

妊娠、授乳期におけるカルシウム摂取量と母乳 中カルシウム濃度および母体の骨密度との関連

奈良教育大学 教授 米山京子
京都文教短期大学 池田順子

1. 母乳中Ca濃度と授乳婦の乳、乳製品摂取、骨吸収および骨密度との相互関係

I. はじめに

母乳中のカルシウム (Ca) は乳児の発育に重要な栄養素であるが、その濃度は母乳の分泌時期を考慮しても個人差がかなり大きい¹⁾²⁾。一方、超音波法により測定した授乳婦の踵骨の骨密度は、授乳期間が長い程、牛乳摂取量が少ない程有意に低いことが認められた³⁾。これらの知見は母乳中のCaが骨組織のCaによって補償されること、補償の程度に個人差があることを示唆する。

そこで、前報³⁾と同一対象者について、母乳中のCa濃度と乳、乳製品摂取状況、骨吸収指標として尿中のH.Pおよび尿中CaのCreatinine比、超音波法により測定した骨密度の相互関係を解析し、母乳中Ca濃度の維持機構について考察したので報告する。

II. 方法

1. 対象者および調査項目、調査時期

対象者は前報³⁾の対象者、すなわち平成6年7月または10月に奈良県内にある母乳栄養相談室(2カ所)に来院した健康な授乳婦で、研究の趣旨に同意し協力の得られた婦人の中から出産後20-590日、年齢21-42歳の105人である。対象者の特性については前報³⁾に詳述したが、母乳栄養相談室は乳汁分泌を促進するための乳房マッサージおよび授乳指導、特殊の栄養指導を行っている民間施設であり、通院者中には乳、乳製品摂取量がかなり少ない者、長期間授乳を行っている者を比較的多く含むが、それら以外に一般授乳婦と異なる特性はない。対象者の中には骨代謝に影響するような既往歴を有する者および喫煙者は含まれていない。授乳状況、出産歴と食生活に関する調査、骨密度の測定および母乳の採取は来院日当日に、尿の採取はその後2週間以内の任意の1日に1回行った。

2. 母乳の採取及びCa濃度の測定方法

乳房マッサージ後に用手搾乳により得た母乳約10ml中のCa濃度を前報¹⁾と同じ方法で測定した。すなわち、0℃、1000rpmで60分間遠心分離を行い脂肪層を除去した試料に

ついて、1250 ppm の $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を含む 0.1N- HClO_4 で¹⁰⁾、250 倍に希釈して原子吸光度計により測定した。

3. 尿の採取、尿中の測定物質および測定方法

採尿には24時間尿比例採集器（住友社製、ユリンメートp）を用い、起床時から就寝時までの1日のすべての尿の採取および採尿日前日の最後と当日の最後の排尿時刻の記入を依頼した。採尿器の使用法については、着色水を入れた採尿器を用いて対象者個別に説明し、採尿が不完全となった場合には、容器を水洗して他の日に再度行うことを依頼した。また、尿中H.Pへの食事の影響は小さいことが報告されているが¹¹⁾、動物性蛋白質、ゼラチンの摂取は影響が見られることから¹²⁾、採尿日前日と当日には肉類、ゼラチンを含む食品（ゼリー、プリン、煮魚等）の摂取をしないことを依頼した。身体活動については制限していない。回収した尿試料は -5°C で冷凍保存、数日後に -40°C 冷凍庫に移して保存した。H.Pには数か月間の冷凍保存による影響は見られない為¹³⁾、7月と10月の試料をまとめてクレアチンをFolin-Wu法、H.PをParekh and Jung法¹⁴⁾、Caを母乳中Ca濃度の測定と同じ溶媒で尿を100倍に希釈後原子吸光法により行い、H.PおよびCaの各濃度をそれぞれクレアチン濃度に対する比（H.P/Cre、Ca/Cre）として用いた。

H.Pの測定は、尿を6N-HCl酸性下で 115°C 、3時間加水分解後、水解物に活性炭(Norit-A)を加え脱色後、上清を蒸発乾固、0.001N-HClで溶解した試料に比色定量を行った。

4. 骨密度の測定

超音波骨密度測定装置(Achilles)により右足踵骨で測定された超音波伝導速度(SOS)、超音波減衰係数(BUA)およびそれらを基に算出されたSTIFFNESSを骨密度の指標とした。

5. 乳、乳製品摂取状況およびその他の要因

最近1週間の乳、乳製品の摂取頻度および1日の牛乳摂取量を、また、現在の母乳分泌状況、出産児数を分析に用いた。

6. 統計的処理

乳児の栄養が殆ど乳汁のみで一般的に母乳分泌量の多い授乳期間150日未満とそれ以上の場に分けて行った。関連性の分析は定量変数についてはPearsonの相関係数を求め、定性変数については分散分析またはt検定で平均値の差を検定した。また、種々の要因の相互の関連性を考慮して母乳中Ca濃度およびH.P/Creに関係する要因を調べるために、母乳中Ca濃度(分析①)、H.P/Cre(分析②)をそれぞれ従属変数、年齢、授乳日数(出産後日数)、出産児数、牛乳摂取量、H.P/Cre(分析①のみ)、Ca/Cre、母乳中Ca濃度(分析②

のみ) および骨密度を独立変数とし、年齢、授乳日数を固定的に含め、その他の独立変数を5%レベルの変数選択法により重回帰分析を行った。なお、出産回数は3回を1、2回以下を0のダミー変数とした。解析には奈良教育大学情報処理センターを利用し、SPSSXパッケージを用いた。

III. 結果

2) 所の母乳栄養相談室での対象者間に試料の採取方法や尿中物質測定方法に相違はないことから両者を統合して以後の解析を行った。尿中各成分の濃度はクレアチニン濃度との比として用いた。尿中 H.P/Cre および Ca/Cre はいずれも対数正規分布を示した為、以後の解析には対数変換値を用いた。対象者の特性を表1に、母乳、尿中の各物質および骨密度の測定結果を表2に示す。尿中 H.P/Cre, Ca/Cre の平均値 (M) (M-SD~M+SD) は授乳期間が150日未満およびそれ以上の場合で、それぞれ40.7 (31-61), 36.3 (28-47); 96.8 (55-169), 86.5 (46-162) mg/gであった。母乳中 Ca 濃度 (図1)、H.P/Cre および骨密度は、授乳期間が150日未満の場合がそれ以上の場合より有意に高かった。調査時の母乳分泌状況は、「授乳しても余る程分泌する」が48人、「ちょうど足りる位か幾分少ない」が45人、「ミルクを補っている」が12人で、各群の母乳中 Ca 濃度の平均値は、順に22.5, 22.2, 22.8 mg/dlで3群間で殆ど異ならなかった。また、出産回数別の Ca 濃度の平均値 (SD) は1回、2回、3回の場合について順に22.2 (4.6), 23.9 (7.3), 18.9 (4.9) mg/dlで3回の場合は1回または2回の場合に較べて有意に低かった。

母乳中 Ca 濃度と尿中 H.P/Cre, Ca/Cre, 骨密度、年齢、授乳日数、牛乳摂取量およびそれら相互間の相関係数を表3に示す。母乳中 Ca 濃度は、授乳期間が150日未満では、牛乳摂取量 (図2)、STIFFNESS および BUA と正、尿中 Ca/Cre と負、150日以後では授乳日数と負のそれぞれ有意相関が認められた。H.P/Cre は150日未満、それ以後のいずれにおいても牛乳摂取量と負の有意相関 (いずれも $P < 0.01$) が見られた (図3)。H.P/Cre と骨密度、Ca/Cre と授乳日数および牛乳摂取量間には相関関係は見られなかった。なお、骨密度は授乳日数と負、牛乳摂取量と正のいずれも有意相関が見られた (前報⁽³⁾に詳述)。

尿中 H.P/Cre と乳、乳製品摂取頻度との関係を図4に示す。この場合、不明者が2名見られたため対象者は103人である。授乳期間150日未満、それ以上のいずれの場合も、H.P/Cre の平均値は乳、乳製品摂取頻度が週に2、3回および週に1回以下の場合はいずれも、1日2回以上、1日1回の場合より高く、1日1回以上と週に2、3回以下との2群間の相違は統計的に有意であった (いずれも $P < 0.01$)。

しかし、牛乳摂取量が少ない場合にもH.P/Creの個人差はかなり大きかった。そこで、牛乳摂取量が100ml未満の場合について、H.P/Creと骨密度、母乳中Ca濃度の相互の相関関係を調べた(表4)。H.P/CreとSTIFFNESS、SOSは比較的大きな正相関、H.P/Creと母乳中Ca濃度とは有意の正相関(図5)、また母乳中Ca濃度と骨密度間にも有意の正相関が認められた(図6)。この場合、母乳中Ca濃度に対するH.P/CreおよびSTIFFNESSの1次の回帰係数および切片は、いずれも授乳期間の150日未満とそれ以上間で有意に異ならなかったため、表4には両期間を含めた相関係数を示した。

重回帰分析①および②の結果をそれぞれ表5、表6に示す。母乳中Ca濃度に有意に影響する要因は、授乳期間が150日未満では年齢、尿中Ca/Cre、牛乳摂取量；150日以上では授乳日数、出産回数であった(分析①)。すなわち、150日未満では年齢が若い程、尿中Ca/Creが高い程、牛乳摂取量が少ない程、Ca濃度は低いことが示された。この場合、Ca濃度とSTIFFNESS間に見られた有意相関は見られなくなった。150日以上では授乳期間が長い程、出産回数3回の場合、Ca濃度は低いことが示された。牛乳摂取量が100ml未満の者を対象とした場合、モデルに含まれた変数は年齢、授乳期間、H.P/Creで、H.P/Creが高い程Ca濃度が高いという関係が認められた。ここで、H.P/Creおよび授乳期間はいずれもSTIFFNESSと比較的大きい相関関係が見られる為(表3、表4)、H.P/Creおよび授乳期間を独立変数から除外した場合、STIFFNESSがモデルに含まれ重相関係数は若干上昇し、STIFFNESSが高い程Ca濃度が高いという結果が得られた。分析②では、年齢、授乳日数を考慮してH.P/Creに有意に関連する要因として牛乳摂取量が含まれ、牛乳摂取量が少ない程、授乳期間が短い程、H.P/Creが高いことが示された。

IV. 考察

授乳婦のH.P/Cre値および乳、乳製品摂取との関連

授乳期間が5カ月未満のH.P/Creの幾何平均値40.7mg/gは、Kentら⁶⁾の授乳婦40人の空腹時2時間尿のH.P/Creの平均値31mmol/mol(35.9mg/g)より幾分高いが、ネパールの授乳婦26人の平均値81.4mg/g¹⁰⁾と較べるとはるかに低い。

授乳婦でないほぼ同一年齢の日本人婦人の値、松木ら(70%が25-39歳)²⁰⁾の非喫煙、非受動喫煙者157人の平均値(SD):22.6(5.1)mg/g、西野ら²¹⁾の35-39歳の平均値25.1mg/gと較べると明らかに高く、骨吸収亢進状態であると言える。しかし、H.P/Creの個人差はかなり大きく、上述の一般婦人の値、松木らのM+SD(28mg/g)以下も存在しており、授乳婦すべてが骨吸収亢進状態であるとは言えない。なお、文献のH.P/Cre値はすべて早朝尿あるいは

はランダム尿であるが尿中II.Pに日内変動は見られていない¹⁹⁾。授乳期間が5ヵ月未満、それ以後のいずれの場合も、牛乳摂取量が少ない程(図3)、乳、乳製品摂取頻度が少ない程(図4)II.P/Creは高く、重回帰分析においても確認された(重回帰分析②)。一般に乳、乳製品は主要なCa源であるが、妊婦についてCa摂取量の多い者では乳、乳製品摂取量が多いという報告²²⁾、また、乳、乳製品は腸管からのCa吸収率が高く、一般成人について牛乳の非摂取者は摂取者に比べ血清アルカリフォスファターゼが高いという報告もある²³⁾。しかし、乳、乳製品の摂取の少ない者の場合、大豆製品、海藻、野菜等からのCa摂取量が多いことが考えられる。そこで、小魚、大豆製品、海藻、野菜およびこれら4つの食品群を統合した摂取頻度を、牛乳摂取量が100ml未満の場合とそれ以上の場合の両群間で比較したが、いずれの食品(群)およびそれらを統合した場合においても両群間に有意差は認められなかった(結果省略)。これらの事実および文献より、乳、乳製品の摂取量あるいは摂取頻度が少ない場合、Ca摂取量が少ないことが推測できる。従って、牛乳摂取量あるいは乳、乳製品摂取頻度が少ない者程II.P/Creが高いという所見は母体のCa摂取量が少ない場合には骨吸収が亢進することを示唆する。

本所見は、牛乳摂取量と骨密度間に見られる正の関連(前報で詳述)と同じ現象を示している。すなわち、骨形成状況については把握していないが、Ca摂取量が少ない状態で授乳した場合骨吸収が亢進し、その結果骨密度が低くなると考えられる。なお、II.P/Creと骨密度間に直接の相関関係は見られないが、それはII.P/Creは現在の骨代謝状況を示すが、骨密度は授乳やライフスタイルなどにより影響された過去の骨代謝の結果である為と考えられる。出産後には血清中のエストロジェンの急激な低下があり、副甲状腺ホルモンや活性型ビタミンDの明らかな上昇がなくても骨吸収が促進されやすい状態であることから⁵⁾、骨吸収の亢進が見られたと考えられる。Kentらは授乳婦と対照婦人のいずれもにおいて、経口的なCa負荷が早期にほぼ同程度の尿中II.P排泄量の抑制を引き起こしたことを報告しており²⁴⁾、本所見と合致する。

牛乳摂取量が1日400ml以上の場合、あるいは乳、乳製品摂取頻度が1日2回以上の場合のII.P/Cre値あるいはその平均値では30mg/g以下、すなわち前述の一般婦人の[M+SD]値以下も存在しており、Ca摂取量が母乳分泌に充足すれば骨吸収は亢進しないとも考えられるが、本対象者中にはそれらの者がかなり少ないため、明らかではない。Greerらは少なくとも1日1gのCa摂取があれば血清中1,25(OH)₂Dの上昇によって母乳中のCaを充足できると報告している²⁵⁾。

3. 母乳中Ca濃度の維持機構について

まず、授乳期間が5か月未満では母乳中Ca濃度と牛乳摂取量間に有意の正相関が見られ、重回帰分析においても両者の関係が認められた。しかし、本対象集団では牛乳摂取量が多い者が少なく、両者間の相関係数も比較的小さいことから両者間の関係を断定することはできない。

次に、牛乳摂取量が100ml以下とかなり少ない場合、H.P/Creと母乳中Ca濃度間に有意の正相関が見られ、重回帰分析でも確認された(分析①)。この分析結果は食事からのCa摂取量が少ない場合には、骨組織から吸収されたCaが母乳中へ移行し母乳中のCa濃度を維持することを示唆する。Ca摂取量のかなり少ないネパール婦人について、尿中の骨吸収指標値は米国婦人の約2倍と高く、母乳中Ca濃度は両国婦人間に殆ど相違はないという報告もある¹⁹⁾。

しかし、牛乳摂取量が少ない場合においても、H.P/Creが必ずしも高くない場合が存在した。これは牛乳摂取量が1日100ml未満の場合、H.P/Creと骨密度間に正相関の傾向、骨密度と母乳中Ca濃度間にも有意の正相関が見られ(表4)、後者の関係は重回帰分析①においても確認されたことから、骨密度が低い場合、H.P/Creも低い傾向で骨組織のCaは吸収されず、母乳のCaを補填できないと考えられる。従って、H.P/Creが低い場合、骨組織から母乳へのCaの移行の必要性が低い場合と、母体の骨保有のCa量が少ない為に骨組織が保護され、母乳中へCaを補填できない場合が存在し、後者の場合母乳中Ca濃度は低いと考えられる。

母乳中Ca濃度と牛乳摂取量、尿中H.P/Creの相互関係を確認するために、1. 牛乳摂取量が比較的多い場合(1日400ml以上、G1) 2. 牛乳摂取量が普通程度(100-400ml未満、G2)、3. 牛乳摂取量が少なく(100ml未満) H.P/Creが平均値以上(G3)、4. 牛乳摂取量が少なく、H.P/Creも平均値未満(G4)の場合について、母乳中Ca濃度の平均値を比較したところ、授乳期間が150日未満、それ以上のいずれの場合もG2群とG3群間は殆ど異ならないが、G4群ではそれらより低く、授乳期間150日未満ではG2、G3群とG4群の相違は有意であった(表7)。

母乳へCaを補填する為にはある程度以上の骨ミネラルの保有が必要であると言える。ニューギニアの低Ca摂取の授乳婦では母乳のCa濃度が低く、乳児に化骨化の遅延が見られることが報告されている²⁶⁾。

尿中Ca/Creについて、その平均値は妊娠中の値⁽²⁷⁾に較べると明らかに低い。授乳期間が5か月未満では尿中Ca/Creが低い程、母乳のCa濃度は有意に高いという関係が認められた(重回帰分析①)。これらの結果は、授乳中には腎尿細管におけるCaの再吸収能が充

進して母乳に寄与することを示唆する。腎臓でのCaの再吸収を促進する物質として、PTH-related proteinの存在が注目され、副甲状腺ホルモンと同様な作用をすることが推測されている²⁹⁾。授乳期間中の尿中Ca排泄量の低下について、Kentらは1晩飢餓後の尿中Ca排泄量は授乳婦では非授乳婦に較べ約20%低くほぼ30mgのCaが蓄えられると報告している⁶⁾。

授乳期間が5カ月以上の場合、出産回数が3回では2回以下の場合に較べて、母乳中Ca濃度は有意に低いという結果が得られた(重回帰分析①)。この結果は以前にも認められているが¹⁾、出産児数が3回の場合に2回以下の場合に較べて骨密度は低くなかった³⁾。一方、出産回数の増大は骨量の増加、骨折率の低下をもたらすという疫学研究もあり²⁹⁾、今回の集団では殆どが1回または2回であり、また、出産の間隔も関係があると考えられるので、出産児数との関係についてはさらに検討が必要であろう。

V. 要約

1994年7月および10月に、出産後21-590日、年齢21-42歳で乳、乳製品を摂取しない者を比較的多く含む授乳婦105名を対象に、母乳中Ca濃度、1日尿中のH.P、Caのクレアチニン補正值(H.P/Cre、Ca/Cre)、超音波法により測定された踵骨の骨密度および乳、乳製品摂取状況の相互の関連性を解析し、母乳中Ca濃度の維持機構について考察した。

1. 尿中のH.P/Creの幾何平均値(M-SD-M+SD)は授乳期間が5カ月未満、それ以上の場合、それぞれ40.7(31-61)、36.3(28-46)mg/gで、骨吸収が亢進していることが示された。
2. 尿中H.P/Creは乳、乳製品の摂取頻度が少ない程、牛乳摂取量が少ない程有意に高く、牛乳摂取量が1日100ml以下の場合には、尿中H.P/Creと母乳中Ca濃度間には有意の正相関が認められた。これらの結果は、Ca摂取量が少ない程骨吸収が亢進して母乳中のCaを補償することを示唆する。
3. 牛乳摂取量が1日100ml以下の場合、母乳中Ca濃度は骨密度と有意の正相関が見られたことから、Ca摂取量が少ない場合でも骨密度が低い場合には母乳のCaは補償されないことが示唆された。
4. 牛乳摂取量に関わらず、尿中Ca/Creが低い程母乳中Ca濃度が有意に高かったことから、母乳中Ca濃度の維持に腎臓でのCaの保持機構が関与することが確認された。

文献

1. 米山京子、後藤いずみ、永田久紀、池田順子. 母乳中栄養成分の濃度と母体の食品摂取との関係, 日本公衛誌 1994; 41: 507-517.
2. 米山京子、後藤いずみ、永田久紀. 母乳の栄養成分の授乳月数に伴う変動, 日本公衛誌 1995; 42: 472-451.
3. 米山京子、池田順子、永田久紀. 授乳婦の骨密度に及ぼす授乳およびライフスタイルの影響、日本公衛誌 1996; 43: 457-468.
4. 米山京子、中本雅子. 母乳分泌量、母乳中成分の日内および授乳月数に伴う変動—総蛋白質、S-IgA、カルシウムについて、小児保健研究 1993; 52: 510-517.
5. Picciano MF, Lonnerdal Bo. Calcium Metabolism during pregnancy and lactation. Mechanisms regulating lactation and infant nutrient utilization. New York: Wiley-Liss Inc, 1992: 129-146.
6. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Smith M, Allen JR, Bhagat CI, Barnes MP, Hickling CJ, Retallack RW, Wilson SG, Devlin RD, Davies C and John AS. Human lactation: Forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. J. Bone Min Res 1990; 5: 361-369.
7. Huq N, King JC, Halloran BP, Buckendahl P, Cooke D and Costa PM. Calcium metabolism in pregnant and lactating women--- A longitudinal study, FASEB J 1988; 2: A 645.
8. Dull T.A & Henneman PH. Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover in bone. New Eng. J. Med 1963; 268: 132-134.
9. Hall DA, Jackson DS. International review of connective tissue research. Vol. 5. London: Academic Press, 1970: 112-121.
10. Pubus J. Determination of calcium and magnesium in serum and urine by atomic absorption spectrophotometry. Clin. Chim. Acta 1986; 23: 309- 317.
11. Prockop, DJ, Sjoerdsma A. Significance of urinary hydroxyproline in man, J Clin. Invest, 1961; 40, 843-849.
12. Yoneyama K, Ishigure S, Ikeda J & Nagata H. The day to day variations of urinary hydroxyproline and creatinine excretions, and dietary protein intake. Jpn. J. Hyg. 1984; 39: 587-594.

13. 春日齊, 松木秀明, 逢坂文夫, 井上雅志. 日本人における尿中Hydroxyproline:Creatinine-比の年齢別分布に関する研究, 民族衛生 1979; 45:128-138.
14. Parekh, A. C., Jung, D. H.: An improved method for determination of total hydroxyproline, Biol. Med. 1970; 4:446-456.
15. 井戸田正、桜井稔夫、石山由美子、村上雄二、窪田潤一、伊井直記、坂本隆男、土岐良一、下田幸三、浅井良輝. 最近の日本人乳組成に関する全国調査研究(第1報) —一般成分およびミネラル成分について、日本小児栄養消化器病学会誌 1991; 5: 145-150.
16. Lasky MA, Prentice A, Shaw J, Zachou T, Ceasay M, Vasquez-Velasquez L & Fraser DR. Breast-milk calcium concentrations during prolonged lactation in British and rural Gambian mothers, Acta Paediatr scand. 1990; 79: 507-512.
17. 米山京子、永田久紀、後藤いずみ. 母乳中成分の濃度と母乳分泌量および授乳間隔との関係, 日本公衛誌 1994; 41: 157-164.
18. Dewey KG, Finly DA, Lonnerdal B. Breast milk volume and composition during late lactation (7-20 months), J Pediatr. gastro and Nutr 1984; 3: 713-720.
19. Reynolds RD, Acharya S, Leklem JE and Moser PB. Effects of low maternal dietary intake of calcium, selenium and vitamin B-6 upon breast milk composition in nepal. In: Hamosh M, Goldman AS, editors. Human Lactation 2. New York: Plenum, corp, 1987; 205-213.
20. 松木秀明、春日齊、逢坂文夫、柳沢幸雄、西村肇. 冬期における尿中Hydroxyproline : Creatinine 比を用いたシガレット煙の影響評価と二酸化窒素個人曝露量に関する疫学的研究、日本公衛誌 1983; 30:166- 176 .
21. 西野治美、田中朋子、土肥祥子、伊喜木雅之、梶田悦子、日下幸則、鏡盛定信. 中高年女性の腰椎骨密度とそれに影響する要因(第2報)、日衛誌 1994; 49: 807-815.
22. 川野裕子、河村靖子、田嶋裕子、徳山明恵、喜多淳子、春名雅子、谷澤修、廣田憲二: 妊娠時の栄養調査結果について、大阪府、母性衛生学会雑誌 1993; 29:26-28).
23. 高橋秀勝、河合信、吉田英世、永谷照雄: 牛乳摂取と血清アルカリフォスファターゼ活性 —岐阜県立健康管理院の検診データより、日衛誌 1994; 49: 391.
24. Kent PR, Gutteridge D, Allen J, Hickling C, Bhagat C, Smith M, Barnes M, Worth G. An oral calcium load causes acute suppression of bone resorption in human lactation and without abolishing renal calcium conservation (abstract), Endocrinol Soc Aust, 1988; 31: 67A.

25. Greer FR, Tsang RC, Searcy JE, Levin RS, Steichen JJ. Mineral homeostasis during lactation --- relationship to serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and calcitonin, *Am J Clin Nutr* 1982; 38: 431-437.
26. Bailey KV. Quantity and composition of breast milk in some New Guinean populations, *J. Trop. Pediatr.* 1965; 11: 35-40.
27. Gertner JM, Coustan DR, Kligler AS, Mallette LB, Ravin N, Broadus AE. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria, *Am J Med* 1986; 81: 451-456.
28. Thiede MA, Rodan GA. Expression of a calcium-mobilizing parathyroid hormone-like peptide in lactating mammary tissue, *Science* 1988; 242: 278-280.
29. Alderman BW, Weiss NS, Daling JR, Ure CL, Ballard JH. Reproductive history and postmenopausal risk of hip and forearm fracture, *Am J Epidemiol* 1986; 124: 262-267.
30. Goldsmith NF, Johnston JO. Bone mineral: Effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation, *J. Bone. Joint. Surg.* 1975; 57A:657-668.

本テーマに関連する論文発表

- 米山京子他 (1997): 母乳中カルシウム濃度と授乳婦の乳、乳製品摂取、骨吸収および骨密度との相互関係 *日本衛生学雑誌*, 51(4) in print
- 米山京子他 (1996): 授乳婦の骨密度に及ぼす授乳とライフスタイルの影響
日本公衆衛生学雑誌, 43(6), 457-468.
- 米山京子他: 授乳婦の骨密度およびそれに関連する要因, 第54回日本公衆衛生学会、1995.10.13, 山形
- 米山京子他: 母乳中カルシウム濃度と母体の乳、乳製品摂取量および尿中骨代謝指標の相互関係、第66回、日本衛生学会、1996.5.30, 札幌
- 米山京子他: 母乳栄養児の発育と母乳からの栄養素摂取量、第43回日本小児保健学会、1996.9.26, 横浜
- 米山京子他: 妊婦の骨密度および尿中骨代謝指標との関係、第37回日本母性衛生学会総会、1996.10.4, 仙台
- 米山京子他: 妊婦の骨密度およびそれに関連する要因、第55回日本公衆衛生学会、1996.10.30, 大阪.

池田順子、米山京子他:中学生の食生活・生活状況と疲労自覚症状との関連, 第55回日本公衆衛生学会、1996.10.30, 大阪.

Table 1 Characteristics of subjects and cow's milk intake per day.

	M	SD	Min.	Max.
Age (year)	30.2	3.4	21	42
Height (cm)	158.0	4.8	148	170
Weight (kg)	49.8	5.6	38	63
Parity	1.4	0.6	1	3
Days of lactation*	198	138	21	590
Intake of cow's milk (ml/day)	151	154	0	600

*: Days after delivery

Table 2. The calcium concentration in breast milk, bone metabolites in urine and bone mineral density measured by ultrasound bone densitometry.

Lactating Days		<150 (N=47)		150 ≤ (N=58)		t-test
		M	SD	M	SD	
Breast milk	Calcium (mg/dl)	23.9	4.8	21.2	4.9	**
Urine	Calcium /Cre. (mg/g) [#]	96.8	55-169 ^Δ	86.5	46-162 ^Δ	N.S.
	Hydroxyproline/Cre. (mg/g) [#]	40.7	30.8-61.0 ^Δ	36.3	27.8-46.8 ^Δ	**
Bone Density	SOS (m/sec)	1536	25	1524	23	*
	BUA (dB/MHz)	110	9.6	105	7.9	**
	STIFFNESS	83.1	11.6	76.7	10.3	**

#: Calculated converted to logarithm, Δ : Inversely transformed [M-SD-M+SD].

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

SOS: Speed of sound, BUA: Broadband ultrasound attenuation, N.S: Not significant

Table 3 Correlation coefficients among pairs of calcium concentrations in breast milk, daily cow's milk intake, bone mineral density and urinary metabolites.

Measurements		Breast milk	Urine		Bone	Age
		Ca	Hp/Cre#	Ca/Cre#	STIFFNESS	
Age		0.207	0.184	0.102	-0.159	—
		0.114	0.206	-0.072	-0.077	—
Days of lactation		-0.149	0.205	0.175	-0.282*	0.234
		-0.336**	-0.136	0.051	-0.168	0.203
Intake of cow's milk		0.332*	-0.459**	0.040	0.382**	-0.247
		-0.018	-0.394**	0.055	0.087	-0.198
Urine	Hp/Cre#	-0.130	—	—	—	—
		0.181	—	—	—	—
	Ca/Cre#	-0.331*	0.140	—	—	—
		-0.126	0.154	—	—	—
Bone	STIFFNESS	0.317*	-0.088	-0.091	—	—
		0.135	0.005	0.122	—	—
Density	SOS (m/sec)	0.196	-0.187	-0.152	0.890**	-0.329*
		0.110	0.024	0.184	0.887**	-0.157
	BUA (dB/MHz)	0.376**	0.026	-0.011	0.865**	0.055
		0.161	-0.008	-0.015	0.830**	0.037

Upper row: 20-149 days of lactation, Lower row: 150 days or more of lactation

#: Calculated converted to logarithm, *: P<0.05 **: p<0.01

SOS: Speed of sound, BUA: Broadband ultrasound attenuation

Table 4 Correlation coefficients between calcium concentration in breast milk, urinary Hp/Cre and bone mineral density in lactating women with daily cow's milk intake of less than 100ml. (N=52)

Measurements		Breast milk	Urine
		Ca	Hp/Cre #
Breast milk	Ca	1	0.431**
Bone Density	STIFFNESS	0.399**	0.256
	SOS (m/sec)	0.357**	0.316*
	BUA (dB/MHz)	0.381**	0.162
Urine	Ca/Cre#	-0.157	0.065

#: Calculated converted to logarithm, *: P<0.05, **: P<0.01

SOS: Speed of sound, BUA: Broadband ultrasound attenuation

Table 5 Results of multiple linear regression analysis ①
 Dependent variable: Calcium concentration in breast milk

Analyzed subjects		Lactating days				Cow's milk intake <100ml/day			
		20 ≤ <150, N=47		150 ≤, N=58		N=52			
Method	Steps Independent variable	β	t	β	t	β	t	β	t
Direct	Age	0.417	3.06**	0.283	1.92	0.289	2.37*	0.398	2.99**
	Days of lactation	0.108	0.73	-0.365	-2.73**	-0.311	-2.39*	★	
Stepwise 1	Ca/Cre#	-0.427	-3.13**	-		-		-	
	2 Cow's milk intake	0.516	3.55**	-		-		-	
	Parity(more than 2)*	-		-0.302	-2.04*	-		-0.449	-3.39**
	Hp/Cre#	-		-		0.356	2.78**	★	
	STIFFNESS	-		-		-		0.447	3.74**
Multiple regression coefficient		R=0.63, F=6.16**		R=0.48, F=4.62**		R=0.57, F=7.59**		R=0.60, F=8.62**	

- : Excluded at 5% level, ★: Not included as independent variable,
 #: Calculated converted to logarithm, β: Standardized regression coefficient,
 R: Multiple regression coefficient, \$: Dummy variable, **:p<0.01, *:p<0.05

Table 6 Results of the multiple linear regression analysis ②.
 Dependent variable: log [Hydroxyproline/Creatinine]

Analyzed subjects		All		
Method	Steps Independent variables	B	β	t
Direct	Age	0.0044	0.147	1.17
	Days of Lactation	-2.33 × 10 ⁻⁴	-0.241	-2.50*
Stepwise 1	Daily cow's milk intake	-3.15 × 10 ⁻⁴	-0.361	-3.76**
	2 Ca conc.in breast milk	-		
	Ca/Cre in urine#	-		
	STIFFNESS	-		
	Constant	1.461		12.7**
Multiple regression coefficient		R=0.449, F= 7.9**		

#: Calculated converted to logarithm ** :p<0.01
 B: Regression coefficient; The units used are as in Table 1 and 2.
 β: Standardized regression coefficient, -: Excluded at 5% level.

Table 7. Comparison of calcium concentration in breast milk among the four groups divided by cow's milk intake and combination of milk intake and urinary H.P/Cre concentration.

Lactating days Group daily milk intake		20 << 150				150 ≤			
		N	M	SD	P	N	M	SD	P
G1	400ml ≤	10	27.1	6.5	4.66** ^a	9	22.6	6.5	0.46
G2	100ml ≤ < 400ml	16	22.3	3.5		24	20.6	5.3	
G3	100ml > and H.P/Cre ≥ 40.8 [#]	15	24.4	4.2	13	21.8	5.1		
G4	100ml > and HP/Cre < 40.8 [#]	6	18.4	5.1	6.27* ^b	18	19.2	4.7	

a: among all groups, b: between Groups G4 and G2, G3; **: P < 0.01; *: P < 0.05
#: Geometric mean value of H.P/Cre in women with milk intake of less than 100ml/day

Fig. 1 Calcium concentration in breast milk at different stages of lactation.

Fig. 2 Calcium concentration in breast milk and maternal cow's milk intake.

Fig. 3 Relationship between urinary hydroxyproline /creatinine concentration and daily cow's milk intake.

Fig. 4 Means of urinary hydroxyproline/creatinine concentration by frequency of cow's milk and milk products intake. Figure : M±SD, Value : Number of subjects

Frequency : ①; 2 times/day ≤ ②; 1 time/day ③; 2 or 3 times/week ④; 1 time/week or none

Fig. 5 Relationship between calcium concentration in breast milk and urinary hydroxyproline/creatinine concentration in lactating women with cow's milk intake of less than 100ml/day.

Fig. 6 Calcium concentration in breast milk and bone mineral density (STIFFNESS) in lactating women with cow's milk intake of less than 100ml/day.

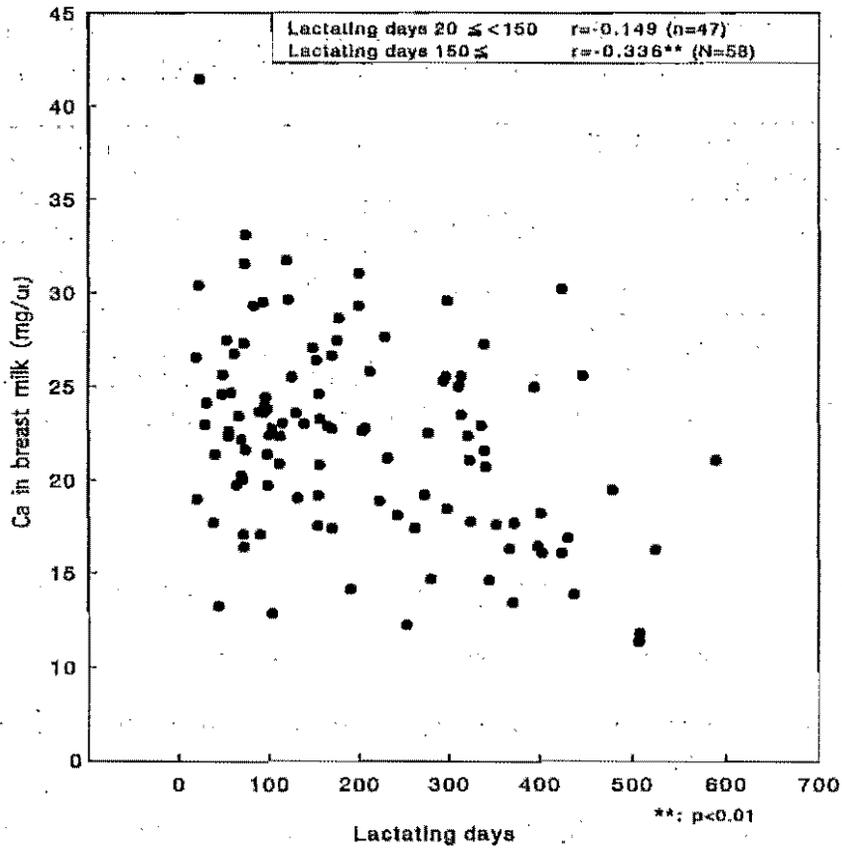


Fig. 1 Calcium concentration in breast milk at different stages of lactation.

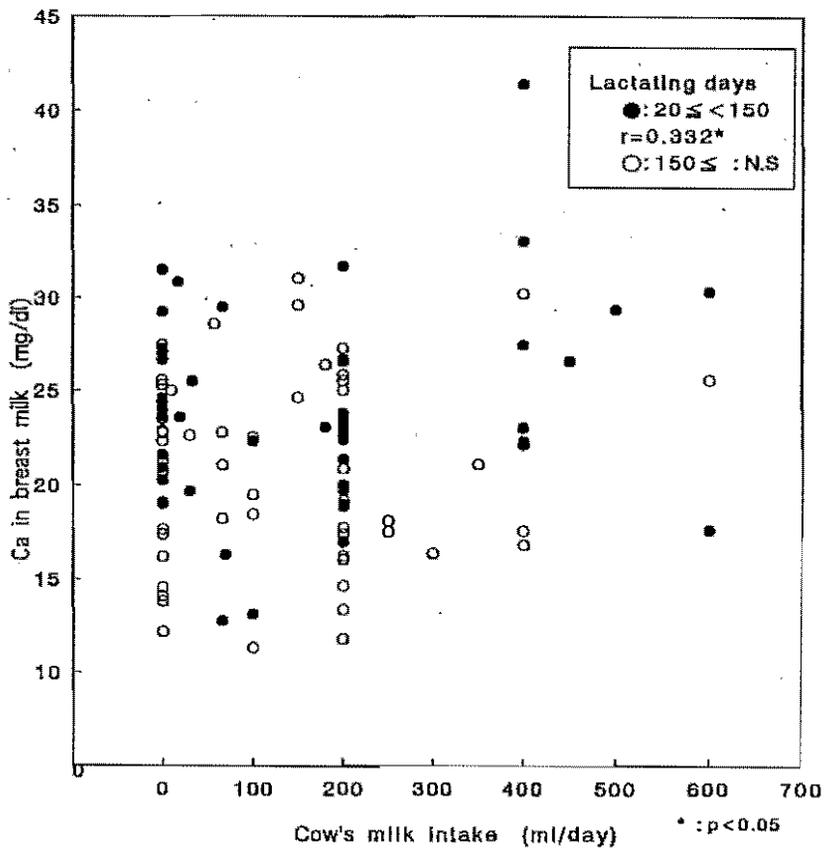


Fig. 2 Calcium concentration in breast milk and maternal cow's milk intake.

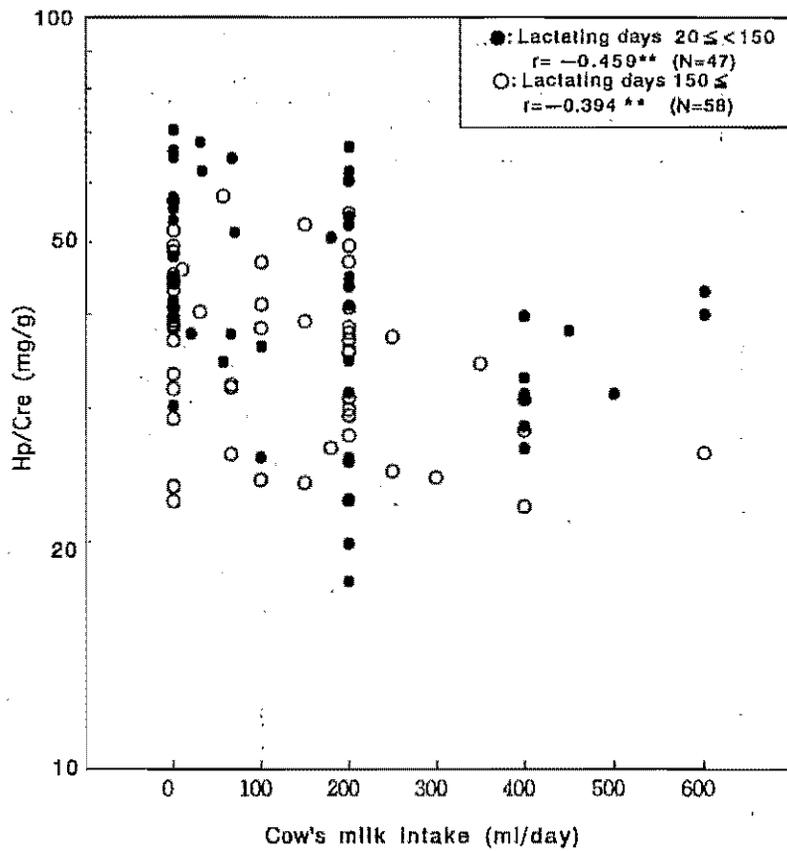
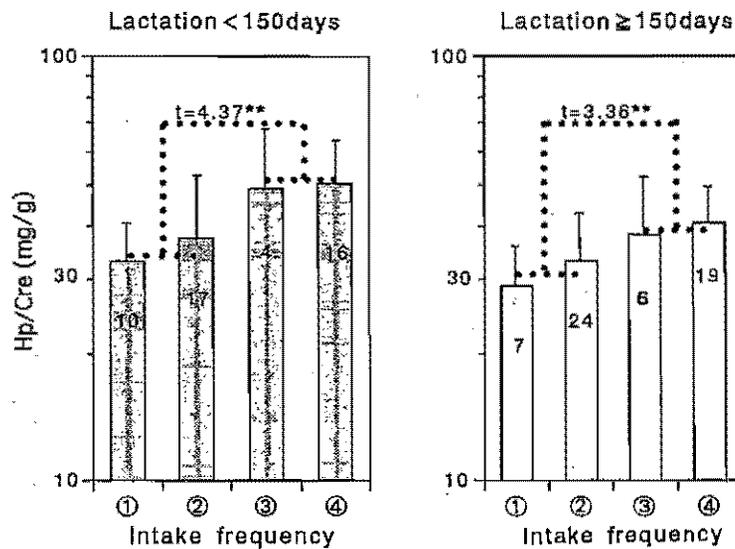


Fig. 3 Relationship between urinary hydroxyproline /creatinine concentration and daily cow's milk intake.



** : P<0.01

Figure 4 Means of urinary hydroxyproline/creatinine concentration by frequency of cow's milk and milk products intake .

Figure : M±SD, Value : Number of subjects
 Frequency : ①; 2 times/day ≤ ②; 1 time/day ③; 2 or 3 times/week
 ④; 1 time/week or none

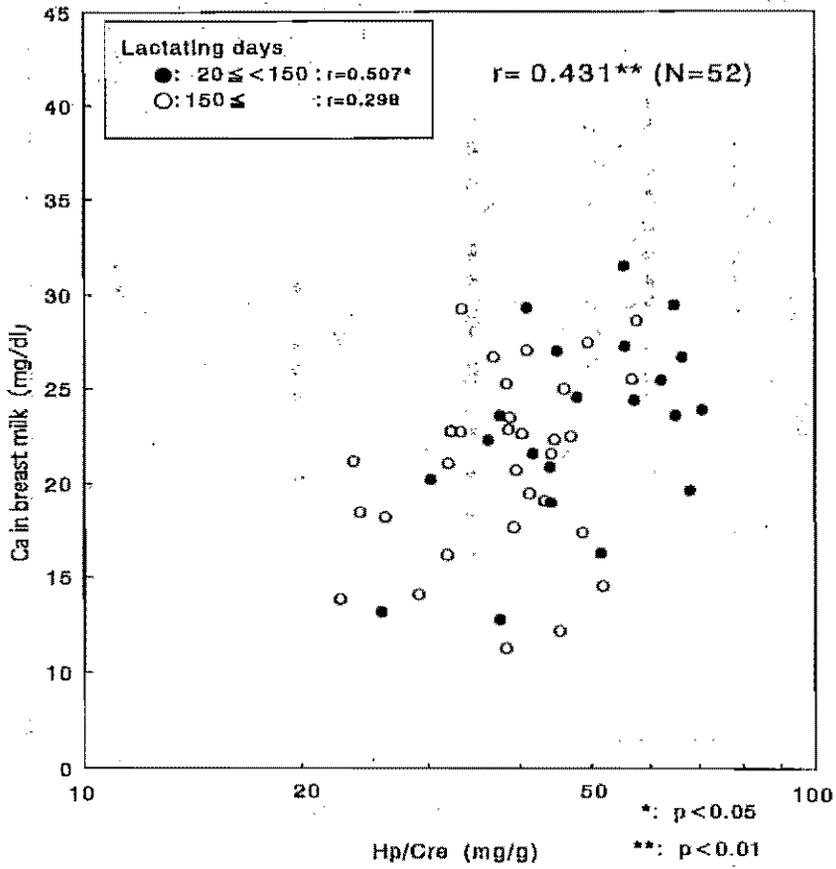


Fig.5 Relationship between calcium concentration in breast milk and urinary hydroxyproline/creatinine concentration in lactating women with cow's milk intake of less than 100ml/day.

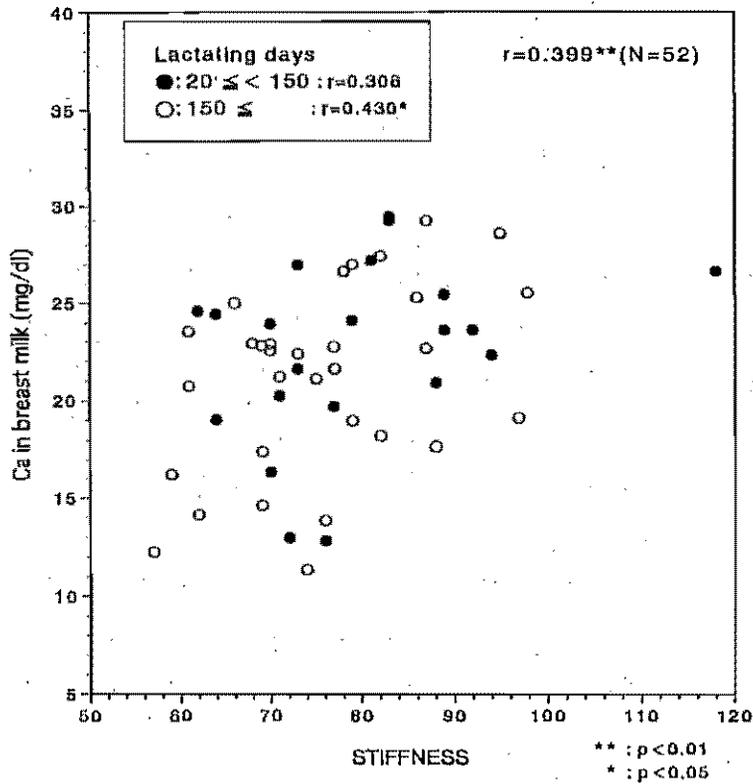


Fig. 6 Calcium concentration in breast milk and bone mineral density (STIFFNESS) in lactating women with cow's milk intake of less than 100ml/day.

2. 妊婦の骨密度に及ぼす妊娠とライフスタイルの影響および尿中骨代謝指標との関係

妊娠中には多量のエストロゲンが産生されていることから骨組織は保護されていると従来考えられていたが、近年、産褥期の骨粗しょう症、出産直後の骨量減少の報告が見られる。しかし一方、縦断的研究で妊娠中にとり骨遠位端骨量は不変であるという報告もあり、一定の見解は得られていない。調査方法、測定部位および測定方法の違いが関係することも考えられる。そこで、妊娠中の婦人を対象に、超音波法による踵骨の骨密度、骨吸収指標として尿中H.P/Creの測定および現在、過去の食生活を含む生活習慣の調査を行い、妊娠中に骨密度あるいは骨代謝が変化するか否か、また骨密度と生活習慣との関連を検討したので報告する。

研究方法

1. 実施時期および対象者

対象者は平成7年8-9月に、奈良市内の1病院に来院した妊娠5週から40週、年齢20-38歳の健康な妊婦86名（妊娠週数との関連を検討したのはこのうち79人）で、あらかじめ研究の趣旨を説明し同意を得た。表1に特性を示す。

2. 調査項目および分析方法

調査項目は踵骨の骨密度、バイオインピーターによる体脂肪、午前中のランダム尿中Hydroxyproline/Creatinine (H.P/Cre)、Calcium/Creatinine (Ca/Cre)の測定、現在、過去の各種食品の摂取頻度および生活習慣である。

①尿中H.Pの測定は、尿1mlを6N-HCl酸性下で115℃、3時間加水分解を行い、活性炭(Norit A)を50mg加え脱色遠心後、池田らの方法、即ち、加水分解液1mlをNaOHで中和、60℃の温水中に20分間発色反応後、558nmで吸光度を測定した。標準溶液濃度は1、2.5、5μg/ml、測定限界は0.1μg/mlである。クレアチニン(Cre)はFolin法、尿中CaはSrCl₂溶液を溶媒とし希釈後原子吸光法で測定し、H.P、CaともCreとの比として用いた。

②. 脂肪量の測定法

バイオインピーターを使用した。この装置は、BI法を応用して開発された生体インピーダンス測定装置で、4電極法を用いた。体重より脂肪量を差し引いてLean Body Mass (LBM)とした。

③. 骨密度の測定法

超音波骨密度測定装置(Achilles)を用い、右側、踵骨の骨密度を測定した。本装置は、放射線被爆がないため妊婦にも安心して使用でき、また、踵骨は95%が代謝の活性化海

綿骨質であること、周囲の軟部組織による影響を受けにくく、in vivo での測定の変動係数もかなり小さいという利点がある。

3. 食生活および生活習慣、背景要因の調査方法

食生活については、現在の各種食品（群）、酒、タバコ、コーヒーの嗜好品の摂取頻度を1日に2回以上、1日に1回、2・3日に1回、週に1回、殆どとらない、の5段階のカテゴリーで、牛乳は1日の摂取量を調べた。さらに、成長期および妊娠前の牛乳摂取習慣、過去の運動クラブの加入有無、現在の身体的活動量（3段階）、生理の規則性、買い物の手段、日光浴、ダイエット経験、骨折経験について調査した。その他、背景要因として、妊娠前体重、出産回数、経産婦では前回出産との間隔、授乳歴有無、エレベーターの使用有無を調べた。

4. 解析方法

各要因間の関係を調べるため、連続変量については相互の単相関係を算出した。各種食品、嗜好品の摂取頻度については、全体の対象者数が少ないため、栄養学的必要性及び1カテゴリーの対象者数が過度に少なくならないように考慮し、主要な食品については毎日1回以上の摂取か週に2、3回以下か、その他の食品については週に2、3回以上の摂取か週に1回以下かを基準とし、摂取頻度が多い（カテゴリー①）と摂取頻度が少ない（カテゴリー②）の2分類とし、各カテゴリーにおけるSTIFFNESSの平均値の相違を1元配置の分散分析法により検定した。また、骨密度に影響する要因を明らかにする為に、STIFFNESSを従属変数とし、年齢、体重またはLBMを固定的に含め、在胎週数、牛乳摂取量、出産回数（2回以上）、H.P/Cre、Ca/Creを独立変数として、Stepwise法により重回帰分析を行った。

III 結果

初産、経産別に骨密度および尿中H.P/Cre、Ca/Cre の平均値、標準偏差を表2に、相互間の相関係数を表3に示す。初産婦では、妊娠週数と骨密度間にSTIFFNESSと $r=-0.44$ ($P<0.01$)、SOSと $r=-0.49$ ($P<0.01$)の有意の負相関（図1）、妊娠週数とH.P/Creとは $r=0.60$ ($P<0.01$)の有意の正相関（図2）、また、尿中H.P/CreはSTIFFNESSと -0.44 ($P<0.01$)、BUAと $r=-0.53$ ($P<0.01$)の有意の負相関が認められたが、経産婦ではそれらの関係はいずれも認められなかった。また、経産婦では年齢とSTIFFNESSおよびBUAといずれも有意の正相関が見られた。前回出産との間隔（月数）と骨密度とは $r=0.258$ ($n=37$)の正相関の傾向であった。なお、牛乳摂取量と骨密度間には相関関係は認められなかった。

次に妊娠中の各種食品、嗜好品の摂取頻度の多い、少ないの2つのカテゴリー間で骨密度の平均値を比較したが、すべての食品(群)で有意差を認めなかった。ただ、肉類、朝食を毎日摂取する場合に、「毎日は摂取しない」に較べ骨密度の平均値が高い傾向が見られた(表4)。過去の牛乳摂取習慣では、中学校、高校、妊娠前のいずれの時期も、牛乳を毎日摂取した群が「週に2、3回以下または摂取しなかった」に較べ有意(いずれも $P < 0.05$)に高かった(表5、図3)。調査した生活習慣のその他の項目ではいずれも骨密度と有意の関係は認められなかった。

重回帰分析の結果を表6に示す。STIFFNESSを従属変数とした分析で、年齢、体重を考慮した場合、妊娠週数、妊娠前の牛乳摂取量が重回帰式に取り込まれ、妊娠週数の標準偏回帰係数は両者間の単相関係数より大きく、STIFFNESSと妊娠週数の直接的な関連は明らかであった。

IV 考察

1) 骨密度への妊娠の影響

骨密度指標であるSTIFFNESSを従属変数とし、年齢、体重、妊娠週数、母体の食生活要因を同時に考慮した重回帰分析の結果、骨密度に有意に関連する要因として、妊娠週数が増えられ、妊娠週数が多い程、骨密度が有意に低いことが示された。また、妊娠週数とH.P/Creとの間には有為の正相関(初産では $r=0.60$)が認められ、H.P/CreとSTIFFNESSとは有意の負相関が認められた。これらの分析結果は、妊娠期間が長い者程骨吸収が亢進しており、その結果骨密度も低いことを示唆する。骨密度と妊娠期間との関連は初産婦で明らかであり、経産婦では両者間に関連は見られなかったが、これは経産婦では妊娠初期の者でも骨密度が低い場合(図1)、すなわち、出産あるいは授乳による影響から完全に回復していない者が含まれている為と考えられる。

妊娠期間中に母親は20g-30gのCaを胎児に供給する必要があり、妊娠中期から後期にCaの需要が高まるが、この時期にはビタミンDが急激に増加しCaの腸管吸収率が高まることが報告されている。妊娠週数が多い場合、骨吸収が亢進しており骨密度が低い状態であるという事実は、代謝的な調節のみではCaの需要を補うことができず、必要なCaが母親の骨組織から動員されることを示している。図1によると骨密度は妊娠20週頃を境界にして低下している傾向が認められるが、ほぼ同時期以後H.P/Cre値が高くなっており(図2)、妊娠中期以降にCa代謝が亢進することが推測される。

なお、妊娠中期以降は胎児の骨代謝ことに骨吸収も亢進していることから、尿中H.P/Creが妊娠後期にかなり高いのはその影響も考えられるが、出産後の産褥期の尿中H.P/Cre値はさらに幾分高かった（平均値72.2mg/g.Cre、未発表資料）ことから、胎児の影響は小さいものと考えられる。

従来、MD法によるどう骨遠位部の骨密度の測定を基に、妊娠中には骨密度が低下しないという報告が見られるが、どう骨は皮質が多いが踵骨は95%が海綿骨であるため影響が探知できたと考えられる。

2) 骨密度への食生活の影響

骨密度指標であるSTIFFNESSを従属変数とし、年齢、体重、妊娠週数、過去および妊娠中の牛乳摂取習慣を独立変数とした重回帰分析の結果、骨密度に有意に影響する要因として妊娠前の牛乳摂取習慣が上げられ、妊娠前に毎日牛乳を摂取していた場合はそうでない場合に較べて、骨密度が有意に高いことが示された。ここで、妊娠中の骨密度との関連が、妊娠中の乳、乳製品摂取頻度あるいは牛乳摂取量間ではなく、妊娠以前の牛乳摂取習慣であったことが注目される。

妊娠以前に骨形成が十分に行われていない場合、妊娠中の骨量が少ないと考えられる。この結果は成長期に牛乳摂取習慣のない者では成人期の骨密度が低いという報告とも関連しており、骨密度の低い状態で妊娠し、妊娠の進行に伴ってさらに低くなることから、妊娠以前のCaの摂取が重要であることを示している。

ここで、妊娠中の乳、乳製品摂取状況と骨密度の関連は認められなかったが、妊娠する前には摂取しなかったが、妊娠後摂取するようになった者を含むために両者間に関連が見られなくなったと考えられ、妊娠期間中のこれらの食品の摂取が骨密度に関係がないとは言えない。

骨密度と種々の食品摂取頻度、運動歴、生活活動度との関連は見られなかった。これは、対象者間で妊娠期間が種々異なっており、妊娠の影響が大きいこと、対象者の食生活の個人差が小さいことなどが考えられ、それらの要因との関連を否定するものではない。

要約

平成7年8-9月に奈良市内の1病院に来院した妊娠5-40週の健康な妊婦86名(年齢20-38歳)を対象に、妊娠中の骨密度に対する妊娠および生活習慣の影響を調べるために、超音波法により右踵骨の骨密度、食習慣を含む生活習慣の調査および午前中の1回尿中のHydroxyproline(H.P)、Calcium(Ca)、Creatinine(Cre)を測定して、相互の関連性を解析した。その結果、1. 年齢、体重を考慮した重回帰分析の結果、妊娠中の骨密度に有意に影響を与える要因として妊娠週数が含まれ、妊娠週数が多い者程骨密度が低く、妊娠により骨密度への影響があることが示された。

2. 初産婦では尿中 H.P/Creは妊娠週数と正、骨密度と負のいずれも有意相関が認められ、妊娠の進行に伴い骨吸収が亢進し、骨密度は低くなったと考えられる。

3. 妊娠前、妊娠中の食生活要因の中では、妊娠前の牛乳摂取習慣のみが骨密度と有意に関連し、妊娠前の牛乳摂取が「毎日」である場合に骨密度は有意に高く、妊娠前の牛乳摂取が重要であることが示された。

4. 妊娠中の食習慣、生活習慣と骨密度との関連は見られなかったが、妊娠による骨密度への影響が大きいこと、対象者が比較的均一な集団であったことなどが考えられ、生活要因が関連がないと断定はできない。

Table 1 Characteristics of subjects. n=86

	M	SD	Min	Max
Age (year)	29.7	5.6	20	38
Stage of pregnancy (week)	21.8	10.8	5	40
Weight (kg)	57.2	9.8	39.5	89.7
Lean Body Mass	41.5	6.5	29.6	61.1
No. of pregnancies	1.57	0.72	1	4

Table 2 Results of measurements of bone mineral density and urinary metabolites.

	Primipara (n=42)				Multipara (n=37)				t
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	
STIFFNESS	82.6	10.3	61	113	84.8	8.5	67	103	N.S
SOS	1543	30	1490	1635	1541	18.6	1504	1585	N.S
BUA	107	6.6	96	132	110	6.7	98	125	N.S
HP/Cre (mg/g)	44.0	17.2	12.1	90.8	40.7	16.1	13.4	67.5	N.S
Ca/Cre (mg/g)	239	12.7	4.1	64.8	205	12.5	4.2	58.4	N.S

Table 3 Correlation coefficients of each pair.
Upper row: Primipara (n=42), Lower row: Multipara (n=37)

	STIFFNESS	SOS	BUA	Hp/Cre	Ca/Cre
weight	0.09	-0.12	0.39**	0.12	-0.40*
	0.21	0.16	0.21	-0.08	-0.21
L. B. M	-0.06	-0.26	0.24	0.27	-0.39*
	0.21	0.13	0.25	-0.05	-0.31
Gestation weeks	-0.44**	-0.49**	-0.19	0.60**	0.01
	-0.06	-0.17	0.08	0.22	-0.02
age	-0.04	0.08	-0.10	-0.14	0.16
	0.39*	0.24	0.48**	-0.06	-0.02
milk intake	-0.17	-0.26	-0.06	0.03	0.15
	0.14	0.20	0.02	-0.11	-0.08
Urinary Hp/Cre	-0.34**	-0.30	-0.24		
	-0.22	-0.20	-0.19		
Urinary Ca/Cre	-0.16	0.02	-0.35*	0.05	
	-0.17	-0.26	-0.03	-0.16	
BUA	0.78**	0.53**			
	0.86**	0.56**			
SOS	0.84**				
	0.90**				

L. B. M: Lean Body Mass, **: P<0.01
 Hp/Cre: Hydroxyproline/Creatinine
 Ca/Cre: Calcium/Creatinine
 **: P<0.01, *: P<0.05

Table 4 Effects of current and past cow's milk intake on STIFFNESS.

Period	Category	N	M	SD	F
Junior	every day	45	86.0	9.8	5.46*
high school	≤2-3 times/w or none	41	81.1	9.5	
Senior	every day	33	86.6	9.4	4.87*
high school	≤2-3 times/w or none	53	81.8	9.9	
Before pregnancy	every day	41	85.9	9.7	3.80*
	≤2-3 times/w or none	45	81.9	9.8	
Current	every day	71	83.7	9.5	0.30
	≤2-3 times/w or none	14	82.1	11.0	

*:P<0.05

Table 5 Results of the multiple linear regression analysis
Dependent variable: STIFFNESS

Method	Steps	Independent variables	B	β	t
Direct		Age	0.299	0.139	1.30
		Weight	0.030	0.325	2.67**
STEPWISE	1	Week of pregnancy	-0.374	-0.431	-3.57**
	2	Cow's milk intake before preg. [§] (every day)	5.29	0.284	2.62**
		Current cow's milk intake [§] (every day)	-	-	-
		Parity [*]	-	-	-
		(Constant)	63.3		7.98**
Multiple regression coefficient			R=0.463	F= 4.99**	(d. f.:4, 73)

** : p<0.01, * : p<0.05

B : Regression coefficient, The units used are as in Table 1.

β : Standardized regression coefficient, [§] : Dummy variable,

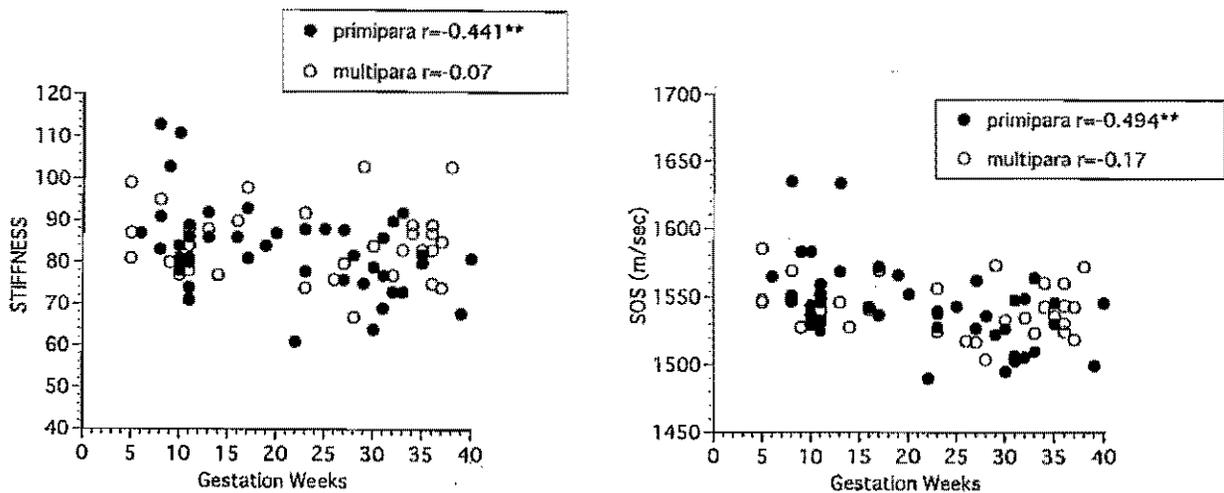


Fig.1 Bone density (STIFFNESS, SOS) during pregnancy

** : p<0.01

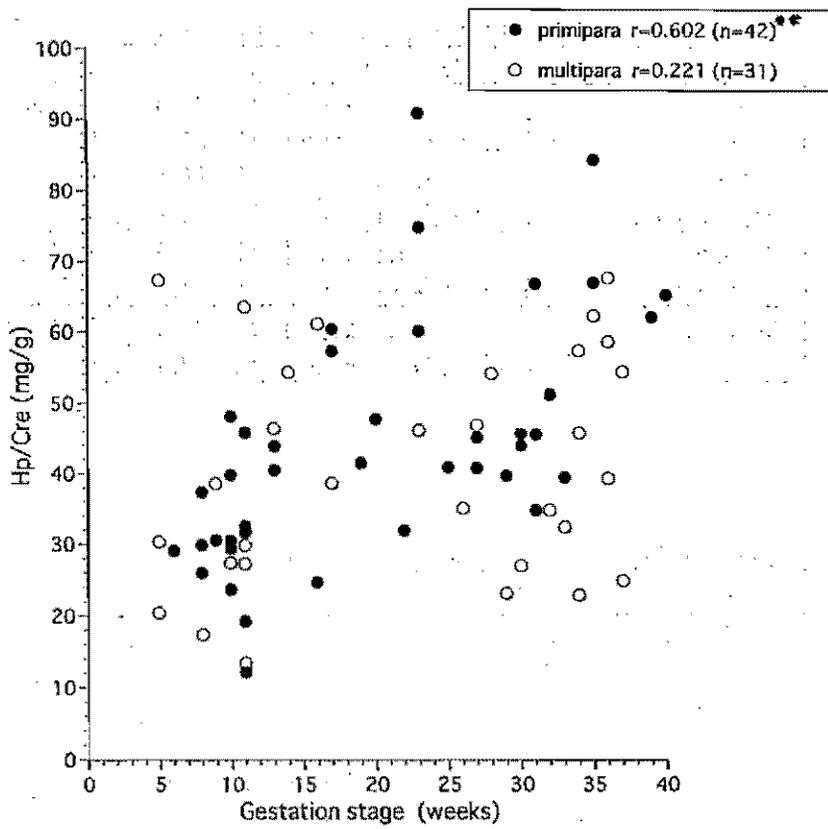
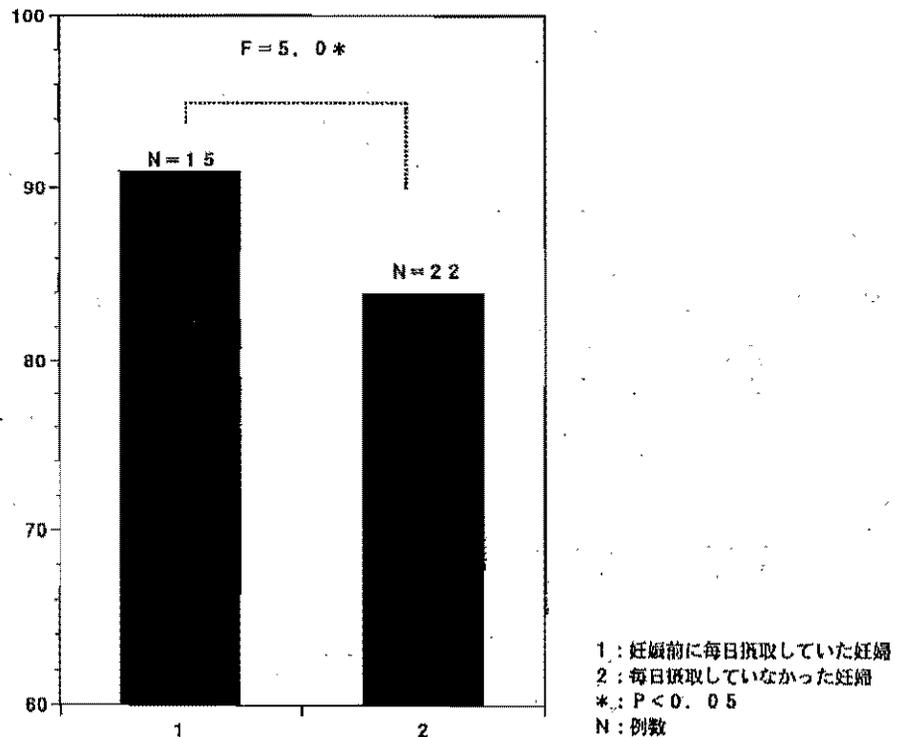


Fig.2 Urinary hydroxyproline/creatinine concentration in pregnant women. **: $p < 0.01$

図3 妊娠20週までの妊婦における
妊娠前の牛乳摂取量と骨密度の関係



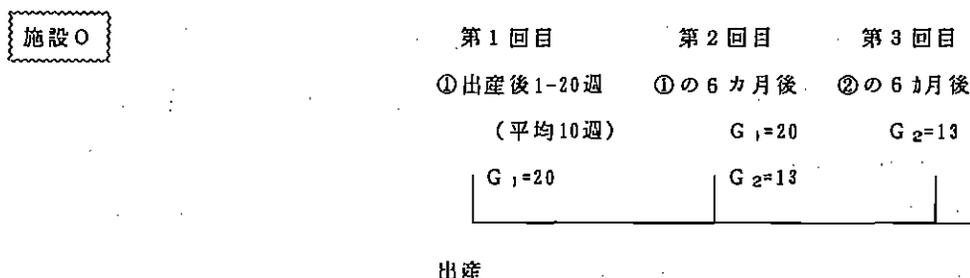
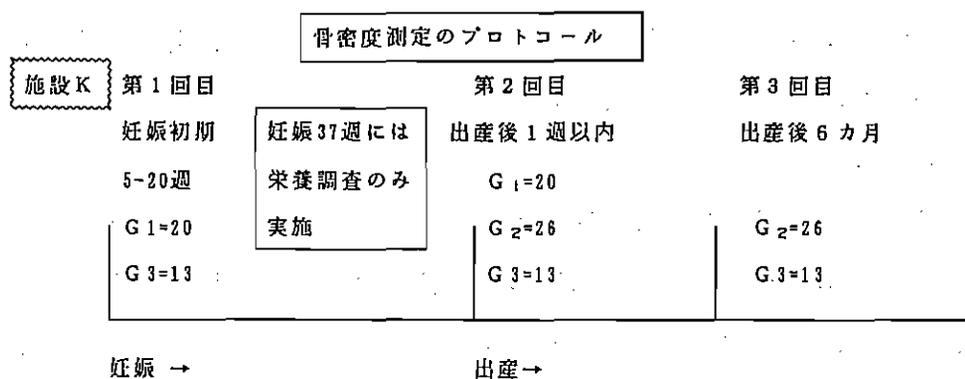
3. 妊娠、授乳による骨密度への影響および生活要因との関連——縦断的研究

I. はじめに

妊娠により骨密度が低下すること、妊娠中ではなく妊娠前に牛乳摂取習慣がある者では妊娠中の骨密度が高いこと、また、授乳により骨密度が低下し、その影響は牛乳摂取量が多い程、小さいことがこれまでの横断的研究により示唆された。そこで、本研究では、prospective な縦断的観察により、妊娠、授乳が骨密度へ影響を及ぼすか否か、また、妊娠、授乳期の生活習慣と骨密度との関連を検討したので報告する。

II. 対象者と分析方法

妊娠中婦人については、平成7年8-12月に奈良市内の1病院（施設K）に通院中の妊娠20週までの妊婦、出産後の婦人については奈良市内の1母乳栄養相談室（施設O：母乳分泌促進の為に乳房マッサージ等を行っている民間施設）に通院中の出産後初期の健康な授乳婦の中から、研究の趣旨に理解し協力の得られた者を追跡対象者とした。今回の分析対象者は、年齢40歳以下、妊娠中毒症で安静臥床した者を除き、少なくとも2回の継続測定に協力の得られた者とし、K施設では、G1群：妊娠初期（5-20週）と出産後の2回継続の20人、G2群：出産直後と出産後6カ月の2回継続の26人、G3群：妊娠初期より出産後6、12カ月の3回継続の13人（一部重複者あり）；O施設では、G2群として20人、G3群として13人である。なお、O施設の授乳婦については、出産後初期の通院者が少なかったため出産後20週までを含め、その後6カ月毎に追跡した。また、G1群については、妊娠中期に栄養調査と血液検査のみを追加して行った。調査のプロトコールおよび分析対象者数を次に示す。



G：分析グループ、添字の数字が同じ場合同一対象者が継続されたことを示す。

2. 測定および調査項目

① 骨密度の測定：超音波骨密度測定装置 (Achilles) により右側、踵骨の骨密度を測定した。放射線の被爆がないため、妊婦にも安心して使用できる。骨密度指標として、超音波伝導速度 (SOS, m/sec)、超音波減衰係数 (BUA dB/MHz) が出力されるが、それらを基に算出された STIFFNESS (STIFF) を骨密度指標として主に用いた。

② 食生活および生活習慣、背景要因の調査項目

食生活については、主要な食品 (群)、嗜好品の摂取頻度を 1 日に 2 回以上、1 日に 1 回、2・3 日に 1 回、週に 1 回、殆どとらない、の 5 段階のカテゴリーで、牛乳および乳製品については 1 日の摂取量を調べ合算した。さらに、現在の身体的活動量 (3 段階)、骨折経験、月経の有無、背景要因として年齢、出産回数、妊娠前と出産時、骨密度測定時の体重、身長、妊娠中および出産時異常の有無、妊娠中、出産後安静期間の有無、授乳歴、既往歴を面接調査した。

③ 尿中 Hydroxyproline (H.P), Creatinine (Cre), Calcium (Ca) の測定

午前中のランダム尿を採取し、H.P, Cre, Ca を前報の方法で測定し、H.P/Cre, Ca/Cre として用いた。

解析は、変化の有意性には対応のある t 検定、平均値の相違の有意性には分散分析法、また背景要因を考慮するために重回帰分析を行い、奈良教育大学情報処理センターを利用した。

III. 結果と考察

表 1 に各対象者グループ別に特性を示す。各群とも年齢、体格、出産児数に大きな相違は見られないが、O 施設 (G 2 群に表記) では牛乳、乳製品摂取量が極端に少なく、母乳栄養率が高いという特徴がある。

表 2 に、各群別に各時期における骨密度の測定結果および前回、前々回との変化率 (%) を示す。G 1 群で、出産直後では、骨密度の平均値はいずれの指標も低下し、妊娠初期に較べ、有意 ($P < 0.01$ または $P < 0.05$) であった。すなわち、妊娠により骨密度は、明らかに低下することを示している (図 1)。しかし、最高値では STIFF の 97 とかなり高い場合も見られた。G 3 群で出産後 6 カ月ではさらに若干の低下を示し、妊娠初期との比較では有意の低下で、G 1 群の場合と同様であった。ここで、G 2 群の O 施設では出産後の第 1 回目の測定時期が出産後 20 週までを含めてある。出産後週数と第 1 回目の骨密度間に相関関係は見られず ($r = 0.17$, $n = 20$)、また、両施設間でも殆ど異ならなかった。第 2 回目 (6 カ月後) の測定で、O 施設では STIFF, SOS, BUA いずれも低く、施設間に有意差が見られた。

さらに6ヵ月後の測定値（G4群、施設0のみ）の前回および前々回測定に対する変化率の平均値は、STIFFでそれぞれ96.9、92.2%でさらに減少が見られ、この場合の最小値はそれぞれ83.3%、73.0%とかなり減少する場合が存在した。図2に出産後とその6ヵ月後のSTIFFを、図3にその度数分布を示す。

表3は授乳状況、出産児数と各測定時のSTIFF値および第1回と第2回測定時のSTIFFの変化率の平均値、標準偏差である。授乳については6ヵ月間の乳児の栄養法が母乳のみであった場合を母乳のみ、授乳期間が出産後1ヵ月未満であった場合をミルク、いずれにも該当しない場合を混合とした。母乳のみの場合、第2回目の測定値は有意($P < 0.01$)に低下、混合栄養では低下は小さく、人工栄養では逆に幾分高くなった。変化率として見ると、母乳のみの場合、STIFFは平均4.3%の低下、人工栄養の場合は4.1%の上昇であった。そこで、施設0では牛乳摂取量がかかなり少なく、授乳率が高かったため、牛乳、乳製品摂取量が1日200ml以上とそれ未満別に授乳の影響を調べた。牛乳、乳製品の摂取量が200ml以上の場合、「母乳のみ」のSTIFFの変化率は97.21%と、乳、乳製品摂取量が少ない場合の94.6%に較べ高かった。また、牛乳、乳製品摂取量が少ない場合、「母乳のみ」の場合にSTIFF値は有意に低下した。これらの結果は、授乳によって骨密度は明らかに低下するが、乳、乳製品摂取量が少ない場合に、その影響は顕著であると言える。

出産児数の影響ではG1群、G2群いずれも3回以上の出産の場合に測定開始時の骨密度が低い傾向で、G2群では、1回、2回との3群間の相違は有意であった。また、6ヵ月後の変化では、出産回数が多い場合、骨密度は逆に上昇(104.7%)が認められた。3回以上の例数が少なく、授乳との関係をさらに追求する必要があるが、少なくとも、妊娠、出産回数が多い場合、骨密度が低い状態で妊娠、出産がなされていることがわかる。

表4は、尿中II.P/Cre、Ca/Creの各測定時期での平均値、標準偏差である。II.P/Creは妊娠初期では、非妊時の値に較べ幾分高く、出産後はかなり高く、6ヵ月後にはほぼ妊娠初期の値に戻っている。出産後、骨吸収が亢進し、その結果、骨密度が低くなったと考えられる。

表5は、出産後、6および12ヵ月後の各STIFF値およびそれらの変化率と各要因および尿中II.P/Cre、Ca/Creとの相関係数である。出産後6ヵ月後のSTIFFおよびその変化率(C/B STIFF)は出産後測定時の乳、乳製品摂取量と有意の正相関が認められた。図3に示す。乳、乳製品摂取量が多い程、骨密度の低下率は小さいと言える。また、II.P/Creと出産後6ヵ月間の骨密度の変化率間には有意の負相関が見られ($r = -0.366$)、骨吸収が亢進する程、骨密度の低下率が大きいことを示している(図4)。

表6は主要な食品(群)の摂取頻度の各カテゴリー(①:毎日1回以上摂取する。②:

2、3日に1回、またはそれ以下)別の骨密度変化率の平均値、標準偏差である。乳・乳製品、肉類、麺類、ご飯で有意差が認められ、乳、乳製品摂取頻度が少ない場合、変化率が大きかった。その他の生活要因の各項目では、骨密度の変化率と有意な関連は認められなかった。

表7に重回帰分析の結果を示す。この場合、乳児の栄養法3分類に対して2つのダミー変数、「母乳」と「人工栄養」とを用いた。第1回目測定時の体重、年齢を考慮に入れて、母乳が回帰モデルに取り込まれた。「母乳」を除いた場合の分析では、「第1回測定時の牛乳摂取量、人工栄養、出産児数が有意の変数として取り込まれ、重相関係数は若干小さくなった。即ち、母乳であることと牛乳摂取量が少ないことが重なっており、両要因が同時に働いて骨密度を低くしていると考えられる。

IV 要約

妊娠、授乳および食生活を含む生活習慣が骨密度に及ぼす影響について、前向き研究により縦断的に観察し、検討した。対象者は、妊娠初期(5-20週)と出産後の2回継続20人(G1群)、出産後と出産後6カ月の2回継続の46人(G2群)、妊娠初期より出産後、出産後6カ月の3回継続の13人(G3群)、出産後および6、12カ月の3回継続の13人(G4群)の4群に分けて分析を行った。その結果、

1. 骨密度は出産後には妊娠初期に較べ有意に低下した。
2. 6カ月間母乳栄養を行った者(乳児栄養として母乳のみ)では、骨密度が有意に低下したが、混合栄養群では低下率は小さく、人工栄養群では逆に出産後より上昇した。
3. 乳、乳製品摂取量が多い程、全般的に骨密度低下率が小さく、授乳による影響も小さかった。
4. 乳、乳製品摂取量が少ない状態で授乳した場合、骨密度は出産後1年以上では6カ月前よりさらに低かった。
5. 出産児数が多い場合、出産後の骨密度は低いことから、骨密度が回復しないで次の出産をしたことになる。
6. 尿中 II. P/Cre の平均値は、出産後は妊娠初期に較べかなり高値で、骨吸収が亢進して出産後に骨密度が低くなったと考えられる。
7. 尿中 II. P/Cre が亢進している者ほど出産後6カ月の骨密度の低下率が大きかったことから、骨吸収の亢進の程度に伴い骨密度が低くなると考えられる。

表1. 対象者の特性

施設 対象者(N=)		K				O			
		M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max
G I	年齢	N=20							
	妊娠回数	28.7	3.8	21	37				
	妊娠前体重	1.45	0.60	1	3				
	妊娠初期体重	53.7	9.8	41	85				
	身長	53.8	9.8	41	85				
		156.5	4.10	1560	164				
G II	年齢	N=26				N=20			
	出産回数	29.8	3.4	24	38	32.1	3.3	28	40
	出産後体重 (kg)	1.78	0.85	1	4	1.75	0.64	1	3
	身長 (cm)	56.5	7.2	39	71	50.9	10.6	39	82
	Body Mass Index	157.2	4.6	150	165	156.6	5.7	145	167
	完全母乳栄養	22.3	2.6	17.6	28.4	20.6	3.1	16.4	29.7
	乳、乳製品摂取量(ml/day)	9 (34.6%)				16 (80%)			
	323.0	190	0	600	85	142	0	400	
G III	年齢	N=13							
	出産回数	28.4	3.2	25	37				
	妊娠前体重	1.31	0.48	1	2				
	身長	51.7	7.02	41	65				
		156.2	4.73	150	164				
G IV	年齢					N=13			
	出産回数					31.7	2.8	28	38
	出産後の骨密度測定時体重					1.77	0.73	1	3
		47.5	4.84	39	57				

G I : 妊娠初期と出産直後の2回継続者、G II : 出産後と出産後6カ月の2回継続者、G III : 妊娠初期、
 出産後、出産後6カ月の3回継続者、G IV : 出産後、出産後6か月、出産後12か月の3回継続者

表2. 骨密度測定結果および変化率 :
G I, G III群について

Index \ Group	G I N=20				G III N=13			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
A: STIFFNESS 妊娠初期	86.9	7.13	77	103	88.2	5.6	78	98
B: 出産直後	81.5	10.1	66	97	83.1	10.48	69	97
C: 出産後6ヵ月	---				82.5	10.05	69	104
	AとBの比較 t= 3.75**				AとCの比較 t=3.66**			
B/A STIFFNESS	93.7	7.45	82.1	108.1	94.0	8.75	82.1	108.1
C/B (%)	---				99.6	8.45	87.6	115.3
C/A	---				93.2	6.57	83.7	106.1
A: SOS 妊娠初期	1548	16.8	1528	1583	1551	14.5	1533	1572
B: 出産直後	1539	22.9	1502	1572	1541	26.0	1502	1572
C: 出産後6ヵ月	---				1541	21.3	1509	1573
	AとBの比較 t= 2.56*				AとCの比較 t=2.86*			
B/A SOS (%)	99.4	1.02	97.3	101.8	99.4	1.20	97.3	101.8
C/B	---				100.0	0.87	98.3	101.5
C/A	---				99.3	0.877	97.8	101.0
A: BUA 妊娠初期	110.0	4.97	102	119	110.9	4.6	103	118
B: 出産直後	105.9	7.36	89	120	107.3	6.7	96	120
C: 出産後6ヵ月	---				106.6	7.6	96	125
	AとBの比較 t= 3.24**				AとCの比較 t=2.10*			
B/A BUA (%)	96.3	5.16	85.7	106.4	96.8	5.8	85.7	106.4
C/B	---				99.5	5.9	91.6	109.7
C/A	---				96.1	4.4	89.3	105.9

: G II, G IV群について

群	施設 指標、測定時期	K (N=26)				O (N=20)				施設間の比較 t
		Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
G II n=46	B: STIFF 出産後(0-20W)	79.6	9.2	65	98	79.6	14.1	58	106	-0.01
	C: B後6ヵ月	80.7	9.68	68	104	74.6**	10.4	60	102	-2.06*
	C/B STIFFNESS (%)	101.8	7.4	87.6	115.3	94.6	7.0	79.6	91.1	-3.33**
	B: SOS 出産後	1532	24.4	1498	1576	1540	31	1498	1619	1.03
	C: B後6ヵ月	1534	22.6	1505	1586	1528	21	1499	1570	-0.80
	C/B SOS (%)	100.1	0.78	98.8	101.5	99.2	1.21	94.1	98.8	-2.92**
	B: BUA 出産後	105.9	6.6	90	120	102.4	11.2	87	127	-1.24
	C: B後6ヵ月	106.8	7.2	95	125	100.0	8.6	86	127	-2.85**
C/B BUA (%)	100.9	5.6	91.6	119.0	98.1	6.7	82.7	107.4	-1.58	
G IV n=13	B: STIFF 出産後(0-20W)	/				77.1	13.1	58	98	BとDの比較 t=2.58*
	C: B後6ヵ月					72.5	8.3	60	92	
	D: C後6ヵ月					70.2	8.5	63	91	
	C/A STIFF (%)					96.9	5.8	83.3	106.4	
C/B STIFF (%)	92.2	10.6	73.0	108.6						

** : Bと較べてP<0.01

表3. 骨密度に対する授乳および出産児数の影響

分析対象群	授乳状況	N	M SD		M SD		t 値	(%)		
			B:STIFF	C:STIFF	B,C 比較	C/B: STIFF				
G II	母乳のみ	25	82.0	12.9	77.9	10.5	2.98**	95.7	7.1	
	混合	11	74.2	7.7	73.4	8.0	0.60	99.0	5.9	
	人工	10	78.2	10.8	80.9	8.5	-1.12	104.1	9.1	
				F=1.81	F=1.69		F=4.81**			
G II	Milk Intake 200ml/day ≤ 母乳のみ	10	85.6	13.8	82.8	11.7	1.37	97.2	6.6	
	混合	9	75.7	7.8	74.6	8.3	0.68	98.6	6.4	
	人工	7	81.3	11.1	82.7	8.9	-0.42	102.5	10.6	
								F=0.97		
G II	Milk intake 200ml/day > 母乳のみ	15	79.4	12.2	74.5	8.4	2.68*	94.6	7.4	
	混合又は人工	5	75.4		75.0	8.5	0.18	100.1	7.6	
G I	Parity	1	13	87.4	6.5	82.4	9.7	2.80*	94.5	8.0
		2	6	87.3	8.4	80.3	12.2	2.53*	92.5	7.6
		3,4	1	76.0	-	77.0	-	-	99.5	0.7
					F=3.46*	0.17		0.91		
G II	Parity	1	19	81.8	11.7	79.1	9.9	1.76	97.1	7.9
		2	21	80.6	11.6	78.9	11.3	1.03	98.2	8.3
		3,4	6	68.8	6.6	72.0	7.1	-2.26	104.7	4.1
					F=3.24*	F=1.19		F=2.18		

B: 出産後測定値 C: B 測定後6ヵ月値、 D: B測定後12ヵ月値

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

表4. 尿中H.P/Cre、Ca/Creの平均値、標準偏差。G II群について

時期	mg/g	N	Mean(mg/g)	SD	Min	Max
妊娠初期	H.P/Cre	20	36.61	13.8	12.1	67.3
出産後		46	70.95	30.9	8.5	153.3
6ヵ月後		45	37.35	17.3	2.4	85.9
12ヵ月後		13	33.72	17.9	4.4	79.1
妊娠初期	Ca/Cre	20				
出産後		45	117.78	74.9	11.9	319.4
6ヵ月後		45	143.47	126.5	21.0	686.8
12ヵ月後		13	98.56	61.9	19.3	207.0

表5. 各変数間の相関係数: G II, G IV群について

	AGE	A:Weight	B.M.I	Parity	B:Milk intake	C:Milk intake
B:STIFF	-.016	.338	.298	-.311	.090	.164
C:STIFF	-.006	.400	.441	-.185	.345*	.273
D:STIFF	-.294	-.204	-.341	-.479	-.248	.226
C/B STIFF	.035	.072	.206	.273	.364*	.134
D/C:STIFF	.236	.226	.074	-.059	.122	.369
D/B:STIFF	.451	.370	.309	.323	.172	.204

	B:STIF	B:SOS	B:BUA	C/B:STIF	D/B:STIF	B:HP/Cre
C/B STIFF	-.452 **	-.452 **	-.305 *	1.00	.876 **	.035
D/B:STIFF	-.729 **	-.632 *	-.684 **	.876**	1.00	.452
B:HP/Cre	-.211	-.166	-.200	-.066	-.196	1.00
C:HP/Cre	-.021	.052	-.117	-.366*	-.492	.378 **
D:HP/Cre	-.045	-.055	-.005	.135	-.193	.081
B:CA/Cre	-.104	-.085	-.105	-.045	-.084	.230
C:CA/Cre	-.300 *	-.301	-.181	.120	.204	.103
D:CA/Cre	-.208	-.190	-.173	.053	.245	-.226

B: 出産後1-20W C: B測定後 6ヵ月, D: B測定後12ヵ月、
 C/B: N=46; D/C, D/B: N=14, STIF: STIFFNESS, HP/Cre: Hydroxyproline/Creatinine,
 Ca/Cre: Calcium/Creatinine, **: P<0.01, *: P<0.05.

表6. 各食品の摂取頻度と骨密度の変化率

食品群・カテゴリー	N	M %	SD	F (P)	
卵	①	17	100.5	9.0	1.74
	②	26	97.3	6.9	(0.19)
牛乳・乳製品	①	27	101.0	7.6	4.10*
	②	16	95.5	7.6	(0.05)
肉	①	17	101.0	8.7	5.36*
	②	26	95.5	6.6	(0.03)
魚	①	27	97.8	8.2	2.00
	②	16	100.7	6.9	(0.16)
小魚	①	14	95.9	8.6	2.40
	②	29	99.8	7.3	(0.13)
豆・豆製品	①	21	97.6	8.5	0.29
	②	22	99.2	7.3	(0.59)
緑黄色野菜	①	38	98.3	8.1	0.20
	②	5	100.1	6.8	(0.65)
淡色野菜	①	39	98.7	8.1	0.15
	②	4	97.1	5.8	(0.70)
果物	①	31	98.7	8.1	0.05
	②	12	98.1	7.7	(0.83)
海藻	①	24	98.8	8.5	0.07
	②	19	98.2	7.0	(0.80)
きのこ	①	28	97.9	8.1	0.47
	②	15	100.9	7.6	(0.50)
いも	①	36	98.5	7.9	0.01
	②	7	101.5	8.2	(0.91)
油料理	①	18	101.0	7.6	3.28
	②	25	97.3	7.3	(0.08)

①頻度多い
 ②頻度少ない

表6 続き

インスタント食品	①	3	104.41	10.46	1.78
	②	40	98.15	7.68	(0.19)
麺類	①	16	102.33	7.17	6.46*
	②	27	96.36	7.60	(0.01)
お総菜・冷凍食品	①	5	101.57	9.05	0.80
	②	38	98.19	7.80	(0.38)
朝食	①	42	98.58	8.00	0.0003
	②	1	98.72	—	(0.99)
汁もの	①	42	98.65	8.00	0.12
	②	1	95.83	—	(0.73)
菓子	①	14	99.66	8.63	0.38
	②	29	98.06	7.65	(0.54)
ジュース・炭酸飲料	①	11	99.57	8.36	0.23
	②	32	98.24	7.86	(0.64)
ご飯	①	21	95.43	7.13	6.61**
	②	21	101.30	7.64	(0.01)
※主要Ca源	①	14	99.13	9.18	0.06
	②	22	98.43	7.83	(0.95)
	③	7	97.97	6.30	

N = 例数 M = 平均 SD = 標準偏差

* : p<0.05

** : p<0.01

※小魚、豆・豆製品、緑黄色野菜、海藻…5食品(群)のスコア(1~5)を加算し、4~8=カテゴリー①、9~12=カテゴリー②、13~15=カテゴリー③とした。

表7. 重回帰分析の結果 : G II群について

Variable	Method	Analysis ①			Analysis ②		
		B	Beta	t	B	Beta	t
Weight:postpartum	Direct	0.068	.076	.535	-.061	-.069	-.50
Age	Direct	.466	.202	1.306	.041	.018	.12
Breast-feeding	Stepwise	2	-.456	-2.959**	Excluded		
Formula-feeding		—	—	—	7.229	.383	2.75 **
Parity		—	—	—	3.641	.342	2.38 *
Cow's milk intake		—	—	—	.011	.298	2.16 *
Constant		84.06		6.887**	89.848		8.03**
Multiple R		0.430* (d, f=3, 40)			0.586** (d, f=5, 38)		

: P<0.01, *: P<0.05

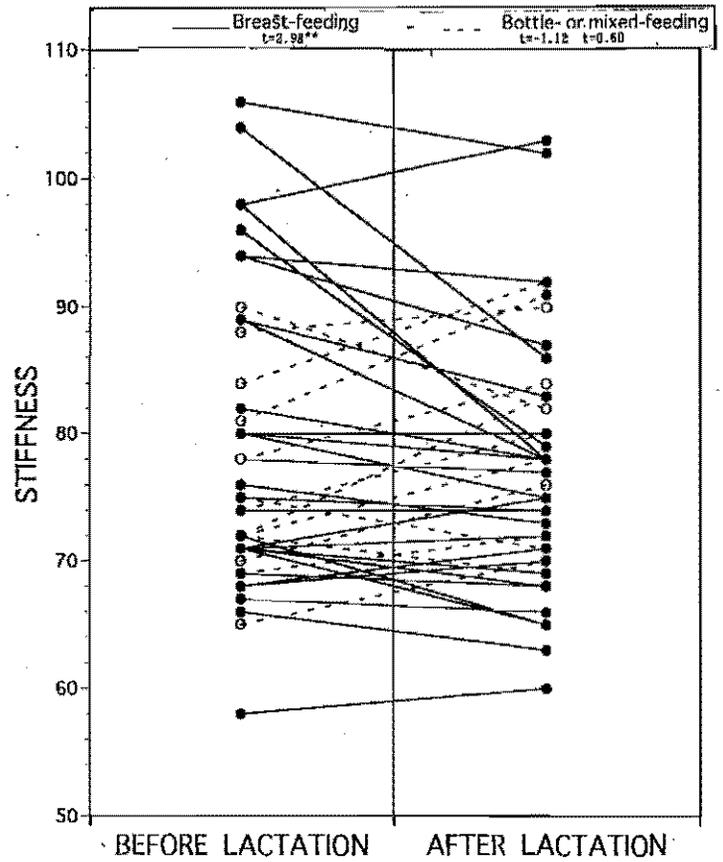
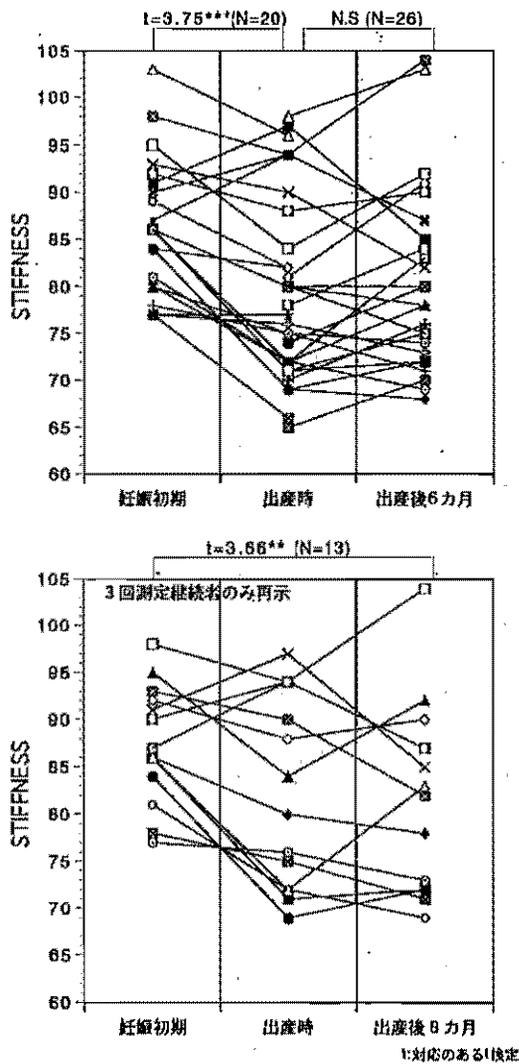


Fig.2. Change in STIFFNESS by lactation

** : $p < 0.01$

図1: STIFFNESSの変化

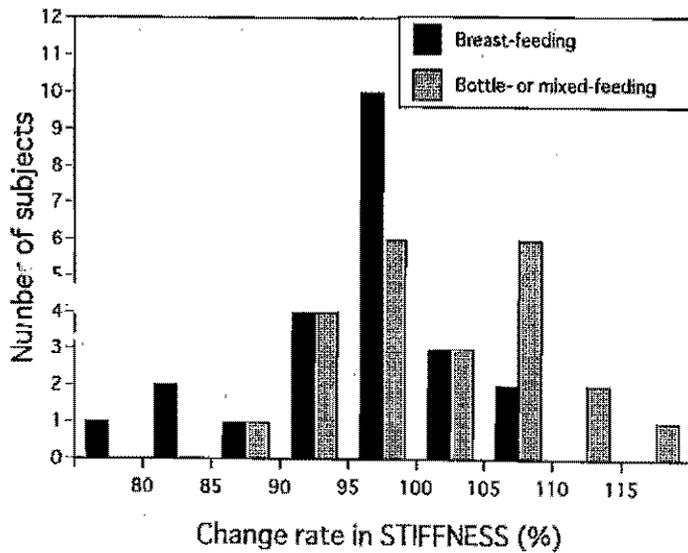


Fig.3 Distribution of change rate in STIFFNESS by lactation during 6 months.

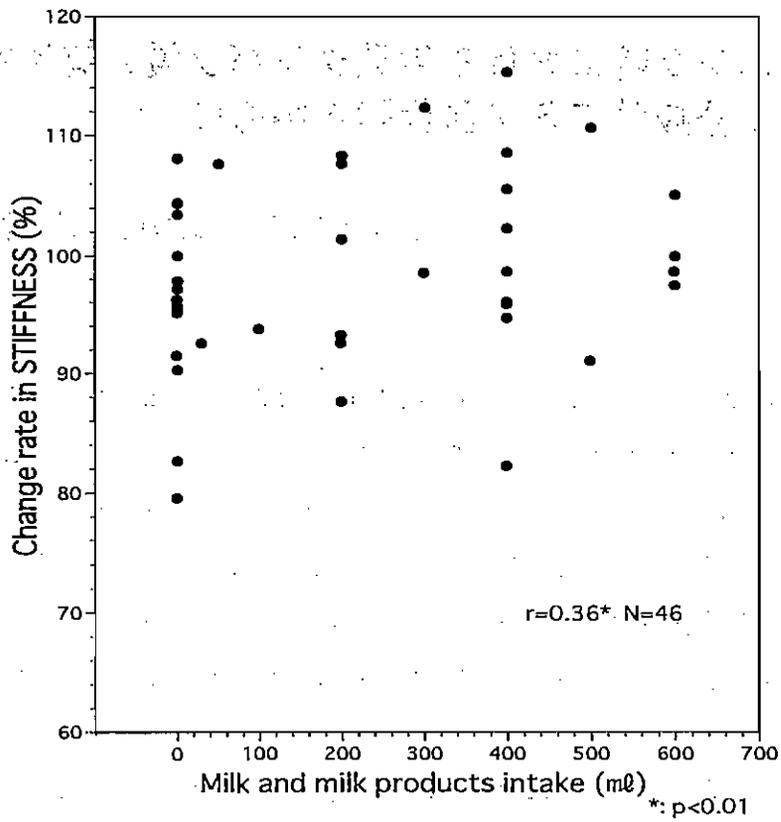


Fig.4 Milk and milk products intake and change rate in STIFFNESS during lactation

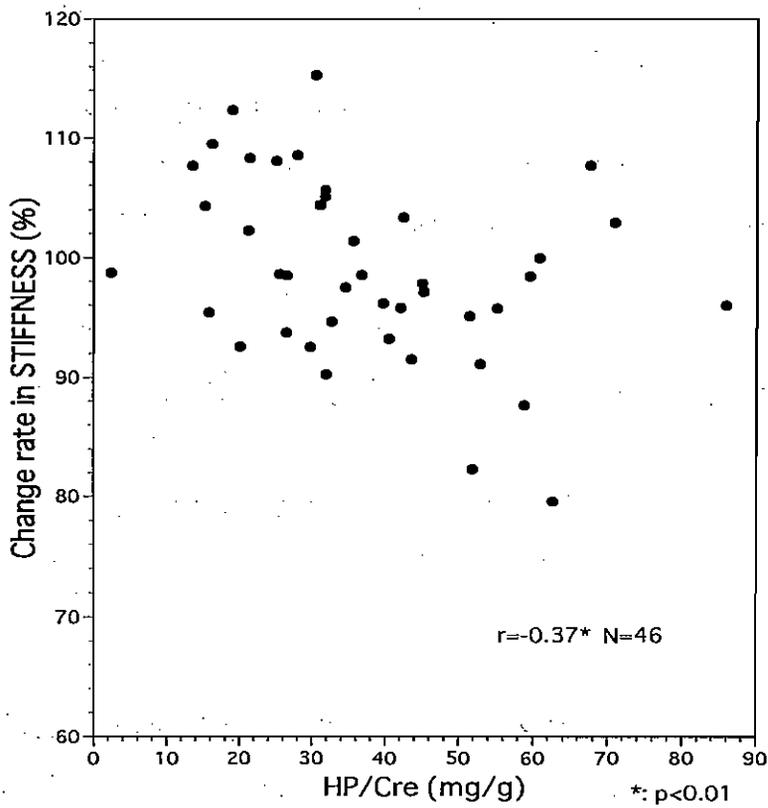


Fig.5 HP/Cre in urine and change rate in STIFFNESS during lactation