

のエキスパートの方がいらっしゃいますので、山田先生に糖尿病患者の骨病変の予防を少し追加発言していただけるでしょうか。あるいは下条先生、透析患者さんの骨の変化を予防するような対策をやっておられるか追加発

言していただきたいのですが、それでは最後の演題、倉林先生、骨量減少の診断と治療、産婦人科の立場から宜しくお願い致します。

6) 骨量減少の診断と治療

——産婦人科の立場から——

新潟大学医学部産科婦人科学教室

倉林 工・安田 雅弘
山本 泰明・東條 義弥
八幡 哲郎・田中 憲一

Diagnosis and Therapy of Bone Loss in Obstetrics and Gynecology

Takumi KURABAYASHI, Masahiro YASUDA, Yasuaki YAMAMOTO,
Yoshiya TOJYO, Tetsuro YAHATA and Ken-ichi TANAKA

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine*

For the diagnosis of osteoporosis, it is very important to manage the high risk women of secondary osteoporosis, i.e. the women of premature ovarian failure, Turner's syndrome, hyperprolactinemia, GnRH agonist therapy, post-castration and post-radiation therapy. And we open the special clinic "Iki-iki gairai" for early diagnosis and therapy of the diseases due to estrogen deficiency, i.e. osteoporosis, hyperlipidemia and climacteric disturbance. In obstetrics and gynecology, the first choice therapy for osteoporosis is hormone replacement therapy (HRT). HRT is very effective for the osteopenia due to ovarian dysfunction and post-castration. We are trying the screening for osteopenia using a medical examination bus.

Obstetrics and gynecologist should promote the medical examination for perimenopausal women, and the measurement of bone mineral density will be very important matter in the examination.

Key words: osteoporosis, hormone replacement therapy, "Iki-iki gairai"

骨粗鬆症, ホルモン補充療法, "いきいき外来"

Reprint requests to: Takumi KURABAYASHI,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University, School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 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

はじめに

今回我々は、産婦人科の立場からみた骨量減少の診断と治療について、当科での試みや問題点を中心に報告する。

1. 診 断

骨粗鬆症の検査の対象者を考えると、第一に続発性骨粗鬆症となりうるハイリスク群の管理を厳重に行うことが重要である。婦人科領域では、卵巣摘出後や放射線療法後はいずれでもないが、若年婦人でも、例えば、20から40歳の早発閉経やターナー症候群では治療の有無にかかわらず、対照群に比べて有意な低骨密度を示す¹⁾。この婦人の末梢血のリンパ球サブセットを調べると、早発閉経・ターナー症候群とも無治療群は有意に CD3 の低値を示し、CD4 および CD4/CD8 比は対照群にくらべ低値を示し、治療によりやや改善傾向を示す。この結果のみからホルモンと免疫と骨代謝の直接的な関係を論ずることはできないが、何らかの関係も否定できない。また20~44才の高プロラクチン (PRL) 血症婦人でも、対照群に比べ有意に低骨密度を示す²⁾。高 PRL 血症による低 estrogen 状態のみでなく、PRL の骨への直接作用も否定できない。子宮内膜症や子宮筋腫の治療薬である GnRH agonist は一時的な低エストロゲン血症により骨密度の減少をもたらすが、中止後の回復過程について、90日齢ラットモデルを用いて、卵巣摘出、GnRHa 3カ月、6カ月、12カ月投与群で比べた³⁾。ラットの腰椎骨密度や骨形態計測の結果、成長期の短期投与では骨密度の回復を認めたが、成熟期から老年期の長期投与では回復が不良であり、骨形成能の経時的な低下がその原因の一つと考えられる。

続発性骨粗鬆症の対象は限られており、一般の閉経前後の婦人の骨密度をスクリーニングする方法はないか。そのために当科では特殊外来“いきいき外来”を開設した⁴⁾。略称は、“いきがい”=“生き甲斐”であり、ご婦人や担当医師の生きがいとなるように、との願いがこめられている。すなわち、“いきいき外来”とは、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。骨粗鬆症検診は婦人検診の1つとして行うわけで、さらに将来の婦人内科的クリニックのモデルをめざす。実際の検査項目は、① 骨密度検査：当科では QDR-1000W (Hologic

社)を用いた DXA 法にて、第2~4腰椎骨密度(正面像)を測定。② 血清ホルモン E₂、FSH や、Ca、IP、ALP のみでなく総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールなどのチェックを行う。③ 年1回の子宮腔部スミアや、さらに HRT を行う場合は子宮内膜組織診あるいは子宮内膜細胞診が必須である。乳房検診は年1回行う。④ 胸腰椎 X-P；初診時に腰痛の強いときや、DXA 法で骨密度の低下を認める場合には必須であり、異常例は整形外科にコンサルトする。⑤ 初診時検査で高脂血症を認めた場合は心電図検査を行い、異常例は循環器内科にコンサルトする。

2. 治 療

当科では骨粗鬆症にたいしてホルモン補充療法 (HRT) を第一選択とする。HRT のさい、子宮体癌予防のために progestin を併用している。黄体機能不全や排卵障害の若年婦人あるいは閉経直前の婦人では estrogen 値は正常範囲内でも骨密度の低下が認められるという報告もあり、また当科でもラットの骨形態計測を用いて検討したところ estrogen+progestin 併用例は estrogen 単独に比べ骨形成能の亢進が認められたことから、正常な女性の月経周期とくに progestin の分泌が骨密度に何らかの影響を及ぼす可能性も否定できない。よって、現時点では、当科では、子宮の有無にかかわらず、結合型エストロゲンを用いた HRT では必ず progestin を併用している。原則として、40歳までは結合型エストロゲン 1.25 mg あるいは mestranol 0.08 mg を、50歳までは結合型エストロゲン 0.625 mg を Kaufmann 療法にて、50歳以降は結合型エストロゲン 0.625 mg と progestin の持続投与にて行うが、最近では estriol 2 mg を用いることも多い⁵⁾(表 1)。

実際の臨床での longitudinal study をいくつか示す。まず、早発閉経と Turner 症候群婦人の骨密度の変化率は、HRT 開始18カ月以降各々2%、3.8%の有意な増加を認めた¹⁾。また当科では婦人科悪性腫瘍(卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、絨毛癌)による両側卵巣摘出後は、病巣遺残のないと考えられる症例について原則的に病理診断確認後すぐに HRT を開始している。手術6カ月後の骨密度の変化率を比べると、HRT (-)群は、HRT (+)および control 群に比べ、有意な減少を示す。HRT (+)群は、同一症例の1年、1年6カ月後でも減少しない。crosssectional study では、卵巣摘出3年後でも HRT (+)群は骨密度の減少を認めない。

表 1 HRT の原則

I. 40才未満の婦人（卵巣機能不全、両側卵巣摘出後）には、

結合型エストロゲン 1.25mg or Mestranol 0.08mg	24日間	休薬 4日間
MPA 2.5-5mg	10日間	

II. 40才以上50才未満の婦人には、

結合型エストロゲン 0.625mg	24日間	休薬 4日間
MPA 2.5-5mg	10日間	

III. 50才以上の婦人は、

① 結合型エストロゲン 0.625mg	28日間
MPA 2.5-5mg	28日間
② Estriol 2mg	28日間

* MPA : Medroxyprogesterone acetate

(付1) 両側卵巣摘出後婦人では、50才未満のNED症例すべてに、病理結果が出次第可及的すみやかにHRTを開始する。
(付2) HRTは、本人の希望があるまで一生続ける。

3. 将来への試み

骨粗鬆症のスクリーニングは、一病院の外来は数に限りがあり、可能ならば地域へ足を運び、現時点では最も信頼のおける DXA 法にて一般住民の検診をすることが理想と思われる。

当科では1992年、93年の2年間に紫雲寺町（人口約8400人、かつて農漁村を主産業としたが現在は兼業の家庭が増えている）で、骨密度検診車を用いてのべ222症例の骨密度を測定し、明らかに圧迫骨折が疑われる症例を除いた197例について検討した。骨密度と年齢の関係をみると、50歳以前では骨折閾値 0.8 g/cm^2 以下の例はほとんど認められないのに対し、50歳以降では急激に増加している（図1）。閉経前後でも、 0.8 g/cm^2 以下の症例は閉経前3.2%から閉経後51.1%と急増しており、これが一般住民の値という事実を考えると、閉経後婦人の2人に1人は骨粗鬆症の治療をうけなければならない。また治療を行う医療施設の体制も整備しなくてはならない。

1993年11月10日に厚生連村上総合病院に婦人検診車“いきいき号”が誕生した。このバスでは QDR2000 による骨密度測定のほか、子宮癌検診のための内診台、血中コレステロール等の採血台、自動身長体重測定器や皮下脂肪測定により肥満度の測定も可能で、日本で最初の試みである。

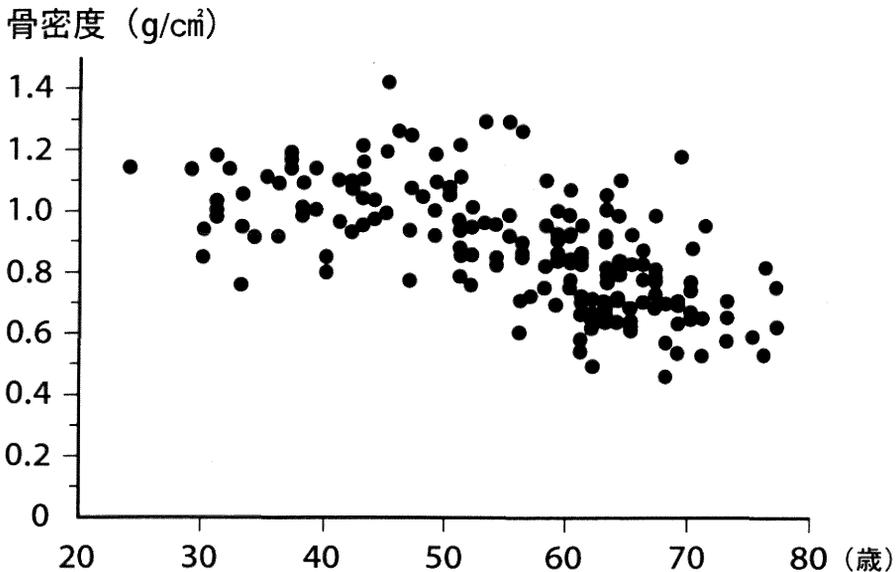


図 1 年齢と骨密度

ま と め

20年30年後の日本において骨粗鬆症による骨折を減らすことを目標に、産婦人科医も他の分野の皆様と協力して積極的にかつ長期的に努力していかなければならない。ご婦人にいつまでもいきいきと長生きしていただくために、若い時期からの婦人検診を産婦人科医が積極的に推進すべきであり、その検診の中の1項目として、骨密度測定は重要な位置を占めていると考える。

参 考 文 献

- 1) T. Kurabayashi, M. Yasuda, T. Fujimaki, Y. Yamamoto, K. Oda and K. Tanaka: 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.
- 2) 藤巻 尚, 倉林 工, 八幡哲郎, 山本泰明, 安田雅弘, 田中憲一: 高プロラクチン血症婦人の骨代謝動態に関する検討, *日本産婦人科学会誌*, **46**: 423~428, 1994.
- 3) T. Kurabayashi, T. Fujimaki, M. Yasuda, Y. Yamamoto and K. Tanaka: Time-course of vertebral and femoral bone loss in rats administered gonadotrophin-releasing hormone agonist. *Journal of Endocrinology*, **138**: 115~125, 1993.
- 4) 倉林 工, 安田雅弘, 山本泰明, 大谷哲郎, 加藤龍太, 田村正毅, 織田和哉, 吉沢浩志, 田中憲一: 当科における“いきいき外来”開設について, *日本産科婦人科学会新潟地方部会誌*, **70**: 20~27, 1993.
- 5) 日本産婦人科学会 生殖・内分泌委員会報告: 本邦婦人における更年期骨粗鬆症予防のための管理方式, *日本産科婦人科学会雑誌*, **45**: 603~614, 1993.

司会 ありがとうございます。どなたかご質問ございますでしょうか。どうぞ。

下条 私達も成人の腎を見る機会がありまして、考えていることなのですが、先生の検診で閉経後50%越える婦人の骨密度の低下ということでびっくりしたのですが、田舎と都会とで都会の骨密度がより低下しているのではないかという気がするのですが、そうしますと今のパーセントは非常に多いのではないかということが考えられるのですが、婦人の都会部と農村部の情報はございませんか。

倉林 私達は紫雲寺町と大学病院だけですので、バイアスがかかってしまい、そのような比較はできないと思います。紫雲寺町は確かに第一次産業が多く、専業農家も多いのですが、そういう地域でこれだけの値が出ているということがありました。

司会 田宮先生どうぞ。

田宮 Postmenopausal のオステオポロシスというのは、いわゆる末梢骨の骨折だと聞いていたのですが、そうしますと骨量の評価部位がですね。DXA がいいのかそれとも SPA とか末梢がいいのか教えていただきたいのですが。

倉林 閉経後骨粗鬆症はまず海綿骨より減少しますので、骨密度を DXA にて測定しています。もっと年を取って骨折を伴えば不正確となります。我々の患者さんは閉経前後ですので、腰椎の変性は殆どないと考えると DXA 法を使っています。

司会 先ほどの下条先生の都会と農村部はどうかということなのですが、私達は栄養学教室に通っている人の東京と新潟の例を比べてみたことがあります。日本女子大の江澤教室でやったのですが、東京の本郷保健所と小石川保健所に来ている50歳前後の60名くらいの方と新潟市の西保健所、東保健所に来いらっしゃる同年代のやはり栄養学教室に来ておられる方の比較なのですが、BMDを QDR1000 で調べた結果有意差はありませんでした。カルシウム摂取量ですが、栄養学教室に出席している人ですので、カルシウム摂取は確か 700 mg 位でした。厚生省の所要量よりもかえって高かったですね。

谷澤 だだ今高橋先生から概要が説明あったと思うのですが、栄養学教室に通っているという非常に意識の高いというバイアスがあるとは思いますが、それを同じ東京の保健所と新潟の保健所でやりますと、40代では東京、新潟それに日本人の正常値とされる浜松の女性の腰椎の骨密度は3者で差がありません。しかしながら50代になりますと、新潟の値が最も高く、日本人の正常値とされる値よりも有意に高い結果が出ました。カルシウム摂取量は有意差はなかったと思うのですが、新潟が最も高い値を示し、食事の内容も新潟が豊かで必要な栄養素を取っているということが、東京都の比較で分かったわけです。

司会 どうもありがとうございます。倉林先生、特に予防について何かご意見はありませんか。

倉林 予防には実際には問題がたくさん含まれてしますので、各科の先生方と協力し、それから地域の保健婦さんとか行政とも協力しておこなわなければなりません。

とにかくいくつかの試みをコツコツとやってみて、20年30年後には骨粗鬆症による骨折の患者さんがいなくなれば良いと思います。

司会 どうもありがとうございました。予防について谷澤先生、何かございませんか。

谷澤 予防に関しましては昨年2編、英文雑誌に出ました報告が私自身には印象的だと思っております。その1つがニュージーランドのグループですが、プロスペクティブに3年間のダブルブラインドスタディーで片方には1.25(OH)₂D₃を投与し、もう一方の群にはカルシウムだけを投与したと、この3年間の脊椎の圧迫骨折の数を、比較しましたところ、服用2年目からこの1.25(OH)₂D₃を投与された群では、有意に骨折の数が減少したと、カルシウム単独群では予防できなかったという報告がございます。もう1つはフランスのグループが老人施設に収容されている女性、平均年齢は80歳くらいですが、これは3,000人くらいを対象といたしました。片方にはビタミンD₂とカルシウム剤の併用を、もう一方の群には乳糖を主体とした偽薬でやりますと、18カ月後に脊椎の圧迫骨折はもとより、大腿骨の頸部骨折の発生率が有意に予防されたという2つの大きな報告がありました。D単独でももちろん効果は証明されていますけども、日本はカルシウムの摂取が非常に少ない国でございますので、Dと食事、場合によってはカルシウム摂取を基本的に補充するということが必要だと思います。また我々は整形外科医でありますので、身体活動性をきちんと指導しないと、やはり骨量は維持されません。その運動の量としては高齢の方がどうしても多くなりますので、無理のない範囲で行うことが必要で、散歩程度でも十分であるかも知れません。そのようなことも十分指導するというようなことも必要かと思えます。以上です。

司会 どうもありがとうございました。それでは菊池先生、この成長ホルモンの治療についての骨端線早期閉鎖に対する予防でも結構ですしあるいは骨の健康、小児の骨の健康に対する予防などなんでも結構ですので、予防に関して一言お願い致します。

菊池 高齢の骨粗鬆症の予防にピークボーンマスを増やすことが、小児科領域では大事ではないかと思えます。したがって谷澤先生がおっしゃっていたように、日本人では小児期のカルシウムおよびビタミンDの摂取量は足りないようです。ビタミンDの摂取量目標量も厚生省から出ている目標値もかなり少なめです。ビタミンDやカルシウムの多い食事を小さいときから食べていただいて、小学生、中学生は塾ばかり行かないで身体を使っ

て遊んでもらうと、そのような形でピークボーンマスを増やすのが、小児科の立場からの骨粗鬆症を予防だと思えます。

司会 どうもありがとうございました。では黒田先生、長期にステロイド投与をする患者さんに対して、骨粗鬆症を起こさないような予防がありましたら一言お願い致します。

黒田 平成3年度、昨年度の厚生省のSLEの研究班から骨粗鬆症のプロスペクティブスタディーの結果が発表されたのですが、対象を3群に分けて、ビタミンD+カルシウム投与群、それからビタミンD群、無治療群の3群に分けて圧迫骨折と骨密度を比較したのですが、ビタミンD+カルシウム投与群が骨密度が一番高く、次にビタミンD群、それから無治療群、圧迫骨折については逆の順に有意差をもって出ておりますのでやはりカルシウムとビタミンDを併用して、ステロイドで骨粗鬆症並びに圧迫骨折を予防したいと思います。具体的な用量設定に関しましては整形の先生など専門家の方に任せたいと思います。

司会 どうもありがとうございました。それでは田宮先生、最近では胃下垂全摘とか胃の手術そのものを作って骨の合併症を防ぐ対策をとられていますでしょうか。

田宮 最近早期痛が増えて、胃を切ったからの10年20年先に骨折、例えば50代に手術をすると、実際に折れるのは20年30年先で、予防的にビタミンDを投与してもおそらく飲み続けるのは不可能だと思います。私達は十二指腸潰瘍で穴だけ塞いで、ずっとH2ブロッカーを飲ませる試みをするのですが、穿孔して死ぬような思いをした人でも、2年の経過で半分くらいの症例しか飲んでいない。なかなかそのような治療は無理かと思えます。非常に長いライフスパンで考えますと、1つは胃を切った後、胃の粉碎能が無くなりますから、とにかくよく噛みなさいと、それから小腸の通過時間が無くなりますから、とにかくゆっくり食べろというのが基本で、あと骨代謝に関して基本的なのは乳糖不耐症が非常に増えまして、3割くらいの方が牛乳を飲めなくなります。そして牛乳を飲むという指導をかなりやって、最初は飲めない人も温めて少しずつ飲むというトレーニングをして2年ぐらいすると飲めるという人が出てきます。それでも飲めない人は乳糖を分解してあるアカデミー牛乳、清水フードなどで売っているのを勧めて、駄目な人は豆腐を食べなさいと、1日半丁食べなさいと指導しております。それから60歳を越えますと家の人が動かさないということがありますのでとにかく運動しなさいと、1日1時間は

散歩するように指導するなどして予防に勤めています。症状が出てきたらビタミンDとカルシウムを両方やるようにして、ただドラマティックに聞いたという人は1人しかいません。以上です。

司会 ありがとうございます。ライフスタイルを変えるということも大事だということですね。山田先生、非常に恐縮ですが糖尿病のご研究が非常に豊富でいらっしゃいますので、特に骨の合併症など治療をきちんとしていれば余り起こらないものでしょうか。特にご配慮なさっていらっしゃいますでしょうか。

山田 糖尿病では一般に骨粗鬆症の人が多くと言われております。特にインシュリン依存型糖尿病の人にはこれは有意に多いと言われております。その原因というのは活性型ビタミンDの合成が低下しているせいであろうと言われてるように思います。こういう状態なので、以前、高橋先生や谷澤先生から骨折の患者が多いのだらうということを言われてまして研究もしなさいということだったのですが、ようやく最近そのことを検討しはじめております。またビタミンDはインシュリン分泌とも関係がございますので、もし本当にビタミンDの不足であれば、1つは治療としても考えていくことはいいことだと思います。それから糖尿病患者さんのことを考えますと、糖尿病の患者さんは割合、運動はやってくれますので、これはいい方に働いていると思います。日照時間が他の地域の人たちとは違うと思います。それ以上に私達が心配をしているのはカルシウム摂取なのですが、だいたい糖尿病の患者さんには毎日200ccの牛乳をとっていただいております。しかし、これではカルシウムの摂取量は十分ではありません。そのほか食事の制限がございますので、少し頭に入れて反省しなければいけないと思うことは1日のカルシウム摂取量がどの程度だったのだらうかとその事を今後検討していきたいと思いましたが、運動ではやっている人とやっていない人の差、また食事療法のうまくいっている人とうまくいっていない人の差はもう少し調べてみたいと思います。今日も色々お話を聞きまして考えておりました。

司会 山田先生、どうもありがとうございます。私も糖尿病性骨病変に非常に興味を持っておりまして、アメリカの病院の骨のライブラリーで、この骨病変を検討いたしました。やはり糖尿病のコントロールが余りうまく行っていない人の骨は骨形成率が非常に低下しており、ただうまく治療のいっている人はそのようなことはないとの結果でした。今後また色々ご検討いただければありがたいと思います。それから下条先生、透析患者さんに

対して骨の合併症を予防することをおこなっているかお聞きしたいのですが。

下条 日頃は透析患者の骨傷害では高橋先生から色々ご指導いただいているのですが、ご承知の通り腎臓でビタミンDが活性化されます。腎障害を起こしてきますと体内での活性型ビタミンDが減少あるいは作用がなくなりまして、腎不全の患者さんでは骨カルシウム障害は必発でございます。幸いなことに活性型ビタミンDあるいは1 α ビタミンDが開発されて私どもはこれで透析患者の治療は克服できたと思って、治療を行っておりますが、ところが治療に難渋しまして、長期にわたって活性型ビタミンDを用いて透析患者さんの骨障害をコントロールあるいは予防するという事は非常に困難であります。多く使いすぎますと、先ほど少し話が出ました、糖尿病患者さんに似たような *adynamic bone* というようなことが今度はまた問題になってきますし、使い方が適切でないことややはり二次性副甲状腺機能亢進症で手術的に整形外科の方でお願いしなければならない患者さんが後をたたないという状況であります。しかし内科的にもビタミンDの使用量を通常よりも多く使うパルス療法というようなことが導入されまして、それを使いますとある程度コントロールできる症例もあるということですが、それでもやはり難しいということでもまだまだ今後研究というか検討していかなくてはいけない状況です。

司会 どうもありがとうございます。この臨床の各科でいろいろな原因で骨がだんだんと減ってくるものがあるわけですが、骨が減る一番の原因は破骨細胞によって骨が吸収するのですが、内藤先生基礎の立場から総評的なことをお願い致したいのですが。

内藤 私が用いたモデルの方の検討からは全く逆の方面のデータが出ておりまして、大理石病の患者には M-CSF が効くということがアメリカで最近やられ始めています。オステオポロシスを破骨細胞の方に直接結び付けて臨床応用するにはまだ間があるのではないかと考えております。ただ破骨細胞とオステオブラストのそれぞれの相互関係とかレギュレーションのメカニズムを解明しないと予防に結び付かないのではないのでしょうか。基礎研究を細胞レベルだけでなく臨床へ発展させることが重要であると考えております。

司会 どうもありがとうございます。骨の計測では現在 DXA が使えるようになったし、今の内藤先生からお話していただきましたように細胞レベル、分子レベルの研究を今後進めていく必要があると思います。厚生省では従来老人保健課が骨粗鬆症を担当していたのです

が、平成6年度から健康増進栄養課がイニシアティブをとりはじめ、18歳から39歳の女性対象に健診をする市町村に補助することになりました。実際にはいかにスクリーニングして将来骨量を減さない、つまりピークボーンマス（最大骨量）をいかに増やしていくかが、たぶん18歳よりも以前の成長期の10代前半くらいから考えていかななくてはならないのではないかと思います。骨粗鬆症というのは小児期に、既にその予備状態があるという考えを持っております。ティーンエイジャーからリスクファクターのある人たちをスクリーニングする、それから若年成人の最大骨量に達する20代から、それから閉経期の50

代、あるいは我々整形外科が骨折を治療するような65歳以上と、骨量維持に努めることが重要です。薬物治療だけではなくて、やはりライフスタイルを変えること、それからCa摂取を十分にするという食生活の啓蒙というのが予防において今後とも非常に大切になってくると思います。新潟でも将来基礎研究に力を入れることはもちろんのこと、社会的な啓蒙ということも今後取り組んでいきたいと思います。時間になりましたので今日のシンポジウムは終わりにしたいと思います。演者の皆様、参加して下さい皆様ありがとうございました。