

原 著

骨折既往のある重症心身障害児(者)の臨床像と骨代謝マーカー
(尿中 I 型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチド) との
関連性の後方視的検討

中島久和^{1,2)}、松井史裕^{1,3)}、寺田直人¹⁾

- 1：社会福祉法人 花ノ木医療福祉センター小児科
2：京都府立医科大学附属北部医療センター小児科
3：まついこどもクリニック

A retrospective pilot study on bone fragility in patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID): the relationship between urinary crosslinked N-terminal telopeptide of type I collagen (uNTx) and clinical characteristics in SMID patients

Hisakazu Nakajima^{1, 2)}, Fumihiro Matsui^{1,3)}, Naoto Terada¹⁾

- 1: Department of Pediatrics, Hananoki Medical and Welfare Center, Kameoka, Japan
2: Department of Pediatrics, North Medical Center Kyoto Prefectural University of Medicine, Yosano, Japan
3: Matsui Pediatric Clinic, Kameoka, Japan

責任著者：中島久和

著者連絡先：〒 629-2261 京都府与謝郡与謝野町男山 481

京都府立医科大学附属北部医療センター小児科

Tel: 0772-46-3371 Fax: 0772-46-3371

E-mail: hisakazu@koto.kpu-m.ac.jp

要 旨

花ノ木医療福祉センターに長期入院中の重症心身障害児（者）（重症児（者））について尿中 I 型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチド（尿中 NTx）を測定し、骨折に関する危険因子を探索する調査を行った。骨折の既往がある成人重症児（者）36名（男性17名、女性19名）について検討した。男性重症児（者）、月経のある女性重症児（者）、月経のない女性重症児（者）のいずれも、尿中 NTx の平均値は骨折リスクカットオフ値を超えた。特に20歳代の成人男性の重症児（者）

と無月経を呈する成人女性の尿中 NTx が高値であった。研究対象者全体で Body Mass Index (BMI, 体重/(身長)²) は尿中 NTx と負の相関を示し、特に男性重症児(者)で負の相関を示した。摂取カロリーも全体で尿中 NTx と逆相関を呈する傾向にあった。骨脆弱性のある成人の重症児(者)は基本的に骨吸収が亢進していることが理解された。とくに低栄養や性ホルモンの変化が重症児(者)の骨代謝に与える影響が大きいと考えられた。

キーワード：重症心身障害児(者)、骨折リスク、尿中 I 型コラーゲン N 末端テロペプチド(尿中 NTx)、低栄養、性ホルモン

Abstract

In this retrospective study, we investigated the associations of physical condition and nutritional environment with the urinary levels of crosslinked N-terminal telopeptide of type I collagen (NTx) to estimate bone fragility in patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID). We statistically assessed the relationship between urinary NTx (uNTx) and the characteristics of the SMID patients having bone fragility, including gender, age, daily calorie intake, body weight, body height, body mass index (BMI), and the current number of administrated antiepileptics. Seventeen male and 19 female SMID patients, who had the past history of bone fracture, were recruited in the study. The mean age was 41.5 ± 10.7 (mean \pm SD) years old in the male patients whereas it was 43.5 ± 12.0 years in the female patients. The mean uNTx value of female SMID patients with amenorrhea was the highest value compared with those of the male SMID patients and the female SMID patients with menorrhoea. Younger age was likely to be a factor that could raise uNTx among the male SMID patients. BMI was inversely correlated with uNTx in all the participants ($r = -0.473$, $p < 0.005$). In particular, BMI was inversely correlated with uNTx of the male subjects ($r = -0.763$, $p < 0.001$). Daily calorie intake seemed be inversely correlated with uNTx in all the patients ($r = -0.311$, $p = 0.06$). Our data suggested that BMI, daily calorie intake and sex hormones could influence on bone metabolism and bone fragility in SMID patients. We herein propose that malnutrition and change of sex hormones should not be ignored as important factors in discussing bone fragility of SMID patients.

Keyword : patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID), bone fragility, urinary crosslinked N-terminal telopeptide of type I collagen (uNTx), malnutrition, sex hormones

はじめに

重症心身障害児（者）（以下、重症児（者）と略す）は、些細な外力が加わることで骨折を来しやすい。重症児（者）の骨折はその疼痛や治療によって重症児の生活の質を著しく低下させる。重症児（者）の生活やケアにおいて骨折の予防は極めて重要な問題であり、医療者にとっても医療安全上の重要事項でもある。一般成人の原発性骨粗鬆症は加齢とともに表出する骨脆弱性であるが、重症児（者）の骨脆弱性は必ずしも加齢の機序とは関係なく、若年者でもしばしば骨折する。これらのことから、原発性骨粗鬆症と重症児の骨脆弱性には発症のメカニズムや危険因子に違いがあると考えられる。既報によれば、重症児（者）のなかでも移動能力が低い患者や抗けいれん剤を服用している患者で腰椎の骨密度（Bone Mineral Density, BMD）が有意に低いとされるが¹⁾、骨折リスクを高める諸因子と骨代謝マーカーとの関連性を調べた報告は極めて少ない。骨代謝マーカーは骨質に関わる独立した因子で、骨強度と密接に関連する。今回我々は性差、年齢、移動能力、月経の有無、体格、摂取カロリー、服用している抗けいれん剤の種類数といった諸因子と、尿中I型コラーゲン架橋N末端テロペプチド（尿中NTx、図表中ではuNTx）の関連を検討し、重症児（者）の骨脆弱性について骨代謝の面から文献的考察を加えて報告する。

目的・方法

（目的） この研究にて骨折既往のある重症児（者）の骨代謝マーカーを測定し、性差・年齢（年代）・月経の有無・体格・移動度・栄養状態・抗けいれん薬の種類数といった因子が重症児の骨脆弱性に与える影響を明らかにする。
（対象） 骨折の既往がある花ノ木医療福祉センターに入院中の成人重症児（者）、男性17

名、女性19名（合計36名）を研究対象とした。骨形成不全症は今回の検討から除外した。最も近い骨折のエピソードが3か月以内にあった症例は今回の検討には含めなかった。

（研究方法） 2008年6月から8月にかけて、午前中に対象者の尿を採取した。尿中NTxはELISA法（オステオマークTM、アボットダイアグノスティックメディカル（株）、東京）にて測定した。結果は尿中クレアチニン（Cre）比で補正して表した（単位：nmol BCE/mmol Cre）。身長、体重、BMI（体重/（身長）²）、1日当りの摂取カロリー、服用している抗てんかん薬の種類および数を調査した。大島分類から移動度を調査した。女性については月経の有無を調査した。6か月以上月経がないものは「女性・月経なし」と定義した。

（統計学的解析） マンホイットニーU検定、ANOVA、多重比較検定、単回帰分析を用いて統計学的検討を行った。値は平均±標準偏差（Mean ± SD）にて記述した。p値が0.05未満の場合、統計学的な有意差とみなした。（倫理的配慮） 研究対象者が研究にエントリーするにあたり、研究対象者の保護者や後見人にインフォームドコンセントを取得した。本研究を実施するにあたり花ノ木医療福祉センター倫理委員会の承認を得た。

結 果

骨折既往のある成人重症児（者）の基礎データを表1に示した。平均年齢は、男性41.5 ± 10.7歳、女性43.5 ± 12.0歳であった。平均身長は男性160 ± 11cmに対し、女性144 ± 13cmであった。平均体重は男性42.6 ± 8.7kg、女性40.4 ± 11.3kgであった。BMIは男性17.4 ± 3.0 kg/m²、女性19.3 ± 4.0 kg/m²であった。摂取カロリーは男性が1456 ± 402 kcal/day、女性は1250 ± 353 kcal/dayであった。尿中

	男性	女性
人数 (人)	17	19
大島分類	「I」5名、「II」1名、「III」2名; 「IV」8名、「V」17、1名	「I」6名、「II」4名、「III」2名; 「IV」6名、「V」17、1名
年齢 (歳)	41.5 ± 10.7	43.5 ± 12.0
身長 (cm)	160 ± 11	144 ± 13
体重 (kg)	42.6 ± 8.7	40.4 ± 11.3
BMI (kg/m ²)	17.4 ± 3.0	19.3 ± 4.0
摂取カロリー (kcal/day)	1456 ± 402	1250 ± 353
尿中NTx (nmol BCE/mmol Cre)	87.3 ± 92.1	81.6 ± 51.0
抗てんかん剤 (のべ数)	14	17
バルプロ酸ナトリウム	14	9
カルバマゼピン	6	10
フェニトイン	6	6
フェノバルビタール	6	6
その他 (ゾニサミドやクロナゼパムなど)	8	9

表1 研究対象となった成人重症心身障害児(者)のプロフィール
値は平均±標準偏差 (Mean ± SD) にて記述した。

NTxは男性が87.3 ± 92.1 nmol BCE/mmol Cre、女性が81.6 ± 51.0 nmol BCE/mmol Creの結果であった。何らかの抗てんかん薬を服用しているものは男性14名、女性17名であった。骨折の発症部位のべ件数は、44件であった。足の骨の骨折が最多で、のべ16件であった。大腿骨骨折が12件、手の骨の骨折が10件と続いた(図1)。

「男性」群、「女性・月経あり」群、「女性・月経なし」群の3群に分けて尿中NTxの平均値を検討した(図2)。「男性」群の尿中NTxの平均値87.2 ± 92.2 nmol BCE/mmol Cre、「女性月経あり」群の尿中NTxの平均値59.5 ± 24.6 nmol BCE/mmol Creと、「男性」群は「女性月経あり」群に比べて有意に高値であった(p < 0.05)。「女性月経なし」群の尿中NTxの平均値107.8 ± 67.0 nmol BCE/mmol Creは、「女性月経あり」群の尿中NTxの平均値に比べ有意に高値であった(p < 0.05)。「男性」群の尿中NTx平均値と「女性月経なし」群のそれには統計学的な有意差はなかった(p = 0.2)。いずれの群の平均値も骨折リスクカットオフ値(54.3 nmol

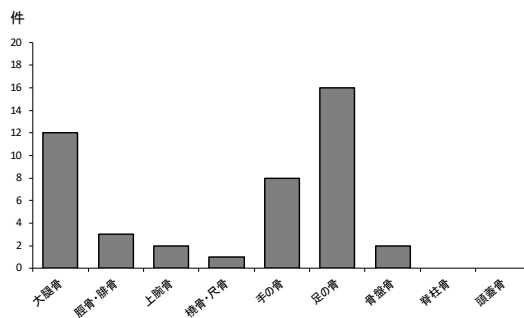


図1 骨折部位別のべ件数

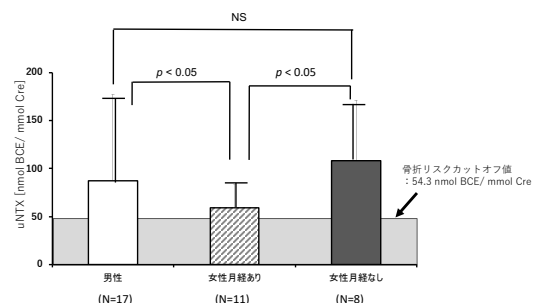


図2 男女別の尿中NTx (uNTx)の検討
「男性」、「女性・月経あり」、「女性・月経なし」のuNTxの平均がいずれの群も骨折リスクのカットオフ値(54.3 nmol BCE/ mmol Cre)を上回った。「男性」と「女性・月経あり」の間、「女性・月経なし」と「女性・月経あり」の間で有意差を認めた。値は平均±標準偏差 (Mean ± SD) にて記述した。灰色部分は骨折リスクのカットオフ値(54.3 nmol BCE/ mmol Cre)以下を示している。(NS, not significant)

BCE/mmol Creを上回っていた。

年代別に尿中NTxを比較した。「男性」群では図3-Aに示すように、どの年代の群間でも統計学的な傾向や有意差はなかった(p for trend = 0.38)。ただし、20歳代125.7 ± 9.3 nmol BCE/mmol Cre (N=2)、30歳代66.2 ± 68.5 nmol BCE/mmol Cre (N=5)、40歳代63.3 ± 45.0 nmol BCE/mmol Cr (N=7)、50歳代35.6 ± 26.7 nmol BCE/mmol Cr (N=2)と、年代が上がるに従って尿中NTxの平均値が低下する傾向があった。なお、60

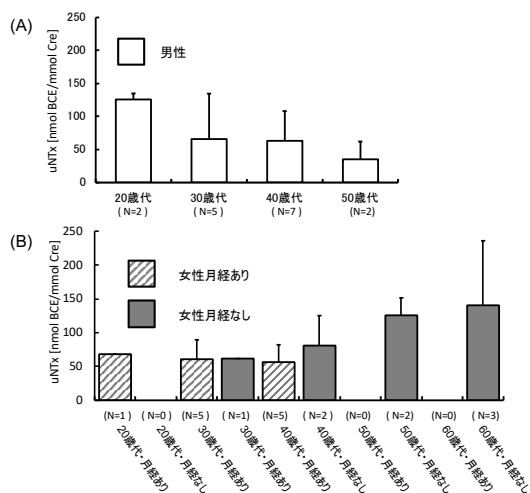


図3 成人重症児（者）における年代別の尿中 NTx (uNTx) の検討

(A) 男性・年代別の uNTx の検討では各群間の比較で統計学的有意差は認めなかった。

(B) 女性・重症児（者）における年代別・月経の有無別の uNTx の検討では、各群間の比較で統計学的有意差は認めなかった。

値は平均±標準偏差で表した。

歳代の1名は外れ値 (386.8 nmol BCE/mmol Cr) として検討に加えなかった。

女性では年代別に「女性月経あり」群、「女性月経なし」群に分けて、尿中 NTx の平均値を検討した (図 3-B)。「女性月経あり」群では、各年代群間に統計学的に有意差はなかった。「女性月経なし」群でも各年代間に統計学的な有意差はなかった。しかし「女性月経なし」群では30歳代 61.7 nmol BCE/mmol Cre (N=1)、40歳代 80.9 ± 44.3 nmol BCE/mmol Cre (N=2)、50歳代 125.6 ± 25.7 nmol BCE/mmol Cr (N=2)、60歳代 140.4 ± 95.4 nmol BCE/mmol Cre (N=2) と年齢が上がるに従って尿中 NTx の平均値が高値となる傾向があった。

移動度別に尿中 NTx の平均値を比較した。男性では長期臥床群 (100.6 ± 67.3 nmol

BCE/mmol Cre) (N=5)、坐位群 (156.8 ± 200 nmol BCE/mmol Cre) (N=3)、歩行群 (56.7 ± 42.2 nmol BCE/mmol Cre) (N=8) の結果で、各群間で統計的な差や傾向は見られなかった (男性, p for trend=0.26) (図 4-A)。女性では「長期臥床」群 (97.3 ± 75.7 nmol BCE/mmol Cre) (N=6)、「坐位」群 (70.7 ± 45.7 nmol BCE/mmol Cre) (N=6)、「歩行」群 (77.4 ± 30.3 nmol BCE/mmol Cre) (N=7) の結果であった。各群間で有意な差はなかった (女性, p for trend=0.67) (図 4-B)。男女ともにいずれの群も骨折リスクカットオフ値以上であった。

BMI と尿中 NTx の相関図を図 5 に示した。男性では尿中 NTx と BMI の間に負の相関関係を認めた ($r = -0.763$, $p < 0.001$) (図 5-A)。女性では尿中 NTx と BMI の間に統計学的に有意な相関関係はなかった ($r = -0.250$, $p = 0.30$) (図 5-B)。全体では $r = -0.473$, $p < 0.005$ と尿中 NTx と BMI に負の相関を認めた (図 5-C)。

1日あたりの摂取カロリーと尿中 NTx の相関図を図 6 に示した。男性 (図 6-A)、女性 (図 6-B) で分けて見た場合、統計学的に有意な相関は認めなかった (男性: $r = -0.338$, $p = 0.18$; 女性: $r = -0.351$, $p = 0.14$)。全体では摂取カロリーと尿中 NTx に逆相関する傾向が見られた ($r = -0.311$, $p = 0.06$) (図 6-C)。

服用中の抗てんかん薬の種類数による尿中 NTx の平均値には、男性 (図 7-A)、女性 (図 7-B)、および全体 (図 7-C) で相関関係はなかった。

考 察

今回、骨代謝マーカーのひとつである尿中 NTx を用いて、骨脆弱性を持つ重症児（者）の骨折リスクに関わる因子について検討を試みた。NTx は骨組織を構成する重要な成分である I 型コラーゲンが代謝・破壊されて骨組織から血中・尿中に出現するペプチドであ

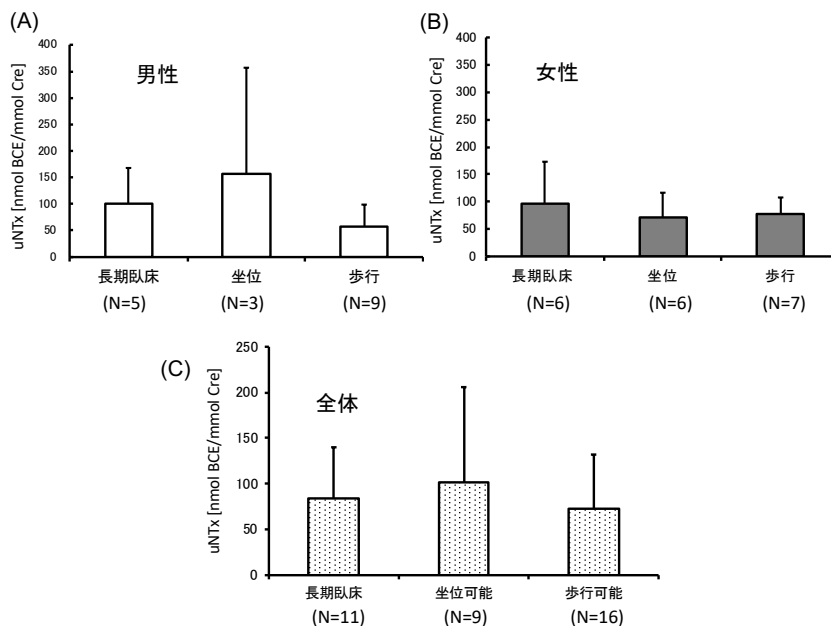


図4 移動度別の尿中 NTx (uNTx) の検討
男性 (A)、女性 (B)、全体 (C) の集団で移動度による差はなかった。値は平均土標準偏差で表した。

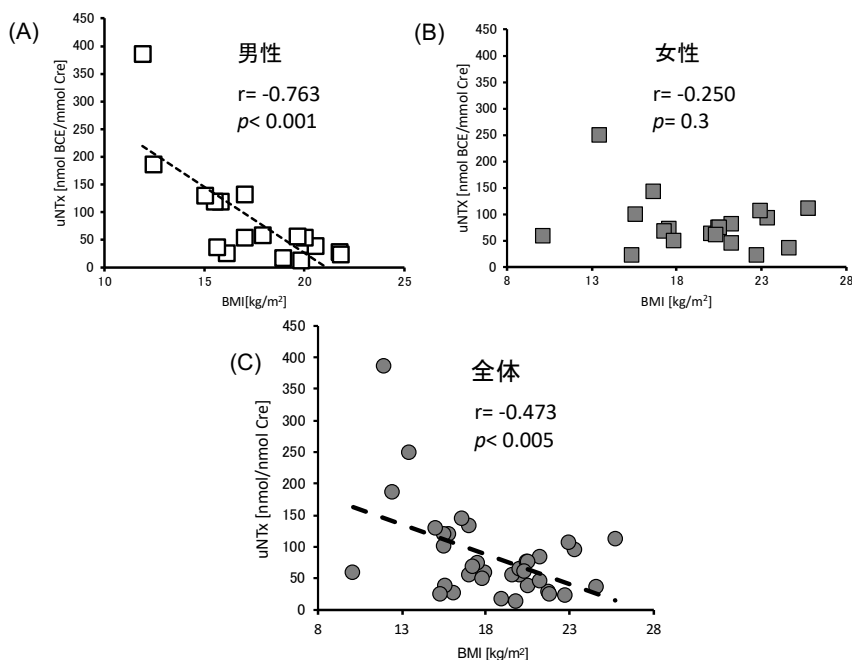


図5 BMI と尿中 NTx (uNTx) についての検討
男性 (A)、女性 (B)、研究対象者全体 (C) で検討した。男性と全体で BMI と uNTx の間に負の相関を認めた。

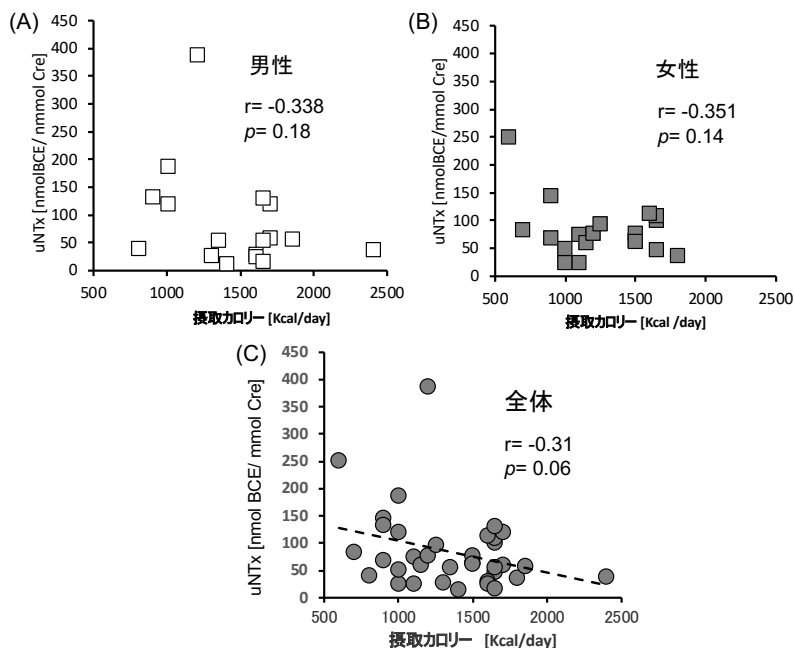


図6 摂取エネルギーと尿中 NTx (uNTx) についての検討
男性 (A)、女性 (B)、全体 (C) で摂取エネルギーと uNTx の間に弱い負の相関係数を認めたが、統計学的な有意差はなかった。

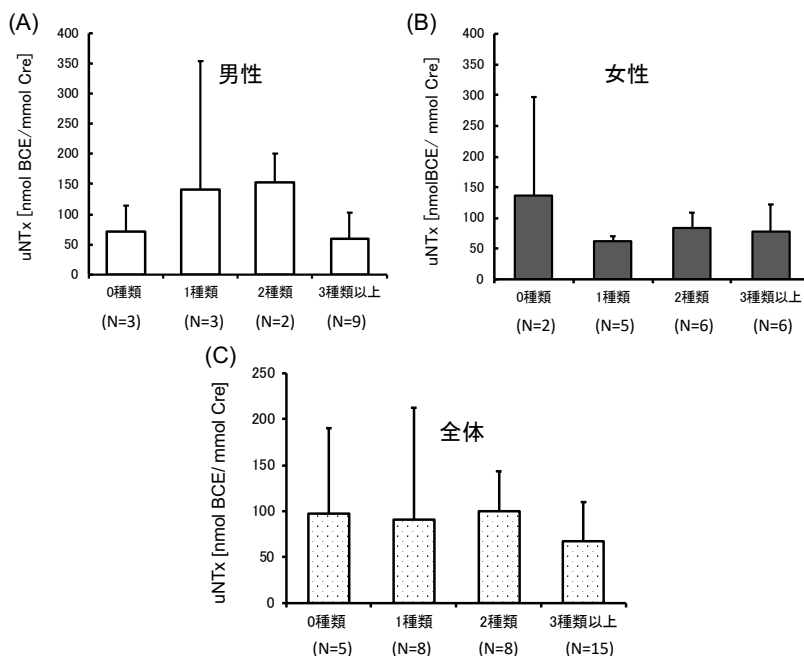


図7 服用している抗てんかん薬の種類数別にみた尿中 NTx (uNTx) の検討
男性 (A)、女性 (B)、全体 (C) の集団で服用している抗てんかん薬の種類数による差は認めなかった。値は平均±標準偏差で表した。

る。尿中 NTx は骨吸収マーカーとして知られる骨質および骨強度の重要な因子である。尿中 NTx を用いて破骨細胞の活性（骨吸収）を非侵襲的に観察することができる。骨組織は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収によって骨質のバランスが保たれている。

骨代謝および骨代謝マーカーは性ホルモンの影響を受けるため²⁾、今回の観察研究では性差や月経の有無が及ぼす影響を観察した。「男性」群、「女性・月経あり」群、「女性・月経なし」群のいずれの群においても、尿中 NTx の平均は骨折リスクのカットオフ値を上回った。骨折既往のある患者は性差や月経の有無にかかわらず、基本的には骨質が低下していることが理解された。

さらに詳細に検討を加えてみると、「女性・月経なし」群の尿中 NTx が最も高く、「女性・月経あり」群のそれが最も低く、その中間に「男性」群が位置するという結果は興味深い。この結果は、月経がある女性の重症児は腰椎 BMD が高く、月経のない女性の重症児の腰椎 BMD は低く、男性の重症児（者）の腰椎 BMD はその中間値という木脇らの結果と我々の結果はよく合致する¹⁾。重症児（者）の場合、性ホルモン、特に女性ホルモンが骨代謝や骨密度、ひいては骨強度に深く影響していると考えられた。統計学的な差はなかったが、「女性・月経なし」群では加齢によって尿中 NTx が上昇する傾向があった。女性の重症児（者）でも一般成人と同様に、無月経や閉経後の女性ホルモン分泌不足によって骨吸収がより亢進することが理解された。

男性の重症児（者）では加齢にともなって尿中 NTx が低下する傾向がみられた。この現象は成人男性の重症児（者）は性成熟が遅延している可能性が高く⁵⁾、20 歳代の患者では性ホルモンに暴露が十分でない（あるいは暴露されていない）骨質が骨脆弱性に影響しているのかもしれない。20 歳代の成人男性

の重症児（者）は他の年代の患者より骨代謝が骨吸収が亢進し、骨質が悪いかもしれない。

移動能力別の検討では「長期臥床」群、「坐位」群、「歩行」群の 3 群で尿中 NTx の平均値は骨折リスクのカットオフ値を上回った。長期臥床患者が廃用性骨萎縮を起こし骨折のリスクが高くなることは経験的に知られるが²⁾、重症児（者）の場合移動能力が高いからといって骨強度が保たれるとは限らないことが理解できた。移動能力別の尿中 NTx の平均値について、「長期臥床」群、「歩行」群、「坐位」群の間に一定の傾向を男女ともに認めなかった。今回の検討では重症児（者）の移動能力が骨代謝に影響するとは言えなかった。

BMI と摂取カロリーといった栄養学的な評価と尿中 NTx の関連を解析した。全体で BMI と摂取カロリーには負の相関があり、男性の重症児（者）においてその傾向が顕著であった。BMI が 18kg/m^2 未満の症例が多数存在し、 22kg/m^2 を超えるような症例は存在しなかった。つまり、骨折の既往のある重症児（者）の集団では、やせの症例が多数を占め、適切な体格をもつ症例が少ないことは特筆すべきである。今回の検討では摂取カロリーが骨代謝に影響し、さらには骨質に影響する可能性が高いと考えられた。やせや低栄養はエネルギー供給の不足を意味し、タンパクの異化が亢進した状態といえる。全身的にタンパクの異化が亢進した状態は、骨代謝にとっても負の影響があると考えられる。骨組織のコラーゲンの異化・分解を防ぐためにも、十分量のカロリーを与えることが骨折予防の観点から望ましい。また摂取カロリーが低いことはカルシウムやビタミン D といった微量栄養素の不足の影響も否定はできないため、カルシウム代謝・ビタミン D 代謝を含めたさらなる検討が必要である。

一方、女性の重症児（者）では、BMI および摂取カロリーと尿中 NTx が統計学的には

相関関係を示さなかった。今回検討した女性の重症児（者）は男性重症児（者）に比べるとBMIが大き（女性重症児（者）, 19.3 ± 4.0 kg/m² vs. 男性重症児（者）, 17.4 ± 3.0 kg/m²; p = 0.13）、白色脂肪の重量が多いことが予想される。白色脂肪が発達していることは白色脂肪からのレプチン分泌が正常に保たれ、レプチンによる骨形成効果⁶⁾が男性よりも促進され、骨質に対して保護的に働いているのかもしれない。いずれにせよ摂取カロリーの少ない神経性無食欲症の患者と同様⁷⁾に重症児（者）においても低栄養は骨吸収を亢進させるが、女性の場合脂肪過多や肥満の影響も今後留意して骨代謝の検討を蓄積したい。

服用している抗てんかん薬の種類数と尿中NTxの間に相関関係は認めなかった。この結果からは、抗てんかん薬の多剤併用治療が骨折リスクに影響するとは言えなかった。今回の検討では、抗てんかん薬を服用していない患者の人数が少なかったため、統計学的検討には適合しない可能性が高く、今後症例数を増やして検討する必要がある。

結 語

1. 骨折既往のある重症児（者）は性差や月経の有無を問わず、尿中NTxが高く骨吸収が亢進している。
2. 女性の重症児（者）では、加齢にともなって骨吸収が亢進する傾向があった。一般成人と同様に無月経や閉経といった内分泌変化が骨質に影響を与えている可能性が高い。
3. 男性成人の重症児（者）ではやせ・低栄養の骨代謝に対する影響が強い。
4. 20歳代の男性の重症児（者）では、思春期遅延による骨吸収が亢進している可能性が高い。
5. 尿中NTxと移動度との関連は少なく、移動度が骨代謝に与える影響は少ない。

6. 服用中の抗てんかん薬の種類数が骨代謝に与える影響は明らかにならなかった。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

参 考 文 献

- 1) 木脇弘二、引地亨、松葉佐正、他：重症心身障害児者の骨密度と性別、移動能力、抗癌剤、内分泌学的評価との関係～ Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) での骨密度測定による～。日本重症心身障害学会雑誌 26: 57-61, 2001.
- 2) Bartl R、Frisch B、中村利孝（監訳）：骨粗鬆症 診断・予防・治療ガイド 第1版。メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2007.
- 3) Nonaka T, Nishisaka F, Fukuda K, et al. Relationship between bone mineral density and urine level of NTx in rheumatoid arthritis. J Bone Miner Metab 23: 314-317, 2005
- 4) 日本骨粗鬆症学会、財団法人骨粗鬆症財団：骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン－2002年度改訂版。Osteoporosis Japan 10: 637-709, 2002.
- 5) 荒木久美子、川久保敬一、木村元彦、他：重症心身障害児（者）における血中Insulin-like growth factor-1と性腺機能の検討。日本重症心身障害学会誌 24: 5-9, 1999.
- 6) Chen XX, Yang T. Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases. J Bone Miner Metab 33: 474-485, 2015.
- 7) Grinspoon S, Miller K, Coyle C, et al: Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 84: 2049-2055, 1999.