

妊娠・授乳・離乳期における骨密度の変化と要因 —文献による検討—

Changes and Their Factors of Bone Mineral Density during Pregnancy, Lactation and Weaning
—A Study by Literature—

西脇 美春

NISHIWAKI Miharuru

要 旨

1. 骨密度は妊娠期には増加したという報告と減少したとする研究の両論がある。授乳期についてはラットについてもヒトについても減少したとする研究が多く、離乳期の研究は少ないものの骨密度が回復したという報告が主である。
2. ラットにおいてもヒトにおいても骨密度の増減と血清エストラジオール増減は平行しており、血清エストラジオールは骨密度の増減に重要な要因になっている。
3. 血清プロラクチンは、妊娠期と離乳期には低値を示し、授乳期には高値を示し授乳期の血清エストラジオールの減少に関係し骨密度減少を促進した。
4. 授乳期のアルカリホスファターゼの亢進は骨代謝を促進し骨の修復に関与している。
5. 妊娠期の血清カルシウムは増加あるいは減少したと両論あるが、授乳期には乳汁に移行するため母体の骨密度を低下させる。

キーワード 骨密度, 妊娠, 授乳, 離乳, ホルモン

Key Words Bone Mineral Density, Pregnancy, Lactation, Weaning, Hormone

ヒトやラットなどの哺乳類では、妊娠・授乳という生殖現象は母体にさまざまな影響を及ぼすことが知られている。妊娠期には成長する胎児(胎仔)への物質の供給が母体の重要な役割のひとつである。例えばヒトの場合、妊娠期間中に母体から胎児へ総量 30g のカルシウムが移行するといわれている。また、授乳期には母乳生産のために 160–300mg/day のカルシウムが消費されるという。このようなことから妊娠と授乳はともに最大骨量の達成と維持に重要な影響をもつことが考えられる。

妊娠と授乳の特徴は母体の内分泌環境の変化があることである。特に骨密度を変化させるとされるエストロゲンとプロラクチンが変化する。妊娠期のエストロゲンレベルは卵巣からの分泌と胎盤からの分泌と合わせ大量に生産されるのにともない骨密度を上昇させる。

一方、授乳期は上昇したプロラクチンレベルに反応し

てエストロゲンが低い状態になり骨密度が減少することが推測される。また、エストロゲンの減少は破骨細胞の活性化を促進する。この状況を評価するために骨形成マーカーである血清アルカリホスファターゼがある。離乳期にはホルモン環境が非妊娠時期の状況に回復し骨密度も回復することが考えられる。

そこで、「妊娠・授乳・離乳の各時期における骨密度の変化と要因」に関して、ヒトとラットを中心にこれまでの研究を文献的に考察した。文献は主に MEDLINE からの検索によって収集した。

なお、研究の概要を紹介する前に骨密度の測定方法について概説する。

看護の領域では骨密度の測定は一般的ではないので表 1, 2 に骨量定量法と測定部位と用語を示した^{1, 2)}。

骨 X 線撮影:

X 線写真では、海綿骨の 50% 以上の増減がないと、X 線フィルム上の濃淡の差として認めることができないため、X 線フィルムの濃度の差より骨量減少を定量化す

表1 骨量定量法と部位

方 法	原 理	得られる指標	測定部位
1. 骨X線写真による皮質骨幅の計測 2. 濃度計による骨X線像の解析 MD法 DIP法 MD/MS法	photodensitometry	$\Sigma GS/D$	第2中手骨
3. 中性子放射化分析 4. 光子吸収法 単一光子吸収法(SPA) 単一エネルギーX線吸収法 二重光子吸収法(DPA) 二重エネルギーX線吸収法(DEXA)	光子吸収測定法	BMC(g/cm) BMD(g/cm ²)	橈骨 踵骨 ↓ 椎骨 大腿骨 全身
5. 定量的X線CT法(QCT) 単一エネルギーQCT法(SEQCT) 二重エネルギーQCT法(DEQCT)	CT	BMD(g/cm ³)	腰椎 橈骨 踵骨 脛骨

表2 用語

略語	専門用語
MD	Microdensitometry
DIP	Digital image processing method
SPA	Single photon absorptiometry
DPA	Dual photon absorptiometry
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry
DXA	
QCT	Quantitative computed tomography
BMC	Bone Mineral Content BMC(g/cm) 骨塩量 骨ミネラル量
BMD	Bone Mineral Density BMD(g/cm ²) 骨密度

ることは困難で、X線写真では椎体の外形や内部構造の変化を反映することにより、骨減少の程度を推定する。

DIP(Digital Image Processing Method):

MD法の再現性を改善した方法であり中手骨の骨量の定量測定をする。経済性、簡便性に優れているが、主に皮質骨を測定するので骨量変化の検出の感度が劣り、精度・再現性にも問題がある。

SPA(Single Photon Absorptiometry):

軟部組織を水と等価の一つの物質として仮定し、骨との吸収率の差によって骨塩量を算出する方法である。測定部位を水槽の中に入れる必要があり、前腕骨が対象になっている。前腕骨は主として皮質骨から成るため、海綿骨を対象にした他の方法に比べ感度が劣る。

DPA(Dual Photon Absorptiometry):

腰椎は第2～4腰椎を測定し、骨塩量を骨面積で除した平均骨密度(Bone Mineral Density-BMDg/cm²)として表示される。海綿骨の多い腰椎や大腿骨などの測定に用いられるが問題点は、腰椎の圧迫骨折や変形などがあると骨密度は高く評価される。

DEXA or DXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry):

基本的原理はDPAと同様であるが、線源にX線を用い

るため線源交換の必要性がないだけでなく、精度が高く再現性に富み被曝量も低く、測定時間も短く優れた測定法である。

動物実験の場合は、ヒトと同じくin vivoで体外から骨量を計測する場合と、摘出骨のミネラルを直接計測する場合がある。どちらも骨ミネラル量(BMC), 面積密度(BMD), 投影面積が得られる。

QCT(Quantitative Computed Tomography):

DPAやDEXA法が海綿骨、皮質骨の総和を二次元的に測定するのに対し、QCT法は海綿骨のみを選択的かつ3次元的に測定し、大動脈や靱帯の石灰化に左右されない利点がある。

1980年代には、動物実験における骨量計測法には、骨重量、乾燥重量、灰分重量体積密度などが用いられてきた。しかし、これらの破壊的な測定手法には再現性の検定が難しく、形態が保存されないという弱点があった。

Ammann et al.³やHagiwara⁴はDEXAによるBMDの測定法が、小動物による実験に可能であるか否かについてラットの腰椎、尾椎、脛骨を測定し精度、再現性を検討した。

ヒトやラットなどを対象として、前述のような種々な方法が開発され用いられていたが、DEXA法の利点は、形態を温存し繰り返し測定が可能であり、近年はDEXA法による測定が主である。

・ 周産期における骨密度の変化に関する研究

1. 妊娠期の骨密度に関する研究(表3)

生殖周期(妊娠・授乳・離乳)にともなう骨密度と内分泌の変化に関する研究は、ヒトでは1970年代、ラットでは1980年代から研究が行われている。

しかし、妊娠期の骨密度の変化に関しては、方法論的

表3 妊娠期の骨密度に関する研究

	First author	年(文献番号)	測定方法	測定部位	結果
ラット	Halloran	1980 ⁽⁵⁾	骨の化学形態 形成	灰重量 乾燥骨 大腿骨	骨・灰重量が妊娠18～20に増加
	本多	1999 ⁽¹¹⁾	DEXA	BMD 腰椎	妊娠後期に減少
	Leopold	1995 ⁽⁷⁾	X-ray	構造 機能 大腿骨	妊娠20日に有意差
	Miller	1982 ⁽⁸⁾	骨の化学形態 形成	灰重量 乾燥骨 大腿骨	骨・灰重量 形成率増加
	Miller	1985 ⁽⁹⁾	ミネラル測定	骨の形成率 臼歯	象牙質の形成率と成長率は増加
			軟骨成長率		
	Miller	1986 ⁽⁶⁾	骨の化学形態 形成	骨重量 乾燥骨 大腿骨 腰椎	妊娠後期に骨・灰重量が増加 断面積増加
	Thied	1988 ⁽⁵²⁾	SPA	BMD 腰椎	妊娠22日にBMDが減少
	Nishiwaki	1999 ⁽¹²⁾	DEXA	BMD 腰椎	妊娠進行に沿って増加
				大腿骨	妊娠進行に沿って増加
				尾椎	妊娠進行に沿って増加
ヒト	Tojo	1998 ⁽¹⁰⁾	DEXA	BMD 腰椎	妊娠22日にBMDが減少
	Cross	1995 ⁽¹⁴⁾	SPA	BMD 橈骨	測定時期による違いはなかった
	Drinkwater	1991 ⁽¹³⁾	DPA	BMD 腰椎 大腿 他5箇所	大腿と橈骨の骨密度は妊娠末期に減少した
	Lamke	1977 ⁽¹⁶⁾	X-rayスペクトロメリー	橈骨	骨密度は測定時期による違いはなかった
	Ritchie	1998 ⁽¹⁵⁾	QCT	BMC 腰椎	妊娠期の骨塩量に変化なし

及び技術的制約などによるものと考えられるが、以下のよう一致した見解は得られていない。

ラットの妊娠期に関する研究では、1980年代は大腿骨の生骨重量や灰重量を測定し、生骨・灰重量ともに増加したという報告が主である^{5,6)}。

他には、骨の構成部位による変化について、橈骨の海綿骨は減少したが皮質骨は減少しなかったとする研究⁷⁾や骨の形成率と軟骨組織の成長率も増加したという報告がある^{8,9)}。

1990年代には、DEXA法でBMDを測定した研究が主流になり、妊娠後期(妊娠22日)にはDEXA法で腰椎の骨密度の減少がみられたという報告¹⁰⁾と妊娠期に腰椎の骨密度が減少し破骨細胞の増加を認めた報告¹¹⁾がある。

一方、Nishiwaki et al.¹²⁾の縦断的研究においては腰椎・大腿骨・尾椎いずれも妊娠進行にともない骨密度は増加し、特に、横断的研究においては腰椎の骨密度は非妊婦期に比較して妊娠期(妊娠2・3週)に有意な増加を示した。

ヒトの研究に関しては表3に示したように、Drinkwater et al.¹³⁾はDPA・SPA法で測定し、大腿骨頸部と橈骨の骨密度は減少したが脛骨では増加し、腰椎の骨密度は変化がみられなかったと部位別の変化の違いを報告している。

また、橈骨¹⁴⁾あるいは腰椎¹⁵⁾の骨密度は妊娠の第1・2・3 trimester各時期における違いは無かったという報告や橈骨の海綿骨は減少したが皮質骨は減少しなかったという結果¹⁶⁾もある。

以上のように妊娠期の骨密度の増減に関しては、ラットにおいてもヒトにおいても、方法の違いによるためか統一した結果は得られていない。

特に、ヒトについてはDEXA法による腰椎の骨密度の測定は、胎児へのX線被曝の問題があり研究報告は見当たらない。しかし、Drinkwater et al.がDPA法で腰椎を測定しているが、妊娠末期であるので放射線の被曝による影響を受ける胎芽期を過ぎている時期に測定している。

2. 授乳期の骨密度に関する研究(表4)

授乳期には、ヒトおよびラットいずれの研究においても時期や程度に多少の差はあるものの骨密度は減少したという研究が多い。

ラットの授乳期における骨密度の減少に関しては、大腿骨の乾燥骨重量、灰重量、骨ミネラルが減少したという研究がある^{5,6,17,18)}。

DEXA法やSPA法を用いて腰椎や大腿骨、尾椎の骨密度あるいは骨量を測定した結果、減少したという報告もある^{12,19-21)}。

また、Peng et al.²²⁾はラットにおいて授乳中の骨密度の減少は授乳する仔ラットの数に密接に関係していることを報告している。Nishiwaki et al.¹²⁾の研究においても骨密度の減少と仔ラットの数の間には強い負の相関がみられ、仔ラットの数と母ラットの骨密度の減少には関係があることが明らかになっている。

グリーンモンキーの実験においても授乳期に骨量も骨密度も減少したという²³⁾。

ヒトの授乳期における骨密度の減少に関する研究に関しては、骨密度減少の時期の違いや部位による違いはあるものの減少したとする結果が多く研究者により報告^{13,16,24-35)}されているが、変化がなかったとする研究は

表4 授乳期の骨密度に関する研究

	First author	年(文献番号)	測定方法	測定部位	結果	
ラット	Brommage	1985 ⁽¹⁷⁾	骨の化学	灰重量	大腿骨	灰重量は減少した
	Hagaman	1985 ⁽¹⁹⁾	SPA	BMC	大腿骨	骨幹端で非授乳に比較し有意に減少
	Hagaman	1990 ⁽²⁰⁾	SPA	BMC	大腿骨	授乳の終わりに海綿骨を大きく失った
	Halloran	1980 ⁽⁵⁾	骨の化学形態 形成	骨・灰重量	大腿骨	灰重量は有意に減少
	本多	1999 ⁽¹¹⁾	DEXA	BMD	腰椎	妊娠後期に比較し骨量が減少
	Komarkova	1967 ⁽¹⁸⁾	骨の化学	BMC	大腿骨	BMCと乾燥骨重量が減少
				骨・灰重量		
	Miller	1986 ⁽⁸⁾	骨の化学	骨・灰重量	大腿骨	骨・灰重量・大腿骨面積は有意に減少
	Miller	1998 ⁽²¹⁾	SPA	BMD	大腿骨	授乳群は骨密度が最も低かった
	Nishiwaki	1999 ⁽¹²⁾	DEXA	BMD	腰椎 大腿 尾椎	非妊娠期に比較し3部位ともに有意に減少
	Peng	1988 ⁽²²⁾	骨の機械的性質	BMC	大腿骨	仔の数が増すと骨喪失が増す
	Thiede	1988 ⁽⁵²⁾		BMD		授乳5日目にBMDは減少
ヒト	Affinito	1996 ⁽²⁴⁾	DPA	BMD	腰椎	授乳時には骨密度は減少
	Byrne	1987 ⁽³⁶⁾	SPA	BMC	橈骨	授乳2週と6週に骨密度の変化はない
	Cross	1995 ⁽²⁵⁾	DEXA	BMD	全身 腰椎 大腿	橈骨は増加 腰椎は有意に減少 全身は変化なし
	Drinkwater	1991 ⁽¹³⁾	SPA	BMD	大腿	大腿骨と橈骨は妊娠期より減少し 腰椎は変化ない
	Hayslip	1989 ⁽²⁶⁾	SPA?	BMC	腰椎 橈骨	腰椎は減少し橈骨は減少しなかった
	Kalkwarf	1995 ⁽²⁷⁾	DEXA	BMD	腰椎 橈骨	腰椎は減少し橈骨は減少しなかった
	Kalkwarf	1997 ⁽²⁸⁾	DEXA	BMD	腰椎 橈骨	授乳中はCa補充しても骨喪失を防げなかった
	Kent	1990 ⁽²⁹⁾	SPA	BMD	前腕骨	前腕の海綿骨は減少
	Lamke	1977 ⁽¹⁶⁾	X-rayスペクトロホトメトリ	BMC	橈骨	授乳3ヶ月まで有意に減少 3ヶ月以降は有意に上昇
	Ritchie	1998 ⁽¹⁵⁾	QCT	BMC	腰椎	授乳期に骨塩量に変化なし
	Sowers	1993 ⁽³⁰⁾	DEXA	BMD	腰椎 大腿	6ヶ月以上授乳した女性の腰椎 大腿骨密度減少した
	Sowers	1995 ⁽³¹⁾	DEXA	BMD	腰椎 大腿	6ヶ月以上授乳した女性の腰椎 大腿骨密度減少した
	Sowers	1996 ⁽³²⁾	SPA	BMD	腰椎 大腿	授乳中骨密度は減少した
	Sowers	1998 ⁽³³⁾	DEXA	BMD	腰椎 大腿	授乳すると骨密度が減少し 授乳を中止すると回復
	Yasumizu	1990 ⁽³⁴⁾	DEXA	BMD	腰椎	授乳によって骨密度が減少
	Wardlaw	1986 ⁽³⁵⁾	SPA	BMD	橈骨	授乳期間が長いほうが海綿骨 皮質骨ともに減少

2件^{15, 36)}のみである。

減少したという報告を以下の視点で分析を試みた。

骨密度の減少と授乳期間の関係については、腰椎、大腿骨、橈骨の骨密度が6ヶ月以上の授乳により減少したという報告^{30, 31)}がある。特に、Sowers et al.³⁰⁾によれば、0～1ヶ月の授乳では減少しないが6ヶ月以上の授乳により減少したという。橈骨では授乳3ヶ月まで有意に減少し、3ヶ月以上は有意に上昇した¹⁶⁾。

Wardlaw et al.³⁵⁾によると、橈骨の骨密度は授乳期間が長い方が海綿骨、皮質骨ともに減少し、前腕の骨密度の減少³²⁾の報告もある。

部位による違いについては、DEXA法を用いた測定で授乳によって腰椎(L2～4)の骨量は減少したが橈骨の骨量は減少しなかった²⁵⁻²⁷⁾とするものと、腰椎は変化がないが大腿骨と橈骨は減少した¹³⁾と言うように研究者によって部位による結果が異なっている。

骨の構成部位による変化については、橈骨の海綿骨と皮質骨がともに授乳3ヶ月では有意に減少し、授乳3～6ヶ月では有意に増加した¹⁶⁾。

これらの報告からラットの研究もヒトの研究も授乳期に骨密度が減少するという結果は、ほとんどの研究結果が一致していて一般的な現象と考えられる。

3. 離乳期の骨密度の変化に関する研究(表5)

離乳期の骨密度の変化については、妊娠期と同じように研究が少ないが、ヒトもラットも離乳期には骨密度は回復したという結果が主である。

ラットについては、授乳中止後6ヶ月で部分的に回復したという報告²⁴⁾、離乳期には低Ca食であっても海綿骨も皮質骨も回復するという報告²⁰⁾、大腿骨の灰重量測定の結果においても回復した⁵⁾研究がある。

DEXA法によるNishiwaki et al.¹²⁾の結果も腰椎、大腿骨、尾椎ともに骨密度は非妊時の状態に回復し、Tojo⁴⁰⁾も離乳期に回復することを報告している。

また、DEXA法によるグリーンモンキーの研究では離乳後には骨量と骨密度は徐々に増加した²³⁾という。

ヒトについては、月経再来により骨密度が回復したとする研究^{15, 27, 28, 32)}があり、Sowers et al.³⁰⁾は分娩後12ヶ月

表5 離乳期の骨密度に関する研究

	First author	年(文献番号)	測定方法		測定部位	結果
ラット	Affinito	1996 ⁽²⁴⁾	DPA	BMD	腰椎 橈骨	授乳中止後6ヶ月で部分的に回復した
	Hagaman	1990 ⁽²⁰⁾	SPA	BMD	大腿	低Ca食であっても海綿骨 皮質骨ともに回復
	Halloran	1989 ⁽⁵⁾	骨・灰重量	BMC	大腿	灰重量は減少
	Hiyaoka	1996 ⁽²³⁾	DEXA	BMD	腰椎	グリーンモンキーの骨密度は離乳後徐々に回復
	Nishiwaki	1999 ⁽¹²⁾	DEXA	BMD	腰椎 大腿 尾椎	非妊娠時に比較し3部位ともに上昇
	Tojo	1998 ⁽¹⁰⁾	DEXA	BMD	腰椎	離乳後には回復する
ヒト	Cross	1995 ⁽²⁵⁾	DEXA	BMD	腰椎 橈骨 全身	腰椎・橈骨は離乳後ベースラインに回復 全身は時期による変化はなかった
	Drinkwater	1991 ⁽¹³⁾	DPA SPA	BMD	腰椎 大腿 他5箇所	大腿骨は授乳期よりさらに減少
	Kalwarf	1995 ⁽²⁷⁾	DEXA	BMD BMC	腰椎 橈骨	月経が早期に回復すると骨の増加は大きい
	Kalwarf	1997 ⁽²⁸⁾	DEXA	BMD	腰椎 橈骨	月経が早期に回復すると骨の増加は極僅か
	Ritchie	1998 ⁽¹⁵⁾	DEXA	QCT BMC	腰椎	骨塩量は月経後に回復した
	Sowers	1993 ⁽³⁰⁾	DEXA	BMD	大腿	分娩後12ヶ月でBMDは元に戻る
	Sowers	1996 ⁽³¹⁾	SPA	BMD	腰椎 大腿	離乳と月経の再来で骨密度は回復する

で骨密度は元にもどる結果を得ている。

Cross⁽²⁵⁾によれば腰椎・橈骨では骨密度は離乳後ベースラインに回復し、全身でみると時期による変化はみられなかった。

Drinkwater⁽¹³⁾は大腿骨については授乳期より骨密度が更に減少したと他の研究と異なる結果を報告している。

以上のように種や測定方法が異なっているにもかかわらず、ラットやグリーンモンキー⁽²³⁾においてもヒトにおいても離乳期には灰重量や骨密度、骨量は回復したというほぼ一致した結果が得られている。

・周産期における骨密度の変化に影響を与える要因

妊娠、授乳、離乳期の骨密度の変化にはホルモンなどの作用、その他種々な要因の関与が知られているが、ここでは骨密度の変化と血清中のエストラジオール、プロラクチン、アルカリホスファターゼ、カルシウムの関係を考察した研究について述べる。

1. 妊娠期の骨密度に影響を与える要因(表6, 7)

西脇のラットに関する研究では生殖現象に深く関与しているエストラジオールの変化は、妊娠・授乳・離乳期において骨密度の変化と近似した増減パターンがみられ、両者の間の密接な関係が示唆された。

骨密度と血清エストラジオールは妊娠期には妊娠の進行にともなって上昇し、妊娠2週目は骨密度と血清エストラジオールの間においては強い正の相関を示した。

血清エストラジオールが妊娠末期に上昇することは、

ラットについて Tojo et al.⁽¹⁰⁾も観察しており、妊娠末期にエストロゲンが急増することは一般的な現象と判断される。

Komm et al.⁽³⁷⁾と Eriksen et al.⁽³⁸⁾はラットやヒトにおいて骨芽細胞にエストロゲン受容体が存在することを明らかにし、エストロゲンが骨芽細胞に直接作用することを示唆している。このようにエストラジオールは、妊娠期の骨密度の増加に関与していると推察される。しかし、本多他⁽¹¹⁾によれば、妊娠末期には腰椎の骨密度は減少し、破骨細胞は増加したという前記研究と異なる結果を報告している。

妊娠22日には骨密度とカルシウムは減少し、アルカリホスファターゼは低いレベルのままで骨形成は抑制されていたという報告⁽¹⁰⁾もある。

ラットについては、骨形成パラメータである血清中のアルカリホスファターゼは、妊娠週数の進行にともなって骨密度の漸増とは逆に漸減し、腰椎骨密度と血清アルカリホスファターゼの間に妊娠1週群と妊娠3週群は強いあるいは中程度の負の相関がみられた⁽³⁹⁾。

この血清アルカリホスファターゼの値が低いことは、骨形成のレベルが低いことを示しており、妊娠期の骨密度の増加はエストラジオールの作用が強く関与していることを示唆していると考えられる。

Tojo et al.⁽¹⁰⁾もラットで妊娠末期に血清アルカリホスファターゼが下降したと、西脇の研究と同じ結果を報告している。

また、ヒトの研究ではCross et al.⁽¹⁴⁾によれば、血清アルカリホスファターゼは第3トリメスターに増加したが、

表6 妊娠期の骨密度の変化要因に関する研究

	First author	年(文献番号)	結果
妊娠期のエストラジオール			
ラット	西脇	2000 ⁽³⁹⁾	妊娠中期・末期には非妊時に有意に上昇
	Tojo	1998 ⁽¹⁰⁾	妊娠末期に上昇した
ヒト	Eriksen	1988 ⁽³⁸⁾	骨芽細胞に直接作用する
	Komm	1988 ⁽³⁷⁾	エストロゲンは骨格のミネラル化と再構築の維持に関与
妊娠期のアルカリホスファターゼ			
ラット	西脇	2000 ⁽³⁹⁾	非妊娠群に比較し有意に減少し、骨密度とは負の相関
	Thiede	1988 ⁽⁵²⁾	アルカリホスファターゼが低レベルで骨形成は抑制された
	Tojo	1998 ⁽¹⁰⁾	妊娠末期に減少した骨形成は抑制されている
ヒト	Cross	1995 ⁽¹⁴⁾	妊娠末期に増加
妊娠期のプロラクチン			
ラット	西脇	2000 ⁽³⁹⁾	非妊娠群に比較し妊娠2・3週には有意に減少
ヒト	Cross	1995 ⁽¹⁴⁾	妊娠末期に増加

表7 妊娠期のカルシウムに関する研究

	First author	年(文献番号)	結果
ラット	Goss	1929 ⁽⁴⁰⁾	妊娠中にCaを十分与えれば母体の骨格ミネラルを減少させない
	Herney	1971 ⁽⁴¹⁾	腸管からのCa吸収は高まりCaの維持が胎児の成長と関係があった
	Miller	1985 ⁽⁹⁾	骨の形成率・成長率の増加とCaの含有量は関係がある
	Miller	1986 ⁽⁶⁾	大腿骨の骨・灰重量や断面積とCaは有意に増加した
	西脇	2000 ⁽³⁹⁾	妊娠末期に骨密度と平行して増加した
	Thiede	1988 ⁽⁵²⁾	妊娠22日は骨密度とカルシウムは低下した
	Tojo	1998 ⁽¹⁰⁾	妊娠22日には骨密度とCaが減少した
	Thomas	1981 ⁽⁵¹⁾	血清Caは妊娠18日から上昇しはじめ20日が最高でその後減少する
ヒト	Cross	1995 ⁽²⁵⁾	骨量は時期で違いはないがCa濃度は第2・3 trimesterに上昇した
	福岡	1999 ⁽⁵³⁾	妊娠末期に大量のCa移行が胎児・胎仔の発育を規定する一因子である
	Hean	1971 ⁽⁴²⁾	妊娠中腸管からのCa吸収は高まりCa維持が胎児の成長と関係がある
	関	1999 ⁽⁵⁴⁾	胎児にCaが蓄積する妊娠後期に骨吸収が高まる
	Sowers	1996 ⁽³²⁾	母体の骨量はCaの需要のために減少する

骨密度は変化しなかったと報告しているように、妊娠期の血清アルカリホスファターゼの増減については統一した見解は得られていない。

ラットを用いた妊娠期における骨密度の変化と血清プロラクチンの変化については、妊娠2・3週目には骨密度は増加し、プロラクチンは減少し、骨密度とプロラクチンの量の間には妊娠3週には中程度の負の相関がみられた³⁹⁾。

妊娠期のプロラクチンの分泌は乳腺の発育促進に重要な役割を担っているが、骨密度の増減にはほとんど影響を与えていないと推測される。

ヒトについての研究では妊娠末期にプロラクチンが上昇したという結果¹⁴⁾がある。

妊娠期のカルシウムの変化については、ラットを用いた実験ではカルシウムが増加すると骨重量と灰重量が増加することを報告している^{6,8)}。

Goss et al.⁴⁰⁾によれば、妊娠中にカルシウムを十分に与えれば母体の骨格のミネラルを減少させることはないと言っている。

妊娠期の血清カルシウムは、骨密度の増加と平行して上昇し、妊娠群(妊娠1・2・3週群)のカルシウムは、非妊娠群に比較し有意に増加しており、骨密度の増加との間には中程度の正の相関を示し³⁹⁾、Thomas et al.³⁷⁾も似た結果を得ている。このような妊娠期のカルシウムの増加は前述のようにエストラジオールなどの作用により腸管からのカルシウムの吸収が促進された結果であり、骨

密度の増加に寄与しているものと考えられる。

また、Miller et al.^{6,9)}は妊娠後期に骨灰中のカルシウム含有量の増加したと妊娠18～20日に母体骨格には胎子の必要以上にカルシウムを貯えたと報告している。

さらに、妊娠期間中に腸管からのCa吸収が高まりCa維持が胎子の成長と関係があるとの研究⁴¹⁾がある。

しかし、Tojo et al.¹⁰⁾の観察ではラットの妊娠22日には骨密度とカルシウムの減少を、本多他¹¹⁾は妊娠後期には腰椎と骨密度とカルシウムが減少したことを報告しており、前記研究とは異なる結果であった。

ヒトに関しては、母体の骨量はカルシウム需要のために減少した³²⁾、骨密度は測定時期で違いがなかったがカルシウム濃度が第2・3 trimesterに高まった¹⁴⁾、また妊娠期間中に腸管からのカルシウム吸収が高まり胎児の成長に関与した⁴¹⁾という研究がある。

妊娠中の母体と胎児の骨代謝とミネラル化のメカニズムやプロセスについてはまだ多くのことが分かっていない³²⁾。

2. 授乳期の骨密度に影響を与える要因(表8, 9)

西脇³⁹⁾によれば、骨密度も血清エストラジオールも授乳1週群は、妊娠3週群より有意に減少し骨密度と血清エストラジオール間に弱い相関がみられた。このように授乳期における血清エストラジオールの低下が骨密度の減少をまねいた可能性は、Garner et al.⁴²⁾が授乳中ラットの卵巣摘出による血清エストラジオールの低下が骨密度の低下をまねいたとの報告からも示唆される。

授乳期に骨密度が減少することはヒトでも知られており、6ヶ月間授乳した後には大腿骨や腰椎で約5%の減少がみられている³⁰⁾。

ヒトでは授乳中にエストロゲン濃度が低下し腰椎骨密度が減少したことが知られている²⁵⁾。また、授乳期にはプロラクチン濃度と副甲状腺ホルモン関連蛋白の濃度が上昇するが、血清エストラジオールの濃度は減少し、このことが骨密度(腰椎と大腿骨)を低下させることも知られている^{32, 33)}。

また、エストラジオール分泌の減少は腸からのカルシウムの吸収の低下をもたらす¹³⁾とともに骨代謝の回転の亢進を引き起こす。骨回転の亢進にともなって骨吸収と骨形成がともに高まるが、これは骨形成速度より骨吸収速度が高いため骨密度の減少を招く結果になったと推測される。

血清エストラジオールの分泌の減少は骨吸収の増大をもたらす、このことが副甲状腺ホルモンの分泌を低下させた^{14, 43, 44)}。

授乳中のラットにおいて、血清プロラクチンと血清アルカリホスファターゼは、授乳1・2週群はともに非妊娠群より有意に上昇し、授乳1・2・3週群ともに血清プロ

ラクチンと血清アルカリホスファターゼ両者間には中程度から弱い相関を示した³⁹⁾。

また、骨密度とプロラクチンの間には授乳1・2週群は中程度の負の相関が、授乳3週群は中程度の正の相関と授乳1週群は骨密度と血清アルカリホスファターゼ間には強い負の相関が確かめられた³⁹⁾。

授乳期の骨密度の減少要因については、授乳期の乳腺からはプロラクチンの刺激により、副甲状腺ホルモン関連蛋白が分泌され、この副甲状腺ホルモン関連蛋白が骨代謝を亢進させ、アルカリホスファターゼの量を上昇させたものと考えられる^{33, 45)}。

ヒトについては、授乳により血清プロラクチンとアルカリホスファターゼが高レベルになり、副甲状腺ホルモン関連蛋白が上昇し血清エストラジオールの分泌の減少が腰椎、大腿骨の骨密度を下降させることが知られている^{25, 32, 33)}。

授乳期の骨密度の減少とその要因との関係については、授乳期にプロラクチンが上昇していることから副甲状腺ホルモン関連蛋白の上昇が推測され、このことがカルシウムを母乳に移行させ、また、エストラジオールの低下をもたらし腸からのカルシウムの吸収の低下をまねき骨密度の減少をもたらししたことが考えられる。

授乳群のカルシウムについては、ラットの授乳期における血清カルシウムが減少したという報告がほとんどである^{10, 19, 22, 39, 43, 44, 46, 47)}。

また、骨中のカルシウムの減少についてはMiller et al.^{6,8)}の結果がある。

カルシウムと骨密度の関係について、授乳期には高カルシウム食(0.4%)であっても、低カルシウム食であっても大腿骨の骨密度は減少し、海綿骨も皮質骨も薄くなる^{17, 20)}。

一方、カルシウム欠乏食の場合に授乳は血清カルシウムを減少させ、副甲状腺ホルモンを上昇させ著しい骨欠乏を引き起こす⁴⁸⁾。しかし、カルシウムは授乳2日から上昇し、14日が最高になったとすともいわれている⁵¹⁾。

仔ラットとの関係から、授乳10日後から血清カルシウムが減少し仔ラットの多い方が血清カルシウムの減少をもたらす⁴³⁾、仔ラットの成長に必要なカルシウムやリンを十分食べさせれば骨格のミネラルを減少させることはないという報告⁴⁰⁾がある。高カルシウム食は血清カルシウムを上昇させるが灰重量は減少した報告⁴⁹⁾もある。

ヒトの授乳と骨密度やカルシウムの変化に関する研究では、授乳中はカルシウムの補充をしても骨密度の減少を予防できなかった²⁸⁾。

また、授乳中にプロラクチンと副甲状腺ホルモン関連蛋白の間に有意な相関があることと($r = 0.8$, $p = 0.001$)授乳が血清プロラクチンを増加させることを示した⁴⁵⁾。

さらに、授乳が継続されカルシウムの需要が増大すると、血清から直接母乳へカルシウムが輸送され、授乳時

表8 授乳期の骨密度の変化要因に関する研究

	First author	年(文献番号)	結果
授乳期のエストラジオールの変化			
ラット	Draper	1999 ⁽⁵⁰⁾	エストロゲン不足の影響は腸からのCa吸収を増加させる
	Garner	1990 ⁽⁴²⁾	卵摘した授乳ラットにエストロゲンを投与すると骨ミネラルを改善する
	西脇	2000 ⁽³⁹⁾	授乳1週には非妊娠時や妊娠3週より有意に減少した
ヒト	Cross	1995 ⁽²⁵⁾	腰椎の骨密度もエストラジオールも減少した
	Sowers	1996 ⁽³²⁾	エストロゲンのポジティブフィードバック効果が抑制される
	Sowers	1998 ⁽³³⁾	エストラジオールが減少し骨密度も減少した
授乳期のプロラクチン アルカリホスファターゼ			
ラット 西脇		2000 ⁽³⁹⁾	プロラクチンとアルカリホスファターゼとも非妊娠群に比べ有意に上昇した プロラクチンとアルカリホスファターゼとは中程度の相関があった 骨密度とプロラクチンは中程度の負の相関 骨密度とアルカリホスファターゼは強い負の相関があった
	Thiede	1988 ⁽⁵¹⁾	骨吸収と高いレベルのアルカリホスファターゼを示した
ヒト	Byrne	1987 ⁽³⁶⁾	アルカリホスファターゼは授乳2週が高く授乳6週には減少する
	Cross	1995 ⁽¹⁴⁾	骨密度に変化なく アルカリホスファターゼは増加した
	Cross	1995 ⁽²⁵⁾	腰椎骨密度は減少し アルカリホスファターゼとプロラクチンは上昇した
	Lippuner	1996 ⁽⁴⁵⁾	授乳中プロラクチンと副甲状腺ホルモン関連蛋白の間に 有意な相関があり授乳がプロラクチンを増加させた
	Sowers	1996 ⁽³²⁾	腰椎・大腿骨とエストラジオールは減少し プロラクチンは上昇した
	Sowers	1998 ⁽³³⁾	プロラクチンと副甲状腺ホルモン関連蛋白は上昇しエストラジオールは低下し 腰椎・大腿骨の変化と有意に関係がある

表9 授乳期のカルシウムに関する研究

	First author	年(文献番号)	結果
ラット	Anderson	1990 ⁽⁴⁸⁾	低Ca食であると血清Caは低下し 著しい骨欠乏をまねく
	Blanusa	1971 ⁽⁴⁶⁾	骨へのCaのアクセレーション率は減少した
	Brommage	1985 ⁽¹⁷⁾	高Ca食は血清Caを上昇させるが授乳中の灰重量は減少する
	Brommage	1988 ⁽⁴⁹⁾	Caがミルクに流出し血清Caは低下し 腸のCa吸収を活発にする
	Garner	1987 ⁽⁴³⁾	授乳10日から血清Caは低下し 仔ラットの多い方がCaが減少する
	Garner	1988 ⁽⁴⁷⁾	血清総Caは授乳6～22日まで減少した
	Goss	1930 ⁽⁴⁰⁾	仔ラットの成長に必要なCaやPを十分食べさせれば母体の骨格 ミネラルを減少させることはない
	Hagaman	1985 ⁽¹⁹⁾	大腿骨のBMC 乾燥骨・灰重量とCa内容と有意な相関があった
	Hagaman	1990 ⁽²⁰⁾	0.04%Ca食 0.4%Ca食にかかわらず授乳の終わりに海綿骨を失った
	Komakova	1969 ⁽¹⁸⁾	授乳中はカルシウムは増加し リンは減少した
	Miller	1982 ⁽⁸⁾	食物中のCa量にかかわらず骨からのCa移行はおこる
	Miller	1986 ⁽⁶⁾	骨・灰重量 Ca含有量 大腿骨の断面積は有意に減少した
	西脇	2000 ⁽³⁹⁾	授乳2・3週には骨密度もCaも非妊娠期に比較し有意に減少した
	Peng	1988 ⁽²²⁾	授乳期はCaがミルクの生産に用いられ Caは大量に失われる
	Rasmussen	1977 ⁽⁴⁴⁾	骨へのCaアクセレーションは下降し 交換可能なCaプールは増した
	Thiede	1988 ⁽⁵²⁾	骨密度と血清Caはかなり減少した
	Thomas	1981 ⁽⁵¹⁾	血清Caは分娩後は低い凸凹 授乳2日から上昇し始め14日最高になる
	Tojo	1999 ⁽¹⁰⁾	骨密度と血清Caはかなり減少した
ヒト	Byrne	1987 ⁽³⁶⁾	Caは授乳2週に低下した
	Kalkwarf	1997 ⁽²⁸⁾	Ca補充は授乳中の骨喪失を防げなかった
	Sowers	1996 ⁽³²⁾	授乳が継続しCaの需要が増大すると血清から直接母乳へ輸送される
	Sowers	1998 ⁽³³⁾	授乳と関連してCa代謝と骨密度に著しい変化がおきる

表 10 離乳期の骨密度の変化要因

	First author	年(文献番号)	結果
ラット	Hagaman	1990 ⁽²⁰⁾	低Ca食であっても離乳3週には骨密度が回復した
	西脇	2000 ⁽³⁹⁾	離乳期にはエストラジオールも骨密度も回復した 離乳期にはCaも骨密度も回復した
ヒト	Cross	1995 ⁽²⁵⁾	エストラジオールは増加し 腰椎骨密度は回復した
	Kalkwarf	1995 ⁽²⁸⁾	月経が早期に回復すると骨密度は回復する
	Sowers	1995 ⁽³¹⁾	食物中のCaより月経が骨回復のファクターである

にカルシウムを母乳に配分するのに副甲状腺ホルモン関連蛋白は重要な役割をしており、副甲状腺ホルモン関連蛋白レベルの上昇はプロラクチンレベルの上昇と共存することを報告している³³⁾。

授乳期の骨密度低下の一因は血清カルシウム量の減少にあると考えられるが、血清エストラジオールの分泌の減少に起因して腸からのカルシウムの吸収が低下することによることも考えられる^{30, 50)}。

また、仔ラットの数や成長にともなう授乳量の増加によって直接骨から乳汁へカルシウムが流出することも母体の骨密度減少の要因^{19, 44)}として無視できないものと思われる。

3. 離乳期の骨密度に影響する要因

離乳期のラットやヒトについても、骨密度の回復とホルモンなどとの関係についての研究は少ない。

ラットの実験において離乳期に血清プロラクチンの減少と同時に血清アルカリホスファターゼ値の低下がみられた³⁹⁾が、同様なことはヒトでもみられており離乳期の腰椎、大腿骨の骨密度の回復とアルカリホスファターゼの減少についての報告がある¹⁴⁾。

また、カルシウムについては、低カルシウム餌であっても離乳3週には急速に骨密度が回復した研究²⁰⁾と離乳期にはカルシウムと骨密度は回復した³⁹⁾という報告がある。

さらに、ラットの場合は血清エストラジオールは離乳期に増加し腰椎・大腿・尾椎が増加した³⁹⁾研究と腰椎骨密度は回復した⁵⁰⁾という報告がある。この結果は、妊娠期の骨密度の増加と同様にエストラジオール分泌の増加により骨芽細胞が刺激され、また、腸管からのカルシウムの吸収が促進されたため⁴⁷⁾と考えられる。すなわち、エストラジオール分泌の増加が一次的作用として骨密度の増加がもたらされたと考えられる。

ヒトでも授乳期に減少をした骨密度が離乳期に回復することが知られている²⁷⁾。

離乳期の骨密度の上昇(回復)の理由については、授乳による仔ラットへのカルシウム移行が不要になったことや血清エストラジオール濃度が上昇したことによること

が考えられる⁵¹⁾。

Sowers et al.³³⁾はヒトの研究では、出産後月経が再来により血清エストラジオール濃度が上昇することをみている。食事からのカルシウムなどより月経が骨回復のファクターであると指摘している³¹⁾。

離乳と月経の再来とともに骨ミネラルは回復するということでは一致している^{28, 31)}。このような月経再来やエストラジオール濃度の上昇は骨密度の回復に関係していると思われる。

文献

- 1) 福永仁夫(1996)骨構造と骨量の評価法・骨粗鬆症一病態、診断、治療の進歩一、第105回日本医学会シンポジウム記録集、32-37。
- 2) 加藤順三、佐々木真紀子(1993)産婦人科診療に用いられた新しい機器—骨塩量測定機器。産科と婦人科。診断と治療社、11(29): 1593-1599。
- 3) Ammann P, Rizzoli R, Slosman D, et al(1992) Sequential and precise in vivo measurement of bone mineral density in rats using dual-Energy X-ray absorptiometry. J Bone Mineral Res, 7: 311-316。
- 4) Hagiwara S, Lane N, Engelke K., et al(1993) Precision and accuracy for rat whole body and femur bone mineral determination with dual X-ray absorptiometry. Bone and Mineral, 22: 57-68。
- 5) Halloran BP, Deluca HF(1980) Skeletal changes during pregnancy and lactation: The role of vitamin D. Endocrinology, 107: 1923-1929。
- 6) Miller SC, Shupe JG, Redd EH, et al(1986) Changes in bone mineral and bone formation rates during pregnancy and lactation in rats. Bone, 7: 283-287。
- 7) Leopold SS, Boskey AL, Doty SB, et al(1995) Diminished material properties and altered bone structure in rat femora during pregnancy. J Orthop Res, 13: 41-49。
- 8) Miller SC, Halloran BP, Deluca HF, et al(1982) Role of vitamin D in maternal skeletal changes during pregnancy and lactation: a histomorphometric study. Calcif Tissue Int, 34: 245-252。
- 9) Miller SC, Omura TH, Smith LX(1985) Changes in dentin appositional rates during pregnancy and lactation in rats. J

- Dent Res, 64(8) 1062-1064.
- 10) Tojo Y, Kurabayashi T, Honda A, et al(1998) Bone structural and metabolic changes at the end of pregnancy and lactation in rats. Am J Obstet Gynecol, 178: 180-185.
 - 11) 本多晃 , 倉林工 , 田中憲一 (1999) 妊娠・産褥期の骨量変化 . Clinical Calcium, 9 : 1508-1511 .
 - 12) Nishiwaki M, Yasumizu T, Hoshi K, et al(1999) Effect of Pregnancy, Lactation and Weaning on Bone Mineral Density in Rats as Determined by Dual-Energy X-ray. Endocrine Journal, 46(5) 711-716.
 - 13) Drinkwater BL, Chenut CH(1991) Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. Bone and Mineral, 14: 153-160.
 - 14) Cross NA, Hillman LS, Allen SH, et al(1995) Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. Am J Clin Nutr, 61: 514-523.
 - 15) Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, et al(1998) A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. Am J Clin Nutr, 67: 693-701.
 - 16) Lamke B, Brundin J, Moberg R(1977) Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation. Acta Obstet Gynecol Scand, 56: 217-219.
 - 17) Brommage R, Deluca HF(1985) Regulation of bone mineral loss during lactation. Am J Physiol, 248: 182-187.
 - 18) Komarkova A, Zahor Z, Czabanova V(1967) The effect of lactation on the composition of long bones in rats. J Lab Clin Med, 69: 102-109.
 - 19) Hagaman JR, Sanchez TV, Myers RC(1985) The effect of lactation on the mineral distribution profile of the rat femur by single photon absorptiometry. Bone, 6: 301-305.
 - 20) Hagaman JR, Ambrose WW, Hirsch PF(1990) A scanning electron microscopic and photon absorptiometric study of the development, prolongation, and pattern of recovery from lactation-induced osteopenia in rats. J Bone Mineral Res, 5: 123-132.
 - 21) Miller SC, Bowman BM(1998) Comparison of bone loss during normal lactation with estrogen deficiency osteopenia and immobilization osteopenia in the rat. Anat Rec, 251: 265-274.
 - 22) Peng TC, Garner SC, Kusy RP(1988) Effect of number of suckling pups and dietary calcium on bone mineral content and mechanical properties of femurs of lactating rats. Bone and Mineral, 3: 293-304.
 - 23) Hiyaoka A, Yoshida T, Cho F, Yoshikawa Y(1996) Changes in bone mineral density of lumbar vertebrae after parturition in African green monkeys. Anim, 45: 257-259.
 - 24) Affinito P, Tommaselli GA, Corlo CD, et al(1996) Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: A one year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab, 81: 2314-2318.
 - 25) Cross NA, Hillman LS, Allen SH, et al(1995) Changes in bone mineral density and markers of bone remodeling during lactation and postweaning in women consuming high amount of calcium. J Bone Miner Res, 10: 1312-1320.
 - 26) Hayslip CC, Klein TA, Wray HL, et al(1989) The effect of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. Obstet Gynecol, 73: 588-592.
 - 27) Kalkwarf HJ, Specker BL(1995) Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. Obstet Gynecol, 86: 26-32.
 - 28) Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, et al(1997) The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. N Eng J Med, 337: 523-528.
 - 29) Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, et al(1990) Human lactation: Forearm trabecula bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. J Bone Mineral Res, 5: 361-369.
 - 30) Sowers MF, Corton G, Shapiro B, et al(1993) Changes in bone density with lactation. JAMA, 269: 3130-3135.
 - 31) Sowers M, Eyre O, Hollis BW, et al(1995) Biochemical markers of bone turnover in lactating and nonlactating postpartum women. J Clin Endocrinol Metabol, 80: 2210-2216.
 - 32) Sowers M, Hollis BW, Schrork A, et al(1996) Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. JAMA, 276: 549-554.
 - 33) Sowers M, Zhang D, Hollis BW, et al(1998) Role of calciotropic hormones in calcium mobilization of lactation. Am J Clin Nutr, 67: 284-291.
 - 34) Yasumizu T, Nakamura Y, Hoshi K, et al(1998) Bone metabolism after human parturition and the effect of lactation: longitudinal analysis of serum bone-related proteins and bone mineral content of lumbar spine. Endocr J, 45: 679-686.
 - 35) Wardlaw GM, Anne MP(1986) The effect of lactation on peak adult shaft and ultra-distal forearm bone mass in women. Amer J Clin Nutr, 44: 283-286.
 - 36) Byrne J, Thomas MR, Chan GM(1987) Calcium intake and bone density of lactating women in their late childbearing years. J Am Diet Assoc, 87: 884-887.
 - 37) Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, et al(1988) Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. Science, 241: 81-84.
 - 38) Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, et al(1988) Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cell. Science, 241: 84-86.
 - 39) 西脇美春(2000) ラットの妊娠・授乳・離乳期の骨密度変化とホルモン等の関係 . 母性衛生 , 第41回日本母性衛生学会学術集会 .

- 40) Goss H, Schmidt CLA(1930) Calcium and phosphorus metabolism in rats during pregnancy and lactation and the influence of the reaction of the diet thereon. J Biol Chem, 86: 417-432.
- 41) Heaney RP, Skillman TG(1971) Calcium metabolism in normal pregnancy. J Clin Endocr, 33: 661-669.
- 42) Garner SC, Anderson JJB, Mer MH, et al(1991) Estrogens reduce bone loss in the ovariectomized, lactating rat model. J Bone Miner Res, 5: 19-31.
- 43) Garner SC, Peng TC, Hirsch PF, et al(1987) Increase in serum parathyroid hormone concentration in the lactating rat; Effects of dietary calcium and lactational intensity. J Bone Miner Res, 2: 347-352.
- 44) Rasmussen P(1977) Calcium deficiency, pregnancy and lactation in rats. Calc Tiss Res, 23: 87-94.
- 45) Lippuner K, Zehnder HJ, Casez Jp, et al(1996) PTH-related protein is released into the mother's bloodstream during lactation: Evidence for beneficial effects on maternal calcium-phosphate metabolism. J Bone Mineral Res, 11: 1394-1399.
- 46) Blanusa M, Harmut M, Momcilovic B, et al(1971) Kinetics of calcium metabolism in lactation. Calc Tiss Res, 7: 299-306.
- 47) Garner SC, Peng TC, Toverrud SU(1988) Modulation of serum parathyroid hormone and ionized calcium concentration during reproduction in rats fed a low calcium diet. J Bone Miner Res, 3: 319-323.
- 48) Anderson JB, Garner SC, Mar MH, et al(1990) The ovariectomized, lactating rat as an experimental model for osteopenia: calcium metabolism and bone changes. Bone and Mineral, 11: 43-53.
- 49) Brommage R(1989) Measurement of calcium and phosphorus fluxes during lactation in the rat. J Nutr, 119: 428-438.
- 50) Draper CR, Dick IM, Prince RL(1999) The effect of estrogen deficiency on calcium balance in mature rats. Calcif Tissue Int, 64: 325-328.
- 51) Thomas, M.L., Anast, C. S. and Forte, L. R(1981) Regulation of calcium homeostasis in the fetal and neonatal rat. Am J Physiol, 240: 367-372.
- 52) Thiede MA, Rodan GA(1988) Expression of a calcium-mobilizing parathyroid hormone-related peptide in lactating mammary tissues. Science, 242: 278-280.
- 53) 福岡秀興, 金昌宣, 前川裕子, 他(1999) 胎盤におけるカルシウム能動移送. CLINICAL CALCIUM, 9: 26-31.
- 54) 関克義(1999) 妊娠・産褥期のカルシウム調節ホルモン. Clinical Calcium, 19: 1500-1505.