

## カルシウムの役割

### 骨とカルシウム

骨はからだの支柱だけではなく、対外から取り入れたカルシウムを貯蔵すると共に造血組織の場を提供する。人体にはカルシウムの 99%、リン酸の 85%が骨や歯といった硬組織に蓄えられており、其の複合体はヒドロキシアパタイトと呼ばれるリン酸カルシウムである。

血清カルシウムの恒常性は厳重に維持されており、人では活性型ビタミンD、甲状腺ホルモン、カルシトニンなどのカルシウム調節ホルモンにより骨基質からのカルシウム流出や流入を腎臓と協調して調節することにより、生体内のカルシウム濃度を一定に制御している。

### 歯とカルシウム

咀嚼機能に加えて発音、言語機能をも営む歯は石灰化組織であるエナメル質、象牙質及びセメント質と、非石灰質素組織である歯髄から成り立っている。

### 神経とカルシウム

細胞外カルシウムの神経作用

- 1) 電荷を運ぶ実体として
- 2) 鎮静物質として
- 3) 細胞接着補助因子として

細胞内カルシウムの生理機能

- 1) 神経伝達物質の放出

### 血管とカルシウム

自律神経による血管の収縮制御

末梢動脈の血管緊張が増加すると、血管内系の減少が起き血液抵抗が上昇する。血圧は、心拍出量・末梢血流抵抗の積におおむね比例するため、抵抗血管の収縮制御機構は、血圧の維持・調節において重要な役割を持っている。

交感神経節後はアドレナリン作動性線維であり、血管平滑筋細胞の受容体を介して、細胞内カルシウム貯蔵部位からのカルシウム放出や細胞外からのカルシウム流入を引き起こして、平滑筋細胞内にカルシウム濃度を上昇させて、血管を収縮させる。

血管平滑筋細胞のカルシウムオシレーション

血管平滑筋細胞の細胞内カルシウム濃度制御は、血管緊張の保持・調節の基礎をなし、血圧制御の深く関与している。血管平滑筋のカルシウム動員制御機構を明らかにすることは、高血圧などの病態生理、治療薬の薬理作用を理解するうえで重要である。

## カルシウム代謝と調節

カルシウムは生体にとって、構造の維持に必須である骨の主要構成成分である。と同時に、筋肉の収縮、神経興奮性やホルモン分泌、酵素活性の変化などの各種の細胞機能の調節因子として、生体機能の維持及び調節に不可欠な役割を担っている。

### 1) PTH = 副甲状腺ホルモン (腸管でカルシウムの吸収促進)

副甲状腺より分泌され、カルシウム代謝調節の中心をなすホルモンである。PTH 分泌を調節する上で生理的に最も重要な因子は血清カルシウムイオンである。

### 2) CT = カルシトニン

甲状腺細胞から分泌は骨細胞に作用することで骨吸収を抑制する。

## 成長とカルシウム

- 1) 未熟児はすでに骨粗鬆症
- 2) 子供の骨折率が増えている

## 妊婦・授乳期のカルシウム

妊娠中は母体から胎児へ約 30 g のカルシウムが移行し、又授乳期は母乳から一日約 220 mg のカルシウムが喪失することから、妊婦・産後の母体カルシウム代謝に関しては、重要である。

### 1) 妊娠中のカルシウム

妊娠中の血中総カルシウムは減傾向を示すが、これは妊娠中カルシウム結合蛋白が減少するためである。カルシウム調節因子 (PTH / D / カルシトニン) が中心となりカルシウム代謝を行う。つまり腎ばかりでなく胎盤でも生産され、腸管からのカルシウム吸収を促進する。

PTH の作用は骨からのカルシウム吸収を促進させ胎児のカルシウム需要に対応する。

### 2) 授乳期のカルシウム

授乳期の骨代謝が妊娠中と大きく異なる点は、胎盤娩出に伴いエストロゲンとカルシウム吸収に寄与していたビタミン D 濃度が急激に低下し、骨保護作用が低下するためである。

一方 PTH は妊娠後半から増加産後もしばらくは高値を維持する。このため授乳期は PTH に対するエストロゲンの骨保護作用が消失し、骨吸収が亢進する。血中カルシウム濃度は正常範囲に保たれるが、活性ビタミン D が低下する、授乳期の骨代謝動態については、母乳からのカルシウム喪失量が骨代謝に大きく影響を与えるためである。

### 3) 妊娠・授乳の長期的影響について

授乳により低下した骨量が完全に回復困難であれば、妊娠・授乳を重ねることが、将来の骨粗鬆症の危険因子になりうるが、授乳により低下した骨量は回復率は異なるものの、終了後ほとんどの場合骨量は回復する。

ただ、授乳期間更には授乳期間中のカルシウム摂取量で骨量回復率は異なるし、以前から骨量減少をきたす基礎疾患を合併している場合などは、骨量回復は望めない。

## 閉経期とカルシウム

閉経期を迎えるとホルモン環境は大きく変化する、それに伴い各種の身体的及び精神的変化が生じることは周知の事実である。骨粗鬆症や高脂血症、ひては心血管系病変など閉経期以後に明らかに増加する退行期疾患も注目される。

## 閉経に伴うカルシウム代謝

### 閉経期の血清カルシウム値

エストゲンのカルシウム代謝に対する作用としては、甲状腺からのカルシトニン分泌亢進、活性化ビタミンD合成の促進や腸管からのカルシウム吸収促進等が挙げられ、エストロゲンの存在下ではカルシトニンの分泌亢進により血清カルシウムは低下し、全体で骨吸収画抑制される。

閉経期にはエストロゲンの低下に伴う骨吸収抑制不全により骨吸収の亢進から高回転となり、血清カルシウム値も一過性であるが上昇を来す。しかしその後は加齢に伴い、カルシウム摂取量の低下やビタミンDの低下により低カルシウム血症を来し、これが副甲状腺に対してホルモン分泌刺激となり血清PTH値の高値となる。

### 腸管におけるカルシウム吸収

通常経口摂取されたカルシウムは、主に上部小腸にてその約20～30%吸収される。そして腸管からのカルシウム吸収は、加齢と共に低下する。

女性では加齢変化と共に閉経期のエストロゲン低下により腸管内でのカルシウムの吸収能力の低下が男性より更に加速されている可能性がある。

## 閉経期とカルシウム摂取

日本人のカルシウム所要量は、厚生賞より600mg/日と定められている。しかし全国平均一日当たりのカルシウム摂取量は所要量に満たない唯一の栄養素である。又カルシウム摂取量は米国のそれは75%を乳製品に対し野菜や魚介類等を摂取源とする日本人は必ずしも多いとは言えない。日本の食生活からは欧米が提唱している一日1,000mg以上のカルシウム摂取は不可能である。少ないカルシウム摂取で効率よく、若年期はダイエットをしない、尿中のカルシウム排出を極力防止するために過度な蛋白摂取やナトリウム摂取をさける、カルシウム利用率の低下を招く過度なリン摂取を避けるなどが重要。以上のように、カルシウム吸収率を高めるためには蛋白、リン、ナトリウムなどの摂取比率が重要であり、これらを多く含むインスタント食品や加工食品が問題とされる。

## 老年期とカルシウム

### カルシウムと骨組織

カルシウムは骨組織を構成する主要な成分の一つであり、骨組織は生体内での『カルシウム貯蔵庫』としての役割を果たす。骨組織の約3/4はカルシウム、マグネシウム、リンなどの無機質からなり、カルシウムはそのうち約40%と最も多く、且つ食事から摂取量が最も不足がちな成分である。骨粗鬆症は骨塩量が病的に減少する結果、骨の微細構造が破綻し、易骨折性が増加する疾患である。

骨塩量はカルシウムやビタミンD摂取量などの環境要因によってもある程度規定される。しかしカルシウム栄養素の摂取が不十分である場合には、運動の効果も限られる。

又、骨吸収は副甲状腺ホルモンなどのホルモンや、インターロイキン6などのサイトカインにより調節される。一方副甲状腺の分泌は細胞外液のカルシウム濃度の影響を受けている。

発生学的に、海水から必要なカルシウムを何時でも取り込むことが出来る魚類と違い、陸上生物においてはカルシウム・バランスをマイナスにしないようにすることは容易でない。摂取されたカルシウムが不十分である場合には、骨形成に必要な量を充足することが出来ないばかりか、尿中へのカルシウム喪失が大きくなり、骨吸収が亢進し、結果的に骨塩量は減少すると考えられる。

### 日本人のカルシウム摂取状況

カルシウムは牛乳などの乳製品や小魚などの海産物、緑黄野菜などに多く含まれている。一般的にカルシウムは骨量減少の予防効果があることが知られており、食事からどれぐらいのカルシウムを摂取しているかが問題である。

世界各国のカルシウム摂取量を比較してみると、乳製品を多く摂っている欧米諸国では多いが、日本では少なく、先進諸国では日本人が最もカルシウム摂取量の少ない国民である。1994年のNational Institutes of Health Consensus Conferenceにおいて、小児期には1日800~1,000mg、12歳から14歳までは1,200~1,500mg、25歳から65歳頃までは1,000mg、それ以後は1,500mg、のカルシウムが骨形成及び骨量の維持に必要であるとされた。

これらのカルシウム所要量は米国人の場合であり、日本人の場合には、1日600mgとされている。尿中へのカルシウム喪失が増大して、カルシウムの必要量が増加すると考えられる。

また、肉類に含まれるリンの過剰摂取は十二指腸からカルシウム吸収を阻害すると言われている。更にリンは保存食品や清涼飲料水の多く含まれ、これらの過剰摂取はカルシウム代謝に悪影響を及ぼすと考えられる。

『必要量』とはカルシウム・バランスをゼロに維持するのに必要なカルシウム摂取量と定義されており、所要量はある集団の95%において、カルシウム・バランスをゼロ又はプラスに維持するのに要するカルシウム摂取量と定義されている。

『所要量』は、平均『必要量』+1.65×標準偏差で算出されるので、カルシウム『必要量』の測定が必要になる。

カルシウムは経口摂取されると、主に十二指腸及び空腸から吸収される。カルシウム・バランスがプラスになると骨にカルシウムが貯蓄され、マイナスになると骨からカルシウムが溶出される。『必要量』から、『所要量』は1日 600mg とされている。しかし、高齢者では、加齢に伴う食事からのカルシウム摂取量の低下や腸管からのカルシウム吸収能力の低下などから、カルシウム・バランスをプラスに保つためには 850mg のカルシウム摂取が必要である。

厚生省が毎年作っている国民栄養調査においては、実際の日本人成人のカルシウム摂取量は1日 579mg と所要量の 96% であり、カルシウムは唯一依然として所要量に届いていない栄養素であり、飽食の時代と言われる現代の食生活においても、なお不足しがちである。

### 骨粗鬆症の病因

閉経によるエストロゲンの減少、カルシウム摂取量の減少、腸管でのカルシウム吸収率の低下、腸管でのカルシウム吸収を高めるビタミンD摂取量の不足、日光被曝時間の不足によるビタミンDの生産不足、運動量の減少、加齢などの各要因が挙げられる。

内分泌学的には、性腺機能低下、カルシトニン分泌低下、副甲状腺機能亢進、ビタミンD活性の低下などカルシウム調節ホルモンの不均衡が加齢に伴って生じる。

ヒトの骨量は成長と共に増加し、思春期から20歳くらいまでに最大骨量 ( peak bone mass ) に達し、40歳くらいまではその値を維持する。閉経以降の急激な骨吸収の増加、加齢に伴う骨のリモデリングの uncoupling ( 骨形成量が骨吸収を下回る ) などにより、骨量が減少し、骨強度は低下する。

一般的に閉経期には女性ホルモンの急激な減少によって骨代謝回転は亢進し、高回転の骨粗鬆症になり、骨量減少が急激に進行するが、高齢者の骨粗鬆症では低回転の骨粗鬆症を示すことが多く、穏やかな速度で骨量減少が進行するとされている。

この骨形成が低下する機序としては、骨芽細胞系細胞からの各種成長因子の生産量の低下、あるいは骨気質中への成長因子の蓄積量の減少のほか、成長因子に対する骨芽細胞の反応性の低下などが考えられる。また、加齢に伴って骨気質蛋白質の合成量も低下することが知られており、骨形成の低下に関与する可能性がある。

## カルシウムと骨粗鬆症

カルシウム摂取量と骨粗鬆症との関係を明らかにした疫学的調査として有名なのは、Matkovic らによるユーゴスラビアでの調査結果がある。これによると、カルシウム摂取量の多い地域と少ない地域で比較してみると、全ての年代において男女とも高カルシウム摂取地域の方が、高い骨量を示していた。一方、大腿骨頸部骨折の頻度をみても、男女ともに、カルシウム摂取量の多い地域で骨折の頻度は有意に低かったという。すなわち、高カルシウムの摂取は最大骨量を増加させ、骨量の減少を予防し、骨粗鬆症による骨折を減少させることが示された。

もともとカルシウム摂取量の少ない日本人で、特に吸収率が低下している高齢者については、カルシウム摂取量を多くする努力が必要である。又、加齢と共に、腎機能は低下し、腸管におけるビタミンD受容体数が低下するとされ、食事摂取量の低下と相まって、腸管からのカルシウム摂取量は徐々に低下する。一方、これを補うために副甲状腺ホルモンの分泌は亢進し、骨吸収は増加し、骨量は減少することになり、これらはカルシウム摂取量を増やすことにより、元のレベルに戻るとされている。

## カルシウム剤の副作用

カルシウムはもともと吸収されにくい栄養素であると言われている。食物中のカルシウムの吸収率について、牛乳では53%、海産物では38%、緑黄野菜では18%が吸収されるとある。

カルシウム摂取量と吸収率については、1日800~1,000mgのカルシウムを摂取しても、吸収されるのは24%前後であり、吸収カルシウム量としては240mg前後ではないという。

薬剤として、カルシウムを摂取する場合には、カルシウム自体の収斂作用により、胃腸障害が発病することがあるが、一時的なものである。一般的にカルシウム剤は内服量が比較的多く、腹部残量も多いことから、腹部不快感、食欲減退と言った副作用を生じることがある。

又、便秘が増悪するなどの副作用もまれにはある。活性化ビタミンDとの併用をしない限りは、カルシウム量として、1,500mg投与しても、尿中カルシウム排出の増加による尿路結石の恐れはないといわれている。

## 骨代謝の仕組み

### 骨の細胞とその機能

骨は骨格の大部分を占め、外側の皮質骨と内側の海綿骨からなり、その中央部は、骨組織が骨髓に置き換えられ、造血器官として機能している。又骨は物理的な働きのほか、体内カルシウムの濃度を恒常的に維持するなど生理的な役割も大きい。

## 骨の機能と構造

### 1) 骨代謝

骨は硬いため、単にカルシウムの塊のような「無機物奈組織」のように感じられるかもしれない。しかし、骨折した骨が治癒することからもわかるように、骨は活発に代謝が行なわれている「有機的で活発に生きている組織」である。即ち骨折のみならず成長後も骨は一定の形、大きさを保ちながら、絶えず「改築」が繰り返し手いる組織である。骨を「造る」骨形成と、骨を「こわす」骨吸収が骨のいたるところで繰り返されている。主にこのような骨形成と骨吸収を骨改造と呼んでいる。骨はただ硬いだけでなく粘り強くなければ、体外の要求（物理的）に応えられない。また、骨は活発に代謝していなければ体内の要求（生理的变化）に速やかに応えられない。そのため、骨はたえず古くなった骨を吸収・破壊し、更に新しい骨を形成していると考えられる。

骨におけるカルシウム代謝は重要な骨代謝の一つである。カルシウムは生体で最も重要なミネラルの一つで、正常な細胞の機能発現のため細胞外及び細胞内の濃度は厳密に制御されている。骨は生体内での最大のカルシウム貯蔵器官でもあり、その調節機関でもある。

すなわち、骨を吸収することで血中カルシウム濃度を上昇させ、あるいは骨を形成することでそれを低下させていると考えられている。また、カルシウムのみならず骨代謝はリン、マグネシウムなどのほかミネラルの血中濃度調節にも重要な働きを果たしている。

一方、体内のミネラルの恒常性は骨のほか、小腸での吸収、腎臓での排泄と再吸収でも調節され、これらの調節は副甲状腺などにより制御されていることを忘れてはならない。

### 2) 骨

骨は約 80%のリン酸カルシウムなどの無機質及び約 20%のコラーゲンなどかの有機質からなる骨基質と、数種類の骨の細胞群から構成されている。つまり、骨代謝は骨を構成している主に3種類の細胞（骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞）によって担われていると考えられる。

#### 骨芽細胞 (Osteoblast)

##### 1) 構造

骨芽細胞は骨形成で中心的な役割を果たしている細胞である。大きさは20~30 μmで、形状は立方体又は円柱形の細胞である。骨組織表面に存在し盛んにコラーゲンなど骨基質蛋白質を分泌している。この基質蛋白質にリン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイトの結晶が沈着し硬い骨組織が出来上がる。

このリン酸カルシウムの結晶の沈着を石灰化と呼んでいる。骨表面の骨芽細胞と石灰化の始まった直後の骨基質との間は類骨と呼ばれ、骨軟化症のように石灰化の障害があると類骨は増加する。一部の骨芽細胞はこの基質の中に埋め込まれて、やがて骨細胞となる。通常、細胞核は骨とは反対側に位置し、細胞質にはゴジル体と粗面小胞体が発達してい

て、盛んに基質を合成し骨の側に分泌している。

このような活性の高い骨芽細胞に対して、骨組織の表面には扁平で不活発な骨芽細胞があり、これは lining cell と呼ばれている。この細胞は基質合成能力は乏しいが、骨基質中に埋もれている骨細胞と突起を介して連絡しており、何らかのシグナルの伝達を行なっている可能性が考えられる。

## 2) 機能

活発な増殖能をもつ骨芽細胞は数多くの培養株細胞が確立され、これらを用いた研究が盛んで、骨の細胞の知見のうち 80%以上が骨芽細胞に関するものと言って過言でない。

## 骨細胞 (Osteocyte)

### 1) 構造

骨細胞は骨基質中に最も多く存在し、骨代謝の中心的働きを持つ細胞と考えられるが、科学的知見は少ない。骨細胞は骨表面上の骨芽細胞が自ら生産した骨基質によって囲まれ埋め込まれた組織であるが、全ての骨芽細胞が骨細胞になるわけではなく、約 10 ~ 20%の骨芽細胞が骨細胞になるといわれている。

骨細胞は骨形成に伴った骨細胞の局在性の違いから 3 つに分類される。骨芽細胞が骨基質に埋め込まれた直後の最も骨表面に近い骨細胞を骨芽細胞様細胞 (osteoblastic osteocyte)、骨表面と石灰化骨との間の骨有機基質で構成される類骨中にある骨細胞を類骨骨細胞 (osteoid osteocyte)、更に、石灰化した骨の骨小腔中にある骨細胞を成熟骨細胞 (mature osteocyte) と呼ぶ。

### 2) 機能

骨形成、特に石灰化は類骨と石灰化骨との境界である石灰化前線で行なわれていることから、類骨骨細胞は石灰化に重要な役割をもつと考えられている。すなわち、ヒドロキシアパタイト形成の核となる基質小胞が類骨骨細胞の細胞膜から盛んに萌出され、更に骨細胞は骨基質蛋白質を合成している。

又、生理的なカルシウムの恒常性は骨細胞による骨溶解が重要な役割を果たすと言われている。ヒトの骨細管の全面積は 1,000 ~ 5,000 m<sup>2</sup>であり、骨小腔内の細胞外液は 1.0 ~ 1.5 μlにも及ぶ、更に骨小腔表面のカルシウム含量は、5 ~ 20 gである。細胞外液中のカルシウム濃度は血中カルシウム濃度より 1 / 3 と低く、常に細胞外液から血中へのカルシウムの流出が考えられる。

又、骨細胞は発達した細胞間ネットワークで多くのほかの細胞と結びついていることから、骨細胞を中心とした骨構成細胞間の情報の交換が盛んに行なわれているとかんげられる。この細胞間相互作用は、mechanical stress や骨芽細胞及びは骨細胞の機能調節という観点から重要な問題であると考えられるが、どのような情報が交換されているか、それを仲介する機構は何かについてはまったく不明である。

## 破骨細胞 (Osteoclast)

### 1) 構造

破骨細胞は2から数十の核を持つ直径20～100 $\mu$ の多核の巨細胞で、骨を溶かす細胞である。組織学的には酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ陽性多核細胞として確認できる。また、破骨細胞は主に海綿骨表面に埋没したように存在している。破骨細胞には極性があり、骨表面に接した細胞膜にはシーリングゾーン（明帯）とラッフルドボーダー（波状縁）と呼ばれる構造がある。明帯はアクチンフィラメント、インテグリンなどに富み、骨の認識、接着や運動に関与していると考えられる。波状縁は、酸や種主のプロテアーゼを分泌し、アパタイト結晶やコラーゲンなどの骨基質を溶解する。

### 2) 機能

破骨細胞が骨基質を溶解し（骨吸収）、その後、骨芽細胞が骨基質を合成することによって、骨の形成や成長（リモデリング）が起きると考えられている。更に骨吸収は体内カルシウム濃度調節に関与しているが、骨中の存在量が少ない破骨細胞によってのカルシウム濃度が調節されているとは考えにくい。破骨細胞は古い骨基質を溶解することにより、骨代謝を円滑に行い、骨の強度も維持しているのではないだろうか。

破骨細胞の機能発現の調節は、破骨細胞の発生、分化、融合など形成制御と成熟破骨細胞の活性制御とが考えられる。その制御は破骨細胞への直接作用と骨芽細胞、骨細胞、ストローマ細胞などを介した間接作用がある。

カルシウム調節因子のPTH（副甲状腺ホルモン）とビタミンDは、破骨細胞の形成を促進するが、成熟破骨細胞には直接作用しない。しかし因子は他の細胞を介し、成熟細胞に作用することから、PTH（副甲状腺ホルモン）、ビタミンD誘導性破骨細胞活性化因子の存在が考えられている。一方、カルシトニンは直接破骨細胞の形成、活性化を制御する。又、閉経後の骨粗鬆症からエストロゲンが注目され、破骨細胞に核内エストロゲン受容体が存在し、直接エストロゲンが破骨細胞の活性を抑制することが報告されている。

更に、破骨細胞に多く発現しているインテグリンと骨基質のRGD蛋白質（オステオポンチン、オステオネクチン）との接着機構や破骨細胞のアポトーシスが注目されている。