妊娠高血圧症妊婦の骨密度

神戸大学医学部産科婦人科学教室

(指導 望月真人教授)

森 川 肇, S.Y.Chough, 小 原 範 之
山 崎 峰 夫, 上 田 康 夫, 出 口 正 喜, 望 月 真 人

Pregnancy Induced Hypertension (PIH) and Osteoporosis

**Hajime MORIKAWA, Soo Yong CHOUGH, Noriyuki OHARA,
Mineo YAMASAKI, Yasuo UEDA,
Masaki DEGUCHI and Matsuto MOCHIZUKI**

Department of Obstetrics and Gynecology,

Kobe University School of Medicine

(Director: Professor Matsuto Mochizuki)

The authors have already reported that the bone density of normal pregnant women might be kept at the same density as in normal non-pregnant women. However, it might be decreased in women with pregnancy induced hypertension (PIH) by estimating serum calcium levels, serum levels of calcium regulating hormones and calcium secretion into the urine. In order to demonstrate this theory, the degree of bone density in the second metacarpal bone of normal or PIH pregnant women was measured by X-ray using microdensitometry method (MD method). In MD method, six indices, such as MCI, d , GS_{min} , GS_{max} , $\Sigma GS/D$ and densitometric pattern, are calculated by computer analysis of the X-ray of the bilateral hands. By the evaluation of the degree of bone atrophy, scores such as 0 better than the regression line of healthy women, which were prepared according to each age, 1 until 1δ to the aggravation, 2 until 2δ , and 3 more than 2δ were totalized and evaluated as normal, initial stage of bone atrophy, 1st degree of bone atrophy, 2nd degree of bone atrophy and 3rd degree of bone atrophy for 0~3 scores, 4~9 scores, 10~12 scores and 13~18 scores, respectively ($\delta = 1$ S.D.).

The metacarpal index (MCI) of normal pregnant women in 3rd trimester was more than the mean in all cases, while cases more than 2δ of the mean were noted in 29.4% of mild PIH and 11.8% of severe PIH, and a decreasing tendency of width of bone cortex was considered in PIH women. On the other hand, width of bone marrow (d) increased significantly in mild and severe PIH women. In the index for the density of only bone cortex area (GS_{max}) in PIH women, cases less than mean -1δ were noted in 29.3% of mild types and in 11.8% of severe types respectively, and a high incidence was noted even though it was insignificant compared with 7.4% of normal pregnant women. In the index of the densities

of bone cortex and bone marrow (GS_{min}), cases less than mean -1δ were noted more frequently in PIH women than normal pregnant women, but in the index of bone density per unit length ($\Sigma GS/D$) no differences were noted between PIH and normal pregnant women. On the other hand, in densitometric pattern, cases of more than B, the border line of healthy women (A) and early stage of osteoporosis (C), were noted in 7.7% of normal pregnant women, but they were 35.3% in mild PIH and 47.1% in severe PIH, and a higher incidence of osteoporosis was noted in PIH women than in normal pregnant women. Moreover, a case of C, which was not recognized in normal pregnant women, was observed in PIH.

With regard to the 6 indices mentioned previously, the total score of normal pregnant women was 0 ~ 3 in all cases, and not one case judged as osteoporosis was observed. On the other hand, cases with osteoporosis in the early ~ 2nd stages were noted in 41.2% of mild and severe PIH pregnant women, and the incidence of the cases was significantly high in PIH.

In conclusion, the proposal of the authors in a previous report that bone density in PIH women might be decreased according to the kinetics of serum Ca concentrations and Ca regulating hormones was actually confirmed by the estimation of the bone density in X-rays.

緒 言

妊娠が成立すると、母体は自分自身の生理的な homeostasis を維持しながらその内分泌代謝機能を変化させて子宮内胎児に同化資材を提供する。血中の Ca と Ca 代謝調節ホルモンのレベルおよび尿中への Ca 排泄を同時に測定して正常妊婦と妊娠高血圧症 (PIH) 妊婦の Ca 代謝を検討した成績から、正常妊婦の母体骨密度は正常に保たれているが PIH 妊婦の骨密度は減少している可能性を、著者らは既に報告した^{13) 14)}。

そこでこの推察を確かめるために、正常妊婦および PIH 妊婦の骨 X 線写真を撮影して、実際に骨密度を測定した。

I 研究対象と研究方法

1 研究対象

妊娠33~40週の正常妊婦27例 (平均年令 28.3 ± 4.7 歳)、妊娠34~40週の軽症 PIH 妊婦17例 (平均年令 26.9 ± 4.4 歳)、および妊娠33~40週の重症 PIH 妊婦17例 (平均年令 26.7 ± 5.3 歳) である。PIH 妊婦は、日本産科婦人科学会の分類 (1985) により、高血圧を主徴とした純粋妊娠中毒症を軽症型と重症型に分類した (Table 1)。

2 研究材料および研究方法

1) 第2中手骨の骨密度の解析

母体骨密度は、Inoue et al.の報告した microdensitometry method (MD 法) により測定した⁹⁾。100mA, 50KVP, 0.025秒, 120cm の撮影条件下に標準物質としてアルミ階段を入れて両手背掌 X 線写真を撮影した。その X 線写真を microdensitometer を用いて、第2中手骨の中間点の横線上お

よびアルミ階段の縦断線上の光の透過度を連続的に走査して、得られた走査図をコンピューターに入力した。コンピューターにより、各点の吸光度 (OD) をアルミ階段の段数に変換補正した作図に修正すると、 D , d_1 , d_2 , GS_{min} , GS_{max1} , GS_{max2} , ΣGS が計測されて、骨皮質幅指数 MCI ($MCI = (d_1 + d_2) / D$), 骨髓質幅 (d), 骨皮質と骨髓質の密度の指標 (GS_{min}), 骨皮質部分のみの指標 ($GS_{max} = GS_{max1} + GS_{max2}$), 単位長さ当たりの骨密度の指標 ($\Sigma GS / D$), および骨パターンの 6 つの指標が算出される⁶⁾。骨萎縮度の判定は、6 指標について、各年令に応じて作成された健常人回帰直線以上を 0 点, 悪いほうへ 1 δ までを 1 点, 2 δ までを 2 点, 2 δ 以上を 3 点として点数を合計し, 0 ~ 3 を正常, 4 ~ 6 を骨萎縮初期, 7 ~ 9 点を骨萎縮 I 度, 10 ~ 12 点を骨萎縮 II 度, 13 ~ 18 点を骨萎縮 III 度と判定した ($\delta = 1$ 標準偏差)。

2) 統計学的処理

data は, X^2 test を用いて統計学的処理を行なった。

Table 1. Classification of toxemia of pregnancy. (Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 1985)

	blood pressure	proteinuria (24 hrs.)	edema
toxemia mild	(systolic pressure) 140~159 mmHg or more than 30 mmHg increase during pregnancy (diastolic pressure) 90~109 mmHg or more than 15 mmHg increase during pregnancy	30~200 mg/dl (0.3~2 ‰)	pretibial edema or more than 500g/week increase of body weight
toxemia severe	(systolic pressure) 160 mmHg ~ (diastolic pressure) 110 mmHg ~	200 mg/dl ~ (2 ‰ ~)	whole body edema

II 研 究 成 績

I 第 2 中手骨の骨密度の解析

1) 骨皮質幅指数 (MCI)

正常妊婦の MCI は, 0 点: 19 例, 1 点 8 例であり, 2 点以上の例はなかった。PIH 妊婦の MCI は, 軽症型では 0 点: 7 例, 1 点: 5 例, 2 点: 5 例であり, 重症型では 0 点: 8 例, 1 点: 7 例, 2 点: 1 例, 3 点: 1 例であった (Table 2)。

2) 骨髓質幅 (d)

正常妊婦の d は, 0 点: 21 例, 1 点: 6 例であり, 2 点以上の例はなかった。PIH 妊婦の d は, 軽症型では 0 点: 8 例, 1 点: 4 例, 2 点: 4 例, 3 点: 1 例であり, また重症型では 0 点: 7 例, 1 点: 6 例, 2 点: 2 例, 3 点: 2 例であった (Table 3)。

Table 2. MCI in normal pregnant women and the women with pregnancy induced hypertension (PIH) during 3rd trimester.

Score	MCI (σ)	3 rd trimester		
		normal pregnancy (n=27)	mild PIH (n=17)	severe PIH (n=17)
0	0	19	7	8
1	-1σ	8 (27 (100%))	12 (70.6%)	15 (88.2%)
2	-2σ	0	5	7
3	$-2\sigma\sim$	0	5 (29.4%)	1 (11.8%)
		$x^2=6.27$ $p<0.025$		
		$x^2=1.17$ n.s.		

Table 3. d in normal pregnant women and the women with pregnancy induced hypertension (PIH) during 3rd trimester.

Score	d (σ)	3 rd trimester		
		normal pregnancy (n=27)	mild PIH (n=17)	severe PIH (n=17)
0	0	21 (77.8%)	8 (47.1%)	7 (41.2%)
1	$+1\sigma$	6 (12.2%)	4	6
2	$+2\sigma$		4	2
3	$+2\sigma\sim$		1	2
		$x^2=3.12$ n.s.		
		$x^2=4.56$ $p<0.05$		

3) 骨皮質と骨髄質の密度の指標 (GS_{min})

正常妊婦の GS_{min} は、0 点：24 例、1 点：3 例であり、2 点以上の例はなかった。PIH 症例の GS_{min} は、軽症型では 0 点：10 例、1 点：6 例、2 点：1 例であり、重症型では 0 点：10 例、1 点：7 例であった (Table 4)。

4) 骨皮質部分のみの密度の指標 (GS_{max})

正常妊婦の GS_{max} は、0 点：25 例、1 点：2 例で、2 点以上の症例はなかった。PIH 妊婦の GS_{max} は、軽症型では 0 点：12 例、1 点：5 例であり、一方重症型では 0 点：15 例、1 点：2 例といずれの群においても 2 点以上の症例はなかった (Table 5)。

5) 単位長さあたりの骨密度の指標 ($\Sigma GS/D$)

正常妊婦の $\Sigma GS/D$ は、0 点：20 例、1 点：7 例であり、2 点以上の例はなかった。PIH 妊婦の $\Sigma GS/D$ は、軽症型では 0 点：11 例、1 点：6 例であり、一方重症型では 0 点：13 例、1 点：4 例といずれの群においても 2 点以上の症例はなかった (Table 6)。

Table 4. GS_{min} in normal pregnant women and the women with pregnancy induced hypertension (PIH) during 3rd trimester.

Score	GS_{min} (σ)	3rd trimester		
		normal pregnancy (n=27)	mild PIH (n=17)	severe PIH (n=17)
0	0	24 (88.9%)	10 (58.8%)	10 (58.8%)
1	-1σ	3	6	7
2	-2σ	0 (11.1%)	1 (41.2%)	0 (41.2%)
3	$-2\sigma \sim$	0	0	0

Table 5. GS_{max} in normal pregnant women and the women with pregnancy induced hypertension (PIH) during 3rd trimester.

Score	GS_{max} (σ)	3rd trimester		
		normal pregnancy (n=27)	mild PIH (n=17)	severe PIH (n=17)
0	0	25 (92.6%)	12 (70.6%)	15 (88.2%)
1	-1σ	2	5 (29.4%)	2 (11.8%)
2	-2σ	0 (7.4%)	0	0
3	$-2\sigma \sim$	0	0	0

Table 6. $\Sigma GS/D$ in normal pregnant women and the women with pregnancy induced hypertension (PIH) during 3rd trimester.

Score	$\Sigma GS/D$ (σ)	3rd trimester		
		normal pregnancy (n=27)	mild PIH (n=17)	severe PIH (n=17)
0	0	20 (74.1%)	11 (64.7%)	13 (76.5%)
1	-1σ	7	6	4
2	-2σ	0 (25.9%)	0 (35.3%)	0 (25.5%)
3	$-2\sigma \sim$	0	0	0

6) 骨パターン (骨の状態の指標)

正常妊婦の骨パターンは, A 群24例, AB 群 2 例, B 群 1 例であり, C 群以上の例はなかった。PIH 妊婦の骨パターンは, 軽症型では A 群 7 例, AB 群 4 例, B 群 4 例, C 群 2 例であり, 一方重症型では A 群 8 例, AB 群 1 例, B 群 7 例, C 群 1 例であった (Table 7)。

7) 骨萎縮度総合判定

正常妊婦においては, すべての例で前述の 6 指標 score の合計が 0 ~ 3 点内にあり, 骨萎縮は認められず正常と判定された。一方軽症型 PIH 妊婦において, 17例中10例 (58.8%) の合計 score は 0 ~ 3 点の間にあり骨密度は正常と判定されたが, 17例中 7 例では合計 score が 4 ~ 9 点であり, 骨萎

Table 7. Densitometric pattern in normal pregnant women and the women with pregnancy induced hypertension (PIH) during 3rd trimester.

densitometric pattern	3rd trimester		
	normal pregnancy (n=27)	mild PIH (n=17)	severe PIH (n=17)
A	24	3	3
A ₁	26 (96.3%)	4	5
A ₂		11 (64.7%)	9 (52.9%)
AB		4	1
B	1 (3.7%)	4	1
B ₁			
B ₂		6 (35.3%)	6
BC			
C		2	8 (47.1%)
C ₁			
C ₂			
			1

Table 8. Total score of six indices in normal pregnant women and the women with pregnancy induced hypertension (PIH) during 3rd trimester, which shows the severity of the bone atrophy.

severity as synthetically judged	sum of given scores	3rd trimester		
		normal pregnancy (n=27)	mild PIH (n=17)	severe PIH
normal	0	5	3	2
	1	8	4	7
	2		10 (58.8%)	10 (58.8%)
	3	6	2	1
initial stage	4		1	2
	5			
	6		7 (41.2%)	7 (41.2%)
degree I	7			
	8		3	2
	9		1	
degree II	10			1
	11			
	12			

縮初期2例, I期5例と判定された。また重症型PIH妊婦17例中10例(58.8%)の合計scoreは0~3点の間にありいずれも正常骨密度を示したが, 17例中7例(41.2%)の合計scoreは4~11点の間にあり, 骨萎縮初期4例, I期2例, II期1例と判定された。正常妊婦と軽症型PIH妊婦あるいは重症型PIH妊婦の間には, 骨萎縮初期以上の症例の頻度に有意の差を認めた($X^2=10.32$, $p<0.005$) (Table 8)。

III 考 按

子宮内胎児は成長に伴い, 骨格の形成と組織中あるいは体液中のCa濃度維持のために多量のCaを必要とするので, 母体血中のCaは胎盤を経由して胎児に供給される。

正常妊婦においては, 血中に著増した $1, 25(\text{OH})_2\text{vitamin D}_3$ ($1, 25, \text{D}_3$) が腸管からのCa吸収を増加させ, また尿中へのCa排泄を抑制して母体血中Ca量を維持するように働くので, 貯蓄型のCaともいえる血中総Ca濃度が妊娠の進行につれて低下はするが血中 Ca^{++} 濃度は非妊婦の正常範囲内に保たれる。これに対して, PIH妊婦においては血中 $1, 25, \text{D}_3$ 濃度は正常妊婦に比べ低下しているために, 尿中へのCa排泄は強く抑制されているにもかかわらず血中総Caと Ca^{++} 濃度は該当時期の正常妊婦に比し有意に減少している。一方正常妊婦の骨密度は, 血中副甲状腺ホルモン(PTH)がほとんど増加を示さず, また血中に著増した $1, 25, \text{D}_3$ による骨吸収作用に対しては血中カルシトニン(CT)が増加するので正常に保たれているものと考えられる。しかしPIH妊婦においては低Ca血症のために血中PTH濃度が著増しており, また血中 $1, 25, \text{D}_3$ は減少しているものの血中CTが低下しているので, 骨密度は低下しているものと推察される^{13) 14)}。

そこでこのような血中CaとCa調節ホルモンの動きから推察された正常妊婦やPIH妊婦の骨密度の変化を, 実際に確かめることを本研究の目的とした。

骨密度定量測定法には, 骨生検, single photon absorptiometry (bone mineral analyzer, BMA), dual photon absorptiometry, computed tomography (CT), 中性子活性化分析法, 単純X線写真撮影法などがある。最も正確な方法は骨生検であり, 最も簡単な方法は単純X線写真を肉眼的に判定する方法である。本研究では妊婦を対象とするため, 臨床の場での骨生検は難しく, またラジオアイソトープを使用する方法やCTによる方法は被爆量をできるだけ避けるために適切とは考えられないので, 腹部を遮蔽して単純X線写真を1枚撮る方法を選んだ。しかし, 単純X線写真を用いて骨密度を判定する場合には, 肉眼であれば50~60%以上の骨量の減少がなければ診断できないと考えられており, X線写真上の微細な変化をどのように客観的に判定するかが重要なポイントとなる。単純X線像から骨量を定量的に判定する方法には, 形態分析を行なう方法と濃度分析を行なう方法に分けられる。前者には, Barnett & Nordin の中手骨指数(hand score), 脊椎指数(spine score), 大腿骨指数(femur score), Meema の指数(骨の皮質幅), Singh の指数(大腿骨頸部の骨梁形態)などがあり, 後者にはアルミニウム階段を指標として中手骨濃度を定量する方法(microdensitometry method: MD法, 井上ら)⁶⁾や尺骨濃度の定量法(Keane)などがあげられている。

これらの中から, 本研究ではMD法を用いることにした。MD法は, 標準物質としてアルミニウム階段を入れて両手のX線写真を撮影し, その写真を高性能のdensitometerとcomputerを用いて読影するが, アルミニウム階段という標準物質を入れるために撮影日が異なったり, 撮影施設が異なるなどのために生ずる撮影条件の差異を是正し一定化できることやコンピューターが写真の濃度を客観的に読み取るなどの利点がある。井上らの成績によれば, MD法と腸骨生検による骨密度

定量の結果とを比較検討したところ両測定法の間には高度の相関が認められており, 正確な精度の高い骨量測定法といえる。

MD 法では, 両手第 2 中手骨の X 線写真をコンピューター処理すると, 6 つの指標すなわち骨皮質幅指数 (MCI), 骨髄質幅 (d), 骨皮質と骨髄質の密度の指標 (GS_{min}), 骨皮質部分のみの密度の指標 (GS_{max}), 単位長さ当たりの骨密度の指標 ($\Sigma GS/D$) および骨の状態の指標 (骨パターン) が計算される。

3rd trimester の正常妊婦の MCI 値は, 全ての例で mean 以上であったが, 軽症および重症 PIH 妊婦においては mean-2 δ 以上の例がそれぞれ 5/17 (29.4%), 2/17 (11.8%) 認められ, PIH 妊婦において骨皮質幅が減少している傾向にあることが窺われる。これに対し骨髄質幅 d は, 軽症および重症 PIH で有意に増加していた。健康女子の MCI 値は 30 歳まで漸増するが, 30 歳を越えると加齢とともに低下するとされ, 一方骨粗鬆症患者では何れの年代でも平均値より低値となり骨皮質幅が菲薄化していることが観察されている。また, 健康女子の d 値は, 30 歳までやや増加するにすぎないが, 30 歳を越えると加齢とともに増大し, 一方骨粗鬆症患者では健康人に比べやや大きく骨皮質幅が減少していることを意味するとされている。従って PIH 妊婦において MCI 値が減少し, d 値が増加していたことは, 骨粗鬆症患者と同様に骨皮質幅が菲薄化していることを推測させる。

軽症および重症 PIH 妊婦の GS_{max} は, 正常妊婦に比し減少している傾向はあるが有意の差ではなく, また GS_{min} は PIH 例において mean-1 δ 以上の例が 41.2% と正常妊婦の 11.2% に比し多い傾向が認められた。また PIH 妊婦と正常妊婦の $\Sigma GS/D$ にはほとんど差を認めなかった。健康婦人の GS_{max} は 30 歳まで漸増するが, 30 歳を越えると著しく低下してくる。骨粗鬆症患者ではバラツキが大きく, GS_{max} は健康婦人とは差を認めないが, GS_{min} は低下している, すなわち骨密度は減少していると考えられている。PIH 例の GS_{max} で mean-1 δ 以上の症例は, 軽症型 29.4%, 重症型 11.8% と正常妊婦の 7.4% に比し有意ではないが頻度が高く, 骨粗鬆症の場合と同じ傾向であった。しかし GS_{min} で mean-1 δ 以上の症例は, 正常妊婦よりも PIH 妊婦に多く, 骨密度すなわち骨量が減少していることを推察させる。なお $\Sigma GS/D$ は, GS_{min} 値と同様に骨密度を表し骨粗鬆症患者では低いとされているが, PIH 妊婦の $\Sigma GS/D$ は正常妊婦との間に差を認めなかった。

一方 densitometer パターンすなわち骨パターンは, 正常男女ともに幼児期の G~H から, 少年少女期の E~C, 20~30 歳で B~A に達し, 50 歳を越えると C~E になると考えられている。骨粗鬆症患者では, 同年令の正常人に比べて悪化していると考えられている。正常妊婦と PIH 妊婦の骨パターンを比較してみると, 健康人 A と骨粗鬆症初期 C との境界にあたる B 以上の症例は, 正常妊婦において 1/26 例 (3.7%) であり, PIH 妊婦においては軽症型 6/17 例 (35.3%), 重症型 8/17 例 (47.1%) と PIH 妊婦で有意に増加していた。しかも正常妊婦では認められない C の症例が PIH では認められた。

これらの成績をまとめると, PIH 妊婦では, $\Sigma GS/D$ が正常妊婦とは差を認めない点を除けば, MCI, GS_{min} は小さく, 骨パターンは悪化した症例が増加しており, それらは骨粗鬆症患者での所見とよく似た成績であった。

これらの 6 つの指標につき, 年令毎の平均値から作成された標準回帰直線から悪い方への隔たりを 1 標準偏差ごとに scoring して, それらを合計して総合判定すると, 正常妊婦の score の合計は何れも 0~1 点であり, 骨密度が骨粗鬆症と判定される症例は 1 例も認められず, 全例正常と考えられた。これに対し, PIH 妊婦においては, 合計 score が 4 点以上の症例が軽症型 7/17 例 (41.2%), 重

症型 7/17例 (41.2%) と骨粗鬆症初期～II期の症例が高頻度に認められた。つまり、著者らが血中 Ca 濃度と Ca 調節ホルモンの動態から推察した、PIH 妊婦では骨密度が減少しているという考察が支持される結果であった。

妊婦と骨粗鬆症については、いくつかの報告がある。妊娠が骨粗鬆症を発症させる因子のひとつであるとする意見 (Nordin & Roper¹²⁾, Smith ら¹⁸⁾, Parr ら¹⁷⁾) と妊娠は骨粗鬆症と無関係であるとする意見 (Dent & Friedman⁴⁾, Nilsson ら¹¹⁾, Frisancho ら⁵⁾, Christiansen ら³⁾) があり未だ意見の一致をみていない。これらの報告のうち実際に妊婦の骨の変化について直接検討を加えているのは Christiansen らの成績だけである。彼らの用いた single photon absorptiometry は線源として ¹²⁵I を用い組織を通過したガンマ線をシンチレーションカウンターで測定するので、客観性のある測定法であるといわれており、彼らの成績つまり正常妊婦の骨密度は非妊婦と変わらないという成績と著者らの成績とは一致していた。彼らの測定法では、皮質と髄質の骨量を同時に全体として計測してしまうことも希ではないと指摘されているが、著者らの用いた MD 法は X 線写真の黒化度を 10 倍に拡大してチャートに記録し digitizer を用いて読み取るので骨皮質と髄質を区分して計測できる。MD 法による重症度総合判定で正常と診断された正常妊婦について分析してみると、妊娠末期には骨皮質の幅が減少し、骨髄質の幅が増大する傾向にあり、さらに骨皮質と骨髄質の密度が減少するものの、骨粗鬆症や骨軟化症の状態を呈するものは認められず、母体の骨密度は正常範囲内に維持されているものと考えられた¹⁵⁾。

PIH 妊婦の骨密度について検討した報告はまだみられない。疫学的調査によれば、Ca 摂取量の少ない地域において子癇の発生頻度が高いことが²⁾報告されており、また PIH 妊婦では食塩を摂取すると正常妊婦に比し尿中への Na⁺排泄が遅れ、水と Na⁺の貯留する傾向にあることが指摘されている。著者らの検討では、既に述べたごとく、PIH 妊婦では該当時期の正常妊婦に比べ血中 Ca⁺⁺レベルの低下が存在するし¹³⁾¹⁴⁾、また細胞内 Na⁺の蓄積が明らかになっている⁹⁾。PIH 妊婦にみられるこれらの事実、尿中への Ca 排泄量が本態性高血圧 (EH) では多く⁸⁾、PIH では少ない点を除けば、EH での成績ときわめてよく一致しているので、EH における骨密度の変化に興味が持たれる。

EH における骨密度の変化については、不変であるという報告¹⁰⁾と減少しているとする報告⁷⁾がみられる。

Morris & McCarron (1986) は、single photon absorptiometry を用いて骨皮質と骨梁を計測し、EH の患者では、低 Ca⁺⁺血症、高 PTH 血症と尿中への Ca 排泄の増加などの Ca 代謝異常が存在するにもかかわらず、その骨密度は正常人と有意の差を認めなかったと述べている¹⁰⁾。Morris らの用いた single photon absorptiometry では、骨の長軸と直角にスキャンすることが難しいこと、あるいは軟部組織 (特に脂肪) の厚さに影響を受けやすいなどの点が指摘されている。また骨の粗鬆化は、皮質と髄質のいずれにもみられるが、骨量の減少はまず髄質に発生するものといわれている。single photon absorptiometry では、皮質骨が主体をなす骨幹部から髄質が主体となる遠位端骨端部にかけてのどの部位を測定位置にするかを対象患者ごとに一定化することは難しいとされているので、測定置にバラツキが大きくなり正常妊婦と EH 患者の間で有意の差とならなかった可能性が考えられる。

一方、Kamiyama et al. (1968) は、腰椎の X 線写真を撮影し腰椎椎体 (lumbar vertebral body) の骨梁のみの変化から骨粗鬆症を判定したところ、50歳以上の EH 患者においては男女ともに正常

血圧者に比し骨粗鬆症の頻度が有意に高かったと報告している⁷⁾。骨粗鬆症は、骨形成と骨吸収の平衡関係の異常と全身的な Ca の減少 (負の平衡) によって生ずる疾患とされているので、骨量の減少傾向にある50歳以上の高血圧患者を対象とした Kamiyama らの成績では骨粗鬆症の徴候をはっきりととらえることができたのではないかと考えられる。

Morris らの報告では対象 EH 患者の年齢分布が記載されておらず、一方 Kamiyama らの場合には Ca 代謝についてのコメントがないので、両者の成績のいずれが正しいとも断定できないが、動物実験では、SHR ラットに Ca 負荷食を与えると血圧が低下するし¹⁾、またブタでは低 Ca 食により骨粗鬆症が惹起された¹⁹⁾という事実から、低 Ca 血症が高血圧症および骨粗鬆症と密接に関係していることは間違いないように思われる。

著者は、PIH 妊婦における Ca 代謝の異常 (低 Ca 血症、高 PTH 血症) を明らかにするとともに、皮質と髄質の変化を分離してとらえることのできる MD 法を用いて PIH 妊婦の骨密度を測定した。その結果、PIH 妊婦においては骨皮質幅の減少、骨髄質幅の増加及び骨皮質と骨髄質の密度の減少が認められ、また骨パターンは同年令の正常非妊婦人に比し骨粗鬆症を疑わせるパターンを示す症例が多く、総合判定ではおよそ40%以上の PIH 妊婦において骨粗鬆症の発症していることを明らかにすることができた。

PIH 妊婦の血清 Ca 量が著明に低下し、血清 PTH 値が著増しているにもかかわらずその発症は40%余であり、発症頻度が少ないようにも思われる。一般には骨では、骨形成と骨吸収は同時に行なわれて (骨の代謝回転, remodelling), その密度が一定に保たれていると考えられている。通常まず骨吸収が約1ヶ月間起こり、続いて骨形成が約3ヶ月間起こるので¹⁶⁾、この間に約0.1mmの骨が改変されるという。従って、低 Ca 血症と高 PTH 血症が発生しても、これらの変化が骨 X 線像に反映されるにはある程度の期間が必要となる。今回対象とした PIH 妊婦においては低 Ca 血症と高 PTH 血症がどれくらいの期間持続していたかを検討できなかったが、骨粗鬆症を呈した症例ではその持続期間がかなり長かったのではないかと推察している。

PIH 妊婦においてこのような高頻度に骨粗鬆症を認めたにもかかわらず、臨症上骨折する症例に遭遇しないのは何故かという疑問が残る。骨粗鬆症の骨折発症は単に骨量の減少によるという説もあるが、一方最近では皮質骨の強度の減弱がむしろ重要であるという説も有力である。PIH 妊婦にみられる骨粗鬆症は、MD 法による分析によれば、骨量はあまり減少していないが骨皮質は有意に減少しており、scoring による総合判定では骨粗鬆症初期の例が多く、骨折準備状態にあるといえる。従って PIH 妊娠がもっと長期間持続すれば、骨粗鬆症がさらに重篤化し骨折を生ずることもあり得るのかもしれない。幸いなことに、PIH 妊娠の持続期間はせいぜい数ヶ月までであり、分娩により Ca の負のバランスは除かれるために骨粗鬆症は重篤化することなく速やかに治癒に向かうことになる。しかし、分娩終了とともに胎児への Ca 供給に代わり授乳という新たな Ca 需要が出現するので、産褥時の Ca バランスはなお負にあることを認識しつつ、褥婦の骨密度を監視し Ca 補充療法に努めねばならない。

結 語

3rd trimester の妊娠高血圧症 (PIH) 妊婦の総 Ca と Ca^{++} 濃度は、同時期の正常妊婦のそれらに比し有意の低値となっており、その結果血中 PTH 濃度はきわめて高値であった。そこでこのような低 Ca 血症と高 PTH 血症が、PIH 妊婦の骨密度に与える影響につき microdensitometry method

(MD method) により検討した。MD 法によれば、正常非妊婦に比べ正常妊婦の骨皮質の幅は減少し、骨髄質は増加する傾向にあり、さらに骨皮質と骨髄質の密度は減少の傾向がみられたが、総合判定では全例正常と判定された。PIH 妊婦においては、骨皮質幅の減少、骨髄質幅の増加および骨皮質と骨髄質の密度の減少が認められ、また骨パターンは同年令の正常非妊婦人や正常妊婦に比べ骨粗鬆症を疑わせるパターンを示す症例が多く、総合判定ではおよそ40%以上に軽症ではあるが骨粗鬆症が発症していることが明かとなった。

稿を終わるに臨み、MD 法による妊婦両手背掌 X 線写真の解析にご助力を賜った、神戸海岸病院 平井至博士、ならびに高槻病院 志村利之博士に深謝する。

本研究の一部は、文部省科学研究費一般 (B) 6048036, 61480351, および日母おぎゃあ献金研究助成金によった。

文 献

- 1) Ayachi, S.: Increased dietary calcium lowers blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Metabolism*, 28: 1234–1238, 1979.
- 2) Chaudhuri, S.K.: Dietetic deficiency in toxemia of pregnancy. *Indian Pract.*, 22: 131–136, 1969.
- 3) Christiansen, C., Rodbro, P. and Heinild, B.: Unchanged total body calcium in normal human pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 55: 141–143, 1976.
- 4) Dent, C.E. and Friedman, M.: Pregnancy and idiopathic osteoporosis. *Quarterly Journal of Medicine, New Series XXXIV*, 135: 341–357, 1965.
- 5) Frisancho, A.R., Gran, S.M. and Ascoli, W.: Unaltered cortical area of pregnant and lactating women. *Studies of the second metacarpal bone in north and central American populations. Invest Radiol*, 6: 119–121, 1971.
- 6) Inoue, T., Kusida, K., Miyamoto, S., Sumi, Y., Orimo, H. and Yamasita, G.: Quantitative assessment of bone density on X-ray picture. *J. Jpn. Orthop. Ass.*, 57: 1923–1936, 1983.
- 7) Kamiyama, S., Kobayashi, S., Takahashi, E., Wakamatsu, E. and Kurashima, T.: Osteoporosis in hypertensive and non-hypertensive subjects – an epidemiologic approach to the etiology of osteoporosis. *Tohoku J. exp. Med.*, 94: 225–230, 1968.
- 8) McCarron, D.A., Pingree, P.A., Rubin, R.J., Gaucher, S.M., Molitch, M. and Krutzik, S.: Enhanced parathyroid function in essential hypertension – A homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension*, 2: 162–168, 1980.
- 9) 三村 治, 森川 肇, 山崎峰夫, 望月真人: 妊娠高血圧症発症の機序に関する研究 – 特に細胞膜 Na^+ 輸送動態の解析 –. *日内分泌誌*, 64, 463–481, 1988.
- 10) Morris, C. and McCarron, D.: Bone density in hypertension. *Clinical Research*, 34, 43A, 1986.
- 11) Nilsson, B.E.: Parity and osteoporosis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 129: 27–28, 1969.
- 12) Nordin, B.E.C. and Roper, A.: Post-pregnancy osteoporosis. *Lancet*, 2: 431–434, 1955.
- 13) 小原範之, 森川 肇, 上田康夫, 望月真人: 妊娠とカルシウム代謝 第1編 正常妊娠時におけるカルシウム代謝とカルシウム調節ホルモンの分泌動態, *日内分泌誌*, 62, 784–796, 1986.
- 14) 小原範之, 山崎峰夫, 森川 肇, 上田康夫, 望月真人: 妊娠とカルシウム代謝 第2編 妊娠高血圧症におけるカルシウム代謝とカルシウム調節ホルモンの分泌動態, *日内分泌誌*, 62:

- 882—896, 1986. 15) 小原範之, 森川 肇, 上田康夫, 出口正喜, 望月真人: 妊娠および
褥婦の骨密度に関する検討, 日内分泌誌, 64: 375—389, 1988. 16) 折茂 肇: 骨粗鬆症の
治療, 治療, 69: 2097—2103, 1987. 17) Parr, J.H. and Ramsay, I.: The presen-
tation of osteomalacia in pregnancy. Case report. Br. J. Obstet. Gynecol., 91: 816—818,
1984. 18) Smith, R., Stevenson, J.C., Winearls, C.G., Woods, C.G. and
Wordsworth, B.P.: Osteoporosis of pregnancy. Lancet, 1: 1178—1180, 1980.
19) Spencer, G.R.: Pregnancy and lactational osteoporosis. American J. of Pathology, 95:
277—280, 1979. (受付日: '88. 3. 15)