特集 骨粗鬆症をめぐる

順天堂医学 42 (1)
p. 45 ~ 54 (1996)

小児期・青年期からの骨粗鬆症の予防**

Prevensiton of osteoporosis since childhood

時 田 章 史¹⁾ 畔 野 篤¹⁾ 三 浦 優 子¹⁾
AKIFUMI TOKITA, M.D. ATSUSHI UNNO, M.D. YUKO MIURA, M.D.
田 和 俊 也¹⁾ 石 川 明 道¹⁾ 山 城 雄 一 郎¹⁾
TOSHIYA TAWA, M.D. AKIMICHI SHIKAWA, M.D. YUICHIRO YAMASHIRO, M.D.
藪 田 敬 次 郎¹⁾ 深 間 内 一 孝²⁾ 三 橋 直 樹²⁾
KEIJIRO YABUTA, M.D. KAZUTAKA FUKAMAUCHI, M.D. NAOKI MITSUHASHI, M.D.
桑 原 慶 紀²⁾ 鈴 木 勝 彦³⁾ 南 谷 和 利³⁾
YOSHINORI KUWABARA, M.D. KATSUHIKO SUZUKI, Ph.D. KAZUTOSHI MINAMIDANI, M.D.
沢 木 啓 祐³⁾
KEISUKE SAWAKI, Ph.D.

近年の平均寿命の伸び、高齢化社会の到来と共に、成人病の一つとして骨粗鬆症、特に退行期骨粗鬆症が注目されるようになった。骨粗鬆症患者は現在 250 万人とも 500 万人いるとも言われ、今後その数は急速に増加すると推測され、その予防が重要なテーマとなってきた。

骨粗鬆症は明らかな原因疾患が存在しない原発性骨粗鬆症と、他の基礎疾患に伴って発症する続発性骨粗鬆症とに大別されるが、小児期においても骨粗鬆症は存在し、退行期骨粗鬆症を除くすべての骨粗鬆症、すなわち若年性骨粗鬆症と全身疾患・薬剤・不動化などに伴う続発性骨粗鬆症が存在する。

骨粗鬆症の予防として、10 歳代後半に最大となるピークボーンマス（最大骨量）を増加させることが重要になってきた。十分な栄養を摂取すること、特にカルシウムの摂取を心がけること、適切な運動を行うことが予防の基本である。一方、遺伝的要因も重要であることが最近の知見で明らかになりつつある。ビタミン D 受容体遺伝子多型は骨粗鬆症の発症に関与する体質を知る一つの手段になりうる可能性がある。今後は遺伝的体質に応じた、栄養指導・運動指導を小児期および、青年期から個別に行うことが効率の良い予防法につながるであろう。

キーワード：骨粗鬆症、予防、ビタミン D、遺伝、運動

Key words : Osteoporosis, Prevension, Vitamin D, Genetics, Exersice

* 順天堂大学医学部小児科学講座¹⁾、産婦人科学講座²⁾、順天堂大学スポーツ健康科学部³⁾

Department of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology, and Sports Science, Juntendo University School of Medicine, Tokyo & Chiba, Japan

** 第 275 回順天堂医学会学術集会 [Nov. 18, 1995 開催]
[Jan. 12, 1995 原稿受領]

はじめに

近年の平均寿命の伸び、高齢化社会の到来と共に、成人病の一つとして骨粗鬆症、特に退行期骨粗鬆症が注目されるようになった。骨粗鬆症患者は現在 250 万人とも 500 万人いるとも言われ、今後、その数は急速に増加すると推測されている。

表-1 骨粗鬆症の分類

骨粗鬆症	原発性骨粗鬆症	<ul style="list-style-type: none"> 退行性骨粗鬆症 若年性骨粗鬆症
	続発性骨粗鬆症	<ul style="list-style-type: none"> I. 内分泌異常：性腺機能低下症・甲状腺機能亢進症・Cushing 症候群・糖尿病 II. 消化器疾患：胃切除・吸収不良症候群 III. 血液系悪性疾患：多発性骨髄腫・悪性リンパ腫・白血病・全身性肥満細胞症 IV. 先天性疾患：骨形成不全症・ホモシステン尿症・Ehlers-Danlos 症候群・Marfan 症候群・Wilson 病・Menkes 病・乳糖不耐症 V. 特定の薬剤：副腎皮質ホルモン・抗痙攣剤・ヘパリン・メトトレキセート VI. 不動、宇宙旅行 VII. その他：アルコール中毒・金属中毒・ビタミンC欠乏症

骨粗鬆症とは、全身的な骨量の減少と骨微細構造の変化により、骨の脆弱性および骨折の危険性が高まった状態と定義される。一般に骨量は40歳以後になると減少するが、本症はこの減少率が早い、もともと骨量が少ない、あるいは早期から減少が始まるために骨の脆弱性が病的に高まった状態であるといえる。したがって骨粗鬆症は共通の原因に基づく単一の疾患ではなく、遺伝的要因と環境要因が複雑に関与することによって類似の病態を呈する疾患群である。

骨粗鬆症は明らかな原因疾患が存在しない原発性骨粗鬆症と、他の基礎疾患に伴って発症する続発性骨粗鬆症とに大別される。骨粗鬆症の分類を表-1に示す。小児期においても骨粗鬆症は存在し、退行期骨粗鬆症を除くすべての骨粗鬆症、すなわち、若年性骨粗鬆症と全身疾患・薬剤・不動化などに伴う続発性骨粗鬆症が存在する。さて成人領域においては、退行期骨粗鬆症を加齢による老化現象ととらえ、転倒による大腿骨頸部骨折、あるいは椎体の圧迫骨折による円背や疼痛の出現をもって治療を開始していた時代があった。しかしながら、骨密度測定技術の進歩により、骨折のリスクが予測可能な時代となり、骨折以前に骨粗鬆症と診断し、治療あるいは予防が可能な時代になっている。骨粗鬆症の予防および治療の最終目標は、

まさに骨折の予防にある。骨折発症の関連因子として最も重要なものは、骨量の減少であり、高齢者の骨折の約80%は骨量の減少が関与しているといわれている。

したがって、従来の骨粗鬆症の予防法は成人の、特に女性では閉経後の骨量の減少の阻止を目標に努力されてきた。しかし日本人においても、人生における最大骨量が10歳台後半から20歳台前半にあることが報告され、小児期のうちから骨量を増やすことの重要性がクローズアップされてきたのである^{1) 2)}。

一方、全身疾患・薬剤・不動化などに伴う続発性骨粗鬆症は、ある特定の患者が対象となり、しかも骨粗鬆症の発症は小児科医の手を離れた後に起こることも多いため、小児科領域でも関心が少なかったが、退行期骨粗鬆症は長生きをすれば誰にでも起こりうる病態であり、その機序の解明と早期からの予防が注目を集めることになったのである。

さて最大骨量は、遺伝的要因と環境要因（特に栄養と運動）によって決定されると考えられているが、最近報告された遺伝的要因の一つの関連因子と考えられる、ビタミンD受容体遺伝子多型と骨塩量の関係について解説し、環境要因としての栄養・運動の各要因についても概説することによ

図-1 双生児を用いた骨密度の遺伝的研究

a: $\gamma=0.92$, b: $\gamma=0.36$ 実線は $\gamma=1.0$, 双生児間の骨密度が $\gamma=1.0$ からどれだけ乖離しているかがわかる

て、小児期からの骨粗鬆症の予防、最大骨量を増加させるための有効な方法について説明を加える。

骨塩量と遺伝

骨粗鬆症の遺伝的な背景として白人やアジア人に多いなど人種差があること、家族歴があること、小柄な体格の人に起こりやすいことなどが報告されている。一方、骨密度と遺伝的要因については双生児の研究があり、若年者の骨密度に遺伝が強く関与していることが報告された³⁾。すなわち一卵性双生児における骨密度の一致率が極めて高いことが示されたのである(図-1)。また腰椎・大腿骨頸部・橈骨骨密度について比較検討したところ、腰椎は他の部位より遺伝的因子が強く関与し、骨の部位によって遺伝因子と環境因子の影響に違いがあることも報告された⁴⁾。さらに双生児を対象に、骨形成のマーカである血清オステオカルシンあるいはI型コラーゲンのマーカーについても検討し、オステオカルシンやPICP (carboxy-terminal propeptide of type I procollagen)は一卵性が二卵性双生児に比べ姉妹間での血清値の一致率が高く、統計学的にも遺伝が高く、またオ

図-2 ビタミンDレセプター遺伝子多型(右)と血清オステオカルシン値(左)

右図はサザンブロット法によるビタミンDレセプター遺伝子のRFLP解析。(Morrison, N.A., et al., 1992)

ステオカルシンやPICPが高いほど骨密度が低い傾向にあることも報告された^{5) 6)}。以上より骨密度のみならず、骨代謝マーカーも遺伝的な影響を受けていることが示された。しかしながら成人に

図-3 ビタミンD受容体遺伝子

イントロン8にあるBsm I多型とエクソン9に存在するTaq I多型との間に非常に高い連鎖が認められた

図-4 BsmIを用いたビタミンDレセプター遺伝子のRFLP解析

M: サイズマーカー C: コントロール

において骨形成マーカーが高いほど、骨密度が低い傾向を示すパラドックスについては、明らかではない。

ビタミンD受容体遺伝子

Eismanらは、健康成人のゲノムDNAを用いサザンブロット法により、染色体12番染色体の長腕に存在するビタミンDレセプター遺伝子を、いくつかの制限酵素を使って対立遺伝子の塩基配列の違いにより生ずる多型分析を行い、血清オステオカルシンとの相関を検討した。血清オステオカルシンは骨代謝マーカーの一つであり、骨形成あるいは、骨代謝回転の指標とされている。その結果、BsmI制限酵素を用いて表される3つのビタミンDレセプター遺伝子多型(BB Bb bb)が最も血清オステオカルシン値と相関することが明らかとなった(図-2)⁷⁾。

ここで遺伝子多型、あるいはDNA多型について解説しておく。人間の遺伝子(DNA)は、細胞の核の中に染色体として存在し、世代を越えて受

図-5 閉経前女性におけるビタミンDレセプター遺伝子多型と最大骨密度

BB型の人とbb型の人と比べて骨密度が約10%低い

ANOVA $p=0.0003$ Fスコア=8.35

け継がれていくが、その遺伝子情報は塩基配列という形で納められており、気の遠くなるような長い時間をかけて（進化や環境に適応する課程で、あるいは偶発的に）種々の変化が生ずる。その結果、変異が蓄積して遺伝的多様性が生じるが、最も一般的な変化は点突然変異、すなわち塩基の置換・欠失・挿入などである。これらの変異は個体の表現型に大きな影響を与えないイントロンなどの非遺伝子領域に蓄積されやすく、約250から500塩基対に一つの頻度で多型が検出されると言われている。

多型の検出にはRFLP（制限酵素断片長多型；restriction fragment length polymorphism）解析がよく用いられる。これはDNAの塩基配列を制限酵素が厳密に同定し、切断することで生ずる切断断片長の多様性として表されるものである。BsmIで切断されるビタミンDレセプター遺伝子の対立遺伝子をb遺伝子、切断されない遺伝子をB遺伝子とすると、それぞれ対立遺伝子の組み合わせにより、BB Bb bbの3つの多型が表現されるのである（図-3、-4）。

遺伝子多型と骨密度⁸⁾

PCR法を用いて健康成人の多数の母集団を用いてビタミンD受容体遺伝子多型と骨密度について検討した。まずビタミンD受容体遺伝子のイントロン8に存在するBsmI認識部位を含む825bpをPCR法を用いて増幅した。その後、BsmI制限酵素を用いRFLP解析による多型分析を施行した。白人におけるこれらの遺伝子多型の頻度はBB 17%・Bb 50%・bb 33%であった。

そしてビタミンD受容体遺伝子多型と腰椎骨密度との相関を検討した結果、閉経前の女性においてBB型はbb型に比べ約10%（最大骨密度領域にある健康人骨密度の約1SDに相当）骨密度が低いことが示された（図-5）。またこれを成人女性の骨折危険閾値に達する年齢で表すと、BB型とbb型では約10年から15年もの差になることがわかった。

遺伝子多型が骨密度と関連する機序

'B'対立遺伝子は、エキソン9に存在するTaqI制限酵素で切断される't'と高い一致率を示した（図-3）。TaqI認識部位はエキソン内にあり、ATCがATTに置換しているが、このトリプレットはイソロイシンをコードしており受容体蛋白に構造上の変化があるわけではなかった。しかしながら、少なくともB遺伝子とb遺伝子ではビタミンD受容体遺伝子mRNAの転写や安定性に差が生じることで説明したが、ルシフェラーゼ活性を用いた短期の発現実験では骨密度が低い方のB対立遺伝子で発現が高まっているという結果が得られており、この矛盾についても未解決のままである。しかしながら大事な点は、このRFLP解析による違いは、現時点ではビタミンD受容体蛋白の構造異常、すなわちその遺伝子の突然変異を表すものではなく、あくまで表現型である骨密度の正常な範囲内での変動（その差は1標準偏差）を表している点にある。

図-6 日本人健康成人女性の腰椎骨密度とビタミンD受容体遺伝子多型 (平均±S.E.)

日本人のビタミンD受容体遺伝子多型

日本人を対象とした骨密度や骨粗鬆症に関する遺伝的研究は少ないが、Takeshita ら⁹⁾の日本人双生児を対象とした報告において、腰椎・大腿骨頸部・全身骨の一卵性双生児の骨密度の一致率は0.81から0.87とやはり高く、日本人においても遺伝因子の関与が示唆されている。さて日本人においてはYamagata ら¹⁰⁾が、BB型がbb型に比べZスコアで1SD低いことを報告し、人種を越えてビタミンD受容体遺伝子多型が骨密度に影響を与えていることが示唆されている。一方、遺伝型と骨密度に相関が無いとの報告^{11) 12)}もみられるため、今後、サンプルサイズをさらに増した追跡研究が必要であろう。

さて、われわれが解析した日本人のビタミンD受容体遺伝子多型の頻度はBB 2%・Bb 26%・bb 72%であり (n=488)、白人に比べ、B遺伝子を持つものの頻度が日本人では非常に少なかった。また閉経前健康成人女性202人を対象に行った結果ではBb型とbb型で腰椎骨密度で5.3% (0.54 SD) Bb型の方が低く、骨代謝マーカーにおいて

図-7 骨粗鬆症患者に対する1α(OH)D₃治療時の腰椎骨密度の年間変化率と遺伝型 (平均±S.E.)

もBb型がbb型に比べ血清オステオカルシン・骨型アルカリフォスファターゼの高値を認めており、ビタミンD受容体遺伝子多型が日本人の骨代謝に影響を及ぼしていると考えられた (BB型は統計処理上十分な対象が得られなかったため、Bb・bbで比較)。

ビタミンD遺伝子のハプロタイプを用いた解析

さらに、われわれはBsmI RFLPにApaI・TaqIの結果を用いたハプロタイプを利用した遺伝型解析を行った。最も多かった対立遺伝子はbaTでありこれをハプロタイプ1とした。またBAtをハプロタイプ2、BAtをハプロタイプ3とすると、この3つのハプロタイプの組み合わせにより6種の遺伝型で表わすことができる。さてBsmIによる遺伝型とTaqIによる遺伝型は99%以上の確率でBB=tt Bb=Tt bb=TTであり、制限酵素2つで、ハプロタイプを以下のように分類してもほぼ同じ結果が得られる。ハプロタイプ1=ba or aT, ハプロタイプ2=BA or At, ハプロタイプ3=bA or AT

われわれの結果では、(2, 2), (3, 3)は頻度が少なく、(1, 1), (1, 2), (1, 3), (2, 3)の4つの遺伝型で95%を占めていた。この4つの

遺伝型と閉経前健康成人女性の骨密度の相関を示す(図-6). この解析を用いることによって(2, 3)と(1, 1)の腰椎骨密度に0.94SDの差が表現された. また最近, 日本人骨粗鬆症患者に対する活性型ビタミンDの投与後の骨密度変化にビタミンD受容体遺伝子多型が関与していることが報告された(図-7)¹³⁾. 従来, 活性型ビタミンDの骨粗鬆症に対する治療の有効性については世界中で議論のあるところであったが, 今回のビタミンD受容体遺伝子多型頻度の人種差と治療効果がこれらの議論の解決の糸口になるかもしれない. また遺伝型に応じた活性型ビタミンD投与量を設定することで, 治療あるいは予防効果の向上をもたらす可能性も考えられる.

骨粗鬆症の体質診断としてのビタミンD受容体遺伝子多型

骨粗鬆症を単一遺伝子異常による疾患という意味で論ずる場合には, I型コラーゲン遺伝子の異常など, 骨性蛋白の異常を見つけることが, 厳密な意味での骨粗鬆症の遺伝子診断となる¹⁴⁾. しかし, 一般的な骨粗鬆症の病因は冒頭でも述べたように多因子性と考えられている. したがって, B遺伝子が明らかな遺伝子異常を意味し, 必ず骨粗鬆症になるのではないことを再度強調したい. ともあれ, 今回骨密度の個人差がビタミンD受容体遺伝子の多型分析によりある程度表現されたことにより, 骨粗鬆症の病因や治療に対する反応性の違いの解明に貢献するものと考えられる. 今後, その他の骨粗鬆症関連遺伝子の発見や, その機序の解明が待たれる.

骨塩量と栄養

骨粗鬆症の発症に, カルシウム・ビタミン・蛋白質摂取不足が関与することはすでに報告されている. また小児期の栄養が最大骨塩量に及ぼす影響について数多くあるが, そのほとんどがカルシウムに関する報告である. カルシウムの十分な摂

取が骨塩量を高めることに異論を唱える者はいないが, その投与量や投与時期と得られる骨塩量との相関に関しては, 様々な報告がある. 欧米では乳製品の摂取比率が日本に比べ非常に高いので, 特に牛乳摂取と骨密度に関する報告があり, 幼児期や思春期に牛乳の摂取量が多かった人ほど, 骨塩量が高いことが報告されている.

牛乳はカルシウムだけではなく, 蛋白を含むその他の栄養素を含んでいるため, カルシウム単独の効果について, 双生児の研究がなされた¹⁵⁾. 6~14歳の一卵性双生児を対象に食餌のみからカルシウムを摂取したコントロール群 900mgに対し, カルシウム投与群では 700mg多い 1600mgを投与すると, 思春期以前の小児では有意に腰椎および大腿骨頸部の骨塩量が増すのに対し, 思春期以後では有意な差を認めることができなかったというものである. また3年間の持続投与によって骨塩量が明らかに増加したが, カルシウム投与中止後2年で腰椎ではその影響が残っていたが, 大腿骨頸部ではその影響がなかったと報告した. この結果は, 特に思春期以前の小児ではカルシウムは骨塩量の増加に効果を及ぼすが, その効果を維持するためにはカルシウム摂取を継続することが重要であることを示唆している. さらに通常摂取しているカルシウム量が推奨量に達している者と, 低い者とは骨塩量に差がつくことも明らかとなっている.

日本人成人のカルシウム栄養所要量は 600mgといわれているが, 他の栄養素が所要量を満たしているのに対し, カルシウムは未だに達しておらず, カルシウムの積極的な摂取を小児期から指導することが必要である. また, 広田らは, 思春期からの〈やせ〉願望によるダイエットが低骨密度につながることを指摘し, 不必要なダイエットと無謀な食事制限に注意を喚起している¹⁶⁾.

一方, カルシウムの吸収にも重要なビタミンDは, 魚介類・卵などに比較的良好に含まれているため, 日本人においては栄養所要量を満たしていると考えられている¹⁷⁾. したがって, 実際の食事指導としては, 牛乳・乳製品, 大豆製品, 小魚, 野

図-8 本学女子学生の腰椎骨密度

菜・海藻類からカルシウムを、魚・鶏卵・椎茸などからビタミンDをとることができるので、これらの食品を中心とした栄養指導が必要である。

骨塩量と運動

骨塩量を増加させるためには動的負荷が刺激として必要であり、筋肉の収縮および伸展による機械的負荷・緊張により成長期の骨量が増加する。一方、不動化・重力負荷の削減により骨量増加の減少あるいは骨量減少が起こる。

日本人における多変量解析を用いた、前腕遠位部の最大骨量に与える因子のなかで運動習慣が体重などととも重要な因子であることが報告され¹⁶⁾、また欧米においても腰椎あるいは大腿骨頸部骨量の規定因子として運動歴が重要な因子であることが報告されている^{18) 19)}。日本における、小児期(小・中学生)の運動が腰椎骨塩量に及ぼす影響について、西山ら²⁰⁾は男子では運動習慣と骨塩量との間には相関はなかったが、女子においては運動習慣と骨塩量に相関を認めたと報告し、50メートル走タイム記録と骨塩量との間に、男子においては有意の負の相関がみられたのに対し、女子では相関は認められず、男女の基礎体力の違いによる影響であろうと推測している。

一般的には体重負荷のかからない水泳は骨塩量に対し影響が比較的少ないのに対し、体重負荷のかかるような特に垂直方向への重力に抗する運動、特にバレー・バスケットなどが特に骨塩量を増すには有効であるとされている。女子においては、激しいトレーニングによる体脂肪の低下、あるいは正常な生理周期の破綻が骨塩量の低下を招くことが知られている。

われわれが検討したほぼ最大骨塩量に達した平均年齢25歳の健康人女性の解析においても、運動歴は最も影響の強い因子であり、中・高に運動部に所属し、高校卒業後も何らかの運動を週1度以上続けている群と、授業での体育以外の運動歴を持たず、高校卒業後も特に運動を行っていない群では、約1 S.D.の差が認められた²¹⁾。

さて運動が骨密度を高めることはよく知られている一方、スポーツ選手となるには素質や環境などが大きく関与することが予想される。われわれはスポーツ選手の骨密度が高値を示す要因を明らかにするために、思春期の運動とビタミンD受容体遺伝子多型(VDR genotype)を用いて、スポーツ選手の遺伝的背景についても検討を行ったので紹介する。

対象は84人の本大学女子学生1～2年生で、内訳はスポーツ健康科学部46名・医学部38名であり、身長および体重においてスポーツ健康科学部の学生が有意に高い値を示していた。

運動歴は、スポーツ健康科学部学生は全員中学・高校時代スポーツ部に所属し、6年間同一のスポーツ部に所属していた。内訳はバスケットボールおよびバレーボールが40%、陸上部が40%で、その他、水泳・テニスなど20%であった。医学部女子学生において、問診表より調査し中学・高校時代運動歴のあるものをExercise(+)として検討を加えた。スポーツの内訳はバスケットボールおよびバレーボール部が40%、テニス部が30%、その他、水泳・陸上など30%であった。VDR genotypeは既報に従い、制限酵素TaqIおよびApaIを用いて解析した。

運動歴と腰椎骨密度の関係を図-8に示した。ス

スポーツ健康科学部女子学生 46 名の腰椎骨密度の平均値は、 1.132 ± 0.11 SD で医学部女子学生の平均値に比べて有意に高い数字を示していた。医学部女子学生 38 名の平均は 1.022 ± 0.11 SD であり、この値は一般健常日本人女性の平均とほぼ同じ値であったが、さらに医学部女子学生で運動歴のない群とある群との比較をしたところ、運動歴のある群では 1.057 ± 0.11 SD に対して、ない群では 0.979 ± 0.08 SD と運動歴のない群で有意に低値を示した。

医学部女子学生とスポーツ健康科学部女子学生における VDR 遺伝子型の頻度は、既に報告した日本人の遺伝子頻度とほぼ同様の結果であり、スポーツ健康科学部に所属する日本人女性の明かな VDR 多型の頻度の違いによる影響を認めることはできなかった。

したがって、またスポーツ健康科学部女子学生の骨密度が有意に高いのは、医学部女子学生に比べ運動量の違い、身長・体重の影響、あるいは身長・体重を規定するその他の素因などが関与していることが考えられた。

いままでの報告においても、実業団やオリンピック選手の骨塩量が明らかに一般人に比べ高いのは、難度の高い運動を、しかも運動量を数多く続けた結果とも考えられるが、それに耐えられるだけの体格を持った、おそらくある程度この分野において遺伝的な恩恵を持った例であることが多く、様々なバイアスが含まれる。遺伝的背景について、さらに詳細な検討が待たれる。したがって、運動が骨塩量に及ぼす直接の影響をみるためには、体格・遺伝的背景など基礎データを均一にした、longitudinal な検討が必要である。

いずれにしても、一般学生における思春期のスポーツは、貧血・無月経・疲労骨折を起こさないよう、指導者がオーバーユースに注意し、長く続けられるような指導をすることが肝要である。

おわりに

骨密度が比較的容易に、精度も高く評価できる時代になったことは、二次性の骨粗鬆症に対し、小児期においても予防策を立てることが可能になったことを意味する。小児慢性疾患患児が成人した後の骨粗鬆症の発生率をわれわれ小児科医は知らない。しかし、様々な疾患での長期予後の改善とともに、QOL の一つとして、骨粗鬆症にならないことが求められる時代がそこにきている。

また健常人の最大骨塩量を高めるためには、不必要なダイエットを戒め、十分な蛋白とカルシウム・ビタミン D を摂取し、運動を継続して行うことが重要である。もちろんこれらの予防法が良いことは誰もがわかっても、全員にこれを推奨するのには困難がある。一方、最大骨塩量の約 50% は遺伝的要因が占めているともいわれ、骨粗鬆症素因を持つ者、遺伝的に骨塩量が低くなりやすい体質のリスク因子を持った者に、より積極的な栄養および運動指導をすることが理にかなった予防のための指導になるものと思われる。今後誰を対象に、どの年齢で骨密度を評価するのが良いのかなどの検討が必要であると考えられる。

成人の生活習慣は小児期の環境によって確立されることが大きい。成人してから高血圧のため、減塩のうす味を指導されたり、高脂血症の治療で低脂肪食の指導をされても、なかなか実行できないことが多いのは、長年の生活習慣によるものである。したがって、個々の体質を知り、小児期からその子どもに適した栄養を含む生活習慣の指導ができれば、両親にとっても、そして小児科医にとっても、納得のいく予防指導が可能になるであろう。ビタミン D 受容体遺伝子多型などが、どの程度骨粗鬆症のリスク因子の一つとして影響を持つかは、今後の研究によらなければならないが、その他の関連遺伝子を含め、遺伝子を用いた診断法が特殊な疾患を診断する手段から、健常人の健康維持のための日常診療に応用される日が来ることを期待する。

文 献

- 1) 清野佳紀：子供の骨を丈夫にするには一骨発育の重要性. 日児誌, **98** : 2093~2095, 1994
- 2) 清野佳紀, 田中弘之, 西山宗六, 他：日本人若年女子の最大骨量. 医学のあゆみ, **170** : 1041~1042, 1994
- 3) Smith DM, Nance WE, Kang KW. *et al.*: Genetic factors in determining bone mass. J Clin Invest, **52** : 2800~2808, 1973
- 4) Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL. *et al.*: Genetic determinants of bone mass in adults, A twin study. J Clin Invest, *et al.*: Genetic determinants of bone mass in adults, A twin study. J Clin Invest, **80** : 706~710, 1987
- 5) Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT. *et al.*: Genetic factors in bone turnover. J Clin Endocrinol Metab, **72** : 808~814, 1991
- 6) Tokita A, Kelly PJ, Nguyen T. *et al.*: Genetic influences on type I collagen synthesis and degradation: Further evidence for genetic regulation of bone turnover. J Clin Endocrinol Metab, *et al.* **78** : 1461~1466, 1994
- 7) Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ. *et al.*: Contribution of frans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. Proc Natl Acad Sci USA, **89** : 6665~6669, 1992
- 8) Morrison NA, Qi JC, Tokita A, *et al.*: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature, **367** : 284~287, 1994
- 9) Takeshita T, Yamagata Z, Iijima S. *et al.*: Genetic and environmental factors of bone mineral density indicated in Japanese twins. Gerontology, *et al.* **38** : 43~49, 1992
- 10) Yamagata Z, Miyamura T, Iijima S. *et al.*: Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in healthy Japanese woman. Lancet, **344** : 1027, 1994
- 11) Melhus H, Kindmark A, Amer S. *et al.*: Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. Lancet, **344** : 949~950, 1994
- 12) Hustmyer FG, Peacock M, Hui S. *et al.*: Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. J Clin Invest. *et al.* **94** : 2130~2134, 1994
- 13) Matsuyama T, Ishii S, Tokita A. *et al.*: Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. Lancet, **345** : 1238~1239, 1995
- 14) Spotila LD, Constantinou CD, Sereda L. *et al.*: Mutation in a gene for type I procollagen (COL1A2) in a woman with postmenopausal osteoporosis: evidence for phenotypic and genotypic overlap with mild osteoporosis imperfecta. Proc Natl Acad Sci (USA), **88** : 5423~5427, 1991
- 15) Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW. *et al.*: Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. N Engl J Med., **327** : 82~87, 1992
- 16) Hirota T, Nara M, Ohguri M. *et al.*: Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young woman. Am J Clin Nutr, **55** : 1168~1173, 1992
- 17) 竹内敦子, 岡野登志夫, 平原文子, 他：健常な日本人の食事性ビタミンD摂取量. ビタミン, **67** : 417, 1993
- 18) Glastre C, Braillon P, David L, *et al.*: Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children; correlations with growth parameters. J Clin Endocrinol Metab, **70** : 1330~1333, 1990
- 19) Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M: Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. J Bone Miner Res., **10** : 675~682, 1995
- 20) 西山宗六, 井本岳秋, 友枝新一, 他：小児の骨塩量正常分布および運動との関係. 日児誌, **98** : 22~26, 1994
- 21) 三浦優子, 時田章史, 田和俊也, 他：日本人女性の最大骨密度を規定する因子に関する研究. 日骨誌, **13** : 55, 1995