

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 48, No. 11, pp. 1079—1084, 1996 (平8, 11月)

正常妊娠の超音波を用いた骨密度測定

昭和大学医学部産科婦人科学教室

田村 和司 秋山 敏夫 田口 敦
藤川 浩 斎藤 裕 矢内原 巧

Measurement of Bone Density by Ultrasound Bone Densitometer in Normal Pregnant Women

Kazushi TAMURA, Toshio AKIYAMA, Atsushi TAGUCHI, Hiroshi FUJIKAWA,
Hiroshi SAITO and Takumi YANAIHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo

概要 近年、女性の退行性骨粗鬆症の発症をいかに予防するかが quality of life を考えるうえで大きな課題であり、特に性成熟期における peak bone mass を知ることが重要とされている。今回、放射線被曝がなく安全に骨密度を測定できる超音波による骨密度測定装置を用いて、性成熟期の非妊婦、正常妊娠および産褥婦について踵骨骨密度を測定し、妊娠中の骨密度の変化について検討した。また骨代謝パラメータを同時に測定し、妊娠および分娩が骨代謝に及ぼす影響について検討した。

「成績」 1) body mass index (BMI) により標準体格を有する性成熟期の非妊婦 ($n=30$; 21~29歳、平均 24.5 ± 2.3 歳) の踵骨の sound of speed (SOS), broad ultrasound attenuation (BUA) 値はともに dual energy X-ray absorptiometry (DXA) 法の第2~4腰椎 bone mineral density (BMD) 値と良好な正の相関 ($p<0.01$) を示した。2) 妊娠各時期における SOS, BUA, stiffness は成熟期のそれと差を認めなかつたが、同一症例 ($n=21$) における追跡 (longitudinal study) では妊娠初期の SOS = 1,549.1m/s, BUA = 121.4dB/MHz, stiffness = 95.1より妊娠経過とともに漸減し産褥 5 日目では SOS = 1,533.3, BUA = 113.4, stiffness = 85.1と有意 ($p<0.01$) に低下することが判明した。3) 骨代謝パラメータ(補正血清カルシウム、骨型アルカリフォスファターゼ、プロコラーゲン タイプ1-Cペプチド、尿中カルシウム/クレアチニン比、尿中デオキシピリジノリン/クレアチニン比)には妊娠、分娩により有意な変化は認められなかつた。4) SOS もしくは BUA が -1.5 SD 未満の低骨密度を示した妊婦について骨代謝パラメータより骨代謝動態を検討したところ、正常群と差異を認めなかつた。

Synopsis The bone mineral density in reproductive aged and pregnant women was measured with an ultrasound bone densitometer (Achilles, Luner Co, USA). Both parameters of bone density in Os calcis, sound of speed (SOS) and broad ultrasound attenuation (BUA) were significantly correlated with bone mineral density in lumbar₂₋₄ measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) ($p<0.01$) in reproductive aged women (mean age; 24.5 ± 2.3 , $n=30$). The changes in bone density during pregnancy and at delivery were studied. In a cross-sectional study, no significant changes in SOS, BUA and stiffness were observed, but in a longitudinal study ($n=21$), all of these parameters decreased as pregnancy advanced. The markers of bone turnover (serum Ca, alkaline phosphatase, procollagen type 1-C peptide, urinary Ca/Cr and deoxypyridinoline/Cr) did not change during pregnancy. Ten pregnant women with low bone density (less than -1.5 SD mean value) were found. There was no significant difference between the markers of bone turnover in pregnant women with low and normal bone density.

The clinical usefulness of the screening of bone density of reproductive aged and pregnant women to detect osteopenia is suggested.

Key words: Bone density • pregnancy • Ultrasound bone densitometer • Bone turnover • Reproductive age

緒 言

近年高齢化社会を迎え、女性の quality of life に影響を及ぼす退行性骨粗鬆症が重要な疾患として注目され、スクリーニングの面からも骨密度測定の必要性が重要視されている。それには妊娠、分娩を含めた性成熟期における peak bone mass を知り、それをいかに維持するかが問題とされている¹⁾。これまで、骨密度測定には種々の方法が開発されたが、近年はその信頼性の高さから、dual energy X-ray absorptiometry (DXA) 法による骨密度測定が広く用いられている²⁾⁽³⁾。しかしながら、DXA 法は放射線被曝のため妊婦には用いられなかつた。

従来より妊娠や分娩が骨密度や骨代謝にいかに影響するかについては減少する⁴⁾、変化しない⁵⁾⁽⁶⁾など種々の報告があり一定の見解は得られていない。今回我々は、超音波骨密度測定装置を用いて性成熟期婦人、妊婦および褥婦の骨密度を測定し、さらに骨代謝パラメータを同時に測定して妊娠中の骨代謝動態を検討した。

研究対象および方法

対象

昭和大学病院に通院する合併症のない正常妊婦 67名 (21~31歳) 109ポイント、および褥婦49名 (21~31歳; longitudinal 21名を含む) を対象に、超音波による骨密度を測定した。骨密度は授乳の影響を受けるとされており⁷⁾⁽⁸⁾、対象は初妊婦のみとし、また体格の影響を除外する目的で、非妊時の body mass index (BMI) が18~25の婦人とした⁹⁾。測定時期は、妊娠初期 (n=21; 6~14週)、中期 (n=43; 15~28週)、後期 (n=45; 29~39週) および産褥 5 日目 (n=49; 21~31歳) である。また、このうち21名 (21~29歳、BMI; 19~24) の妊婦については longitudinal study として追跡測定を行った。さらに、性成熟期の非妊婦30名 (21~29歳、BMI; 18~24) について DXA 法 (QDR-1000; Hologic 社、USA) を用いて第 2 ~ 4 腰椎 (L₂₋₄) の bone mineral density (BMD) を併せて測定し、本法の超音波伝播速度 (sound of speed; SOS), 超音波減衰係数 (broad ultrasound attenuation; BUA) 値との相関性を検討した。

骨密度測定

超音波骨密度測定装置として Achilles Ultrasound Bone Densitometer (Luner 社; USA) を用いて右踵骨の骨密度を測定した。測定項目は骨の密度に比例するとされる SOS, 骨の硬度を反映する BUA、および、両者の値から求められる stiffness である¹⁰⁾⁽¹¹⁾。本法の精度を検討するため、性成熟期の非妊婦30名のうち、2名を対象に10回連続測定、10日間連続測定を行い、intra および inter assay の%CV を求めた。

骨代謝パラメータの測定

妊婦健診時 (午前 9~12時) に血液および尿を採取し、補正血清カルシウム (S-Ca), 尿中カルシウム/クレアチニン比 (U-Ca/Cr) を測定した。また骨形成マーカーとして骨型アルカリフェヌファターゼ (ALP₃), プロコラーゲン タイプI-Cペプタイド (P1CP), 骨吸収マーカーとして尿中デオキシピリジノリン/クレアチニン比 (DPD) を測定した。

血清カルシウムは OPCD 法¹²⁾, 血清アルブミンは BCG 法¹³⁾, 尿中カルシウムは原子吸光法¹⁴⁾, 尿中クレアチニンは Jaffe 法¹⁵⁾により測定した。ALP₃は para nitrophenyl 磷酸基質法にて ALP を測定しレクチン親和性の違いにより分画を求めた¹⁶⁾⁽¹⁷⁾。P1CP は Procollagen type I C-peptide 測定キット (TaKaRa 社製) を用い、尿中デオキシピリジノリンは PYRILINKS-D Kit (Metra Biosystem, Inc 製) を用いて EIA 法により測定した。

なお、本研究を行うにあたりすべての被検者の同意を得た。

有意差検定は、cross-sectional study では student's t-test, longitudinal study では paired t-test を用いた。

研究成果

本法の精度と DXA 法との相関

性成熟期の健常非妊婦 2 名に対して10回連続および10日間連続して踵骨骨密度を測定し、SOS および BUA の精度と再現性を検討したところ、両者の%CV はいずれも 0.1~1.3 と本法は良好な精度を有することがわかった。性成熟期の非妊婦30名を対象に本法による SOS, BUA と DXA 法で

1996年11月

田村他

1081

測定した BMD (L_{2-4}) 値の相関性を図 1 に示した。SOS および BUA は、DXA 法で測定した L_{2-4} の BMD 値と有意 ($p < 0.01$) な正の相関 ($r = 0.699, 0.659$) を示した。また、性成熟期の非妊婦30名の SOS, BUA, stiffness は、それぞれ $1,538 \pm 11.0$ m/s, 121.0 ± 6.3 dB/MHz, 92.3 ± 6.7 であった。

妊娠、産褥期の骨密度、骨代謝パラメータの変化

妊娠各時期および産褥5日目の骨密度の変化を表 1 に示した。妊娠初期より妊娠中期にかけて SOS, BUA, stiffness は、いずれも低下傾向を示したが、その後産褥5日目まで明らかな変動は認められなかった。また、妊娠各期の SOS, BUA, stiffness は、性成熟期の非妊婦30名測定値に対して有意の差を示さなかった。次に、21例の妊娠初

期より産褥5日目までの longitudinal study による骨密度の変化を検討すると、SOS, BUA, stiffness 値は妊娠の経過とともに減少し、産褥5日目ではいずれも妊娠初期より有意 ($p < 0.01$) に低値を示した（図 2）。

S-Ca, U-Ca/Cr, 血中 ALP₃, P1CP, U-DPD 値の妊娠および産褥における推移を図 3 に示した。血中 ALP₃ 値は妊娠の経過とともに上昇傾向、U-DPD 値は下降傾向を示す一方、S-Ca, U-Ca/Cr, P1CP についてはいずれも妊娠、分娩による変化はみられなかった。さらに妊娠初期より追跡調査した21例における各骨代謝パラメータに妊娠、分娩による有意な変化はみられなかった。

次に今回検討を行った妊婦67名109ポイントのうち、SOS もしくは BUA のいずれかが $-1.5SD$ 未満の低骨密度を示した10症例（低骨密度群）を

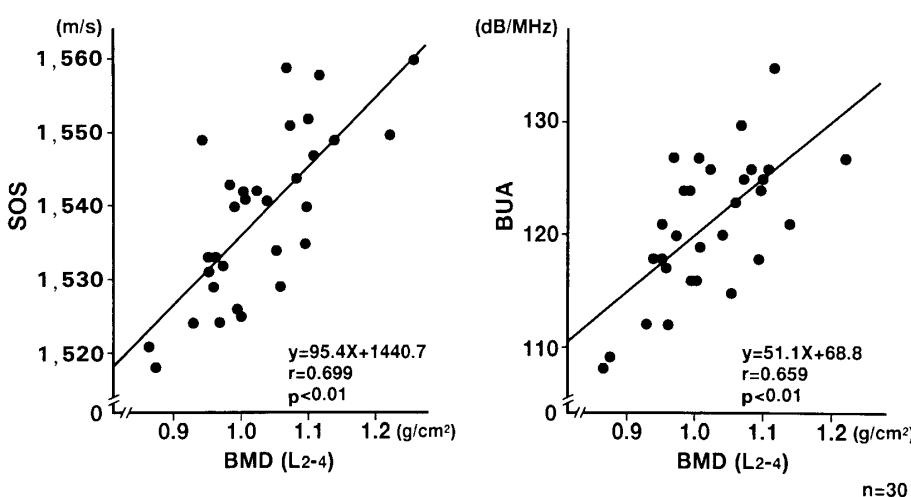


図 1 性成熟期婦人の SOS, BUA 値と BMD 値 (L_{2-4} ; DXA 法) の相関関係

表 1 妊娠、産褥期における骨密度の変化(cross-sectional study)

妊娠期間(n)	妊娠初期 (21)	妊娠中期 (43)	妊娠後期 (45)	産褥期 (49)
妊娠週数(週)	$6 \sim 14$ (10.4 ± 2.4)	$15 \sim 28$ (21.6 ± 3.0)	$29 \sim 39$ (34.0 ± 3.3)	5 日目
平均年齢(歳)	28.5 ± 2.4	28.9 ± 4.5	28.9 ± 3.9	28.3 ± 3.5
BMI	21.3 ± 3.0	20.7 ± 2.4	21.0 ± 2.6	19.6 ± 2.3
SOS(m/s)	$1,543.9 \pm 27.0$	$1,532.2 \pm 26.0$	$1,537.0 \pm 26.4$	$1,539.0 \pm 31.6$
BUA(dB/MHz)	121.6 ± 8.0	118.2 ± 8.3	119.2 ± 9.6	117.6 ± 8.7
Stiffness	92.7 ± 10.8	87.5 ± 10.7	89.3 ± 12.9	89.3 ± 12.9
Mean \pm SD				

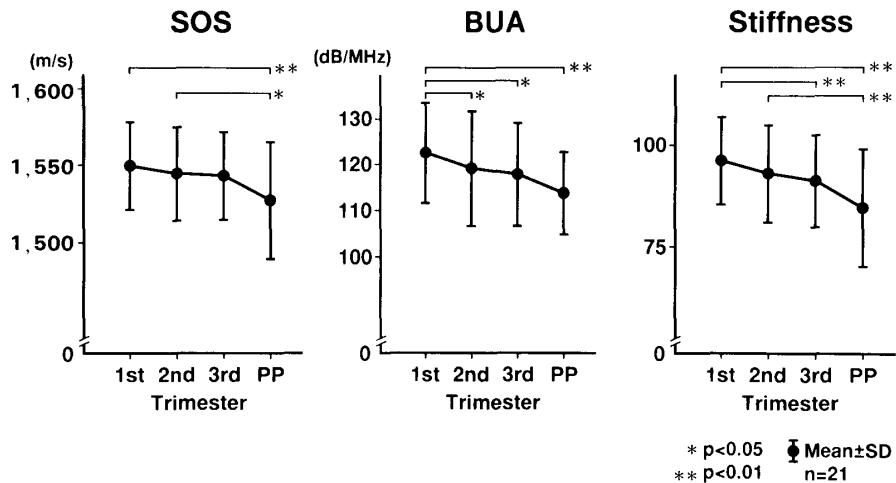


図2 妊娠、産褥期における骨密度の変化
(longitudinal study)

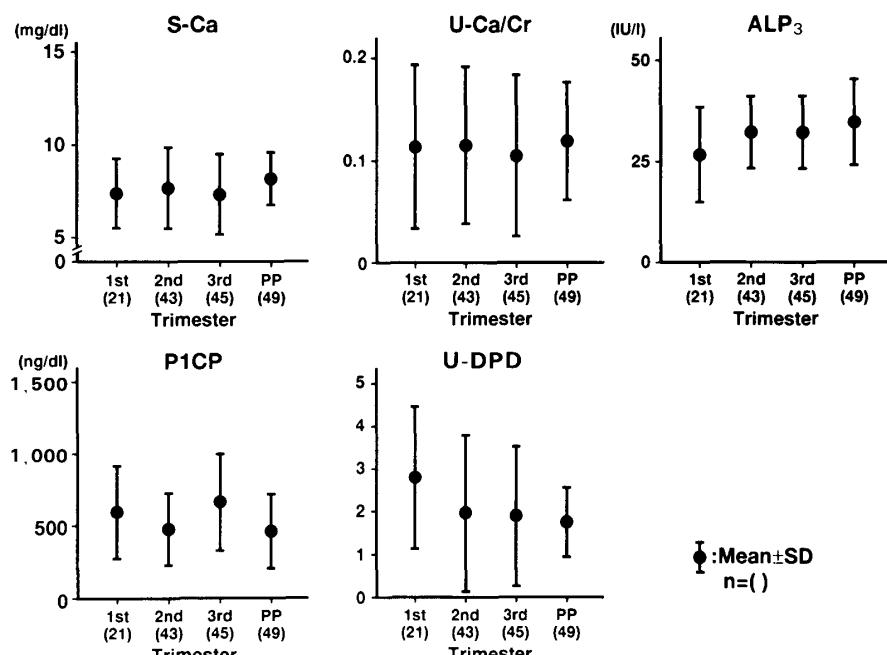


図3 妊娠、産褥期における骨代謝パラメータの変化

対象に、血中、尿中の骨代謝パラメータについて正常群のそれらと比較したところ、S-Ca、U-Ca/Cr、血中 ALP₃、P1CP、U-DPD 値のいずれの骨代謝パラメータについても両群間に有意差は認めなかった（図4）。

考 案

妊娠中の骨密度がいかに変化するかについては従来より数多くの検討がなされているが、いまだ定説をみない^{4)~6)}。これらの成績に差があるのは、骨密度の測定法や測定部位の違いによると考えら

れている。踵骨は椎骨とともに、他の四肢末梢骨に比べ海綿骨を多く含むことから、早期に骨密度の変化が現れる部位とされる¹⁸⁾。現在、骨密度測定装置としては DXA 法が最も信頼性が高いとされており、原発性骨粗鬆症の診断基準も DXA 法によるものが基準とされている。しかしながら、DXA 法は放射線被曝から妊婦を対象とした測定には応用できない。DXA 法と超音波を用いた骨密度測定法を比較した従来の検討では DXA 法による BMD 値と超音波による SOS、BUA 値との

1996年11月

田村他

1083

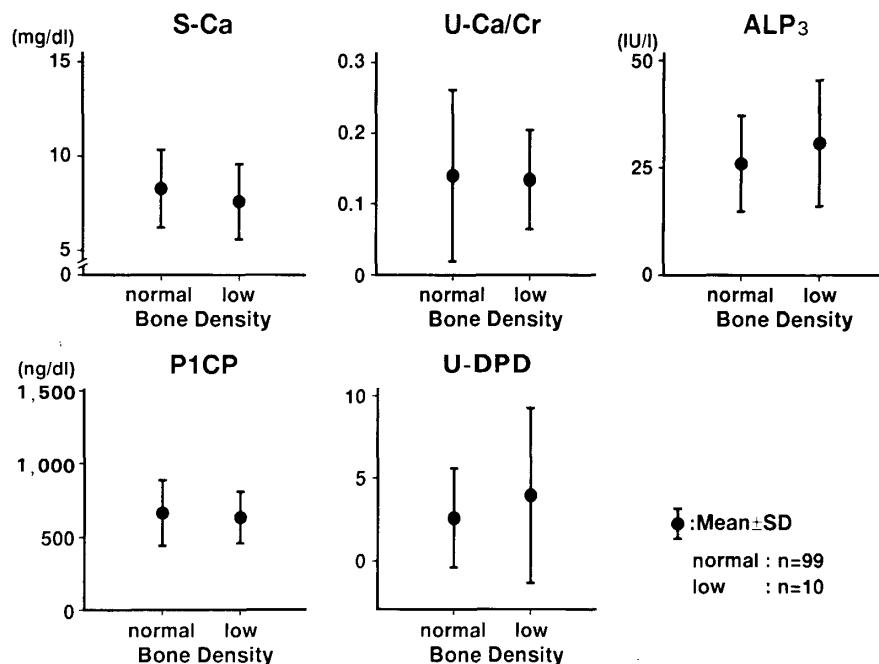


図4 正常骨密度群と低骨密度群の骨代謝パラメータの比較

相関性は少ないとする報告¹⁹⁾²⁰⁾がある。これらの検討は対象年齢が広く、その年齢背景による骨質が測定部位により異なることが相関性の低い一因と考えられた。そこで今回、対象妊娠と年齢を一致させた標準体格 (BMI; 18~24) を有する性成熟期の非妊婦人を対象にしづらって DXA 法と超音波による骨密度測定を行ったところ、超音波による踵骨の骨密度は SOS, BUA とも腰椎 (L_{2~4}) の BMD といずれも良好な相関性 ($r=0.699$, 0.659; $p<0.01$) を示した。これらより、妊娠などある条件では超音波による骨密度測定は今後 DXA 法の代用になる可能性が示唆された。

今回、妊娠骨密度の変化を超音波骨密度測定装置を用いて測定し、さらに、妊娠初期より産褥 5 日目までの同一症例による変化を初めて検討した。今回測定した妊娠中の骨密度は cross-sectional study では、個体差のためか妊娠による明らかな変化は認められなかったが、同一症例を追跡した結果、SOS, BUA, stiffness はいずれも妊娠中より産褥期にかけて有意な低下を示したことより、妊娠中母体の骨密度は低下する可能性が示された。さらに、SOS については、生体内では骨の弾力性と密度を示す指標、また BUA は骨の硬

度や骨梁の 3 次元分布を表す指標とされており¹⁰⁾¹¹⁾、妊娠中は SOS に比し BUA の低下が妊娠の比較的早期からみられたことより、妊娠、産褥期の骨密度の変化は単なる骨塩の喪失だけではなく骨質も変化している可能性が推察された。

妊娠、産褥期の骨代謝動態を骨代謝パラメータの推移より検討した報告²¹⁾では、妊娠時は骨形成、吸収とも抑制され、産褥期では骨形成は亢進し、骨吸収は抑制されるという。今回、妊娠中の S-Ca, U-Ca/Cr, ALP₃, P1CP, および、DPD を測定したところ、血中 ALP₃ は軽度上昇、U-DPD は軽度下降を示したほかは、明らかな変化はみられなかつた。

近年、peak bone mass は 10 歳代後半から 20 歳代前半に獲得されるといわれ、骨粗鬆症の発症予防には若年者のうちに peak bone mass を高めてそれを維持することが必要とされている²²⁾。近年 postpregnancy osteoporosis の症例報告²³⁾もあり、若年者の中で低骨密度を示す症例をいかに detect するかが重要とされている。日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会の原発性骨粗鬆症の診断基準²⁴⁾では、若年成人女性 (20~44 歳) の平均値 (YAM) の -1.5SD 以下、-2.5SD 未満を骨

量減少とし、将来の骨粗鬆症のハイリスク・グループとしている。そこで今回、SOS もしくは BUA 値が -1.5SD 未満の低骨密度を示す妊婦について、その患者背景を検討したところ、これらの症例は BMI が正常範囲にあり、既往歴、妊娠中に明らかな骨代謝に影響する異常は認めず、また、各骨代謝パラメータについても正常群と差異を認めなかった。これら低骨密度を示した症例の骨密度が分娩、産褥期にさらに低下するかどうかについては今後の検討を要するが、これらの低骨密度症例をスクリーニングし、妊娠中の食事、運動などの積極的な指導が必要と考えられた。

本論文の要旨は第46回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した。

文 献

- 八幡朋子、甲村弘子、広田憲二、谷澤 修、広田 孝子. 思春期女子の骨塩量についての検討. *Osteoporosis Japan* 1994; 2: 142-143
- 福永仁夫、友光達志、森田陸司. DEXA 法. 臨床放射線 1991; 35: 41-48
- 森田陸司、山本逸雄、福永仁夫. 骨塩量の測定. 最新医学 1991; 46: 232-236
- Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, Updike S, Corton G. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 841-845
- 古謝将一郎、児島信子、野口慎一、松本 勇、永田行博. 妊娠・産褥婦人の骨量の推移、特に長期授乳の影響について. *Bone* 1994; 8: 97-104
- 小原範之、森川 肇、上田康夫、出口正喜、望月真人. 妊婦および褥婦の骨密度に関する検討. 日内分泌会誌 1988; 64: 375-389
- Drinkwater BL, Chesnut CH III. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: A longitudinal study. *Bone Mineral* 1991; 14: 153-160
- Sowers M, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, Randolph JF, Hollis B. Changes bone density with lactation. *JAMA* 1993; 269: 3130-3135
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effect of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The Framingham Study. *J Bone Mineral Res* 1993; 8: 567-573
- Zagzebski JA, Rossman PJ, Mesina C, Mazess RB, Madsen EL. Ultrasound transmission measurements through the os calcis. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 107-111
- 山崎 薫、串田一博、大村亮宏、佐野倫生、佐藤義弘、井上哲朗. 超音波骨量測定装置 (Achilles Ultrasound Bone Densitometer) の使用経験 測定精度と有用性の検討—. *Ther Res* 1992; 13: 585-593
- Connerty HV, Briggs HG. Determination of serum calcium by means of orthocresolphthalein complexone. *Am J Clin Path* 1966; 45: 290-296
- Doumas BT, Watson WA, Briggs. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. *Clin Chim* 1971; 31: 87-96
- Trudeau DL, Freier EF. Determination of calcium in urine and serum by atomic absorption spectrophotometry (AAS). *Clin Chem* 1967; 13: 101-114
- Bonsnes RW, Taussky HH. On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction. *J Biol Chem* 1945; 158: 581-591
- Farley JR, Chesnut CT, Baylink DJ. Improved method for quantitative determination in serum of alkaline phosphatase of skeletal origin. *Clin Chem* 1981; 27: 2002-2007
- Moss DW. Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Chem* 1982; 28: 2007-2016
- 片桐浩史、山本吉蔵、岸本英彰、荻野 浩、津田公子. Osteoanalyzer を用いた踵骨骨塩定量. *Osteoporosis Japan* 1993; 1: 67-71
- 武田直人、三宅真理子、北 昭一、友光達志、福永仁夫. 低周波超音波骨量測定装置による踵骨の骨強度に関するパラメータの測定、特に DXA による骨密度と比較について. *Osteoporosis Japan* 1993; 1: 62-65
- 稻生 靖、鈴木明彦、水野公雄、友田 豊. 超音波骨密度測定装置による踵骨骨量測定—DEXA 法との相関—. *Osteoporosis Japan* 1994; 3: 313-314
- 角田郁男、本田利江、清田宗男、吉田孝雄、佐藤和夫、桐山めぐみ、福岡秀興、日暮 真、大石 強、串田一博. 妊娠・産褥時の骨吸収マーカーによる骨代謝回転の検討. *Osteoporosis Japan* 1994; 2: 137-138
- 清野佳紀. なぜ小児期は重要か. *The Bone* 1994; 18: 14-15
- 大野敦也. 特殊な骨粗鬆症とその対策・特発性若年性、出産後などの骨粗鬆症. *Medical Practice* 1991; 8: 1397-1400
- 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 (折原 肇、杉岡洋一、五来逸雄、中村哲郎、福永仁夫、佛淵孝夫、武藤芳照). 原発性骨粗鬆症の診断基準. *日本骨代謝学会雑誌* 1995; 13: 113-118
(No. 7790 平8・7・15受付)