

立つものと期待できる。骨粗鬆症の素因としての遺伝子多型および環境要因の影響解明を目指すゲノム研究は、今後の進展が強く望まれる分野である。

### 骨粗鬆症疾患ゲノム研究

骨粗鬆症は生活習慣病であり、カルシウム (Ca) 摂取の不足や痩せ、運動不足などの危険因子が指摘されている。一方で、骨粗鬆症の危険因子として家族歴がある。他の多くの生活習慣病や老年病と同じように、骨粗鬆症は遺伝的素因と生活習慣や加齢などが複雑に影響を及ぼして発症する多因子疾患であると考えられている。疾患によって遺伝的要因の影響の強さは異なる。人種や環境、生活習慣による違いはあるだろうが、米国のフラミンガム・スタディからの報告では骨密度 (bone mineral density: BMD) の遺伝率 (heritability) は約 60% と推定されており、遺伝的な要因は比較的大きいと思われる<sup>1)</sup>。

疾病と関連する遺伝子多型の探索には連鎖解析 (linkage analysis) と相関解析 (association study) の大きく分けて二つの方法がある。連鎖解析にはいろいろな手法があるが、骨粗鬆症のような比較的頻度の高い多因子疾患の研究には罹患同胞対連鎖解析が用いられることが多い。これは罹患した兄弟を含む家系を集めて要因遺伝子を探索する方法である。遺伝様式を仮定しなくても検定することができるので、ノンパラメトリックな方法と呼ばれる。また BMD のような連続変数を目的変数とする場合には QTL 解析 (Quantitative Trait Analysis) が用いられる<sup>2)</sup>。これらの方法では、ある程度の領域にまで遺伝子座を絞り込むことはできるが、最終的な疾患遺伝子を同定することは難しい。

相関解析では一般に候補遺伝子からのアプローチが行われる。これは骨代謝に関連し、骨粗鬆症の発症に関わると推定される候補遺伝子を選び、その遺伝子の多型について BMD や骨粗鬆症の診断の有無との関連を検討する方法である。骨粗鬆症の候補遺伝子には、Ca 向性ホルモンおよび受容体、サイトカイン、成長ホルモンおよび受容体、骨基質タンパク、その他脂質代謝関連遺伝子や *klotho*, *WRN* (ウエルナー症候群遺伝子) などの老化関連遺伝子が含まれる<sup>3)</sup>。

解析方法としては、骨粗鬆症の患者群とコントロール群との間で候補遺伝子の多型の頻度を比較する。頻度に有意な差があれば、その遺伝子多型が骨粗鬆症に関連する遺伝子多型であると推定することができる。骨粗鬆症のような加齢や性別に大きく影響され、体格や栄養摂取、運動などの修飾が容易な因子による影響も強い疾患ではコントロール群の選定方法が重要である。また骨粗鬆症では遺伝子多型によるリスク比も一般には 2 倍以下と小さいため、十分な数の患者とコントロールが必要になる。特定の候補遺伝子に焦点を当てて解析を行うのではなく、DNA の一塩基多型である SNP (single nucleotide polymorphism) についてゲノムワイドに網羅的検討を行うアプローチもある。現在では 50 万をこえる SNP をタイピングできるキットも利用可能である。しかしこうしたキットはまだ高価であり、解析に十分な数の集団での解析を行うには膨大な費用を要する。

### 遺伝子環境相互作用

骨粗鬆症や BMD への遺伝子多型の影響は、直接的な影響よりもむしろ生活習慣や環境因子による骨への影響を遺伝子多型が修飾する部分が大きい可能性がある。図 1 は我々の調査からの解析結

BMD: bone mineral density (骨密度), Ca: カルシウム, QTL 解析: Quantitative Trait Analysis, SNP: single nucleotide polymorphism, WRN: ウエルナー症候群遺伝子



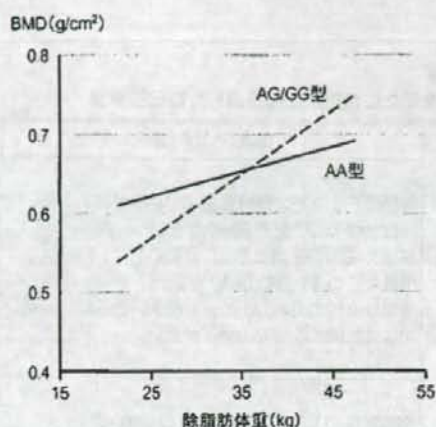


図1 閉経女性のDXAによるBMDと除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )遺伝子XbaI多型の影響

除脂肪体重すなわち筋量が多ければBMDは高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型の方が強い。

BMD: bone mineral density (骨密度)

(文献4より引用)

果である。閉経女性のDXA (dual energy X-ray absorptiometry) によるBMDと除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )遺伝子XbaI多型の影響について検討した<sup>4)</sup>。除脂肪体重として求めた筋量が多ければBMDは高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型の方が強い。AG/GG型の多型を持つ者は、筋量を増やすことがAA型の者よりも骨粗鬆症の予防には効果的であることがわかる。筋量が少ない集団ではAA型の方がBMDは高いが、筋量が多い集団ではAG/GG型の方がBMDは高いという逆転が生じており、このため対象集団の筋量が異なれば、遺伝子多型のBMDとの関係はまったく逆になってしまう。遺伝子以外の個体差が十分に検討されていないこと

が、ゲノム研究での再現性が乏しいことの要因のひとつになっている可能性がある。

感受性遺伝子多型をもつ人でも発症しない人もいる。その要因を探るというアプローチもある。感受性遺伝子多型をもつ人の中で発症した人、発症していない人について生活習慣などの要因を詳細に比較検討することで、感受性遺伝子をもついても骨粗鬆症をどうすれば予防できるかを明らかにすることができる。さらに生活習慣などの修飾可能な危険要因については、その縦断的变化についての検討も必要である。特定の遺伝子多型をもつ人が、例えば身体活動量を2倍にしたときBMDはどう変化するか、遺伝子多型によってその効果にどのような差があるのかを明らかにすることが、遺伝子多型を利用した実際の予防指導の際には重要である。こうしたデータを蓄積するためには多数の集団で長期にわたった詳細な生活習慣や環境要因の調査が必要である。

#### 長期縦断疫学研究

国立長寿医療センター研究所 (National Institute for Longevity Sciences: NILS) では老化、老年病に関する基礎データの収集のために長期にわたる集団の大規模な縦断研究「老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)」を平成9年度より行っている<sup>5) 6)</sup>。対象は地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出された、観察開始年齢が40~79歳までの男女である。施設内に設けられた専用の検査センターで朝9時~夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組んで、一日7名、週4日、年間を通して詳細な老化に関連する検査を行っている。平成12年4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返している。

DXA: dual energy X-ray absorptiometry, NILS: National Institute for Longevity Sciences (国立長寿医療センター研究所)



表1 NILS-LSAにおいてBMDとの関連を新たに発見または確認した遺伝子多型

略号	遺伝子多型	BMDへの影響	文献
<b>Ca 向性ホルモンおよび受容体</b>			
VDR	Vitamin D receptor (A-3731G)	男性のCC型で大腸骨頸部のBMDが低い	7
ESR1	Estrogen Receptor $\alpha$ (PP1pp)	高齢女性のCC型でBMDが低い	8
ESR1	Estrogen Receptor $\alpha$ (XX/xx)	高齢女性のGG型でBMDが低い	8
OST	Osteocalcin (C298T)	閉経女性のTT型でBMDが低い	7
ADR	Androgen receptor (CAG repeat)	未閉経女性のCAGリピートが多いとBMDが低い	9
CYP17A1	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 (T-34C)	閉経女性のCC型でBMDが低い	10
<b>サイトカイン、成長ホルモンおよび受容体</b>			
IL6	Interleukin-6 (C-634G)	閉経女性のGG型で椎骨近位のBMD低い	7
TGFB	Transforming growth factor- $\beta$ 1 (T29C)	高齢女性のTT/TC型で椎骨のBMDが低い	11
OPG	Osteoprotegerin (T950C)	未閉経女性のCC型で椎骨近位のBMDが低い	12
OPG	Osteoprotegerin (T245G)	閉経女性のGG型で大腸骨頸部BMDが低い	12
CCR	Chemokine receptor 2 (G190A)	若年男性と閉経女性のGG/GAでBMDが低い	13
<b>骨基質関連タンパク</b>			
MMP1	Matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607)	閉経女性のGG/GG型で椎骨近位BMDが低い	14
MMP9	Matrix metalloproteinase-9 (C-1562T)	男性のCT/TT型でBMDが低い	15
COL	Collagen type 1 (G-1997T)	閉経女性のGG型でBMDが低い	16
ICAM1	Intercellular adhesion molecule-1 (Lys469Glu)	閉経女性のAA型でBMD低か低い	17
PLOD1	Procollagen-lysine 2-oxyglutarate 5-dioxygenase (Ala99Thr)	未閉経・閉経女性のGA/AA型でBMDが低い	17
CX37	Connexin 37 (Pro319Ser)	男性のTT型でBMDが低い	17
<b>その他</b>			
KLOT	Klotho (G-395A)	閉経・未閉経女性のGG型でBMDが低い	9
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein (G-493T)	未閉経女性のTT型でBMDが高い	10
VLDLR	VLDL receptor (triplet repeat)	男性のCGGリピート8以上でBMDが高い	10
ALAP	Adipocyte-derived leucine aminopeptidase (Lys528Arg)	未閉経女性のGA/AA型でBMDが低い	17
LIPC	Hepatic lipase (C-514T)	閉経女性のTT型でBMDが低い	17
CNR2	Cannabinoid receptor 2 gene (A/G, rs2501431)	未閉経・閉経女性のAA/AG型でBMDが低い	17
PON1	Paraoxonase-1 (Gln192Arg)	閉経女性のGG型でBMDが低い	18
PON1	Paraoxonase-1 (Met55Leu)	閉経女性のTT型でBMDが低い	18
PON2	Paraoxonase-2 (Cys311Ser)	閉経女性のCC型でBMDが低い	18
DRD4	Dopamine D4 Receptor (C-521T)	男性のCC型でBMDが低い	19
FOXC2	Forkhead box C2 (C-512T)	男女ともにTアリルでBMDが低い	20
PLN	Perilipin (C1243T)	男性のCアリルでBMDが低い	20
MAOA	Monoamine oxidase A (uVNTR)	未閉経・閉経女性のリピート4未満でBMD低い	21
SH2B1	Src-homology-2-B (Ala484Thr)	未閉経・閉経女性のAアリルでBMDが低い	21

BMD : bone mineral density (骨密度)

(筆者ら作成)



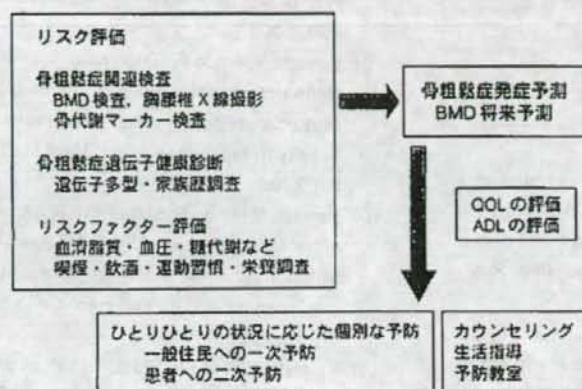


図2 ゲノム研究を応用した骨粗鬆症予防システムの構築

遺伝子健康診断、リスクファクター評価から、将来の骨粗鬆症発症、BMD変化を予測する推定式を作成し、QOL、ADLを考慮して個人の状況に応じた優良の予防法を実施する。  
ADL：日常生活活動、BMD：bone mineral density (骨密度)、QOL：生活の質  
(筆者ら作成)

る。調査項目は頭部MRI (magnetic resonance imaging system)や超音波断層、BMD測定、腹部CT (computed tomography) など最新の機器を利用した医学検査のみならず、詳細な生活調査、栄養調査、運動機能調査、心理検査など広汎で精度の高い内容である。運動器疾患に関連した検査としては、DXA法による全身骨、腰椎、左右大腿骨頭部の4スキャンでのBMD測定、骨定量CT検査による橈骨16スキャン、左右膝X線撮影、胸椎腰椎X線撮影、膝機能検査、転倒調査、膝痛調査、腰痛調査、骨折調査、骨代謝マーカー検査などを実施している。調査開始当初より、調査参加者のほぼ全員からの血液サンプルを用いてDNAを蓄積している。これほど背景因子が詳細に検討されている一般住民のDNA試料の蓄積は国内外でも他にはほとんどないと思われる。現在までに老化・老年病に関連する約200以上の遺伝子多型についてのタイピングを終えている。

#### ゲノム研究の骨粗鬆症予防への展開

NILS-LSAでは、これまでにBMDと有意な関

連にあった31種類の遺伝子多型について新たに発見、あるいは確認の報告を行っている(表1)。これらは、各遺伝子多型とBMDとの関連を検討した結果である。生活習慣や環境要因との相互関係を考慮した骨粗鬆症の遺伝要因の検討も順次進めている。DXA法による大腿骨頭部からの骨粗鬆症診断結果と、握力、脚筋力など運動・体力に関する47要因、Ca、VDなど栄養に関する99要因、BMI (body mass index)、除脂肪体重など体格・体型に関する43要因、その他、嗜好、閉経、血液検査結果など76項目の追跡による縦断的なデータについて、網羅的に検討を行い、縦断的一般化推定式Generalized Estimating Equation (GEE)により、それぞれ骨粗鬆症と関連の強い要因を抽出した。抽出された要因と遺伝子多型との相互作用を網羅的に検討し、その結果から、最終的に骨粗鬆症と関連する生活習慣要因、遺伝子多型、生活習慣要因と遺伝子多型の交互作用を抽出し、骨粗鬆症の予測を行うシステムの構築を行っている。このシステムが完成すれば、遺伝子多型を利用した骨粗鬆症のテーラーメイドの医療や予

BMI: body mass index, CT: computed tomography, GEE: Generalized Estimating Equation, MRI: magnetic resonance imaging system



防の実用化へ一歩前進するものと期待される(図2)。

文 献

- 1) Karasik D, Myers RH, Cupples LA, et al : Genome screen for quantitative trait loci contributing to normal variation in bone mineral density: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 179 : 1718-1727, 2002.
- 2) Ralston SH, Galwey N, MacKay I, et al : Loci for regulation of bone mineral density in men and women identified by genome wide linkage scan: the FAMOS study. *Hum Mol Genet* 14 : 943-951, 2005.
- 3) Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, et al : Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. *J Endocrinol* 177 : 147-196, 2003.
- 4) Kitamura I, Ando F, Shimokata H, et al : Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor  $\alpha$  gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. *Bone* 40 : 1623-1629, 2007.
- 5) Shimokata H, Ando F, Niino N : A new comprehensive study on aging - the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) . *J Epidemiol* 10 : S1-S9, 2000.
- 6) 下方浩史 : 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine* 36 : 21-26, 1998.
- 7) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of interleukin-6, osteocalcin, and vitamin D receptor genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 3372-3378, 2003.
- 8) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of the estrogen receptor  $\alpha$  gene with bone mineral density in elderly Japanese women. *J Mol Med* 80 : 452-460, 2002.
- 9) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. *J Mol Med* 83 : 50-57, 2005.
- 10) Yamada Y, Ando F, Shimokata H : Association of polymorphisms in CYP17, MTP, and VLDLR with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Genomics* 86 : 76-85, 2005.
- 11) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density. *JAMA* 285 : 167-168, 2001.
- 12) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. *Mol Genet Metab* 80 : 344-349, 2003.
- 13) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the CC chemokine receptor 2 gene with bone mineral density. *Genomix* 80 : 8-12, 2002.
- 14) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene with bone mineral density. *Matrix Biol* 21 : 389, 2002.
- 15) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene with bone mineral density in Japanese men. *Metabolism* 53 : 135-137, 2004.
- 16) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a -1997G  $\rightarrow$  T polymorphism of the collagen I  $\alpha$  1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol* 77 : 27-36, 2005.
- 17) Yamada Y, Ando F, Shimokata H : Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Int J Mol Med* 19 : 791-

- 801, 2007.
- 18) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of Polymorphisms of Paraoxonase 1 and 2 Genes with Bone Mineral Density in Community-Dwelling Japanese. *J Hum Genet* 48 : 469-475, 2003.
- 19) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the dopamine receptor D4 gene with bone mineral density in Japanese men. *J Hum Genet* 48 : 629-633, 2003.
- 20) Yamada Y, Ando F, Shimokata H : Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perlipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals. *Int J Mol Med* 18 : 119-127, 2006.
- 21) Yamada Y, Ando F, Shimokata H : Association of genetic variants of MAOA and SH2B1 with bone mineral density in community-dwelling Japanese women. *Mol Med Rep* (in press) .



# 骨粗鬆症の危険因子

安藤富士子・下方 浩史

## ポイント

- ① 医療面接で骨粗鬆症のハイリスク者を抽出することは重要である。
- ② 骨密度は、骨粗鬆症診断には重要である。
- ③ 低骨密度の危険因子以外に、骨密度を介さない骨折危険因子が注目されている。

## 骨粗鬆症診断での医療面接の重要性

わが国の骨粗鬆症患者は1,200万人前後と推定されており、その多くは高齢者である。内科診療で遭遇する患者の多くがこの世代であることを考えると、日常診察している患者のなかに潜在性の骨粗鬆症患者が含まれている可能性が高い。しかし、この世代のすべての患者に骨密度検査など高額の検査を行うことは医療制度上、あるいは健診の効率から考えても不可能に近い。

検査などで経費をかける前に効率よく、ハイリスク群を抽出するためには、患者が受診する機会の最も多い内科の医師が「面接で把握できる骨粗鬆症の危険因子」を熟知していることが望まれる。

## 骨粗鬆症の遺伝的・後天的危険因子とその相互関係

骨粗鬆症は多因子疾患であり、双子研究など

によって、遺伝的要因の関与が50~70%、残りは生活習慣など後天的要因によるとされてきた。しかし、この関係はもっと複雑であり、生活習慣と骨密度(BMD)との関係に遺伝子多型が影響を及ぼしていることが最近の研究で明らかになってきた。さらに、遺伝的要因も生活習慣も人種・民族によって大きく異なることから、欧米で認められた危険因子が国内の研究では必ずしも有意とはならず、これが骨粗鬆症危険因子確定の障害となっている。

骨粗鬆症の定義は時代とともに変遷しており、現在は「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(NIHコンセンサス, 2000)」と定義されている<sup>1)</sup>。さらに「骨強度」には「骨密度」が70%関与するものの、残りの30%は骨の微細構造や骨代謝回転、微小骨折や石灰化などの「骨質」が関与する、と考えられている。すなわち、従前の「骨粗鬆症=骨密度(骨量)低下」という考え方から、「骨粗鬆症=骨密度の低下・骨質の変化による易骨折性」という考え方に变化した。しかし、定量可能な「骨密度」に対して「骨質」

あんどう ふじこ, しもかた ひろし: 国立長寿医療センター研究所疫学研究部 474-8511 愛知県大府市羅岡町汲否 36-3



表1 低骨量または骨粗鬆症に伴う骨折の危険因子(文献2より引用)

## 低骨量の危険因子

高年齢, 女性, 人種(アジア人, 白人), 家族歴, 小体格, 痩せ, 低栄養, 運動不足(不活性), 喫煙, 過度のアルコール, カルシウム摂取不足, ビタミンD不足, ビタミンK不足, 卵巣機能不全(遅発初経, 各種無月経, 早期閉経), 出産歴なし, ステロイド(グルココルチコイド)の服用, 胃切除例, 諸性疾患合併例(甲状腺機能亢進症, 糖尿病, 腎不全, 肝不全など)

## 骨粗鬆症に伴う骨折の危険因子

低骨量, 過去の骨折歴, 高年齢, 痩せ, 高身長, 認知症や脳神経疾患の合併, 運動機能障害や視力障害の合併, 睡眠薬や血圧降下薬の服用, 踵骨超音波指標の低値, 骨吸収マーカールの高値

表2 一般地域住民の性別・年代別の大腿骨骨粗鬆症・骨量減少の有病率(竹村, 他:NILS-LSA\* 第4次調査結果から)

	女性			男性		
	骨粗鬆症(%)	骨量減少(%)	正常(%)	骨粗鬆症(%)	骨量減少(%)	正常(%)
40~49歳	0.4	19.8	79.9	0.8	34.7	64.6
50~59歳	0.7	39.1	60.2	0.3	35.1	64.6
60~69歳	5.8	59.1	35.0	1.8	39.9	58.4
70~79歳	15.6	73.2	11.3	5.9	58.1	36.0
80歳以上	34.4	62.5	3.1	20.0	55.0	25.0

\*NILS-LSA:「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究」の略称

の変化の危険因子を一元的にとらえることは困難である。

ここでは以前から報告の多い骨密度低下の危険因子について, 筆者らの地域在住者での検証結果も含めてまとめ, さらに最近注目されている, 骨密度とは独立した骨折危険因子についても触れる。

## 骨密度低下・骨粗鬆症の危険因子

報告されている代表的な低骨量(低骨密度)・骨粗鬆症の危険因子を表1<sup>2)</sup>に示す。

### 年齢・性別・閉経

骨密度は男女とも中高年期から加齢とともに急激に低下する。骨密度の低下速度・骨粗鬆症の割合は部位によっても異なるが, 女性の腰椎YAM(young adult mean: 若年成人平均)値で

診断した場合, 40~44歳ではYAM値70%未満の割合は0.8%であるのに対して, 65~69歳では33.0%, さらに80~84歳では53.2%と報告されており<sup>3)</sup>, 75歳以上の女性の半数は骨粗鬆症であると考えられる。

大腿骨頸部では骨粗鬆症の割合はこれより低い。表2に筆者らがやっている「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging)<sup>4)</sup>」でのWHO診断基準による骨粗鬆症・骨量減少者の割合を示した, 大腿骨頸部では骨粗鬆症の有病率が70代から急速に高まり, また加齢とともに男女差が顕著になる。

女性の閉経も危険因子としてよく知られており, 閉経後5~10年で骨密度は急速に低下する。また, 遅発初経や早期閉経も骨密度低下の危険因子である。



表3 骨折の危険因子(メタアナリシス、  
システマティックレビューによる結果)  
(文献2より引用)

1. 低骨密度
2. 骨密度とは独立した危険因子  
既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド使用、骨折家族  
歴、運動不足
3. 骨密度を介した危険因子  
体重、BMI、カルシウム摂取

## ■ 体格

体格に関する報告はさまざまで、表1の小体格、痩せ以外にも高身長や体重減少の影響が報告されている。荷重骨である大腿骨や腰椎への影響が大きいのはやはり痩せであり、NILS-LSAの閉経女性大腿骨頸部骨密度の検討では体格要因のなかで体重、除脂肪体重、BMI (body mass index)の順で骨密度との強い相関を示した(大蔵ら)<sup>5)</sup>。また、体重低下は栄養状態の悪化とも関連し、骨粗鬆症の危険因子となる。

## ■ 運動

成長期・青年期の運動習慣は骨密度頂値を上昇させる効果をもつ。特にバスケットボールなど骨に垂直荷重のかかる運動が望ましいとされている。逆に、成長期や成人以降の運動不足は骨密度低下の危険因子と考えられている。NILS-LSAの検討では万歩計で測定した総消費エネルギー、普通歩行におけるピッチ、脚伸展パワーなどが閉経女性大腿骨頸部骨密度に関連しており、中高年期まで運動習慣や体力を維持することが骨密度保持に重要であることが示されている(小坂井、新野ら)<sup>5)</sup>。

## ■ 栄養・食事・嗜好品

カルシウム、ビタミンD・Kをはじめ、栄養素と骨密度に関する報告は非常に多いが、一定の見解が得られるには至っていない。Lau

ら(2001)はアジア人においてカルシウム摂取量が低いと大腿骨頸部骨折のリスクが高いと報告しているが、佐々木ら(2002)のレビューではカルシウム摂取量と大腿骨頸部骨折の関連が認められる研究は少なかった。これは荷重骨では運動の影響が大きいためと考えられる。筆者らのデータでも、大腿骨頸部骨密度に対してはカルシウム、ビタミンDなどとの有意な関連は認められなかったが、一方、前腕骨骨密度に対してはカルシウム摂取量との有意な関連が認められた(中村ら)<sup>5)</sup>。

喫煙、毎日3杯以上のコーヒー摂取が骨密度低下の危険因子であるとする報告もある。飲酒に関しては骨粗鬆症との関連はU字型であるときれ、大量飲酒ではリスクがある、とする報告も認められる<sup>5)</sup>。

## ■ 既往歴、薬剤の使用

ステロイド使用や胃切除、糖尿病など、続発性骨粗鬆症をきたす疾患を合併している者は骨粗鬆症のハイリスク者である。

## WHOによる骨折の 絶対的リスク評価法(FRAT)

WHOでは女性の大腿骨頸部骨折における骨密度以外の危険因子として、①50歳以上での既存脆弱性骨折、②非カルボキシル化オステオカルシン正常値以上、③尿中NTX(I型コラーゲン架橋N末端テロペプチド)が閉経前のレベル以上、④母親の大腿骨頸部骨折、⑤一親等における脆弱性骨折の家族歴、⑥低体重(57.5kg未満)、⑦視力低下、⑧歩行速度低下、⑨歩行時の体幹動揺性、⑩喫煙の10項目を挙げ、同年齢の骨折発生に対する相対危険度を示している。さらに、骨密度低下による相対危険度を加え、年齢と相対危険率の総和から今後10年間の大腿骨頸部骨折の絶対危険率を求



めることができるモノグラムを示している<sup>6)</sup>。ただし、FRAT(Fracture Risk-Assessment Tool)は主にスウェーデンのデータをもとにしているため、日本人にもあてはまるかどうかは不明である。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」ではメタアナリシス・システ

マティックレビューの結果を表3のようにまとめている<sup>7)</sup>。わが国での骨粗鬆症骨折危険因子のコンセンサスとして注目されているが、EBMのもとになっている研究は海外のものが多く、わが国での代表性のあるコホートでの縦断研究の検証結果が待ち望まれる。

#### 文 献

- 1) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 17:1-45, 2000
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(代表:折茂 肇):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, 2006
- 3) 日本骨粗鬆症学会, 他:骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン 2002年度改訂版, p12, ライフサイエンス出版, 2002
- 4) 下方浩史, 安藤富士子:長期縦断研究からみた老年疾患の動向. 日老医誌 39:275-279, 2002
- 5) 厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業「生活習慣・背景要因・遺伝要因による総合的骨粗鬆症リスク診断システムの開発」(主任研究者:安藤富士子, 分担研究者:下方浩史, 山田芳司, 新野直明, 大蔵倫博, 中村美詠子, 研究協力者:小坂井留美, 北村伊都子, 今井具子), 平成17年度・18年度報告書
- 6) 安藤富士子:骨と栄養. 津志田藤二郎, 他(編):アクティブシニア社会の食品開発指針, pp128-137, サイエンスフォーラム, 2006
- 7) 中村利孝:WHOによる骨折の絶対リスク評価法(FRAT)の開発とその有用性. Clin Calcium 15:1374-1379, 2005



# ビタミンAと骨

The effect of vitamin A on bone

松井 康素

Yasumoto Matsui (関節再生再生科医長) / 国立長寿医療センター整形外科

下方 浩史

Hiroshi Shimokata (部長) / 国立長寿医療センター疫学研究部

key words

ビタミンAと骨との関連としては、症例報告や動物実験から、大量摂取が骨の脆弱化を招く危険性が考えられ、また、元々の摂取量が多い国においてなされた疫学的研究にて、過剰摂取や血清中高濃度が、骨密度低下や骨折の危険性を増したとの報告もある。一方、わが国の現状においては、過剰なサプリメントの使用には注意をしなければならないものの、日常の食物摂取量の中では、ビタミンAはむしろ骨へ好影響を与えらる。

ビタミンA  
過剰摂取  
疫学的研究  
骨密度  
骨折

## はじめに

ビタミンAは脂溶性ビタミンの一種に分類されるが、その欠乏は、夜盲症、胎児の発生異常、皮膚障害などに関わることから、視覚や皮膚粘膜上皮の分化や骨の形成、生殖機能における重要な役割が古くより知られている。本稿では、ビタミンAと骨との関係について、過去における症例報告と基礎的研究について若干紹介するとともに、主として疫学的調査研究についての大まかなレビューを通して、ビタミンAの骨への影響について概説したい。

## ビタミンAの 呼称、単位、摂取量など

ビタミンAは狭義にはレチノールのみを指すが、その誘導体であるレチナール、レチノイン酸を含めて総称する場合もある。さらに、レチニルエステルなどのレチノール類縁化合物を合わせて、レチノイドと総称されるが、ビタミンAの生物活性を示す合成レチノイドも多く存在する。食品中のビタミンAの主な供給源としては、魚、レバー、乳製品などで、海外ではマーガリンや牛乳などに添加補強されたものもある。野菜や果物に含まれるβ-カロテンはビタミンAの前駆体(provitamin A)であり、摂取された後に、必要に応じて体内でレチノールに

変換される。このため、一般にβ-カロテンを多量に摂取しても血中のビタミンAは過剰にならないと考えられている。ビタミンAおよびその前駆体は国際単位(IU)もしくはレチノール当量(RE)で計量される。1 IUはレチノール0.3 μgであり、REを用いる場合には、0.3 μg REと表記される。またβ-カロテンの場合は、吸収率やレチノールへの転換効率を換算して、近年では12 μgがレチノール1 μgに相当するとされている。わが国におけるビタミンAの平均一日摂取量は、男性892 μg RE、女性867 μg RE(平成16年国民健康・栄養調査の総数の平均値)と報告されている。



症例報告、基礎的研究からみた  
ビタミンAの骨に関連する影響

ビタミンAと骨との関連では、古くからビタミンA欠乏による成長障害が知られている。またビタミンAの過剰摂取による骨への影響として、ヒトにおける症例報告では、大量摂取例でのレントゲン上の骨の異常<sup>2)</sup>、皮膚疾患の患者に長期間合成レチノイドが投与された例での骨密度の減少<sup>3,4)</sup>や、短期的ではあるが骨代謝の抑制<sup>5)</sup>が認められたとの報告、さらに、胎児における骨格系を含めた催奇形性についての報告もある<sup>6,7)</sup>。

一方、基礎的研究において、実験動物でのビタミンA過剰投与は骨形成を

低下させ、骨吸収を亢進させるという骨に対する悪影響を及ぼし、自然骨折を発生させるとの報告がある<sup>8)</sup>。そのメカニズムとして、レチノールによる骨芽細胞の抑制<sup>9)</sup>、破骨細胞の刺激<sup>10)</sup>、あるいはビタミンDの働き<sup>11)</sup>の抑制<sup>12)</sup>などが考えられている。また、レチノイン酸の核内受容体が、骨芽細胞<sup>13)</sup>、破骨細胞<sup>14)</sup>ともに同定されている。

疫学的研究からみたビタミンAの  
骨への影響(表1)

1. 骨密度との関連

疫学研究によるビタミンA摂取量と骨密度との関係については、初期の研究は主に橈骨での骨密度測定によるも

のであったが、これらの研究において一定の傾向は示されなかった<sup>15,16)</sup>。しかし、その後に行われた、他の部位を含めたDXAを用いた研究では、動物実験と同様に、多量のビタミンA摂取が骨量に負の影響を及ぼすことが報告された。すなわち、Melhusら<sup>17)</sup>によるスウェーデンで行われた175名の女性(28~74歳)についての横断的解析では、レチノールの1日摂取量が1.5mgより多い場合は、0.5mg以下の場合に比べ大腿骨頸部の骨密度が10%低下しており、腰椎(14%低下)、全身骨(6%低下)を含めた他の部位においても同様な関係が認められた。さらに、Promislowら<sup>18)</sup>による米国で行われた958名(55~92歳)の男女についての前

表1 欧米におけるビタミンAと骨の関係を調べた主なコホート研究

著者 (執筆年)	対象	ビタミンAの指標	評価項目	効果
Melhus, et al. (1998) <sup>17)</sup>	スウェーデン、 女性	摂取量	骨折 骨密度-大腿骨近位部、全身、 腰椎、大腿骨頸部	高摂取は骨折、低骨密度の危険因子
Feskanich, et al. (2002) <sup>19)</sup>	米国、女性	摂取量	骨折-大腿骨近位部	高摂取は骨折の危険因子
Promislow, et al. (2002) <sup>18)</sup>	米国、男女	摂取量	骨密度-大腿骨近位部、大腿 骨頸部、腰椎	サプリメント使用者は摂取量と骨量負 ただし低い摂取量では骨量と正の相関
Michaelsson, et al. (2003) <sup>21)</sup>	スウェーデン、 男性	血清濃度	骨折-大腿骨近位部	高摂取は骨折の危険因子
Ballew et al. (2001) <sup>20)</sup>	米国、男女	retinyl ester 濃度	骨密度-大腿骨頸部、 大腿骨転子部、Ward	retinyl ester 濃度と骨密度無関係
Rejnmark et al. (2004) <sup>21)</sup>	デンマーク、 女性	摂取量	骨密度-大腿骨頸部、腰椎 骨折-椎体	摂取量と骨密度、骨折は無関係
Lim et al. (2004) <sup>22)</sup>	米国、女性	摂取量	骨折-大腿骨近位部、全身骨	摂取量と骨折は無関係
Barker, et al. (2005) <sup>23)</sup>	英国、女性	血清濃度 サプリメント摂取	骨折-大腿骨近位部、他 骨密度-大腿骨近位部	血清濃度と骨密度は正の相関 高摂取でも骨折リスク増加なし



向き研究では、サプリメント使用者においてレチノール摂取量が(ログスケールで)1単位上昇するごとに、大腿骨頸部において $0.02\text{g}/\text{cm}^2$ の骨密度が低下しており、縦断変化では年間 $0.23\%$ の低下があったと報告された。しかし、これらの研究は比較的ビタミンAの摂取量が基本的に高い国での報告であり、その後デンマークのRejnmarkら<sup>23)</sup>や英国のBarkerら<sup>24)</sup>の報告では、必ずしもビタミンAの摂取が多いことにより骨密度が低くなるという結果ではなかった。また、先にあげたPromislowらの報告<sup>25)</sup>においても、サプリメント非使用者においては、摂取量が増えるほど骨密度は増加していた。摂取量との関連の調査において、注意すべきことは、摂取量は、短期間の調査では正確さにかける場合があったり、摂取量が必ずしも血清濃度と比例しない場合もあるといった問題点が

あげられる。より正確な指標としてのビタミンAの血清濃度との関連について、Ballewら<sup>26)</sup>は、ビタミンAの過剰状態の指標といわれるレチニルエステルを用いたが、骨密度との関連はなかったと報告している。Barkerら<sup>24)</sup>の報告では、血清レチノール濃度と大腿骨近位部骨密度との関連は弱いが、むしろ正の関連であったとしている。わが国における調査では、岡野ら<sup>27)</sup>は血清レチノール濃度と腰椎骨密度との関連はなかったと報告した。一方、我々の調査(国立長寿医療センター「老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)」対象:40~83歳までの男性1,042名、女性1,017名)の結果では、男性では腰椎、大腿骨近位(図)、全身骨において血清ビタミンA濃度が高濃度の群ほど骨密度が増加しており、また、閉経後の女性についても腰椎の骨密度で血清濃度との間に有意な正の

関連を認めた。

## 2. 骨折リスクとの関連

ビタミンAの摂取量と骨折リスクの関係について、Melhusら<sup>28)</sup>は、レチノールの1日摂取量が $1\text{mg}$ 増えることに大腿骨近位部骨折のリスクは $68\%$ 増加したと報告した。さらにFeskaničら<sup>29)</sup>は、米国の約72,000名(34~77歳)の女性看護師を対象としたコホート研究において、(ホルモン補充療法を行っている女性以外については)同摂取量5分位の最高の群( $\geq 3,000\mu\text{g}/\text{dL}$ )は最低の群( $< 1,250\mu\text{g}/\text{dL}$ )に比べ、大腿骨近位部骨折のリスクが有意に上昇(相対危険率1.48)していたと報告している。しかし、骨密度との関係と同様に、より最近の報告において、Rejnmarkら<sup>23)</sup>、Limら<sup>30)</sup>、Barkerら<sup>24)</sup>の報告からは、ビタミンAの摂取量の増加による骨折リスクの有意な増悪は認められていない。一方、ビタミンAの血清濃度との関連において、Michaelssonら<sup>31)</sup>は、2,322名のスウェーデン男性(49~51歳)の24年間の追跡調査を行い、ベースラインの血清レチノール濃度5分位の最高の群と、中央(3番目)の群との比較において、大腿骨近位部骨折で2.47倍、全骨折では1.64倍のリスクであった(表2)と報告して注目されたが、危険率の実際の増加は、ほとんどが最も高い5パーセンタイルにおける指数関数的増加によるものであり、極端に高い濃度が骨折に対して悪い影響を与えていたと解釈される。また、OpatowskyとHilezikian<sup>32)</sup>は血清ビタミンA濃度の5分位の比

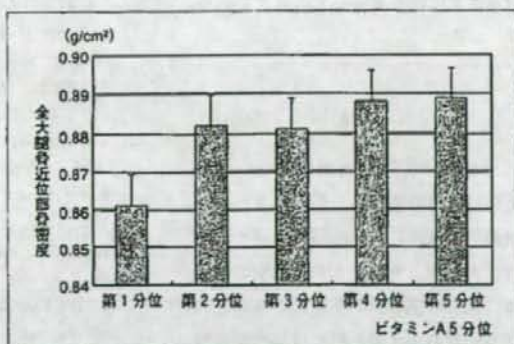


図 血清ビタミンA濃度の5分位群間の骨密度比較(男性)  
地域在住の40~83歳の男性で、血清ビタミンA濃度が高濃度の群ほど骨密度が増加していた。  
p trend = 0.0008  
年齢、BMIで調整



表2

血清レチノール濃度5分位	Multivariate Rate Ratio (95% CI)	
	全骨折	大腿骨近位部骨折
1 (<1.95 μmol/liter)	0.93(0.62-1.41)	1.33(0.60-2.97)
2 (1.95-2.16 μmol/liter)	0.78(0.50-1.23)	1.44(0.62-3.30)
3 (2.17-2.36 μmol/liter)	1.00	1.00
4 (2.37-2.64 μmol/liter)	0.91(0.60-1.38)	1.14(0.49-2.62)
5 (>2.64 μmol/liter)	1.64(1.12-2.41)	2.47(1.15-5.28)

(文献27) Table3より抜粋

較で、最も低い群と高い群が中央の群と比べ、いずれも有意に大腿骨近位部骨折のリスクが高かったと報告している。わが国においても、岡野らは<sup>29)</sup>血清レチノール濃度が80 μg/dL未満では、濃度の上昇とともに骨折発生率は低下する傾向であったが、80 μg/dL以上では著しく増加していたと報告しており、我々のNILS-LSAでの脊椎骨折についての調査においても、男女ともに椎体骨折の数が多い群で血清レチノール濃度が高い傾向であった。

### 3. 諸研究より考察される骨への影響とサプリメント使用への注意

以上より、ビタミンAの摂取量や血清濃度と骨密度あるいは骨折リスクとの関わりは、直線的な関係ではないと考えるのが妥当である。すなわち、ビタミンAの摂取不足あるいは過剰の摂取では骨に対して悪影響と考えられるが、それ以外の通常の摂取量もしくは血清濃度の範囲内では、悪影響というよりも、むしろ良い影響が考えられた。ビタミンAの過剰摂取で問題となるのは、通常の食物からの摂取の

みでなく、サプリメントの使用や、北米や米国などで行われている乳製品に対する強化が問題と考えられる。わが国における現状では、日常のビタミンA摂取量は西欧諸外国と比べて若干少なく、またサプリメントの使用も多くない。しかしながら、今後、社会の高齢化が進むなかで、健康ブームなどによるサプリメントの使用により健康維持を望む人が増えることも予想され、その際には、ビタミンAについての過剰摂取は注意を喚起するべきであろう。

### まとめ

ビタミンAと骨の関連については、欠乏は成長障害をもたらす、また、過剰の摂取は時に骨の脆弱化を招く危険性はあるが、骨折などの悪影響の報告は、元々の摂取量が多い国からのものが多いため、その解釈には注意が必要である。わが国の現状では過剰なサプリメントの使用に注意は要するものの、日常の食物摂取量のなかでは、むしろビタミンAは骨へ好影響を与えると考察された。

### 文献

- 1) 第一出版編集部 編: ビタミンA. 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準(2005年度版). 110-114, 2005
- 2) Binkley N, Krueger D: Hypervitaminosis A and bone. *Nutr Rev* 58: 138-144, 2000
- 3) Okada N, Nomura M, Morimoto S, et al: Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *J Dermatol* 21: 308-311, 1994
- 4) DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, et al: Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 131: 1263-1267, 1995
- 5) Kindmark A, Rollman O, Mallmin H, et al: Oral isotretinoin therapy in severe acne induces transient suppression of biochemical markers of bone turnover and calcium homeostasis. *Acta Derm Venereol* 78: 266-269, 1998
- 6) Bendich A, Langseth L: Safety of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 49: 358-371, 1989
- 7) Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, et al: Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 52: 183-202, 1990
- 8) Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al: Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 333: 1369-1373, 1995
- 9) Hough S, Avioli LV, Muir H, et al: Effects of hypervitaminosis A on the bone and mineral metabolism of the rat. *Endocrinology* 122: 2933-2939, 1988
- 10) Togari A, Kondo M, Arai M, et al: Effects of retinoic acid on bone formation and resorption in cultured mouse calvaria. *Gen Pharmacol* 22: 287-292, 1991



- 11) Scheven BA, Hamilton NJ : Retinoic acid 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulate osteoclast formation by different mechanisms. *Bone II* : 53-59, 1990
- 12) Rohde CM, Manatt M, Clagett-Dame M. et al : Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. *J Nutr* 129 : 2246-2250, 1999
- 13) Kindmark A, Torma H, Johansson A. et al : Reverse transcription-polymerase chain reaction assay demonstrates that the 9-cis retinoic acid receptor  $\alpha$  is expressed in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 192 : 1367-1372, 1993
- 14) Saneshige S, Mano H, Tezuka K, et al : Retinoic acid directly stimulates osteoclastic bone resorption and gene expression of cathepsin K/OC-2. *Biochem J* 309 : 721-724, 1995
- 15) Fredenheim JL, Johnson NE, Smith EL : Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35-65 years of age : longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr* 44 : 863-876, 1986
- 16) Sowers MFR, Wallace RB : Retinol, supplemental vitamin A and bone status. *J Clin Epid* 43 : 693-699, 1990
- 17) Yano K, Heilbrun LK, Wasnich RD, et al : The relationship between diet and bone mineral content of multiple skeletal sites in elderly Japanese-American men and women living in Hawaii. *Am J Clin Nutr* 42 : 877-888, 1985
- 18) Sowers MFR, Wallace RB, Lenke JH : Correlates of mid-radius bone density among postmenopausal women : a community study. *Am J Clin Nutr* 41 : 1045-1053, 1985
- 19) Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A. et al : Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 129 : 770-778, 1998
- 20) Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ. et al : Retinol intake and bone mineral density in the elderly : the rancho bernardo study. *J Bone Miner Res* 17 : 1349-1358, 2002
- 21) Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P. et al : No effect of vitamin A intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 15 : 872-880, 2004
- 22) Barker ME, McCloskey E, Saha S. et al : Serum retinoids and  $\beta$ -carotene as predictors of hip and other fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 20 : 913-920, 2005
- 23) Ballew C, Galuska D, Gillespie C : High serum retinyl esters are not associated with reduced bone mineral density in the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *J Bone Miner Res* 16 : 2306-2312, 2001
- 24) 岡野登志夫, 津川高子, 須原義智, 他 : 高齢者を中心とする日本人成人女性のビタミンA栄養状態と骨代謝関連指標について. *Osteoporos Jpn* 12 (Suppl.1) : 114, 2004
- 25) Feskanich D, Singh V, Willett WC, et al : Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 287 : 47-54, 2002
- 26) Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, et al : Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women : the Iowa Women's Health Study. *Osteoporos Int* 15 : 552-559, 2004
- 27) Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, et al : Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 348 : 287-294, 2003
- 28) Opatowsky AR, Bilezikian JP : Serum vitamin A concentration and the risk of hip fracture among women 50-74 years old in the United States ; a prospective analysis of the NHANES I follow-up study. *Am J Med* 117 : 169-174, 2004

松井 康葉 (Yasumoto Matsui)

1984年 名古屋大学医学部卒業,  
1986年 McGill University, Montreal 留学,  
1991年 名古屋大大学院博士課程修了,  
1992年 豊橋市民病院整形外科,  
2001年 国立療養所中部病院,  
2004年より現職.  
専門は整形外科, 関節外科, 骨粗鬆症





## V. 資 料

# 日高川町骨関節疾患予防検診追跡問診票

ID: 

この度は調査についてお話しする機会をいただきどうもありがとうございます。

日高川町では東京大学22世紀医療センターと共同で変形性関節症や骨粗鬆症の予防を目的とした骨関節疾患予防検診を2005年10月から2006年2月に行って参りました。

今回は検診後3年の追跡調査として、この3年の間に皆様方の膝、腰椎、股関節の関節や骨の状態が健康なままなのか、それともすり減ったり曲がったりしてきていないかなどの変化をしたかを知るよい機会になると考えております。つきましては、皆様の生活がどのように変わったかどうかの問診票をお配りし、お尋ねをさせていただきます。皆様の骨関節に関する病気を予防するために、どのようなことに気をつければいいのかについての問診票ですので、どうぞご協力くださいますようお願いいたします。

プライバシーの保持には万全を期しております。あなた様にご迷惑がかかるようなことは絶対にごさいますので、どうぞ協力のほどよろしくお願いいたします。

生年月日：明治・大正・昭和 年 月 日

性別： 男 ・ 女

お名前：ご住所：今日の日付：平成 年 月 日インタビュアーサイン 

東京大学医学部附属病院22世紀医療センター  
 関節疾患総合研究講座  
 臨床運動器医学講座  
 日高川町役場 保健福祉課

2008.8月吉日 吉村典子作成



## 1. 今までの骨折や骨の病気のこと。

3年前から今までに骨折や骨の病気がなかったかどうか、お教えてください。あてはまるものの番号に○をおつけください。

**1** この3年で骨折しましたか？

- 1) はい      2) いいえ

1) はいの場合は以下の質問にお答えください。2) いいえの場合は **11** へお進みください。

**2** 骨折の場所はどこですか？（もし2ヶ所以上の場合はすべてお答えください。）

1) 右肩 (      ) 歳

2) 左肩 (      ) 歳

3) 右手首 (      ) 歳

4) 左手首 (      ) 歳

5) 右股関節(足の付け根) (      ) 歳

→ 骨折したとき手術をしましたか？

- ① した    ② しない    ③ わからない

6) 左股関節(足の付け根) (      ) 歳

→ 骨折したとき手術をしましたか？

- ① した    ② しない    ③ わからない

7) 背骨、腰骨 (      ) 歳

8) その他 ① (      )

(      ) 歳

② (      )

(      ) 歳

**3** 骨折の原因はなんですか？詳しくお教えてください。（もし2回以上の場合はすべてお答えください。）

(      )

(      )

**4** 骨折したときの場所はどこでしたか？（もし2回以上の場合はいちばん最近の骨折についてお答えください）

1) 屋内

2) 屋外

3) その他 (      )

**5** 骨折したときは、どのくらいの明るさでしたか（もし2回以上の場合はいちばん最近の骨折についてお答えください）

1) 昼間のような明るさで

2) 薄明かりで

3) 暗闇で

**6** 骨折したときの服装は（もし2回以上の場合はいちばん最近の骨折についてお答えください）

- 1) 和服  
2) 洋服  
3) その他（具体的に \_\_\_\_\_ ）

**7** そのときの履き物は（もし2回以上の場合はいちばん最近の骨折についてお答えください）

- 1) くつ                      2) げた                      3) ぞうり、サンダル                      4) スリッパ  
5) くつした、たび          6) はだし                      7) その他（具体的に \_\_\_\_\_ ）

**8** そのときなにか別の病気や次に当てはまることがありましたか？（もし2回以上の場合はいちばん最近の骨折についてお答えください）

（下の番号からお選びください。いくつ選んでも結構です。）

- 1) 脳卒中                      2) 心臓の病気                      3) ふらつき、めまい  
4) 膝などが固く動きにくい      5) 興奮していた                      6) ゆううつだった  
7) 目がかすんでいた              8) その他（ \_\_\_\_\_ ）  
9) 特になし

**9** そのとき、次の薬や飲み物を飲んでいましたか？（もし2回以上の場合はいちばん最近の骨折についてお答えください）

（下の番号からお選びください。いくつ選んでも結構です。）

- 1) 精神安定剤・睡眠薬  
2) 降圧剤（血圧の薬）  
3) くしゃみ止めや風邪薬  
4) アルコール  
5) その他（具体的に \_\_\_\_\_ ）

**10** 今も痛いなど骨折の影響は今もありますか？

- 1) はい → （具体的に \_\_\_\_\_ ）  
2) いいえ

**11** 3年前から今までに、骨粗鬆症（骨が弱い、もろい）といわれましたか。

- 1) はい  
2) いいえ

**12** 3年前から今までに骨粗鬆症の治療（骨が強くなる）を受けたことがありますか。

- 1) はい（1. 筋注      2. 静注      3. 服薬 → 薬の名前 \_\_\_\_\_ ）  
2) いいえ



## 2. いままでのころびやねこんだことについて

**1** この3年でころんだことがありますか。

- 1) ある
- 2) ない

1) ある と答えた方は以下の質問にお答えください。2) ない 方は **11** へお進みください。

**2** ころんだことがある方は何回くらいころびましたか。

3年で( ) 回くらい

**3** ころんだことがある方は、その結果どのようになりましたか。(何回もころんだ方は一番最近の転びについてお答えください。)

- 1) 骨折した → 骨折した部位は( )
- 2) 骨は折れなかったが何日か寝込むほどの痛みがあった
- 3) 打ち身はあったがねこむほどではなかった
- 4) 特になんということとはなかった

**4** ころびの原因はなんですか？詳しくお教えください。

(具体的に )

**5** ころんだときの場所はどこでしたか？

- 1) 屋内
- 2) 屋外
- 3) その他 ( )

**6** そのときの明るさは

- 1) 昼間のような明るさで
- 2) 薄明かりで
- 3) 暗闇で

**7** そのときの服装は？

- 1) 和服
- 2) 洋服
- 3) その他(具体的に )

**8** そのときの履き物は？

- 1) くつ
- 2) げた
- 3) ぞうり、サンダル
- 4) スリッパ
- 5) くつした、たび
- 6) はだし
- 7) その他(具体的に )