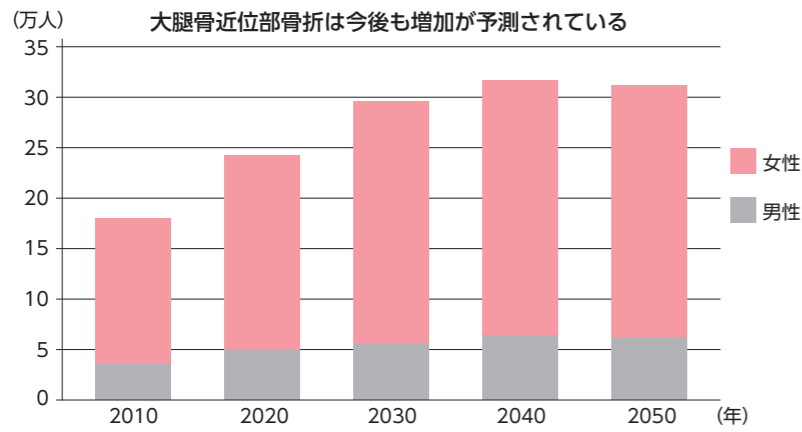
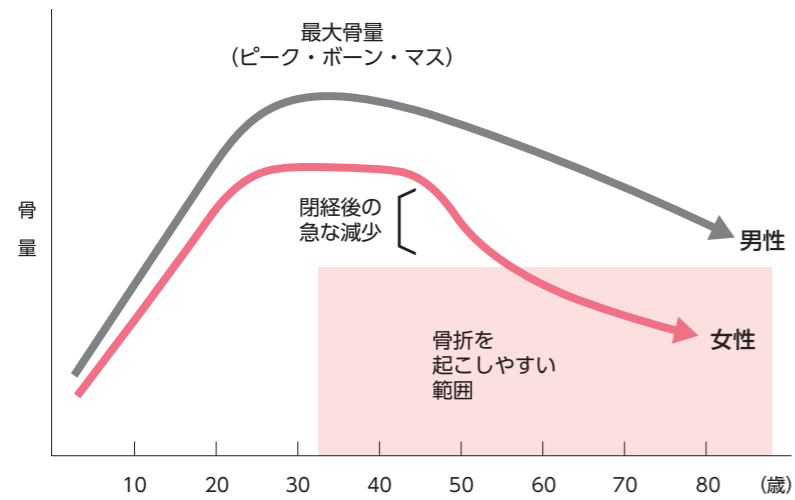


図表2 日本の大腿骨頸部／転子部骨折推計発生数



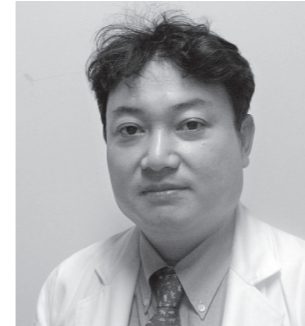
国立社会保障・人口問題研究所による日本の老年人口（65歳以上）推計（2007年）に基づき、日本整形外科学会の年齢群別発生率（2002年）に変化がないと仮定した場合の、大腿骨頸部／転子部骨折推計発生数  
出典：大腿骨頸部／転子部骨折診療ガイドライン 改訂第2版 東京：南江堂（2011年）

図表3 加齢による骨量の変化



出典：黒川 清、松本俊夫 骨粗鬆症正しい知識と予防法 日本メディカル（1995年）

# アルコールと骨粗鬆症のリスク



熊本大学 大学院生命科学研究部 総合医薬科学部門  
感覚・運動医学分野 整形外科学講座 教授  
慶應義塾大学 医学部 整形外科学  
先進運動器疾患治療学Ⅱ 特任教授  
医学博士 宮本 健史

加齢や生活習慣などにより骨量が減少し、ちょっとしたことで骨折しやすくなる骨粗鬆症。お酒を飲むと顔が赤くなる人は、骨粗鬆症とそれによる大腿骨近位部骨折のリスクが高いということが明らかになりました。今回は、この研究論文を発表した熊本大学・慶應義塾大学の宮本健史教授にアルコールと骨粗鬆症の関係について伺います。

## 健康寿命に大きく影響する 大腿骨近位部骨折

現在、日本で年間約20万件、1日500件を超えるほどの大腿骨近位部骨折が発生しているのをご存知でしょうか。大腿骨近位部骨折というのは、太ももの付け根である股関節付近で起こる骨折です（図表1）。大腿骨は人間の体の中で最も大きな骨で容易には折れませんが、骨粗鬆症により骨がもろくなっている高齢者は、転倒などの衝撃で骨折してしまいます。

大腿骨近位部骨折が起こると、立ったり歩いたりすることができません。骨折の治療は骨折箇所をギプスで固定する保存的治療が主に行われますが、動けない状態が長いほど筋力は低下します。とくに高齢者の場合、筋力の低下によりそのまま寝たきりになったり、認知症を誘発したりする恐れがあることから、早期に歩行を可能にするため準緊急手術を行うケースが多くなります。手術は、金属のプレートを使って骨をつなぎ合わせるなど大掛かりなものとなり、当然、体への負担も大きく、医療費も高額になります。さらに、

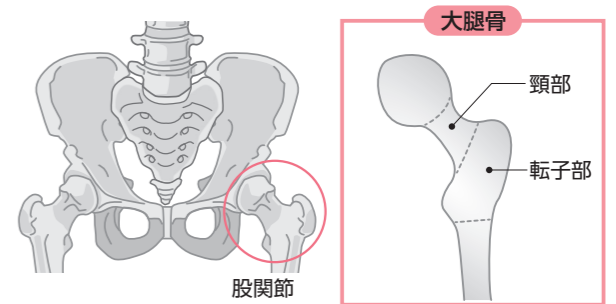
位部骨折の発生件数もさらに増加することが予想されますが（図表2）、健康寿命の延伸、および医療費の削減のためにも、この発生を抑制することが必要とされています。それには、高齢者自身がそのリスクを知り、予防したり必要な治療を受けたりすることが大切です。しかしながら、実際に大腿骨近位部骨折を起

した患者で、骨粗鬆症の治療をしてきたという人はごくわずかです。骨折したことがきっかけで、骨粗鬆症に罹患していることがわかったという人も少なくありません。また、骨粗鬆症は全身性のものなので大腿骨近位部骨折だけに注意すればいいわけではありません。骨粗鬆症による4大骨折といわれるの

が、①大腿骨近位部骨折のほか、②手関節部（手首）骨折、③上腕骨近位部（肩付近）骨折、そして④背骨（脊椎の椎体骨）の骨折です。①大腿骨近位部骨折は主に転倒によるもので、65〜70歳台以降で急増します。50〜60歳くらいで反射神経がさほど衰えていないうちは、転んだときにとっさに手について体を支

手術をしても回復するまでに認知症を発症したり、回復しないまま寝たきりの生活が続き介護が必要になったりするケースもみられ、本人はもちろんだ変ですが家族の負担も計り知れません。生命予後に関しては、患者の2割程度が骨折から1年以内に亡くなっている、5年経過時点での後の健康生活に大きく影響していると考えられます。今後、高齢者が増えれば大腿骨近

図表1 大腿骨近位部骨折が起こりやすい部位



※関節の中で折れる頸部骨折と、関節の外で折れる転子部骨折に分類される

## 80代女性の2人に1人 女性に多い骨粗鬆症

前述のとおり、骨粗鬆症とは骨量が減り、骨がもろくなった状態ですが、この骨量について少し詳しく説明していきます。

骨量は男女ともに20歳台でピークに達し、30〜40歳くらいまでは一定量が保たれますが、その後は加齢とともに減少します（図表3）。ピーク時の平均骨量に対して30%以上の減少がみられると骨粗鬆症と診断され、骨折を起こしやすくなります。

骨は絶えず新陳代謝を繰り返している、古い骨が溶かされ（骨吸収）、

新しい骨が造られています（骨形成）。骨を溶かす破骨細胞と、骨を造る骨芽細胞、双方の活性のバランスが取れていれば骨量は一定に維持できますが、加齢とともにこのバランスが崩れてきます。骨粗鬆症の場合は破骨細胞の活性が強くなり、骨を溶かす量が造る量よりも増える（骨が溶けるのに対して造るのが間に合わない）ため骨量が減少し、骨がもろくなります。

とくに女性の場合は、女性ホルモンの一種であるエストロゲンが骨吸収をゆるやかにし、骨からカルシウムが溶け出すのを抑制する働きをして骨量を維持しています。ところが、閉経を迎えると女性ホルモンの分泌が低下するため、急激に骨量が減少し、80歳台では2人に1人が骨粗鬆症といわれるほどで、女性なら高齢になれば誰でも注意が必要です。若いうちから骨粗鬆症の予防を心がけ、閉経期を迎えたら骨量の検査を受けるなど、積極的に治療に取り組むことが大切です。

骨量の検査は、健康診断などでかかとや手首で測る簡易的なものが多いと思います。それも目安にはなりません。骨折のリスクが高い大腿骨や背骨の骨量をきちんと計測するに

はX線を使用する装置が必要なので、専門の医療機関での受診がおすすめです。

● ● ● **男性も油断は禁物 食事や運動で予防を**

一方、男性は女性に比べて骨格が大きく骨量も多く、閉経などによるホルモンの影響もないことから、骨粗鬆症の心配はないと考えている人が多いようです。しかし、男性も加齢に伴い骨形成のスピードが衰えるため、女性ほどではないにしても骨量の減少は避けられません。また、前立腺がんの治療では、アンドロゲンという男性ホルモンの働きを弱めてがんの増殖を抑える療法があり、この治療は前立腺がんには有効ですが、アンドロゲンの働きが抑制されることで骨量が減少するため、骨粗鬆症対策が必要になります。ほかに特定の疾患や薬剤によって骨量が減少することがあり、男性も油断はできません。

骨粗鬆症の予防としては、カルシウムを多く含む食品と、カルシウムの吸収を助けるビタミンDを多く含む食品を積極的に摂ることを心がけましょう。カルシウムは乳製品や大

豆製品、小魚、緑黄色野菜、海藻などに、ビタミンDは干しシイタケやキクラゲなどに多く含まれています。さらに、骨を造るのに欠かせないのが骨の形成を促すビタミンKです。これは、納豆、緑黄色野菜、卵などに多く含まれています。どれかだけに偏るのではなく、バランスよく摂ることを心がけましょう。（図表4）

食事には気をつけると同時に、適度な運動をすることも大切です。運動で骨に刺激を与えることで骨を造る細胞の働きが活発になりますし、運動をすることにより筋肉も鍛えられ、転倒予防にもつながります。また、屋外で紫外線を浴びることは体内のビタミンDの合成を促進し、骨の生成を促す効果があります。

このように栄養や運動の面で対策をしても、食事で摂ったカルシウムがすべて骨になるわけではありませんし、ことに骨形成の力が衰えている高齢者にとっては、十分とはいえません。すでに骨粗鬆症になっている可能性もあるので、きちんと検査を受けて必要な治療を受けることをおすすめします。骨粗鬆症の治療としては、破骨細胞に働きかけて過剰な骨吸収を抑制する薬が主に使用されるほか、骨形成の効果がある薬

● ● ● **アルコール代謝の能力が 骨粗鬆症に影響する？**

さて、今回のテーマであるアルコールと骨粗鬆症の関係についてですが、アルコールには利尿作用があり、排尿時に体内のカルシウムも一緒に排出されることから、過度のアルコール摂取は骨粗鬆症と関連

**図表4 骨粗しょう症の予防に摂取を心がけたい食品**

<b>カルシウムを多く含む</b> 乳製品 大豆製品 小魚 緑黄色野菜 海藻	<b>カルシウムの吸収を助けるビタミンDを多く含む</b> 干しシイタケ キクラゲ
<b>骨の形成を促すビタミンKを多く含む</b> 納豆 緑黄色野菜 卵	

があると考えられていました。以前には、骨粗鬆症の薬物治療開始基準として「過度のアルコール摂取（1日3単位以上）」という項目が設けられていたこともあります（注1）。同時に、「大腿骨頸部骨折の家族歴を有する」という項目もあり、骨粗鬆症には遺伝子が関係するのではないかと推定されていました。

そこで私たちは、骨粗鬆症のリスクに、アルコールを代謝する酵素の一つである2型アルデヒド脱水素酵素（ALDH2）の遺伝子の変異が関係するのではないかと考えました。

アルコールが体内で分解される過程でできる有害物質アセトアルデヒドは悪酔いの原因ともいわれ、ALDH2の働きによって無害の酢酸に変化し体外に排出されます。このALDH2を構成するアミノ酸の一つが「rs671」と呼ばれる特定の変異によって別のアミノ酸に入れ替わると、ALDH2の働きが低下しアセトアルデヒドの分解がしにくくなる、またはできなくなります。すると、アセトアルデヒドは血液に流れ出て血管を拡張し、顔を赤くします。ALDH2の変異がある人のほとんどがアルコールを摂取すると

顔が赤くなるタイプ（フラッシュヤー）で、「お酒に弱い」か「まったく飲めない」体質であることが知られています。

このrs671という変異をもつALDH2は「ALDH2\*2」と呼ばれます。保有率は地域や人種によって異なり、ヨーロッパやアフリカではほぼみられず、日本を含む東アジアで高いことが明らかになっています。その原因ははっきりしていませんが、おそらく、人類発生からこれまでの歴史のなかで、東アジアで生き抜くためにALDH2の変異があると都合がいい何か、たとえば栄養素の吸収や分解などに関連する利点があったのでしょうか。それがこれまでの発達につながってきたのですが、現代の長寿社会においては骨粗鬆症というリスクを生じることになってしまったと考えられます。

● ● ● **お酒を飲んで赤くなる人の 骨折リスクは約2.5倍**

この遺伝子の変異に着目し、これまでに私たちが行った研究の結果、ALDH2\*2を保有する人は保有しない人に比べて、骨粗鬆症による大腿骨近位部骨折を起こすリスク

**お酒の強さは2型アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH2）に左右される**

お酒を飲んだ後に現れる頭痛や吐き気など、不快な症状を引き起こす主な原因となっているのが、体内でアルコールが分解される過程で生成される「アセトアルデヒド」。この物質の分解に必要なのが、「アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH）」で、ALDHが十分に機能しているかどうかがお酒の強さに影響します。ALDHには、1型・2型・3型の三つの型があり、なかでも、個人差が大きい2型（ALDH2）の働きがお酒に強い弱いかを左右します。

ALDH2をつくる遺伝子には、アセトアルデヒドの分解能力が高くお酒に強いとされるN型（ALDH2活性型）と、突然変異で分解能力が低下したD型（ALDH2不活性型=ALDH2\*2）があります。両親からこのいずれかの遺伝子をそれぞれ一つずつ受け継ぐことによって、NN型、ND型、DD型（注）の三つのいずれかに分類されます。

日本人の場合、NN型は約5割、ND型は約4割、残り約1割がDD型となっています。

ところで、NN型に対してND型のALDH2の活性は16分の1、約6%しかありません。

ND型は、二つの遺伝子のうち一つに変異があるなら半分の活性を持つと考えがちですが、酵素は四つのタンパク質が組み合わさって一つの酵素として働きます。両親からそれぞれ正常な遺伝子を受け継いでいればすべて正常なALDH2として働きますが、両親いづれかの遺伝子に変異がある場合、四つのうち一〜三つに異常が出る可能性があり、四つとも正常なALDH2は全体の16分の1しかないということになります。

- （注）① **【NN型（活性型）】** = 両親からそれぞれ分解能力が高い遺伝子を受け継いだ人で、お酒に強く、飲んでも赤くならない人がほとんど。
- ② **【ND型（不活性型、または低活性型）】** = 両親から分解能力が高いN型と、分解能力が低下したD型をそれぞれ引き継いだ人で、まったく飲めないわけではありませんが、基本的にお酒に弱く、赤くなりやすい。
- ③ **【DD型（失活型）】** = 両親からそれぞれ分解能力が低下した遺伝子を受け継いだ人で、まったく飲めない人。乾杯でお酒に口をつけた程度で真っ赤になってしまうタイプです。

図表5 ALDH2\*2の保有と大腿骨近位部骨折・骨粗鬆症の関係

総数 296人	骨粗鬆症	骨折	ALDH2*2保有
	正常群 48人	—	あり 17人 なし 31人
骨粗鬆症群 248人	骨粗鬆症群 248人	骨折あり 92人	あり 53人 なし 39人
		骨折なし 156人	あり 78人 なし 78人

が、およそ2.5倍も高くなること  
が明らかになりました。

ここからは、研究内容について具  
体的にご説明しましょう。骨粗鬆症  
リスクの高まる閉経後の女性を対象  
に、ALDH2\*2の保有と、大腿  
骨近位部骨折、および骨粗鬆症の関  
係を調べました(図表5)。

①「大腿骨近位部骨折と診断された  
女性」、または「骨密度の測定結  
果に基づいて骨粗鬆症と診断され  
た女性」のうち、一定の条件を満  
たした248人を「骨粗鬆症群」  
とする。このうち92人は大腿骨近

をしていない方々です。つまり、A  
LDH2\*2を保有している人は、  
お酒を飲む、飲まないにかかわらず、  
骨粗鬆症のリスクが高いというこ  
とになります。残念ながら、「適量な  
ら大丈夫」とか、「飲まないから安心」  
というわけではないのです。  
そもそも、アセトアルデヒドとい  
うとすぐにお酒を思い浮かべます  
が、野菜や果物など、普段私たちが  
口にしている植物性の食べ物にも微  
量のアセトアルデヒドが含まれてい  
ます。微量とはいえ、アセトアルデ  
ヒドを長年にわたって摂取し続ける  
ことも、骨粗鬆症を引き起こす要因  
の一つとなっている可能性があるの  
です。とはいえ、野菜や果物は生命  
維持に必要な各種ビタミンやミネラ  
ル、食物繊維などの栄養成分を多く  
含んでおり、避けるべきものではあ  
りません。

一方、ALDH2\*2を保有して  
いない、いわゆるお酒に強い体質の  
人は安心かというと、そうではあり  
ません。お酒に強くても骨量の減少  
は避けられませんし、アセトアルデ  
ヒドを分解できないとはいえ、その影  
響をまったく受けられないわけでもあり  
ません。多量の飲酒が続けば当然、  
骨粗鬆症のリスクは高まります。

位部骨折を起こしており、156  
人は骨粗鬆症と診断されている。  
②骨折もなく、骨粗鬆症に該当しな  
い人48人を「正常群」とする。  
③各群、それぞれの遺伝子(ゲノム  
DNA)を回収・解析。

この結果、「骨粗鬆症群」のうち、  
骨折があった92人中53人(57.6%)  
がALDH2\*2を保有してしまし  
た。「正常群」で保有していたのは、  
48人中17人(35.4%)でした。骨  
折のある人がALDH2\*2を保有  
している可能性が「正常群」に比べ  
てどれだけ高いか(オッズ)を計算  
すると、2.48倍になります。対象  
者が閉経後の女性に限定されている  
ため、年齢とBMIの偏りを考慮し  
て計算し直しても、2.33倍という  
結果が出ています。

また、「骨粗鬆症群」全体では、  
ALDH2\*2保有者は248人中  
131人(52.8%)で、オッズは  
「正常群」の2.04倍、同様に年齢  
とBMIを考慮しても2.11倍にな  
ります。

このことから、ALDH2\*2を  
保有している人は、保有していない  
人に比べて、骨粗鬆症のリスクは約  
2倍、大腿骨近位部骨折のリスクは  
約2.5倍といえます。

### ●●ビタミンEの 酸化作用に期待 ●●

ここまでリスクばかりをお話しし  
てきましたが、アルコール自体は決  
して悪いものではなく、私も毎日の  
ようにお酒を飲んでいきます。必要  
なのは、リスクがあるという事実を知  
ることです。知ったうえで、今ある  
リスクをこれ以上高めないためには  
どうしたらいいかを考えましょう。  
まずは、適量飲酒(1日1単位)  
に抑えること。日本酒なら1合、  
ビールなら中瓶1本、ワインなら  
グラス2杯程度です。お酒に強い  
人の場合、飲み始めるとなかなか  
1単位で終わりというわけにはい  
かないと思いますが、それでも2  
単位未満に切り上げることを心が  
けましょう。

また、今回の研究のなかで、アセ  
トアルデヒドにより機能不全を起こ  
した骨芽細胞にビタミンEを添加す  
ることで、骨芽細胞の機能不全を回  
避できることがわかっています。ま  
だ試験管内の培養にとどまっていま  
すが、人の体内でも同様の効果が期  
待できると考えられます。  
ビタミンEを多く含むのは、アー

ALDH2が十分に機能している  
場合は速やかにアセトアルデヒドを  
分解できますが、ALDH2\*2を  
保有している場合はスムーズに分解  
されないまま体内に蓄積され、活性  
酸素が生じます。詳しいメカニズム  
は解明されていませんが、アセトア  
ルデヒドの毒性にさらされやすくな  
り酸化ストレスが高まるのが骨芽  
細胞の機能に影響し、骨粗鬆症につ  
ながるのではないかと考えられます。

### ●●お酒を飲めるが実は 弱いタイプは要注意 ●●

さらに、対象者一人ひとりに「飲  
酒をすると顔が赤くなるかどうか」  
を尋ねています。「はい」と答えた  
人がALDH2\*2を持つ可能性  
について検討したところ、「はい」  
という回答をした場合の、感度[注  
2] 80.0%、特異度[注3] 92.  
3%という結果が得られました。

これは、「お酒を飲むと赤くなる  
こと」と「ALDH2\*2を保有す  
ること」とがイコールである確率が  
高い、つまり、お酒を飲むと赤くな  
る人は骨粗鬆症になりやすく、同時  
に骨折しやすい体質である可能性が  
高いことを示唆しています。わざわ

モンド、松の実、ヒマワリの種をは  
じめとするナッツ類、ニジマス、ウ  
ナギなどの魚やイクラ、タラコなど  
の魚卵。ほかに、植物油にも含まれ  
ているので、普段の食事でも少し気  
をつければ十分に摂取できます。ビ  
タミンEは「若返りのビタミン」と  
も呼ばれるほど高い酸化作用があ  
り、普段から積極的に摂りたい栄養  
素でもあります。

私自身はALDH2の遺伝子に変  
異はありませんが、お酒を飲んだ後  
にはアセトアルデヒドの毒性を抑制  
する効果に期待して、ビタミンEの  
サプリメントを摂っています。ただ  
し、ビタミンEは脂溶性ビタミン  
で、水溶性ビタミンのように余分な  
量が自然に排出されることはありません。  
食事で積極的に摂ったうえに  
毎日サプリメントでも摂取するなど  
の過剰摂取にならないように注意し  
ましょう。

お酒を飲むと顔が赤くなる、AL  
DH2\*2を保有しているという事  
実は変えようがありません。しか  
し、お酒を飲むと赤くなることで、  
本人あるいは家族など周りの人が骨  
折のリスクに気づくための指標とな  
り、骨粗鬆症の早期の予防や治療に  
つながれば何よりです。

ざ遺伝子検査をしなくても、「飲酒  
をすると顔が赤くなる人は、骨粗鬆  
症になりやすい遺伝子を保有してい  
る」ということを高い精度で推測で  
きるといえます。

なかには、「以前はお酒を飲むと  
すぐに顔が赤くなっていたが、習慣  
的に飲み続けているうちに赤くなら  
なくなりました。お酒に強くなったから  
大丈夫」という人もいるかもしれま  
せん。しかし、遺伝子が途中で変化  
をすることはないので、もともとは  
お酒に弱いタイプです。実は、最も  
注意が必要なのはこのタイプで、飲  
み続けることでアルコール耐性が  
アップしお酒に強くなったような気  
がしても、アセトアルデヒドの分解  
能力は変わりません。アルコールの  
摂取量が増えれば、より長くその毒  
性にさらされることになります。

### ●●お酒を飲まなくても リスクに変わりはない ●●

よく「アルコールを摂らなければ  
骨粗鬆症のリスクは低減できます  
か？」と聞かれるのですが、アルコー  
ルの摂取量とは無関係です。今回の  
研究の対象者はお酒に弱いことを自  
覚していて、普段からほとんど飲酒

[注1]

1単位はおよそ日本酒1合に相当し、アルコール量約20g。薬物治療開始基準についてはガイド  
ラインの見直しが行われ、2006年度版にあった「過度のアルコール摂取(1日3単位以上)」とい  
う項目は削除されている。

[注2] 感度

真陽性	疾病あり	疾病なし
真陽性+偽陰性	検査で陽性	検査で陰性
	真陽性	偽陽性
	偽陰性	真陰性

[注3] 特異度

真陰性	偽陽性+真陰性
-----	---------

### ■みやもと・たけし

1994年熊本大学医学部卒業、2001年同大学  
大学院博士課程修了。2004年慶應義塾大学医学  
部助手(整形外科/発生・分化生物学)、2006  
年同大学医学部講師などを経て、2019年4月よ  
り慶應義塾大学 医学部 特任教授および熊本大学  
大学院生命科学研究所 教授。専門は、整形外科  
骨代謝、骨粗鬆症。