

Title	運動およびその中止が骨量におよぼす影響
Sub Title	
Author	島村, 知里(Shimamura, Chisato) 戸山, 芳昭(Toyama, Yoshiaki)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.2 (2003. 6) ,p.T63- T71
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030601-0063

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

運動およびその中止が骨量におよぼす影響

慶應義塾大学医学部整形外科科学教室

(指導：戸山芳昭教授)

しま むら ち さと
島 村 知 里

(平成 14 年 9 月 18 日受付)

Key words : exercise, growing rats, bone mineral content, deconditioning

高齢化社会を迎え、骨粗鬆症が社会的に大きな関心を集める疾患の一つとなっており、その予防あるいは治療については医学的にも重要な命題となっている。しかし、この点に関しては各研究分野でそれぞれ様々な議論があり、一定の見解が得られていないのが現状である。

運動が骨代謝動態におよぼす影響についても例外ではない。たとえば、老年期における骨粗鬆症の危険性は、主に成長期の最大骨量によって決定され、この時期における最大骨量を高めることが、加齢に伴う骨量減少や骨折に対する最も有効な予防法であるとの先行研究がある¹⁻⁶⁾。たしかに Vuori ら⁷⁾や Heinonen ら⁸⁾をはじめとする多くの報告⁹⁻¹⁶⁾が、成長期は骨格が運動に反応しやすく、この時期の身体活動は最大骨量を決定する最重要因子の一つと考えている。しかし成長期に運動により獲得された骨量が、運動を止めたり、身体活動が減少する成人期あるいは老年期に至るまでの間維持されるか否かについては必ずしも明らかになっておらず、否定的な臨床研究も散見される。因みに Vuori ら¹⁷⁾は、若年女性において前腕の筋力訓練により前腕骨密度は増加したが、訓練の中止によりその密度は訓練開始のレベルまで減少したと報告している。また Dalsky ら¹⁸⁾は、閉経後の女性において荷重運動により腰椎の bone mineral content (BMC) は運動開始時より有意に増加したが、運動中止後には運動開始時のレベルまで戻ったとしている。本邦においても岩本ら¹⁹⁾が、骨量の維持には運動の継続が必要であることを示唆する報告をしている。これらの研究結果は、運動により獲得された骨量は運動中止により失われることを示唆している。とはいいながら運動と骨量の関係、特に運動の中止が骨代謝におよぼす影響に

ついでの研究はきわめて少ない。

動物を対象とした基礎的研究も少なく、LeBlanc ら²⁰⁾の「成熟ラットにおいて自由運動により全身のカルシウム量は増加したが、運動を中止すると元のレベルまで減少した」との報告や、Yeh ら²¹⁾の「growth spurt を過ぎた若年雌ラットにおいて、トレッドミル走行により獲得された骨量が運動中止により失われた」との報告などが散見されるにすぎず、骨のサイズの増大がみられる growth spurt の時期に、運動により獲得された骨量が、運動の中止や運動の頻度や強度の減少により維持されるか減少するか、あるいは全く失われるか否かなどについてはいまだ明らかにはされていない。

一方、近年、成長期のラットにおいてトレッドミル運動に対する海綿骨の反応は、脛骨の近位部と遠位部および腰椎でそれぞれ異なることが報告された²²⁾。すなわち、「運動により脛骨近位部と遠位部のみで海綿骨量は増加したが、腰椎では有意には増加せず、脛骨についてもその増加率は近位部より遠位部の方が大きい」との報告である。これが事実とすれば、運動を负荷した成長期のラットにおいて、その後の運動の中止や運動量の減少に対する骨の反応も部位によって異なるものと推測されるが、これに関する報告は見あたらない。

本研究の目的は、growth spurt 時期の若齢ラットを対象として、中強度トレッドミル走行運動が脛骨の近位部・骨幹部・遠位部および腰椎の骨量におよぼす影響について追試するとともに、その後の運動強度や頻度の減少、さらには運動の中止による影響を部位別に検討し、その知見を骨粗鬆症の臨床に資することにある。

本論文は Shimamura C, Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Abe H, Toyama Y : Effect of decreased physical activity on bone mass in the exercise trained young rats. J Orthop Sci 7 : 358-363, 2002 の一部を含む。

材料および方法

1. 実験動物

5週齢のWistar系雌性ラット35匹(日本クレア社)を用いた。飼育環境は、温度 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ 、照明時間は8時から20時の12時間照明方式の無菌室で、個別ケージ($25\times 18\times 34\text{ cm}^2$)内とした。水道水と固型飼料(CE-2:日本クレア社)は、自由摂取させた。環境に適応させるため1週間の予備飼育期間をおいた後、6週齢となったラットを無作為に各々5匹ずつの7群に分けた。すなわち、7週間の運動負荷群(7EX群)、7週間の非運動負荷群(7CN群)、11週間の運動負荷群(11EX群)、7週間の運動負荷後に4週間の運動中止(cessation of exercise)群(7EX4C群)、7週間の運動負荷後に4週間の運動頻度(frequency)減少群(7EX4F群)、7週間の運動後に4週間の運動強度(intensity)減少群(7EX4I群)、そして11週間の非運動負荷群(11CN群)の7群である。運動は、小動物用トレッドミル(シナノ製作所)を用いた走行運動とした。その通常の強度(速度)は毎分25m、時間は1日1時間、頻度は週5日とした。後半の4週間については、7EX4F群における運動の頻度は週1日に、7EX4I群における運動の強度は毎分12mに減少させた。以上の実験は北里研究所病院西館動物実験室内で行われ、本プロトコルは北里研究所西館実験動物管理委員会により認可を受け、慶應義塾大学医学部動物実験ガイドラインに沿っておこなわれた。

2. 体重測定

実験期間中、すべてのラットに対し、週に一度、体重測定をおこなった。

3. 骨代謝マーカーおよび骨代謝関連ホルモンの測定

7週または11週の運動負荷実験終了時に、代謝ケージを用いて24時間尿を採取した後、エーテル吸入麻酔下に下大静脈より採血を行った。骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリンを免疫酵素アッセイ(住友製薬株式会社、大阪)により測定した。骨形成マーカーである血清オステオカルシンは、ラジオイムノアッセイ(BTI, 米国)により測定した。また、血中1,25-dihydroxyvitaminD₃はラジオレセプターアッセイ(ヤマサ醤油株式会社、千葉)、ラット副甲状腺ホルモンはラジオイムノアッセイ(Immutopics, カナダ)により測定した。

4. 大腿骨長の計測

尿および血液を採取した後、下大静脈より全血採血を行い犠死させ、右大腿骨を摘出した。ノギス(誤差0.03mm)を用いて大腿骨全長を3回計測し、その平均値を大腿骨長とした。

5. 骨量測定

屠殺後、右脛骨と第5腰椎を摘出した。骨から軟部組織を剥離し、各々の骨を空气中で20mm厚の亚克力板上に置き、Lunar社製DPX-L小動物用モードを用いてscanningを3回ずつ行った。測定条件は、Voltage: 76.0 kVp, Current: 150 μ A, Collimation of fine, Sample size of 0.15×0.3 , Sample interval of 1/64とし、Scan Widthは15mm, Scan Lengthは脛骨で50mm、第5腰椎で20mmとした。脛骨については、全体、近位部1/3、骨幹部1/3および遠位部1/3についてBMCを測定した。第5腰椎については、全体のBMCを測定した。ただし、3回の測定の平均値をBMCとして採用した。再現性は、5匹のラットの5回の測定の変動係数($\text{CV}=100\times \text{standard deviation}/\text{mean}$)により評価した。BMC測定のCV値は2.0%未満であった。

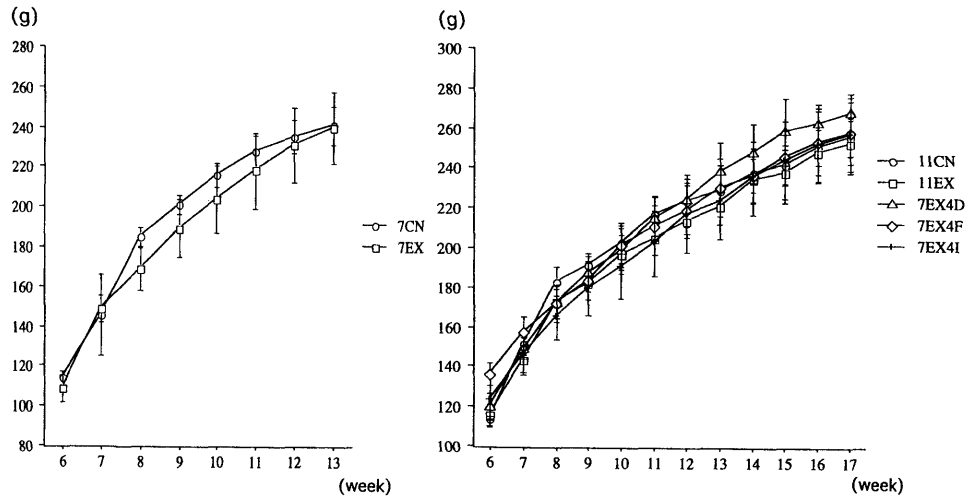
6. 統計解析

すべてのデータは、平均 $\pm$ 標準偏差で表記した。7CN群と11CN群の体重の変化は、one way analysis of variance (ANOVA) with repeated measurementsを用いて検定した。7EX, 11EX, 7EX4C, 7EX4Fおよび7EX4I群の実験中の体重におよぼす運動、運動の中止および運動の強度と頻度の減少の影響はtwo-way ANOVA with repeated measurementsを用いて検定した。すべての群間の脛骨と第5腰椎のBMC、大腿骨長、骨代謝マーカーおよび骨代謝関連ホルモンの比較をANOVA with Fisher protected least significant difference testを用いて行った。統計解析は、Macintosh computerでStat View J-5.0を用いて行った。すべての検定で、危険率0.05未満を統計学的に有意差ありとした。

結 果

1. 体重の変化

すべての群の体重の変化を第1図に示す。7CN群と11CN群において、体重は経時的に増加した($P<0.05$, one-way ANOVA)。7EX群と11EX群における体重



第1図 体重の経時的変化. 7CN 群および 11CN 群は、有意な体重の増加を示した ($P < 0.05$, one-way ANOVA). また、7EX 群と 7CN 群, 11EX 群, 7EX4C 群, 7EX4I 群, 7EX4F 群および 11CN 群の各群間の体重変化に有意差はなかった (two-way ANOVA). (Shimamura C et al : J Orthop Sci 7 : 358-363, 2002 より許可を得て Fig. 1 を転載)

第1表 全測定結果

		7EX (n=5)	7CN (n=5)	11EX (n=5)	7EX4C (n=5)	7EX4I (n=5)	7EX4F (n=5)	11CN (n=5)
骨代謝マーカー								
尿中デオキシピリジノリン	(nmol/mmolCr)	61±5*	70±2	43±6	56±10***	50±12	50±5	48±3***
血清オステオカルシン	(ng/ml)	43±5*	34±5	34±2**	27±2***	31±3	31±2	28±3
大腿骨長								
	(cm)	3.22±0.08*	3.14±0.03	3.26±0.10**	3.14±0.04***	3.19±0.02	3.16±0.02	3.16±0.02
1,25-dihydroxyvitaminD ₃	(pg/ml)	37.6±1.4*	22±7	25.8±4.1**	20.1±2.5***	23.2±1.6	23.5±5.6	18.9±4.2***
PTH	(pg/ml)	29.8±2.7*	51±24	40±3.7**	66.6±18.4***	50±10.3	53.4±11	58±6
BMC								
脛骨全体	(mg)	176±12*	142±7	218±9**	182±13***	189±9*****	191±24*****	182±10
脛骨近位部	(mg)	84±4	76±2	101±2**	90±9***	90±5***	90±15**	90±1
脛骨骨幹部	(mg)	35±2*	24±3	49±6**	41±2***	39±3***	39±5***	39±1
脛骨遠位部	(mg)	56±7*	42±7	68±3**	51±3***	60±4*****	62±9**	52±3
第5腰椎	(mg)	59±53	53±12	73±10	72±7	72±10	76±6	76±7

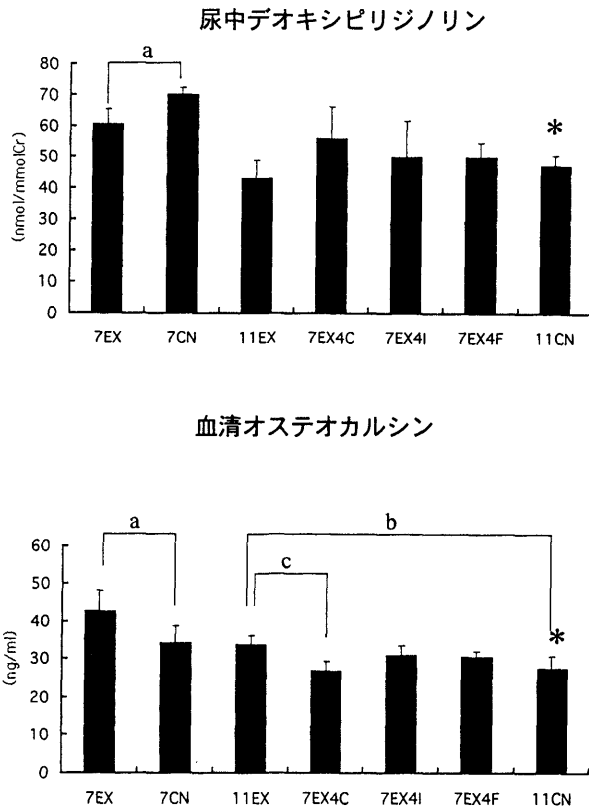
すべての結果を群別に平均±標準偏差で表した (ANOVA with Fisher PLSD). *: $P < 0.05$ vs 7CN, **: $P < 0.05$ vs 11CN, ***: $P < 0.05$ vs 11EX.

の経時的変化は、それぞれ 7CN 群と 11CN 群と有意差はなかった (two-way ANOVA). 7EX4C, 7EX4F および 7EX4I 群における体重の経時的変化も、11CN 群と有意差はなかった (two-way ANOVA) (第1図).

2. 骨代謝マーカー

すべての群の骨代謝マーカーを第1表および第2図

に示す. 11CN 群は 7CN 群と比較して血清オステオカルシン, 尿中デオキシピリジノリンとも有意に低値を示した ($P < 0.05$). 7EX 群は 7CN 群と比較して、尿中デオキシピリジノリン値は有意に低値を示し、血清オステオカルシンは有意に高値を示した ($P < 0.05$). 11EX 群では 11CN 群に比較して、オステオカルシンは有意に高値を示し ($P < 0.05$), 尿中デオキシピリジノリンは

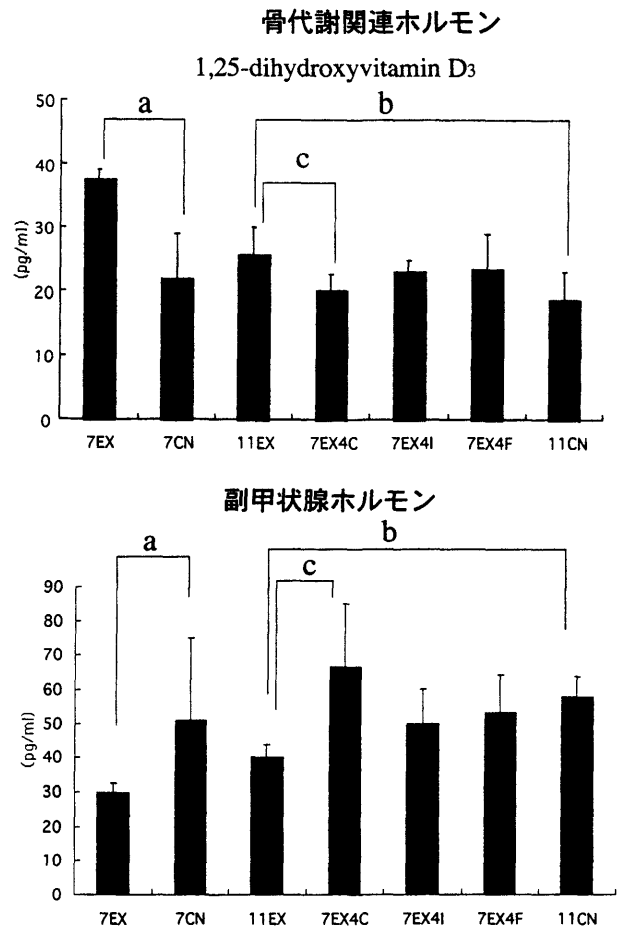


第2図 骨代謝マーカー。尿中デオキシピリジノリンは、7EX群が7CN群と比較して有意に低値を示したが、11EX群、7EX4C群、7EX4I群、7EX4F群および11CN群の各群間に有意差はなかった (ANOVA with Fisher PLSD)。血清オステオカルシンは、7EX群、11EX群がそれぞれ7CN群、11CN群と比較して有意に高値を示し、7EX4C群は11EX群と比較して有意に低値であった (ANOVA with Fisher PLSD)。a: $P < 0.05$ vs 7CN, b: $P < 0.05$ vs 11CN, c: $P < 0.05$ vs 11EX, * $P < 0.05$ vs 7CN。

低値の傾向を示した。7EX4C群は11EX群と比較して、血清オステオカルシン値は有意に低値を示したが ($P < 0.05$)、尿中デオキシピリジノリン値は高値の傾向を示した。7EX4C群は7EX4F群および7EX4I群と比較して血清オステオカルシン値は低値の傾向を示し、また尿中デオキシピリジノリン値は高値の傾向を示した (第1表、第2図)。

3. 骨代謝関連ホルモン

すべての群の1,25-dihydroxyvitamin D₃および副甲状腺ホルモンの値を第1表および第3図に示す。1,25-dihydroxyvitamin D₃については、7EX群およ

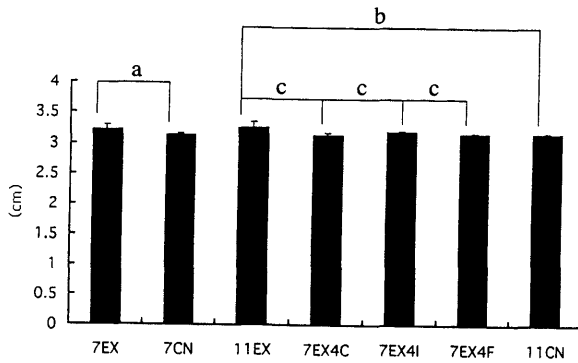


第3図 骨代謝関連ホルモン。7EX群および11EX群はそれぞれ7CN群および11CN群と比較して1,25-dihydroxyvitamin D₃は有意に高値を示し、副甲状腺ホルモンは有意に低値を示した。また、7EX4C群は11EX群と比較して1,25-dihydroxyvitamin D₃は有意に高値を示し、副甲状腺ホルモンは有意に低値を示した (ANOVA with Fisher PLSD)。a: $P < 0.05$ vs 7CN, b: $P < 0.05$ vs 11CN, c: $P < 0.05$ vs 11EX。

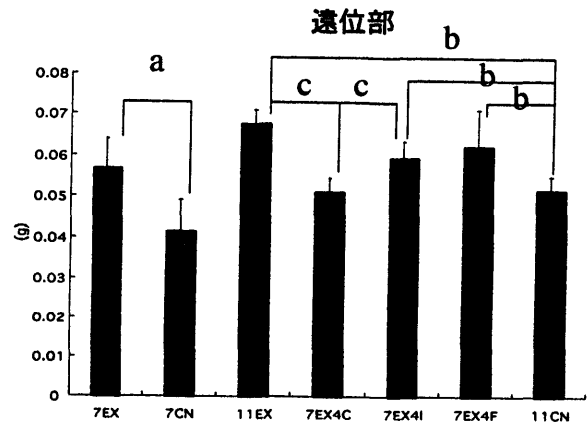
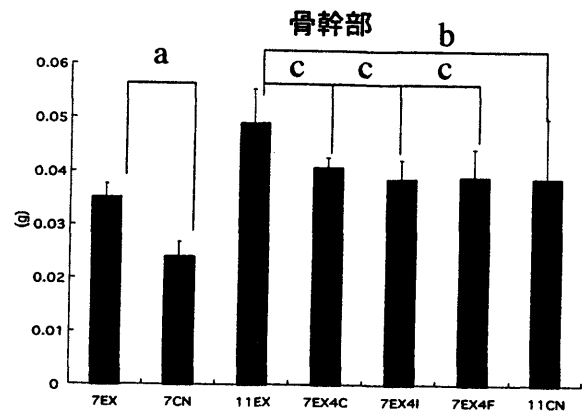
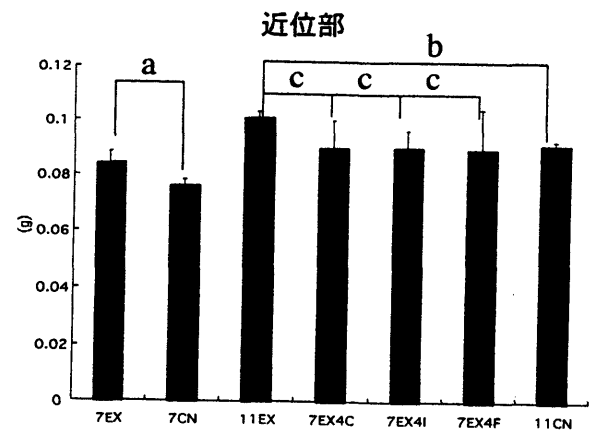
び11EX群はそれぞれ7CN群および11CN群と比較して有意に高値を示した ($P < 0.05$)。副甲状腺ホルモンについては、7EX群および11EX群は、それぞれ7CN群および11CN群と比較して有意に低値を示した ($P < 0.05$)。また、7EX4C群は11EX群と比較して有意に高値を示した ($P < 0.05$) (第1表、第3図)。

4. 大腿骨長

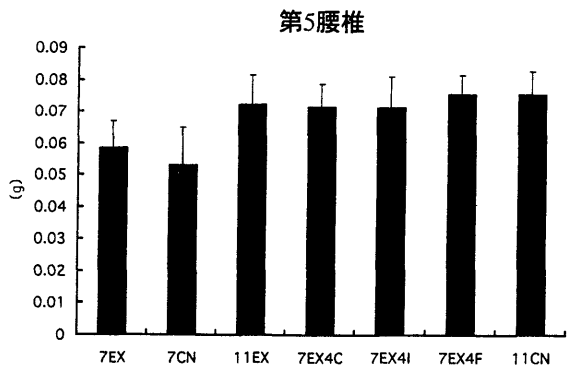
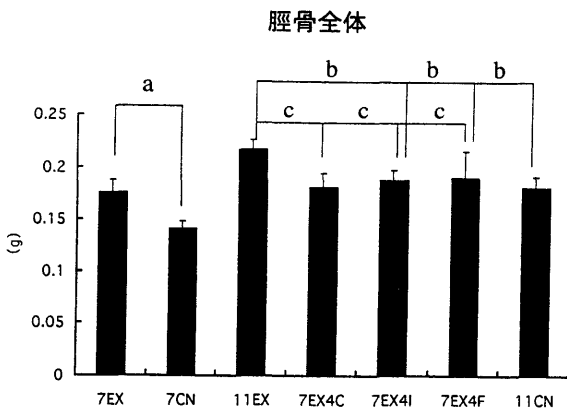
すべての群の大腿骨長を第1表および第4図に示す。7EX群と11EX群の大腿骨長は、それぞれ7CN群と11CN群と比較して有意に高値であった ($P < 0.05$)。7EX4C、7EX4Fおよび7EX4I群における大腿骨長は、



第4図 大腿骨長. 大腿骨長は、7EX 群が7CN 群と比較して有意に高値を示し、11EX 群は11CN 群、7EX4C 群、7EX4F 群および7EX4I 群と比較して有意に高値を示した (ANOVA with Fisher PLSD). 7EX4C 群、7EX4F 群および7EX4I 群は、11CN 群と有意差はなかった (ANOVA with Fisher PLSD). a: $P < 0.05$ vs 7CN, b: $P < 0.05$ vs 11CN, c: $P < 0.05$ vs 11EX.



第6図 脛骨の近位部、骨幹部および遠位部の BMC. BMC は、すべての部位において7EX 群、11EX 群がそれぞれ7CN 群、11CN 群と比較して高値を示し、近位部と骨幹部において11EX 群は11CN 群、7EX4C 群、7EX4F 群および7EX4I 群と比較して有意に高値を示した (ANOVA with Fisher PLSD). 遠位部において11EX 群は11CN 群、7EX4C 群と比較して有意に高値を示したが、7EX4F 群、7EX4I 群は11CN 群と有意差はなかった (ANOVA with Fisher PLSD). a: $P < 0.05$ vs 7CN, b: $P < 0.05$ vs 11CN, c: $P < 0.05$ vs 11EX. BMC: bone mineral content.



第5図 脛骨全体および第5腰椎の BMC. 脛骨全体の BMC は、7EX 群、11EX 群がそれぞれ7CN 群、11CN 群と比較して有意に高値を示し、11EX 群は11CN 群、7EX4C 群、7EX4F 群および7EX4I 群と比較して有意に高値を示した (ANOVA with Fisher PLSD). 7EX4F 群および7EX4I 群は、11CN 群と比較して有意に高値を示した (ANOVA with Fisher PLSD). 第5腰椎の BMC は全ての群間で有意差はなかった. a: $P < 0.05$ vs 7CN, b: $P < 0.05$ vs 11CN, c: $P < 0.05$ vs 11EX. BMC: bone mineral content.

11EX 群と比較して有意に低値であり ($P<0.05$), 11CN 群と有意差はなかった (第1表, 第4図).

5. BMC

すべての群における脛骨全体と第5腰椎におけるBMCを第1表および第5図に示す. 7EXと11EXにおける脛骨全体のBMCは, それぞれ7CN群と11CN群と比較して有意に高値であった ($P<0.05$). 7EX4C群における脛骨全体のBMCは11EX群に比較して有意に低値であったが ($P<0.05$), 11CN群と有意差はなかった. 7EX4F群と7EX4I群における脛骨全体のBMCは, 7EX4C群に比較して高値の傾向を示した. 一方, 第5腰椎のBMCはすべての群間で有意差はなかった (第1表, 第5図).

すべての群の, 脛骨の近位部, 骨幹部および遠位部におけるBMCを第1表および第6図に示す. 7EX群と11EX群における脛骨の近位部, 骨幹部および遠位部のBMCは, それぞれ7CN群と11CN群と比較して有意に高値であった ($P<0.05$). 特に, 11EX群における各部位でのBMCは, 11CN群と比較して, 近位部で11.0%, 骨幹部で25.6%, 遠位部で30.8%高かった. 7EX4C群の脛骨の近位部, 遠位部および骨幹部におけるBMCは11EX群と比較して有意に低値であったが ($P<0.05$), 11CN群と比較して有意差はなかった. 7EX4F群と7EX4I群の脛骨の近位部, 骨幹部におけるBMCは, 11EX群に比較して有意に低値であったが ($P<0.05$), 11CN群と比較して有意差はなかった. 7EX4F群と7EX4I群の脛骨遠位部のBMCは11CN群と比較して有意に高値であり ($P<0.05$), 7EX4C群と比較して高値の傾向を示した (第1表, 第6図).

考 察

本研究では, 体重の経時的変化から, 成長期, 特にgrowth spurtの時期のラットを対象とした研究であると考えられる. また, 7週間非運動負荷群 (7CN群) と11週間非運動負荷群 (11CN群) を比較すると, 脛骨と腰椎のBMCおよび大腿骨長は増加し, 血清オステオカルシンと尿中デオキシピリジノリンが減少したことから, ラットは急速な骨成長をした後で骨代謝回転が徐々に減少している状態にあったことが想定される.

本研究では, 運動の強度は最大酸素摂取量の50~60%に相当する中強度と考えられる. 中強度のトレッドミル走行運動により脛骨では骨量の増加が認められ, 大腿骨ではその差はわずかながらも有意に骨長の増加が認め

られたが, 腰椎では有意な骨量の変化はみられなかった. 四つ足動物では, トレッドミル走行時に脛骨と大腿骨は腰椎よりも大きな荷重を受けることは知られている. ラットにおいて脛骨や大腿骨などの荷重骨は, 腰椎のような非荷重骨と比較して, 運動に対する反応性が高いという報告が散見される^{23~25)}. 本研究の結果は, これら過去の研究結果と同様に, 荷重運動は骨量の増加をもたらすという概念を支持し, growth spurtの時期における荷重運動は, 骨成長と骨形成を促進し, 骨量と骨の大きさを増加させることが確認された.

11週間の運動によるBMCの平均増加率は脛骨近位部では11.0%, 脛骨骨幹部では25.6%, 脛骨遠位部では30.8%であった. このことは, トレッドミル走行運動に対する脛骨の反応が, 脛骨遠位部で最も大きく, 逆に近位部で最も小さいことを示唆している. 脛骨遠位部はラットにおいてトレッドミル走行中にもっとも荷重点に近い, 近位部や骨幹部に比較してより大きな荷重を受けるとされている²²⁾. したがって, 本研究でも, トレッドミル運動に対する脛骨の骨量増加が荷重点に最も近い遠位部で最大であったことから, トレッドミル運動では受ける荷重が大きいほど骨量の増加は大きいものと考えられた. また一般に, 脛骨近位部および遠位部は海綿骨に富み, 骨幹部は皮質骨に富んでいることが知られている. 特にラットでは, 皮質骨は脛骨遠位部では近位部に比較して厚いなどの特徴がある²⁶⁾. 成長期のラットにおいて, トレッドミル運動に対する骨の反応は海綿骨より皮質骨の方が強いことも報告されている²²⁾. このため本研究において, 脛骨近位部と比較して遠位部および骨幹部骨量の増加がより大きかったもう一つの理由として, 脛骨遠位部と骨幹部が近位部に比較してより皮質骨が豊富であることが考えられた.

一方, 運動が骨におよぼす影響について詳細に調べた研究は少なく^{27,28)}, 運動が骨量の増加をもたらすメカニズムは明らかにされていない. Frost²⁹⁾は, 骨にはmechanoreceptorが存在し, 力学的負荷が閾値に達すると骨形成と骨吸収を促進または抑制させる説 (mechanostat theory) を提唱している. すなわち, 力学的負荷の増加は骨形成を刺激し, 骨吸収を抑制させ, 反対にその減少は骨形成を抑制し, 骨吸収を促進すると述べている. Bourrinら³⁰⁾は, 9週齢の成長期の雄性ラットにおいて, 5週間のトレッドミル走行運動は脛骨近位部の骨形成の促進と骨吸収の抑制により海綿骨の骨量が増加すると報告している. またYehら³¹⁾は, 14月齢の老齢雌性ラットにおいて, 6週間のトレッドミル走行運動は脛骨近位部の骨吸収を抑制し海綿骨量を増加させる

と報告している。彼らはまた、6 週齢の成長期のラットにおいて 5 週間のトレッドミル走行運動は外骨膜面の骨形成により皮質骨量を増加させることも報告している³²⁾。本研究では、運動による脛骨の骨量増加は、骨代謝マーカーの測定結果から骨吸収の抑制と骨形成の促進によるものと考えられた。本研究では、形態計測を行っていないながらも、代謝マーカーの結果によって Frost が提唱した mechanostat theory, すなわち力学的負荷の増加は骨形成を刺激し、骨吸収を抑制するという説を支持するものと考えられる。

運動が骨量におよぼす作用として、ホルモンなどを介した全身性作用と荷重や筋力などの力学的負荷による局所性作用が挙げられるが、運動による骨量の増加には局所性作用が重要とする報告^{23, 32)}が多く、全身性作用については一定の見解は得られていない。本研究で、運動による骨量の増加には 1,25-dihydroxyvitaminD₃ の増加と副甲状腺ホルモンの減少が関与することが明らかとなった。すなわち、荷重負荷により骨形成が刺激され、血清から骨にカルシウムが移動することにより一過性低カルシウム血症となり、これに反応して 1,25-dihydroxyvitaminD₃ 値が上昇して腸管からのカルシウム吸収を増加させる。さらに、これに反応して副甲状腺ホルモン値が低下して骨吸収が抑制され、これらの結果から骨量が増加するものと推測した。しかし、全身性にこれらのホルモン値が変化しても、腰椎において骨量の有意な変化がみられなかったことから、比較的短期間の運動で骨量の増加を得るには荷重負荷が重要であり、局所性の荷重負荷と全身性の 1,25-dihydroxyvitaminD₃ や副甲状腺ホルモンなどのカルシウム代謝関連ホルモンの両方の作用が骨量の増加をもたらしたと考えられた。

運動の中止や運動の強度ないし頻度の減少が骨量におよぼす影響についての報告は少ない^{33, 34)}。特に、運動の中止に関する動物実験の報告では、Yeh ら²¹⁾が、growth spurt 後の若年の雌性ラットを用いた実験で、骨形成の低下と骨吸収の増加により、8 週間のトレッドミル運動で得られた骨量は 4 週間の運動の中止により失われると述べている。本研究では、7 週間の運動後に 4 週間運動を中止させた結果、脛骨骨量と大腿骨長は非運動群と有意差のないレベルまで減少した。これらの結果は、運動により獲得された骨量は growth spurt の時期においても、それ以降の時期においても失われることを示している。本実験のような growth spurt の時期のラットを用いて運動中止が骨代謝におよぼす影響を検討した研究は見あたらない。本研究における骨代謝マーカーの測定結果で、骨形成の有意な低下と骨吸収の上昇傾向

がみられたことは、骨形成の低下がその病態において重要な役割を担っていると考えられた。Yeh らの研究と本研究の結果は必ずしも一致するとは限らないが、これらの結果は Frost が提唱した mechanostat theory, すなわち力学的負荷の減少は骨形成を抑制し、骨吸収を促進するという説を支持するものとする。

一般臨床上、不動化や免荷により 1,25-dihydroxyvitaminD₃ 値は低下し、副甲状腺ホルモン値は増加することは知られているが³⁵⁾、本研究においても同様に 7 週間の運動後に 4 週間運動を中止させた結果、カルシウム代謝関連ホルモンの中で、1,25-dihydroxyvitaminD₃ は非運動群と有意差のないレベルまで減少し、副甲状腺ホルモンは非運動群と比較して有意に増加した。つまり荷重運動の中止は、荷重運動が骨量の増加をもたらすのと逆のメカニズムが考えられた。すなわち、荷重運動の中止により骨形成が抑制され、骨からカルシウムが血清中に移動することにより一過性高カルシウム血症となり、これに反応して 1,25-dihydroxyvitaminD₃ 値が低下して腸管からのカルシウム吸収を減少させる。さらにこれに反応して副甲状腺ホルモン値が上昇し、骨吸収が促進され、これらの結果により骨量が減少するものと推測した。

また、運動の強度ないし頻度の減少に関する研究の報告も見あたらない。本研究では、運動により得られた脛骨の骨量は運動中止により脛骨近位部、骨幹部、遠位部とも失われたが、強度や頻度の減少に対するそれらの反応は部位により異なることが明らかとなった。すなわち、運動の強度や頻度の減少により脛骨近位部、骨幹部では運動で得られた骨量は失われるが、遠位部では維持される可能性がある。その機序として、脛骨遠位部は荷重点に最も近く、かつ皮質骨が厚いという事実から、脛骨遠位部ではたとえ運動強度や頻度が減少しても骨量を維持するのに十分な荷重を受けていたために骨量が維持されたものと推測した。

臨床的には、老年期における骨粗鬆症の危険性は、主に成長期の最大骨量によって決定され、この時期に運動などにより最大骨量を高めることが、加齢に伴う骨量減少や骨折に対する最も有効な予防法であるとされてきた。本研究は、骨粗鬆症の予防において、成長期に運動により最大骨量を高めることに加えて、運動を継続することの重要性について明らかにした点で、意義のあるものとする。すなわち、骨粗鬆症の予防に対して、運動により最大骨量を高めた後も、運動を継続するよう指導すべきであることを強調したい。

総 括

1. 中強度のトレッドミル走行運動と、運動の中止および運動の強度ないし頻度の減少が、成長期ラットの脛骨や腰椎の骨量、骨代謝マーカーおよび骨代謝関連ホルモンにおよぼす影響について検討した。

2. 成長期ラットにおける中強度の走行運動は、脛骨や大腿骨においては主に骨形成の促進により、骨量と骨のサイズを有意に増加させることが示唆された。しかし腰椎では、走行運動により有意な骨量の増加は得られなかった。

3. 成長期のラットにおいて、中強度の走行運動による脛骨の骨量増加は脛骨遠位部で最も大きく、近位部で最も小さかった。すなわち、運動に対する骨の反応は脛骨の近位部、骨幹部、遠位部の部位により異なることが示唆された。

4. 運動の中止により、運動により獲得された骨量は脛骨近位部、骨幹部および遠位部のすべての部位で失われることが明らかとなった。

5. 運動の強度や頻度の減少により、運動により獲得された骨の反応は脛骨近位部、骨幹部および遠位部で異なることが示唆された。すなわち、脛骨近位部、骨幹部では運動で得た骨量は失われたが、脛骨遠位部では運動により獲得された骨量は維持される可能性がある。

6. 以上から、成長期のラットの脛骨における運動と運動強度や頻度の減少が骨量におよぼす影響は部位により異なるが、運動により獲得された骨量は運動中止により失われることが明らかとなった。このため運動により獲得された骨量を維持するには、運動を継続する必要がある。

7. 本研究は、骨粗鬆症の予防における運動の位置づけを明らかにした点で、意義のあるものと考ええる。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました慶應義塾大学医学部整形外科教室戸山芳昭教授に深謝いたします。また本研究において直接の御指導を賜りました慶應義塾大学医学部スポーツクリニック竹田毅助教授、岩本潤博士に深甚なる謝意を表します。さらに本研究を遂行するにあたりご協力いただきました北里研究所病院整形外科阿部均博士、北里研究所動物実験センターの山田高也先博士に感謝いたします。

なお、本研究の一部は、第38回関東整形災害外科学会(東京, 1999)、第19回日本骨形態計測学会(北九州, 1999)、第17回日本骨代謝学会(大阪, 1999)、第14回

日本整形外科学会基礎学術集会(奈良, 1999)、21th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research(St Louis, 1999)において発表した。

文 献

- 1) Kulak CA, Bilezikian JP : Osteoporosis : preventive strategies. *Int J Fertil Womens Med* 43 : 56-64, 1998
- 2) Ott SM : Editorial : attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 71 : 1082A-C, 1990
- 3) Laurence R, Gillian H, Vanya P, Lynda F, Rowena R, David C : Determinants of peak bone mass : Clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. *J Bone Miner Res* 14 : 633-643, 1999
- 4) Matkovic V, Fontana D, Tominac C : Factors that influence peak bone mass formation : A study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 52 : 878-888, 1990
- 5) Kroger H, Kotaniemi A, Kroger L, Alhava E : Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck-a prospective study of 65 children and adolescents. *Bone Miner* 23 : 171-182, 1993
- 6) Matkovic V : Calcium and peak bone mass. *J Intern Med* 231 : 151-160, 1992
- 7) Vuori I : Peak bone mass and physical activity : a short Review. *Nutr Rev* 54 : 11-14, 1996
- 8) Heinonen A, Oja P, Kannus P, Sievanen H, Manttari A, Vuori I : Bone mineral density of female athletes in different sports. *Bone Miner* 23 : 1-14, 1993
- 9) Bass S, Pearce GJ, Bradney M, Hendrich E, Delmas PD, Harding A, Seeman E : Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood : studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 13 : 500-507, 1998
- 10) Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Morton L, Barker D : Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res* 10 : 940-947, 1995
- 11) Courteix D, Lespessailles E, Peres SL, Obert P, Benhamou CL : Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls : a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporos Int* 8 : 152-158, 1998
- 12) Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, Oja P, Vuori I : Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med* 123 : 27-31, 1995
- 13) Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC Jr : Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 6 : 1227-1233, 1991
- 14) Slemenda CW, Reister TK, Hui SL, Miller JZ,

- Christian JC, Johnston CC Jr : Influences on skeletal mineralization in children and adolescents : evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J Pediatr* 125 : 201-207, 1994
- 15) Teegarden D, Proulx WR, Kern M, Sedlock D, Weaver CM, Johnston CC, Lyle RM : Previous physical activity relates to bone mineral measures in young women. *Med Sci Sports Exerc* 28 : 105-113, 1996
 - 16) Welten DC, Kemper HC, Post GB, Van Mechelen W, Twisk J, Lips P, Teule GJ : Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res* 9 : 1089-1096, 1994
 - 17) Vuori I, Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, Pasanen M, Oja P : Effects of unilateral strength training and detraining on bone mineral density and content in young women : a study of mechanical loading and deloading on human bones. *Calcif Tissue Int* 55 : 59-67, 1994
 - 18) GP, Stocke KS, Ehsani AA, Slatopolsky E, Lee WC, Birge JB : Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 108 : 824-828, 1988
 - 19) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S : Effect of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 6 : 128-132, 2001
 - 20) LeBlanc AD, Enans HJ, Johnson PC, Jhingran S : Changes in total body calcium balance with exercise in the rat. *J Appl Physiol* 55 : 201-204, 1983
 - 21) Yeh JK, Aloia JF : Deconditioning increases bone resorption and decreases bone formation in the rat. *Metabolism* 39 : 659-663, 1990
 - 22) Iwamoto J, Yeh JK, Aloia JF : Differential effect of treadmill exercise on three cancellous bone sites in the young growing rat. *Bone* 24 : 163-169, 1999
 - 23) Yeh JK, Aloia JF, Tierney JM, Sprints S : Effect of treadmill exercise on vertebral and tibial bone mineral content and bone mineral density in the aged adult rat : determined by dual energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 52 : 234-238, 1993
 - 24) Mosekilde LI, Thomsen JS, Orhii PB, McCarter RI, Mejia W, Kalu DN : Additive effect of voluntary exercise and growth hormone treatment on bone strength assessed at four different skeletal sites in an aged rat model. *Bone* 24 : 71-80, 1999
 - 25) Yeh JK, Aloia JF, Chen MM : Growth hormone administration potentiates the effect of treadmill exercise on bone formation but not on the vertebrae in middle-aged rats. *Calcif Tissue Int* 54 : 38-43, 1994
 - 26) Ito H, Ke HZ, Jee WSS, Sakou T : Anabolic responses of an adult cancellous bone site to prostaglandin E2 in the rat. *Bone Miner* 21 : 219-236, 1993
 - 27) 勝田 茂ら : 成長期の骨に及ぼす運動の効果. *病態生理* 9 : 576-578, 1990
 - 28) Chen MM, Yeh JK, Tierney JM, Sprints S : Effect of treadmill exercise on tibial cortical bone in aged female rats : a histomorphometry and dual energy X-ray absorptiometry study. *Bone* 15 : 313-319, 1994
 - 29) Frost HM : The mechanostat : a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and non mechanical agents : *Bone Miner* 2 : 73-85, 1987
 - 30) Bourrin S, Palle S, Pupier R, Vico L, Alexandre C : Effects of physical training on bone adaptation in three zones of the rat tibia. *J Bone Miner Res* 10 : 1745-1752, 1995
 - 31) Yeh JK, Aloia JF, Chen MM, Tierney JM, Sprints S : Influence of exercise on cancellous bone of the aged female rat. *J Bone Miner Res* 8 : 1117-1125, 1993
 - 32) Yeh JK, Liu CC, Aloia JF : Effects of exercise and immobilization on bone formation and resorption in young rats. *Am J Physiol* 264 : E182-E189, 1993
 - 33) Kiuchi A, Arai Y, Katsura S : Detraining effects on bone mass in young male rats. *Int J Sports Med* 19 : 245-249, 1998
 - 34) Porr CA, Kronfield DS, Lawrence LA, Pleasant RS, Harris PA : Deconditioning reduces mineral content of the third metacarpal bone in horses. *J Anim Sci* 76 : 1875-1879, 1998
 - 35) Yeh JK, Aloia JF : Effect of physical activity on calciotropic hormones and calcium balance in rats. *Am J Physiol* 258 : E263-E268, 1990
 - 35) Yeh JK, Aloia JF : Effect of physical activity on calciotropic hormones and calcium balance in rats. *Am J Physiol* 258 : E263-E268, 1990