

「妊娠・分娩と骨粗鬆症」

野澤 志朗 水口 弘司

はじめに

本邦は他に類を見ない老年人口比率の急速な増加を迎え、退行期疾患対策が急務となっている。また退行期疾患は一旦確立してしまうと診療抵抗性で、予防に勝る治療法はないといえる。骨粗鬆症についても重要な退行期疾患の一つで、しかも明らかに性差があり、女性の方が男性に較べ、6～8倍も多いといわれている。本症の予防には、30歳代前半で迎えるpeak bone massを最大限に獲得することと、各種の危険因子に遭遇しないように努めると共に、遭遇した場合には最小限にすべく努めることである。女性が本症に罹患しやすい主な原因として、元来骨密度が低い上に、閉経によってestrogenの低下があるためといわれている。その他に異論もあるが、妊娠・分娩・授乳なども骨粗鬆化の危険因子とする根強い考え方が存在する。まず、妊娠及び分娩について考えてみるに、妊娠中は骨代謝作用を有するestrogenもprogesteroneも著明な高値を呈し、しかも体重増加により骨に対する荷重負担が増し、骨代謝上、好ましい環境下にある。しかし、一方では、妊娠により日常生活活動は制限を余儀なくされ、運動不足になり、また何よりも出産児には母体から約30gのCaが移行するなどの骨・Ca代謝上、好ましいからざる環境下にあるともいえる。また授乳については分娩後の急激なestrogenの低下に、急激なプロラクチンの上昇が加わり、さらに乳汁には約30%のCaが含まれており、骨・Ca代謝の上では極めてriskyな状態にあるといえる。以上のごとく、女性のうち大多数

が経験するといっても良い妊娠・分娩・授乳は骨・Ca代謝において極めて複雑な関わりがあることが想定される。

そこで、厚生省心身障害者研究の「妊産婦をとりまく諸要因と母子の健康に関する研究」(中野班)内に設けられた「妊娠・分娩と中高年婦人の健康に関する研究」(武谷分担班)において、過去の妊娠・分娩・授乳が中高年の骨の粗鬆化にどのような影響を与えるかについての分担課題「妊娠・分娩と骨粗鬆症」が設けられた。このテーマに関する研究方法のpreliminary studyとして、平成4年度は①：先ず我々が既に骨密度測定を施行した対象者に行ったアンケート調査の中に妊娠・分娩・授乳に関する項目があるところから、過去の妊娠・分娩・授乳の状態と現時点での骨密度との関係について検討を加えた。②：次年度以降の研究計画のために文献調査を行なった。③：①の結果を踏まえ、新規のアンケート調査票を作成した。④：②の文献調査から、妊娠期・産褥期(授乳期)における骨粗鬆化に影響を及ぼす可能性がありそうな骨・Ca代謝マーカーとしてどのようなものを選択すべきか?また、骨密度測定器として何を選択すべきか?などについて検討を加えたので報告したい。

既存のアンケート調査における妊娠・分娩・授乳、他とL_{2,4}BMD

この調査はある一定の時期に我々の特殊外来を順次訪れた対象者でのrandomized studyであり、骨密度の測定はDual X-ray Bone

Densitometer (Norland Corp., Ft. Atkinson, WI, USA) を用いて、第2腰椎骨から第4腰椎骨までの骨密度を測定し、骨密度はそれらの平均値である L_{2-4} BMD を採用した。尚、 L_{2-4} BMDの本施設におけるCV値は、short term precisionが1.270%, long term precisionが0.122%であった。

本研究の調査対象は26歳から70歳の未閉経者、閉経者、卵巣全摘出(卵摘)者等を含む128例で、年齢の $\bar{X} \pm SE$ は 49.0 ± 0.8 歳であった。また L_{2-4} BMDのrangeは $0.588 \sim 1.437 \text{ g/cm}^2$ ($\bar{X} \pm SE$ は $0.926 \pm 0.02 \text{ g/cm}^2$)で、種々の骨密度を呈するものであった。

まず、調査時年齢と L_{2-4} BMDの関係は図1のごとく、 $r = -0.477$ と負相関を呈した。即ち、調査対象には加齢変化が認められた。また、分娩数 ($\bar{X} \pm SE$: 1.45 ± 0.09 回、Rang: 0~4回)と L_{2-4} BMDには $r = -0.101$ で、相関は認められなかった(図2)。さらに分娩(+)
の L_{2-4} BMDは $0.922 \pm 0.019 \text{ g/cm}^2$ で、分娩(-)のそれは $0.932 \pm 0.030 \text{ g/cm}^2$ と分娩(-)がやや高いBMDを有したが(図3)、両者間には $p = 0.648$, $t = -0.458$ と有意差は認められなかった。次に授乳歴が母乳単独群の L_{2-4} BMDは $0.941 \pm 0.043 \text{ g/cm}^2$ を呈したが、人工乳単独群のそれは $0.925 \pm 0.032 \text{ g/cm}^2$ 、混合乳群のそれは $0.913 \pm 0.027 \text{ g/cm}^2$ と次第に低値傾向を呈したが、3群間にはいずれも有意差は認められなかった(図4)。また月経との関係については、先ず初経年齢 [13.7 ± 0.2 (10~20)歳]と L_{2-4} BMDとの間には $r = -0.110$ と相関は認められなかった(図5)。閉経年齢 [46.7 ± 0.7 (23-55)歳]と L_{2-4} BMDとの間にも $r = -0.202$ と相関はなく(図6)、初経年齢と閉経年齢から求めた有経期間 [33.0 ± 0.7 (11-42)年]と L_{2-4} BMD間にも $r = -0.188$ と相関は認められなかった(図7)。

以上のごとく、今回preliminaryに施行したアンケート調査票に基づく検討からは、妊娠・分娩・授乳と骨粗鬆化の関連性を示唆するような結果は得られなかった。本研究で用いた骨密度測定法では、上記のCV値であるので、

精度上何ら問題はないものと思われる。しかしながら、調査対象には妊娠・分娩・授乳以上の骨粗鬆化の危険因子である、例えば閉経、殊に早発閉経やさらに卵摘、殊に若年における卵摘等が含まれていた。またその背景も未閉経者、閉経者、卵摘者などと揃える必要もあろうかと思われるし、年齢もマッチまででは比較検討が必要と思われる。以上のごとく、既存のアンケート調査に基づく妊娠・分娩・授乳と L_{2-4} BMDとの相関の有無などの検討によりいくつかの問題点が把握できた。

妊娠・分娩・授乳と骨粗鬆化に関する文献調査結果

満期出産児には20gのCaが含有され、妊娠中母体からCaの移行は30gといわれている。但し、通常1000gのCaを母体は含有しているので、妊娠によって3%のCaを消費するにすぎないが、妊娠・分娩・授乳が骨密度を減少させるのではないかという考え方もある。また、授乳期にはCaを40mg含有した500ml以上の乳汁が消費されるという。もしある母体が9ヵ月間授乳したとすると、授乳によって妊娠中に喪失したCa量の4倍が失われるという。また妊娠中は通常過度な骨吸収が複雑に調節されたメカニズムにより防止されているという。即ち、妊娠中はCaの腸管からの吸収と腎におけるCaの再吸収が亢進しているといわれている。諸家の各種の報告によれば、妊娠および授乳中は、血中総Ca、イオン化Ca、PTH、calcitonin、25(OH)D、1,25(OH)₂Dと骨密度との関係は骨密度に負の影響を及ぼすという。また骨密度との直接的な関係を報告したものとして、数編の報告があるが、retrospective studyでは骨密度が増加とするいくつかの報告(Smith 1967, Nilsson 1969, Goldsmith & Jhonston 1975)がある。一方、prospective studyでは骨密度は変化しない。(Christiansen et al. 1976)というもの

と著明な骨密度減少を認める (Lamke et al. 1977) という全く異なる報告が各々存在する。これらの報告はやや古いですが、最近の報告 (Kent et al. 1991) では橈骨遠位端および骨幹部の骨密度は妊娠によっても不変であるとしている。

一方、NordinとRopperによって1955年最初に提唱されたsyndrome of post-pregnancy osteoporosisという疾患がある。彼らは進行性のspinal osteoporosisを4例報告している。またDentとFriedman (1964) は5例の分娩後重症脊椎骨折を報告している。彼らは、元來osteoporosisの素因を持っていた者が妊娠中の体重増加によって偶然に骨折を来したとしている。妊娠と授乳と乳汁に関連したと思われる3人の骨粗鬆症患者のquantitative bone histomorphometryによって、若年性や閉経後骨粗鬆症でみられる典型的な高回転型のものとはみられなかったといわれている。また妊娠後期の前後に認められる大腿骨の骨粗鬆症では尿中のhydroxyprolineが増加しているとの報告もある。これらの所見は妊娠に伴う原因的なものか付随的なものかは不明であるという。いくつかのfollow-up studyではこれらのpost-pregnancy osteoporosisはその後の妊娠で悪化しないといわれている。以上のごとく、妊娠・分娩・授乳を契機に発症する骨粗鬆症を独立した疾患としてpost-pregnancy osteoporosisと命名したが、元來素因を持っていたものが、妊娠・分娩・授乳などによって発症したと考えるべきであるともいわれ、独立した疾患か否か異論がある。このpost-pregnancy osteoporosisの扱いについても検討を要する。また授乳期の骨密度については、授乳期間が100日 (Atkinson & West 1970) あるいは180日 (Sorenson & Cameron 1967) になると母体の骨密度が減少すると報告されている。最近のKent et al. (1991) によれば、24週間授乳すると骨の遠位端のみ3%減少するが、非授乳者は逆に2.5%増加するとし、長期間の授乳は骨密度を減少させるとみなす考え方が一般的である。また、長期間

授乳しても、Recommended Dietary Allowances (RDA) のCa摂取量があれば、骨粗鬆化のリスク因子にはならない (Koetting et al. 1988) との報告もあり、授乳中のCaやPの摂取が不十分な場合には骨粗鬆化を来す可能性が示唆されている。

新たなアンケート調査票の作成

既存のアンケート調査票に基づいた preliminary studyおよび妊娠・分娩・授乳と骨粗鬆症の文献調査結果から、平成5年度以降に用いるアンケート調査票を新たに作成した (末尾掲載)。

主な追加事項としては、妊娠中のCa摂取量にも関係すると考えられるところから第4項目に妊娠悪阻の有無を掲載した。また異常妊娠、殊に妊娠中毒症では尿中のCa排泄量が増加するところから、骨代謝に影響を及ぼす可能性が考えられるので妊娠中毒症罹患の有無も質問事項に加えた。また母体から出産児へのCa移行量にも関係すると考えられる出産児の体重も新たに質問事項とした。さらに骨は荷重負担の増大により骨密度に好影響を及ぼすと考えられているところから妊娠期間を通じてどの位の体重増加があったかの事項についても第7項目の質問事項とした。peak bone massを過ぎてからの高齢出産も骨の粗鬆化に如何なる影響を与えるか非常に興味深いところである。また、高齢出産者ほど、中高年へ早く移行するので、妊娠・分娩・授乳以外のリスク因子に遭遇する機会がより少ないと考えられるので、妊娠・分娩・授乳と骨粗鬆症との関係を検討する格好のモデルともなる可能性があることから、新たに質問事項に加えた。さらに、授乳に関しては、その授乳期間の長短が骨粗鬆化に大きく影響すると考えられているので、授乳期間を質問事項の10番目に掲載した。次に無月経期間の長短も有月経期間が骨密度に相関するところから、骨密度に影響を及ぼす因子となる可能性が考えられ

る。そこで第11項目に質問事項として加えた。12項目以降は日常の生活習慣に関することであるが、嗜好等を含めて、さらに詳細なものとした。

尚、その他に別紙にて、閉経や卵摘の年齢と現在までの各期間、さらには骨・Ca代謝に影響を及ぼす可能性のある疾患や投薬等の有無、また骨粗鬆症に起因すると考えられる骨折の有無などについても、もれなく把握する予定である。以上によって、過去の妊娠・分娩・授乳が、中高年になって骨粗鬆化にいかなる影響を及ぼすか検討を加える予定である。

妊娠初期から産褥期に亘る骨代謝動態と骨密度の推移に関する検討—妊娠と授乳は骨粗鬆化のリスクを有しているか？—

上記のアンケート調査によって妊娠・分娩・授乳と骨粗鬆症との関係についてアプローチをするが、この研究課題の難しさは、妊娠・分娩・授乳を行う性成熟期と骨の粗鬆化が顕性化してくる中高年との間に少なくとも10年以上の

time gapが存在することである。また骨粗鬆症は多因子的なものによって生ずるので、このtime gapの間に各種の骨粗鬆化のリスク因子に遭遇する可能性があることである。これらの解決方法として、time gapの少ないcohortを選別する方法がある。これらに該当するcohortの一つは高齢出産であり、もう一つは若年性の骨粗鬆症であろう。またもう一つの解決方法として、本項に記載する妊娠・分娩・授乳における対象者を用いて、妊娠や授乳は骨粗鬆化のリスクを有しているか否かの検討であろう。これも微かな差は、cross-sectional

studyでは過少に評価され埋もれてしまう危険性があるので、妊娠初期から産褥に亘る期間における骨代謝動態並びに骨密度の推移をlongitudinal studyにて行う必要があるものと思われる。そこで本項では上記文献検索結果を踏まえた上で、上記テーマに触れてみたい。

妊娠母体から胎児へのCaの移行は経胎盤的になされ、妊娠5ヵ月頃から増加し始め、特に妊娠8ヵ月頃から増加が目立ち、妊娠10ヵ月で最大となり、出産児に蓄積されるCa総量は25~30gとなるといわれている。そのため妊婦は自己のCaホメオスタシスを維持しつつ胎児へのCa供給を図るため母体のCa代謝は亢進するので、骨代謝動態にも影響が及び、ひいては骨密度にも影響することが推測される。また授乳期には乳汁には約30%のCaが含まれるため、妊娠・授乳期を通して大量のCa消費が生ずる。そのため、妊娠と授乳は母体の骨粗鬆化のリスク因子になるともいわれている。しかし一方では、この時期は骨代謝が抑制され、母体内のCaバランスをpositiveに維持すべく働いているので、骨粗鬆化のリスク因子にならないともいわれている。しかしながら、これらの骨・Ca代謝の検索の殆ど全ては、cross-sectional studyでおこなわれており、多少の変動は個体差、即ちheterogeneityに埋没してしまっている可能性がある。また、最近骨・Ca代謝を鋭敏に反映する骨代謝マーカーや新たな骨代謝マーカーが開発され、臨床上の有用性を示唆するような報告がなされている。妊娠・分娩と骨粗鬆化の関係について、明確で統一的な見解はなかったが、longitudinalでかつ新たな骨代謝マーカーを用いてのstudyがなされれば、妊娠・分娩・授乳の骨粗鬆化に対する影響についてある程度まで明確にすることが可能と思われる。また骨密度についての従来の検討は胎児及び母体のX線被爆の問題からSingle Photon Absorptiometryを主体とするので、躯幹骨や海綿骨に富む部位では行われていなかった。しかし、最近90%の海綿骨を含むといわれている踵骨の骨密度を超音波で測定するUltrasound Bone Densitometerが米国Lunar社により開発され、本邦においても昨年認可された。本測定器で求めた踵骨の骨密度ともっとも精度の高いといわれているDXA法による L_2-4 BMDとは $r=0.860$ と高い相関を示し、妊婦になれている超音波法による測定なので、

妊婦の不安感もなく胎児にも安全に測定可能と思われる。

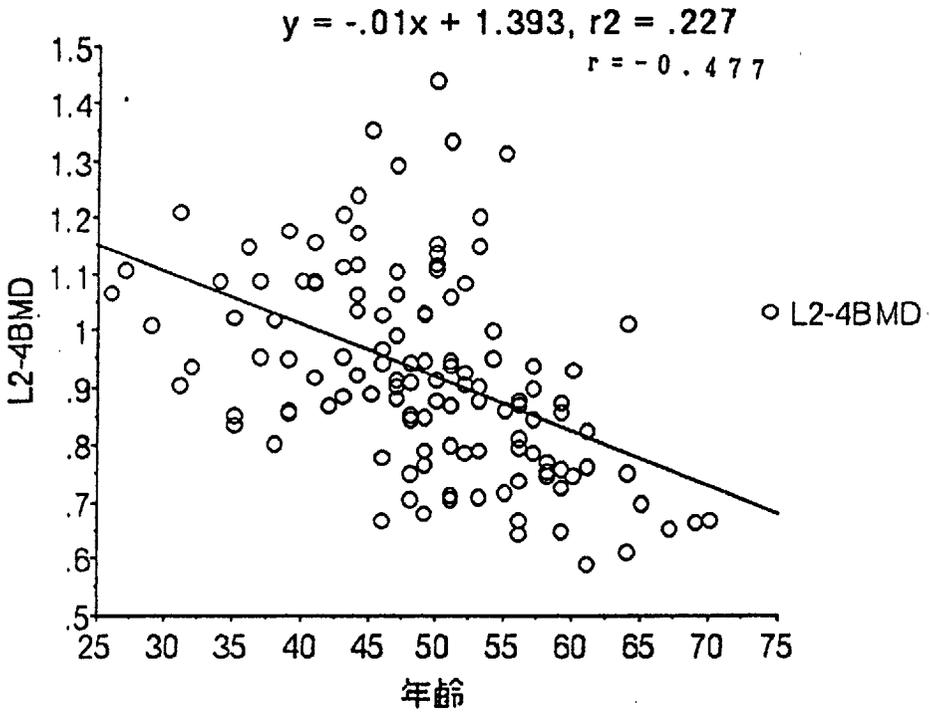
尚、本研究は可能な限りlongitudinalに試みるが、症例数の関係などにより、cross-sectional studyも並行して行う予定である。対象は非妊婦、妊娠初期、妊娠中期、妊娠末期、産褥1ヵ月、産褥3ヵ月、産褥6ヵ月を考えている。但し、Informed consentがsmoothにとれないようであったならば、計画を縮小せざるを得ないと考えている。また骨代謝マーカーとしてはAlp、Ca、P、intact-PTH、calcitonin、1,25 (OH)₂D、intact-osteocalcin、N-fragment osteocalcin、U-Ca/cr、U-hydroxyproline/cr、U-pyridinoline/cr、U-deoxypridinoline/crの測定を予定している。尚、本研究においていずれの時期においても食事のCaの摂取量を検討すべきであると考えており、栄養士による食事内容調査を予定している。

おわりに

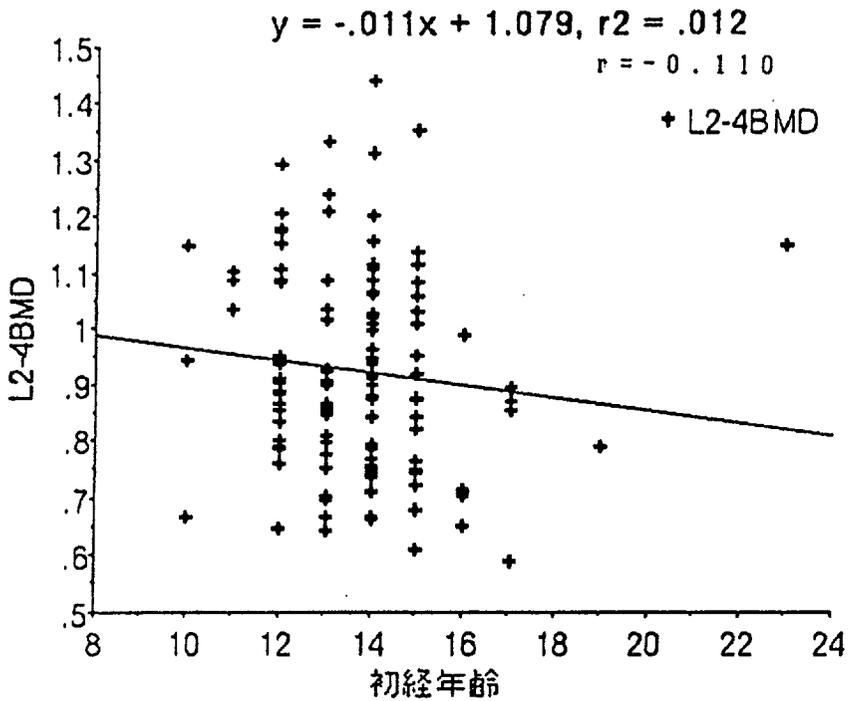
過去の妊娠・分娩・授乳が中高年の骨粗鬆化にどのような影響を及ぼすかという研究テーマは、詳細に検討されたデータは殆どなく、臨床的に興味深く、また極めて重要な課題である。但し、過去の妊娠・分娩・授乳をアンケート調査し、現時点での骨密度を測定するだけでは、そのtime gapを埋めるには余りにも長期間であることと、骨粗鬆化のリスク因子が多岐に亘ることなどから、意義のある結果が得られるか否か非常に疑問である。そこで、高齢出産者など特殊なcohortも対象として考えているが、症例数の問題などがあり、これも容易でないことが想定される。従って、非妊娠から妊娠・産褥のデータに期待したいが、Informed consentを最優先しなければならず、症例数を集めるためには、平成5年のみならず平成6年も断続を要する可能性がある。また、超音波による骨密度測定法は認可され、DXA法との高い相関性を有し、

precisionも±2%という。但し、測定の信頼性が骨代謝性疾患で未だ確立されていないが、本研究遂行中に確立される筈である。また、妊娠中は骨への水分移行により、通常より多量の水分が貯留されている可能性も否定できないので、その骨密度の値をどのように評価するのかの問題が生ずる可能性もあり、精度も非常に難しいことが考えられる。しかしながら、研究計画には独創性もあるし、綿密な研究方法も打ち出されていると思われるので、綺麗なデータが出る可能性もあり、妊娠・分娩・授乳期をいかに過ごすか、中高年になって骨粗鬆化を阻止できるかというようなrecommendationが出せるかも知れない。難解なテーマであるが、産婦人科医しか取り組めないものであり、最新の骨密度測定器と骨代謝マーカーを駆使して誰かが取り組むべきテーマであり、その結果は非常に興味深い。

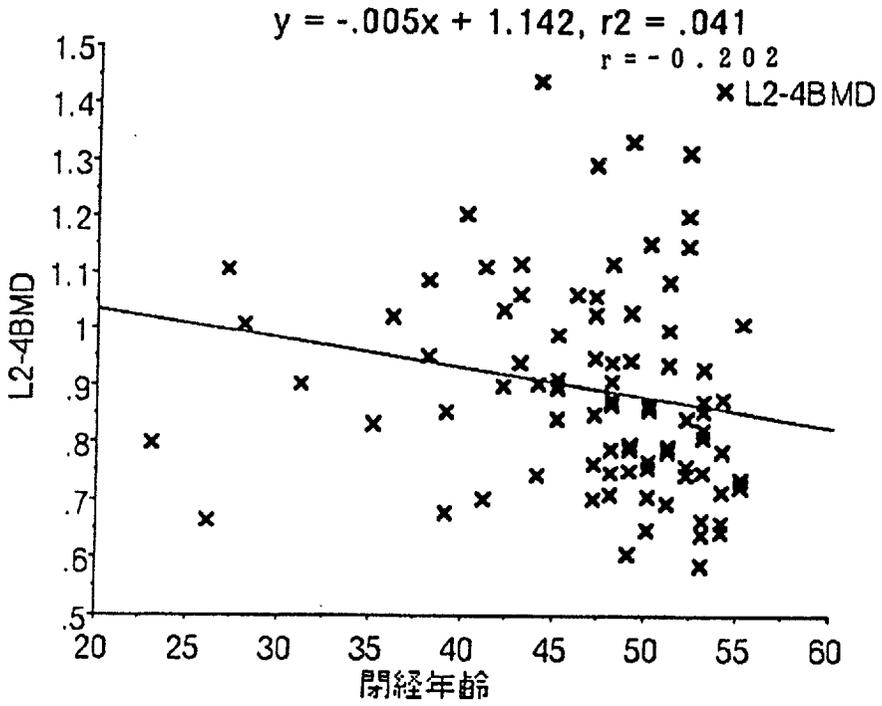
圖表 1



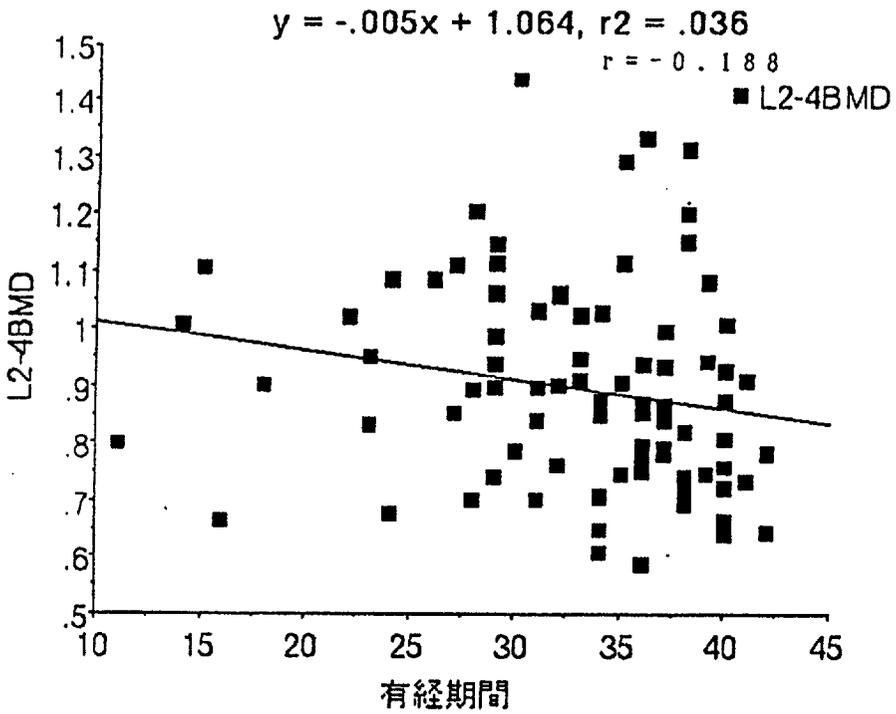
圖表 2



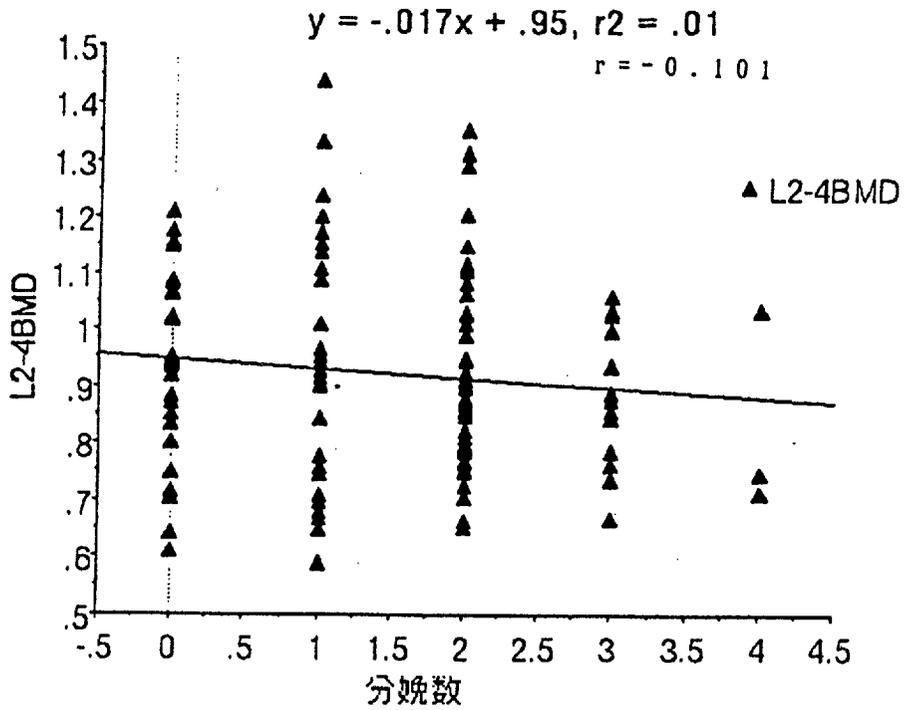
図表 3



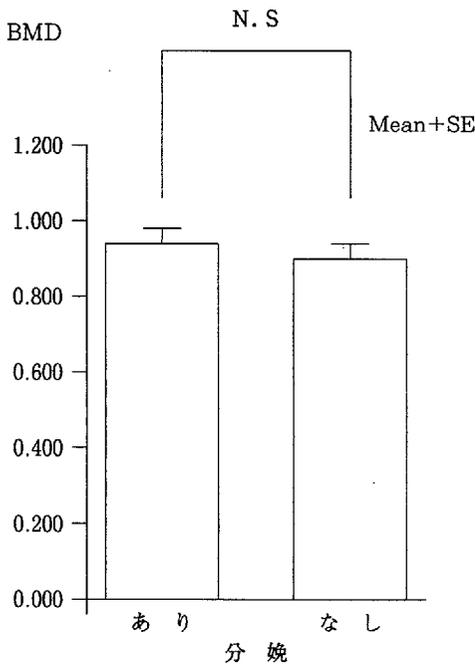
図表 4



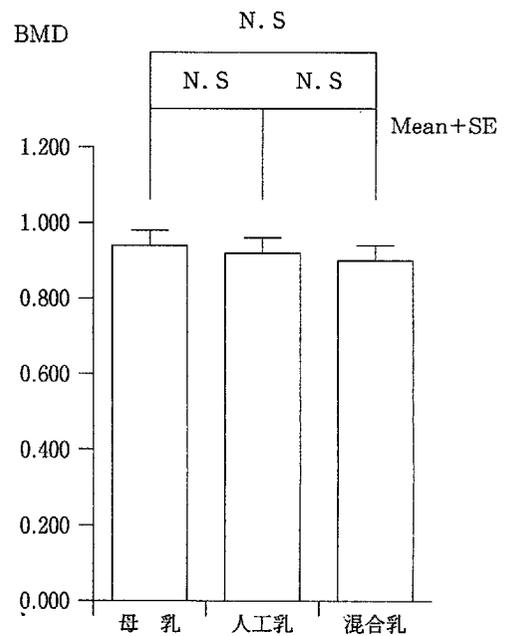
図表 5



図表 6



図表 7



アンケート調査票

氏名		年齢	歳
生年月日	明 大 昭	年	月 日
身長	cm	体重	kg

記入日：19 年 月 日

1) 月経はありますか

1. 定期的にある

2. 不規則であるが時々ある (年 月) から、(1回/ ヶ月) 位

3. ない

月経がなくなった(1年以上ない場合)のは

(年 月)、(歳 ヶ月) から

2) 初経(初潮)年齢は何歳ですか

_____ 歳

3) 子供は何人出産しましたか

_____ 人

4) 妊娠悪阻(つわり)はありましたか

1. はい

2. いいえ

5) 妊娠中毒症(むくみ、蛋白尿、高血圧)にかかりましたか

1. はい

2. いいえ

6) 出産児の体重はどの位でしたか

1児 _____ グラム

2児 _____ グラム

3児 _____ グラム

7) 出産の時あなたの体重はどの位増えましたか

1児 _____ グラム

2児 _____ グラム

3児 _____ グラム

8) 最後の出産年齢は何歳ですか

_____ 歳

9) 授乳は母乳ですか人工乳ですか

1. 母乳
2. 人工乳
3. 混合乳

10) 母乳の場合、どの位の期間母乳しましたか

1児	_____年	_____ヶ月
2児	_____年	_____ヶ月
3児	_____年	_____ヶ月

11) 出産後どの位で月経がきましたか

1児	_____年	_____ヶ月
2児	_____年	_____ヶ月
3児	_____年	_____ヶ月

12) 学生時代に運動部に入って運動をしていましたか

1. はい (_____) を _____ 年間
2. いいえ

13) 今運動をしていますか、何をどの位していますか

1. 毎日している (_____) を、1日 _____ 時間
2. 時々している (_____) を、1日 _____ 時間
3. していない

14) カルシウム剤を飲んでいますか

1. 毎日飲んでいる (食べる)
2. 時々飲む (食べる)
3. 飲まない (食べない)

15) 牛乳やチーズなどの乳製品は好きですか

1. 毎日飲んでいる (食べる)
2. 時々飲む (食べる)
3. 飲まない (食べない)

16) 煙草 (たばこ) を吸いますか

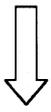
1. はい (1日 _____ 本)
2. いいえ

17) アルコールを飲みますか

1. 毎日飲んでいる
2. 時々飲んでいる
3. 飲んでいない

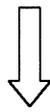
18) 30分位の日光浴を心掛けていますか

1. はい
2. いいえ



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

本邦は他に類を見ない老年人口比率の急速な増加を迎え、退行期疾患対策が急務となっている。また退行期疾患は一旦確立してしまうと診療抵抗性で、予防に勝る治療法はないといえる。骨粗鬆症についても重要な退行期疾患の一つで、しかも明らかに性差があり、女性の方が男性に比べ、6~8 倍も多いといわれている。本症の予防には、30 歳代前半で迎える peak bone mass を最大限に獲得することと、各種の危険因子に遭遇しないように努めると共に、遭遇した場合には最小限にすべく努めることである。女性が本症に罹患しやすい主な原因として、元来骨密度が低い上に、閉経によって estrogen の低下があるためといわれている。その他に異論もあるが、妊娠・分娩・授乳なども骨粗鬆化の危険因子とする根強い考え方が存在する。まず、妊娠及び分娩について考えてみるに、妊娠中は骨代謝作用を有する estrogen も progesterone も著明な高値を呈し、しかも体重増加により骨に対する荷重負担が増し、骨代謝上、好ましい環境下にある。しかし、一方では、妊娠により日常の生活活動は制限を余儀なくされ、運動不足になり、また何よりも出産児には母体から約 30g の Ca が移行するなどの骨・Ca 代謝上、好ましいからざる環境下にあるともいえる。また授乳については分娩後の急激な estrogen の低下に、急激なプロラクチンの上昇が加わり、さらに乳汁には約 30%の Ca が含まれており、骨・Ca 代謝の上では極めて risky な状態にあるといえる。以上のごとく、女性のうち大多数が経験するといっても良い妊娠・分娩・授乳は骨・Ca 代謝において極めて複雑な関わりがあることが想定される。そこで、厚生省心身障害者研究の「妊産婦をとりまく諸要因と母子の健康に関する研究」(中野班)内に設けられた「妊娠・分娩と中高年婦人の健康に関する研究」(武谷分担班)において、過去の妊娠・分娩・授乳が中高年の骨の粗鬆化にどのような影響を与えるかについての分担課題「妊娠・分娩と骨粗鬆症」が設けられた。このテーマに関する研究方法の preliminary study として、平成 4 年度は : 先ず我々が既に骨密度測定を施行した対象者に行ったアンケート調査の中に妊娠・分娩・授乳に関する項目があるところから、過去の妊娠・分娩・授乳の状態と現時点での骨密度との関係について検討を加えた。 : 次年度以降の研究計画のために文献調査を行なった。 : の結果を踏まえ、新規のアンケート調査票を作成した。 : の文献調査から、妊娠期・産褥期(授乳期)における骨粗鬆化に影響を及ぼす可能性がありそうな骨・Ca 代謝マーカーとしてどのようなものを選択すべきか?また、骨密度測定器として何を選択すべきか?などについて検討を加えたので報告したい。