

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2020C-17

課題名：リアルワールドデータベースを用いた妊娠後骨粗鬆症に関する研究

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
(所属・職名 氏名) 母性内科・医長 金子佳代子

妊娠後骨粗鬆症は、産褥期に腰背部痛を訴え、脊椎圧迫骨折を主体とする脆弱性骨折を発症する稀な疾患である。そのメカニズムについては不明な点も多く、また世界的にも報告が少ないために医療者への認知も不十分で正確な診断自体がなされていないことが問題となっている。今回我々は、妊娠後骨粗鬆症の有病率とその発症時期および好発部位を明らかにすることを目的に、母と子のレセプト情報がリンケージされた JMDC データを用いて検討を行った。妊娠後骨粗鬆症の定義は、産後 2 年以内に脆弱性骨折病名がつけられた症例とした。さらに、BMI や喫煙歴、飲酒歴などの生活歴と骨折の関連についても検討を行い、妊娠後骨粗鬆症のリスク因子の同定を試みた。

2006 年 6 月 1 日～2019 年 6 月 1 日までの 13 年間に分娩した 50 歳未満の女性 160865 人 (207,560 分娩) のうち、妊娠後骨粗鬆症による脆弱性骨折をおこした症例は 820 例 (全分娩の 0.4%) であった。また、その半数 (48.5%) が産後 4 週間以内に発症していた。骨折部位は椎体が最も多く (390 例、47.6%)、ついで橈骨遠位端骨折が 162 例 (19.8%) に認められた。分娩時年齢と骨折率との間に有意な関連は認められなかったものの、分娩前に低体重 (BMI<18.5) または肥満 (BMI25-30) であった女性は、普通体重 (BMI18.5-25) の女性と比較して有意に骨折率が高かった (低体重、肥満、普通体重の順にそれぞれ骨折率: 0.54%, 0.68%, 0.26%, $p<0.05$)。分娩時年齢および喫煙、飲酒歴などを交絡因子としたロジスティック回帰分析においても、分娩前体重の正常化は、産後の骨折リスクを有意に低下させることが示された ($p<0.05$, オッズ比 0.46, 95%CI 0.29-0.74)。プレコンセプションケアによる妊娠前体重の正常化は、妊娠後骨粗鬆症による産後脆弱性骨折のリスクを軽減させる可能性がある。

1. 研究目的

本研究の目的は、我が国における妊娠後骨粗鬆症の有病率やその好発時期および部位を明らかにすることである。本研究により本邦の妊娠後骨粗鬆症の実態が明らかになることで、本疾患に対する医療者の認知度を高めるのみならず、挙児可能女性への啓蒙につながることを期待される。さらに、疾患の認知度が高まり、診断が正確になされるようになることで、病態の解明や治療法・予防法の開発につながる可能性がある。

2. 研究組織

研究者 所属施設
金子佳代子 国立成育医療研究センター

3. 研究成果

1) 方法

民間医療データベースである株式会社日

本医療データセンター (JMDC) データベースのうち、母と児が紐づけられたデータセットを用いた。産後 2 年以内に脆弱性骨折病名がつけられた症例を「妊娠後骨粗鬆症」と定義し、その有病率や発生時期、部位について検討した。

骨折発生日は骨折病名開始日より推測し、脆弱性骨折の発症は以下の ICD-10 コードより定義した (S2200: 胸椎骨折; 閉鎖性, S2210: 胸椎の多発骨折; 閉鎖性, S3200: 腰椎骨折; 閉鎖性, S3250: 恥骨骨折; 閉鎖性, S3280: 腰椎及び骨盤のその他及び部位不明の骨折; 閉鎖性, S4220: 上腕骨近位端骨折; 閉鎖性, S5250: 橈骨遠位端骨折; 閉鎖性, S7200: 大腿骨頸部骨折; 閉鎖性, S7210: 転子貫通骨折; 閉鎖性)。

また、Body Mass Index (BMI) や喫煙歴、飲酒歴などの健診データをさらに抽出し、BMI および生活歴 (喫煙歴、飲酒歴) と、妊

妊娠後骨粗鬆症との関連を ANOVA または χ^2 乗検定を用いて統計学的に検討した。解析の結果、骨折との関連があると推測された要因に関しては、ロジスティック回帰分析を用いてさらに詳細な検討を行った。

2) 結果

イ) 妊娠後骨粗鬆症の有病率の推定

2006年6月1日～2019年6月1日までに出産した50歳未満女性160865人(207,560分娩)のうち、産後2年以内の脆弱性骨折(妊娠後骨粗鬆症)は820例(全分娩の0.4%)に見られた。

表1に、症例の臨床的特徴を示す。興味深いことに、産後脆弱性骨折の約半数は産後4週間以内に発症していた(398例/820例, 48.5%)。また、骨折部位の内訳は椎体骨折390例(47.6%)が最多で、ついで橈骨遠位端骨折162例(19.8%)、上腕骨近位端骨折55例(5.7%)、大腿骨頸部骨折37例(4.5%)、恥骨骨折34例(4.2%)、転子貫通骨折1例(0.1%)であった。

(表1) 妊娠後骨粗鬆症例の臨床的特徴

臨床的特徴	脆弱性骨折あり (N=820)	(%)
出産後骨折発症までの期間		
< 4週間以内	398	(48.5)
4週以上12週未満	334	(40.7)
12週以上24週未満	88	(10.7)
骨折病名 ICD 分類名称		
椎体骨折	390	(47.6)
胸椎骨折	139	(17.0)
腰椎骨折	251	(30.6)
上腕骨近位端骨折	55	(6.7)
大腿骨頸部骨折	37	(4.5)
恥骨骨折	34	(4.2)
転子貫通骨折	1	(0.1)
橈骨遠位端骨折	162	(19.8)
その他及び部位不明の骨折	141	(17.2)

ロ) 妊娠後骨粗鬆症のリスク因子に関する検討

妊娠後骨粗鬆症には、女性の体形や生活習慣(飲酒、喫煙など)が深く関連することが知られている。そこで我々は、JMDCデータベースから、妊娠前のBMIや喫煙、飲酒歴などの健診データが含まれる27069妊娠を抽出し、産後脆弱性骨折とそれらの背景因子と関連を統計学的に検討した。

表2に、骨折例および非骨折例におけるの分娩時年齢およびBMI、喫煙/飲酒歴との比較を示す。

(表2) 骨折例および非骨折例におけるの年齢およびBMI、喫煙/飲酒歴との比較

特徴	検診受診者 (N=27069)			
	骨折あり (N=91)	(%)	骨折なし (N=26972)	(%)
分娩時年齢				
40歳以上	11	0.43	2528	99.57
30歳以上 40歳未満	68	0.35	19148	99.65
20歳以上 30歳未満	15	0.28	5261	99.72
20歳未満	0	0.00	35	100.00
BMI				
低体重 (BMI<18.5)	28	0.54	5146	99.46
普通体重 (BMI 18.5-25)	49	0.26	18464	99.74
肥満(1度) (BMI25-30)	13	0.68	1912	99.32
肥満(2度以上) (BMI >30)	1	0.23	439	99.77
喫煙				
なし	72	0.33	21686	99.67
あり	4	0.33	1199	99.67
飲酒				
ほとんど	56	0.34	16308	99.66

飲まない				
時々	15	0.31	4778	99.69
毎日	3	0.35	852	99.65

分娩時年齢との関連では、統計学的な有意差は認めないものの、40歳以上で2539分娩中11例(0.43%)に骨折がみられ、他の年代と比較して高率であった(v. s. 30歳以上40歳未満:0.35%、v. s. 20歳以上30歳未満:0.28%、 $P=0.7021$)。

体格との関連では、低体重(BMI<18.5)と肥満(1度)(BMI25-30)の骨折率はそれぞれ0.54%と0.68%であり、普通体重(BMI18.5-25)女性のそれ(0.26%)と比較して有意に高かった($P<0.05$)。さらに対象を普通体重(BMI 18.5-25)とそれ以外(BMI<18.5, >25)に分け、2群間の産後骨折率を比較したところ、普通体重の女性の骨折率は低体重または肥満の女性と比較して有意に低く(0.26% v. s. 0.56%, $P<0.05$)、分娩時年齢および喫煙、飲酒の有無を交絡因子とした多重ロジスティック解析においても、産後の骨折リスクを有意に低下させる可能性が示された($p<0.05$, オッズ比0.46, 95%CI 0.29-0.74) (表3)。

(表3)

	脆弱骨折 N=91 (%)	adjusted OR*	95%CI
普通体重 (N=18513)	49 (0.26)	0.46	(0.29, 0.74)
低体重、肥満 (N=7539)	42 (0.56)	-	-

*分娩時年齢、喫煙歴、飲酒歴の有無を交絡因子としてロジスティック回帰解析を施行。

3) 考察

妊娠後骨粗鬆症 (post-pregnancy osteoporosis) は、初産婦に多く、妊娠後期・産褥期に腰背部痛を訴え、脊椎圧迫骨折を主病変とする稀な疾患である。授乳による体内からのカルシウム喪失、血中エストロゲンの低下、血中 Parathyroid hormone-related protein (PTH-rP) の上昇などが原因とされるが、そのメカニズムは不明で報告も少ないために、医療者の認知も不十分で診断自体が正確になされていない可能性のあることが問題となっている。

妊娠後骨粗鬆症がはじめて独立した症候

群として報告されたのは、1955年のことである。NordinとRoperらは、妊娠・産褥期の女性に生じた骨粗鬆症の4例を報告した(Lancet 268: 431-434, 1955)。我が国ではYamamotoらが骨形態測定を行った妊娠後骨粗鬆症の5症例(Calcif Tissue Int 54:20-25, 1994)を報告しているが、疾患の概念が明確に定義されていないうえに統一された診断基準が存在しないため、その有病率についての報告は国内のみならず、海外からもほとんどない。

2017年に鳥羽らが我が国の予備的調査として行った約100万人症例のDPCデータを用いた産科入院後2年以内の骨折症例に関する臨床疫学的検討では、妊娠関連骨折が0.048%、そのうち脆弱性骨折好発部位は0.016%、椎体骨折に限ると0.0069%と推計されており(日本骨粗鬆症学会雑誌3(Suppl)1:312, 2017)、その発症率は非常に低いと考えられている。しかし一方で、横浜市の整形外科医に対するアンケート調査において、本疾患に対する認識は38%にとどまっていたという結果もあり(日本骨粗鬆症学会雑誌2(Suppl):223, 2016)、医療者の本疾患に対する認知度が低いために、適切な診断自体が行われず、結果として低い診断率にとどまっている可能性もある。

本研究ではJMDCデータのうち、母と子がリンケージされたデータセットを用いて産後骨折の発症率と好発部位、発症時期についての検討を行った。JMDCデータは複数の健康保険組合からの委託でレセプトと特定健診結果を匿名化名寄せしてデータベース化したものであり、全体では2019年現在で530万人分のデータが蓄積されている。含まれるレセプト内容は、医科入院レセプト、医科入院外レセプト、調剤レセプトなど多岐にわたり、通院医療機関が変更されたあとも追跡できることが強みであり、DPCデータと比べて外来診療の実態も反映できるメリットがある。また、健診データが含まれるためにBMIや喫煙・飲酒などの生活歴も取得できる。

今回の解析で我々は、JMDCに含まれる207,560分娩のうち、産後2年以内の脆弱性骨折が820例(0.4%)に認められ、その半数弱が産後4週間以内に発症していることを明らかにした。これは、これまでの報告と比

較して約 10 倍の有病率である。解析に用いたデータベースの特性が異なるため単純な比較はできないものの、妊娠後骨粗鬆症による産後骨折の有病率は、実際は従来の報告より高い可能性がある。

さらに健診データとリンケージされたレセプトデータを用いた検討により、妊娠前の適切な体重管理が産後骨折のリスクを低下させる可能性も示唆された。これまで妊娠後骨粗鬆症の病態に女性のやせが関与することはよく知られていたが、1 度以上の肥満でも骨折のリスクが高まることを示した報告はない。産後の ADL を著しく障害する産後骨折の発症リスクを軽減するためにも、プレコンセプションケアによる妊娠前の適切な体重管理が必要である可能性が示唆された。

4. 研究内容の倫理面への配慮

JMDC データベースでは複数の健康保険組

合保険加入者のレセプトデータを収集し、他のデータベースと連結不可能な形で匿名化処理がなされている。これらのレセプトデータには診断名、診療処置、処方薬剤、受診病院・診療所名、健診結果などが含まれるが、本研究で分析に使用するデータは全て匿名化処理がされており、研究者が個人情報扱うことはない。したがって研究者が患者個人を特定することはなく、対象者の方の個人情報が漏れることもない。

また、研究者はどの個人が研究対象者となっているか判断できないため、研究対象者の申し出により該当するデータを研究から除外すること（オプトアウト）もできないという特性をもつ研究である。なお、この研究は、当センター倫理委員会の承認の上実施された。今後、研究結果は個人が特定できない形式で学術誌、学会等で発表され、収集したデータは厳重に管理される予定である。