

機関番号：13501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790576

研究課題名(和文) 牛乳摂取量と思春期前小児の身体成熟との関連

研究課題名(英文) Relation of infant's maturation and the intake of commercial milk produced from pregnant cows.

研究代表者

丸山 和美(MARUYAMA KAZUMI)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教

研究者番号：50377488

研究成果の概要(和文)：我々の行なった実験では、牛乳を成人男性、思春期前小児が摂取した際、血液中や尿中に女性ホルモンが検出された。よって、今回、女子を対象として牛乳摂取量と性成熟の関連を検討した。その結果、乳房発育に牛乳摂取量と摂取頻度が、初経発来に牛乳摂取頻度が関連していた。このことは、女性の性成熟には、BMI、母親の初経年齢以外に牛乳摂取量も関連する可能性が示唆され、多量の牛乳摂取の推奨は再検討されるべきだと考える。

研究成果の概要(英文)：When adult male and infant took milk, the female hormone was detected in blood and urine that we had conducted. Therefore, we conducted some analyses to clarify the relation of infant's maturation and the intake of commercial milk by using the data of girls. As a result, it was clarified that the mammary development and first menstruation were related to the milk intake. As for this, the possibility that the milk consumption relates the woman's maturity. It is thought that it is necessary to reexamine the recommendation of a large amount of milk intake.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	200,000	60,000	260,000
総計	1,100,000	330,000	1,430,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：保健栄養

1. 研究開始当初の背景

緑の革命が世界規模で進行し始めた1960年代から1970年代の間に、通年における牛乳の生産が可能となった¹⁾。酪農技術の進歩により遺伝的に改良され濃厚飼料で育てられ乳牛は、妊娠期にも牛乳を出すようになり、その牛乳は一年中時期を問わず市販されている。現在一般に市販されている牛乳は、搾

乳期間が年間300日で、出産前の2ヶ月間を除いたすべての乳牛から採取されている。乳牛の妊娠期間は280日であるため、妊娠牛からも多量に搾乳していることになる。

妊娠中に搾乳された牛乳は、非妊娠の乳牛から搾乳された牛乳より、はるかに多くの女性ホルモンを含んでいる。牛乳中に含まれる

エストロゲンは、主として硫酸エストロンという形で存在する。Hassan ら²⁾は牛乳1リットル中に248ng±41mgのエストロゲンが含まれていたと述べており、秦立強ら³⁾は、牛乳を300ml摂取すると100ngの硫酸エストロンが体内に入るとしている。

先行研究では、市販牛乳中のエストロゲン、プロゲステロン量の測定や、非妊娠期の乳牛から搾乳された牛乳と市販牛乳とのホルモン量の比較が行なわれており、市販牛乳中にエストロゲン、プロゲステロンが多く含まれていることが明らかにされている^{3) 4) 5)}。また、Davaasambu Ganmaa⁶⁾やLi-Qiang Qin⁷⁾らのラットを用いた実験では、市販の低脂肪牛乳の摂取により未成熟ラットの子宮が肥大したり乳腺腫瘍の発生が促進した。

思春期前の子どもが1日に産生する女性ホルモン(エストラジオール)は、40~100ngであるため、1日に200mlの牛乳パック1本を飲めば、体内で生理的につくられている女性ホルモン量に匹敵する量を摂取することになる。思春期前は、ヒトの成長・成熟において重要な時期である。従って、この時期の牛乳の定期的且つ多量の摂取は、少なからずヒトの成長・成熟に影響を与えると考えられる。Sarah E⁸⁾は、アメリカにおいて1963~1970年と1988~1994年の期間の間に初経の年齢が約2ヶ月半早まったと述べている。この初経年齢の低下や早熟は、肥満の増加に関連しているという見解もある^{9) 10)}。しかし、妊娠牛の牛乳には高濃度のエストロゲン、プロゲステロンが含有されており、単に食生活の変化に伴う肥満の増加のみでなく、妊娠牛の牛乳摂取も初経年齢の低年齢化や早熟に関連しているのではないかと考える。

我々は、エストロゲン分泌の少ない成人男性が牛乳を摂取したときの血中・尿中ホルモンの変動、思春期前小児が牛乳を摂取したと

きの尿中女性ホルモン排泄量の変動について検討を行なった。対象は、成人男性7名、思春期前小児7名である。早朝空腹時に市販牛乳を600ml/m²単回摂取し、尿中排泄量および成人男性においては血中性ホルモン濃度を経時的に測定した。尿中測定項目はE₁、E₂、E₃、プレグナンジオールで、牛乳摂取前1時間から摂取後4時間まで1時間ごとに分蓄尿し、1時間当りの排泄量を求めた。血中測定項目は、E₁、E₂、プロゲステロン、テストステロン、LH、FSHで、摂取後2時間まで15-30分毎採血した。成人男性は、牛乳摂取により血中E₁、プロゲステロン濃度が有意に上昇し、LH、FSH、テストステロン濃度が有意に低下した。また、成人男性、思春期前小児いずれにおいても尿中E₁、E₂、E₃、プレグナンジオール排泄量の有意な上昇が認められた。成人男性の結果は、牛乳摂取が血中エストロゲン、プロゲステロン濃度上昇に関与し、その結果ゴナドトロピン、テストステロンの分泌が抑制されたことを強く示唆している。また、牛乳摂取により尿中E₁、E₂、E₃、プレグナンジオール排泄量は有意に上昇し、特に小児ではE₂1日産生量に匹敵する尿中排泄が認められた。エストロゲン分泌が少ない思春期前の小児では、1日500-600mlの日常的な牛乳摂取は、成長・成熟に影響を与える可能性があると推測された¹¹⁾。

以上、我々の行なった実験では、牛乳を成人男性、思春期前小児が摂取した際、血液や尿中に女性ホルモンが検出された。このことより、牛乳の日常的な多量摂取は、初経の低年齢化などの小児身体成熟に影響を及ぼす可能性があると考えられる。従って、今回、女子を対象として牛乳摂取量と性成熟の関連を検討した。

2. 研究の目的

性成熟に関連する因子、特に牛乳摂取量と

女兒の性成熟の関連を明らかにする。

3. 研究の方法

教育委員会並びに学校長の承諾を得て、小学校 5~6 年生と中学校 1 年生の女子の保護者(母親) 1833 名を対象とし、平成 22 年 9~10 月に調査票を配布した。調査内容は、女子の基本属性(年齢, 身長, 体重)と性成熟度(初経の有無と時期, 乳房発育 Tanner 分類), 睡眠時間, 運動時間と頻度, 牛乳・乳製品・牛肉の摂取頻度・量・嗜好, 母親の初経年齢である。調査票はすべて無記名で回答は任意とし、対象者には研究の主旨・手順・拒否・中断の権利・プライバシーの保護についての説明を文書にて行い、返信をもって同意とした。調査票は、学級担任を通じて女子に配布され、女子から保護者に渡してもらい、学級担任による回収もしくは返信用封筒での郵送法で回収した。

本研究は、所属施設の医学部倫理委員会の承認を得て実施した。全ての解析において 5%未満を有意水準とし、統計ソフトは SPSS STATISTICS BASE 18 を用いた。

4. 研究成果

(1) 対象の属性

調査票の回収は 1,341 名(回収率 73.2%)であり、無回答 2 名、年齢の欠損データ 20 名を除く 1,319 名のデータを分析対象とした(有効回答率 72.0%)。対象は、10-10.9 歳が 220 名、11-11.9 歳が 389 名、12-12.9 歳が 445 名、13-13.9 歳が 265 名であった。各年齢の身長、体重、BMI を表 1 に示す。

表1 年齢別身長、体重、BMI

	身長			体重			BMI		
	n	mean (SD)	(SD)	n	mean (SD)	(SD)	n	mean (SD)	(SD)
10-10.9歳(n=220)	213	141.9	8.0	213	34.8	7.9	212	17.1	2.7
11-11.9歳(n=389)	380	146.2	6.9	376	37.1	7.4	375	17.3	2.5
12-12.9歳(n=445)	430	151.2	6.2	421	41.1	7.4	421	17.9	2.5
13-13.9歳(n=265)	254	153.8	6.0	251	42.9	6.7	251	18.1	2.4
合計	1277	148.7	7.9	1261	39.2	7.9	1259	17.6	2.5

(2) 運動・睡眠時間と牛乳・乳製品の摂取
各年齢の平均運動時間、睡眠時間、牛乳摂取量を表 2 に示す。平均運動時間は 1.1 時間で年齢が高くなるにつれ実施時間が長くなり、平均睡眠時間は 7.9 時間で年齢が高くなるにつれ時間が短かった。平均牛乳摂取量は 257(SD152)ml/日であり、年齢が高くなるにつれ摂取量が減少した。

表2 年齢別睡眠・運動時間、牛乳摂取量

	運動時間(hour)			睡眠時間(hour)			牛乳摂取量(ml)		
	n	mean (SD)	(SD)	n	mean (SD)	(SD)	n	mean (SD)	(SD)
10-10.9歳(n=220)	202	0.8	0.8	219	8.4	0.6	218	282	154
11-11.9歳(n=389)	362	0.8	0.8	389	8.2	0.7	377	257	127
12-12.9歳(n=445)	427	1.2	1.1	445	7.7	0.9	437	254	171
13-13.9歳(n=265)	259	1.7	1.2	265	7.4	0.9	258	240	148
合計	1250	1.1	1.0	1318	7.9	0.9	1290	257	152

(3) 乳房発育に関連する因子

乳房発育に関連する因子では、成熟徴候のない Tanner1 度の女子と成熟徴候がみられた Tanner2 度以上の女子で、BMI、睡眠時間、運動時間、母親の初潮年齢、牛乳摂取量を年齢ごとに比較した(表 3)。11 歳代では Tanner2 度以上の女子の牛乳摂取量が Tanner1 度の女子よりも有意に多かった。

表3 乳房発育(Tanner分類)とBMI,睡眠時間,運動時間,牛乳摂取量,母親の初潮年齢の年代別比較

	BMI			睡眠時間			運動時間			牛乳摂取量ml			母親の初潮年齢		
	n	mean (SD)	(SD)	n	mean (SD)	(SD)	n	mean (SD)	(SD)	n	mean (SD)	(SD)	n	mean (SD)	(SD)
10~10.9歳															
1度	59	15.8	1.7	62	8.3	0.6	60	0.7	0.7	62	282	168	56	12.6	1.1
2度	99	16.8	**2.2	104	8.4	0.6	93	0.8	0.9	104	278	149	99	12.2	*1.1
3度	47	19.4	3.2	47	8.5	0.7	44	0.8	0.7	46	297	156	41	12.1	1.5
4度	4	19.0	4.2	4	8.5	0.6	4	1.1	0.7	4	225	50	2	10.5	0.7
11~11.9歳															
1度	55	15.4	1.6	57	8.3	0.7	52	1.0	0.9	55	198	83	52	12.7	1.1
2度	181	16.8	**2.1	190	8.2	0.7	179	0.9	0.8	183	273	**138	181	40.8	3.8
3度	108	18.4	2.5	111	8.3	0.7	102	0.8	0.8	110	261	124	100	40.7	3.8
4度	27	19.6	3.0	27	8.0	0.5	25	0.7	0.7	25	262	118	26	12.3	1.1
12~12.9歳															
1度	30	15.7	2.0	30	8.0	0.8	29	1.3	1.2	29	215	147	28	12.3	1.3
2度	147	17.2	**1.9	156	7.8	0.9	153	1.2	1.1	154	260	185	139	12.6	1.2
3度	177	18.1	2.4	188	7.6	0.9	175	1.2	1.1	186	249	167	173	12.2	1.2
4度	64	8.0	0.8	67	8.0	0.8	66	1.1	1.0	66	270	162	64	12.2	1.2
13~13.9歳															
1度	14	15.5	1.6	15	7.5	0.8	14	1.7	1.2	14	200	76	15	12.8	0.9
2度	75	17.1	**1.6	77	7.4	0.9	75	1.8	1.1	75	234	159	71	12.7	1.1
3度	117	18.5	2.3	125	7.4	0.9	122	1.6	1.2	124	250	145	111	12.3	1.2
4度	43	19.7	2.7	46	7.4	0.8	46	1.9	1.2	43	237	160	40	12.1	1.1

Mann-Whitney検定 **P<0.01 *P<0.05

また、乳房発育Tanner1度の女子とTanner2度以上の女子で、牛乳・バター・牛肉の摂取頻度(0日/週、1~4日/週、5~6日/週)を各年齢で比較したところ、12歳代で牛乳摂取頻度に有意差が認められ、Tanner2度以上の女子は5~6日/週牛乳を摂取している割合が高かった(表4)。しかし、Tanner1度の女子とTanner2度以上の女子で、ヨーグルト、アイスクリーム、チーズ摂取量を各年齢で比較したところ、有意差は認められなかった。

表4 乳房発育(Tanner分類)と牛乳・バター・牛肉摂取頻度の年代別比較

	牛乳摂取頻度				バター摂取頻度				牛肉摂取頻度			
	n	0日/週	1~4日/週	5~6日/週	n	0日/週	1~4日/週	5~6日/週	n	0日/週	1~4日/週	5~6日/週
10~10.9歳												
1度	62	4	3	55	61	48	10	3	62	57	5	0
2度以上	155	6	8	141	153	126	20	7	154	143	11	0
P値				0.7				0.86				0.8
11~11.9歳												
1度	57	6	5	46	57	45	9	3	54	49	5	0
2度以上	325	17	22	286	327	250	54	23	321	305	13	3
P値				0.2				0.87				0.2
12~12.9歳												
1度	30	6	6	18	29	21	4	4	29	29	0	0
2度以上	409	57	24	328	406	308	73	25	406	379	24	3
P値				0.01				0.25				0.51
13~13.9歳												
1度	15	2	2	11	15	8	5	2	14	13	1	0
2度以上	247	31	21	195	247	189	47	11	247	228	18	1
P値				0.82				0.07				1

χ²乗検定

(4) 初経発来に関連する因子

全体で、「初経あり」の女子は617名(46.8%)であり、母親の平均初経年齢は12.4(SD1.2)歳であった。初経の有無で、BMI、睡眠時間、運動時間、牛乳摂取量、母親の初潮年齢に差があるかを年代別に比較した(表5)。10~13歳代のすべての女子で、「初経あり」は「初経なし」と比較してBMIが有意に高く母親の初経年齢が有意に低かった。また、11歳代では「初経あり」は「初経なし」と比較して運動時間が短く、12歳代では睡眠時間が短かった。

表5 初経の有無によるBMI、睡眠時間、運動時間、牛乳摂取量、母親の初潮年齢の年代別比較

	BMI		睡眠時間		運動時間		牛乳摂取量		母親の初潮年齢	
	n	mean (SD)	n	mean (SD)	n	mean (SD)	n	mean (SD)	n	mean (SD)
10~10.9歳										
初経あり	29	19.4	29	8.5	26	0.8	29	252	94	24
初経なし	180	16.7	188	8.4	174	0.8	187	288	162	175
P値		2.9**		0.7		0.7		0.8		1.3**
11~11.9歳										
初経あり	107	18.7	110	8.2	100	0.6	106	263	111	101
初経なし	263	16.7	272	8.3	255	0.9	265	257	133	252
P値		2.4**		0.7		0.7**		0.8		1.1**
12~12.9歳										
初経あり	256	18.7	269	7.6	256	1.2	266	258	178	253
初経なし	161	16.7	172	7.9	167	1.2	167	247	161	152
P値		2.3**		0.9**		1.1		1.1		1.1
13~13.9歳										
初経あり	198	18.6	209	7.4	204	1.6	204	241	155	183
初経なし	53	16.4	56	7.5	55	2.0	54	238	117	56
P値		2.2**		0.9		1.1		1.1		1.1**

Mann-Whitney **P<0.01 *P<0.05

初経の有無で、牛乳・バター・牛肉摂取頻度に差があるかを年代別に比較した(表6)。12歳代で「初経あり」の女子の牛乳摂取頻度が「初経なし」の女子よりも有意に多かった。初経の有無で、ヨーグルト、アイスクリーム、チーズ摂取量を各年齢で比較したところ、12歳代で、「初経あり」の女子のヨーグルト摂取量は「初経なし」の女子よりも有意に少なかった(表7)。

表6 牛乳・バター・牛肉摂取頻度と月経の有無の年代別比較

	牛乳摂取頻度			バター摂取頻度			牛肉摂取頻度		
	n	0日/週	1~4日/週	n	0日/週	1~4日/週	n	0日/週	1~4日/週
10~10.9歳									
初経あり	29	1	1	27	29	26	3	0	29
初経なし	188	9	9	170	185	150	25	10	186
P値				0.45			0.55		0.33
11~11.9歳									
初経あり	108	5	7	96	109	80	20	9	265
初経なし	271	17	19	235	272	210	45	17	265
P値				0.91			0.69		0.9
12~12.9歳									
初経あり	267	36	11	220	266	202	49	15	265
初経なし	172	27	19	126	171	130	28	13	170
P値				0.01			0.65		0.48
13~13.9歳									
初経あり	208	29	18	161	208	161	38	9	208
初経なし	56	4	5	47	56	36	16	4	55
P値				0.39			0.13		0.82

χ²乗検定

表7 初経の有無別、ヨーグルト、アイスクリーム、チーズ摂取量の年代別比較

		ヨーグルト摂取量			アイスクリーム摂取量			チーズ摂取量		
		n	mean	(SD)	n	mean	(SD)	n	mean	(SD)
10~10.9歳	初経あり	29	2.3	1.5	29	1.4	1.1	28	0.9	0.7
	初経なし	188	2.3	1.9	188	1.9	1.7	185	1.0	1.1
11~11.9歳	初経あり	110	2.2	2.3	110	2.0	2.1	108	1.1	1.3
	初経なし	267	2.3	2.3	271	1.9	2.1	267	1.2	1.6
12~12.9歳	初経あり	267	2.0	2.1	268	1.8	1.8	268	1.1	1.4
	初経なし	170	2.6	2.2	172	1.8	1.7	169	1.2	1.4
13~13.9歳	初経あり	208	2.1	2.1	208	1.8	1.9	207	1.1	1.4
	初経なし	55	2.3	2.1	56	1.8	1.8	56	1.3	1.3

Mann-Whitney 検定 *P<0.05

牛乳摂取量と BMI には、11 歳代、13 歳代では相関は認めなかったが、全体では有意な相関を認めた。

今回の結果から牛乳摂取が思春期発来すなわち乳房発育と関連する可能性が示された。成熟度の相互関係は個人差が大きい、女兒の二次性徴は、乳房発育、陰毛、月経発来の順に出現し、乳房発育 3~4 度で陰毛発生がみられ、陰毛 3~4 度に達する頃に月経発来を認めることが多い¹²⁾。初経発来には高濃度のエストロゲンが必要であるが、乳房発育は微量のエストロゲンの増加で誘発される。牛乳によるエストロゲン摂取は直接初経発来には関与しなくても、乳房発育には関与している可能性がある。牛乳摂取による思春期発現の誘発は、結果的に初経発来を早める可能性があると考えられる。思春期における月経発来には、一定値以上の体重が必要であり、初経発来時には 17%の体脂肪率が必要であると報告されている¹³⁾。今回の調査では、牛乳摂取量と BMI には、11 歳代、13 歳代では相関は認めなかったが、全体では有意な相関を認めたことから、初経発来には BMI の影響があったことも考えられる。現在、初経年齢の低年齢化は肥満によるものと考えられているが、それは、脂肪細胞から分泌されるエストロゲンの増加が主たる要因と推測されている。従って、初経年齢の低年齢化などの早熟の原因は、単に栄養摂取過多による肥満

の影響だけではなく、牛乳摂取量の増大も影響している可能性を示唆している。

乳房発育に牛乳摂取が関与しているとなれば、思春期前のエストロゲン分泌が極めて少ない男子においては、牛乳からのエストロゲン摂取はさらに大きな影響を及ぼすと推測される。環境ホルモンの女性ホルモン作用による精子数の減少が世界的に問題視されている中で、思春期前男子の成熟への牛乳の影響は今後詳細に検討されねばならないと考える。

<文献>

- 1) D.Ganmaa etc : Is milk responsible for male reproductive disorders ? .Medical Hypotheses57 (4) .510-514. 2001
- 2) Hassan Malekinejad : Naturally Occurring Estrogens in Processed Milk and in Raw Milk (from Gestated Cows) . J. Agric. Food. Chem. 54 . 9785-9791. 2006
- 3) 秦立強ら : 日本の市販牛乳と伝統的なモンゴル牛乳中のエストロゲン濃度の比較. 日衛誌 57 (1) .306. 2002
- 4) 秦立強ら : HPLC による牛乳中エストロゲンの測定. 日衛誌 56 (1) .660. 2001
- 5) 秦立強ら : EIA による牛乳中プロゲステロンの測定. 日衛誌 57 (1) .307. 2002
- 6) Davaasambuu Ganmaa etc : Commercial cows' milk has uterotrophic activity on the uteri of young ovariectomized rats and immature rats. Int. J. cancer. 118. 2363-2365. 2006
- 7) Li-Qiang Qin etc : Low-fat milk promotes the development of 7,12-dimethylbenz(A) anthracene (DMBA)-induced mammary tumors in rats. Int. J. cancer. 110. 491-496. 2004

- 8) Sarah E. Anderson:Relative Weight and Race Influence Average Age at Menarche : Results From Two Nationally Representative Surveys of US Girls Studied 25 Years Apart. PEDIATRICS111 (4) .2003
- 9) Linda S Adair etc : Maturational timing and overweight prevalence in US adolescent girls. American Journal of Public Health91. 642-644. 2001
- 10) Youfa Wang etc : Is obesity associated with early sexual maturation?
A comparison of the association in American boys versus girls.
Pediatrics110. 903-911. 2002
- 11) Kazumi, M. Kenji, O : Exposure to exogenous estrogen through intake of commercial milk produced from pregnant cows. Pediatrics International152 (5) . 2010
- 12) 大山建司, 思春期の生理学. 日本小児内分泌学会. 小児内分泌学. 第 1 版. 東京都: 株式会社診断と治療社, 2009 : 268-272
- 13) 荒木清ら(1999)生殖器の生理. プリンシプル産婦人科学 1 第 3 版(坂元正一ら)メジカルビュー社, 東京都新宿区市谷本村町 2-30, 123-124.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

①丸山和美、大山建司、性成熟に関連する因子、特に牛乳摂取量との関連について、第 58 回日本小児保健協会学術集会、平成 23 年 9 月 1-3 日、名古屋

6. 研究組織

(1)研究代表者

丸山 和美(MARUYAMA KAZUMI)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教

研究者番号 : 50377488

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者
なし