

小児の骨折予防における牛乳摂取の役割

岡山大学大学院医歯学総合研究科教授 田 中 弘 之

要 約

小児期の長管骨発育を手部X線写真をCXD法で解析検討した。その結果骨幅は女兒においては思春期以降発育を停止するが、男児においては持続すること。女兒においては思春期以降は骨髓腔側への骨の形成が増加すること。男性ホルモンの作用は骨外膜における骨形成の促進にあること。骨幅の低下が骨折の危険因子となっていること。が明らかとなった。今後、これらのパラメーターと乳製品摂取の関連について検討を加える予定である。

キーワード：CXD法、pQCT、性腺ホルモン、サラセミア

はじめに

骨発育は、成長軟骨における軟骨から骨への置換によって長軸方向へ、骨膜側からの骨の添加により短軸方向へ進んでいく。これまで小児の骨発育を扱った研究の多くはこの異なる二つの過程を厳密に区別していない。一方、学校保健統計に見られるように教育現場における小児の骨折の増加は小児の骨発育を考える上で最も大きな問題である。骨折は主に前腕に生じ、転倒などの事故により生じることから、運動能力の低下と長管骨の皮質骨の脆弱性が原因となっていることが推察される。本研究の目的は、小児の長管骨、特に皮質骨の発育の実態を明らかにし、食事調査を主とする栄養要因の解析（特に牛乳摂取量）、握力および筋断面積により運動能力要因（体力）の解析を行って、骨折予防のための基本資料を作成することにある。

現在までに欧米諸国からはpQCT (peripheral quantitative computed tomography) を用いた小児の骨発育に関する報告がいくつかなされている。即ち、この機器の登場によって容積あたりの骨密度が正確に評価できるようになって、骨の断面の形状の重要性が注目されている。vBMD(volumetric Bone Mineral Density)は同じであり、皮質骨幅も同じで太さの異なる骨を比較した場合、力学的には太い方が3倍以上も強い。そして、骨折の危険性は単に力学的強度だけではなく、衝撃に対してそれを緩和しうる筋力にも左右される。即ち、骨の力学的特性に見合うだけの筋力があるか、骨強度が筋力に見合うのが骨折の危険を決定するといえるのである。Schoenau¹はこのような観点から、pQCTを用いて橈骨骨幹部における筋断面積とその部分のBMCを求め、健康な小児ではBMCと筋断面積の間に良好な正の相関が得られることを示している。また、易骨折性の認められる小児や腎移植後では筋断面積に対するBMCは低下しており、骨が筋力に見合うだけ発達していないことが易骨折を引き起こしていると結論している。

一方、Neuら²は小児の骨発育もこのような観点から見れば女児と男児では思春期以降大きく変化することを報告している。つまり、思春期以降は女児では骨の外向きへの形成は停止し骨髓腔に向けての海面骨の形成が盛んになるのに対し、男児では外骨膜における骨形成は思春期以降も継続し太くなっていく。このような男女差は骨の強度や筋力にも反映され男性においては筋肉量は思春期以降も増加するのである。

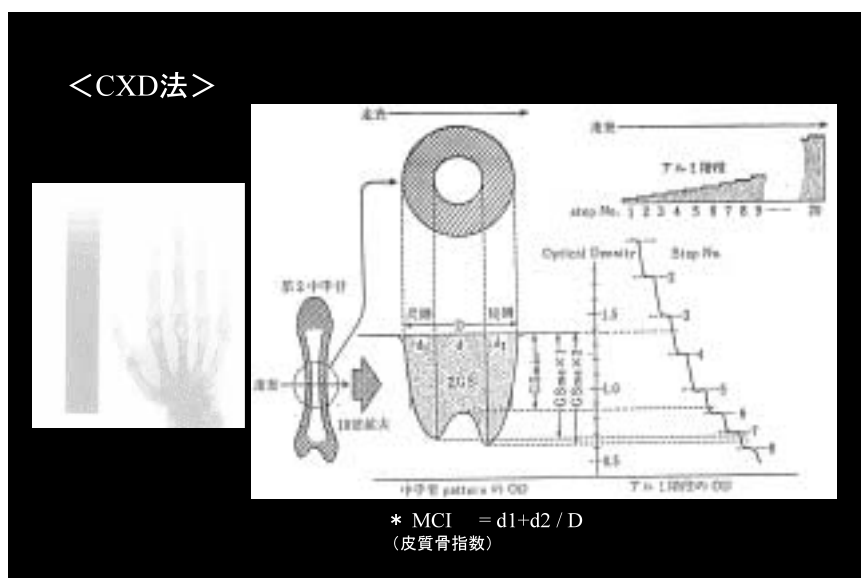
そこで、本研究では当初牛乳摂取量と骨幅の関連をpQCTを用いて明らかにすることを計画したが、日本人小児における基準値すらpQCTには存在せず、さらに多数例における検討には時間を要することなどの理由より、まず材料が豊富に存在する手根骨のX線フィルムを用いて長管骨成長の男女差、栄養素の与える影響として鉄とβサラセミア（以下サラセミア）小児の骨発育について検討を行った。

対象と方法

小児の骨発育に関する男女差の検討においては2000年から2003年の間に低身長を主訴に来院し精査の結果、正常と診断した335名（年齢；7歳 - 15歳、男児205名、女児130名）を対象とした。サラセミアにおける検討ではミャンマーの小児病院で外来通院中の46例を対象とした。

それぞれの対象においてアルミニウムでできた階段状スケールをフィルムの中央に設置しフィルム管球中心間距離を75cmとなるようにして手部X線写真を撮影した。このフィルムをCXD（Computed X-ray Densitometry）法を用いた自動解析装置 Bonalyzer により、右第2中手骨中央における骨密度（ΣGS/D）、骨幅（D）、骨髓幅（d）、皮質骨指数（MCI）の解析をおこなった（図1）。なお皮質骨指数MCIは骨幅に対する皮質骨幅の割合を示す。さらに、撮影時に行った血清サンプルを用い骨吸収マーカーであるNTXの測定を行った。

図1



結 果

小児の長管骨骨発育の男女差について

骨密度を表す $\Sigma GS/D$ においては図2に示すように、10～13歳において女兒で有意に高値を示した。これは女兒では思春期が男児に比し2歳程度早く進むことを表している。また、男児で二次性徴が明瞭となる14歳以降では、骨密度に著明な男女差は認めなかった。

骨幅は、男女とも年齢とともに増加するが、その増加率は男児では暦年齢10歳以降において、女兒と比較して有意に高くなる（図3）。骨髓幅（図4）は、7歳から15歳の間、男児では漸増するが、女兒では横ばい～低下の傾向が認められ、暦年齢9歳以降、統計学的に有意な男女差を示した。MCI（皮質骨指数）は中手骨中央部の骨幅に対する皮質骨の割合を示す指数で、7-15歳の間、女兒の平均値は男児より高値となり、暦年齢12歳以降で、有意差を示した（図5）。骨髓幅は女兒では年齢によりほとんど変化しないことより、女兒では骨は内側に向かって太くなっていくと考えられた。

図2

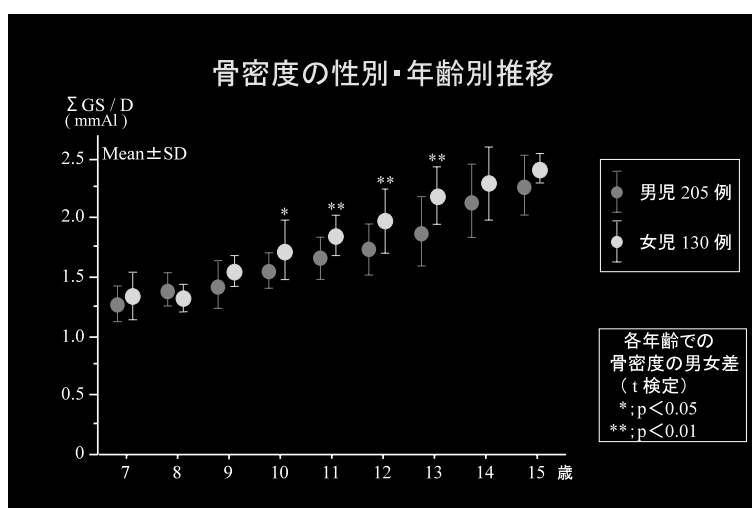


図3

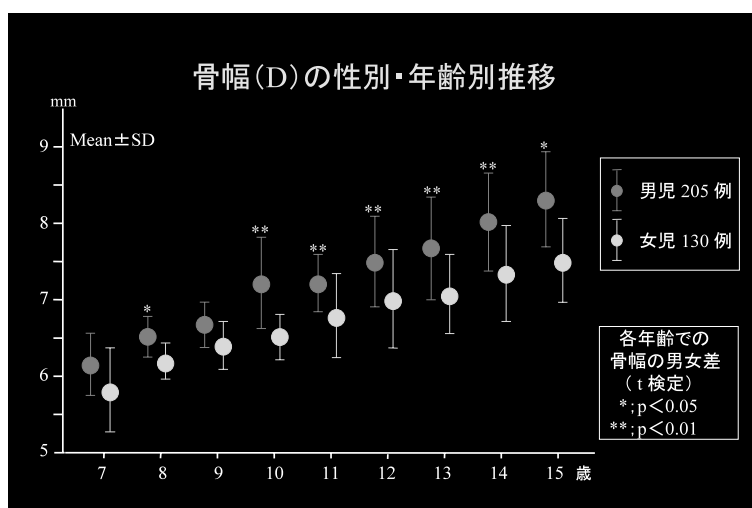


図 4

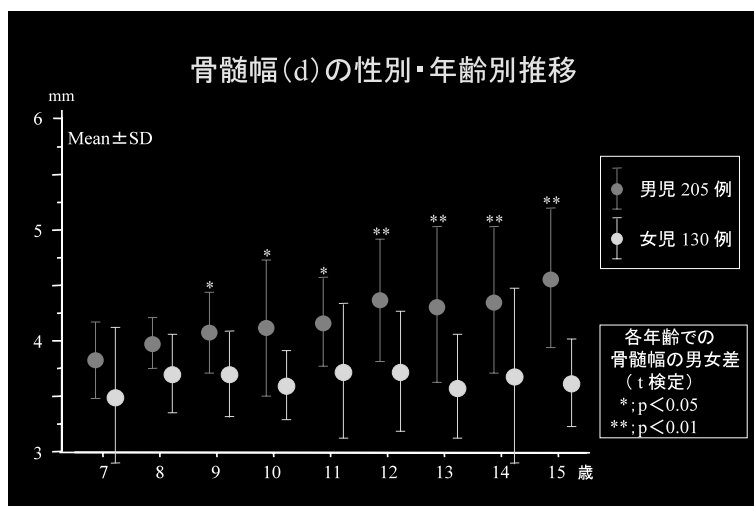
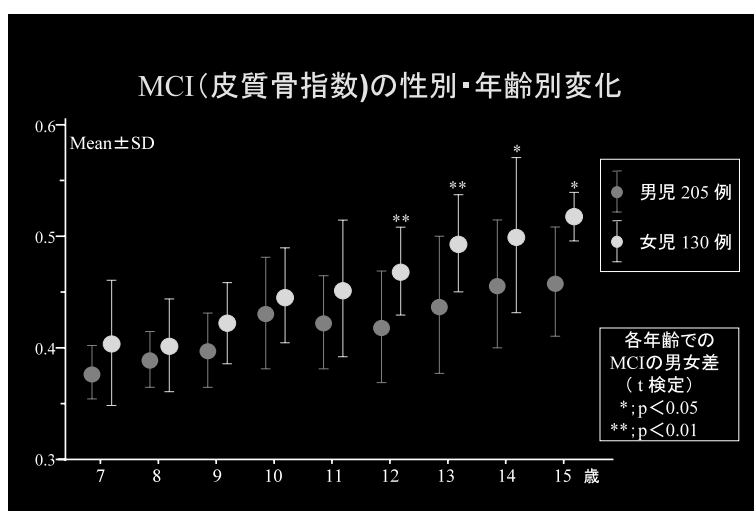


図 5



性腺発達との関係

手部X線写真の解析からNeuらが示したpQCTの結果と同様の結果が示されたので、次にこの男女差の原因を明らかにするために 血漿中の性腺ホルモンと各パラメーターの関係について検討を加えた。図 6 に骨幅と性腺ホルモンの検討結果を示す。男児においては骨幅とテストステロン値の間には有意な正の相関が観察されたのに対し、女児では骨幅とエストロゲン値の間には明らかな相関関係は見出すことはできなかった。

さらに、各性における性腺機能低下症における骨幅と正常児の骨幅を比較したところ、男性性腺機能低下症では有意に低値を示したのに対し、女児では明らかな差を認めることはできなかった (図 7)。

図 6

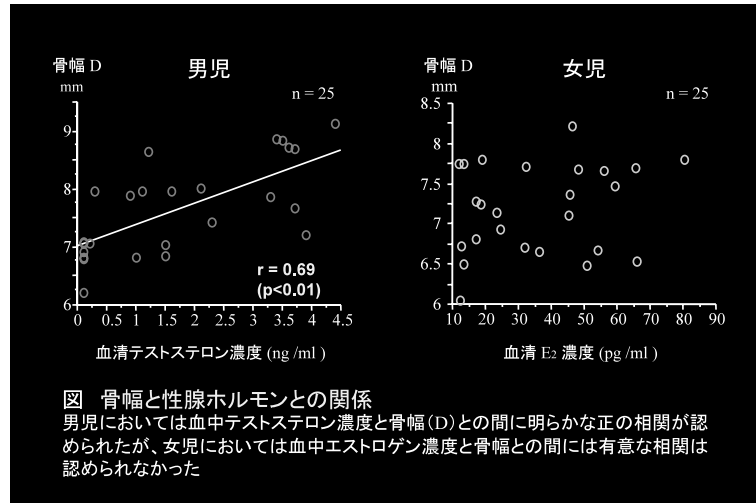
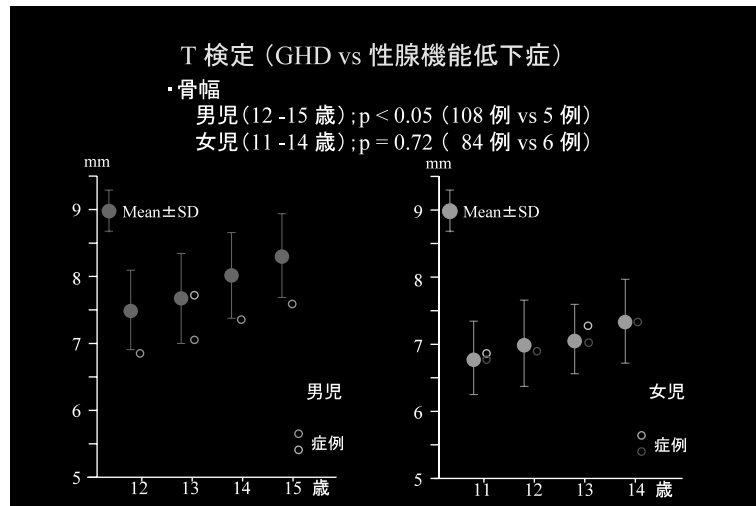


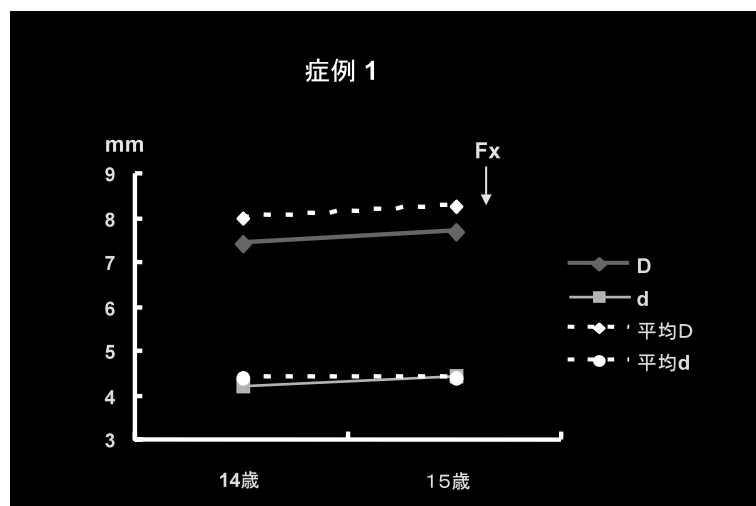
図 7



骨折と骨幅

今回の調査対象中骨折の既往のあったものは男児 2 名のみであった。そこで骨折前後の骨幅 (D) と骨髄幅(d)を平均値と比較したところ、いずれも正常平均値よりも低値を示した (図 8)。

図 8



サラセミアにおける検討

岡山大学では以前よりミャンマーにおける医療事情の向上を目的にプロジェクト研究がなされており、その過程において、サラセミア小児の成長障害について検討する機会を得た。サラセミアにおける成長障害の原因は頻回の輸血による鉄の過剰が原因であると考えられており、その機序は脳下垂体における鉄の沈着による下垂体機能低下症³と 骨への鉄の沈着による直接的な鉄の毒性のふたつである。

図9と10に示すように 思春期年齢のサラセミア患児においてはLH、FSHは以上低値を示し、下垂体性の性腺機能低下にあることは明らかである。

また、血清鉄と身長Zスコアの間には男女ともに負の相関が認められ 成長障害の原因は鉄の過剰によることは明らかである(図11)。

ところが、身長Zスコアと血清NTX値の間には正の相関が認められ、骨の代謝回転の低下が成長障害の機序に関連していることが示された(図12)。このことは、サラセミア患児の成長障害の原因は単に性腺機能低下症による二次的なものだけではなく、鉄の過剰が直接骨発育に影響していることを意味している。

そこで、骨の形態パラメーターを計測してみた。図13から16にその結果を示すが、サラセミア患児では異常値を示す割合がいずれのパラメーターにおいても高く、女兒においてその傾向が高いことが明らかとなった。特にMCIは女兒では全て異常低値を示した。

図9

FSH Levels in Thalassemia

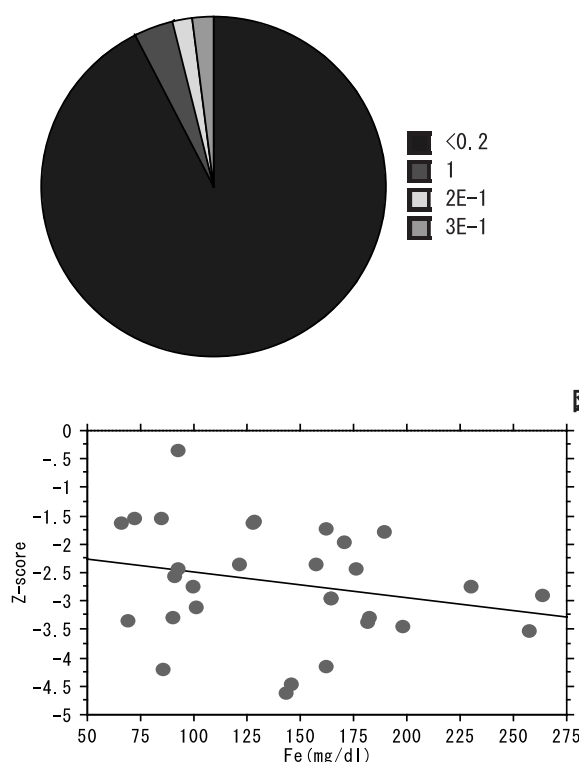


図10

LH Levels in Thalassemia

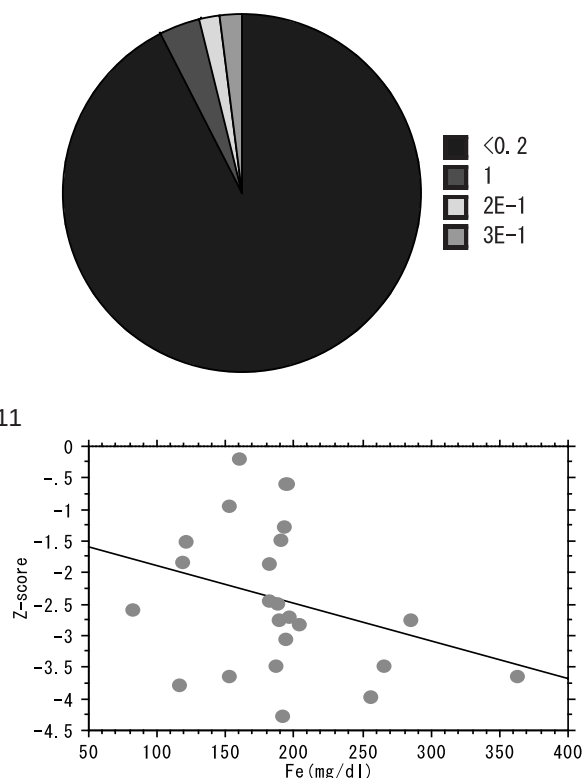


図11

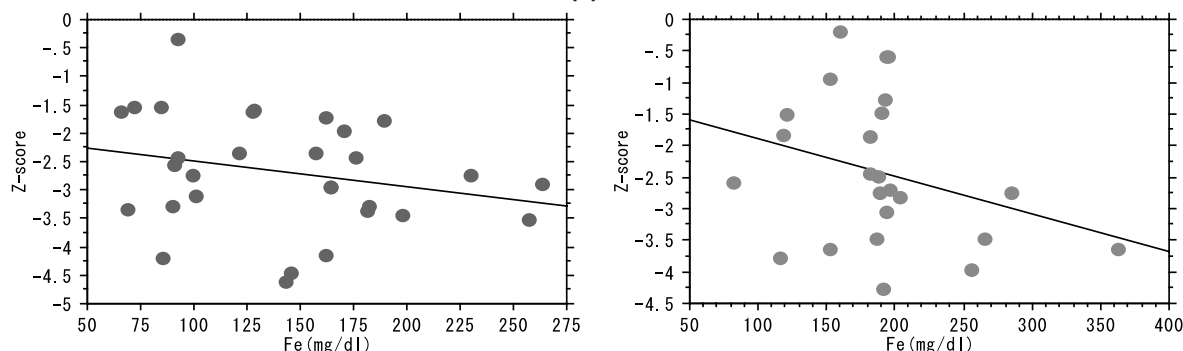


図12

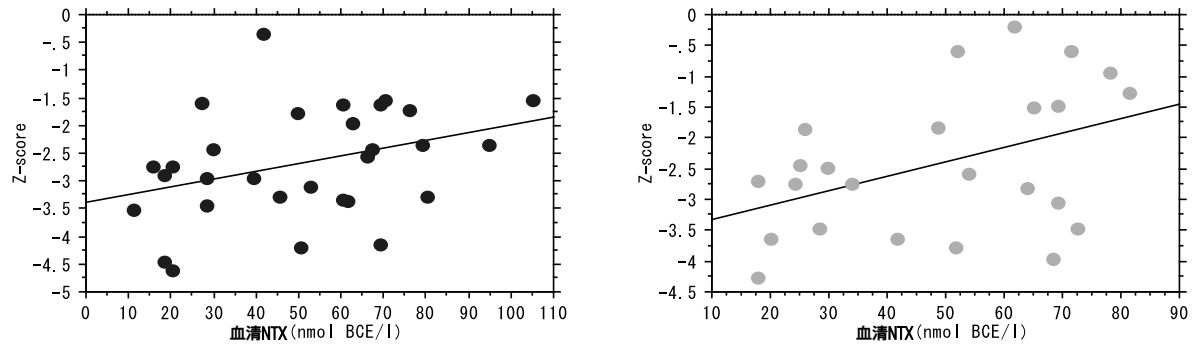


図13

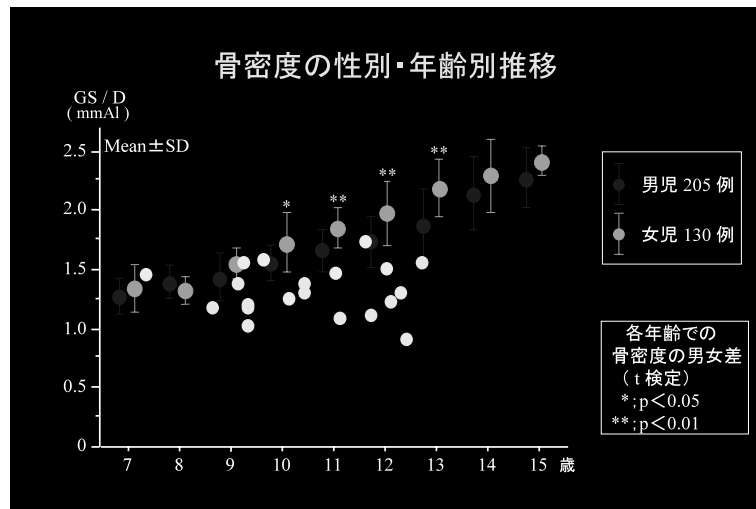


図14

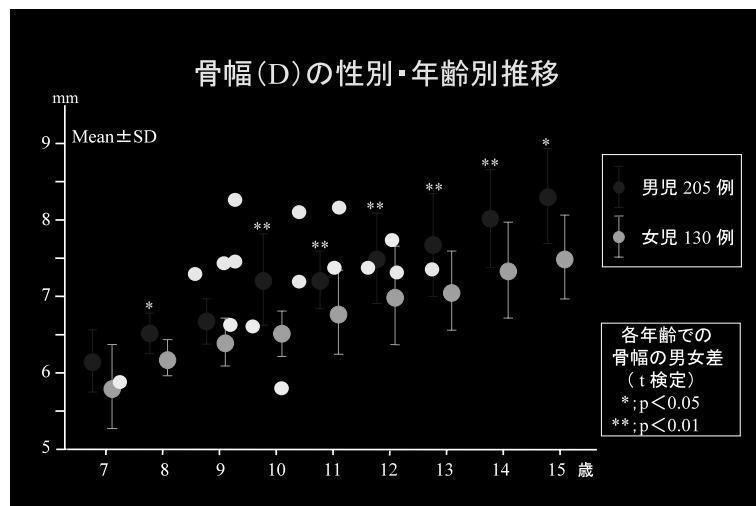


図15

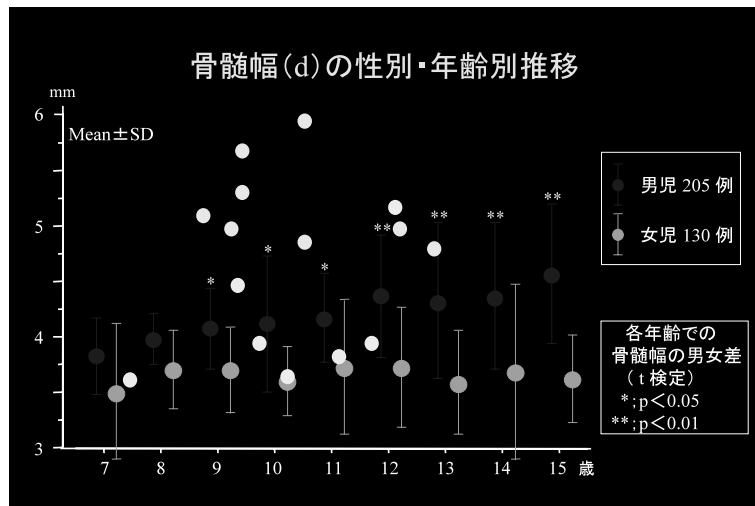
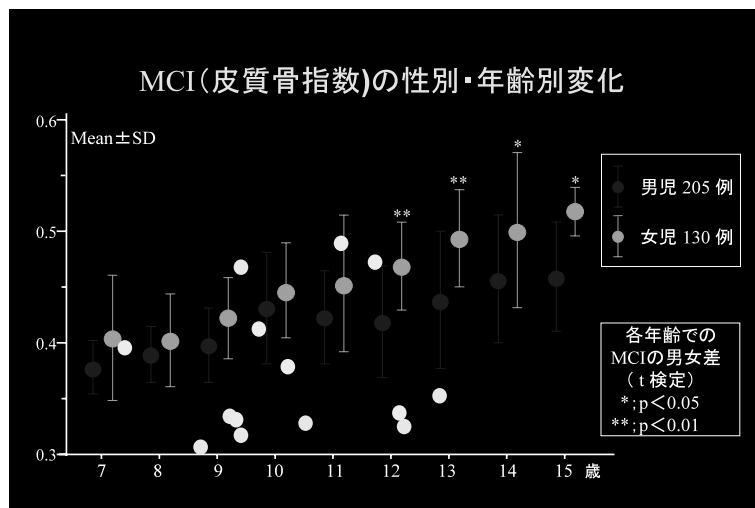


図16



考 察

pQCTは現在最も優れた骨の評価法であり、その有効な利用は小児の骨発育を検討する上で重要である。特に形態を含めた骨の評価が可能であり、筋肉量と骨発育を一つのユニットと考え解析することができる。しかし、現在わが国においてはXCT200のみが利用可能であり、しかも保険適用とはなっているが、その価格はDXA法よりも低く抑えられて、今回検討に用いたCXD法と同じである。このため、新機種の輸入は今後も見込めない。

XCT200はその構造上 からだの小さな小児においては 前腕の位置決めが困難であり 小児における利用は思春期直前の年長児に限られ、今回の検討でその使用を見送ることになった原因の一つである。小児における検討はより小型の装置が利用可能とならない限り困難である。

一方、今回用いたCXD法は小児の発育評価に最も重要な骨年齢の評価に用いるX線写真を用いることができ、短時間で評価が可能で非常に有効なツールである。今回評価に用いたBonalyzerも既に製造販売は中止されているが、同様の解析はCASMAS/CABDASというパソコン用のソフトウェア

を用いることによって可能である。

我々が今回示したデータはCXD法によってもpQCTによって得られた成績に匹敵する成績が得られうることを示すものであり、小児の長管骨の発育を検討するうえでより幅の広い病態での利用が可能であることを示す。

小児期の骨折頻度は思春期に向けて急速に増加し、男児では11歳から14歳、女児では8歳から11歳の間にその頻度のピークを迎える。この骨折は活動性の増加による外傷と捉えられており、栄養の面からのアプローチは非常に少ない。また、小児の骨量と栄養に関しての研究はピークボーンマスを増加し、退行期の骨粗鬆症の発症を予防しようとする目的でなされており、小児期の骨折自体を栄養学的方策により予防しようとする試みも稀である。さらには 小児の骨折と骨塩量の間には相関を認めないとする報告⁴もある。その一方で、小児期の骨折と骨の断面形態、つまり骨は太いほど骨折しにくいことを示す報告もある。特に後者においては骨の太さと筋肉量のバランスが重要で、bone-muscle unitとして一つの単位として考えるべきであるとするものもある。また、脂肪含量と骨折の間には相関を認め、骨折頻度の高いものは脂肪が多いことも示されている⁵。このように、低骨塩量や過体重を含む成長の異常は小児期における骨折の最大のリスクであることは間違いのない事実であり、健康な子どもの骨成長を目的とした栄養学的介入方策のためのガイドラインが必要である。

Gouldingら⁶は牛乳摂取をアレルギーなどの理由により避けている子ども50人の骨折歴を調査し同じエリア内の同年齢の子どもの骨折頻度と比較した結果 牛乳摂取のない子どもでは有意に骨折頻度が高いことを示している。この調査における平均のカルシウム摂取は443 +/- 230 mg/日である。一方、Matkovicらの成績⁷は約700mgのカルシウム補充を行った成績であるが、7年の観察期間で骨折を経験したものの数は補充群で少なかったことを示している。

思春期前の小児は一日約120mgのカルシウムが骨の成長のために必要である。腸管からの吸収効率は通常食事中の約1/6から1/4であるので、成長のためのカルシウム摂取は480-720 mgであると概算することができる。

以上の成績を考慮すると乳幼児期を除く小児期において700 mg以上のカルシウム摂取が健康な成長のためには必要であり、骨折の予防のためには さらに500 - 1000 mgの増加が望ましい。また 思春期の成長飛躍の時期においては骨に蓄積されるカルシウム量は600 mg/日以上と計算されるのでこの時期には1000 mgをこえるカルシウム摂取が必要である。

今回、栄養摂取のデータは未だ十分な数が得られておらず解析を加えることはできなかったが、乳製品の摂取量が日本人のカルシウム摂取量を規定する重要な因子であることや、さらには牛乳摂取によってIGF-Iが増加すること、IGF-Iの効果は主に外膜性骨形成にあることを考えると、骨幅(D)やMCIの増加と牛乳摂取の間に相関が見出せる可能性がある。

今後、栄養調査の終了を待って成績をまとめたい。

参考文献

- 1) Schoenau, E., Neu, C. M., Beck, B., Manz, F. & Rauch, F. (2002). Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 17, 1095-101.
- 2) Neu, C. M., Rauch, F., Manz, F. & Schoenau, E. (2001). Modeling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 12, 538-47.
- 3) De Sanctis, V. (2002). Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res* 58 Suppl 1, 72-9.
- 4) Ma, D. Q. & Jones, G. (2002). Clinical risk factors but not bone density are associated with prevalent fractures in prepubertal children. *J Paediatr Child Health* 38, 497-500.
- 5) Goulding, A., Jones, I. E., Taylor, R. W., Williams, S. M. & Manning, P. J. (2001). Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 139, 509-15.
- 6) Goulding, A., Rockell, J. E., Black, R. E., Grant, A. M., Jones, I. E. & Williams, S. M. (2004). Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc* 104, 250-3.
- 7) Matkovic, V., Goel, P. K., Badenhop-Stevens, N. E., Landoll, J. D., Li, B., Ilich, J. Z., Skugor, M., Nagode, L. A., Mobley, S. L., Ha, E.-J., Hangartner, T. N. & Clairmont, A. (2005). Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 81, 175-188.