



遷延する牛乳アレルギー患者のカルシウム摂取量と骨密度の調査

うめむらはる え
榎村春江※1
やまもとなな み
山本七海※1

えんどう さ よ
遠藤早世※1
いとうこうめい
伊藤浩明※2

ひしだ らん
菱田 蘭※1

要 旨

牛乳アレルギーの多くは乳児期に発症し、牛乳・乳製品の完全除去生活が開始される。学童期以降も耐性獲得が得られず遷延する症例も増えており、慢性的なカルシウム不足による将来的な骨粗鬆症が懸念される。今回、思春期を主とした牛乳アレルギー患者の骨密度を測定し、カルシウム摂取量との関係性を評価したところ、慢性的なカルシウム不足が骨密度に影響を及ぼしていた。対象者のカルシウム不足の改善には、非乳由来の小魚や大豆製品等の代替食品のみでは補えず、カルシウム補給を目的とした強化食品やサプリメントを使用せずして必要量を満たすことは困難であった。今後、牛乳アレルギー児への指導において、乳児期発症時からのカルシウム補給指導と除去解除へむけた治療の強化、骨密度の定期的なモニタリングと評価が求められる。

[小児科臨床 73 : 1541, 2020]



KEY WORDS

牛乳アレルギー、骨密度、カルシウム不足、カルシウム強化食品、ビタミンD

はじめに

牛乳・乳製品はカルシウムの主な供給源である。現代の子どもの乳類（普通牛乳、クリーム、ヨーグルト、チーズ）摂取量は、1日平均 小学5年生男子：256 g、女子：233.5 g、中学2年男子：274.3 g、女子：230.4 gと報告されており¹⁾、これは1日あたりのカルシウム供給量の約40%程度を占める。成長過程におけるカルシウム摂取は骨形成において重要であり、最大骨量（ピークボーンマス）を迎える20歳代までの摂取が高齢期における骨粗鬆症発症因子として報告されている²⁾³⁾。

牛乳アレルギー（cow's milk allergy ; CMA）の多くは乳児期に発症し、その多くが5歳までに耐性獲得すると報告されている⁴⁾。しかし、重症例においては遷延するCMAとして除去食生活が長期化し、慢性的なカルシウム不足が問題となる。患者の大部分が乳児

期からカルシウム充足率50%以下の状態で成長しており⁵⁾、現在または将来において骨粗鬆症を発症する状況であることも懸念される。

日本では健常児の骨密度（bone mineral density ; BMD）に関する先行研究が報告されている。時田らは、6歳から、12歳女児126人を対象に、腰椎L2～L4、大腿骨頸部骨密度を測定し、その結果、BMDは11歳より有意に上昇しており、カルシウム摂取量と腰椎骨密度との間に有意な正の相関が見られたことから、カルシウム摂取が小児の骨密度に重要な役割を果たしていると述べている⁶⁾。また、西山らは、6～22歳の221人を対象に腰椎L2～L4のBMDを測定し、その結果、最大骨量に達する時期・ピークボーンマスは男子21歳、女子18歳、骨密度増加率が最も高いのは、男子13歳、女子11歳3カ月と述べており、骨塩量が最もピークとなるのは思春期、いわゆる性ホルモンの存在が関係していると報告している⁷⁾。

※1：名古屋学芸大学 管理栄養学部（〒470-0196 愛知県日進市岩崎町竹ノ山57）

※2：あいち小児保健医療総合センター アレルギー科

表1 対象者概要 (n=11)

年齢	中央値 (範囲)	11歳 (10~19歳)
性別		男: 6人 女: 5人
特異的 IgE (UA/mL)	牛乳	28.5 (5.9~100)
	カゼイン	31.4 (5.2~100)
エピペン®: 有		11人
気管支喘息既往: 有		5人
アトピー性皮膚炎既往: 有		11人

海外では、CMA 患児の BMD に関する先行研究が報告されている。カナダでは、思春期前 (6~7歳) の CMA 患児のカルシウム摂取量は非 CMA 児よりも低く、BMD も低いと報告されている⁸⁾。デンマークでは、CMA 患児 (8~17歳) の子どもたちの BMD は健常児よりも低く、骨の成長に影響を与えていたと報告されている⁹⁾。しかし、日本においては CMA 患児における BMD の詳細なデータは報告されていない。

したがって我々は、学童期以降も耐性獲得が得られずに除去食生活を継続している CMA 患児を対象に、骨形成に関与する栄養摂取量と BMD との関係性を調査したので考察を交えて報告をする。

対象と方法

1. 対象者

平成30年3~6月にアレルギー科外来を受診した、10~20歳の牛乳アレルギー患者11人 (牛乳完全除去または、牛乳摂取量 5 mL/日以下の者) を対象とした。カルシウム摂取を目的としたサプリメント等を継続的に摂取している者、1カ月以上ステロイド内服を続けている者、アレルギー疾患以外の全身性慢性疾患を有する者、骨密度検査をスムーズに受けられない者、その他医師が不適切と判断した者は除外した。調査研究について説明を行い、本研究への参加を希望し内容に同意した者を対象とした (表1)。

2. 検査・問診内容

BMD 測定は DXA (dual-energy x-ray absorptiometry) 法を用いて腰椎正面 (L2~L4) を測定した。検査には単純 X 線 1 枚程度の放射線被曝があるが、健康上問題の生じない範囲であることを伝え、同意を得たうえで検査を行った。

身体測定では身長、体重の測定を行いローレル指数で評価した。

血液検査ではカルシウム (以下: Ca)、リン (以下: P)、アルカリフォスファターゼ (以下: ALP)、副甲状腺ホルモン (以下: PTH)、25 (OH) VD、尿検査では、Ca、P、クレアチン (% TRP、尿中 Ca/Cr 比を算出) を測定した。また、運動習慣 (運動の種類、時間/週)、骨折既往、初潮年齢の聞き取りを行った。

表2 血液・尿検査データ (n=11)

検査項目	基準値	牛乳除去 (n=11)
血液	TP (g/dL)	6.3~7.8
	Alb (g/dL)	3.90~4.90
	Ca (mg/dL)	8.5~10.5
	P (mg/dL)	2.5~4.5
	ALP (IU/L)	450~1,200
	Cre (mg/dL)	0.30~1.00
	PTH (pg/mL)	10~65
	25(OH)VD (ng/mL)	20~70
尿	Ca/Cr PU	0.04±0.03

3. 食事調査

対象者に3日間食事記録と写真法を用いて、摂取栄養量の調査を行った。記録方法として分量は目安量でよいこと、3日間の食事は連続でなくてもよいことを保護者と患児に直接説明をした。実際の摂取量を正確に把握するために、方眼用紙の上に食べる前後の食事を乗せてカメラで撮影してもらい、残菜量を確認した。これらを用いて栄養計算を行い、カルシウム、ビタミンD、ビタミンKなど、骨形成に関与する栄養摂取量の現状を調査した。その後、栄養評価の結果報告を患児、保護者に行った。摂取量については「エクセル栄養君 Ver.8」を用いた。充足率については「日本人の食事摂取基準 (2015年版)」¹⁰⁾をもとに算出した。

4. 倫理的配慮

本研究は名古屋学芸大学 (承認番号: 239) とあいち小児保健医療総合センター (承認番号: 2017066) 両者の倫理委員会の承認を受け、調査対象となる保護者から説明同意を得て実施した。

5. 統計解析

本研究における主要評価項目の結果は、相関係数の検出には Spearman の順位相関係数を用い、 $p < 0.05$ を有意基準とした。統計解析は、Excel のアドインソフト Statcel 3 (オーエムエス出版、埼玉) を用いた。

結果

1. 対象者の背景

対象者11人 (表1) は、年齢中央値: 11歳 (幅: 10~19)、男児6人、女児5人。特異的 IgE の中央値は、牛乳28.5 (幅: 5.9~100) UA/mL、カゼイン31.4 (幅: 5.2~100) UA/mL であり、アドレナリン注射薬 (エピペン®) を全員が所持していた。気管支喘息既往有の者は5人、アトピー性皮膚炎既往有の者は11人であった。

2. 血液・尿検査

血液・尿検査データを表2に示す。栄養状態、骨代謝に異常はなかった。しかし、血中ビタミンD濃度に

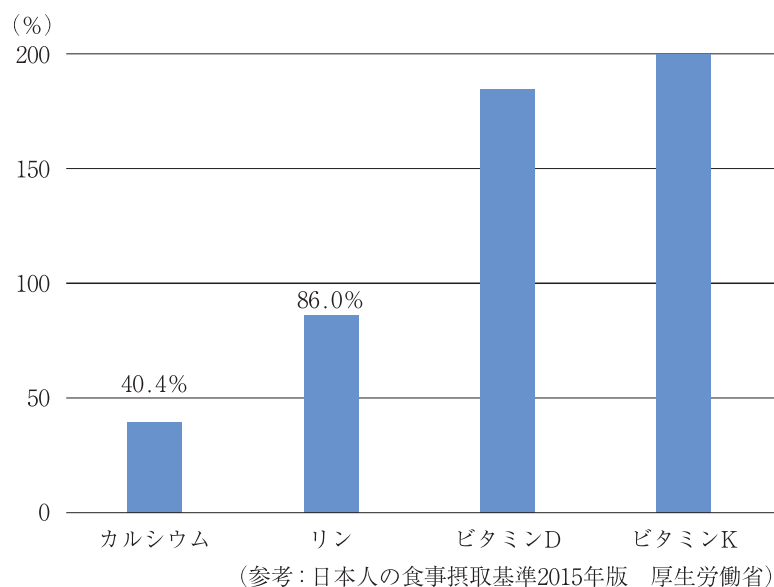


図1 骨形成に関する栄養摂取量充足率 (n=11)
対象者11人の骨形成に関する栄養素充足率を食事摂取基準2015を基準に示した。

表3 体格・運動量・栄養摂取量 (n=11)

症 例 No.	年 齢 (Y)	性 別	体格評価		運動情報		骨折既往	骨密度	栄養摂取量 (3日間平均)			
			身長(cm) (SD 値)	体重(kg) (SD 値)	種目	時間/週			カルシウム (mg)	リン (mg)	ビタミンD (μ g)	ビタミンK (μ g)
1	10	男	119.6 (-2.85)	24.6 (-1.16)	バレーボール スイミング	10時間/週	無	0.55 (-2.07)	259	700	0.4	458
2	10	男	137.1 -0.12	27 (-0.84)	スイミング 陸上クラブ	3時間/週	無	0.61 (-0.97)	466	1,018	6.5	510
3	10	男	133.6 (-0.47)	27.2 (-0.81)	サッカー	6時間/週	足の骨折 1回	0.64 (-0.49)	248	1,013	23.1	101
4	11	男	138.4 (-0.58)	32.1 (-0.61)	特になし	0時間/週	右ひじ 骨折1回	0.58 (-2.05)	268	815	1.4	86
5	12	男	137.8 (-1.49)	32.1 (-1.05)	卓球 テニス スイミング	3.5時間/週	無	0.68 (-1.07)	301	1,021	15.2	455
6	15	男	169 (0.31)	58.9 (0.12)	バスケット ボール	9時間/週	左手首亀裂 骨折1回	0.89 (-0.67)	341	1,150	15.3	167
7	11	女	130.7 (-1.94)	28.7 (-1.11)	ハンドボール	3.8時間/週	無	0.58 (-2.56)	179	582	4.7	140
8	11	女	129.3 (-2.15)	27.1 (-1.31)	ダンス	1時間/週	無	0.59 (-2.41)	211	868	9.7	284
9	13	女	140 (-2.39)	31.9 (-1.76)	特になし	0時間/週	無	0.65 (-2.75)	404	923	9.0	358
10	16	女	155.1 (-0.46)	49.8 (-0.40)	特になし	0時間/週	無	1.03 (-0.04)	215	766	13.7	118
11	19	女	155.8 (-0.40)	53.5 (0.05)	特になし	0時間/週	無	0.99 (-0.60)	295	968	2.2	127

関しては基準値を下回っていた。

3. 栄養摂取量 (充足率)

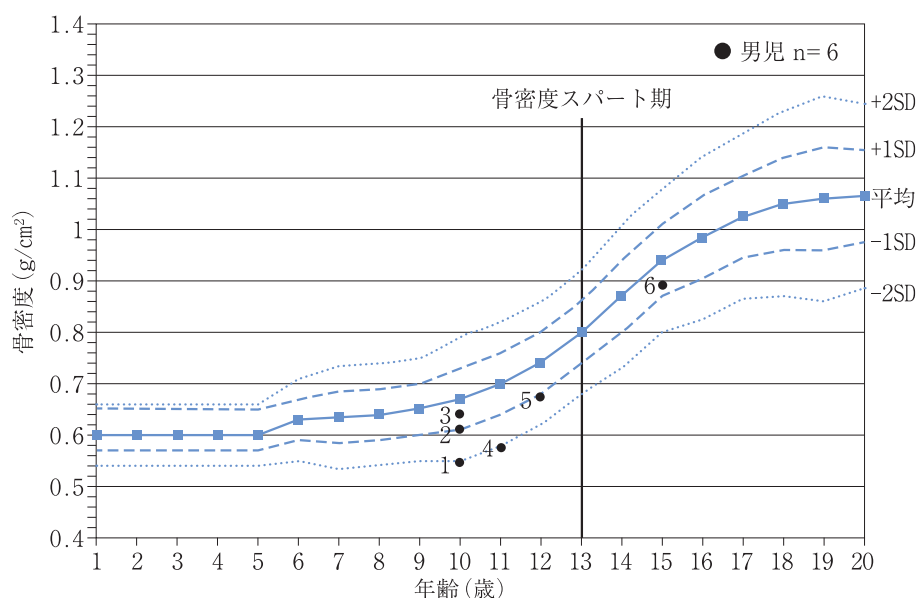
対象者11人の平均摂取量と充足率を図1に示す。カルシウム 289 ± 86 mg ($40.4 \pm 11.5\%$)、ビタミンD 9.2 ± 7.0 μ g ($185.7 \pm 149.1\%$)、ビタミンK 254 ± 16 mg ($199.5 \pm 139.3\%$)、リン 893 ± 166 mg ($86.0 \pm 16.9\%$)

であった。カルシウム、リンが目標量に達することができていなかった。

4. 体格評価・運動量

対象者個々の身体計測、運動量、骨密度結果を表3に示す。身長SD値の中央値は、 -0.58 (幅： $-2.85 \sim 0.31$)、体重SD値の中央値は、 -0.84 ($-1.76 \sim$

男子



女子

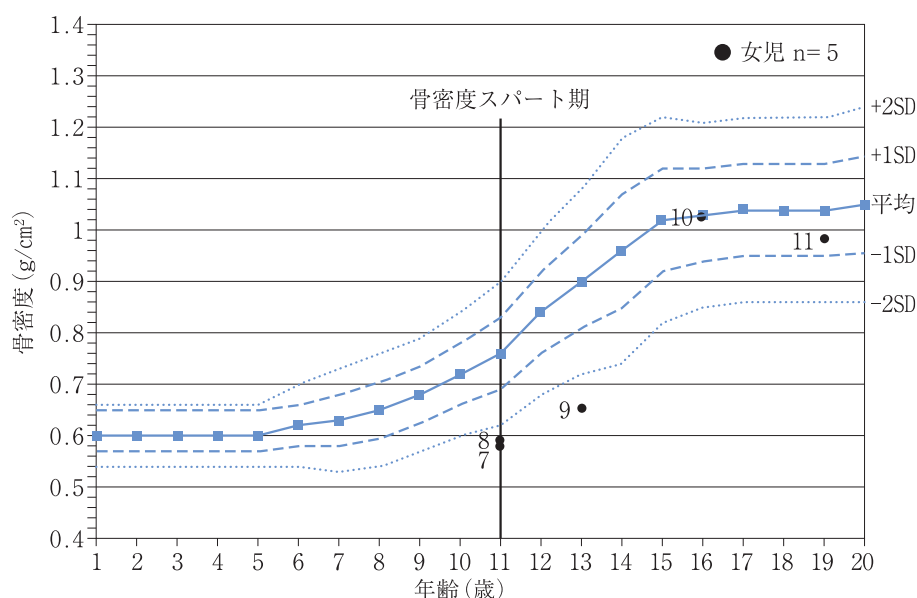


図2 骨密度健常児比較（腰椎 L2-L4） 男児（上） 女児（下）（文献^{7）}）

西山らが報告した日本人小児の骨密度と体組成の年齢別推移を基準に牛乳アレルギー患者11人の骨密度を示した。
各●の横の数字は症例 No.を示す。

0.12), であった。体格指標におけるローレル指数は基準値範囲内であった。

週あたりの運動量（体育の授業時間を除く）は平均3.3時間であり，運動種目もさまざまであった。

5. 骨密度検査

健常児 BMD を基準とした⁷⁾対象者 BMD を図2に示す。

男子 BMD の SD スコアの平均値は， -1.22 ± 0.68 であり，低値を示しているが，標準値のカーブに沿って増加していた。女子 BMD の SD スコアの平均値は， -1.67 ± 1.25 であり， -2 SD 以下の3人（症例

7，8，9）は初潮を迎えていない者だった。

骨密度スパート期である男子13歳，女子11歳⁷⁾を境界として BMD 値は増えていた。

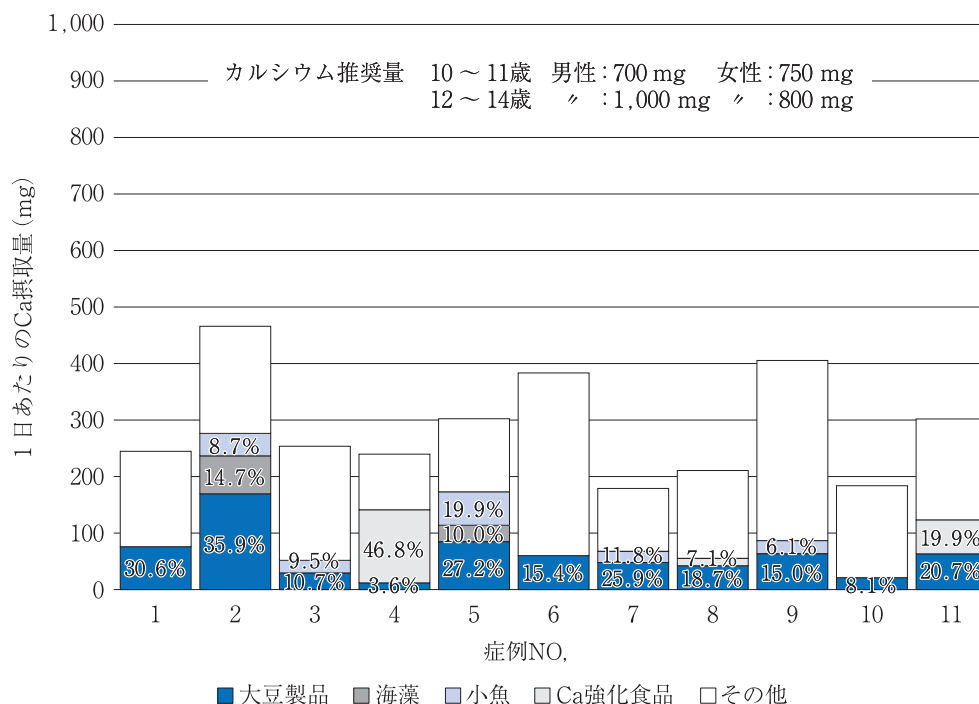
考 察

1. カルシウム摂取量の現状・健常者との比較

本研究対象者の多くが思春期（平均12.5歳）であり，健常者小学5年生の食事調査結果¹¹⁾と比較して検討する。

・健常者のカルシウム摂取量

野末らの報告¹¹⁾によれば，小学5年生児童を対象



(参考：日本人の食事摂取基準2015年版 厚生労働省)

図3 カルシウム摂取量と主な供給食品 (n=11)
対象者個々のカルシウム摂取量と主な供給食品の割合を示した。

としたカルシウム摂取量は、男子、給食ある日：860 mg、ない日：632 mg ($p<0.001$)、女子、ある日：761 mg、ない日：530 mg ($p<0.001$)、また食品群別調査における乳類の摂取量においては、男子、給食ある日：411.2 g、ない日：238.0 g ($p<0.001$)、女子、ある日：355.1 g、ない日：181.2 g ($p<0.001$)であり、男女ともに給食の恩恵が大きく、家庭で不足しがちなカルシウムを補うことができている。学校給食の牛乳を主とした乳類の摂取が多くを占めていることがわかる。

・牛乳アレルギー患者のカルシウム摂取量

図1に示すように、11人のカルシウム充足率は40.4%と低く、慢性的な不足を認めた。ビタミンD、ビタミンKは、目安量以上の摂取が確認されたが、耐容上限量範囲内であった。この背景には、図3に示すように、牛乳・乳製品除去下における、非乳由来のカルシウムを多く含む食品（豆乳・大豆製品、海藻、小魚、Ca強化食品）の摂取によるものとみられ、特に大豆製品は1日のカルシウム供給源として多くを占めていた（平均：19%）。図4症例2の食事内容が示すように、全体的にバランスも良く、積極的な大豆製品、小魚等の摂取がされているが、カルシウム充足率は80%も満たない。このように非乳由来のカルシウムの多い食品のみで思春期の成長に必要な栄養量を満たすことは困難であることを示している。慢性的なカルシウム不足を回避するためには、日常的にカルシウム

強化食品やサプリメント、アレルギー用ミルク（加水分解乳、調製粉末大豆乳）等の使用が推奨される。

2. ビタミンDの重要性

近年、食物アレルギー発症予防とビタミンDの重要性が報告がされるなか、今回我々は対象者11人の血中ビタミンD濃度を測定することで、重要な知見を得た。今回の結果は、食事からのビタミンDの摂取は血中ビタミンD濃度にほとんど影響がなく、日光照射での体内生成が大きく影響しているのではないかと推察された¹²⁾。測定期間は、3月であり、日光照射時間が短い時期であったことが低値に影響しているのではないかと考えられた¹³⁾。また、本研究の対象者すべてが、完全母乳栄養児であり、母乳からのビタミンD摂取は少ないこと¹⁴⁾、11人全員にアトピー性皮膚炎の既往があったことから乳児期からの慢性的な低ビタミンD血症が今日まで遷延しているのではないかと推察された¹⁵⁾。

3. 骨形成期と牛乳除去期間

健常者骨密度の報告として時田ら⁶⁾と西山ら⁷⁾は、骨密度の加速（スパート）期は思春期（男児：13歳、女児：11歳）であると述べており、出生後から思春期までの骨塩量が骨密度に影響していると考えられた。本研究の対象者である11人は、乳児期発症の牛乳アレルギー児であり、慢性的なカルシウム不足が骨密度基準値を下回る結果となったのではないかと考えた。

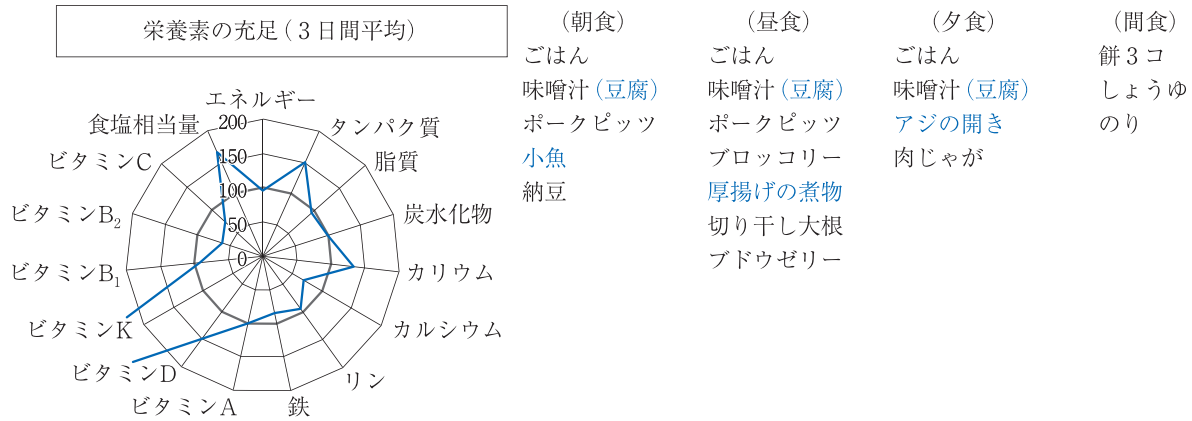


図4 症例2 食事調査結果
対象者11人中、カルシウム摂取量の最も多い症例2の食事内容を示した。

4. 牛乳アレルギー児への栄養食事指導

本研究の調査結果より、カルシウムを中心とした思春期の成長に必要な栄養が不足している傾向が見られた。体づくりは、出生後からの蓄積であり、牛乳アレルギー発症時から、食べられるようになり制限解除に至るまでのシームレスな支援が必要である。

図3の症例7（11歳女児）は、対象者の中で最もカルシウム摂取量が少なく、食事内容を評価すると、朝食欠食があり、全体の食事量の少なさからエネルギー、鉄、水溶性ビタミンの不足も見られた。このように食事全体を評価し、まずは一日3食バランス良く食べることを大前提に評価することが重要である。また、カルシウムのみならず、ビタミンDの不足にも注意し、屋外での活動や運動などの重要性を患児、保護者へ教育する必要があると思われる。

結 語

本研究により、健常児との比較から牛乳アレルギー児の骨密度低下のリスクが明らかとなった。カルシウム不足の回避には乳児期からのカルシウム代替指導と解除指導の充実、骨密度の定期的なモニタリング、遷延するケースにはサプリメントやカルシウム製剤の使用も必要になるのではないかと考えられた。

本研究を遂行するにあたり、あいち小児保健医療総合センターアレルギー科、医師、スタッフの皆様と、研究にご

参加いただきました患者様、保護者の皆様に深く御礼申し上げます。

なお、本論文要旨は、第20回日本子ども健康科学会（2018年12月8日、千葉市）で発表した。

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) 佐々木敏：平成26年度 日本の小中学生の食事状況調査報告書 平成26年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
- 2) Weaver CM. Calcium. In : Bowman BA and Russell RM, eds. Present knowledge in nutrition 9th ed, Vol. I. ILSI Press, Washington D. C., 2006, p.373-382.
- 3) Dawson-Hughes B. Osteoporosis. In : Bowman BA and Russell RM, eds. Present knowledge in nutrition 9th ed, Vol. II. ILSI Press, Washington D. C., 2006, p.687-697.
- 4) 池松かおり，田知本寛，杉崎千鶴子，他：乳児期発症食物アレルギーに関する検討（第2報）—卵・牛乳・小麦・大豆アレルギーの3歳までの経年的変化—。アレルギー 2006；55：533-541.
- 5) 今井孝成：厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療等研究事業 食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究，2008，p.11.
- 6) 時田章史，山城雄一郎，藪田敬次郎：最大骨密度を規定する因子に関する研究。牛乳栄養学術研究会委託研究報告書 1998，p.257-264.
- 7) 西山宗六，木脇弘二，井本岳秋，清野佳紀：日本人小児の骨密度と体組成の年齢別推移。日本小児科学会雑誌 1999；103：69-76.

- 8) Genevieve Mailhot, et al. : Cow's Milk Allergy and Bone Mineral Density in Prepubertal Children. *Pediatrics* 2016 ; 137 : e20151742.
- 9) Jensen VB, et al. : Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 ; 15 : 562-565.
- 10) 厚生労働省 : 「日本人の食事摂取基準」 (2015年版)
- 11) 野末みほ, Jun Kyungyul, 石原洋子, 他 : 小学 5 年生の学校給食のある日とない日の食事摂取量と食事区分別の比較. *栄養学雑誌* 2010 ; 68 : 298-308.
- 12) Antonucci R, et al. : Vitamin D deficiency in childhood : old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018 ; 31 : 247-260.
- 13) 気象庁 国土交通省 : 全天日射量, 日照時間. <http://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/index.php>
- 14) Nakao H : Nutritional significance of human milk vitamin D in neonatal period. *Kobe J Med Sci* 1988 ; 34 : 121-128.
- 15) Min Jung Kim, et al. : Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis : A Systematic Review and Meta-Analysis *Nutrients* 2016 ; 8 : 789 ; doi : 10.3390/nu8120789.

Survey of calcium intake and bone mineral density in patients with persistent of cow's milk allergy

Harue Umemura¹⁾, Sayo Endou¹⁾, Ran Hishida¹⁾,
Nanami Yamamoto¹⁾ and Komei Ito²⁾

¹⁾School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences

²⁾Department of Allergy, Aichi Children's Health and Medical Center

Most milk allergies develop in infancy and begin with a diet that completely removes milk and dairy products. Recently, the number of persistent patients who do not acquire tolerance even in school age is increasing, and there is concern about future osteoporosis due to chronic calcium deficiency.

In this study, we measured the bone mineral density of milk allergic patients and investigated the relationship with calcium intake.

Bone mineral density in milk allergic patients was lower than in healthy children, presumably due to calcium deficiency.

In order to improve calcium deficiency in milk allergic patients, it is important to take not only fish bones and soy products but also calcium-enriched foods and supplements.

Dietary guidance for milk allergic patients is monitoring and evaluation of bone mineral density, along with calcium supplementation from infancy and aggressive treatment for release restrictions.

Key Words : cow's milk allergy, bone mineral density, calcium deficiency, calcium supplement vitamin D

