

## V 根本的な予防へと導く諸研究の抜本的推進

### —運動器疾患等総合研究事業に向けて—

運動器疾患等総合研究事業のなかに以下に列記する諸研究領域を包括的に、相互に連携する形で研究課題を公募して、最も必要課題から採択して研究推進するかたちが必要である。

## 1 骨に関する諸課題

### 骨の年齢に伴う諸問題—小児期の骨の諸問題

岡山大学大学院医歯学総合研究科 小児医科学 田中 弘之

#### 骨の正常な発育

健常者では腰椎や股関節部では思春期後期に骨塩量は最大となり(1)、その後女性では閉経期周辺に至るまでゆっくりと低下を示し、閉経前1, 2年ごろより急速に低下を示す。この急速な低下は約5-10年持続するが、その後ゆっくりとした低下に転じる。

骨塩量は小児期を通じて増加するが、最も増加するのは思春期の前半から中期にかけてであり、思春期後期になるとその増加速度は減少する。縦断的な調査研究によると女兒では11-14歳で骨塩量増加速度はピークに達し、これは図1のDXA法で測定した骨塩変化に示すように、身長増加のピークの約2年後に相当する。その後、骨塩量増加速度は16歳または初経の約二年後に著しく低下を示し、18歳前後でほぼゼロとなる。男児においても思春期の発来は約2-3年程度女兒に遅れるため、骨塩量増加のピークは16歳前後となる。骨の発育を論じる際に、部位による発育の違いについても考える必要がある。

四肢長管骨の伸長は椎骨の増高に比較して思春期までの小児では大きい。つまり子供の手足の伸びは座高の伸びよりも大きい。これが思春期に入り、おそらく性腺ステロイドの影響によって成長軟

骨の増殖が抑制され、長管骨の伸長が低下してくると、椎骨の体軸方向への伸長が促進される。男性では思春期が女性よりも遅れて始まることから、女性に比較して成人の手足の長さは長くなる。また、同様の理由で成人の躯幹長には男女差は認めない。このような思春期による男女差は骨にも存在する。つまり、小児期には皮質骨に男女差は認めないが、思春期に骨皮質が増加する際、男性では外骨膜性に骨形成が生じるのに対し、女性では外骨膜性の骨形成は少なく、内骨皮質側への骨形成が生じる。この結果、男性では骨はその長さや筋力に耐えうる皮質骨幅が獲得される。一方、女性では妊娠に向けての代謝回転の高い海綿骨側への骨が蓄積されていくのである(図 2)。最近の前腕骨幹部の pQCT を用いた研究によってもこのことははっきりと示されており(2)、男性では骨皮質幅や骨塩含量は高いが太くなる分骨髓腔の面積も大きく、このため容積骨密度は女性よりも低値となる。また、女性では外骨膜性骨形成速度は 11 歳に最高値(176  $\mu$  m/年)となり、15 歳頃までにはその値はほぼゼロとなる。これに対し男性では皮質骨は小児期から思春期に至るまで 148  $\mu$  m/年でほぼ直線的に増加し 21 歳頃に成人レベルに到達する。このような外骨膜性の骨形成に見られる顕著な男女差は、内分泌的な要因による。アンドロゲン、成長ホルモン、IGF-I は協調的に外骨膜性骨形成を促進する。これに対してエストロゲンは外骨膜性骨形成を抑制し、骨内腔側への骨の形成を促進するのである。

## 子どもと骨折

最近、わが国における子どもの骨折頻度の増加が言われるようになってきた。例えば、新潟市で行われた調査では、学校管理下の小中学生の年間骨折発生率は0.92%(1981年度)、1.12%(1990年度)、1.89%(1999年度)と約20年の間に2倍にも増加している(3)。

このような骨折は特定の年齢に多く発生することも、知られている。千葉県で、日本体育・学校健康センターの資料を基に行われた検討では、子どもの骨折の年間発生は1.6%で、男児で2.2%、女児で1.0%と男児に多く発生している。学年ごとの発生率を図3に示すが、男児では中一、中二で、女児では小5、小6で発生率はピークになる。また、骨折の場所としては男女ともに上肢が多く、上腕の肩関節、前腕の橈骨、手指と体から離れるにつれて増加する傾向がある。男児ではこの他鎖骨の骨折も頻度は高くなる。このような骨折発生率の傾向から考えると、最近の子どもの骨折発生率の増加の原因について次のような推測ができる。①発生率のピークは成長のスパートに一致していること、骨量増加のピークは成長のピークに二年程度遅れることから、この思春期前期の子どもの骨は他の時期よりも弱い可能性がある。②基礎体力や運動技能を十分に小学生で十分に訓練していなかった子どもが中学生になって急にクラブ活動などで本格的なスポーツを始めるために、受傷機会が増加する。特に学童の外遊びの減少傾向は②の要因をさらに強めていると考えられる。

骨の健康のためには、栄養と運動が重要であることは言うまでも

ない。子どもの骨折発生率を低下させるためには、骨の弱くなっていると考えられる思春期前期には過剰な運動による骨障害を避けることは重要であるが、それまでにより丈夫な骨を作るために栄養の充実と基礎体力の獲得のための適度な運動も重要である。図4に我々が児童を対象に行った介入研究の結果を示すが、1日1000mgのカルシウム摂取を確実にすることと、歩行などによって運動量を1割普段よりも増やすことによって、骨量が増加することがわかる。このような運動不足に由来する骨障害の増加が最近の骨折増加の主たる要因であるが、その反面過剰な運動による骨障害も思春期には問題となりつつある。運動は一般的に骨の強度を高めるが、女子マラソン走者にみられる骨の減少もまた有名である。これは主に運動のストレスのために性腺機能不全を起こすことが原因と考えられる。私たちが最近行った平均年齢23歳と16歳の女子マラソン選手を対象とした調査では、23歳では7人中5人で規則正しい月経が認められたのに対し、16歳では規則正しい月経は13人中わずか3人で見られたのみで、月経不順をしめした16歳のマラソンランナーでは骨の量の減少も見られた。つまり、思春期に近ければ近いほど運動のストレスが性腺機能に与える影響は強く、性腺機能の骨に与える影響も強いという結果である(4)。従って、長距離走のようなきわめて運動ストレスの強い種目のトレーニングは思春期周辺では避けるべきであると言っても良いかもしれない。しかし、このようなストレスの強い運動を思春期より開始した人たちの骨を含む身体状態がどのようなになっているのか、経過を追った報告は無

く、予後についてはまだまだ不明な点が多い。

### 医療と子どもの骨疾患-ステロイド骨症

糖質ステロイドは様々な病態に頻用され、その状況は小児科領域においても例外ではなく、長期の投与によって惹起される骨粗鬆症は小児期における骨粗鬆症の代表的な病態である。小児期には骨粗鬆症による脊椎骨の圧迫骨折も成人同様観察されるが、骨折以上に成長障害は重要な症状である。従って、小児期のステロイド骨粗鬆症治療の目標は、成長障害の予防をも包含したものではない。

#### a) 小児ステロイド骨粗鬆症の病態

ステロイド骨粗鬆症の原因、発症機構については複数の要因が関与しているものと考えられる(図5)が、その病態は主にステロイドの直接作用による骨形成の低下と骨吸収の亢進で、これに腸管からのカルシウム吸収の低下や腎におけるカルシウム排泄の亢進に基づく二次性副甲状腺機能亢進状態による骨吸収の亢進が加味された状態である(5)。

ステロイド治療開始直後は、比較的大量のステロイドが投与される。この結果投与開始後1-2週間で尿中のカルシウム排泄は急激に増加する。この結果として、最初の5-7ヶ月で平均27.1%の骨塩量減少をみる(6)。治療によっては尿中のカルシウム排泄はさらに増加し、高カルシウム尿症、腎結石を生じる場合もある。また、大量のステロイドの投与のため骨芽細胞数の減少の結果、アルカリフォ

スファターゼ活性やオステオカルシンも投与開始 24 時間以内に低下を示し、尿中の骨吸収マーカーは著しい高値となる。

さらに長期化するステロイドの投与が続くと、体内のカルシウムバランスは負の状態を続ける。この主な原因は腸管のカルシウムの吸収低下、腎のカルシウム排泄の増加である。骨代謝マーカーから見ると骨形成、骨吸収マーカーは両者とも低下するが、慢性的な低カルシウム血症のため副甲状腺ホルモンの分泌は亢進する(7)。

#### **b) ステロイド骨粗鬆症と原因疾患**

長期にステロイド投与を必要とする疾患では、その原因が何であれ骨粗鬆症をきたす。小児でこのような疾患の代表は 頻回再発型ネフローゼやステロイド抵抗性ネフローゼ症候群である。さらに、SLE、若年性関節リウマチ、重症の気管支喘息など免疫学的な異常背景自体も骨代謝に影響することもある。関節リウマチ治療にステロイドを用いる場合、全身的な炎症反応を抑制することによって、カルシウムバランスが正常化する場合もあるし、長期のステロイド投与の必要な例では例外なしにステロイドの投与量の多寡にかかわらず不動化によって重症の骨粗鬆症を生じるのである。また、喘息の治療に用いる吸入ステロイドでも、その吸入量が多い場合には成長障害をきたす(8)。一方、小児白血病治療においてもステロイドはキードラッグの一つであるが、比較的短期間の投与のことが多いことや、疾患自体の生命予後などもあり報告は少ない。

### c) 小児期のステロイド骨粗鬆症の特徴

例えば小児期における尿中のピリジノリン排泄は成人の5-10倍である事(9)から容易に想像されるが、小児期の骨は骨形成優位の高代謝回転状態である。このため、ひとたびバランスが崩壊すると容易に骨粗鬆症となるし、原因が除去されれば比較的容易に回復する。ネフローゼ症候群などで、ステロイド治療開始後週単位で椎体の骨塩量は減少するが、治療が短期、単回で終わる場合には、無治療であっても週単位でもとのレベルに回復するのである(10)。

ステロイドの直接作用のほか、GHの作用がステロイドにより抑制されることにより身長増加が停止する。治療中のステロイド投与量が多いと成長は完全にストップし、治療を終了した後も成長障害が継続する場合もある。さらに、大量ステロイド治療が思春期を挟んで行われた場合にはその影響は甚大である。骨年齢の進行がステロイド投与により抑制されるが、減量によって骨年齢の進行が身長増加の進行を凌駕し、急速に骨端腺閉鎖に向かい、成人身長は低くなってしまふのである。また、ステロイドはゴナドトロピン-性ステロイド系、ACTH-性ステロイド系を抑制するため、大量のステロイドはエストロゲンの作用もまた抑制し、骨の状態を更に悪化させることも加味される。

### d) 小児ステロイド骨粗鬆症の予防と治療

最も有効なステロイド骨粗鬆症の予防あるいは治療はステロイドの減量である。しかし、どのぐらいまで減量できれば安全かという

ことの、厳密な研究は行われておらず経験的には 5-6 mg/m<sup>2</sup>が一般的である。骨粗鬆症がステロイド開始後半年以内に急速に進行することから、6ヶ月以上ステロイドを大量に投与することが予想される場合には、骨粗鬆症によって生じる病的骨折や成長障害を予防することが必要である。

小児ステロイド骨粗鬆症にはカルシウム製剤とビタミン D 製剤が最もよく用いられてきたが、これらは尿中のカルシウム排泄を増加させること、減少してしまった骨量を増加させることはステロイドの投与量が大量であれば困難であり、重症例には用いにくいものであった。同様にカルシトニンは骨吸収を抑制するが、我が国には注射製剤しかなく小児に長期間使用することは困難でありまた、連用によるエスケープ現象も存在するため使いにくい。

一方、bisphosphonate は、閉経後骨粗鬆症を対象とした大規模臨床試験(11,12)によって、高代謝回転型の骨粗鬆症治療の有効性は既実証された薬剤であり、小児期にも有効であることが期待される。しかし、これらの報告はいずれも成人を対象としたものでありこの成果をそのまま小児に適用することは難しい。実際、多数例での検討は皆無である。一方、長期の使用によって大理石骨病を発症したとの報告もあることから、成長を含め種々の面から、薬物治療の適用基準を厳格に設定する必要がある。即ち、小児において骨折を生じる危険は骨塩量がどのレベルに低下した時に大きくなるのかを明らかにする必要があるのである。薬物治療の適用基準作成を目指した診断基準の設定のための大規模な小児における研究が必

要であると考える。

### 稀少な骨疾患に対する問題

小児期には骨系統疾患として総括される稀少な骨疾患が存在する。その大半は成長軟骨の以上によって生じる骨の異常であり、小児期にあきらかとなるものである。

個々の疾患は非常に稀であり、頻度については全国調査がなされていないことから不明である。

これらの疾患の中でも比較的頻度の高い軟骨無形成症は1992年に低身長に対して成長ホルモンの使用の保険適応が認められた結果、専門医療施設に紹介される頻度が高くなり学際的な管理が可能となってきている。また、骨の著しい脆弱性を特徴とする骨形成不全症においても現在保険適応とはなっていないが、bisphosphonate が骨折予防に有効であることが広く知られるようになって、QOLの著しい改善を期待することができるようになってきた。このように、従来は治療対象として省みられてこなかった骨疾患が管理治療されるようになっており、今後新たな治療法が開発される可能性は皆無ではないと考える。

しかし、これら以外の著しい低身長を主訴に小児科を受診する多くの疾患では、その正確な診断すらつけられていないのが現状であり、回復不能なレベルにまで骨の障害が進行して初めて治療的介入がなされている。このような現状を改善するためには、ヨーロッパではすでに構築され機能している骨系統疾患ネットワーク（ESDN

<http://www.pediatrics.ch/Frames.html>) をわが国にも構築し、遺伝子診断を含む正確な診断とそれに基づく予後判定、管理法の確立を目指すべきであると考えます。さらには、予後の正確な判定は心理的なサポート体制の確立にも重要である。

## 子どもの骨に関する諸問題への提言

小児期の骨に関する諸問題解決のための問題は以下の二項目に集約できる。

### ① 正常な骨発育促進を目的とする介入方策の策定

過去、子ども家庭総合研究「生活様式と子どもの骨発育増進に関する研究」心身障害研究「子どもの健康に及ぼす生活環境の影響に関する研究」において、子どもの骨発育に関する研究を行ってきた。その結果、DXA法に基づく子どもの骨塩量に関する正常値を作成することができ、これを基に運動と栄養に関して介入研究を行った。しかし、これら研究では主として学童を対象として取り扱っており、幼児や思春期周辺の小児についての成績は殆どない。正常な骨の発育を考える上では、先行研究で欠落している年齢層の研究こそ重要である。また、DXA法に基づく骨塩量測定は体格変化の影響を受けることより、小児での骨評価には適用しにくく、新しい方法を用いてより正確に評価する必要がある。

従って、現在の小児骨塩量に関する基礎資料は不十分であり、新たに正常な骨発育促進を目的とする有効な介入施策のための基礎

資料の作成が必要である。特に運動と骨の発育、小児の骨折、スポーツ障害についての問題は、この年齢層における重要課題と考えられる。この問題の解決のためには、筋肉と長管骨の形状、骨塩量の関係に焦点を絞った検討が今後重要となると考える。また、栄養調査の結果からも明らかなように小児期の栄養についてはビタミンDの摂取は不十分な状況であり、栄養学的介入方策の検討も必要である。

スポーツ障害は小児においては新しい分野であり、予後は不明である。成長期の小児に対する適切なスポーツ強度、選択の基準などガイドラインの作成が望まれる。

## ②骨系統疾患診療体制の充実

本文で述べたように、ここの疾患は稀少であり、臨床医がその診療に携わることは少なくその結果十分な医療がなされていない現状がある。一方、近年の骨代謝研究における様々なブレイクスルーはこれら骨系統疾患の系統的な解析によってもたらされたものも少なくない。この両者を考えると、わが国における本疾患群の実態調査は必須であるとともに、正確な診断、最適の管理法の知識の啓蒙、リサーチリソースの確保の3点から、骨系統疾患診療のための公的なネットワーク構築が必要である。