

# 小児期の骨発育の及ぼす影響（カルシウムとビタミンD）の役割に関する研究：特に思春期における骨塩獲得の機構の解明

岡山大学小児科学教室 教授 清野佳紀  
講師 田中弘之  
守分正  
神崎晋

## 【はじめに】

社会の高齢化に伴い、骨粗鬆症はますます増加傾向にあり、社会的な問題となっている。現在、治療法として様々な薬物療法の開発が盛んに行われているが、一旦明らかとなった骨粗鬆症の治療には難渋する点も多く、発症予防が重要視されている。ヒトの一生において、骨の量は20歳代までに最大となり、その後徐々に減少し、女性においては閉経を期に急激に減少する。この骨量の一生の変化から骨粗鬆症の有効な予防法を考えると、1) 急速な骨量減少をくい止めること、2) 最大骨量を高めることにより、骨量減少の後もなお十分な骨量を維持できるようにはかることの2点が考えられる。小児期・思春期はヒトの一生を通じて唯一、骨を獲得してゆく時期であり、最大骨量獲得過程に重要な意義を有する。この時期の骨量獲得過程の機構を解明することは、小児の成長を捉える意味で重要であるだけでなく、以上に述べたように将来来るべき事態に対処する意味でも意義深いことと考える。

本研究の目的は、小児の栄養が骨量獲得に及ぼす影響を明らかにすることにより、小児の健全な発育を促す手段を明らかにし、かつ将来の骨粗鬆症発症を予防する方法を開発することにある。

この目的のために、食事から摂取されるカルシウムの量と骨量の関係を小学生・中学生・女子高校生において横断的に検討を行う研究とともに、健康小児ボランティアを対象に食事指導・カルシウム補充を行い、前方視的にカルシウム補充の骨量獲得に与える影響を検討した。

## 【対象及び方法】

### 1. 食事から摂取されるカルシウム量と骨量の関係の横断的検討

#### 1-a) 小・中学生に関する検討

岡山市市街地の市立小学校児童1年生から6年生595名、中学校生徒1年生から3年生553名を対象に調査を行った。骨量評価は脛骨中央部前面の超音波伝播速度(SOS:speed of sound)をSoundscan 2000 (Myriad, Omron Life Science)を用いて測定した。本測定法は放射線被曝の危険の全くない超音波を使用した測定法であることに加えて、従来の超音波による測定法と比較して、1) 加重骨である脛骨を測定対象としていること、2) 骨強度にもっとも影響を与え

る皮質骨を評価すること、3) 多数回の測定 of 最高値を評価するため再現性の高い測定が可能であることなどが長所としてあげられ、小児の骨評価に適していると考えられる。

同時に万歩計を用い、一日の活動量を測定し、さらにアンケートにより乳製品の摂取状況、骨折歴などの調査を行った。

#### 1-b) 女子高校生に関する検討

骨量獲得過程の最終段階に近いと考えられる女子高校生を対象に生活歴・生育歴と骨量の関係を調査し、さらに骨代謝マーカーの測定により骨量獲得過程と骨代謝回転について考察を加えた。

対象は岡山県玉野市の高校女生徒1~3年生のうち、informed consentの得られた417名を対象に研究を行った。骨量評価法は短時間で測定可能でかつ高精度な方法であるDual energy Xray absorptiometry (DXA)により橈骨遠位端1/3のbone mineral density(BMD)を測定した。測定機器はDSC-600(Aloca)を使用した。質問紙法による自己記入式アンケートにより、骨粗鬆症、易骨折性の家族歴・食習慣・運動習慣・二次性徴の発来時期などに関する調査を行った。更に了解の得られた243名については、血中骨代謝マーカーを測定した。血中骨代謝マーカーは骨形成系のマーカーとしてintact osteocalcin(OC)、carboxyterminal propeptide of type I procollagen(PICP)を、骨吸収系のマーカーとしてpyridinoline crosslinked telopeptide of type I collagen(ICTP)を測定した。

#### 2) 食事指導・カルシウム補充の骨量獲得に及ぼす影響の縦断的検討

6才から9才の健常ボランティアに対して1日1000mg以上のカルシウム摂取となるように食事指導を行った上、さらに600mgのカルシウムをカルシウム強化食品により投与し、非指導、非補充群との差異を骨量に及ぼす影響で検討した。食事指導・カルシウム補充は3年間行い最終的な検討を行う予定としている。

本検討においては、骨量評価法として最も高精度であり、年間の縦断的变化を捉えるのに適していると考えられるDXA法により腰椎の骨密度(BMD)をQDR-1000W(Hologic)にて測定した。

### 【結果】

#### 1. 食事から摂取されるカルシウム量と骨量の関係の横断的検討

##### 1-a) 小・中学生に関する検討

骨量の加齢に伴う変化：

脛骨の超音波伝播速度(SOS)は6才から15才まで男女ともほぼ直線的

に増加した (Fig. 1)。詳細に年齢に伴う変化を男女別に検討すると、Fig. 2 に示すように 11 才まで性差を認めず、直線的増加を示したのち、男児においては一旦鈍化したのち再び増加に転じるが、継続的に直線的増加を認める女児が 12 才以降では有意に高値を示した (Fig. 2)。

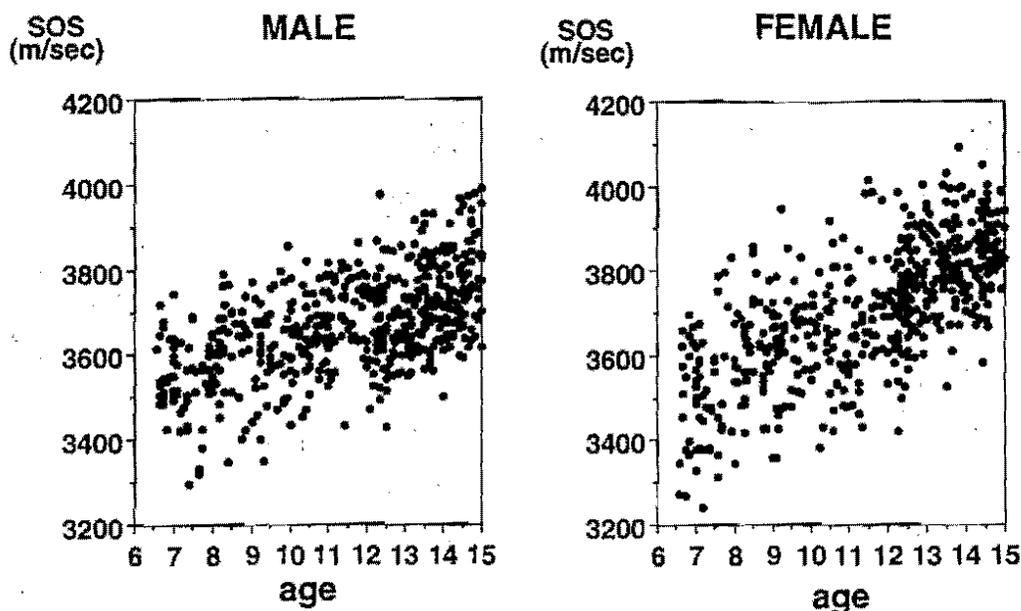


Fig. 1 Age-related change of Speed of sound  
-tibia-

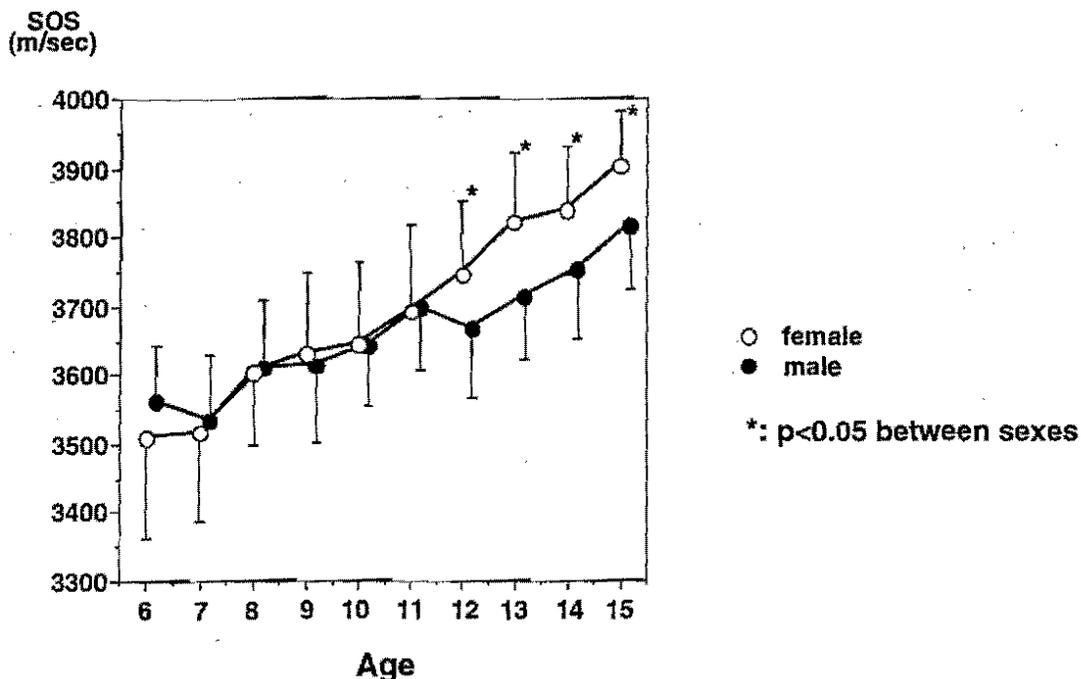


Fig. 2 Difference between sexes in Speed of sound  
-tibia-

同時に測定した脛骨の長軸方向の成長は男児で13才以降、女児では11才以降鈍化する。しかし、Fig.3 に示したように脛骨長増加の鈍化以後も SOS の増加は男女とも明らかに認められた。

身長・体重との関係を検討すると、Fig.4 に示されるように身長増加のスパート・鈍化の過程を通じて SOS の増加が認められ、Fig.5 に示す体重の推移とむしろ類似した増加パターンを示した。

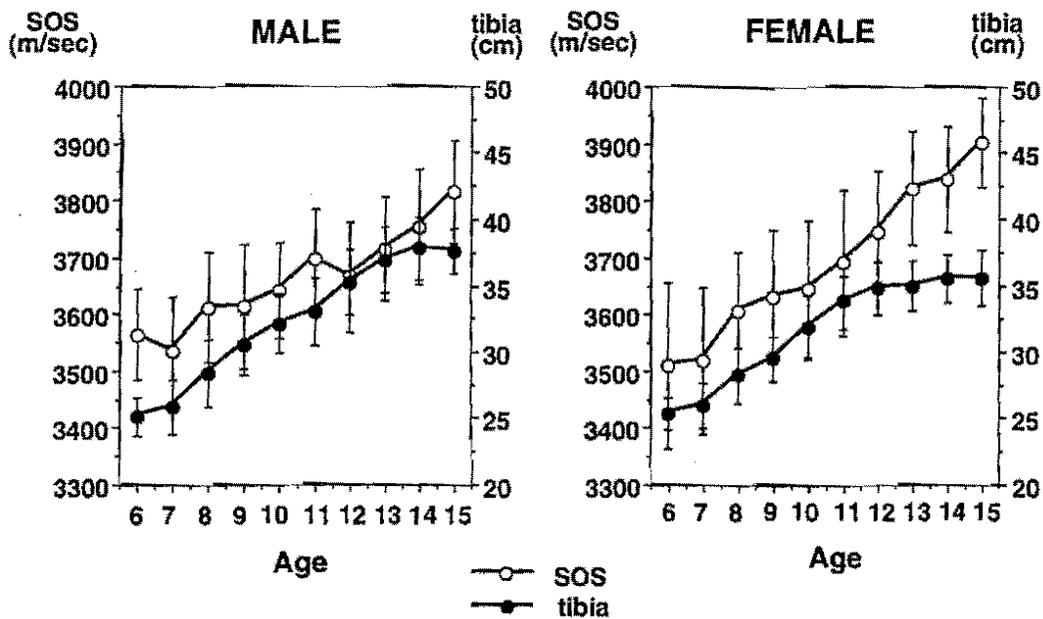


Fig.3 Age-related changes of speed of sound and length of tibia

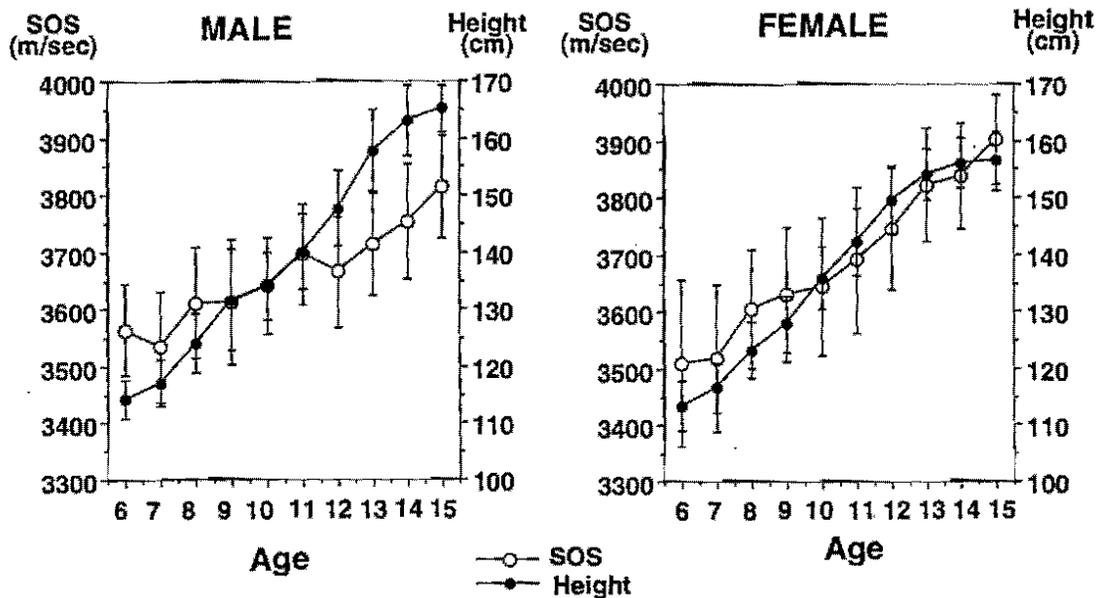


Fig.4 Age-related changes of speed of sound and height

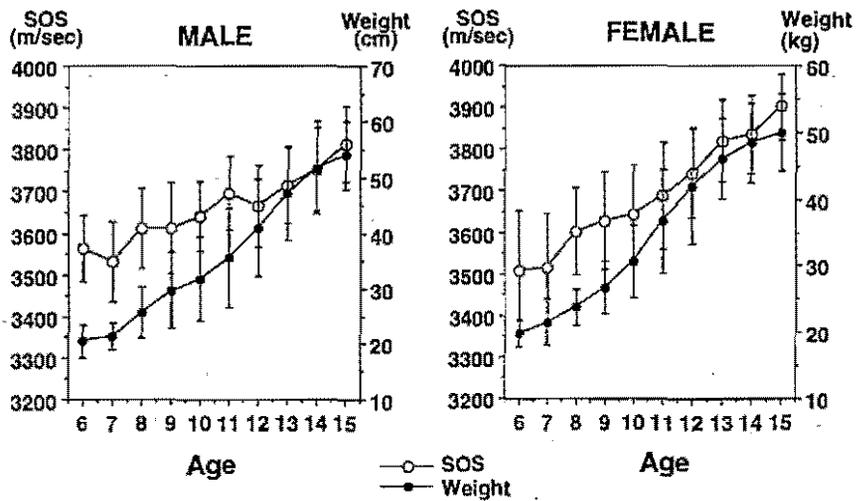


Fig.5 Age-related changes of speed of sound and weight

乳製品の摂取量：

アンケートで調査した乳製品の摂取量から摂取されるカルシウムの量を検討すると、Fig.6 に示されるように小学校高学年から中学校にかけて男児の中に多量に摂取する児が認められた。女児では男児に比し、摂取量は低値であった。さらに、乳製品の摂取量は Fig. 7 に示すように正規分布を示さず、400mg 以下の例が多数を占めた。摂取量の年齢別の中央値は表 1 に示したごとく、8才および12から14才で男児において高値であった。

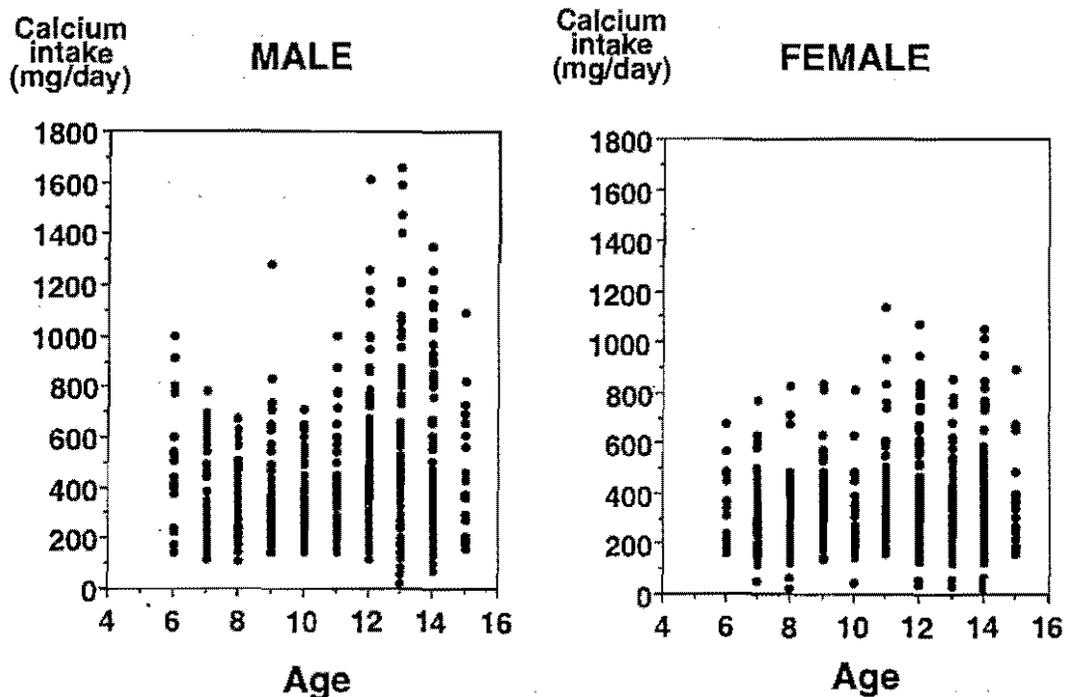


Fig.6 Calcium intake from dairy products-1

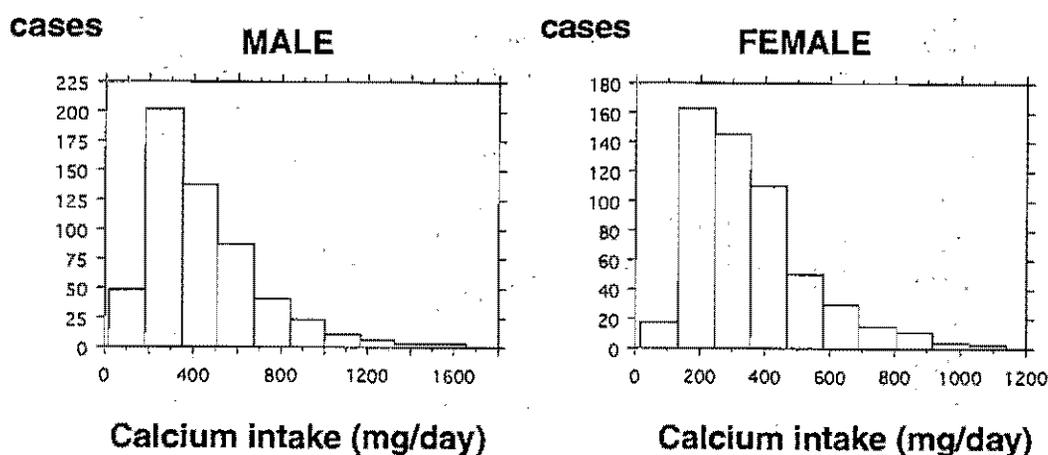


Fig.7 Calcium intake from dairy products-2

表1 年齢別の乳製品からの1日カルシウム摂取量

年齢	女性	男性
6	278(183~555)	412(198~857)
7	326(174~500)	332(189~653)
8	271(151~458)	347(194~560)*
9	334(177~556)	365(200~705)
10	256(181~474)	317(203~558)
11	363(191~714)	289(187~684)
12	341(180~660)	454(202~822)*
13	288(161~546)	489(180~1014)*
14	341(171~731)	409(183~959)*
15	323(180~672)	327(180~739)

50パーセンタイル (10~90パーセンタイル)

\* :  $p < 0.05$  vs 女性

乳製品の摂取量と SOS の関係 : SOS が成長に伴い変化することを考慮し、各年齢毎に摂取量と SOS の関係を検討した。女兒において小学校低学年・中学年で正の相関関係を示したが、10才以降の小学校高学年・中学生では相関関係を認めなかった (Fig. 8、Fig. 9)。中学生では月経の有無で検討を行ったが有意の相関関係を認めず、月経の有無でも差を認めなかった。

男児においては全例を対象に解析を行うと乳製品摂取量と SOS の間には有意の相関関係を認めたが、年齢毎に評価すると相関関係は認めなかった。男児においては加齢に伴い乳製品の摂取量・SOS とともに増加することが原因と考えられた。

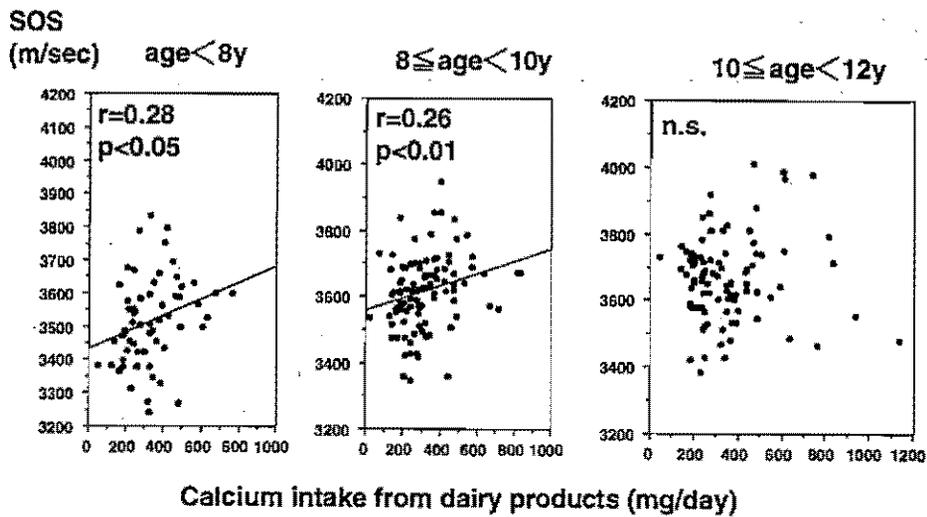


Fig. 8 Relationship between calcium intake and SOS in female elementary school children-

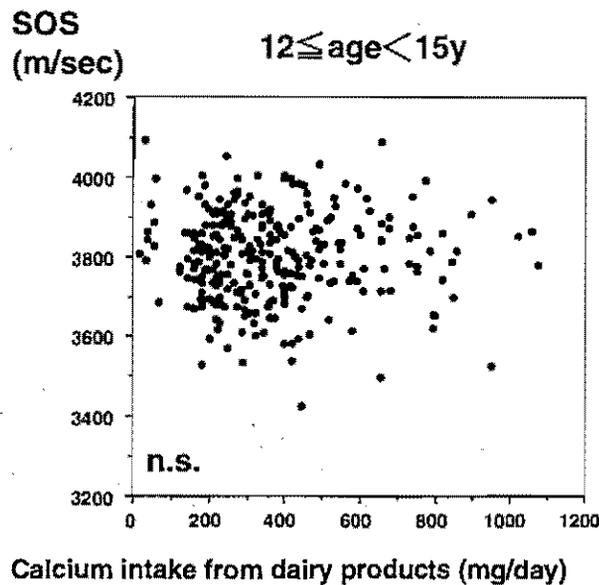


Fig. 9 Relationship between calcium intake and SOS in female junior high school student-

運動量との関係：

万歩計で測定した1日の歩数は Fig.10 に示したごとく、8才より年長で男児が女児より有意に1日歩数が多く、この傾向は以後小学生の間続いて認められた。

1日歩数と SOS の関係を同様に検討すると男児において10~12才のみで正の相関関係を認めた (Fig.11)。

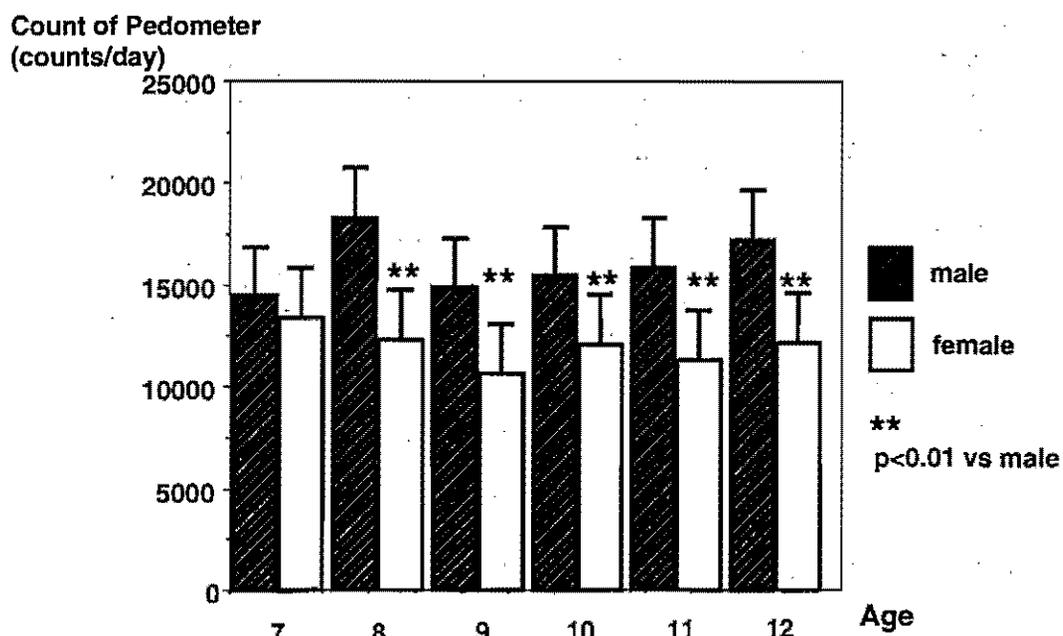


Fig. 10 Physical activity during elementary school  
-walking activities-

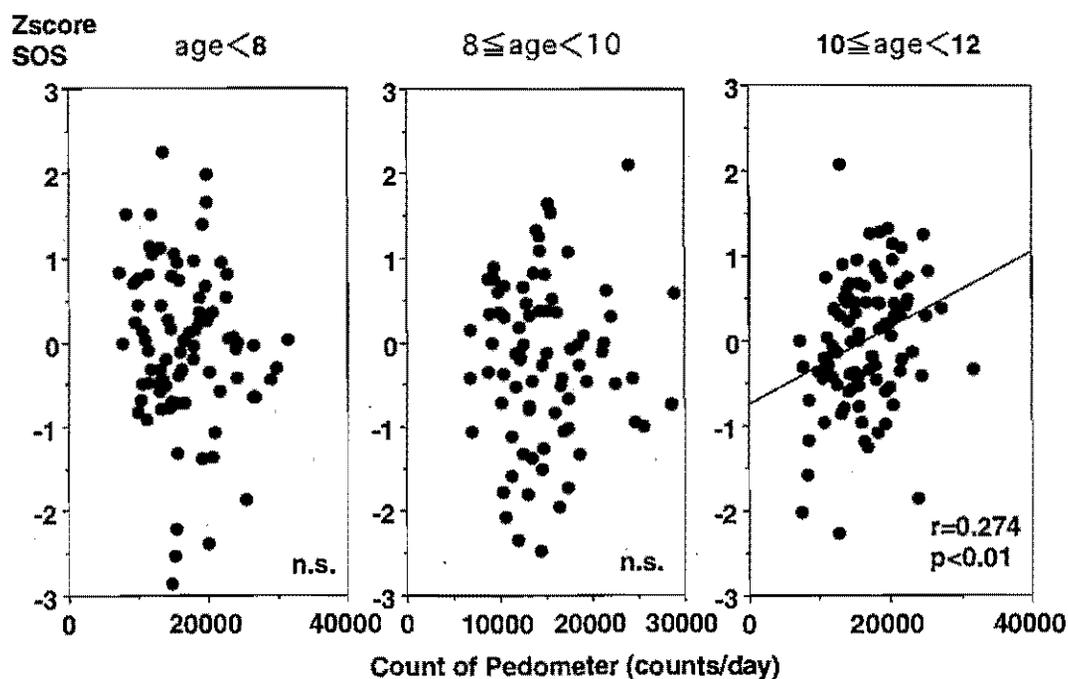


Fig. 11 Physical activity and SOS in male

1-b) 女子高校生に関する検討

食習慣との関係を検討すると、昼食をパンなどを買って済ませる生徒の機骨骨密度は弁当を持参する生徒より有意に低値であった ( $0.602 \pm 0.040$  vs  $0.630 \pm 0.047$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ )。

乳製品の摂取との関係については、牛乳を毎日摂取する生徒は殆ど飲まない生徒に比し、有意に高値であった( $0.638 \pm 0.047$  vs  $0.619 \pm 0.051$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ )。チーズ・ヨーグルトについては毎日摂取する生徒の数が少なく、統計的に有意差を認めなかったが、必ず毎日摂取する生徒は高値であった (Fig.12)。これらを総合し、牛乳、チーズ、ヨーグルトの乳製品のうちどれか必ず毎日摂取する生徒は、殆ど乳製品を摂取しない生徒に比して、有意に高値を示した( $0.637 \pm 0.047$  vs  $0.623 \pm 0.050$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ) (Fig.13)。

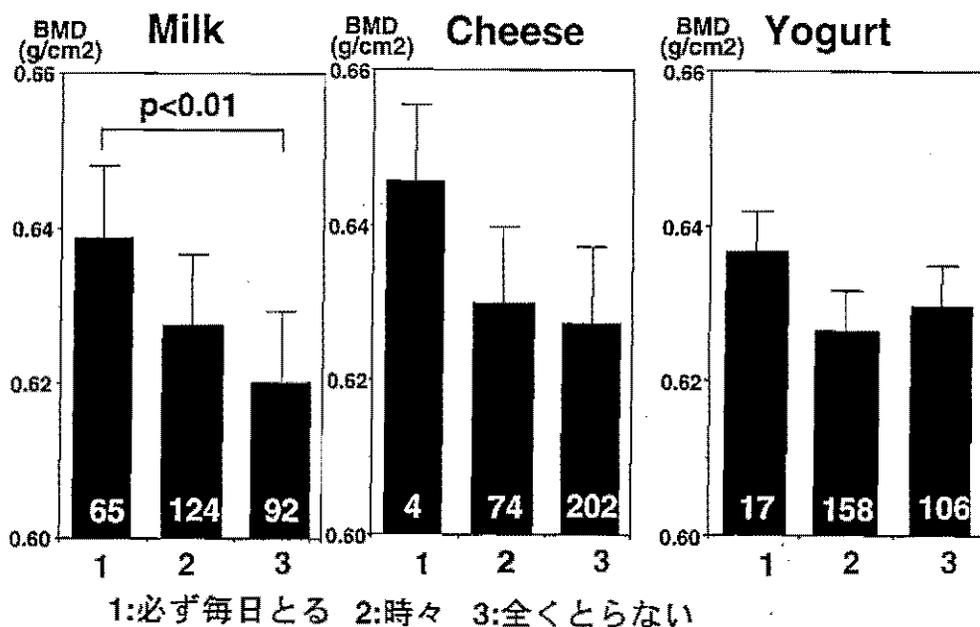


Fig. 12 Intake of dairy products and BMD of radius

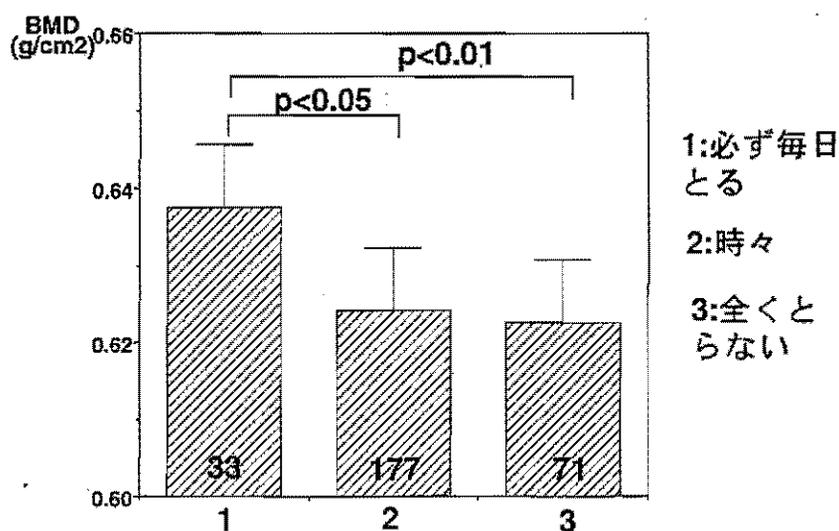


Fig. 13 Intake of dairy products and BMD of radius in high school girls.

身体発育・発達歴との関係：初経が12.5才以降の例、身長増加のスパークが中学入学以降に見られた例では橈骨骨密度は有意に低値を示した。橈骨骨密度は初経からの期間と共に増加する正の相関関係を認めた ( $r=0.145, p<0.01$ ) (Fig.14)。

骨代謝マーカールの変化：骨形成系および骨吸収系のマーカールとも加齢と共に低下する傾向が認められた。初経後の期間で比較するとその傾向は明らかであった。各マーカールのうち、骨吸収のマーカールである ICTP が最も加齢に伴う減少が明らかであった ( $r=-0.451(p<0.01)$ )。骨形成系のマーカールも弱いながらも加齢に伴う減少傾向を認めた (PICP :  $r=-0.247(p<0.01)$ 、OC ( $r=-0.104(p<0.114)$ ) (Fig.15)。

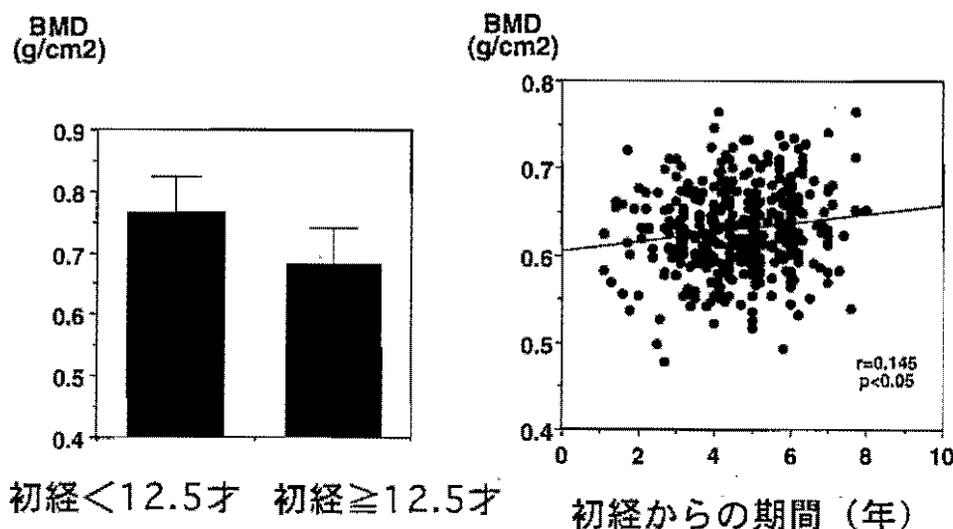


Fig. 14 初経からの期間と骨密度

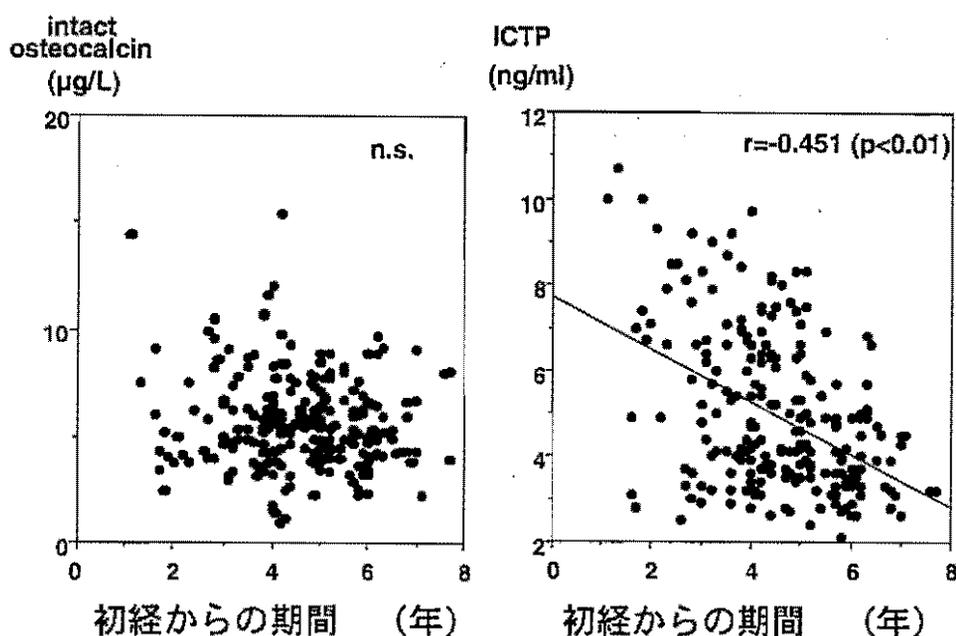


Fig. 15 初経からの期間と骨代謝マーカール

骨密度との相関：骨代謝マーカーのうち高校女生徒の橈骨骨密度と相関を認めたのは骨形成系のマーカーである OC、PICP であり ( $r=-0.286(p<0.05$ 、 $r=-0.157(p<0.05)$ )、初経後、最も鋭敏に減少する骨吸収のマーカーである ICTP は骨密度との間に相関を認めなかった ( $r=-0.038(n.s)$ ) (Fig.16)。

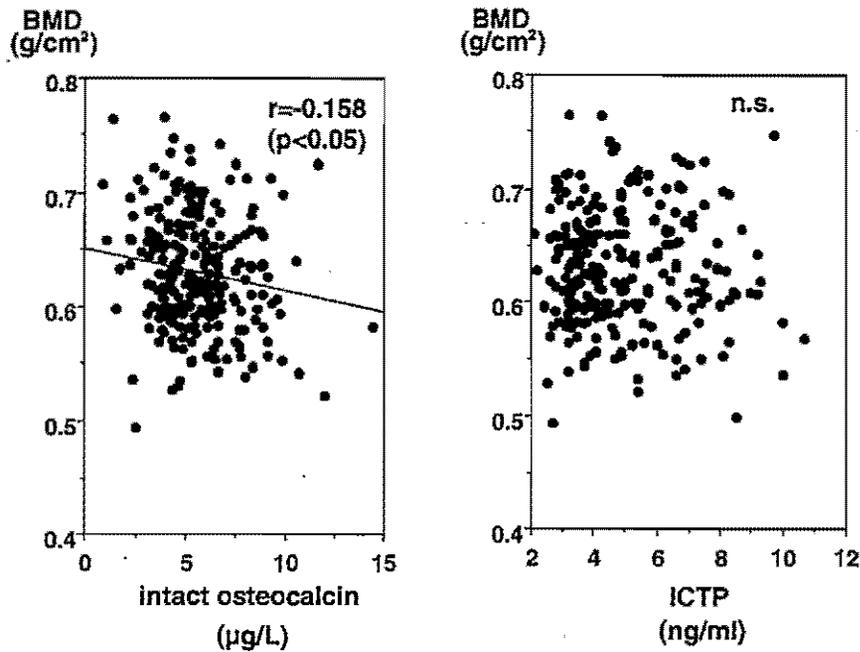


Fig. 16 骨代謝マーカーと橈骨骨密度

2) 食事指導・カルシウム補充の骨量獲得に及ぼす影響の縦断的検討

カルシウム補充群 20 例、対照群 9 例にて研究を開始し、現在、研究 2 年目でカルシウム補充群 10 例、対照群 4 例が 2 年目を迎え評価可能であった。カルシウム補充により、摂取カルシウムは倍増し、補充群では一日 1000mg 以上の摂取が確認できた (Fig. 17)。

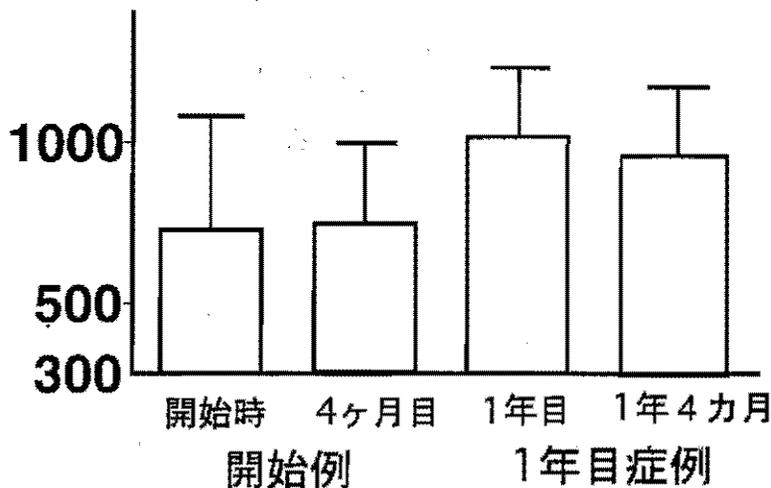


Fig. 17 Calcium intake during study

カルシウム補充1年目では対照の BMD 増加  $0.023 \pm 0.013 \text{g/cm}^2$  ( $3.90 \pm 2.28\%$ ) に比して、補充群では  $0.027 \pm 0.024 \text{g/cm}^2$  ( $4.67 \pm 3.97\%$ ) の増加を認めた。更に2年間の BMD 増加は対照群で1年相当  $0.024 \pm 0.004 \text{g/cm}^2$  ( $4.31 \pm 0.59\%$ ) の増加であるのに比して、補充群では  $0.036 \pm 0.011 \text{g/cm}^2$  ( $6.25 \pm 1.86\%$ ) ( $p=0.06$ ) と補充群において良好な骨量獲得が観察された (Fig.18,19)。

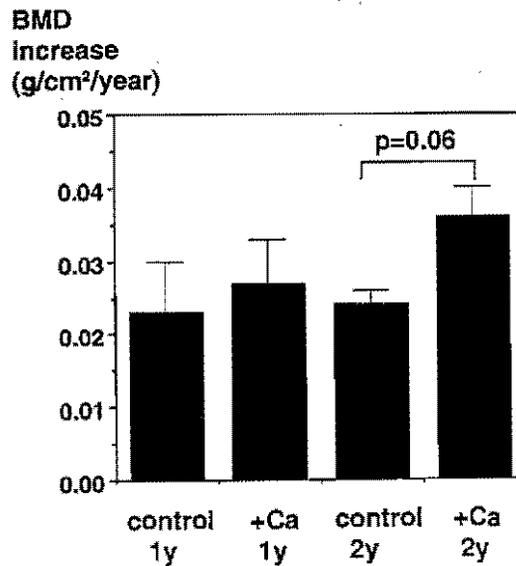


Fig. 18 Annual increase of BMD during calcium supplementation

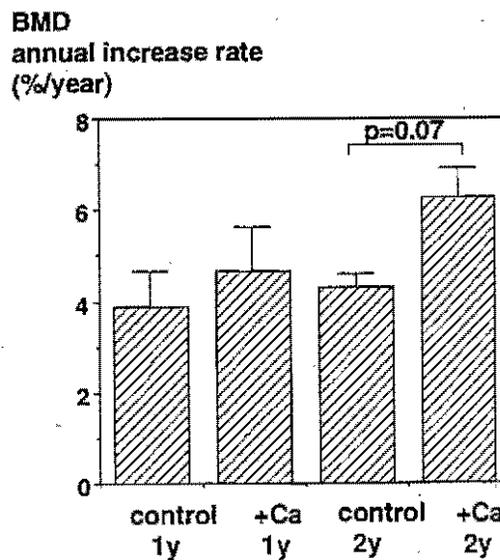


Fig. 19 Annual increase rate of BMD during calcium supplementation

## 【考察】

小学生・中学生において脛骨の超音波による骨密度測定は腰椎の DXA によって測定された骨密度とほぼ同様の変化を示し、小児期の骨量測定法として使用可能な方法であると考えられる。

成長に伴う変化を脛骨長・身長・体重などと評価すると骨の長軸方向への成長に伴い SOS も増加するが、男児における 11 才から 12 才などの急激な身長増加の認められる時期にはかえって SOS の増加が一時停滞し、その後直線的に増加し、身長増加の鈍化後も SOS の増加は継続して認められ、ほぼ体重の変化と同期して増加した。骨の長軸方向の成長の停止後も、骨量の獲得を含めた骨の成熟過程が進行していることを示すものであると考えられた。

乳製品の摂取を指標にしたカルシウム摂取量の評価は牛乳をはじめとした乳製品が小児期の主要なカルシウム摂取源であることを考えると妥当であると考えられる。乳製品からのカルシウム摂取量は、ほぼ対数正規分布に近似した分布をとり、平均値で評価されたカルシウム摂取量を下回る例が多数例存在することが推定された。

カルシウム摂取の補充で骨量が増加するという結果は欧米をはじめいくつかの報告があるが、骨量獲得過程のどの時点が最もカルシウム摂取に対して鋭敏に反応して、骨量を獲得してゆくかという点に関しては明らかにされていない。今回の小中学生を対象にした横断的検討では小学校低学年から中学年にかけて乳製品の摂取量と SOS の間に正の相関を認め、思春期前の骨量獲得にカルシウム摂取が重要な役割を担っていることが推定されたが、この関係は女兒にのみ認められた現象であり、男児においてカルシウム摂取がいかに骨量に反映しているかはこの横断的検討のみでは不明である。さらに女兒について小学校高学年以後に乳製品摂取の効果が消失しているがこの点においても、思春期の発来にともなう液性因子の変化がいかに作用しているかを検討して行く必要がある。

中学生における月経の有無により SOS は差異を認めなかったが、高校女生徒に関する検討で、やはり皮質骨の評価をしていると考えられる橈骨遠位 1/3 の部位の測定値は、初経からの期間に相関して骨密度の増加を示した。この中学生と高校生における違いは初経発来から骨量に対する女性ホルモン作用発現との間に数年の期間が必要であることを示すのかもしれない。更に、女子高校生においても乳製品摂取により骨量が増加することが推定された。

本研究における小学校高学年・中学校の生徒における乳製品摂取と骨量の関係の欠如は、更に異なる骨量の評価方法の検討も加えて慎重に結論づけなければならないと考えられる。更に、食習慣からの検討は個人の累積的なカルシウム摂取量を反映することとなり、カルシウム摂取が真に必要な時期を特定することは困難である。

これらの横断的研究の結果、カルシウム補充を行ってゆく前方視的研究はカルシウムの骨に対する効果を検討する上で最も重要な研究であると考えら

れ、男女の差を認めず、カルシウム補充例において、2年間のカルシウム補充で十分な骨量の増加を認めたことは、小学校低～中学年の対象年齢において、カルシウム摂取が真に骨量獲得に正に作用することを示す重要な結果であると考えられ、更に継続的な投与、及び例数の増加による確認を行っている。

カルシウム摂取とともに骨量獲得に重要な外的因子と考えられている運動は、小学校高学年の男児において骨量と正の相関を認め、この時期の運動が重要であることが推定される。同時期は内因性の成長ホルモンなどの骨形成・骨成長に作用する因子の増加が始まる時期であり運動負荷はこれらの因子と骨形成に促進的に作用する可能性がある。万歩計を用いた評価では小学校高学年では女兒の運動量の低下が顕著であり、骨量獲得の重要な小学校高学年から中学校における特に女兒の運動の骨量獲得に及ぼす影響を確認し、適切な指導を行う必要があると考えられる。

これらの骨量獲得を規定している因子はカルシウム・運動などの外的因子のみではなく、女性ホルモン・成長ホルモンをはじめとした骨形成に関わるホルモンが重要であると考えられる。女子高校生における検討で得られた骨形成マーカーの変化と骨密度の関係は同時期の骨量獲得に骨形成系の因子が重要であるということを裏付けるものであると考えられる。特に思春期におけるこれらホルモンの検討に加えて、更に、カルシウム、女性ホルモンに対する反応性などを規定する因子として、受容体の遺伝的多型性による反応性の違いにも留意する点があると考えられ、今後の検討を要する点である。