

# 「妊娠・分娩と骨粗鬆症」

分担研究：妊娠分娩と中高年婦人の健康に関する研究

研究協力者 横浜市立大学 水口弘司 慶応義塾大学 野澤志朗  
東京大学 福岡秀興

要約：本年度の研究テーマは次の2つであった。①過去の妊娠・分娩・産褥に関係した因子と現在の骨量を比較検討し、その中から骨粗鬆症の危険因子を見いだす。②妊娠・産褥期の骨量および骨代謝パラメーターを測定し、妊娠・分娩・産褥の骨代謝に与える影響を直接的に調べる。

前者からは、明らかに骨粗鬆症の危険因子と思われるものは見いだせなかった。後者からは、産褥期の骨量低下傾向、骨形成と骨吸収亢進傾向がみられた。次年度は更に例数を増加させて研究を発展させる必要がある。

見出し語：妊娠、産褥、骨量、骨代謝パラメーター

研究方法：

## 1) 骨量測定とアンケート調査

過去の妊娠・分娩・産褥に関係した因子が、中高年の骨量に影響を及ぼすか否かを明らかにする目的で、子宮または卵巣摘出の既往のない患者325名（20～69歳、 $47.9 \pm 12.2$ 歳〔mean  $\pm$  SD〕）を対象とし、骨量測定とアンケート調査（調査票参照）を行ない、retrospective studyを施行した。

昨年度は、アンケート調査項目数の不足や年齢因子を加味した検討の欠如などが指摘されたため、項目の追加を行ない（アンケート項目④～⑧、⑩～⑬）、更に妊娠・分娩後長期間経過していない30歳代も対象とし、年齢を10歳ごとに区切って年代別に検討した。

骨量は Dual Energy X-ray Absorptiometry（Norland社XR-26）により第2～第4腰椎の平均骨密度（ $L_{2-4}$ BMD）を測定した。

## 2) 妊婦・褥婦の骨量および骨代謝パラメーターの測定

図1 出産数と骨密度

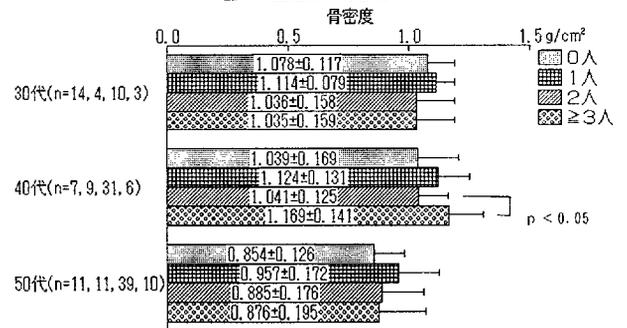


図2 妊娠悪阻の有無と骨密度

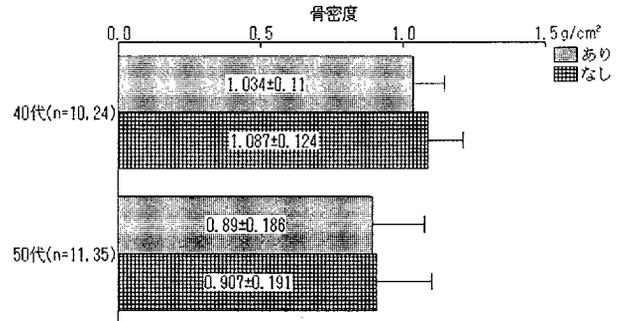
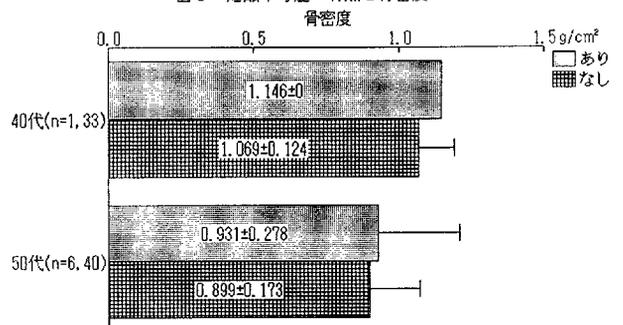


図3 妊娠中毒症の有無と骨密度



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	<u>        </u> 年	<u>        </u> ヶ月
2児	<u>        </u> 年	<u>        </u> ヶ月
3児	<u>        </u> 年	<u>        </u> ヶ月

11) 出産後どの位で月経がきましたか

1児	<u>        </u> 年	<u>        </u> ヶ月
2児	<u>        </u> 年	<u>        </u> ヶ月
3児	<u>        </u> 年	<u>        </u> 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

骨量測定は100名の妊婦・褥婦を対象とした。内訳は妊娠初期（10週未満）25名（ $27.0 \pm 3.0$ 歳）、妊娠8ヶ月25名（ $28.9 \pm 3.9$ 歳）、妊娠10ヶ月25名（ $28.9 \pm 3.9$ 歳）、産褥1ヶ月25名（ $28.3 \pm 4.4$ 歳）である。骨量測定はUltrasound Bone Densitometer（Lunar社 Achilles）を用い、右踵骨の stiffness（SOSおよびBUAより算出される値）を測定した。踵骨の stiffness は $L_{2-4}$  BMDと正の相関関係があり（ $r=0.83$ ）<sup>1)</sup>、海綿骨の骨量をよく反映すると考えられている。

また骨代謝パラメーターについては、褥婦6名（ $28.3 \pm 2.6$ 歳）を対象とし、それぞれ同一症例で分娩直後（5日以内）と産褥1ヶ月の2回測定した。測定項目と測定法を次に記す。

- ①血清 intact-osteocalcin (I-OC) : RIA固相法
- ②血清 ALP : PNP基質法
- ③血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TrACP) : PNP基質法
- ④尿中 deoxypyridinoline / Cr (D-Pyr / Cr) : HPLC
- ⑤尿中 pyridinoline / Cr (Pyr / Cr) : HPLC
- ⑥尿中 hydroxyproline / Cr (HPR / Cr) : HPLC

結果：

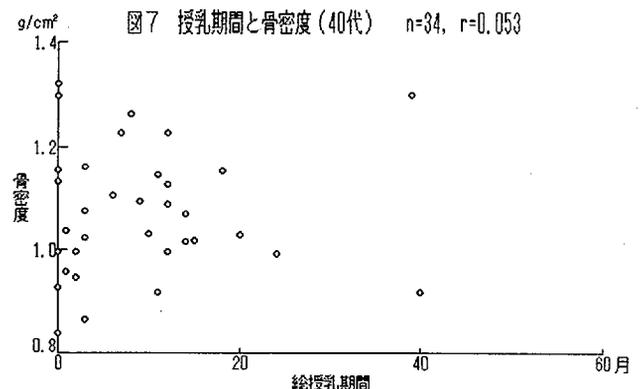
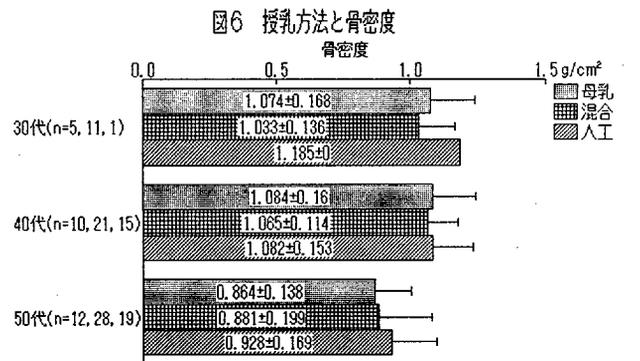
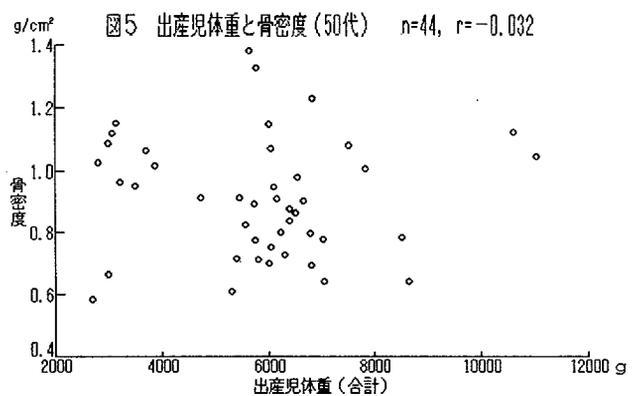
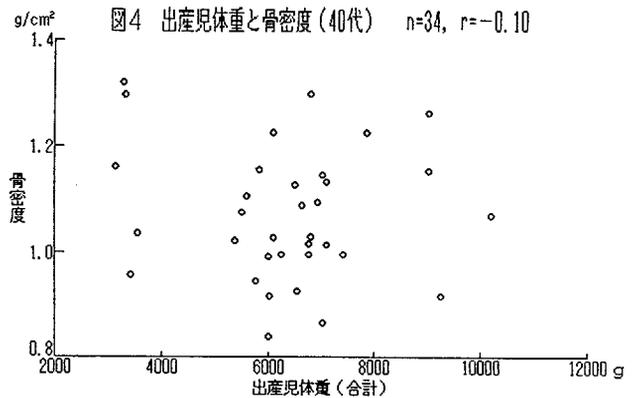
アンケート項目の⑦⑩については十分に信頼できるデータが得られず、検討から除外した。なお月経の有無による骨量への影響を除くため、50歳未満は定期的月経のある者のみ、50歳以上は閉経後の者のみに絞って検討した。

図1～図3、図6、図9～図12の数値は mean  $\pm$  SD である。平均値の比較には t 検定を用いた。

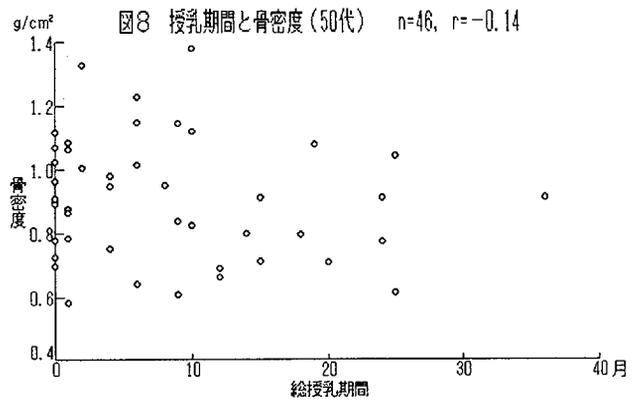
（なお  $n < 5$  のデータについては検定の対象から除外した。）

### 1) 骨量測定とアンケート調査

- ① 出産数と骨密度の関係では、図1のように40歳代の「3人以上出産」の群が、「2人出産」の群よりも有意に骨密度が高かったのみで（ $p < 0.05$ ）、他の群間では有意差はなかった。過去の出産数と現在の骨密度との間には大きな関連はないと考えられる。
- ② 妊娠悪阻と骨密度の関係では、図2のように、明かな関連性は認められなかった。
- ③ 妊娠中毒症の有無と骨密度との関係では、症例数が少ないが、図3に示すように、関係がないと思われた。

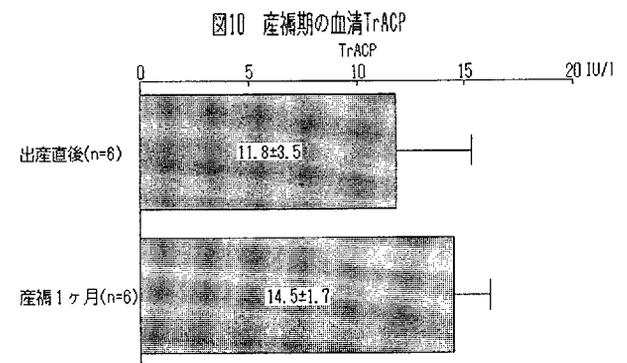
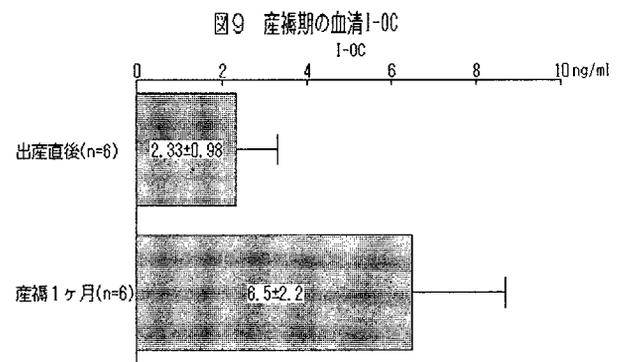


- ④ 出産児体重の全合計と骨密度の間には、図4・図5に示すように、相関はなかった（40歳代で $r=-0.10$  [n=34]、50歳代で $r=-0.032$  [n=44]）。
- ⑤ 終産年齢と骨密度との間にも相関はなかった（40歳代で $r=-0.13$  [n=34]、50歳代で $r=-0.033$  [n=44]）。
- ⑥ 図6は授乳方法と骨密度との関係を示すが、授乳方法は骨密度に明かな影響を及ぼさないと考えられる。
- ⑦ 授乳期間と骨密度との関係を年齢別に示すが（40歳代：図7、50歳代：図8）、各年代とも両者間に明かな相関関係は認められなかった。
- ⑧ 生活習慣に関する7つの因子（アンケート調査項目の⑫～⑯）についても検討したが、骨量に影響を及ぼす因子は見いだせなかった。



## 2) 妊婦・褥婦の骨量および骨代謝パラメーターの測定

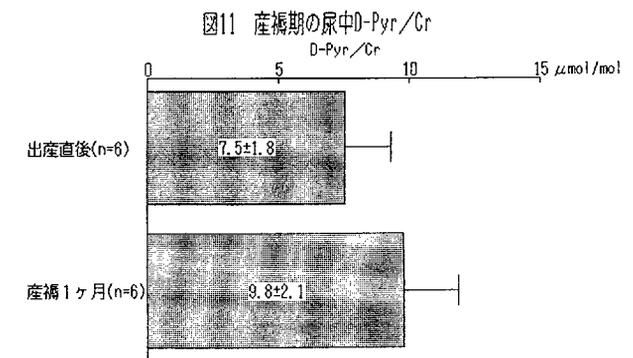
- ① 踵骨のstiffnessは、妊娠初期で $90.5 \pm 11.1$ 、妊娠8ヶ月で $87.7 \pm 10.2$ 、妊娠10ヶ月で $91.1 \pm 18.0$ 、産褥1ヶ月で $82.0 \pm 9.0$ であり、産褥1ヶ月での低下傾向を認めた。
- ② 血清I-OCは、出産直後に比較して産褥1ヶ月で有意に上昇した ( $p < 0.01$ , 図9)。
- ③ 血清ALPは出産直後で $286 \pm 61$  IU/l、産褥1ヶ月で $165 \pm 32$  IU/lあり、産褥期に減少傾向を示した。
- ④ 血清TrACPは、産褥1カ月に増加傾向を示した(図10)。
- ⑤ 尿中D-Pyr/Cr、尿中Pyr/Crも産褥期に同様に増加傾向を示した(図11、図12)。
- ⑥ 尿中HPR/Crは出産直後で $363 \pm 57$  IU/l、産褥1ヶ月で $285 \pm 53$  IU/lと減少傾向を示した。



## 考察：

骨粗鬆症の危険因子と予想された妊娠・分娩・産褥に関する因子をretrospective studyによって検討したが、実際に、明らかに関係あると思われる因子の抽出は困難であった。

今回のpreliminaryなデータでは、踵骨のstiffnessは産褥1カ月に低下傾向を示し、産褥期には骨塩量が低下する可能性が示唆されたが、今年度は調査例数が少なく、来年度は症例数を増やして更に検討する必要がある。



一方、産褥期の骨代謝パラメーターについても、いまだ例数も少なく、断定的なことはいえないが、産褥期には骨形成と骨吸収が共に亢進して、骨代謝が亢進していることが示唆された。これは postmenopausal osteoporosisの病態生理と類似した現象である。しかしデータ数が少なく、結論を得るには更に詳細な検討が来年度以降必要と思われる。

これまで、妊娠中の骨量変化についてはさまざまな報告があり<sup>2) 3) 4) 5)</sup>、いまだcontrovertialであるが、これは測定部位や測定方法の違いによるものであろう。産褥期の骨量変化についても同様にいくつかの報告があるが、低下するとの報告が多い。また測定部位のほか、授乳期間が重要な因子と考えられている。すなわち長期の授乳によって骨量が減少するが<sup>5) 6) 7)</sup>、断乳後に回復する<sup>8)</sup>という報告もある。ただ今回の調査結果から判断すると、将来の骨量にまで影響するとは考えにくいことから、変化するとしてもreversibleな範囲と考えられる。また若年の授乳が危険因子であるという報告<sup>9) 10)</sup>もあり、カルシウム必要量・摂取量も重要な因子と思われる。

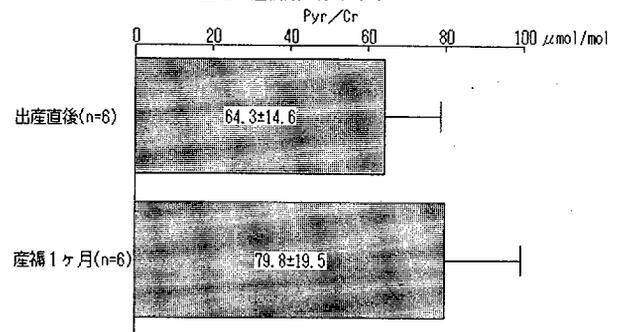
妊娠中・産褥期の骨量測定や骨代謝パラメーターの測定には、方法論に制約があり、これまで十分な研究はなされていない。来年度は、今年度の調査を更に発展させ、妊娠・分娩・産褥・授乳が骨塩量および骨代謝に及ぼす影響を及ぼすか、多数例について検討していく予定である。

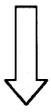
文献：

- 1) 山崎薫, 他: 超音波骨量測定装置 (Achilles Ultrasound Bone Densitometer) の使用経験. Ther Res 1992;13:585-593
- 2) Christiansen C et al: Unchanged total body calcium in normal human pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1976;55:141-143
- 3) Sowers M et al: A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. Obstet Gynecol 1991;77:841-845
- 4) Lamke et al: Changes of bone mineral content during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1977;56:217-219
- 5) Drinkwater BL et al: Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. Bone and Mineral 1991;14:153-160
- 6) Akinton PJ et al: Loss of skeletal calcium in lactating women. J Obstet Gynecol 1970; 77:555-560
- 7) Hayslip CC et al: The effects of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. Obstet Gynecol 1989;73: 588-592
- 8) Kent GN et al: Human lactation: Trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. J Bone Mineral Res 1990; 5:361-369
- 9) Chan GM et al: Bone mineral status of lactating mothers of different ages. Am J Obstet Gynecol 1982;144:438-441
- 10) Chan GM et al: Decreased bone mineral status in lactating adolescent mothers. J Pediatr 1982;101:767-770

図12 産褥期の尿中Pyr/Gr

水 5.2%





## 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



要約:本年度の研究テーマは次の2つであった。過去の妊娠・分娩・産褥に関係した因子と現在の骨量を比較検討し、その中から骨粗鬆症の危険因子を見いだす。妊娠・産褥期の骨量および骨代謝パラメーターを測定し、妊娠・分娩・産褥の骨代謝に与える影響を直接的に調べる。

前者からは、明らかに骨粗鬆症の危険因子と思われるものは見いだせなかった。後者からは、産褥期の骨量低下傾向、骨形成と骨吸収亢進傾向がみられた。次年度は更に例数を増加させて研究を発展させる必要がある。