

# 思春期児童の骨ターンオーバーに関する縦断的研究

## 身体発育および第二次性徴の影響

西野 治身\* 堀井 裕子\* 田中 朋子\*  
 ヤマガミ 孝司<sup>2\*</sup> 松倉 知晴<sup>2\*</sup> カガミモリ 鏡森 定信<sup>2\*</sup>

**目的** 成長期の骨代謝に影響する要因を明らかにするため、男女児童生徒について骨代謝マーカーを小学4年生（9歳）から6年間追跡し、その変動と身長伸び（HV）および第二次性徴との関連を検討する。

**方法** 富山県内1小学校4年生の全クラス員、男子61人、女子51人、合計112人を開始時の対象とした。骨ターンオーバーを推測するため、骨形成マーカーとして血清B-ALPを、骨吸収マーカーとして血清TR-ACP、尿中Hyp/Crおよび尿中Ca/Crを測定した。中学1年および3年時には超音波法（Achilles, Lunar社製）により踵骨骨密度を測定した。体格発達の度合いは、各学年毎の身体計測値から求めたHV(cm/y)で評価し、第二次性徴発来の指標として男子は陰部の発毛、女子は初潮発来の学年をアンケート調査した。

**結果** 対象者の体格は著しい発達を示した。特に男子において、HVは小学6年時が最大で中学時も6cm以上の伸びを示した。一方、女子は小学4年および5年時に最大値を示した後は急激に減少し、中学3年間でHVは0に近い状態となった。

骨代謝マーカーとHVとの関係は、Ca/Crを除き、男女いずれも正相関を呈し、最大HV(PHV)を示す年齢で最高値を示した。第二次性徴の骨代謝への影響は男子より女子に顕著に現れ、血清B-ALPと尿中Hyp/Crは初潮発来時から3年後まで、毎年有意に低下した。このことは、女子の骨ターンオーバーが初潮を契機として3年程度で高回転から低回転型に移行することを示唆する。男子は、第二次性徴後数年間高回転型を維持した後、緩やかに低回転型に移行する変化を示した。

超音波法による踵骨骨密度は、男子では中学2年間に有意に増加したが、女子での増加はBUA以外明らかではなかった。

**結論** 思春期児童の骨代謝マーカーは、男女ともにHVと高い正相関を示した。マーカーと第二次性徴との関連には性差がみられ、男子では二次性徴発来後も数年間高値を維持したが、女子では、初潮発来から3年後までに大きく低下し、その後鈍化する特徴的な変化を示した。

**Key words** : 思春期, 骨ターンオーバー, 身長伸び, 追跡研究, 踵骨骨密度, 生化学マーカー

## I 緒 言

ピークボンマスは、従来、20~30歳代の骨量がこれに相当すると考えられてきたが<sup>1,2)</sup>、最近の報告では10歳代で到達する可能性が指摘されてい

る<sup>3~6)</sup>。しかし、成長期の骨量に関する研究は、X線の被曝やインフォームドコンセントが得られ難いなどの問題があるため、日本での報告は少なく骨量増加についても十分な知見が得られていない<sup>7)</sup>。また、ライフスタイルの骨に対する影響を判断するには、リアルタイムで評価しうる骨代謝マーカーの測定が重要と考えられるが、成長期での骨マーカーについて基準値や生理的変動、影響要因との関係を検討したものは、海外では女子

\* 富山県衛生研究所環境保健部

<sup>2\*</sup> 富山医科薬科大学保健医学教室

連絡先: 〒939-0363 富山県射水郡小杉町中太閤山17-1 富山県衛生研究所環境保健部 西野治身

に関し報告がみられるものの<sup>8-11)</sup>、日本の成長期男女についてはほとんど報告がない<sup>12)</sup>。

成長期では身体の発育や第二次性徴発来など複数の要因が骨代謝に相互に影響を与えている可能性があり、この時期のマーカーの変動は成人とは相当様相が異なるものと推測される。

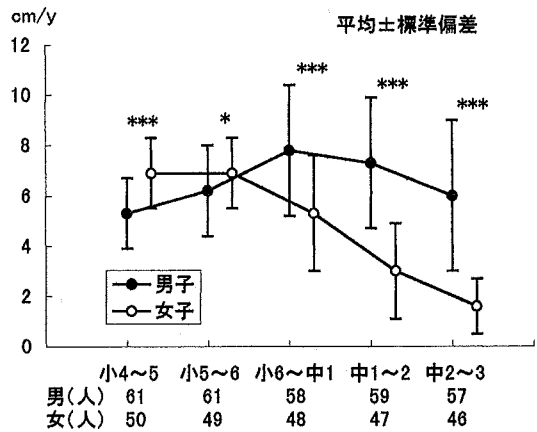
そこで、著者らは農村地区に住む1小学校4年生男女を対象とし、骨形成および骨吸収マーカーを中学3年生まで6年間追跡した。本研究では、10歳代男女における骨代謝マーカーの基準値を提示するとともに、マーカーの推移から予想される骨ターンオーバーの変化と身長、体重の発育、ならびに第二次性徴発来との関連、とりわけ二次性徴前後における骨代謝の変化を解析し、成長期の骨量増加の機序を考察したので報告する。

## II 対象および方法

### 1. 調査対象者

富山県農村部の1小学校4年生(小4, 9歳)の全クラス児童(男子61人, 女子51人, 合計112人)を開始時の対象者とし、中学3年生(中3, 14歳)まで6年間追跡した。追跡期間中の受診者

図1 身長の伸び(HV)の推移



男女間の比較; \* p<0.05, \*\*\* p<0.001

数は図1の下段および表1に示す通りである。

小学時の調査は、保護者の同意を得て学校行事として行われ、中学時の調査は本人および保護者から書面により承諾を得た。

表1 骨代謝マーカー測定成績

	骨形成		骨 吸 取						
	N	B-ALP (BLU)	N	TR-ACP (BLU)	N	Hyp/Cr#(mg/gCr)	N	Ca/Cr#(mg/gCr)	
男子	小4	—	—	—	60	237.9(1.206) <sup>b</sup>	—	—	
	小5	50	6.1±1.8	53	0.92±0.18	59	239.6(1.289)	59	91.0(2.022) <sup>c</sup>
	小6	57	7.6±1.9 <sup>a</sup>	53	0.86±0.15 <sup>a</sup>	58	244.0(1.293) <sup>a</sup>	58	67.1(2.707)
	中1	52	7.8±1.9 <sup>a</sup>	52	0.94±0.16 <sup>a</sup>	56	228.6(1.284) <sup>a</sup>	56	83.4(2.428)
	中3	48	5.3±2.0 <sup>a</sup>	48	0.76±0.19 <sup>a</sup>	53	122.7(1.545) <sup>a</sup>	53	76.2(2.494)
女子	小4	—	—	—	51	274.0(1.368)	—	—	
	小5	40	6.7±1.9	42	0.89±0.19	45	261.4(1.267)	45	62.8(2.356)
	小6	43	5.9±1.9	42	0.69±0.19	44	186.8(1.474)	44	71.3(2.050)
	中1	47	4.7±1.9	46	0.68±0.19	46	144.7(1.513)	46	83.1(2.014)
	中3	44	2.1±0.7	44	0.49±0.10	46	67.0(1.398)	46	89.1(1.568)
若年成人	28	1.0±0.3	26	0.36±0.07	27	27.2(1.413)	27	179.9(1.581)	

B-ALP ; Bone alkaline phosphatase

TR-ACP ; Tartrate resistant acid phosphatase

Hyp/Cr ; Hydroxyproline creatinine ratio

Ca/Cr ; Calcium creatinine ratio

# ; 幾何平均値 (幾何標準偏差), N ; 人数

\* ; p<0.01

a, b, c ; 女子に比べて有意, a : p<0.001, b : p<0.01, c : p<0.05

## 2. 調査方法

### 1) 身体計測:

各学年の4月に学校で定期的に測定する身長、体重の値を利用し、これを基に1年間の身長伸び (Height Velocity; HV) および体重増加量 (Weight Velocity; WV) を計算した。

### 2) 骨代謝指標の測定:

血清骨型アルカリフォスファターゼ (Bone Specific Alkaline Phosphatase; B-ALP), 血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (Tartrate Resistant Acid Phosphatase; TR-ACP), 尿中ヒドロキシプロリン (Hydroxyproline; Hyp) および尿中カルシウム (Calcium; Ca) の合計4指標を測ることとし、小4では尿中Hypのみ、小5から中1までの各学年と中3では尿と血液中の全指標を測定した。

B-ALPはRosalky法<sup>13)</sup>の改良法<sup>14)</sup>を用いた。測定限界は0.2 BLU単位 (BLU) であった。

TR-ACP活性はp-ニトロフェニルリン酸基質法 (酸性フォスファテーストワコー) により、酒石酸存在下で測定した。測定限界は0.01 BLUであった。

尿中Hypは、尿を6N塩酸酸性下115°Cで一晩加水分解後、池田らの方法<sup>15)</sup>に従い中和処理し、Bergman & Loxley法<sup>16)</sup>に準じて比色定量した。測定限界は0.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。

尿中Caはo-クレゾールフタレイン・コンプレキソン法により、クレアチニン (Cr)はFolin-Wu法により各々自動分析装置 (Technicon社製, SSR-XT) を用いて測定した。尿データはすべて対Cr比 (1gCr当たり) として表示した。

血液は午前中に採取し、直ちに血清分離後-80°Cで凍結保存した。また、尿は採血日の前1週間以内に早朝第一尿を採取し-20°Cで凍結保存した。

今回の調査で採血、採尿前の対象者の食事制限は特に行わなかった。

また、成長期の骨ターンオーバーを評価するための参考資料として、著者らが以前に調査した健康な有経女性<sup>17)</sup> (35~45歳) 28人の骨代謝マーカー平均値を若年成人値 (未発表) として併記した。これまでの調査から30, 40歳代男子のHyp/Crは同年齢女子と有意差を認めなかった<sup>18)</sup>、男子生徒のマーカーの評価に対してもこの値を利用し

た。

### 3) 骨量の測定:

安全性の高い超音波骨量測定装置 Achilles (Lunar社製) を用いて右踵骨の超音波伝播速度 (以下SOS; m/s) と超音波減衰係数 (以下BUA; db/MHz) を測り、これらの値、および計算で求めたStiffnessを骨量の指標とした。

骨密度の測定は成人並みの体格を有する中1と中3の2回実施した。測定には2台のAchillesを使用したが、事前に機械の精度チェックを行い、また、機械間誤差修正のため、この機械を含め4台の機械に対し4人の被検者が1回ずつ測定した結果、そのCV (変動係数) は2.9%であった。

### 4) アンケート調査:

検診時に自己記入式でアンケート調査を実施した。調査項目は、第二次性徴発来の学年や現病歴、服薬状況、骨折経験などである。第二次性徴発来の指標については、男子は腋下発毛および陰部発毛を、女子は初潮発来を調査した。

### 5) 統計学的処理

尿中の骨代謝マーカーは対数正規型分布を示したので、以下の検討には対数変換値を用いた。2群間の平均値の比較にはt検定または対応ある比較検定を行った。PHVおよび第二次性徴を基準にした骨代謝マーカーや骨密度の多群間の比較にはANOVAを用い、Bonferroniの多重比較検定を採用した。有意水準は5%とした。統計処理には統計パッケージソフトSPSSならびにHAL-BAUを用いた。

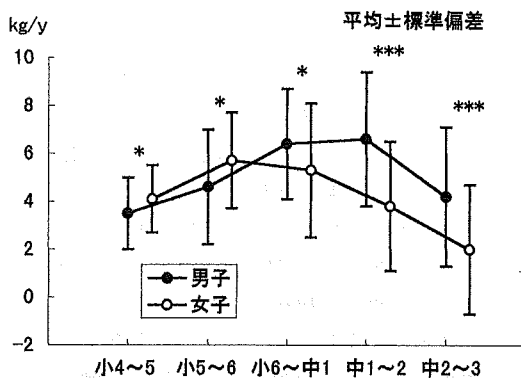
## III 結 果

### 1. 対象者のHVおよびWV

図1に、各学年のHVを平均値と標準偏差で示した。小4および小5のHVは女子が男子より有意に大であったが、小6では男子が前年より増大した ( $p < 0.001$ ) のに対し、女子は前年より減少したため ( $p < 0.001$ )、男女間でHVは逆転する結果となった。中1では、男子が7cm以上のHVを示したのに対し女子では3cmとなり、中2も同様の傾向が続いて男女差はさらに拡大した。

WVはHVと類似のパターンを示し (図2)、小4、小5では女子の方が、小6、中1、中2では男子の方が有意に大であった。

図2 体重増加 (WV) の推移



男女間の比較; \*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## 2. 骨代謝指標の経年変化

表1に6年間の追跡期間中に測定した骨代謝マーカーの平均値および標準偏差を示した。

平均値を各学年間で比較すると、血清 B-ALP 活性は、男子では小5より小6の方が有意に上昇し、中1で最大値を示したものの中3では再び中1より低値となった。女子は小5ですでに最大値を示し、その後は毎年有意に低下した。男女間を比較したところ、測定開始の小5では男女に有意差を認めなかったが、小6、中1および中3の値はいずれも男子が女子より高値を示し高学年になる程その差は拡大した。また、中3女子は期間中最低の値 (2.1 BLU) を示したが、若年成人 (1.0 BLU) と比べればなお2倍以上の高値であった。

血清 TR-ACP 活性の学年間の比較では、男子の活性値は小5、小6に有意差を認めなかったが、中1の値は小6より上昇し中3は中1に比べ有意に低下した。女子は小5に比べ小6で有意に低下し、小6から中1の間に差はなかったが中3では再び中1より低下した。その結果、小5では男女差を認めなかったものの、小6以降はすべて男子が高値となる性差を生じた。中3女子の値は測定値の中では最低の0.49 BLUを示したが、若年成人 (0.36 BLU) に比べれば有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。

唯一小4から追跡できた尿中 Hyp/Cr 値は、開始時の小4の値が男子、女子ともに若年成人の10倍近い高濃度で検出された。男子の Hyp/Cr

表2 身長伸びが最大時の骨代謝マーカー測定値と若年成人に対する相対比率

	男子	比	女子	比
B-ALP (BLU)	8.6±1.7	8.6	7.7±1.7	7.7
TR-ACP (BLU)	0.97±0.16	2.7	0.92±0.15	2.6
Hyp/Cr# (mg/gCr)	291.2(1.172)	10.7	298.3(1.204)	11.0
Ca/Cr# (mg/gCr)	59.4(2.939)	0.3	55.4(2.264)	0.3

# ; 幾何平均値 (幾何標準偏差)

値は、小4以降も中1まで継続して200 mg/gCr以上の高濃度を検出し、中3で200 mg/gCr以下に低下した。一方女子では、小4、小5はともに200 mg/gCr以上を示したが、小6では小5より有意に低下し、さらに小6より中1、中1より中3が低値を示した結果、小6以降は200 mg/gCr以下となった。男女の比較により、小4は女子の方が、小6、中1、中3はいずれも男子の方が有意に高値を示した。期間中最も低値で得られた中3女子の値 (67.0 mg/gCr) も、若年成人の27.2 mg/gCrに比べると2倍以上の高濃度であることが分かった。

尿中 Ca/Cr は他の生化学マーカーとは傾向が違い、男子では PHV 時 (小6) に最小値を示した。また、小5を除く各学年で性差はなく、期間中一定の変化もみられなかった。若年成人の平均 Ca/Cr 値は約180 mg/gCrであったが、今回対象とした児童の尿中 Ca/Cr はいずれも100 mg/gCrに達せず、成人の1/2以下の低値を示したことは、他の骨代謝指標がすべて成人より高値を示した結果とは相反していた。

上記の Ca/Cr を除く3種のマーカーは、PHVで最高値を示したが、その増加の程度はマーカーにより異なると考えられた。そこで、増加率を比較するため若年成人との相対的比率を求めた (表2)。表から明らかのように、男女いずれにおいても、最高の比率を示したのは Hyp/Cr (男子10.7、女子11.0) であり、B-ALP、TR-ACP、Ca/Cr の順に低率となった。

## 3. 骨密度の変化

図3には踵骨骨密度の変化を示した。中1骨密度は Stiffness が男子89.7、女子91.0で、SOS が各

図3 骨密度の変化

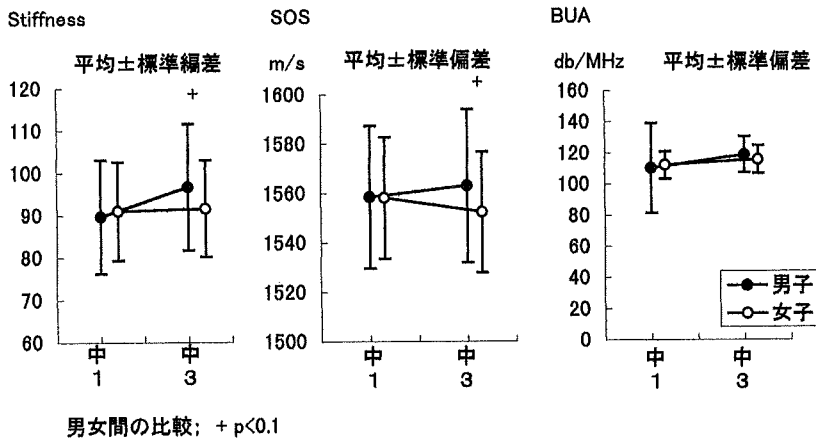


表3 身長伸びと Baseline 時の骨代謝マーカーとの関係

身長伸び	男 子				女 子			
	B-ALP	TR-ACP	Ca/Cr	Hyp/Cr	B-ALP	TR-ACP	Ca/Cr	Hyp/Cr
小4~小5	—	—	—	0.418** [60]	—	—	—	0.501*** [49]
小5~小6	0.600*** [50]	0.617*** [53]	0.040 [59]	0.720*** [59]	0.403* [39]	0.338* [41]	-0.197 [45]	0.536** [44]
小6~中1	0.485*** [54]	0.402** [50]	-0.399** [54]	0.656*** [54]	0.716*** [43]	0.766*** [42]	-0.139 [44]	0.751*** [44]
中1~中2	0.263 [52]	0.300* [52]	-0.085 [56]	0.533*** [56]	0.704*** [46]	0.716*** [45]	0.070 [45]	0.824*** [45]

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 上段; 相関係数 下段; 人数

々1558.5 m/s, 1558.2 m/s, BUAが110.2 db/MHz, 112.1 db/MHzと男女ほぼ同レベルの値が得られ性差はみられなかった。しかし、中3は男子のStiffness (96.7), BUA (118.8 db/MHz)は中1より有意に増加し(各々p<0.001), SOS (1563.1 m/s)も増加傾向を示した(p<0.1)。一方、女子ではBUA (115.7 db/MHz)は増加したが(p<0.01) Stiffness (91.6)には変化がなく、SOS (1552.4 m/s)は逆に低下した(p<0.01)。その結果、中3骨密度の男女差はStiffnessとSOSの両者において男子が高い傾向を示した(p<0.1)。

4. PHVによる測定値の基準化

1) HVおよびWVと骨代謝マーカーの関連  
マーカーと身長発育との関連を検討するために、HVとbaseline時のマーカー測定値との相関係数を求め表3に示した。

男女ともに小4 baseline時の尿中Hyp/Crと小

4HVとは有意な正相関を示し、小5のB-ALP, TR-ACP, Hyp/Crも各々小5HVと有意な正相関を呈した。小6では上記3指標に加えて新たに男子でCa/Crに有意な負の相関が出現した。中1になると、女子は小6と同一指標に同じ傾向の有意な関係が認められたが、男子はB-ALPとの関係が消失しTR-ACP, Hyp/Crとの関係のみが残った。

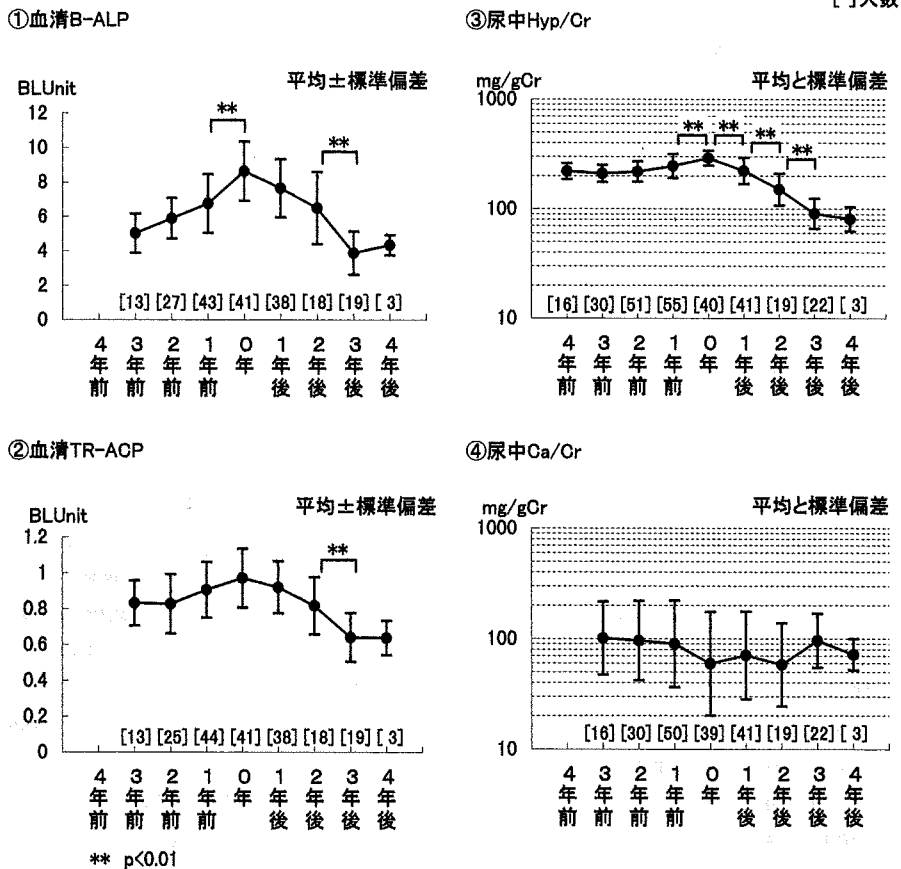
同様にWVとの関係を調べたところ(表4)、男女いずれも小4のHyp/Crと小4WVとの関係は有意ではなかった。しかし、男子では小5のB-ALP, TR-ACP, Hyp/Crが有意な正相関を示し、小6のB-ALP, Hyp/Crが正の、Ca/Crが負の各々有意な相関を示した。中1ではB-ALPのみ正相関を呈した。女子は小4のみならず小5でもマーカーとWVとに有意な関係がなく、小6で初めてWVとB-ALP, TR-ACP, Hyp/Cr間に

表4 体重増加量と Baseline 時の骨代謝マーカーとの関係

体重増加量	男 子				女 子			
	B-ALP	TR-ACP	Ca/Cr	Hyp/Cr	B-ALP	TR-ACP	Ca/Cr	Hyp/Cr
小4~小5	—	—	—	0.161 [60]	—	—	—	0.172 [49]
小5~小6	0.438** [50]	0.382** [53]	-0.029 [59]	0.420** [59]	-0.260 [39]	-0.050 [41]	0.155 [45]	-0.073 [44]
小6~中1	0.420** [54]	0.241 [50]	-0.274* [54]	0.368** [54]	0.377* [43]	0.307* [42]	-0.114 [44]	0.334* [44]
中1~中2	0.398** [52]	0.233 [52]	-0.003 [56]	0.255 [56]	0.205 [46]	0.335* [45]	-0.178 [45]	0.321* [45]

\* p<0.05, \*\* p<0.01 上段; 相関係数 下段; 人数

図4 男子の PHV 年齢を0年としたマーカーの推移



正相関が現われ、中1では TR-ACP, Hyp/Cr と正相関が出現した。

以上のデータから、10歳代前半では、HV は B-ALP, TR-ACP, Hyp/Cr とほぼ全学年で有意な正相関を示すが、WV との有意な関係は一部

のマーカーにのみ出現することが判った。

2) PHV 年齢を0年とした骨代謝マーカーの推移

HV とマーカーの関係を検討するため、各個人毎に PHV 時を0年として前後のマーカー測定値

をプロットし直し男女別に変化をみた。

男子ではB-ALP (図4-①) およびTR-ACP, Hyp/Cr (図4-②, ③) がいずれもPHVで最大となり, Hyp/Crはその後低下したが, B-ALPとTR-ACPは2年後まで高レベルで推移し3年後に低下した。Ca/Cr (図4-④) はこれらの指標とは異なりPHVで最小となる変化を示した。多重比較により, B-ALPは1年前と0年, 2年後と3年後の間に有意差を生じ, TR-ACPは2年後と3年後に, さらにHyp/Crは1年前と0年, 0年と1年後, 1年後と2年後, 2年後と3年後で有意差が出た。Ca/Crには連続する学年間での差はなかった。

女子においても, B-ALPとHyp/CrはPHVで最大値を示したが, TR-ACPは1年前に最大となる傾向があった (図5-①~③)。一方, Ca/

Cr (図5-④) は男子と同様PHVが最小となる変化を示した。多重比較を行ったところ, B-ALPとHyp/Crはいずれも0年から4年後まで毎年有意な低下を示し, TR-ACPは0年と1年後, 1年後と2年後の間に有意差がみられた。Ca/Crは連続した学年間で差はなかった。

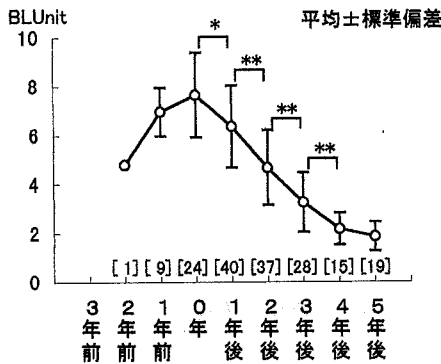
3) PHVと骨密度との関係

PHVと骨密度の相互の関係を検討するため, 各個人毎にPHV年齢を基準に中1と中3時の骨密度の変化を追跡した (図6)。ANOVAにより, 男子ではStiffness, SOS, BUAのいずれもPHVに達した後も増加傾向を示したが, 女子ではStiffness, SOSに有意な変動が認められず, BUAのみ増加した。しかし, その程度は男子ほど明瞭ではなかった。

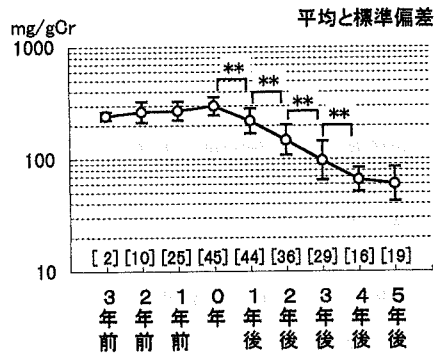
図5 女子のPHV年齢を0年としたマーカーの推移

[ ]人数

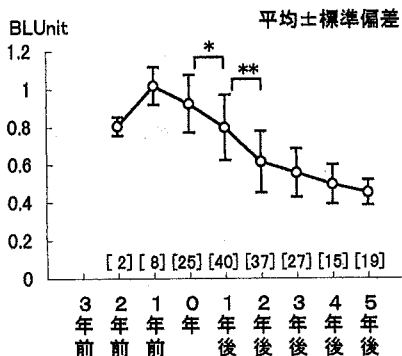
①血清B-ALP



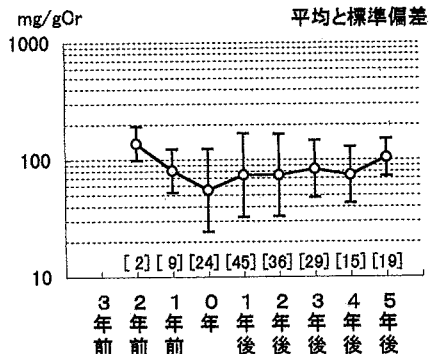
③尿中Hyp/Cr



②血清TR-ACP

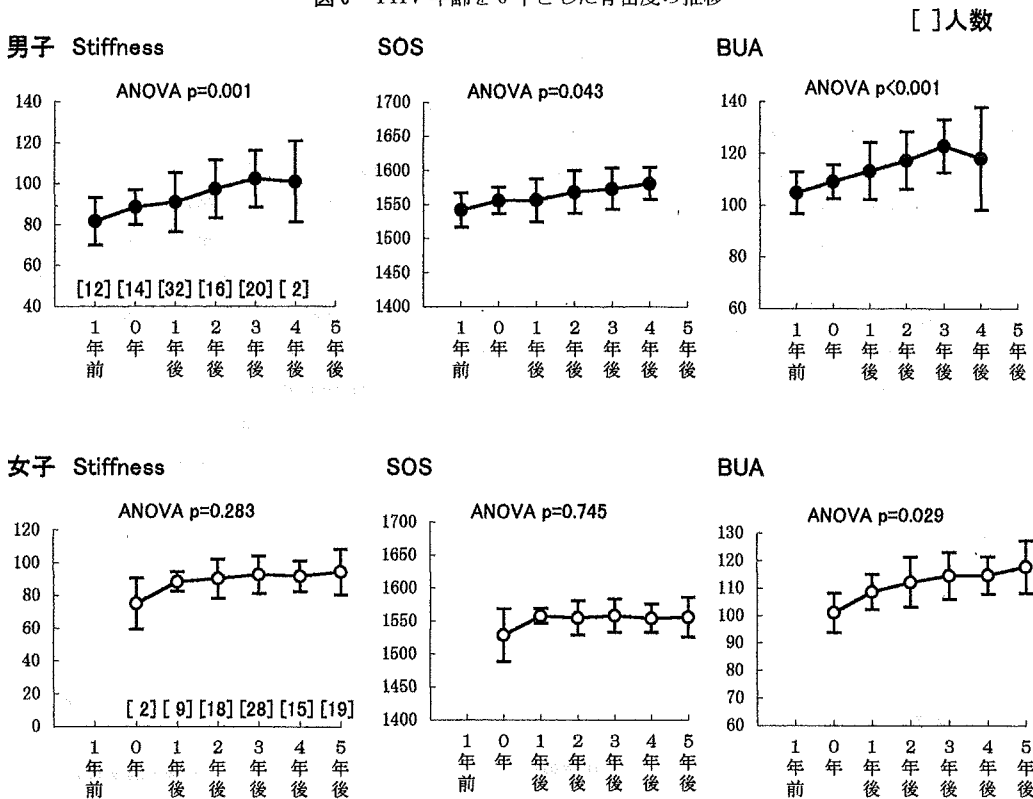


④尿中Ca/Cr



\* p<0.05, \*\* p<0.01

図6 PHV年齢を0年とした骨密度の推移



5. 第二性徴による測定値の基準化

1) 第二性徴発来の時期

第二性徴に関する中3時のアンケート調査で、男子には腋下および陰部発毛状況を、女子には月経状況を質問した。集計の結果、男子の腋下発毛“有り”は36人(71%)，“無し”は15人(29%)であったが、陰部発毛は50人(98%)が“有り”と答え“無し”は1人(2%)のみであった。女子は中3では全員が月経“有り”と回答した。二次性徴発来の時期は、男子では腋下発毛を指標とすれば中2(19人, 31%)、陰部発毛を指標とすれば中1が最多であり(20人, 32%)、後者が1年早く確認できることがわかった。女子の初潮は小6での発来が最も多く(18人, 35%)、中1(12人, 23%)、小5(10人, 19%)の3学年に集中していた。

2) 第二性徴発来を0年とした骨代謝マーカーの推移

生殖器の成熟時期に相当する二次性徴発来時を

男子では陰部発毛の学年、女子では初潮発来の学年とし、これを0年として基準化したマーカーの推移をみた。

男子では二次性徴発来前はB-ALP、TR-ACP、Hyp/Crが高値で推移し、B-ALP、TR-ACPは陰部発毛の年(図7-①, ②)に、またHyp/Crは発毛の1年前(図7-③)に最大となった。その後は3指標とも2年後まで高値が継続したが、2年後から3年後にB-ALPは有意に低下、TR-ACP、Hyp/Crは低下傾向を示し、3年後以降は低値で推移した。

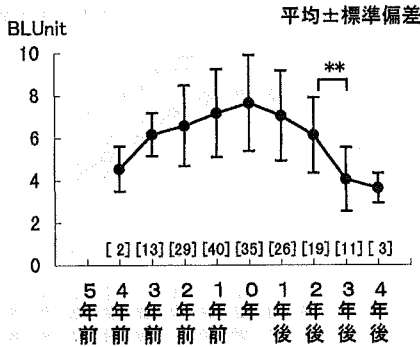
女子においても初潮前はB-ALP、TR-ACP、Hyp/Crの高値が続いた。しかし男子とは異なり、初潮発来の直前から低下傾向がみられ、発来時にはすでにB-ALP、TR-ACP、Hyp/Crに変化が現われた。B-ALP(図8-①)は発来の学年から、またHyp/Cr(図8-③)は発来1年前からともに3年後まで連続して有意な低下を示し、TR-ACPは0年と1年後の間で有意に低下した。



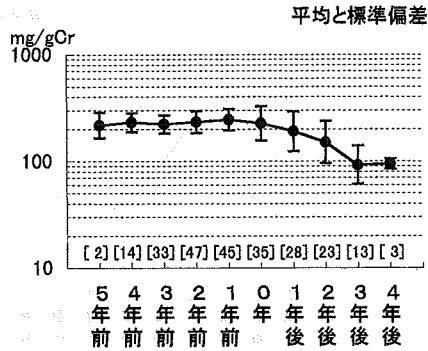
図7 男子の第二次性徴発来時を起点としたマーカーの推移

[ ]人数

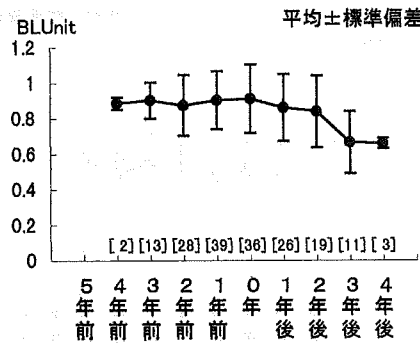
①血清B-ALP



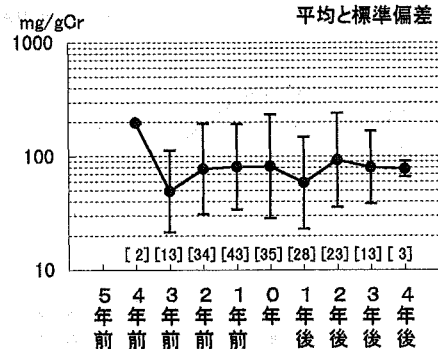
③尿中Hyp/Cr



②血清TR-ACP



④尿中Ca/Cr



\*\* p<0.01

3年後以降は男子同様低値のまま推移した。

Ca/Crは男女とも二次性徴の前後に特徴ある変化はみられず、他の指標とは異なる推移を示した。

3) 第二次性徴と骨密度との関係

第二次性徴を基準とした中1および中3時の骨密度の変化をANOVAで検討した。男女ともStiffness (男 p=0.109, 女 p=0.107) とSOS (男 p=0.901, 女 p=0.699) には有意な変化が認められなかったが、BUAは男子 (p=0.000), 女子 (p=0.001) のいずれも有意な増加を示した。

IV 考 察

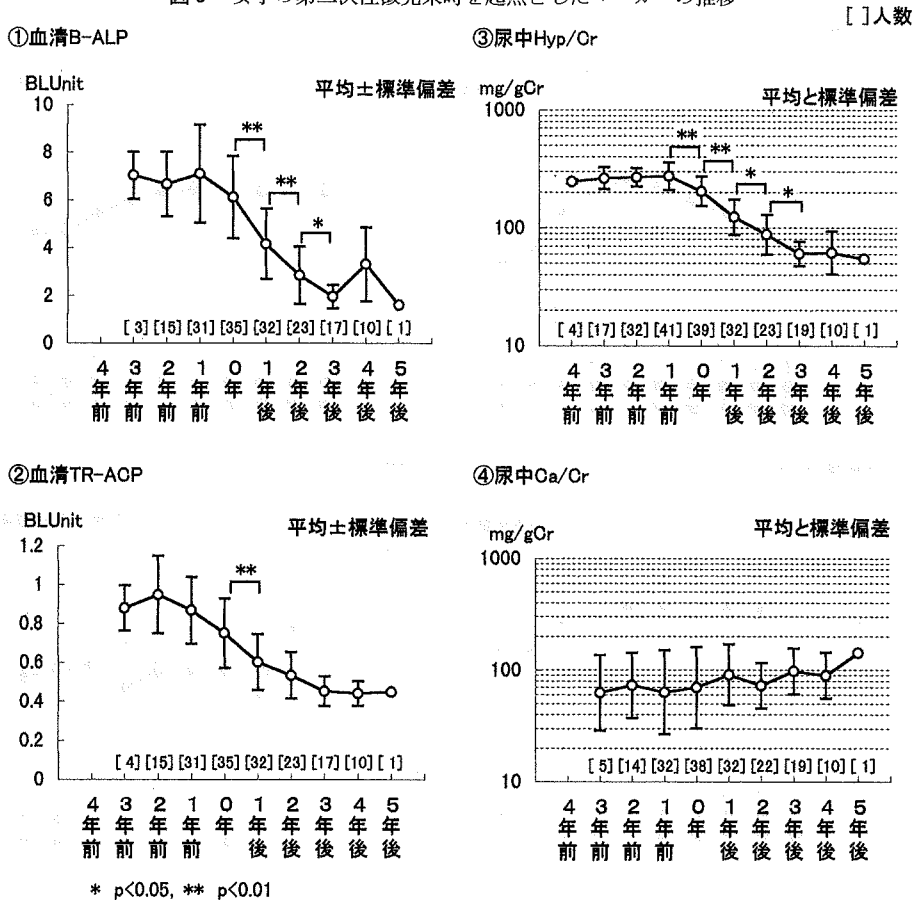
本研究目的は、成長期での骨代謝マーカーに反映された骨ターンオーバーの変化を把握し、影響要因との関係を解析することである。今回、小4(9歳)から中3(14歳)まで6年間追跡調査した

結果、各骨代謝マーカーの経年変化は男女で大きく異なることが明らかとなった。

男子では尿中Hyp/Crが小6で最大となり、血清B-ALPとTR-ACPは中1で各々の最大値を示した。女子では尿中Hyp/Crが小4において、B-ALPとTR-ACPは各々小5で最大であった(表1)。したがって、骨ターンオーバーは、男子は小6または中1、女子では小4または小5が最も高回転型にあると考えられた。この時期は、男女ともPHVの年齢に相当し(図1)、baseline時マーカーとHVとは正相関を呈したことから(表3)、発育の活発な時期では骨代謝マーカーはHVを反映すると考えられる。

また骨密度の増加維持には女性ホルモンの関与が大きいといわれ、中高年女性の場合は閉経が骨ターンオーバーに有意な変化をもたらすことが確認されている<sup>17)</sup>。したがって、思春期においては

図8 女子の第二性徴発来時を起点としたマーカーの推移



二次性徴発来の影響が無視できないものと思われる。今回著者らは、二次性徴発来の基準を男子では陰部発毛の学年、女子では初潮発来時の学年とし検討を試みた。思春期の性発達を評価する方法として、日本の多数の児童を対象とした研究はみられないが、国外では Tanner の分類<sup>19)</sup>が広く用いられている。しかし、この分類は胸部の発達や陰部の成熟を基準にしているため、これらの評価に関しては小児科医あるいは内分泌科医の診断が必要である。その上日本ではこのような調査に対する理解が乏しく、本人あるいは保護者からのインフォームドコンセントを得るのは相当困難と思われる。著者らが採用したアンケートによる上記の基準項目は思春期の小児にとって比較的印象に残る事項であり、マススクリーニングを行う場合には適した方法と考える。ただし、Tanner の分類

にあてはめると陰部の発毛は stage II あるいは III に、初潮は stage IV あるいは V に相当し、女子の方が一歩進んだ stage を基準にすることになる。このことが、今回の成績で男女における骨代謝マーカーの成長に伴う推移の違いに一部影響している可能性がある。しかしそれを考慮しても、今回の調査は、二次性徴後のマーカーの変化が男女間で大きく異なることを示した。

男子の骨ターンオーバーは、二次性徴後も2年程度高回転を維持し、その後低回転に変わる傾向が認められた(図7)。Merimee ら<sup>20)</sup>は、成長速度がピークに達した期間は成長ホルモンの分泌が盛んで、骨ターンオーバーは高回転型を示すとし、また、Nielsen らは同年齢男子で検討した結果から、テストステロンの尿中濃度は PHV 時にはまだ低く1~2年後の成人レベルに達した時に

HVは抑制されたとした<sup>21)</sup>。したがって、本調査の男子骨代謝は陰毛を指標とした二次性徴発来時期がPHVに相当し、成長ホルモンの影響が強く現われて高回転型を示したが、2年経過後には男性ホルモンの分泌増加に伴ない低回転型に移行したと推測できる。

一方、女子の骨代謝は、初潮を契機に急速に低回転へと移行する特徴的な変化を示した。初潮後は女性ホルモンの高濃度の分泌が想定されるが、Blumsohnら<sup>11)</sup>は思春期少女の血清中エストラジオール( $E_2$ )と骨代謝マーカーとの間に強い負の相関があったとし、高濃度の $E_2$ レベルが骨代謝回転の低下と関連すると予想した。この報告から、女子のみに見出された初潮直後の急速な骨ターンオーバーの低下は高濃度の $E_2$ と関連し、初潮発来に伴う変化と推測された。また、Stanhopeら<sup>22)</sup>は高濃度の $E_2$ は骨端閉鎖を促進し成長を抑制すると報じている。女子のHVが初潮発来時の小6以降から大きく低下し、中学時にほとんど停止状態に至ったのは $E_2$ の影響によると思われる。したがって、思春期女子の骨ターンオーバーは、初潮前は高回転で主として成長ホルモンの影響を受け、初潮から3年後以降は低回転となり、女性ホルモンの影響をより大きく受けて推移するものと考えられた。

さらに骨量増加と骨ターンオーバーとの関係を考察するために、超音波法で中1と中3年時の骨密度を測定したところ、男子ではBUAおよびStiffnessが中1年時に比べ中3年時で有意に高値を示し(図3)、骨量の増加が認められた。成長ホルモンは骨密度の増加にも関与するとの報告<sup>23)</sup>があることから、男子中学時は成長ホルモンが骨密度の獲得に影響を与えていると推測された。一方、テストステロンなど男性ホルモン自身が骨形成作用を有するとの報告があり<sup>24)</sup>、二次性徴を迎えた男子の骨量に性ホルモンの影響も無視できないものと思われる。

同時期の骨密度は、女子では3指標に一定した変化がみられなかったが、BUAの有意な増加が認められた。この増加は男子でも観察されたので、成長期の骨密度を評価する場合、StiffnessやSOSよりBUAを指標とする方が好ましいといえるかもしれない。あるいは、女子の骨密度は中学以前に最大に達している可能性も考えられる。し

かし、骨代謝マーカーは、期間中最低値を示した中3年時の値も若年成人に比べるとなお有意に高値を示し、中3女子の骨ターンオーバーは成人より高回転型であると推察された。このような骨代謝の亢進状態は、中3以降の骨密度の増加と関連していると考えられる。実際に、腰椎や大腿骨頸部の骨密度に関する研究では二次性徴前後に骨密度が大きく増加するとの報告が多い<sup>8,25,26)</sup>。今回、初潮後の骨密度の変化でStiffness、SOSの増加を捕えられず、BUAのみに増加が確認できたが、これは測定機器の精度と測定部位に問題があると思われる。超音波法によるStiffnessのCVが著者らの調査で3%<sup>27)</sup>と大きい値を示したことから、今後はDXA(約1%)<sup>28)</sup>など精度の高い骨密度測定機器で腰椎や前腕骨など他の部位での再度の検討が必要と思われた。

本研究での骨代謝マーカーは、Ca/Crを除きいずれも若年成人に比べ小児の方が大きな数値として得られた。ここで、若年成人とは、WHOおよび日本の骨粗鬆症診断基準において最大骨量を有する成人(20~40歳代前半の有経者)<sup>29)</sup>とされ、その骨代謝は安定した低回転型にあると考えられる。本研究においてマーカーの増加率を若年成人との相対的比率で評価したところ(表2)、PHV時のマーカーの増加率は、TR-ACPの場合、Hyp/CrやB-ALPが示す比率より低値であった。このことは、TR-ACPが骨代謝指標として相対的な感度が低いことを示すのか、またはBlumsohnら<sup>11)</sup>も論じているように、骨代謝マーカーの産生またはクリアランスの各々の違いによるのかいずれかと思われる。また、マーカーのなかでは、Hyp/Crが若年成人に対して最高の相対的比率を示した。Hypはコラーゲン以外の蛋白質には見出されないが、全身のコラーゲンに存在するため骨吸収の指標としては特異性が低いと考えられている<sup>30)</sup>。しかし、著者らの中高年女性を対象とした調査では、骨吸収の最も特異的なマーカーとされるピリジノリン(Pyr)およびデオキシピリジノリン(DPyr)とHypは、有意な正相関(Pyr<sub>vs</sub>Hyp;  $r=0.481$ , DPyr<sub>vs</sub>Hyp;  $r=0.516$ , 各々 $p<0.001$ ,  $n=138$ )を示し、閉経との関係においてもDPyr/Crと共にHyp/Crは鋭敏な変化を示した<sup>31)</sup>。したがって、尿中Hypは骨特異性が十分に期待できるマーカーと考えられ、測定の簡便

性やコストの面も考慮したうえで今回の調査にこれを採用した。

従来、空腹時の尿中Ca/Grは成人期の伝統的な骨代謝マーカーとして利用されてきた<sup>32)</sup>が、この検討で成長期には成人の1/2以下の低濃度で排泄されること、しかも、PHVで最小値を示すことを確認した(図4, 図5)。これは、小, 中学時代は体内でのCa利用率が大人の2倍以上高いことを示唆し、成長が活発な程Caの吸収が大きくなるものと推測された。それ故、思春期にできるかぎり多くのCaを摂取するよう指導することは、高いピークボンマス獲得のために一層効果的であると考えられる。同時に、尿中Ca/Grは思春期では骨代謝の指標になり得ないことが明らかとなった。

6年間の追跡研究を実施して、PHVならびに第二次性徴を起点とした新たな検討から、骨ターンオーバーの男女差を明確に示すことができた。10歳代の骨代謝は、男子ではPHV、または二次性徴後も数年間高回転を持続し、成長ホルモンの影響が骨代謝に強く出ていることを示唆した。女子では二次性徴発来前の1年前からマーカーの低下傾向がみられ、初潮後3年間急速に低回転へと変化した結果は、初潮に伴う女性ホルモンの影響の大きさを改めて明確に示すものである。著者らは今回の結果から、成長期女子の骨ターンオーバーの変化を“二次性徴発来前”、“二次性徴発来後の3年後まで”、“発来後3年後以降”の3つに区分し解析することを提案したい。また、健康な小, 中学男女で得られた骨代謝マーカーの平均値は、骨代謝疾患を持つ子供のための正常参考値として、あるいは治療効果を判定する基準のデータとしても利用可能と考える。

今後、骨代謝マーカーと骨密度を追跡することで、成長の著しい思春期においても、生活習慣上の改善が骨塩量の増加に影響するという実証データを提供できれば、より効果的なピークボンマスの獲得が可能になると考える。

## V 結 語

富山県内1小学校の4年生男女112人について、骨代謝マーカーを中学3年生まで6年間追跡し、マーカーに反映される骨ターンオーバーと身体発育ならびに二次性徴発来との関連を検討した。そ

の結果、

1. 骨代謝マーカーは、男女ともにHVと有意な正相関を示し、身長の発育が大であるほど骨ターンオーバーは高回転型を示した。

2. 思春期女子の骨ターンオーバーは初潮を契機に大きく変化し、初潮前の高回転型から初潮後3年後までに低回転型に移行し、3年後以降は低回転で推移する3つに区分できる。

3. 男子では陰部の発毛を基準とした第二次性徴との関連の検討から、男子の骨代謝は二次性徴前同様、それ以後も数年間は高回転型を示すと考えられた。

4. 中学時の踵骨骨密度は、男子では全指標に増加が認められたが、女子ではBUAのみ増加していた。

稿を終えるにあたり、ご協力を賜りました富山県教育委員会、八尾町教育委員会、八尾町立八尾小学校および八尾中学校の関係各位、さらに超音波骨密度測定機器Lunar社のAchillesの借用をお願いした松井薬品(株)村山様に深謝いたします。

本研究の一部は財団法人大同生命厚生事業団の第3回地域保健福祉研究助成金(平成8年度)によるものである。

なお、本研究はその一部を第56回日本公衆衛生学会総会(平成9年神奈川)において発表した。

(受付 '98. 5.22)  
採用 '98.11.24)

## 文 献

- 1) Laitinen K, Välimäki M, Keto P. Density measured by dual X-ray absorptiometry in healthy Finnish women. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 224-231.
- 2) Ortolani S, Trevisan C, Bianchi ML, et al. Influence of body parameters on female peak bone mass and bone loss. *Osteoporosis Int* 1993; 1 (Suppl): S61-66.
- 3) Gordon GL, Halton JM, Atkinson SA, et al. The contributions of growth and puberty to peak bone mass. *Growth Dev Aging* 1991; 55: 257-262.
- 4) Theinz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1060-1065.
- 5) Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, et al. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest*

- 1994; 93: 799-808.
- 6) 広田孝子, 瀧本朋子, 山西左智美, 他. 初経年齢, 体格及び運動歴のピークボンマスへの影響. 日本骨代謝学会雑誌 1996; 14: 256.
  - 7) 小野智子, 櫻本 修. 思春期女子の骨量増加と影響を及ぼす因子. 日本骨代謝学会雑誌 1997; 15: 196.
  - 8) Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Laroche D, et al. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 141-148.
  - 9) Cole DEC, Carpenter TO, Gundberg CM. Serum osteocalcin concentrations in children with metabolic bone disease. *J Pediatr* 1985; 106: 770-776.
  - 10) Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, et al. Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen in healthy children from 1st year of life to adulthood and in metabolic bone diseases. *Europ J Pediatr* 1992; 151: 764-768.
  - 11) Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, et al. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 663-670.
  - 12) Kanzaki S, Hosoda K, Moriwake T, et al. Serum propeptide and intact molecular osteocalcin in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker of bone growth and response to GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1104-1109.
  - 13) Rosalki SB, Foo AY. Two new methods for separating and quantifying bone and liver alkaline phosphatase isoenzymes in plasma. *Clin Chem* 1984; 30: 1182-1186.
  - 14) 窪田一男. レクチン処理による骨性アルカリフォスファターゼ (ALP III) の分離定量法. 奈医誌 1989; 40: 202-217.
  - 15) 池田真吾, 大澤誠喜, 鈴木孝人, 他. 尿中ハイドロキシプロリンの測定法の検討. 東京衛研年報 1985; 36: 277-282.
  - 16) Bergman I, Loxley R. The determination of hydroxyproline in urine hydrolysates. *Clin Chim Acta* 1970; 27: 347-349.
  - 17) 西野治身, 田中朋子, 土肥祥子, 他. 中高年女性の腰椎骨密度とそれに影響する要因 (第2報) 骨代謝の生化学指標からみた年齢および閉経の骨密度への影響. 日衛誌 1994; 49: 807-815.
  - 18) 西野治身, 城石和子, 成瀬優知, 他. 中高年齢における尿中ハイドロキシプロリン. 富山衛研年報 1989; 12: 181-184.
  - 19) Tanner JM. *Growth at adolescence*, 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1962.
  - 20) Merimee TJ, Russell B, Quinn S, et al. Hormone and receptor studies; relationship to linear growth in childhood and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1031-1037.
  - 21) Nielsen CT, Skakkeback NE, Darling JA, et al. Longitudinal study of testosterone and luteinizing hormone (LH) in relation to spermatogenesis, pubic hair, height and sitting height in normal boys. *Acta Endocrinologica* 1986; 279 (Suppl): 98-106.
  - 22) Stanhope R, Preece MA, Grant DB, et al. New concepts of the growth spurt of puberty. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1988; 347 (Suppl): 30-37.
  - 23) 望月 弘, 会津克哉, 甲田直也, 他. 成長ホルモン分泌不全のない低身長児の骨密度—DXA 法による検討—. 日本骨代謝学会雑誌 1996; 14: 353.
  - 24) 名和田新, 高柳涼一, 生山祥一郎, 他. アンドロゲンと骨. *THE BONE* 1997; 11: 103-106.
  - 25) Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stage of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 555-563.
  - 26) De Schepper J, Derde Mp, Van den Broeck M, et al. Normative data for lumbar spine bone mineral content in children: influence of age, height, weight, and pubertal stage. *J Nucl Med* 1991; 32: 216-220.
  - 27) 伊木雅之, 梶田悦子, 西野治身, 他. 超音波骨密度測定装置の再現性と測定値に影響する要因. 日本公衛誌 1995; 42 (Suppl): 856.
  - 28) Iki M, Kajita E, Nishino H, et al. Difference in the combined effects of risk factors of osteoporosis on bone density between fast and slow bone losers. *Arch Complex Environ Studies* 1996; 7: 63-72.
  - 29) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準. 日本骨代謝学会雑誌 1995; 13: 113-118.
  - 30) Delmas PD, Schlemmer A, Gineys E, et al. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 639-644.
  - 31) 西野治身, 伊木雅之, 田中朋子, 他. 閉経前後の骨量減少の予知における骨代謝指標測定の意義. 北陸公衛誌 1995; 22: 78-85.
  - 32) Paul JK, Nicholas AP, Phillip NS, et al. Age and menopause-related changes in indices of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1160-1165.

## FOLLOW-UP STUDY ON EFFECTS OF HEIGHT VELOCITY AND PUBERTY ONSET ON BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER

Harumi NISHINO\*, Yuko HORII\*, Tomoko TANAKA\*, Takashi YAMAGAMI<sup>2\*</sup>,  
Tomoharu MATSUKURA<sup>2\*</sup>, Sadanobu KAGAMIMORI<sup>2\*</sup>

**Key words:** Puberty, Bone turnover, Height velocity, Follow-up study, Bone mineral density of calcaneus, Biochemical markers

In order to clarify the factors which affect bone metabolism at a young age, we investigated the relationships among the change of biochemical markers of bone turnover, the height velocity (HV) and puberty onset in healthy Japanese children.

One hundred and twelve children (61 boys and 51 girls) were recruited at the fourth grade level in the elementary school (9 years old) and followed for 6 years.

Serum bone specific alkaline phosphatase (B-ALP), serum tartrate-resistant acid phosphatase (TR-ACP), urine hydroxyproline (Hyp) and urine calcium (Ca) were measured as the biochemical markers of bone turnover.

Bone mineral density of calcaneus was also measured by ultrasound method at the first grade (12 years old) and the third grade (14 years old) of junior high school.

Heights and weights of all subjects were measured every April and the HV were calculated between each year.

Puberty onset was defined as the time when pubic hair appeared in boys and as the time when menarche started in girls by self-administered questionnaire.

All the biochemical markers of bone metabolism except for urine Ca had a significant positive relationship with HV. The values of the markers were highest of the time when the HV was maximum.

In girls, the values of the biochemical markers remained high before menarche and then decreased significantly within three years after menarche, suggesting that bone turnover changed rapidly from high turnover type to low turnover type after menarche. On the other hand, in boys, high turnover type remained for a few years after puberty onset.

Bone mineral density of calcaneus by ultrasound method increased significantly in boys between the two years in junior high school, but the increase was unclear except for broadband ultrasound attenuation (BUA) in girls in the same period.

---

\* Department of Environmental Health, Toyama Institute of Health

<sup>2\*</sup> Department of Welfare Promotion and Epidemiology, Toyama Medical and Pharmaceutical University