

妊娠前半期および後半期の骨密度変化に及ぼす カルシウムおよびたんぱく質摂取量の影響

ヨネヤマ キョウコ イケダ ジュンコ
米山 京子* 池田 順子2*

目的 妊娠前半期および後半期における骨密度変化率とカルシウム (Ca) およびたんぱく質摂取量との関係を骨代謝指標との関係も含めて検討する。

対象と方法 平成18年7-9月および平成19年11月-20年1月に奈良市内の1産科を受診した妊娠16週以下の妊婦40人を対象に超音波法による骨密度測定および血液、尿中骨代謝指標の測定を妊娠のほぼ初期(11-16週)、中期(24-28週)、出産時の3回、食事状況および歩数調査を妊娠前半期と後半期の2回行った。妊娠前半期、後半期および全期間における骨密度変化率とCaおよびたんぱく質摂取量との関係を骨代謝との関係も含めて分析した。

結果 種々の要因を考慮した重回帰分析で、前半期および後半期の骨密度変化率に対して、それぞれ同時期のCa摂取量はいずれも有意の正の関連、たんぱく質摂取量は負の関連またはその傾向が認められた。前半期および後半期とも、Ca摂取量の影響を調整した骨密度変化率はたんぱく質摂取量が多い場合は少ない場合より有意に低かった。Ca摂取量は前半期では血清Ca/P、後半期では血清骨型アルカリフォスファターゼ/尿中NTX(N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen)と有意の正相関、たんぱく質摂取量は前半期では血清Ca/Pと有意の負相関が認められた。

結論 妊娠前半期および後半期において、各時期のCa摂取量が少ないほど、たんぱく質摂取量が多いほど骨密度は低下することが示唆された。妊娠中の骨密度低下を抑制するためには妊娠前半期および後半期とも、たんぱく質摂取量が多いほどCa摂取量を増加させる必要があるのではないかと考えられる。

Key words : 骨密度, 妊娠, カルシウム摂取量, たんぱく質摂取量, 骨代謝, 超音波骨密度測定

I はじめに

妊娠中には胎児の発育のために大量のカルシウム(Ca)を必要とする。妊娠中の骨密度とCa栄養に関して、1日1g以上のCa摂取により妊娠中の骨密度低下は認められなかったという介入研究¹⁾がある一方、妊娠中には腸管からのCa吸収率が高まるのでCa摂取量を増加させる必要はないという報告もある^{2,3)}。これらの論文では骨密度に対してCaの重要性のみが注目されているが、Caを含めて他の栄養素との関連はみられないであろうか。

著者らは先にCaおよびたんぱく質の骨密度への影響を検討し、たんぱく質摂取量に対してCa摂取量が多いほど妊娠中の骨密度低下が抑制されるこ

と、また、妊娠中期に骨密度が一旦増加する場合があることを認めた⁴⁾。骨密度へのCaの効果はたんぱく質摂取量の増加によって減弱することに疑問を抱いたので、さらに対象者を増やして検討することの必要性を感じた。今日の若年女性の栄養素摂取量の分布をみると、わが国の食事摂取基準の推定平均必要量以下の割合はたんぱく質では著しく少ないが⁵⁾、Caでは半数以上とかなり多い状況であることから⁶⁾、両栄養素の摂取バランスと骨密度との関係に関心が持たれる。

妊娠中の骨密度は妊娠中・出産後骨粗鬆症の予防^{7,8)}のみでなく、胎児の発育⁹⁾、さらに出産後の母乳のCa成分の保持¹⁰⁾など母児双方の観点から高く保つことが望ましい。そのためには骨密度保持に効果的な栄養摂取の方法を明らかにする必要がある。

そこで、本研究では妊婦を対象に超音波法による骨密度測定を妊娠のほぼ初期、中期、出産時の3回追跡して行い、妊娠前半期および後半期の骨密度変

* 元 奈良教育大学生活科学教育講座

2* 京都文教短期大学家政学部

連絡先: 〒631-0062 奈良県奈良市帝塚山1-21-16
米山京子

化率とCaおよびたんぱく質摂取量との関係を尿・血液中骨代謝指標も含めて検討したので報告する。

II 研究方法

1. 研究のデザイン

妊娠初期の妊婦を対象に超音波法による骨密度測定および血液・尿中骨代謝関連指標の測定を妊娠初期(第1期), 中期(第2期), 出産時(第3期)の3回, 食事状況および総歩数の調査を妊娠前半期と後半期の2回行う。妊娠前半期, 後半期および全期間の骨密度変化率とCa, たんぱく質摂取量との関係を体重変化や身体活動量を考慮して分析する。また, 骨密度変化率, 栄養摂取状況および骨代謝指標の相互関係よりCaおよびたんぱく質が骨密度へ及ぼす機序を考察する。概要を表1に示す。

2. 対象者および倫理的配慮

研究開始時の対象者は平成18年7~9月(コホート①)および平成19年11月-平成20年1月(コホート②)に奈良市内の1産婦人科を受診し当院での出産を予約した妊娠16週以下の妊婦でコホート①40人, コホート②30人である。このうち分析対象者は妊娠中および出産時の3回の骨密度測定, 尿・血液の提供および妊娠前半期と後半期の2回の不備のない食事記録の提出された者で, さらに早産1人, 3週間以上の臥床者1人を除きコホート①21人, コホート②19人合計40人(年齢18~41歳)である。分析対象者の中には妊娠高血圧症候群の罹患者, 甲状腺疾患, 代謝性骨疾患, 糖尿病など内分泌疾患の既往者および喫煙者は含まれていなかった。

対象者に対しては研究開始時に研究の目的, 協力頂く事柄および骨密度の本測定方法は母体に全く影響を与えないこと, 得られた情報は研究の目的以外に利用しないことを明記した文書により個別に協力を依頼し, 文書により同意を得た。これらの内容については, 奈良教育大学学術研究推進委員会(平成

20年に研究倫理委員会と改称)および評議会において研究倫理に照らして問題ないとの承認を得た(平成18年7月14日)。

3. 骨密度の測定方法および測定時期

骨密度測定は毎回同一の1台の超音波骨密度測定装置(Achilles INSIGHT)を用いた。測定には室温の影響が考えられ, 室温を20°C台とすることが報告されているため¹¹⁾, 第1期~第3期の測定を22-27°Cに設定した院内の同一場所にて行った。当装置では超音波伝導速度と超音波減衰係数が出力されるが, 両者を統合した指標として算出されたStiffness¹²⁾(以後ST)を骨密度指標として用いた。測定は原則として連続して2回行い平均値を採用した。測定時期は第1期を妊娠11-16週, 第2期を妊娠24-28週, 第3期を出産後7日以内とした。なお, 第1期の骨密度測定時期は妊娠のできるだけ早期が望ましいが, 当院での妊娠初期の血液検査時に合わせたこと, 対象者数をできるだけ増やすことの原因から妊娠16週までを含めた。また, ST値は妊娠末期と産褥早期とは殆ど異なることが報告されている¹³⁾。

4. 食事調査および歩数調査

食事調査は前半期は第1期の, 後半期は第2期の骨密度測定以後ほぼ1カ月以内, つわり症状のある場合はそれが治まった後に, 各々平日の連続する3日間に摂取した間食を含むすべての食品名(サプリメントを含む)について, 原則として秤量して, 秤量できなかった食品については目安量を詳細に記録することとした。食品の秤量のためのデジタルスケール(タニタ製)および調理方法, 摂取量の記入方法, 記入例, 注意事項等の記載された用紙を配布し, 個別に口頭で説明した。習熟した1人の栄養士が食事記録の点検, 読み取り重量換算を行い, 栄養価計算には五訂増補日本食品標準成分表に準拠した栄養計算ソフトを用いた。サプリメントからの摂取

表1 研究のデザイン

開始時暦年月	H18.7~9 (コホート①), H19.11~H20.1 (コホート②)		
測定時期	第1期 (S1)	第2期 (S2)	第3期 (S3)
測定・調査項目	1回目	2回目	3回目
• 骨密度	変化率①		変化率②
	変化率③		
• 尿, 血液中代謝指標	1回目	2回目	3回目
• 食事・歩数 (3日間)	1回目 (妊娠前半期 ^{△1})		2回目 (妊娠後半期 ^{△2})

コホート①: n=21, コホート②: n=19, S1: 妊娠11-16週, S2: 妊娠24-28週, S3: 出産後1週以内
^{△1}: S1以後1か月頃まで ^{△2}: S2以後1か月頃まで

量は商品に表記された含有量を基に算出し摂取量に加算した。身体活動の指標として1日総歩数を、食事調査と同じ日の3日間歩数計を用いて測定した。歩数計はベルトの位置に固定し、装着時には表示を確認することを注意した。

5. 血液、尿中代謝指標の測定項目、方法

血液は当院規定の血液検査のための採血時（午前中）に4-5 ml、尿は採血と同日（昼間）の随時尿約10 mlの提供を依頼した。測定項目は血清ではアルブミン、Ca、P（無機リン）、骨形成指標としてBAP（Bone-specific alkaline phosphatase、コホート①ではEIA法¹⁴⁾、コホート②ではCLEIA法¹⁵⁾）、尿ではCa、クレアチニンおよび骨吸収指標としてNTX（N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen、ELISA法¹⁶⁾）である。また、骨吸収に影響を受けずに骨形成の活性をみる指標としてBAP/NTX比¹⁷⁾を用いた。尿の分析値は同時に測定したクレアチニンとの比として用いた。尿・血液の分析は外部精度管理調査に加入している臨床検査機関ファルコバイオシステムズ（京都）に依頼した。なお、コホート①のBAPの測定値は倉澤らの報告¹⁵⁾に基づきCLEIA法による値に換算した。両法の相関係数は $r=0.989$ ($n=99$)である¹⁵⁾。

6. 解析方法

個人別にST値の変化を見ると、第2期に一旦上昇し第3期に低下するパターンと第2期さらに第3期と続けて低下するパターンがみられたため、骨密度変化を前半期と後半期に分けて、それぞれについて種々の要因との関連を分析した。第1期に対する第2期（変化率①）、第2期に対する第3期（変化率②）、第1期に対する第3期（変化率③）の骨密度変化率（以後、単に変化率）をそれぞれ、 $\text{変化率①} = (\text{ST}_2 - \text{ST}_1) / \text{ST}_1$ 、 $\text{変化率②} = (\text{ST}_3 - \text{ST}_2) / \text{ST}_2$ 、 $\text{変化率③} = (\text{ST}_3 - \text{ST}_1) / \text{ST}_1$ （ $\text{ST}_1 \sim \text{ST}_3$ は第1期～第3期のST）として算出した。まず、各ST値と変化率相互間、およびそれらと各骨密度測定の間隔、身体的特性、歩数および栄養素摂取量との相関分析を行った。なお、 ST_1 は変化率①と比較的大きい負相関がみられたため、 ST_1 と前半期栄養素摂取状況との関係の有無を確認するために両者間の相関係数も算出した。

栄養素摂取量については、各種栄養素摂取量は一般的に総エネルギー摂取量と正相関がみられるため、エネルギー摂取量当たりの相対的な栄養素摂取量を把握することとし、栄養密度法によりエネルギー調整を行った。本法は残差法に較べると栄養素摂取量が負の値になる場合がないこと、個人の摂取量の評価が調査集団によって影響を受けないことな

どの利点がある。

次に変化率①、変化率②をそれぞれ従属変数、骨密度測定間隔、出産歴の有無、BMI、体重増加量、歩数、Caおよびたんぱく質摂取量を独立変数として、変数減少法（除去条件 $P < 0.10$ ）により重回帰分析を行った。また、変化率とCa摂取量の関係に対するたんぱく質摂取量の関与を調べるために、Ca摂取量に対する骨密度変化率の回帰直線をたんぱく質摂取量が平均値未満か、それ以上かの2群別に求めた。さらに骨密度変化率に対する、たんぱく質摂取量二分位群間とCa摂取量の交互作用について共分散分析で検討した。この時、骨密度変化率①に対しては重回帰分析で出産歴の有無もモデルに含まれたため、その調整を行った。また、たんぱく質摂取量二分位群間のCa摂取量で調整した骨密度変化率の差について共分散分析で検討した。なお、同様に骨密度変化率①に対しては出産歴の調整も行った。

さらに、栄養素摂取量と代謝指標間、および食事要因よりは変動が少ないと考えられる代謝指標相互間の相関分析を行った。ST値および代謝指標値の妊娠時期間の比較には繰り返しのある一元配置の分散分析、ST値についてはさらにBonferroniの方法による多重比較検定を行った。解析にはSPSS14Jを用い、統計的有意水準を危険率5%とした。

III 結 果

開始時の対象者の特性について、コホート①、コホート②の平均値（標準偏差）はそれぞれ年齢29.9（5.1）歳、30.5（5.3）歳、ST値91.8（16.8）、86.1（13.6）、骨密度変化率①1.03（7.8）%、1.00（5.6）%で、コホート②ではST値が若干低かったが有意差はみられていない。以後の分析では両コホートを統合して行った。表2に対象者の年齢、妊娠回数、身長、体重、妊娠週数および骨密度測定結果を示す。第1期のST値と妊娠週数間に関連は見られなかった。測定間隔は第1期と第2期は8-14週（平均11.6週）、第2期と第3期は11-17週（平均14.3週）であった。ST平均値は ST_1 : 89.1、 ST_2 : 89.6、 ST_3 : 82.2で、分散分析の結果3時期間の相違は有意で、各時期間では ST_1 と ST_3 、 ST_2 と ST_3 間に有意差が認められた。変化率の平均値は変化率①1.1%、変化率②-7.9%、変化率③-7.3%であった。 ST_1 と ST_2 間には有意差は見られないが、変化率①のレンジは-11.6%～+16.7%と大きく、ほぼ半数は正、半数は負であった。変化率②は殆どが負であった。なお、変化率①、変化率②と骨密度の各測定間隔との間にはいずれも有意な関連を認めなかった。

表2 対象者の身体特性および骨密度測定結果

	n = 40	
	Mean	SD
年齢 (年)	30.2	5.1
出産回数	1.8	0.8
身長 (cm)	159.3	4.8
第1期体重 (kg)	53.2	5.4
妊娠前 BMI	20.7	2.5
第1期 BMI	21.0	2.4
第2期 BMI	22.7	2.5
体重増加量: 第1期~第2期 (kg)	4.1	1.5
体重増加量: 第2期~最大時 (kg)	5.1	1.7
在胎期間 (週)	39.3	1.1
Stiffness 1 ^{#1} (ST1)	89.1	15.4
Stiffness 2 ^{#1} (ST2)	89.6	15.3
Stiffness 3 ^{#1} (ST3)	82.2 ^{**#2}	13.6
骨密度変化率①: (ST2-ST1)/ST1 (%)	1.1	6.8
変化率②: (ST3-ST2)/ST2 (%)	-7.9	7.2
変化率③: (ST3-ST1)/ST1 (%)	-7.3	7.9

^{#1}: 骨密度指標, 本文参照, 末尾の1は第1期 (妊娠11-16週), 2は第2期 (24-28週), 3は第3期 (出産後1週以内)

^{#2}: ST1~ST3間の繰り返しのある分散分析後, ST1およびST2との多重比較, ** $P < 0.01$

出産経験別では変化率①は初産婦-1.0%, 経産婦+3.6%で経産婦が有意に高く, 変化率②では有意差を認めなかった。

前半期および後半期の主要栄養素摂取量および歩数の平均値, 標準偏差を表3に示す。Caサプリメントの摂取者は前半期, 後半期とも3名であった。摂取量の平均値は前半期, 後半期それぞれエネルギー1727, 1765 kcal, たんぱく質65, 68 g, Ca 563, 608 mgで, 前半期と後半期の相違はいずれも小さかった。歩数も前半期と後半期の相違は小さく, 個人差はいずれもかなり大きかった。

ST値と骨密度変化率, およびそれらと骨密度測

表3 妊娠中の栄養素摂取量および歩数の平均値, 標準偏差

	前半期		後半期	
	Mean	SD	Mean	SD
エネルギー kcal	1,727	364	1,765	283
たんぱく質 g	65.4	15.9	68.0	16.0
脂質 g	61.0	18.9	58.8	14.2
炭水化物 g	224.7	48.5	236.3	44.8
カルシウム mg	563	173	608	201
歩数 (歩)	5,567	2,941	6,052	2,876

表4 Stiffness (ST) 値およびそれらの変化率と身体的特性, 栄養素摂取量 (エネルギー調整値) との相関係数

	n = 40				
	ST1 ^{#1}	ST2 ^{#1}	変化率① ^{#1}	変化率② ^{#1}	変化率③ ^{#1}
測定間隔 (週)	—	—	-0.02	-0.05	0.03
ST1	—	0.93 ^{**}	-0.22	—	-0.30 [*]
ST2	0.93 ^{**}	—	0.16	-0.29 [*]	-0.15
変化率①	-0.22	0.16	—	-0.32 [*]	0.46 ^{**}
変化率②	—	-0.29 [*]	-0.32 [*]	—	0.71 ^{**}
年齢	0.02	—	-0.07	—	—
出産回数	-0.25	—	0.23	—	0.27
身長	-0.07	—	-0.16	—	—
BMI: 第1期	0.31 [*]	—	0.22	—	0.13
BMI: 第2期	—	0.43 ^{**}	—	-0.02	0.10
体重増加量: 第1期~第2期	—	0.05	-0.03	—	-0.13
体重増加量: 第2期~最大時	—	—	—	-0.29 [*]	-0.13
前半期 歩数	—	—	0.20	—	0.05
後半期 歩数	—	—	—	-0.06	-0.13
前半期 たんぱく質摂取量	0.24	0.18	-0.14	0.00	-0.01
前半期 カルシウム摂取量	-0.04	0.06	0.30 [*]	-0.15	0.07
後半期 たんぱく質摂取量	—	—	—	-0.16	-0.08
後半期 カルシウム摂取量	—	—	—	0.21	0.21

^{#1}: 表2参照, —: 算出せず, *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

表5 重回帰分析の結果(変数減少法)

独立変数	骨密度変化率① ^{#1}			骨密度変化率② ^{#1}		
	β	t	P	β	t	P
骨密度測定間隔	—			—		
出産歴 ^{#2}	-0.29	-2.00	0.054	—		
前半期たんばく質摂取量 ^{#3}	-0.30	-1.90	0.066	—		
前半期カルシウム摂取量 ^{#3}	0.48	3.00	0.005	—		
後半期たんばく質摂取量 ^{#3}	-----			-0.37	-2.06	0.046
後半期カルシウム摂取量 ^{#3}	-----			0.40	2.24	0.031
前半期歩数	—			—		
後半期歩数	-----			—		
第1期 BMI	—			-----		
第2期 BMI	-----			—		
体重増加量：第1期～第2期	—			—		
体重増加量：第2期～最大時	-----			—		
重相関係数	R=0.50, F=4.05, P=0.014			R=0.38, F=3.04, P=0.060		

変数除去の条件 P>0.10, ----- : 分析に含めない, — : 分析により除去される

#1 : 表2参照 #2 : 無し=1, 有り=0 #3 : エネルギー調整値

表6 たんばく質摂取量二分位群間の骨密度変化率

	調整骨密度変化率① ^{#1}			調整骨密度変化率② ^{#1}		
	平均値	(標準誤差)	P	平均値	(標準誤差)	P
たんばく質摂取量			0.018			0.020
平均値以上	-1.89	(1.4)		-10.95	(1.6)	
平均値未満	3.09	(1.4)		-5.47	(1.5)	

#1 : 表2参照

①は, Ca 摂取量, 出産歴の有無で調整

②は, Ca 摂取量で調整

定間隔, 身体特性, 歩数, 栄養素摂取量との相関係数を表4に示す。変化率①は変化率②と負, 変化率③と正の有意相関が見られた。また, 第1期のSTはBMIと有意の正相関, 第2期のSTは第1期と同様BMIと正, 変化率①は前半期のCa摂取量と正, 変化率②は第2期のSTおよび体重増加量と負の有意相関がみられた。

重回帰分析の結果を表5に示す。変化率①, 変化率②のいずれに対しても同時期のカルシウム摂取量は有意の正, たんばく質摂取量は変化率①に対しては負の傾向 (P=0.066), 変化率②に対しては有意の負の関連が認められた。変化率①および変化率②とそれぞれ同時期のCa摂取量との相関図を図1, 図2に, たんばく質摂取量が平均値(前半期38.0g/1000kcal, 後半期38.3g/1000kcal)未満かそれ以上かの2群別に示した。変化率①, 変化率②のいずれも全般的にはCa摂取量と正相関の傾向が見られ, たんばく質摂取量が平均値以上の場合の回帰直線の

傾斜はやや緩やかで低く位置していた。しかし, たんばく質摂取量二分位群間とCa摂取量の交互作用項にはいずれも有意差を認めなかった。共分散分析の結果, 変化率①, 変化率②のいずれに対する場合もCa摂取量およびたんばく質摂取量二分位群間の効果は有意で, Ca摂取量および出産歴の有無(変化率①の場合のみ)で調整した変化率①および変化率②の平均値は, たんばく質摂取量が平均値以上の場合はそれ未満の場合に較べて有意に低かった。結果を表6に示す。

妊娠中の各時期の代謝指標の平均値, 標準偏差およびそれらと骨密度変化率, 栄養素摂取量との相関係数を表7に示す。この場合, 栄養素の前半期摂取量とは第1期, 第2期の代謝指標値と, 後半期摂取量とは第2期, 第3期の代謝指標値との相関係数を算出した。血清PおよびBAP, 尿中NTXは第3期に最も高く, 反対にBAP/NTX, 尿中Caは第1期に最も高く, 妊娠中の変化はすべての指標で有意

差を認めた。

骨密度変化率①は第1期，第2期の血清Pと負，Ca/Pと正，第2期のNTXと負，BAP/NTXと正

のそれぞれ有意相関がみられた。Ca摂取量は前半期では血清Pと負，Ca/Pと正，後半期では第2期のNTXと負，BAP/NTXと正の有意相関がみられ

図1 前半期のカルシウム摂取量（エネルギー調整値）と前半期の骨密度（Stiffness）変化率 * : P<0.05, ** : P<0.01

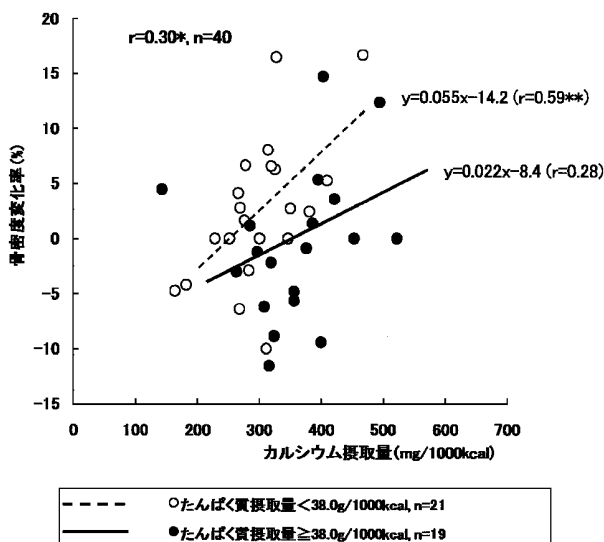


図2 後半期のカルシウム摂取量（エネルギー調整値）と後半期の骨密度（Stiffness）変化率 * : P<0.05

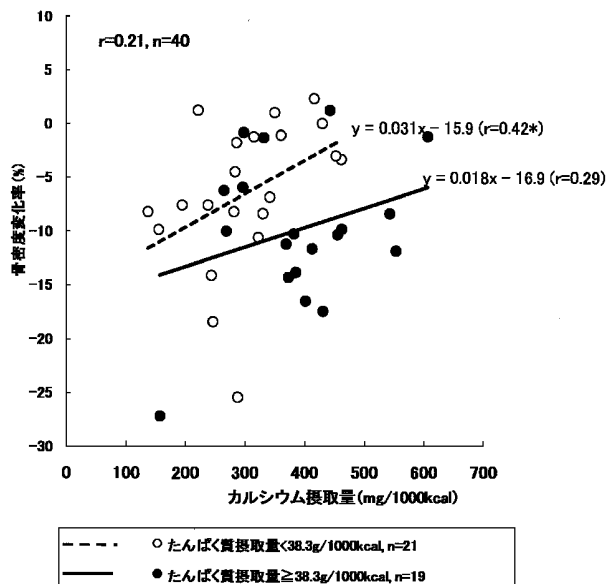


表7 骨密度変化率およびカルシウム，たんぱく質摂取量（エネルギー調整値）と尿・血液中代謝指標との相関係数 n = 40

	時期	Mean	SE	P#	骨密度変化率①	骨密度変化率②	前半期栄養素摂取量		後半期栄養素摂取量	
							Ca	Protein	Ca	Protein
血清リン (P) mg/dl	S1	3.79	0.09		-0.32*	—	-0.28*	0.11	—	—
	S2	3.57	0.05	**	-0.44**	-0.08	-0.06	0.33*	-0.07	0.16
	S3	4.16	0.11		—	0.02	—	—	0.13	-0.02
血清 Ca/P mg/mg	S1	2.49	0.06		0.31*	—	0.32*	0.05	—	—
	S2	2.52	0.04	**	0.37**	0.21	0.08	-0.30*	0.10	0.10
	S3	2.27	0.05		—	0.06	—	—	-0.09	-0.06
血清 BAP μg/L	S1	8.25	0.37		-0.17	—	0.08	0.27	—	—
	S2	8.05	0.39	**	-0.19	0.14	0.15	0.04	0.14	0.19
	S3	12.0	0.87		—	0.12	—	—	-0.08	0.17
尿 NTX/Cre nM BCE/ mM/mg	S1	45.5	3.3		0.03	—	0.27	-0.02	—	—
	S2	57.8	3.9	**	-0.32*	0.04	-0.01	0.24	-0.32*	0.00
	S3	72.1	4.6		—	0.07	—	—	-0.18	-0.01
BAP/NTX	S1	0.22	0.015		0.06	—	0.01	0.14	—	—
	S2	0.16	0.011	**	0.30*	-0.04	0.23	-0.12	0.43**	0.17
	S3	0.18	0.012		—	0.01	—	—	0.11	0.14
尿 Ca/Cre mg/g	S1	248	21		0.02	—	0.00	0.03	—	—
	S2	159	13	**	0.03	0.21	-0.15	-0.21	0.11	-0.13
	S3	117	14		—	0.15	—	—	-0.13	-0.20

S1 : 妊娠11-16週, S2 : 妊娠24-28週, S3 : 出産後1週以内

BAP: Bone specific alkaline phosphatase, NTX: N-terminal crosslinking telopeptides of type I collagen, Cre: Creatinine, #: S1~S3間の繰り返しのある分散分析, * : P<0.05, ** : P<0.01, — : 算出せず

表8 代謝指標間の相関係数

n = 40

時期	血清リン (P)			血清 Ca/P		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3
血清 BAP	S1	-0.15	—	0.29*	—	
	S2	-0.37**	-0.14	0.46**	0.24*	
	S3	—	—	—	—	0.07
尿 NTX/Cre	S1	-0.02	—	-0.03	—	
	S2	0.35*	0.53**	-0.34*	-0.52**	
	S3	—	—	0.22	—	0.04
BAP/NTX	S1	-0.23	—	0.48**	—	
	S2	-0.48**	-0.50**	0.65**	0.64**	
	S3	—	—	0.11	—	-0.05
尿 Ca/Cre	S1	0.49**	—	-0.42**	—	
	S2	-0.07	0.08	0.02	-0.02	
	S3	—	—	0.02	—	-0.02

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

S1 : 妊娠11-16週, S2 : 24-28週, S3 : 出産後1週以内

BAP: Bone specific alkaline phosphatase, NTX: N-terminal crosslinking telopeptides of type I collagen, Cre: Creatinine, — : 算出せず

た。たんぱく質摂取量は前半期では第2期のPと正, Ca/Pと負の有意相関, 後半期では有意な関連はみられなかった。なお, BAPとNTXの分布は各時期とも幾分負方向に歪んでいたため対数変換を行って算出してみたが, 結果は殆ど異ならなかった。また, BAPについて同時に測定したアルブミンで濃度補正した場合にも結果はほぼ同様であった。

代謝指標相互間の相関係数を表8に示す。第1期, 第2期の血清Pはいずれも第2期のNTXと正, BAP/NTXと負の有意相関, また第1期の血清Pは同時期の尿中Ca/Creと正の有意相関, また第1期, 第2期のCa/Pはそれぞれ同時期のBAP/NTXと強い正相関がみられた。

IV 考 察

1. 骨密度測定方法および対象者について

本研究で使用した超音波骨密度測定法については前報¹⁸⁾に詳述した。種々の骨密度測定法の中で超音波法以外はすべて微量なりともX線被爆があるため, 骨密度測定にどの方法がより精度が高いかを論ずる以前に, 妊婦の骨密度に関する研究では現時点ではこの方法に限定せざるを得ない。真鍋らは本法が妊娠・産褥期の骨量の状態を鋭敏に反映することを報告している¹⁹⁾。

対象者について本対象者(平均30.2歳)の開始時のST値の平均値は約2000人の30-34歳の我が国婦

人の平均値89.5²⁰⁾とほぼ一致しており, 骨密度に関しては, わが国の一般的な婦人集団であると言える。妊娠中のST変化率について, 本対象者の値は真鍋ら¹⁹⁾の平均-7.9%とほぼ同じで, 初産のみの平均値-9.3%は田村ら¹³⁾の初産のみの平均値-10.5%に類似している。

2. 骨密度変化率とCaおよびたんぱく質摂取量, 代謝指標の相互関係

Ca摂取量と骨密度との関連について, 重回帰分析の結果, 前半期後半期ともに骨密度変化率に有意の正の関連が認められた。代謝指標との関係では, 前半期については, 変化率①は第2期のBAP/NTXと有意の正相関, すなわちBAP/NTXが高いほど骨密度が高くなるという関係がみられる。Ca摂取量は第1期の血清Ca/Pと有意の正相関, 第1期の血清Ca/Pは第1期, 第2期のBAP/NTXと有意の正相関がみられるが(表8), しかし, Ca摂取量とBAP/NTX間に直接には有意の相関関係はみられていない。後半期については, Ca摂取量は第2期のBAP/NTXと有意の正相関がみられるが, BAP/NTXは変化率②とは関連はみられていない。従って, 前半期, 後半期ともCa摂取量の骨密度への影響は代謝指標によって一部は説明されるが, 全般的には明らかではない。そのメカニズムについてはさらに検討が必要である。

妊産婦の骨密度とCa摂取量との関係について,

著者らは以前にも妊婦についてのコホート研究により Ca 摂取量が多いほど妊娠中の骨密度低下が抑制されることを認めている¹⁸⁾。他にも、1日1g以上のCa摂取により妊娠中の骨密度低下は認められなかったという介入研究¹⁾(前述)、26人の授乳婦について腰椎骨密度とCa摂取量に関連がみられたという縦断研究²¹⁾があり、Ca摂取量との関係を認めている。一方、非妊産婦の場合、骨密度と同時期のCa摂取量間に有意な関係を認めている報告^{22,23)}もあるが、認めていない報告^{24~26)}もあり、明らかではない。特に妊娠中の場合は骨代謝が亢進しているため、同時期のCa摂取が骨密度に効果的に作用すると考えられる。

たんぱく質摂取量と骨密度との関連について、Ca摂取量を同時に考慮して分析した場合、前半期および後半期とも骨密度変化率に対して負の関連またはその傾向が認められ、たんぱく質摂取量が平均値以上の場合にはそれ未満の場合に比べて骨密度変化率は有意に低かった。すなわち、ある骨密度変化率に対するCa摂取量は、たんぱく質摂取量が多い場合には少ない場合に比べて、より多く必要であることを示している。なお、前半期、後半期ともたんぱく質摂取量と骨密度変化率との単相間では有意な関係がみられないが、ここで両者間に負の関連がみられる理由はたんぱく質摂取量とCa摂取量間には有意の正相関(前半期 $r=0.39$ 、後半期 $r=0.54$)がみられ、Ca摂取量は骨密度変化率と正相関がみられることから、Ca摂取量が交絡しているためと考えられる。

たんぱく質摂取量と代謝指標との関係をみると、前半期ではたんぱく質の摂取量が多いほど第2期の血清Pは高く、血清Pが高い場合は尿中NTXは高いという関係がみられることから(表8)、骨吸収は亢進し骨密度が低下すると推測される。しかし、後半期については、代謝指標との関係は認められていない。妊娠後半期には全般的に骨吸収が高まっており、たんぱく質摂取量が多い場合、アミノ酸やCaの能動輸送が高まり骨吸収が亢進するためと考えられるが明らかではない。著者らは以前にも妊婦¹⁸⁾および授乳婦について²⁷⁾、Stiffnes変化率にたんぱく質摂取量が負に関連することを認めており、Krebsら²¹⁾も授乳婦について腰椎骨密度と負の関連を報告している。

以上、分析の結果は、妊娠中の骨密度増加あるいは保持のためには、妊娠前半期、後半期ともCa摂取量を増やすこと、また、たんぱく質摂取量が多い場合はそれに応じてCa摂取量を増やすことを考慮する必要があることを示唆する。

食事と代謝指標との関係は殆どが第2期の代謝指標値にみられた。第2期ではBAP, BAP/NTXとも第1期に比べ血液希釈によりむしろ低く成っており、BAPの平均値はCrossら²⁾の報告ともほぼ同じで、骨代謝回転は非妊婦と殆ど異ならない。しかし、第2期のBAPの変動係数は36%と高く、第2期の血清Ca/PとBAP/NTX間にはかなり高い正相関がみられることから、全般的には低いBAP値の範囲内でCa/P値が骨形成に敏感に影響するのではないかと考えられる。一方、後半期の食事と出産時の代謝指標値には相関関係はみられていない。出産時にはBAP, NTXともに全般的にかなり高く高代謝回転の骨動態にあるためではないかと考えられる。

妊娠前半期の骨密度変化について、妊娠全期間の変化率は前半期の変化率と有意の正相関がみられたことから、妊娠前半期の骨密度を高めることは妊娠全期間の骨密度低下を抑制することに繋がると言える。妊娠前半期には胎児のCa要求量は少なく、つわりなどもみられるため、現状では食事摂取にはあまり注目されていないが、前半期の食事にも配慮し、胎児が必要とする前にCaを蓄積することが望ましいと考えられる。

前半期の骨密度変化率は経産婦の方が高い傾向がみられた。経産婦では前回の出産や授乳のために当人の骨密度ポテンシャルより低くなっている場合があり²⁸⁾、その回復とも考えられる。

なお、本研究では妊娠前の食事や運動、妊娠によるそれらの変化については考慮されておらず本研究の限界である。しかし、分析は過去の生活習慣の影響が考えられるベースラインの骨密度値を基準にその変化を問題にしていること、妊娠中にはCaの需要がかなり高いために骨代謝が全般的に亢進していることなどから考えると、妊娠中の栄養素摂取量に注目した本研究結果への影響は大きいものではないと考えられる。

本研究にご高配、ご協力下さいました奈良市岡村産婦人科院長岡村義郎先生ほか医療スタッフの方々、ならびに対象者の方々に感謝致します。

本研究は科学研究費補助金基盤研究B(NO.18300253-00)によるものである。本論文要旨は第67回日本公衆衛生学会(福岡)で発表した。

(受付 2009. 1. 26)
(採用 2010. 6. 8)

文 献

- 1) Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, et al. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obste Gynecol* 1991; 77: 841-845.

- 2) Cross NA, Hillman LS, Allen SH, et al. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutri* 1995; 61: 514-523.
- 3) Gertner JM, CouSTan DR. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986; 81: 451-456.
- 4) 米山京子, 池田順子. 妊娠前半期のカルシウム/たんぱく質摂取比が妊娠中期の骨密度変化へ及ぼす影響. *日本公衛誌* 2007; 54: 466.
- 5) 健康・栄養情報研究会, 編. 国民健康・栄養の現状: 平成17年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より. 東京: 第一出版, 2008; 309.
- 6) 健康・栄養情報研究会, 編. 国民健康・栄養の現状: 平成17年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より. 東京: 第一出版, 2008; 317.
- 7) 山崎 薫, 串田一博, 井上哲郎, 他. 妊娠, 産褥期の骨粗鬆症—骨量との関連—. *THE BONE* 1994; 8: 105-110.
- 8) 中別府厚子, 光永明子, 和田洋子, 他. 産後3カ月目に骨粗鬆症を発症した1例. *母性衛生* 1996; 37: 253.
- 9) 米山京子, 池田順子. 妊娠中の母体の骨密度変化および骨密度と胎児発育との関係. *日本公衛誌* 2000; 47: 661-669.
- 10) 米山京子, 池田順子. 妊娠中および授乳期の栄養状況が母乳成分へ及ぼす影響. *小児保健研究* 2003; 62: 331-340.
- 11) 伊木雅之, 梶田悦子, 西野治身, 他. 超音波骨密度測定器の測定値に及ぼす環境温度の影響. *日本公衛誌* 1996; 43: 338.
- 12) 山本逸雄, 森田陸司. 超音波方式による骨粗鬆症の診断. *病態生理* 1995; 14: 444-448.
- 13) 田村和司, 秋山敏夫, 田口 敦, 他. 正常妊婦の超音波を用いた骨密度測定. *日産婦誌* 1996; 48: 1079-1084.
- 14) 林 泰史. IV生化学的検査(2) C. 骨代謝マーカー骨型アルカリホスファターゼ. *日本臨床* 2004; 62 (増刊12): 210-214.
- 15) 倉澤健太郎, 茶木 修, 平原史樹. 全自動化学発光酵素免疫測定装置 Access を用いた血中骨型アルカリホスファターゼの検討. *医学と薬学* 2006; 55: 279-284.
- 16) 鈴木 清, 滝澤 誠, 石田 均. 2骨吸収マーカー 4. NTX. 福永仁夫, 編. 実践骨代謝マーカー. 東京: メディカルレビュー社, 2003; 171-181.
- 17) 稲葉雅章, 植田美佐子. 1骨形成マーカー 2. 骨型アルカリホスファターゼ. 福永仁夫, 編. 実践骨代謝マーカー. 東京: メディカルレビュー社, 2003; 120-121.
- 18) 米山京子, 池田順子. 妊娠中の骨密度低下に及ぼすカルシウム/たんぱく質摂取比の効果. *母性衛生* 2007; 47: 649-659.
- 19) 真鍋麻美, 鍵谷昭文, 丹藤伴江, 他. 妊娠産褥期における骨量および骨代謝パラメーターの変動. *日産婦誌* 1996; 48: 399-404.
- 20) 萩野 浩. QUS 使用の実際 4. QUS の基準値. *Osteoporosis Japan* 2005; 13: 31-35.
- 21) Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, et al. Bone mineral density changes during lactation; maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1738-1746.
- 22) Sasaki S, Yanagibori R. Association between current nutrient intakes and bone mineral density at calcaneus in pre- and postmenopausal Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2001; 47: 289-294.
- 23) Welten DC, Kemper HC, Post GB, et al. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 1995; 125: 2802-2813.
- 24) 池田順子, 中谷公子, 樹山敏子, 他. 青年女子の骨密度に影響を及ぼす要因の検討. *日本公衛誌* 1996; 43: 570-577.
- 25) Hirota T, Nara M, Ohguri K, et al. Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1168-1173.
- 26) 佐々木敏. Evidence-based Nutrition に立ったカルシウム栄養: カルシウム摂取量と骨密度・骨折に関する疫学研究の系統的レビューより. *Clinical Calcium* 2002; 12: 1316-1319.
- 27) 米山京子, 池田順子. 長期授乳婦の骨密度に及ぼすたんぱく質およびカルシウム摂取の影響. *母性衛生* 2008; 48: 568-576.
- 28) 米山京子, 池田順子. 妊娠および授乳後の骨密度の回復に関する縦断研究. *日本公衛誌* 2002; 49: 507-515.

The effects of dietary calcium and protein intake on changes in bone mineral density during early and late stages of pregnancy

Kyoko YONEYAMA* and Junko IKEDA^{2*}

Key words : bone mineral density, pregnancy, calcium intake, protein intake, bone metabolism, ultrasound bone densitometry

Objective The study was performed to examine the effects of calcium (Ca) and protein intake on changes in bone mineral density during early and late stages of pregnancy, including the relationship to bone metabolism.

Subjects and Methods In 40 pregnant women, bone mineral density (BMD) was measured three times: at 11–16 weeks of gestation, at 24–28 weeks and within one week postpartum using ultrasonic bone densitometry. Bone metabolic markers in urine and serum were measured at the same time points. Ca and protein intakes over a three-day period were analyzed in relation to changes in BMD during the early and late stages of pregnancy, as well as to bone metabolic markers. Nutrient intake was adjusted for energy intake. Stiffness calculated from the combined value of the speed of sound transfer and broadband ultrasound attenuation was used as an index of BMD.

Results Ca intake was positively correlated with change in BMD, whereas protein intake was negatively correlated in early and late stages of pregnancy. The extent of bone loss adjusted for Ca intake was significantly greater in women with a higher protein intake. In the early stage, Ca intake showed a positive correlation, whereas protein intake showed a negative correlation with the serum calcium/phosphorus ratio. In the late stage, Ca intake showed a positive correlation with bone alkaline phosphatase/urinary N-terminal cross-linking telopeptides of type I collagen ratio.

Conclusion These findings suggest that an increase in dietary Ca intake in both early and latestages of pregnancy may be important to maintain BMD during pregnancy. An increase in Ca intake in relation to greater protein intake may be necessary to prevent bone loss during pregnancy.

* Nara University of Education

^{2*} Kyoto Bunkyo College