

# 牛乳摂取による成長ホルモナー インスリン様成長因子系を介した骨量増加作用 —小児における検討—

岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学 山中良孝

## 目 的

正常な骨発育は、小児が健常に発育するために重要であり、これが障害されると骨折を起こす頻度が増加するため、日常生活および学校生活において支障をきたす原因となる。骨粗鬆症の予防は、以前では加齢に伴う骨量の減少を最小限にとどめようという消極的方法に中心がおかれていた。しかし、最近では青年期におけるピークボーンマスを増やすことによって骨粗鬆症発症を出来る限り予防しようという、より積極的方法に移りつつある。このピークボーンマスを決定する最も重要な因子は、遺伝および人種であるが、これらに加えて栄養因子も重要であることは言うまでもない。

栄養価が高く、安価で一定量を容易に摂取できる牛乳は、様々な栄養素を必要とする成長期の小児にとって重要な食品である。レトロスペクティブな研究では、中年期以降の女性の骨密度はその人の青少年期の牛乳摂取量と相関があると報告されている。牛乳摂取により骨塩量が増加するのは、豊富に含まれるカルシウム摂取量の増加が一つの原因と考えられている。

牛乳中にはカルシウムの他に、タンパク質、ペプチド、糖質、脂質など様々な生理活性物質が含まれている。牛乳中のペプチドには、成長因子やペプチドホルモンのように微量であるが最初から活性型で存在する顕在型の生理活性ペプチドと、乳タンパク質の加水分解によって派生する潜在型の生理活性ペプチドがある。その中で、存在の確認されているホルモンとして、成長ホルモン（GH）、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、上皮細胞増殖因子（EGF）、インスリン様成長因子（IGF）、さらに消化管ホルモン（Gastric Inhibitory Peptide、Somatostatin、Vasoactive Intestinal Peptide）などがある。

骨の発育には、IGFが重要で、骨基質中にも大量に存在する。IGFにはIGF-IとIGF-IIとがあり、両者ともインスリンとの間に50%の相同性を有し、骨における作用はIGF-Iの方が強い。IGF-IはGHにより肝臓あるいは骨局所で産生が促進され、特異的な結合蛋白であるIGF binding protein（IGFBP）により、その作用が調節されている。加齢に伴い、GH、IGF-Iの血清濃度の低下が生じるとともに、骨基質内のIGF-I濃度も同様の変化を示す。骨密度は、血清のIGF-I濃度との間に正の相関が認められる。また、GH分泌不全性低身長児に対するGH補充療法により骨成長が促進される際、血中や尿中の骨代謝マーカーは、骨形成系と骨吸収系の双方とも増加する。つまり、IGF-Iは骨代謝を亢進し、骨密度を増加させる作用があると考えられる。

本研究では、小児の骨発育に重要な役割をもつGH-I GF系が、牛乳摂取による骨量増加作用にいかに関与しているかを検討する目的で、牛乳の摂取状況と骨密度を調査するとともに、I GF-Iの血中濃度との相関関係を検討する。

## 方 法

### 1. 牛乳および乳製品摂取量の調査

低身長を主訴に受診し、本研究に対する親による同意が取得できた小児20名（男児14名、女児6名）を対象とした。年齢は、男児 $69.7 \pm 32.1$ ヶ月、女児 $92.8 \pm 38.6$ ヶ月であり、男女間の有意差はなかった（ $P=0.1822$ ）。対象者は全て、思春期は未発来であった。対象者の親に対して、牛乳および乳製品の摂取状況のアンケート調査を行った。牛乳の摂取量は、登校日あるいは非登校日とにわけて記載してもらい、1週間分を総和した後、1日平均摂取量に換算した。

### 2. 骨密度の測定

骨密度測定は、QDR-1000 (Hologic) を用いたDEXA法にて第2～第4腰椎骨密度を測定した。

### 3. 血中I GF-I濃度の測定

血中I GF-Iの測定は、IRMA法により行った。

## 結 果

### I. 各種パラメータにおける相関関係の検討

#### 1. 体格と牛乳摂取量との関係（図1、2）

身長SDあるいはbody mass index (BMI) と1日平均牛乳摂取量との間に有意な相関関係は認められなかった（それぞれ $P=0.614$ あるいは $P=0.506$ ）。

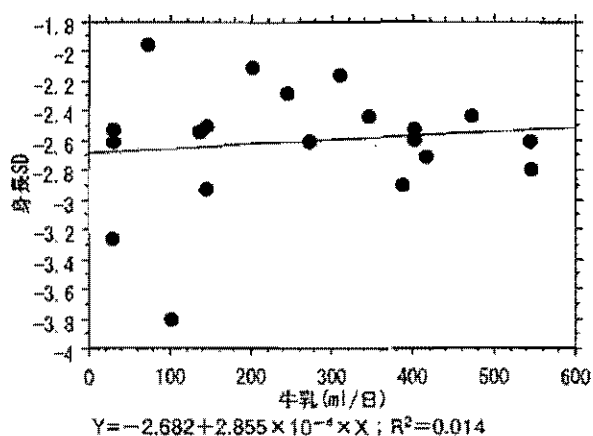


図1 牛乳摂取量と身長SDとの関係

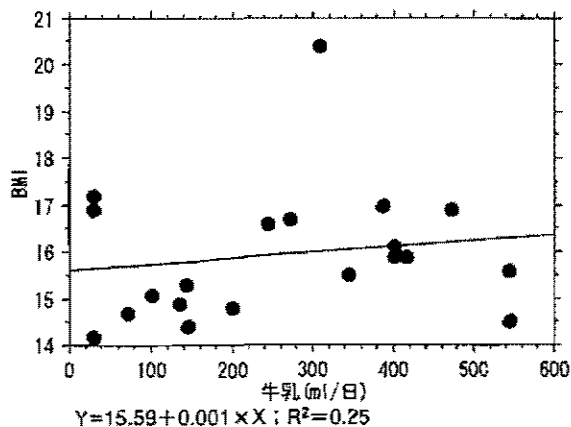


図2 牛乳摂取量とbody mass index (BMI)

## 2. 腰椎骨密度と牛乳摂取量との関係 (図3)

小児期では腰椎骨密度は年齢とともに変化するため、牛乳摂取量との相関関係は、年齢別平均骨密度から算出した骨密度SDを用いて検討した。また、男児3歳代の骨密度の標準値がなく算出できないため、これに該当する者の骨密度SDのデータは省いた。図3に示す様に、骨密度SDと牛乳摂取量との間には、有意ではないものの弱い相関関係が認められた ( $P=0.058$ )。

## 3. 腰椎骨密度と血清中IGF-I値との関係 (図4)

腰椎骨密度と血清中IGF-I値の間には、有意な相関関係は認められなかった ( $P=0.584$ )。

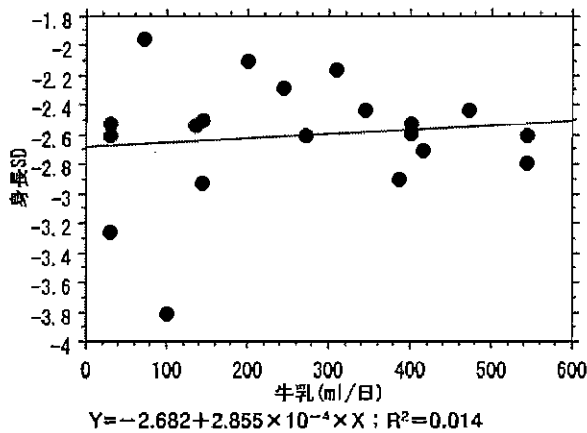


図3 牛乳摂取量と骨密度SDとの関係

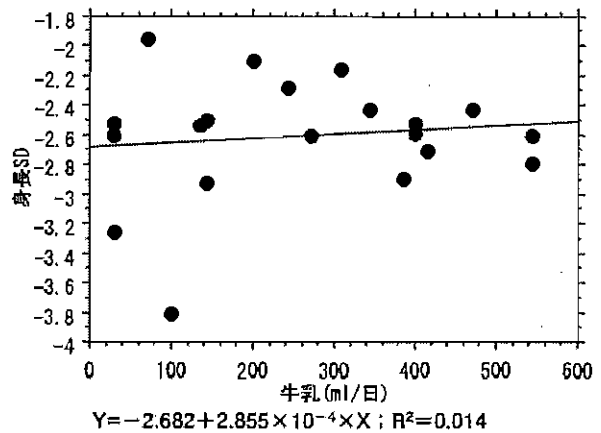


図4 骨密度SDと血中IGF-I値との関係

## 4. 血中IGF-I濃度と牛乳摂取量との関係 (図5)

腰椎骨密度と血清中IGF-I値の間には、弱いながらも有意な相関関係が認められた ( $P=0.0494$ )。

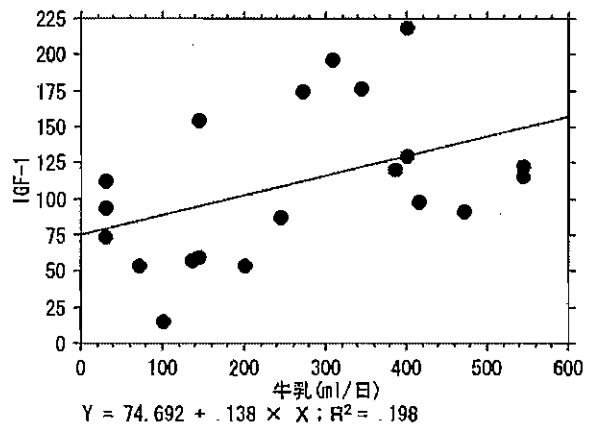


図5 牛乳摂取量と血中IGF-I値との関係

## II. 1日平均牛乳摂取量200ml未満群と200ml以上群との比較検討 (表1)

対象を1日に平均して牛乳1本分、すなわち200ml以上を摂取しない群 (A群) とする群 (B群) に分類して比較検討を行った。内訳は、A群9名、B群11名である。表1に示すように、年齢およびBMIにおいて両群間に有意差は認められなかった。

また、骨密度SDにおいては、有意差はないもののA群よりB群の方が高値である傾向がみられた。一方、血中IGF-I濃度においては、有意にA群よりB群の方が高値であった。

表1 牛乳摂取量とBMI、骨密度、SD、血中IGF-I濃度

	年齢(ヶ月)	牛乳摂取量(ml/日)	BMI	骨密度SD	血中IGF-I(ng/ml)
1日牛乳摂取量200ml未満群	63.8±24.8	97.8±62.2	15.3±1.06	-0.501±1.094	75.2±40.7
1日牛乳摂取量200ml以上群	87.3±39.3	393.0±99.3	16.5±1.50	0.329±0.626	139.5±45.0
P 値	0.138	<0.001	0.061	0.065	0.004

## 考 案

この研究の目的は、骨量獲得において、小児の骨発育に重要な役割をもつGH-IGF系と牛乳摂取がいかに関与しているかを検討することである。牛乳は、様々な栄養素を必要とする成長期の小児にとって重要な食品であり、以前から骨の成長・健康維持に効果的であると考えられている。過去の研究のなかで、中年期以降の女性の骨密度はその人の少年期の牛乳摂取量と相関があると報告されている。牛乳摂取により骨塩量が増加するのは、豊富に含まれるカルシウム摂取量の増加が一つの原因と考えられている。

今回の検討では、骨密度と牛乳摂取量との間には有意差はないものの弱い相関関係が認められた。一方、成長ホルモンの分泌能の指標となる血中IGF-I濃度と牛乳摂取量との間には、相関が認められなかった。この原因として、今回の対象者が20名と比較的限られた数であること、対象者の年齢の幅が大きいこと、等が挙げられる。また、牛乳摂取量の調査と同時に牛乳以外の乳製品の摂取についても調査を行ったが、大きな個人差はなかった。

次に、一定量の牛乳を摂取することが骨量獲得に影響を及ぼすのか否かについて検討した。牛乳摂取量のカットオフ値は、パック牛乳1本分、つまり200mlとした。その結果、有意差はないものの1日平均牛乳摂取量200ml未満群より200ml以上群の方が高値である傾向がみられた。ただし、今回のスタディでは、対象者数が限られたものであること、両群間の年齢差が2歳程度あること、など検討すべき点も多く含んでいると考えられる。

## 結 論

今回の検討では、牛乳摂取量と骨密度あるいはGH-IGF系との間の明らかな有意の相関は認められなかった。