

骨 格 形 成 と 環 境

笠 原 勝 幸

Normal Development of the Skeleton and Ecology

Katsuyuki KASAHARA

Abstract: The bone tissue of the fetus first appears after the 7th embryonic week. Cartilaginous structures are first formed and then replaced by bone. In the center of the cartilaginous precursor, calcified cartilage are deposited in the matrix and destroyed by invasion of vascular tissue with osteoblast and new bone. After birth, bone mineral metabolism and calcium homeostasis is regulated by parathyroid hormone with a complex interaction of its effects on bone remodeling, the renal excretion of calcium and phosphate, and via vitamin D-activated intestinal calcium absorptive mechanisms. Calcitonin is the antagonist to the osteolytic function of parathyroid hormone. The peak bone mass is achieved in the late teens or early twenties. Then, bone mineral density decreased continuously resulting in reduced bone strength and predisposition to fracture. Recently, osteoporosis has received much attention and has become an serious public health problem because it leads to fracture after minimal trauma. The pathogenesis and treatment of osteoporosis are reviewed and the environmental factors are discussed.

Key words: Development of the skeleton, Osteoporosis, Environment, Ecology

は じ め に

30億年前に単細胞生物として海中で誕生した生命は、進化をとげて複雑な機能を持つ脊椎動物となり、更に進化を続けて魚類として完成された形態となりました。海水の浮力により重力の影響が少ないため、サンマやヒラメなど魚の脊椎はまっすぐであります。陸上で生活をするようになり、四足歩行をする恐竜やトカゲは魚や蛇とは異り、胴体が地上から離れて、脊椎はつり橋のような上が凸のアーチ状となって体重を支えています。カルシウム・イオンは海水からはいくらでも補給できる生命維持に不可欠なイオンですが、陸上では骨格系が巨大なカルシ

ウム貯蔵庫の役を兼ねます。犬や猫のような哺乳動物では、股関節、肩関節周囲の筋肉が強化されて、敏速で精巧な行動が可能となります。更に猿類になりますと二足で歩くことが多くなりますが、チンパンジーでも股関節は屈曲したままです。ゴリラになると股関節は伸展しますが、脊椎はまだつり橋のようなアーチ状です。従って、ゴリラの若者も老人のような亀背で歩行します。きっとゴリラは腰痛に悩まされているに違いありません。あの哲学者のように笑わない、不機嫌そうなゴリラの表情は、おそらく腰痛によるものなのでしょう。

類人猿から人類になりますと、股関節が伸展し、脊椎も頸椎前湾、胸椎後湾、腰椎前湾と機

能的で弾力的なカーブとなります。大脳が発達した大きな頭をのせても、重心のバランスがよく負担の少ない直立姿勢を24時間でも保てるようになります。

人類が生命を維持する為には、肝、腎、心、肺など内臓諸臓器の働きが重要ですが胸廓や骨盤はこれらを保護します。また社会生活を営む為には直立姿勢と二足歩行を支持する骨格系と筋・神経系の運動機能が不可欠です。もし、骨格がなかったら、ヒトはナメクジのように地上を這いまわるか、寝たきりの生活となり、たとえ生命は維持できても、健康からは程遠い状態であります。

健康な骨格とはなにか

ヒトの骨格は206個の骨より構成されます。図1は16世紀にイタリアで誕生した近代解剖学の祖ベザリウスの書物から撮ったものです。複雑な形の骨は合理的に組合わさって骨格を形成してゆきます。一般に、新生児では約350個の分離骨として認められますが、これらは長い時間をかけて一部癒合しながら、やがて成長して206個という数になります。この時期は男性では18歳、女性では15歳6カ月と言われています。

生後すぐの赤ちゃんの脊椎は、イヌやサルと同じ後方へ向かうC字状のカーブです。生後3カ月の定頸の頃になると頸椎の前方へ曲がるカーブが出現し頭を持ち上げるようになります。生後6カ月の定座をすぎると、胸椎の後方へのカーブができ、座位をしっかりとれるようになります。生後1年がすぎ、立位、歩行などの運動を続けると、これらのカーブは更に発達して頸推前湾、胸推後湾、腰椎前湾の生理的カーブができあがり、股関節、膝関節の筋肉と脊柱起立筋、腹筋の力も強くなって一人前の人間の姿となってくるのです。虎や羊のように四つ足で移動する方が安定性も高く、個々の関節や筋肉にかかる負担もずっと少ないのに、人間が行う直立二足歩行は、本来はとても無理な姿勢で不安定です。バネのように前後に曲がった

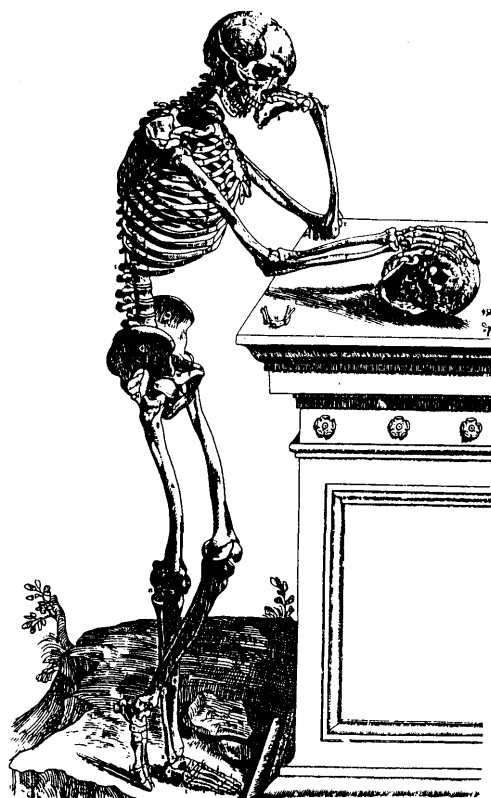


図1 1543年ベザリウス著「ファブリカ」の中の考える骨格人の図。彼は近代解剖学の祖であり、当時の解剖図には絵画の色彩が残っている。

弾力性のある脊柱と、よく適合した関節、筋肉でやっとバランスをとっている状態です。頸、背、腰、股、膝、足部などに痛みが生じるのも、直立歩行をする弱点によって起こってきているとも言えます。そして一度このバランスがくずれると姿勢を雑持するのに、ふつうよりずっと多くのエネルギーと筋力を使わずにはならず、各部位の疼痛を訴えるようになります。

骨組織の役割

大切な機能を持つ骨組織の役割をまとめますと次のようになります。

1. ヒトが直立姿勢、二足歩行を行う為には、脊椎と下肢骨が体重を支えるだけ強力であることが必要です。骨組織は体重を支えるだけ

の強度があり、重力の刺激により更に強くなってゆく生理的応を示します（支持）。

2. 骨には多数の筋肉や靭帯が付着し、骨の両端は関節を形成し、下肢による歩行や上肢・手指の巧緻運動を可能にしています（運動）。

3. 胸廓は心肺、骨盤は腎・泌尿器、消化管を、頭蓋・脊柱は脳・背髄神経など重要臓器を保護しています（保護）。

4. 骨細胞と破骨細胞は、骨組織を少しずつ溶解して血液中へカルシウムを流出させ、生命維持に不可欠な血中カルシウム・イオンを一定濃度に厳密に保ちます。強固な骨格系は重力に耐え、運動の際はテコの棒として働きながら、血液中のカルシウムを補充する二重構造となっています。これは骨細胞のカルシウムポンプ作用と言われています。海の中ではまるで陸上で酸素を吸うように、自由に海水からカルシウムイオンを吸い取っていた脊椎動物は、陸上では母なる海水を離れて、自分の骨格系からカルシウムをポンプのように吸い上げて、血液中のホメオスタシスを保っているのです（無機塩類の貯蔵）。

5. 大腿骨、上腕骨などはパイプのように周囲は固い緻密骨でとり囲まれ、中空部分は海綿骨という網目状の骨粗織となっています。この網目状の中空部分はあたかも隔離された部屋のようになり、細い血管が密に分布して他の栄養素を補います。この密封された部屋の中は骨髓組織と呼ばれて赤血球、白血球、血小板が増殖、形成される造血の場となっています。丈夫な骨組織で密封されている為、未熟な細胞が分裂し、成熟するまで外へ出て行くことは少く、まるで牧場のように幼弱細胞を育みます。そして、骨格系には個体中の99%のカルシウムが貯蔵され、母なる海水の中のように好きなだけカルシウムを利用することができます。胎児が羊水の中で胎盤を通じて育つように、血球の幹細胞や芽球は、まるで海中のようにカルシウムが無尽蔵な骨髓中で養育されています。歯には0.6%のカルシウムが保存されていますが、このような働きはありません（造血）。

カルシウムと細胞分裂の関係は昔からよく知られています。受精の時、精子が卵子に出会って細胞分裂が始まりますが、その信号は細胞内にカルシウムが流入することです。たとえ精子がなくても、卵子にカルシウムを注入すれば信号が伝えられて細胞分裂が始まります。染色体は半数のままですが、ウニのように単純な生物では個体が完成します。カルシウムによって処女生殖が可能なのです。

放射線が傷害された骨髓細胞もカルシウム濃度を上げると細胞の増殖は刺激されます。一方、癌細胞に対して、高血圧治療薬の一つであるカルシウム拮抗剤が、抗癌剤と共に働いて、細胞分裂を抑える効果を持つことも知られています。カルシウムが細胞の中へ流れ込むのを阻害される為、癌細胞が増殖しにくくなると考えられています。

このような血液中のカルシウム・イオンの多岐にわたるすばらしい機能をダイナミックに充足しているのが健康な骨格系と骨組織です。

カルシウム (Ca) の代謝について

骨格を形成する骨組織にとって最も大切なCaの代謝についての話です。一日に食物より摂るCa量は約700mgであり、このうち300mgが腸管より吸収されます。残る400mgと腸管より排泄される200mgと合わせて600mgが糞便の中へ排泄され、100mg(0.1g)だけが体内へ吸収されます。一方、腎臓で尿が作られる時に、Caもどんどん尿の中へ出てゆき、一日10,000mg(10g)ものCaが尿の中へ出てゆきます。このままだと大変なことで。数年で体内のCaはほとんど無くなり、軟体動物のようになってしまいます。しかし、生体には巧みな仕組みがあり、尿管細管という、尿管へ出てゆく前にある細長い管の中で、Caを再吸収し、リサイクルしてとりもどすのです。9,900mgが再吸収され、失うのは100mgです。結局100mgが腸管から体内へ取り込まれ、100mgが尿中へ失われてバランスが保たれています。もし食物からの摂取量が少ない

と、尿からは毎日休まず放出されて行きますので、徐々にカルシウムが欠乏して行きます。Ca 代謝は主に次の3つのホルモンにより制御されています。

3つのCa代謝ホルモンについて

1. 副甲状腺ホルモン

頸部前面にある甲状腺に沿うように四個の副甲状腺（上皮小体）があり、副甲状腺ホルモン（PTH）を分泌しています。血液中のカルシウム濃度は厳密に一定濃度に保たれています。心臓の収縮、血圧の維持、脳神経の活動、筋肉運動、これら全てにCaイオンは必要であり、Caイオンが一定濃度に保たれることが生命の維持、生体の活動に不可欠な条件なのです。このCaイオン濃度を維持するのに直接働くのがPTH（副甲状腺ホルモン）です。Caイオン濃度が低くなるとPTHが分泌されます。このPTHは骨と腎臓に働きかけます。PTHが骨芽細胞、骨細胞に働きかけると骨基質よりCaイオン放出させます。貯めてあったCa塩類の中からCaイオンをポンプのように汲み上げて血液中へ流し込みます。少し遅れて、破骨細胞が増加してくるのもPTHの作用と考えられます。巨細胞である破骨細胞はより大量に骨基質を融解してゆきます（溶骨）。他方で骨芽細胞は新しい骨基質を造り出し（造骨）、骨基質は絶えず代謝を続けて、1年間で身体全体の半分位の骨質を新しいものにかえてゆくと考えられています。生理的な濃度のPTHは、常時一定量の骨基質を融解して行くことにより、新しい骨基質を造り出して行く造骨作用も併せて持っていると考えられています。他方で、PTHは腎臓に働き、ビタミンDを活性化します。

2. 活性型ビタミンD

肝油などに多く含まれるビタミンDは体内に入って肝臓次いで腎臓で活性化され、1, 25(OH)₂ビタミンDという活性型となります。この活性型ビタミンDがとても大切な役割をいたします。腸管に働いて、食物中のCaの吸収を促進し、体内への取り込み量を増加させま

す。又、腎臓では、尿中へ一度漏出したカルシウム・イオンを再吸収し、尿中の99%のカルシウムを体内に再び吸収して使用します。このように、ビタミンDは活性型となって以後はホルモン様の働きを持つようになり、Caを体外から体内へ積極的にとり込むことに働きます。各家庭の家計にたとえてみましょう。活性型ビタミンDは父親です。小腸で働いていて、体外からCaイオンをとり込み給料をとってくるサラリーマンのように家計の中へ持って帰ってきます。又、尿の中へ出てゆくCaも、浪費をしないように出費をおさえるごとく懸命にとりもどして、再吸収します。一方、副甲状腺ホルモンは母親です。血液中のCaイオンが正しい値に保たれるよう、常に細かく気を配り、心臓や血管、脳脊髄神経や筋肉が正常に働けるよう配慮しています。まるで、大家族の一人一人の栄養が十分行き届くよう気配りする母親のように体内のCaイオンを管理しています。

3. カルチトニン

最後にカルチトニンです。甲状腺の中のC細胞などで合成・分泌されます。PTHと逆に血中のCaイオン濃度が高くなると放出されます。PTHが破骨細胞を活性化して、骨吸収を促進する時に、拮抗的に働くのがカルチトニンです。破骨細胞が支持組織でもある骨基質を破壊しすぎないように抑制の命令を出します。骨という巨大なCaの貯蔵庫がうまく維持されるよう、例えてみれば、貯金をどんどん使って、体中の細胞にCaイオンという栄養を配りあるく副甲状腺ホルモンと拮抗し、貯金を減らさないよう見張って、財布のヒモをしめている、しっかり者のお姑さんといった所です。

以上の3つのホルモンがCa代謝をコントロールしています。この他に、ビタミンCはコラーゲン繊維の生成に必要ですし、女性ホルモン（エストロゲン）はビタミンDの活性化を促進するなど骨組織を守る働きがある為、閉経後は骨粗鬆症になりやすくなります。

甲状腺ホルモンは骨吸収、骨形成の両者を増大して、血中Ca値を上昇させます。副腎皮質

ホルモンは小腸におけるCa吸収を抑制することが知られていて、これは副腎皮質ホルモンのビタミンDないしPTHに対する拮抗作用と考えられています。

骨粗鬆症について

骨の老化とはどのようなものでしょうか。日本の昔話に出てくるお婆さんは、髪は白く、顔はシワだらけ、そして背中が曲って、身の丈も低く、杖をつかないと歩けない位、脊椎が前屈変形しています。これはスフィンクスの質問、「朝は四本足（幼児）、昼は二本足、夕は三本足（杖をつく老人）の生き物はな一んだ。」のように古代エジプトの時代から万国共通であったと思われる。

新生児の骨の重量は約100gとされています。この量は成長完了まで増え続け（第1期）、成長の完了する16才位から15年間はほぼ一定に保たれますが（第2期）、その後減少を続けて青年期の15～50%の減少を示します（第3期、adult bone loss）。加齢による骨量の減少は次のようです。

30～40才で始まり、直線的に女性で10年ごとに8%、男性で10年ごとに4%位減少します。また、女性の方が男性より早く始まり、閉経後は加速されます。

このように、誰でも年をとると生じる骨の量の減少を生理的骨減少といいます。正常の範囲の骨量の減少で、まだ骨折の心配も無く、外から見た体の大きさも、X線像もあまり変化せず、少し体重が減って心臓の負担が軽くなり、かえって目的にかなった現象かもしれません。この段階では疾患（老人病）ではなく、老化現象ともいうべきものです。老化現象が老人病とちがうのは、ほとんど全ての人におこるが、大きな害は無いということです。

骨粗鬆症とは、身体全体の骨の量が少なくなり、脊椎圧迫骨折で背中や腰が痛んだり、軽く転んだだけで大腿骨頸部や手関節の骨折をおこす症候群です。胃切除後のカルシウムの吸収不良や慢性腎不全によってもおこりますが、閉経

後の女性に多い疾患です。

骨の量は人間の骨格の成長が完成する20才前後に最も多くなり、以後徐々に減少してゆきます。もともと女性は、男性より骨量が少ない上に、骨に対する保護作用を持つ女性ホルモンの分泌が閉経後急に低下するため、女性に多く発症します。前に述べましたように、骨組織は常に吸収と形成を同時に行い、正常な平衡を保っているのですが、何らかの代謝異常によってバランスがくずれて、吸収が多くなり、負の平衡が長い年月に積み重なって骨量が減少し発症してくると骨粗鬆症となります。

骨粗鬆症の分類と病因

加齢による骨量減少は普遍的かつ非回避的に起こりますが、易骨折性による臨床症状を呈するのは約25%の人達です。性と年齢により規定される正常範囲を越えて骨量が減少していると骨粗鬆症と診断されます。体が軽くなって、身軽で心臓の負担が少なくなって良いどころでなくて、自分の体重を十分に支えることができなくなり、脊椎椎体、大腿骨、前腕骨などをちょっとしたことで骨折するようになってしまった状態を骨粗鬆症といいます。最も多いのは、特に原因がはっきりしない一次性骨粗鬆症です。栄養障害、内分泌障害、不動（麻痺など）、薬物（ヘパリンなど）のように特定の原因によるものを二次性といいます。

一次性骨粗鬆症で65才以上のものは老人性とよばれ、最も多いものです。それより若くて女性の場合は閉経後骨粗鬆症とよばれます。カルシウムの摂り方が少ない人は骨粗鬆症になりやすいとされています。最近トピックになっているのは誤った過激なダイエットによりカルシウム摂取量が少なくなった結果、骨密度の低下を招き、成人型骨粗鬆症（20～40才）、若年性骨粗鬆症（20才以下）などが出てきたことです。

Albright¹⁾という人は、骨代謝異常やCa代謝の基礎をつくった人ですが、Ca、P、Nなどの体内へ摂取される量と、排泄される量を測定した所、骨粗鬆症ではその全てに負の平衡を認

め、排泄の方が多くなっていました。Ca, P は骨のミネラルを, N は蛋白質である膠原繊維の代謝をあらわす指標です。そこで彼は、骨組織の蛋白質成分が減少し、その結果ミネラルが減少すると考えたのです（1948年、骨粗鬆症の蛋白代謝説）。

その後 Bauer²⁾ は Ca の同位元素を使って研究した所、骨粗鬆症の Ca の動態は、骨形成の低下より骨吸収の促進が主体であるとわかりました（1957年）。

さらに、Frost³⁾ はテトラサイクリンが帯状に骨組織へ沈着する性質を利用して、骨形成速度を測定しました。その結果、骨粗鬆症には骨吸収の亢進と活発な形成を示しながら、吸収が形成を上まわる為、骨量の減少をきたす高回転型と、形成も吸収も共に低下する低回転型に区別され、骨粗鬆症はワン・パターンでなく複雑な重型に分けられるであろうことがわかってきました（1981年）。

健康な骨格の維持

骨粗鬆症の発症は、低 Ca 摂取、ビタミン D 活性化障害、低ビタミン C, D 摂取、低蛋白摂取などに加えて、運動減少による筋力低下、不用性骨萎縮、加齢による骨塩量の低下などにより生じてきます。骨組織の正常の代謝には物理的的刺激が必要であります。重力による刺激、筋肉の収縮による張力、骨の歪力に伴う電流の刺激などにより骨組織の新生が促進されていると考えられています。20歳を過ぎると骨塩量は低下を続けます。日頃より食事に注意して予防的な食事療法を行い、軽い運動を習慣として症状の無い時から行うのが必要であると思われます。

環境と骨格

まず原始蛋白が合成され、海中の中で生命が発生して、現在まで様々な発達をとげてきましたが、常にその時代の生物と無生物を含めた環境は、うまく調和してきたことがわかります。人の身体は主として有機化合物（蛋白質、炭水

化物、脂肪、核酸など）からなり、これらは炭素、水素、酸素、窒素の4元素を中心に構成されています。これらの元素のほかに、硫黄、燐、鉄、カルシウム、亜鉛がふくまれ約30種類ほどの元素が生体にとって必要であると思われます。これらは必ず環境の中に存在し、寿命とともに環境に返還されるものです。

生体内に存在するが、正確には量が測定できなかった金属を微量金属といい、生体内の機能に欠かせない場合は必須金属、それ以外は汚染金属とよばれています。重金属の定義は曖昧で、銅、カドミウム、水銀、鉛などをさすことが多いのですが、金、銀、白金なども重金属です。重金属により生体が障害される場合、まず細胞膜の透過性に変化がおきます。細胞内に入った重金属イオンは2価の酸化状態をとってシステインのSH基などに非常に結合しやすく、結合することによりその酵素や蛋白質の生理機能を阻害します。

生体はその金属と特異的に結合する蛋白を合成して無毒化する機構を持っています。メタロチオネインはカドミウムをはじめ銅、水銀、亜鉛、銀などにより合成が促進されます。これらのイオンが硫黄と結合しやすいことから、システインを含むメタロチオネインは重金属をしつかりと結合して他に作用を及ぼさないようにして生体を保護します。

ある種の黴はカビ防止剤に使われる銅化合物にあうと硫化水素 H₂S を生産して、不溶性の CuS や Cu₂S として無害化し生き延びるということを行います。魚類を食べるため食物連鎖の頂点にあるアザラシでは水銀が濃縮されて非常に高い値に蓄積されるということがありますが、障害は受けていないようです。また、マグロでも同じようなことがあります。水銀濃度が高くなるとセレン (Se) の濃度も高くなり、HgSe という非常に水に溶けにくい化合物を作って生体を保護しているようです。これらの食物となっている魚の中では大部分がメチル水銀として蓄積されています。これを分解して無機水銀としたのち肝臓ではセレンと結合して、

腎臓ではメタロチオネインという蛋白質に結びついて、水銀の毒性が処理されているようです⁴⁾。

鉛の骨組織への沈着量を測定すると、出生より10代までは約 $1 \mu\text{g/g}$ ですが、40代では $4 \mu\text{g/g}$ 、60代では $5 \sim 6 \mu\text{g/g}$ 程度に増加してゆきます⁵⁾。古人骨の中の鉛を測定すると、縄文、弥生、古墳時代では $1 \sim 2 \mu\text{g/g}$ です。鎌倉、室町時代が $3 \mu\text{g/g}$ 程度なのに江戸時代は $10 \mu\text{g/g}$ 以上と現在より高い値を示します⁶⁾。これは鉛おしろいを多用したことや、身近な物であった鉛の鉄砲玉や貨幣を作る精錬所が多数あったことによると思われる。

灰吹法と呼ばれる戦国、江戸時代の銀の精錬方法は、銀を鉱石から鉛に溶解して合金として取り出し、動物の骨で作った皿の上で高温溶解すると鉛だけが骨質に吸着されることを利用して純粋な銀を取り出す方法です。このようなことから江戸時代には鉛が多用されていたことがわかります。一方、金は古墳時代から水銀に溶解させて取り出し、加熱して水銀を蒸発させる方法が用いられてきました。今もブラジルのアマゾン流域ではこの原始的な方法が常用され深刻な水銀による環境汚染を来しています。

イタイタイ病がおそらく慢性的なカドミウムの蓄積によるものとされてより、カドミウムと骨との関係が研究されてきました⁷⁾。

しかし、鉛などと違って、カドミウムは直接骨に蓄積されることはありません。急性中毒では経気道曝露によるものが多く、呼吸器と腎臓に主な障害がみられます。呼吸器では急性気管支炎、肺炎と肺繊維化であり、慢性腎障害はFanconi 症候群を伴い骨軟化症と多発骨折をきたすようになります。

食品の中のカドミウム濃度を調べると穀物の中に多く、イタイタイ病発生地での調査では、米 1.0 ppm 、みそ 0.5 ppm 、野菜 0.18 ppm となり、非汚染食品では1日 $50 \mu\text{g}$ 弱であるのに対して $500 \mu\text{g}$ 以上を摂取していたと思われる。消化管の吸収率は 1.35% と低いのですが排泄も極めて少量であり徐々に蓄積され

ていったようです。メタロチオネインは肝臓で合成され、血清に移行し、腎糸球体で濾過されたものが近位尿細管で再吸収され、いったん分解されたものが腎臓で新しいメタロチオネイン—Cd となって沈着すると考えられています。生体にとっては、この結合で非毒化していることとなりますが、腎皮質のカドミウム濃度が $200 \sim 400 \text{ ppm}$ と高くなると、近位尿細管が障害され、蛋白尿が出現し、Fanconi 症候群により骨軟化症に進展してゆくものと考えられています。

おわりに

幼・少年期の成長期に骨格系に貯えたカルシウムは生命維持、知的活動、社会活動を支える柱であり、寿命の延長と共にカルシウムの不足はさらに深刻になってゆきます。リン酸はカルシウムと結合しやすく、食塩や蛋白質はカルシウムの尿中への排泄を多くすることが知られています。栄養状態は改善され、保存食によるリン酸摂取の増加、グルメブームによる蛋白質や食塩の過剰摂取などにより、充足の中のカルシウム不足が深刻となり、骨粗鬆症、高血圧、脳血管障害による寝たきり老人の増加が心配されます。

カルシウムを十分にとり、日光に当り、適度な運動をすることにより、骨の老化を最小限に抑え、複雑で貴重な骨組織機能を健康に維持することが、個人の生命、生殖、運動能力、頭脳と精神力、人間関係、社会活動を健全に遂行するのに大変大切であるという平凡な真理をもう一度理解し、実行してゆきたいものと考えています。また、生命を誕生させた母なる海、大地、森林、清流を守り、自然環境を保護するのが広い意味で健康な骨格づくりに必要であると思われます。

文 献

- 1) Albright, F: Cushing's syndrome: Its pathological physiology: Its relation ship to the adreno-genital syndrome and its connection

- with the problem of the body to injurious agent. Harvey Lectures 1943 : 38, 1986-123
- 2) Bauer, GCH and Carlsson, A: Bone salt metabolism in humans studied by means of radiocalcium. Acta Med Scand 1957: 158, 143-150
 - 3) Frost, HM: The evolution of pathophysiologic knowledge of osteoporosis. Orthoped. Clinics of North America 1981: 12, 19475-483
 - 4) Himeno S, Watanabe C, Hongo T, Suzuki T, Naganuma A and Imura N: Body size and organ accumulation of mercury and selenium in young harbor seals. Bull Environ Contam, Toxicol 1989: 42, 503-509
 - 5) Yoshinaga, J, Suzuki T and Morita M: Sex-and age-related variation in elemental concentrations of contemporary Japanese ribs. Sci Total Environ 1989: 79, 209-221
 - 6) Kosugi H, Hanihara K, Suzuki T, Himeno S, Kawabe T, Hongo T and Morita M: Elemental composition of ancient Japanese bones. Sci Total Environ 1986: 52, 93-107
 - 7) 日本公衆衛生協会：環境汚染レポート；カドミウム中毒およびイタイイタイ病 1972-1978 : 11, 24, 31, 36, 38, 41, 44.