	+
飲酒	+
ステロイド薬使用	+
骨折家族歴	+
運動	-
体重、BMI	-

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編：「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」ライフサイエンス出版、p40、表 12 を一部改変。

## 2 骨粗鬆症と特に関連の深いエネルギー・栄養素

栄養素等摂取と骨粗鬆症との関連について、特に重要なものを図 1 に示す。



食事からのエネルギー・栄養素摂取量と骨粗鬆症・骨折の関連を検討した研究は少なく、結果も一致していないものが多い。特に、食事からのビタミンDの摂取量が寄与しているかについては、研究の困難さもあり、まだ十分に明らかにされていない。ビタミンDとカルシウムの関係については不確定であることから、破線を用いている。

この図はあくまでもエネルギー・栄養素摂取と骨粗鬆症との関連の概要を理解するための概念図として用いるに留めるべきである。

図 1 エネルギー・栄養素摂取と骨粗鬆症との関連

## 2-1 カルシウム

カルシウムは骨ミネラルの最も重要な構成要素であり、コラーゲンを主成分とする骨たんぱく基質にリン酸カルシウムとして沈着し、骨を形成する。カルシウムの不足は副甲状腺ホルモンの分泌増加を招き、骨吸収を亢進させ、骨密度を低下させる。

疫学研究のメタ・アナリシスでは、カルシウム摂取量と骨量、骨密度との間には有意な関連が認められており<sup>12,13</sup>、骨量の維持には十分なカルシウム摂取が必要である。食事摂取基準においては、骨量を維持するために必要な量として、カルシウムの推定平均必要量及び推奨量が設定されている。

カルシウムの付加による骨密度の増加については、乳製品を用いた介入やカルシウム強化食品を用いた介入が行われている。閉経女性における乳製品（主に牛乳）を用いた6つの無作為化比較試験のメタ・アナリシスでは、腰椎及び大腿骨近位部骨密度増加の効果がみられている<sup>14</sup>。さらに、サブ解析では介入前の食事由来のカルシウム摂取量が低い国における研究で、その効果がより顕著であった。一方で、50歳以上を対象とした15の無作為化比較試験をまとめたメタ・アナリシスでは、250～3,320 mg/日の補給で、1年の介入では大腿骨近位部及び全身の骨密度が0.6～1.0%、2～5年の介入で大腿骨近位部及び全身に加えて、腰椎、大腿骨頸部の骨密度が0.6～1.8%、対照群よりも高かったと報告している<sup>15</sup>。しかしながら、特に閉経後の女性においては、平均的に1年で約1%の骨密度の低下がみられることから、数年で1～2%の抑制は、骨密度の低下を抑えるほどの効果にはならないとしている。

食事による介入に加えて、サプリメントによるカルシウム補給の骨密度上昇効果を検討した研究も多く存在するが、効果は有効でもわずかなものが多く<sup>15-18</sup>、上述の食事によるカルシウム摂取量の増加の介入効果と比較しても、大きな差があるとはいえない。

骨量の維持によって骨折の予防が期待されるが<sup>19</sup>、実際に骨折をアウトカムとした研究についてはその結果にばらつきが見られる。我が国において、40～69歳の男女約3万人を対象としたコホート研究では、女性において食事由来のカルシウム摂取量と、10年間の追跡期間中の骨折発生との間に負の関連を認めている<sup>20</sup>。40～74歳の日本人男女約1万3千人を5年間追跡した別のコホート研究でも、女性において主要骨粗鬆症性骨折との関連に同様の結果が得られている<sup>21</sup>。中国のコホート研究では、中高年男性でも、カルシウム摂取量と約9.5年間の追跡期間中の脆弱性骨折に関連が認められている<sup>22</sup>。一方で、国内外のコホート研究のレビューでは、カルシウム摂取量と骨折の発生率の間に意味のある関連は認められなかった<sup>23,24</sup>。

また、主に中高年を対象としたカルシウム摂取量の付加と骨折に関する介入研究のメタ・アナリシスでは、おおむね臨床的な意味を認めていない<sup>24-27</sup>。特に食事による介入は限られており、十分な知見がない<sup>24</sup>。サプリメントによるカルシウム補給の研究については、主に中高年を対象として無作為化比較試験が多く行われているものの、メタ・アナリシスにおいて有意な骨折抑制効果を認めていない<sup>27</sup>。

以上を踏まえると、十分なカルシウム摂取量は骨量の維持に必要であり、カルシウム摂取量が少ないことは低骨量のリスク因子になるといえるが、中高年においてカルシウム摂取量を増やしても、骨密度の低下や骨折を予防する効果は小さいと考えられる。また、主にサプリメントを用いた介入研究は多いが、特に1,000 mg/日以上カルシウムサプリメントを用いた場合に心筋梗塞のリスク上昇が報告されている<sup>28-30</sup>。これに否定的な見解<sup>31,32</sup>もあるものの、特に1,000 mg/日以上カルシウムサプリメントの使用には慎重になるべきであろう。

## 2-2 ビタミンD

ビタミンDは骨の石灰化を促進するため、ビタミンDの欠乏は石灰化障害を惹起し、類骨を増加させ、小児ではくる病、成人では骨軟化症を発症させる。小腸においてはカルシウム吸収を促進し、その欠乏はカルシウム吸収の低下を来して、副甲状腺機ホルモンの上昇を介して骨吸収を亢進させる。

ビタミンD栄養状態の指標としては、血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度があり、食事からの供給並びに皮膚への紫外線照射によって産生された体内のビタミンD量を反映する。日本骨代謝学会・日本内分泌学会の「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」では、血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度が 20 ng/mL 未満をビタミンD欠乏、20 ng/mL 以上 30 ng/mL 未満をビタミンD不足と定義している<sup>33)</sup>。

血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度が 20 ng/mL 以上では、カルシウム吸収率低下（小児・成人）、骨量の低下（小児・若年者）のリスク低下が見られることが知られている<sup>34)</sup>。既に骨粗鬆症を有する例においては、ビタミンDが不足することにより、負のカルシウムバランスから、二次性副甲状腺機能亢進症を起こし、骨折リスクを増加させる<sup>35)</sup>。我が国の 50 歳以上の女性を対象としたコホート研究では、血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度が低いほど用量依存的に骨折発生率は上昇することが報告されている<sup>36)</sup>。しかしながら、骨折リスクの低下が観察される血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度には研究によってばらつきがあり、おおむね 20 ng/mL が閾値とされているが、現時点ではそれ以上の血中濃度を維持することで骨折リスクをさらに低下させるか否かは明確でない<sup>37,38)</sup>。

このように血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度が低いことは、骨粗鬆症のリスク要因であると考えられる。一方、通常の食品からビタミンDの摂取を増やした場合に、骨密度や骨折リスクを低下させるかについては、ほとんど報告が見当たらない。この理由の1つとして、ビタミンDは日光曝露により皮膚で産生されることから、食事によるビタミンD摂取量と骨粗鬆症の関連の評価が難しいことがある。

ビタミンDのサプリメントの付加による骨密度への影響についてはメタ・アナリシス含めて報告が多いが、結果は十分に一致していない<sup>39-41)</sup>。主に中高年を対象とした13の無作為化比較試験のメタ・アナリシスでは、ビタミンDサプリメント投与群（平均 29 µg/日）では、対照群よりも大腿骨頸部骨密度の変化率が加重平均差で 0.8%大きくなったが、腰椎や大腿骨近位部骨密度では有意差は認められなかった<sup>42)</sup>。また、別のメタ・アナリシスでは、約7割の介入試験において、20 µg/日を越えるビタミンD補給で、腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度変化率が有意に大きくなることを示している<sup>43)</sup>。しかし、一般に骨密度の測定精度は、変動係数で1%程度であり、これを超える骨密度変化率の差はみられていない。ビタミンD単独ではなく、カルシウムの併用による効果を検討した研究をみると、無作為化比較試験のメタ・アナリシスでは、大腿骨近位部骨折リスクを39%、全骨折リスクを26%低下させることを示している<sup>44)</sup>。別のメタ・アナリシスでは、ビタミンDとカルシウムの併用投与は大腿骨近位部骨折リスクを16%、非椎体骨折リスクを14%、全骨折リスクを5%それぞれ低下させるとある<sup>45)</sup>。ただし、ビタミンDとカルシウムの併用投与であっても、有意な骨折リスクの低減効果が見られないメタ・アナリシスもあり<sup>27,46-48)</sup>、その関連については結論が出ていない。

以上から、ビタミンDの栄養状態として、血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度を 20 ng/mL 以上に保つことは、骨粗鬆症の予防の観点から重要と考えられる。しかしながら、サプリメントによる介入研究の結果を含めても、ビタミンDの付加による骨粗鬆症リスクの低減効果については、今後の検証が必要である。体内のビタミンDの維持のため、食事からの摂取を行うとともに、適切な日光曝露を図ることが望ましい。

## 2-3 たんぱく質

たんぱく質は骨の重要な構成要素である。成人の骨は骨代謝回転（remodeling）によって継続的に再構築されているが、骨吸収によって分解されたたんぱく質の全てが骨形成に再利用されるわけではなく、たんぱく質の摂取は骨形成に必須である。

コホート研究のシステマティック・レビューによると、追跡開始時のたんぱく質摂取量とその後の骨密度には関連を認める研究結果が多い<sup>49)</sup>。ただし、個人間差が比較的小さいというたんぱく質の摂取量の特徴を踏まえると、多くのコホート研究で用いられている食物摂取頻度調査法等の食事調査法では、骨密度の向上に効果的なたんぱく質の摂取量の閾値を評価することは難しい。

また、食事として13.2~45 g/日のたんぱく質を付加したり、食事内容の変更でたんぱく質を90 g/日以上を確保する等の介入効果を検討した無作為化比較試験のメタ・アナリシスでは、介入群では腰椎骨密度が対照群に比較して良好であったもののその効果はわずかであり、大腿骨近位部や大腿骨頸部の骨密度には有意な効果は認められていない<sup>50)</sup>。なお、推奨量以上の量のたんぱく質の付加の骨密度の有意な改善を認めていない研究<sup>49,51)</sup>もあり、たんぱく質を付加することによる骨密度の増加は、少なくとも臨床的に有用といえるほど大きなものではないと考えられる。

さらに、たんぱく質摂取量と骨折リスクの関係を検討したコホート研究のメタ・アナリシスでは、たんぱく質の摂取量と大腿骨近位部骨折リスクとの間に負の関連が認められたが、椎体骨折や全骨折では有意な関連は示されておらず<sup>49)</sup>、他のメタ・アナリシスでも結果は一致していない<sup>52,53)</sup>。

以上より、たんぱく質の摂取量の不足の回避は重要であるが、現時点では骨粗鬆症の予防の観点から、たんぱく質摂取量の影響の程度について一定の結論を出すことは難しい。

## 2-4 エネルギー(体格)

低体重は骨粗鬆症及び骨粗鬆症による骨折の重要なリスク要因とされている。エネルギー摂取量は体重に影響し、骨粗鬆症の発生、進展、そして骨折に関与すると考えられる。

体重やBMIは骨密度と正の関係を持つことが多くの研究で報告されている<sup>54-58)</sup>。韓国の国民健康栄養調査の50歳以上の参加者を対象とした横断研究<sup>59)</sup>では、BMIが21~23 kg/m<sup>2</sup>の群に比べて、BMIが18.5 kg/m<sup>2</sup>未満の群では骨粗鬆症の診断が男女ともに多く見られた一方で、BMIが25 kg/m<sup>2</sup>以上では、女性では骨粗鬆症の頻度が少なく、男性では有意な差は見られなかった。年齢、性別、閉経、骨密度の測定部位などによって異なるとの報告もあるが<sup>60,61)</sup>多くの横断研究で体重、あるいはBMIと骨密度には有意な正の相関が認められている<sup>54-58)</sup>。

また、25のコホート研究の女性対象者約40万人のプール解析では、BMIが25 kg/m<sup>2</sup>の群に比較してBMIが15 kg/m<sup>2</sup>の群では骨粗鬆症性骨折及び大腿骨近位部骨折のリスクが有意に高く、BMIが35 kg/m<sup>2</sup>の群では骨折リスクは低減したことを示している<sup>62)</sup>。なお、この研究の対象者のBMIは平均26.6 kg/m<sup>2</sup>と大きく、この結果を日本人にそのまま当てはめるには注意が必要であるが、日本人を対象としたコホート研究でもBMIと骨折の関連を示す報告は複数ある<sup>63,64)</sup>。体格が日本人と比較的に近い韓国人285,643人を対象としたコホート研究でも、BMIが25~27.4 kg/m<sup>2</sup>の群と比較して18.5 kg/m<sup>2</sup>未満の群では男女ともに臨床的椎体骨折、前腕骨折、上腕骨骨折のハザード比は有意に高かったのに対し、BMIが30 kg/m<sup>2</sup>以上では女性の前腕骨折での骨折リスクの低下以外は有意な差はみられていない<sup>65)</sup>。

以上から、骨粗鬆症の予防、骨折リスクの低減のために低体重は回避するべきと考えられる。一方で、BMIが25 kg/m<sup>2</sup>以上における骨折リスクについては、部位や性別によって異なると考えられるものの、おおむね低いと考えられる。しかしながら、高血圧、糖尿病、心筋梗塞、脂質異常症などに関

連することから、過体重・肥満は推奨できない。

## 2-5 その他のビタミン

ビタミンCは骨芽細胞の分化を促進して骨形成を高め<sup>66)</sup>、その欠乏は破骨細胞を誘導して骨吸収を促進するとされる<sup>67)</sup>。疫学研究のメタ・アナリシスによると、ビタミンC摂取量と骨密度の関連が一部で示されているものの、その関連は限定的であった<sup>68)</sup>。また、別の症例対照研究とコホート研究のメタ・アナリシスでは、ビタミンC摂取量と大腿骨近位部骨折の併合リスクについては用量依存的な関連が示されている<sup>69)</sup>。ただし、現時点ではビタミンCの積極的な摂取と、骨粗鬆症の予防については不明な点が多い。

ビタミンK（ビタミンK<sub>1</sub>とK<sub>2</sub>）は骨基質たんぱく質であるオステオカルシンがカルボキシル化を受けて成熟型となるために必要で、骨へのカルシウムの沈着を促進するとされる。女性骨粗鬆症患者において、ビタミンK<sub>2</sub>の一種であるメナテトレノンの骨密度増加作用を検証した無作為化比較試験とそのメタ・アナリシスはあるが<sup>70,71)</sup>、その投与量は45 mg/日と現実的な摂取量ではない。また、ビタミンK投与の臨床試験においては椎体骨折リスクの低減効果は認められておらず<sup>72)</sup>、骨粗鬆症の予防のためにビタミンKの積極的な摂取を勧める根拠はない。

## 参考文献

- 1) World Health Organization. Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series. No. 843. World Health Organization, Geneva; 1994.
- 2) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consensus Statement*. 2000;17(1):1-45.
- 3) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版) . 日本骨代謝学会雑誌. 2001;18(3):76-82.
- 4) 日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012 年度改訂版) . *Osteoporosis Japan*. 2013;21(1):9-21.
- 5) Orito S, Kuroda T, Onoe Y, et al. Age-related distribution of bone and skeletal parameters in 1,322 Japanese young women. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):698-704.
- 6) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版; 2015.
- 7) Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(3).
- 8) Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, et al. Bone loss, weight loss, and weight fluctuation predict mortality risk in elderly men and women. *J Bone Miner Res*. 2007;22(8):1147-1154.
- 9) Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44.
- 10) Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*. 2009;20(1):1-21.
- 11) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). *Osteoporos Int*. 2008;19(4):429-435.
- 12) Cumming RG. Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int*. 1990;47(4):194-201.
- 13) Welten DC, Kemper HC, Post GB, et al. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr*. 1995;125(11):2802-2813.
- 14) Shi Y, Zhan Y, Chen Y, et al. Effects of dairy products on bone mineral density in healthy postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):48.
- 15) Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4183.
- 16) Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9588):657-666.
- 17) Wu J, Xu L, Lv Y, et al. Quantitative analysis of efficacy and associated factors of calcium intake on bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2017;28(6):2003-2010.
- 18) Silk LN, Greene DA, Baker MK. The effect of calcium or calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in healthy males: A systematic review and meta-analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*.



- 2015;25(5):510-524.
- 19) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254-1259.
  - 20) Nakamura K, Kurahashi N, Ishihara J, et al. Calcium intake and the 10-year incidence of self-reported vertebral fractures in women and men: the Japan Public Health Centre-based Prospective Study. *Br J Nutr*. 2009;101(2):285-294.
  - 21) Platonova K, Kitamura K, Watanabe Y, et al. Dietary calcium and vitamin K are associated with osteoporotic fracture risk in middle-aged and elderly Japanese women, but not men: the Murakami Cohort Study. *Br J Nutr*. 2021;125(3):319-328.
  - 22) Cui Y, Cai H, Zheng W, et al. Associations of dietary intakes of calcium, magnesium, and soy isoflavones with bone fracture risk in men: A prospective study. *JBMR Plus*. 2022;6(2):e10563.
  - 23) Webster J, Rycroft CE, Greenwood DC, et al. Dietary risk factors for hip fracture in adults: An umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259144.
  - 24) Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015;351:h4580.
  - 25) Khatri K, Kaur M, Dhir T, et al. Role of calcium &/or vitamin D supplementation in preventing osteoporotic fracture in the elderly: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2023;158(1):5-16.
  - 26) Xu L, McElduff P, D'Este C, et al. Does dietary calcium have a protective effect on bone fractures in women? A meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr*. 2004;91(4):625-634.
  - 27) Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466-2482.
  - 28) Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(jul29 1):c3691.
  - 29) Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. 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. *BMJ*. 2011;342(apr19 1):d2040.
  - 30) Myung SK, Kim HB, Lee YJ, et al. Calcium supplements and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of clinical trials. *Nutrients*. 2021;13(2):368.
  - 31) Spence LA, Weaver CM. Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr Rev*. 2013;71(1):15-22.
  - 32) Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: A clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):867-868.
  - 33) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, et al. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(1):1-5.
  - 34) Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press,

- Washington, D.C.; 2011.
- 35) Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(5):453-468.
  - 36) Tamaki J, Iki M, Sato Y, et al. Total 25-hydroxyvitamin D levels predict fracture risk: results from the 15-year follow-up of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2017;28(6):1903-1913.
  - 37) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 2016;14(10):e04547.
  - 38) Blomhoff R, Andersen R, Arnesen EK, et al. Nordic Nutrition Recommendations 2023. Nordic Council for Ministers, Copenhagen; 2023.
  - 39) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40-49.
  - 40) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(18):2257-2264.
  - 41) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551-561.
  - 42) Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383(9912):146-155.
  - 43) Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):847-858.
  - 44) Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol.* 2020;39(12):3571-3579.
  - 45) Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD000227.
  - 46) Hu ZC, Tang Q, Sang CM, et al. Comparison of fracture risk using different supplemental doses of vitamin D, calcium or their combination: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2019;9(10):e024595.
  - 47) Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;319(15):1600-1612.
  - 48) DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010;340(jan12 1):b5463.
  - 49) Wallace TC, Frankenfeld CL. Dietary protein intake above the current RDA and bone health: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(6):481-496.
  - 50) Shams-White MM, Chung M, Fu Z, et al. Animal versus plant protein and adult bone health: A systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192459.
  - 51) Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and

- meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1674-1692.
- 52) Wu AM, Sun XL, Lv QB, et al. The relationship between dietary protein consumption and risk of fracture: a subgroup and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep.* 2015;5(1):9151.
  - 53) Darling AL, Manders RJF, Sahni S, et al. Dietary protein and bone health across the life-course: an updated systematic review and meta-analysis over 40 years. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):741-761.
  - 54) Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol.* 1993;138(3):160-169.
  - 55) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 1993;8(5):567-573.
  - 56) Papaioannou A, Kennedy CC, Cranney A, et al. Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2009;20(4):507-518.
  - 57) Lee SJ, Lee JY, Sung J. Obesity and bone health revisited: A Mendelian randomization study for Koreans: Obesity and bone health revisited. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):1058-1067.
  - 58) Li Y. Association between obesity and bone mineral density in middle-aged adults. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(1):268.
  - 59) Lee JH, Kim JH, Hong AR, et al. Optimal body mass index for minimizing the risk for osteoporosis and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med.* 2020;35(6):1432-1442.
  - 60) Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011;124(11):1043-1050.
  - 61) Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):294-300.
  - 62) Johansson H, Kanis JA, Odén A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):223-233.
  - 63) Saito Y, Miura K, Arima H, et al. Predictors of lower limb fractures in general Japanese: NIPPON DATA90. *PLoS One.* 2022;17(2):e0261716.
  - 64) Shiimoto K, Babazono A, Harano Y, et al. Effect of body mass index on vertebral and hip fractures in older people and differences according to sex: a retrospective Japanese cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(11):e049157.
  - 65) Yi SW, Bae JH, Kim YM, et al. Relationship between body mass index and fracture risk at different skeletal sites: a nationwide cohort study. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):99.
  - 66) Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, et al. The roles and mechanisms of actions of vitamin C in bone: New developments. *J Bone Miner Res.* 2015;30(11):1945-1955.
  - 67) Hie M, Tsukamoto I. Vitamin C-deficiency stimulates osteoclastogenesis with an increase in RANK expression. *J Nutr Biochem.* 2011;22(2):164-171.
  - 68) Malmir H, Shab-Bidar S, Djafarian K. Vitamin C intake in relation to bone mineral density and risk of hip fracture and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr.* 2018;119(8):847-858.
  - 69) Sun Y, Liu C, Bo Y, et al. Dietary vitamin C intake and the risk of hip fracture: a dose-response meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):79-87.
  - 70) Su S, He N, Men P, et al. The efficacy and safety of menatetrenone in the management of osteoporosis: a

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2019;30(6):1175-1186.
- 71) Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. Does vitamin K<sub>2</sub> play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):1175-1186.
- 72) Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(1):66-75.