

## 「妊娠産褥と骨粗鬆症」

研究協力者 東京大学 福岡秀興  
慶応大学 野沢志朗

横浜市立大学 水口弘司

要約 前年度までの結果は、授乳期間を含めて妊娠・産褥・授乳からは、骨粗鬆症の明らかな危険因子が見出されなかった。また産褥の骨代謝回転は骨形成及び骨吸収両者の亢進傾向が見出された。即ち授乳期間が延長した場合、それは骨代謝に危険な因子となるとの従来の説に対して疑問が持たれる結果を得たのである。そこで今年度は更に妊娠産褥授乳の全期間を通じて骨代謝回転を詳細に検討して、前年度に得た結果を更に詳しく検討した。骨量に関しては、超音波法・DEXA法を用いて骨量を分析した。その結果、妊娠中は骨吸収の亢進・骨形成の低下傾向があり、産褥は骨吸収の漸減傾向・骨形成の上昇傾向を認めた。超音波でみると踵骨の骨密度は妊娠中に軽度低下傾向があり、産褥では明らかな変化は無く、更に産褥半年以内では授乳群と非授乳群にも差は無かった。即ち骨代謝回転と骨密度には良い相関性が認められた。

見出し語：妊娠・産褥・授乳、骨代謝回転、骨代謝マーカー

研究方法：

### 1) 対象

特に合併症のない妊婦、褥婦を対象とし、更に授乳群及び非授乳群の二群に分けて比較検討した。経時的に尿・血液を採取し、骨密度は主として妊娠前期・中期・末期・産褥1週以内、産褥1ヶ月、3ヶ月・6ヶ月に分析した。

### 2) 骨代謝回転の検討

骨代謝回転を知る指標として、骨吸収マーカーとして骨間質の吸収をもっとも良く反映すると言われるピリジノリン・デオキシピリジノリン尿中排泄量、破骨細胞より特異的に分泌される酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TrACP) を、骨形成マーカーとして骨芽細胞より特異的に分泌されるintact osteocalcin、及びアルカリフォスファターゼ (骨型：isoform III) を各々分析した。

### 3) 骨密度の検討

骨量の推移はとう骨骨密度 (DEXA 法—アロカ社—：遠位端と遠位端1/3を測定したが、前者は海綿骨、後者は皮質骨が主体をなすといわれており、両者の推移を見た) と踵骨骨密度 (超音波—Luner 社—) (1) を各々分析した。なおDEXA法による使用放射線量は極めて少なく、実際に線量測定を行って検討部位以外ほぼゼロであることが予め確認する事が出来、インフォームドコンセントを得て測定した。

### 4) 末梢血単球より分泌されるサイトカイン分泌の分析

破骨細胞機能は末梢血単球より分泌されるサイトカイン (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  等) により制御されていることが指摘されている。末梢血単球をFycoll-Park法で分離抽出し、マクロファージ分離用プレートに付着させ74時間培養して、培養上清をEIAにて測定し、細胞数当たりの分泌量を検討した。

結果：

#### 1) 骨代謝マーカーの推移：

骨吸収マーカー、ピリジノリン (図1)、デオキシピリジノリンはともに妊娠中に漸増傾向にあり、末期には非妊時の約3~4倍量にも達する尿中排泄があり、産褥は急激に減少して産褥3ヶ月にはほぼ非妊時のレベルに達した。TrACP (図2) もほぼ同一の経緯を示した。しかし骨形成マーカー・intact osteocalcin (図3) は妊娠中期まではむしろ減少し、妊娠末期にやや上昇傾向が出現し、産褥は更に大きく上昇した。アルカリフォスファターゼ (図4) は、妊娠末期に軽度な上昇傾向を示し、産褥に上昇した。更に産褥においては、授乳及び非授乳群で少なくとも産褥6ヶ月までは吸収マーカー及び形成マーカーの量に差は見出されなかった。

#### 2) 骨密度の推移：

骨密度は、超音波で踵骨を見た場合 (図5) は妊娠中に軽度な減少傾向を見るが、産褥では、授乳群非授乳

群共に変化せず、両群でも差は見出されなかった。  
 とう骨の骨密度でも大きな変化は特に見出されなかった。

図1. Change of Pyridinoline during pregnancy and puerperium.

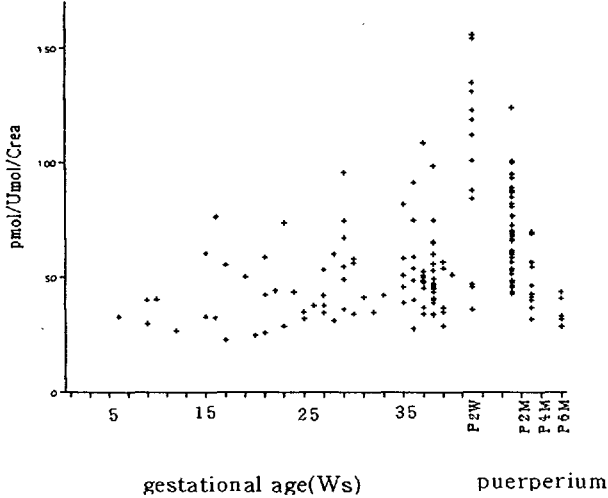


図2. Change of TrACP during pregnancy and puerperium.

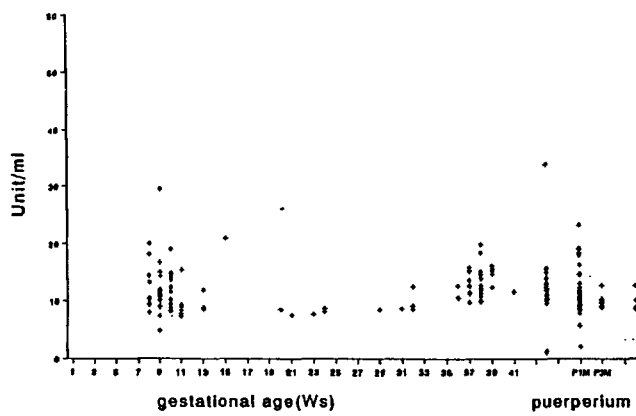


図3. Change of Intact Osteocalcin during pregnancy and puerperium.

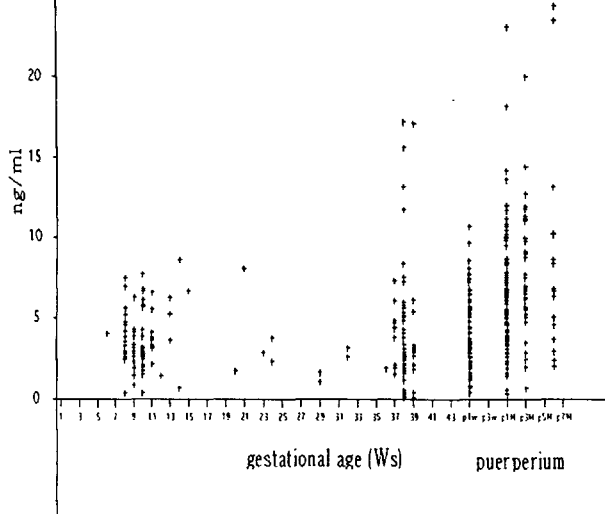


図4. 骨型アルカリフォスファターゼ (isoform III) の推移

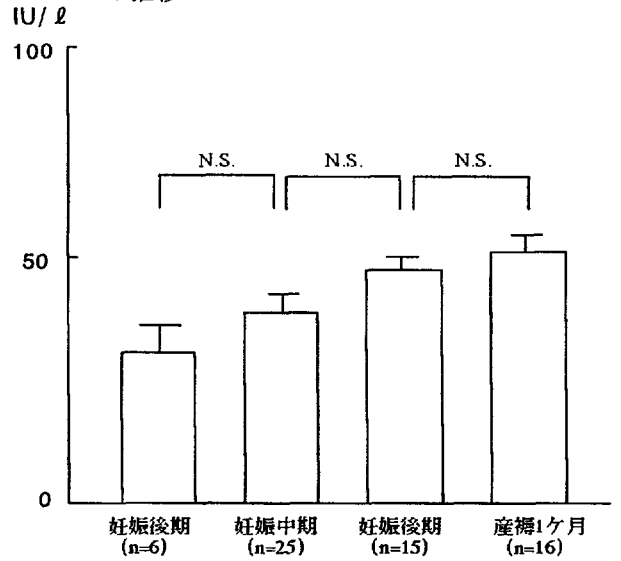


図5. 踵骨の骨密度の推移 (超音波法)

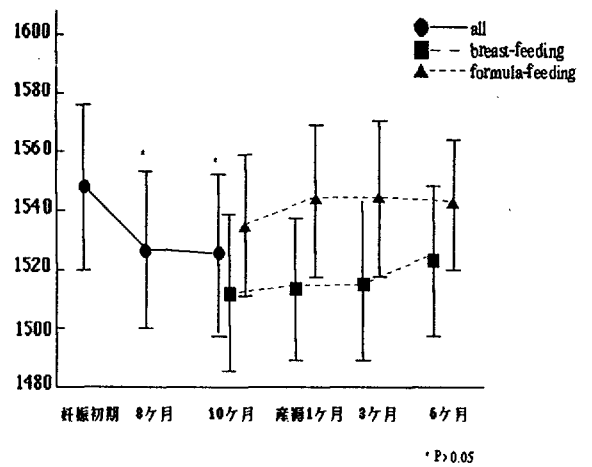
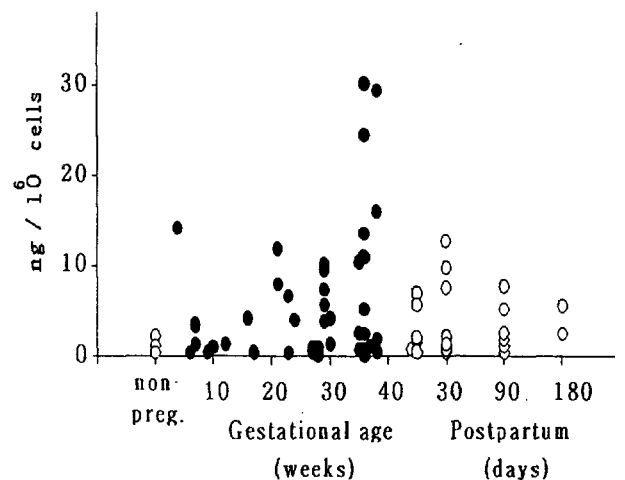


図6. Monocytes secretion of TNF-alpha during pregnancy and Puerperium.



### 3) 末梢血単球からのサイトカイン分泌:

IL-1 $\alpha$ 、IL-6、TNF $\alpha$  (図6)の分泌量は妊娠が進むと共に増大していくが、産褥以降は急激に分泌量の減少がおこった。しかし妊娠末期の分泌量には個人差があり症例によっては増加しない例もあった。ビリジノリ排泄量とサイトカイン(とくにIL-1 $\alpha$ )分泌量との間には相関性が認められた。

### 考察:

長期間の授乳は、高プロラクチン血症と低エストロゲン血症及び乳汁中へのカルシウムの移行によって骨代謝は強い負に傾き、更年期以降の骨粗鬆症発症の強い危険因子と想定されてきた。

そこで過去の妊娠・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出すことを検討してきたが、不思議なことに授乳期間を含め明らかな骨粗鬆症の危険因子は見出されなかった。更に骨代謝マーカーの推移を検討したところ、産褥期には、骨形成と骨吸収の亢進する傾向が見られ、妊娠授乳と更年期以降の骨量に相関性があるか否かの問題はなお検討を要するとの結果を得た。(前年度までの成果)

そこで今年度は更に妊娠産褥授乳の全期間を通じて骨代謝回転を詳細に検討して、前年度に得た結果を更に詳しく検討した。その結果、妊娠中は骨吸収の亢進・骨形成の低下傾向があり、産褥は骨吸収の漸減・骨形成の上昇傾向を認めた。踵骨の骨密度は超音波では妊娠中は軽度低下傾向があり、産褥では明らかな変化はなく、更に産褥半年以内では授乳群と非授乳群にも差はなかった。即ち骨代謝回転と骨密度には良い相関性が認められるとの結果を得て、前年度と同一の結果を得た。即ち、高エストロゲン血症にある妊娠中に骨吸収が亢進し、低エストロゲン血症にある産褥授乳期に骨吸収の漸減及び骨形成の亢進が生じていることが明らかとなった。しかしこれは従来の多くの研究報告(2、3、4)とは異なったものである。しかしDrinkwaterのグループは(5)同一人について妊娠前と妊娠直後をDEXA法で検討して、骨量の減少をみており、我々の結果と類似した現象を報告している。同じく、踵骨の骨密度は妊娠中に低下傾向を示し産褥は授乳及び非授乳産婦と共に骨量の減少はなく変化しないという結果を得た。破骨細胞機能は末梢血単球より分泌されるサイトカインに強く支配されている(6)。

そこで骨吸収マーカーの推移と末梢血単球のサイトカイン(IL-1 $\alpha$ 、TNF $\alpha$ 等)分泌量の推移を見たところ、妊娠末期にかけて共に上昇する推移を示した。これは妊娠中は、高エストロゲン血症にありながら卵巣摘除、更年期に類似した骨代謝回転を示すものである。

我々の得た産褥期の代謝回転の結果は、骨量は低下するとの従来の説(7、8)に対立するものであり、骨代謝回転は骨形成優位にある可能性を示唆する結果と言える。即ちエストロゲンは骨を保護するとするエストロゲンドグマで理解出来ない現象と言える。

現在ヒトは最大骨密度に達した後は骨量の増加は期待出来ないといわれている。しかし骨代謝回転の推移を見ると、この骨形成優位な産褥期間に適切な栄養指導及び授乳期間の指導を行えば、骨量を増加させ得る可能性があることも示唆される。

今回は産褥の半年と言う短い期間の検討を加えたものであった。授乳は大量の乳汁へのCa移行によりカルシウムバランスは当然負に傾くので、半年以上の長期の授乳はやはり危険因子の可能性はある。今後は更に長期の(少なくとも1年半以上)に渡る産褥期の骨量の推移及び骨代謝マーカーの検討が必要であると考えられる。

骨形成は12歳から16歳に集中して生じており、それ以降は骨形成の優位になる時期はない(9)。しかし産褥は骨形成優位であるとした本研究の結果、20歳以降では、産褥期は生理的に骨量を増やせる期間である可能性が考えられ、この期間に適切な授乳及び栄養指導を行えば、有効に骨量が増やすことが出来る可能性を示唆する。それは更年期以降の骨粗鬆症を防止することに通ずる可能性もある。そのための検討も更に行うべきである。

### 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) Pacifici R, Brown C, et al. ; Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5134-5138.

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) Matkovic V, Jelic T, et al. : Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Influence from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 799-808.



## 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 前年度までの結果は、授乳期間を含めて妊娠・産褥・授乳からは、骨粗鬆症の明らかな危険因子が見出されなかった。また産褥の骨代謝回転は骨形成及び骨吸収両者の亢進傾向が見出された。即ち授乳期間が延長した場合、それは骨代謝に危険な因子となるとの従来の説に対して疑問が持たれる結果を得たのである。そこで今年度は更に妊娠産褥授乳の全期間を通じて骨代謝回転を詳細に検討して、前年度に得た結果を更に詳しく検討した。骨量に関しては、超音波法・DEXA法を用いて骨量を分析した。その結果、妊娠中は骨吸収の亢進・骨形成の低下傾向があり、産褥は骨吸収の漸減傾向・骨形成の上昇傾向を認めた。超音波でみると踵骨の骨密度は妊娠中に軽度低下傾向があり、産褥では明らかな変化は無く、更に産褥半年以内では授乳群と非授乳群にも差は無かった。即ち骨代謝回転と骨密度には良い相関性が認められた。