

3) 閉経後骨粗鬆症の病態・予防・治療

新潟大学医学部産科婦人科学教室(主任: 田中憲一教授)

倉林 工

Etiology, Prevention and Treatment of Postmenopausal osteoporosis

Takumi KURABAYASHI

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kenichi TANAKA)*

The etiology of postmenopausal osteoporosis has not completely been solved. Recent studies showed hypoestrogenic state caused the activation of cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α , GM-CSF etc.) from monocyte, stromal cells and osteoblast in bone marrow, and activated bone resorption and suppressed bone formation. Hormone replacement therapy (HRT) is the first choice of the treatment for postmenopausal osteoporosis. HRT is effective for not only osteoporosis but also climacteric disturbance and hyperlipidemia. HRT causes the increase of bone mineral density within 2 years, and maintains it after 2 years. Vitamin D receptor gene polymorphism (Taq) is useful to detect the effect of HRT for osteoporosis. It is important for us to detect the high risk women for osteoporosis. Ovarian dysfunction, castration and GnRH agonist therapy etc. are risk factors for osteoporosis. Pregnancy and lactation may not be risk factors. There are two factors, i.e. genetic factor and environmental factor, to cause osteoporosis. The evaluation of genetic factor and the improvement of life style are very important to prevent osteoporosis.

Key words: postmenopausal osteoporosis, hormone replacement therapy, estrogen, cytokines, gene polymorphism

閉経後骨粗鬆症, ホルモン補充療法, エストロゲン, サイトカイン, 遺伝子多型

はじめに

女性の平均寿命が82歳をこえ高齢化社会を迎えた今日、閉経後約30年の人生を「いきいき」と生きることが医学の究極の目標の一つとなってきた。閉経前後の急激なエストロゲン低下により、更年期障害をはじめ種々の症状が出現する。女性の一生の健康管理をおこなう産婦人科と

しては、心血管系疾患と共に骨粗鬆症は注目すべき疾患である。

1. 閉経後骨粗鬆症の病態と現状

閉経による骨量減少のメカニズムはまだ十分に解明されているとはいえない。閉経によるエストロゲンの低下は、エストロゲンリセプターの存在する骨芽細胞の増殖・

Reprint requests to: Takumi KURABAYASHI
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部産科婦人科学教室 倉林 工

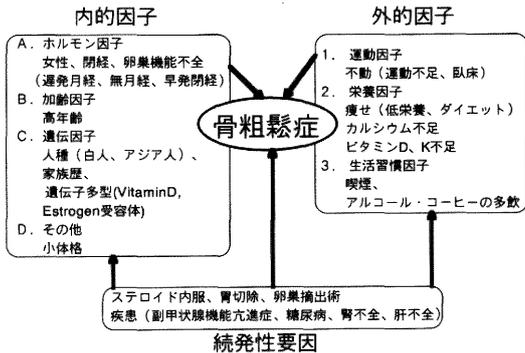


図1 骨粗鬆症の危険因子(文献⁵⁾より引用)

分化の低下を招き、TGF- β やIGF-I等増殖因子の産生を抑制し、骨形成の低下をもたらす。また、エストロゲン低下は骨吸収の亢進を招くことから、血中カルシウムが上昇し、PTHの分泌低下と活性型ビタミンDの低下による消化管からのカルシウム吸収が低下し、高回転型骨代謝による骨量減少をもたらすと考えられていた。近年ではさらに、エストロゲン低下により、骨髓微小環境における単球、間質細胞、骨芽細胞などから骨吸収促進因子(IL-1, IL-6, TNF- α , GM-CSF等)の活性化が起り、破骨細胞の機能亢進により骨吸収の亢進をもたらすと考えられている。

日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症診断基準(1996年度改訂版)が作成され、正常・骨量減少・骨粗鬆症の区分が明確になった¹⁾。すなわち、脊椎X線像で骨萎縮度I度あるいは骨密度値が若年成人平均値(YAM)の80%未満70%以上を骨量減少、骨萎縮度II度以上あるいは骨密度値がYAMの70%未満を骨粗鬆症という。1993年に日本産科婦人科学会では、「閉経後10年以内の婦人で、臨床症状がなく、X線像上骨折や骨の強度減少を認めず、骨粗鬆症には至っていないが、最大骨量値より20%以上減少を認めるものを『閉経後骨量減少』とする」と提案している²⁾。『閉経後骨量減少』は、骨密度値からみるとちょうど原発性骨粗鬆症診断基準の骨量減少に相当する。骨粗鬆症の予防的観点からとらえると、骨粗鬆症予備群である骨量減少からの管理が重要である。

当科で、新潟県村上市および北蒲原郡紫雲寺町在住の婦人1721人(20~80歳、平均51.2歳)を対象にDXA(QDR-2000)搭載の骨密度検診車にて腰椎骨密度を測定した。骨粗鬆症は、閉経前女性の0.3%に対し、閉経後女性では17.1%に認め、骨量減少も含めると各々3.7%、45.7%に認めた。『閉経後骨量減少』は閉経後10

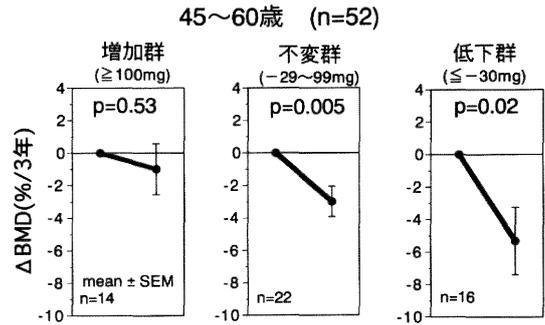


図2 3年後のカルシウム摂取変化量別腰椎骨密度変化率(文献¹²⁾より引用)

年以内の女性の39.8%に認めた³⁾。

2. ホルモン補充療法(HRT)の目的と問題点

HRTは骨粗鬆症治療の第一選択薬であり、更年期障害の治療や高脂血症・心血管系疾患の予防の他、最近では痴呆治療の可能性も指摘されている。一方HRTには、乳癌や子宮体癌(黄体ホルモンの併用により減少するが)の発生頻度の増加、不正出血の増加、さらに血栓症の増加が指摘されており、慎重な管理が必要である。

HRTにより骨密度は増加するものの、治療開始2年程度でプラトーに達し、その後は現状維持となる。よって、さらに骨密度を高める必要がある症例では、活性型ビタミンDやビスホスホネート製剤の併用療法も期待される。

薬物療法の適応については、骨粗鬆症女性には積極的に考慮するが、骨量減少女性には骨粗鬆症予備群であり、骨粗鬆症への進行を予防することが重要である。ただし、骨量減少の進行には個人差があることや、その頻度や医療経済的観点からも、骨量減少女性すべてが薬物療法の適応とはなりえない。骨粗鬆症発症に対する個々の症例におけるリスク因子を評価した上で、基本的には薬物療法よりも、食事療法や運動療法を含めた日常生活指導を行い、6~12か月毎の骨量測定により経過観察を行うべきであろう。ただし、骨量減少女性でも骨粗鬆症の高危険因子をもつ女性、日常生活指導を行っていても年間3%以上の急速な骨量減少が認められる女性、更年期障害や軽度~中等度の高脂血症がありHRTの適応となる女性などには積極的な薬物療法を考慮する⁴⁾。

3. 骨粗鬆症の危険因子

骨粗鬆症の危険因子には、調節困難な内的因子と調節

可能な外的因子がある (図 1)⁵⁾。重要な内的因子をもつていても、外的因子を減らすと骨粗鬆症のリスクは低下する。危険因子を把握し、危険因子を減らすように指導することは、骨折の予防においても非常に重要である。骨粗鬆症の危険因子をもつ女性、特に注目すべきポイントとして、骨粗鬆症の家族歴があったり、やせている女性性は、まず骨密度検診をすべき対象であろう。

卵巣機能不全は骨粗鬆症の危険因子であり、早発閉経やターナー症候群では HRT でも十分に骨密度が回復しない症例もある⁶⁾。また当科では、悪性腫瘍による卵巣摘出後の閉経前女性には、可能な限り HRT を行っており、5 年たっても骨密度が維持されていることを確認している⁷⁾。また、妊娠・分娩・授乳による骨密度への影響を検討するために、当科では産褥 3～5 日目に DXA 法による腰椎骨密度検診を行っている。授乳期間中は 6 か月まで骨密度が減少するがその後回復傾向にあること⁸⁾、妊娠・分娩・授乳を繰り返すと骨密度が増加すること (初回: $1.009 \pm 0.119 \text{ g/cm}^2$, 2 回目 1.025 ± 0.116 ; $n = 111$, $p < 0.0001$) が明らかになった⁹⁾。

4. 生活習慣病からみた骨粗鬆症

平成 9 年度の厚生白書では、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が、発症、進行に関係する疾患群を「生活習慣病」と定義し、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、高尿酸血症、癌などが該当する。これらの疾患は、遺伝要因と環境要因とが関与し、特に後者については若い頃から生活習慣の改善に心がけて病気を予防することが大切であり、骨粗鬆症も「生活習慣病」に準じて対応すべきと考えられる。

遺伝要因については、1994 年に Morrison らが、ビタミン D 受容体 (VDR) 遺伝子多型と骨密度の関連を報告して以来、数多くの追試がなされ、大きな賛否両論が巻き起こった¹⁰⁾。最近、当科でも制限酵素 TaqI にて切断される VDR 遺伝子多型について、HRT による骨密度増加効果の有意差を認めている¹¹⁾。多くの遺伝子が関与し環境因子の影響も大きい骨粗鬆症を、一つの候補遺伝子のみで遺伝子診断するには、現在のところ限界があるのも事実である。しかし、将来的には VDR 遺伝子多型以上にパワフルな骨粗鬆症に対する適切な遺伝子マーカーが発見され、遺伝子マーカーが臨床応用されていく可能性があると思われる。

では、生活習慣の改善により骨密度は増加するのだろうか? 我々は、平成 3 年度より、新潟県北蒲原郡紫雲寺町において骨密度健診を毎年行ってきた。骨密度健診

による日常生活の改善程度と長期的な骨密度変化を調べて、健診の有用性について検討した¹²⁾。乳製品からのカルシウム摂取量の変化と腰椎骨密度変化率との関係について、健診 1 年後、2 年後ではカルシウム摂取量が増加しても、骨密度は変化しなかった。健診 3 年後になると、カルシウム摂取量が増加した女性ほど腰椎骨密度変化率が増加しており、特に 45～60 歳に限ると、相関係数 $r = 0.31$ ($p = 0.02$) で正の相関を認めた。さらに、3 年後のカルシウム摂取変化量が 1 日あたり 100 mg 以上の増加群、-29～99mg までの不変群、-30mg 以下の低下群に分け、45～60 歳に限ると、健診前に比べ骨密度変化率は、増加群 - 1.0%、不変群 - 3.0%、低下群 - 5.3% であった (図 2)。乳製品からのカルシウム摂取を現状よりも 1 日あたり 100 mg 以上増加するように継続することが、日常生活の改善目標の一つとして重要と考えられた。

おわりに

当科では、1993 年 4 月に主に更年期女性を対象とした「いきいき外来」を開設した。その基本理念は「長い人生をいきいきと過ごすために、特に卵巣ホルモン不足による婦人の各種の異常 (骨粗鬆症、高脂血症、更年期障害) を早期発見、治療することを目的とする。さらに将来の女性内科的クリニックのモデルをめざす。」としている¹³⁾。今や産婦人科としても、骨粗鬆症の予防・治療に積極的に取り組む必要があるといえる。

参考文献

- 1) 折茂 肇, 他: 原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996 年度改訂版). 日骨代謝誌 14: 219～235, 1997.
- 2) 生殖・内分泌委員会報告: 本邦婦人における退行期骨粗鬆症予防のための管理方式. 日産婦誌 45: 603～614, 1993.
- 3) 富田雅俊, 他: 地域住民の骨粗鬆症検診の現況. 日産婦誌 49: 179～184, 1997.
- 4) 倉林 工, 田中憲一: 骨粗鬆症の予防. 産と婦. 67: 520～532, 2000.
- 5) 森 論史: 骨粗鬆症の危険因子. Osteoporosis Japan 7: 22～23, 1999.
- 6) Kurabayashi, T., et al.: Effect of hormone replacement therapy on spinal bone mineral density and T lymphocyte subsets in premature ovarian failure and Turner's syndrome. Int J Gynecol Obstet 42: 25～31, 1993.

- 7) Kurabayashi, T., et al.: Effect of longterm hormone replacement therapy on bone in ovariectomized women with cancer. *Int J Gynecol Obstet* 60: 271~277, 1998.
- 8) Honda, A., et al.: Change of bone mineral density in lumbar vertebra and serum hormone during pregnancy and lactation. *Int J Gynecol Obstet* 63: 253~258, 1998.
- 9) Matsushita, H., et al.: Bone mineral density of the lumbar spine after parturition in Japanese women. preparation.
- 10) Morrison, N.A. et al.: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367: 284~287, 1994.
- 11) Kurabayashi, T., et al.: Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in Japanese women. *Am J Obstet Gynecol* 180: 1115~1120, 1999.
- 12) 倉林 工, 他: 骨密度健診による日常生活改善効果と骨密度増加効果の検討. *Osteoporosis Japan* 7: 577~581, 1999 1999.
- 13) 倉林 工, 他: 当科における“いきいき外来”開設について. *日産婦新潟地方部会誌* 70: 20~27, 1993.

司会 倉林先生ありがとうございます。ただいまの発表に対して、遠藤先生どうぞご発言下さい。

遠藤 どうもありがとうございます。カルシウム摂取についてお聞きします。元々カルシウム摂取量が多い少ないの全く関係無く、100 mg 摂取さえすれば同一の結果になるのでしょうか？

倉林 今回ではもちろん最初のベースの値を検討したのですが、それで全く差が出なかったので、変化量で見た場合に今のようなデータが出てきました。

遠藤 ベースは大体 600 から 800 mg くらいでしょうか？

倉林 乳製品からのカルシウムですので 200 ~ 300 mg 程度しかなかったです。

遠藤 そうですか。整形外科としては妊娠後骨粗鬆症 postpregnancy osteoporosis を何例か経験しております。非常に興味深いところなのですが、先生のお話ですと特にそういう事は起こらないという。起こらないというのは言い過ぎですね、少なくとも産後期には問題無

いということになりますと、妊娠後骨粗鬆症はどういう状態の時に起こると考えたほうがよいのでしょうか？

倉林 関係ないことはないと思います。実はこの検診をやっております、主に分娩する方 20代 30代ですが、それでも 0.7 g/cm^2 を割るような症例が非常に稀ですけど数例あります。骨量減少の方もいらっしゃいます。幸運なことにそれらの方は今回の検診の期間では骨粗鬆症になって骨折して整形のお世話になるといったことはありませんでした。たしかに 10年くらい前に骨粗鬆症でお世話になった例がありました。そういう人がどうして骨密度が低いのかというのは外来で追跡している最中なのですが、若年期に骨密度が低い人は、場合によってはやはり postpregnancy osteoporosis になるような要因があるのではないのでしょうか？

遠藤 もともとの骨量が少なくて、それが妊娠、出産によって減ることにより、低骨量が表面化して骨粗鬆症として発症といった意味合いなののでしょうか？

倉林 そういう様に考えています。さらにそれが授乳することによってまた減るわけですから、分娩授乳の最中に骨密度が低い人に起こってくるのではないかと、今のところそういう風に考えていちおう検診をしております。もしも、そういう症例がありましたら、まだ是非報告していきたいと思います。

司会 はい、どうもありがとうございました。次、伊藤先生どうぞ。

伊藤 だんだん時代は男性はバイアグラ、女性は HRT というような時代になってくるのかなと、真剣に感じました。内科医の我々はいろいろ薬を使うんですが、その女性ホルモン製剤だけは手がでないというか、先生おっしゃったように、がんの問題、それから不正出血の問題で、どうしても婦人科の先生にお世話にならなければならないというのがありますが、先生が示されたように、更年期以降の骨粗鬆症と高脂血症の問題が HRT をやると一気に解決しますので、ま、例えば私たちの外来に来てスタチン系の薬を飲んでさらにビタミン D あるいはエチドロネートを飲んでという患者さんが先生の外来に行くと HRT をやれば一気に問題が解決するということで、医療経済的にどちらが高いのか私知りませんが、先生産婦人科の立場から正直に内科的なそういうアプローチでいくのと、もう一気に HRT でいけば、むしろその内科的なスタチンとそっちの併用よりもいいのかというようなところを産婦人科の先生の立場としてから聞きたいのですが。

倉林 HRT を当科でもやり初めて 8年くらいになる

のですが、どれだけ女性が増えてやってくださるかなと思っ
て見てるんですが、やはり日本人の女性の場合ホルモ
ンとittedだけで嫌がる人が多いようです。日本全体
でもまだ2%程度でございます。日本人というのはビタ
ミンという好んで飲まれるんですけども、ホルモンと
ittedだけで毛嫌いしてしまいます。今はインフォーム
ドコンセントをとってやっているのですが、例えば高脂
血症でいえば、トータルコレステロールが280とか300
とか高い例についてはエストロゲンだけでは下げられま
せん。さらにいろいろな合併症のある患者さんについて
は、やはり内科の先生に相談していかなければいけない
と考えております。特に虚血性心疾患の既往があった場
合など。それからもう一つは、骨粗鬆症についても骨折
があったり、腰痛があったりする例については、まず整
形の先生に診察をしていただくべきだと考えています。
婦人科が最初から手を出せるのは骨折がない症例、痛み
がない症例についてはできるかもしれませんが、それ以
外は、お互いそれはいままでどおり他科の先生と交流し
てやっていくのがいいのではないのでしょうか？

司会 今の問題は重要だと思います。高齢者に多いと
いうことで老年医学や加齢医学を専門とする医師が取り
組んでいるところもあるのですが、多くは内科系のドク
ターが対応していると思います。今、伊藤先生がいわれ
たように、ホルモン療法とかHRTは内科系の人たちは
経験が少ない状態です。とてもやらないと思います。福
井医科大学では中高年総合外来というものを開設して、
患者さんは婦人科に行ったり内科に行ったりするのでは
なくて、窓口は1つ中高年外来として、そこで整形や内
科の先生がいたり婦人科の先生がいたりするという取り
組みを行っております。内科系医師はバイアグラとか
HRTやホルモン治療はどうしても手が出難く、治療し
にくいと思います。患者さんは中高年総合外来に来ると
対応してもらえることになります。将来新潟大学の外来
でも実現できればいいんじゃないかと感じた次第です。
ありがとうございました。次の演題に移らせていただき
ます。第四席はステロイド誘発性骨粗鬆症の病態と治療
について膠原病外来で診察をしていただいている伊藤聡
先生に発表をお願いします。

4) ステロイド誘発性骨粗鬆症の病態と治療

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 下条文武)

伊藤 聡

Characteristics and Treatment of Steroid Induced Osteoporosis

Satoshi ITO

Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Fumitake GEJYO)

Due to the development of immunological examinations, early diagnosis and treatment of collagen vascular diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) has been made possible and the prognosis for these diseases has improved. However, steroid induced osteoporosis followed by compression fracture of spinal bone has become a serious complication for long term therapy. Steroids are known to increase urinary

Reprint requests to: Satoshi ITO,
Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine
Asahimachi dori-1,
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二内科学教室 伊藤 聡