

長期無月経患者にみられる骨量低下に関する検討

山梨医科大学産婦人科教室

木下 俊彦 安水 洸彦 加藤 順三

Decreased Bone Mineral Density in Premenopausal Women
with Amenorrhea

Toshihiko KINOSHITA, Takehiko YASUMIZU and Junzou KATO

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamanashi Medical College, Yamanashi

概要 若年者においても血中エストロゲン濃度の低下が骨量に影響するか否かを検討した。対象として43例の無月経患者を抽出し第2腰椎から第4腰椎の骨量を Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法にて測定した。対象の平均腰椎骨量は $0.917 \pm 0.121 \text{g/cm}^2$ であり、109例の対照群 ($1.032 \pm 0.095 \text{g/cm}^2$) に比べ有意に低値を示した ($p < 0.001$)。

これを原因別に比較すると早発閉経例 (premature ovarian failure, POF) での腰椎骨量が $0.863 \pm 0.112 \text{g/cm}^2$ と最も低値を示した。POF 例7例にエストロゲン補充療法を行ったところ、1年後には平均の骨量 (bone mineral density, BMD) は $0.922 \pm 0.139 \text{g/cm}^2$ となり、ホルモン補充療法前の骨量値に比べ有意 ($p < 0.05$) に高値となった。

次に、骨量の経時的変化を検討した。無月経発症後2年までの例で既に骨量は低下し、その後ほぼ同じ値を保ったが、無月経発症後6年以降の例ではさらに低値を示した。

以上より、若年者においても閉経後同様に低エストロゲン状態では骨量が低下することが明らかとなり、特に POF 例では低下率が著しかった。エストロゲン療法は若年者の骨量低下例でも骨量を増加させると考えられた。また、無月経患者では骨量の減少が続いていく可能性が示唆された。したがって、無月経の期間にかかわらず骨量を測定し、経時的に観察を続けることが重要であると考えられる。

Synopsis To examine the impact of amenorrhea on bone mineral density in women of reproductive age, bone mineral density in the lumbar spine (L2—L4) was measured by Dual-energy X-ray absorptiometry in 43 amenorrheal women. There was a significantly lower bone mineral density in this test group ($0.917 \pm 0.121 \text{g/cm}^2$) than in a normally menstruating control group ($1.032 \pm 0.095 \text{g/cm}^2$). In premature ovarian failure, we found lower bone mineral density ($0.863 \pm 0.112 \text{g/cm}^2$) than in any other subclass.

Seven women with premature ovarian failure received cyclic hormone replacement therapy for 12 months (day 1—28, 0.625mg conjugated estrogen, and on days 14—28, 5mg medroxyprogesterone, followed by a seven-day pause). After 12 months, bone mineral density had increased significantly ($p < 0.05$) compared to the initial bone mineral density.

We conclude that amenorrhea is a cause of bone loss in young women and that estrogen therapy is effective in preventing bone loss.

Key words: Bone mineral density (BMD) • Osteopenia • Hormone replacement therapy

緒 言

女性では閉経に伴う低エストロゲン状態により、骨量の減少を来することが知られている。一方、閉経前の婦人でも無月経により低エストロゲン状態が引き起こされる。この閉経前の婦人の無月経に伴う骨量の低下については、これまで続発性骨

粗鬆症として分類されるもののその詳細は必ずしも明らかにはされていなかった。しかし閉経前の婦人の骨量増加は閉経後の骨粗鬆症発生の予防にとって重要であり、閉経前の婦人の骨量低下については軽視できる問題ではない。

そこで今回は閉経前の婦人の骨量に注目し、こ

れまで検討されることの少なかった若年の無月経患者の骨量を測定し、一部の患者にはエストロゲン療法を行い骨量に与える影響を検討したので報告する。

研究対象および方法

1. 対象

1989年6月から1994年12月までに、山梨医科大学産婦人科外来を受診した無月経患者43例を対象とし原因別に、早発閉経 (premature ovarian failure, 以下 POF) 15例, 中枢性20例, 高プロラクチン血症 (高 PRL 血症) 8例に分類し, その骨量を測定した。対象群では骨量の測定前6カ月間はエストロゲン, および性機能に影響を及ぼす薬剤の投与は受けていないことを確認した。POFの診断基準は40歳以下であり, 6カ月以上の無月経を示し, 血中エストロゲン低値 (10pg/ml 以下) と血中ゴナドトロピン高値 (FSH $\geq$ 40mIU/ml) を示すものとした。また, 血中 PRL 値が25ng/ml 以上を示した例を高 PRL 血症とした。血中ゴナドトロピン値が正常ないし低値を示し, 血中 PRL 値が25ng/ml 未満である例を中枢性とした。無月経群と身長, 体重, 年齢をマッチさせた順調な月経を有する健常婦人109例を骨量測定の対照群とした。

POF 7例にはホルモン補充療法を行い, ホルモン補充療法前後の骨量を longitudinal に測定した。

ホルモン補充療法は結合型エストロゲン (プレマリン® 0.625mg/日) を28日間, 後半の14日間は酢酸メドロキシプロゲステロン (ヒスロン® 5mg/日) を併用する周期的投与を行った。

2. 方法

1) 骨量 (bone mineral density, BMD) 測定
米国 Hologic 社の QDR-1000 を用いて Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法にて, 第2腰椎から第4腰椎の正面像で測定した。本装置の測定値の再現性を検討したところ, 健常者における腰椎測定の日差変動が coefficient of variation (CV) 値で0.80%であった¹⁾。

無月経群の骨量測定値の Z 値を求め, 対照群の平均値からの偏位を明らかにした (Z 値 = (測定値 - 対照群の平均値) / 対照群の SD 値)。

2) ホルモン検査

血中の LH, FSH, PRL およびエストラジオール (E_2) は消退出血後7日以内に採血し, EIA 法にて測定した。

3) 統計処理

結果は Mean $\pm$ S.D. で表した。統計処理は

表1 無月経群と対照群の背景

	無月経群	対 照 群	p 値
年齢(歳)	31.7 $\pm$ 6.7	34.8 $\pm$ 8.5	n.s
身長(cm)	157.5 $\pm$ 5.4	158.0 $\pm$ 4.8	n.s
体重(kg)	59.7 $\pm$ 7.5	58.5 $\pm$ 9.5	n.s
BMI(kg/m ²)	21.2 $\pm$ 3.6	22.9 $\pm$ 6.3	n.s
骨量(g/cm ²)	0.917 $\pm$ 0.121	1.032 $\pm$ 0.095	<0.001
Mean $\pm$ S.D.			

表2 無月経群の背景

	高 PRL 群	POF 群	中枢性群
年齢(歳)	34.6 $\pm$ 6.5	37.2 $\pm$ 2.8	27.0 $\pm$ 5.2
身長(cm)	157.1 $\pm$ 4.6	155.7 $\pm$ 5.7	159.0 $\pm$ 5.3
体重(kg)	59.7 $\pm$ 9.2	49.3 $\pm$ 8.5	52.9 $\pm$ 9.1
BMI(kg/m ²)	24.2 $\pm$ 3.0	20.3 $\pm$ 2.9	21.0 $\pm$ 3.8
無月経期間(月)	46.7 $\pm$ 38.5	72.3 $\pm$ 57.0 ^{*1}	23.9 $\pm$ 21.4 ^{*1}
Mean $\pm$ S.D.			

*1: p < 0.05: POF 群と中枢性群間の有意差

Mann-Whitney の U 検定, Kruskal-Wallis 検定および Spearman の順位相関検定を行い, $p < 0.05$ をもって有意の差とした。

結 果

無月経群と対照群の間には身長, 体重, 年齢に有意差は認められなかった (Mann-Whitney の U 検定, 表 1)。無月経群では平均年齢 31.7 ± 6.7 歳であり, POF 例の平均年齢は 37.2 ± 2.8 歳と最も高年齢であり, 体重も最も低値を示した。対象群のエストロゲン値は平均 21.3 ± 16.5 pg/ml であった (表 2)。

無月経群と対照群の骨量を示す。無月経群の骨量は平均 0.917 ± 0.121 g/cm² (Z 値 = -1.138) であり, 対照群の 1.032 ± 0.095 g/cm² と比べて有意に低値であった (Mann-Whitney の U 検定, 表 1, $p < 0.001$)。

各原因別に骨量を比較した。POF 群の平均骨量は 0.863 ± 0.112 g/cm² (Z 値 = -1.780)、高 PRL 血症無月経は 0.952 ± 0.133 g/cm² (Z 値 = -0.843)、中枢性無月経は 0.959 ± 0.112 g/cm² (Z 値 = -0.773) と POF 群が最も低値を示したが、各群間には統計学的な有意差は認められなかった (Kruskal-Wallis 検定, 表 3)。

表 3 無月経群の骨量

原 因	症例数	骨量 (g/cm ²)	p 値
POF 群	15	0.863 ± 0.112	n.s.
高 PRL 群	8	0.952 ± 0.133	n.s.
中枢性群	20	0.959 ± 0.112	n.s.

Mean $\pm$ S.D.

p: 各群間における有意差

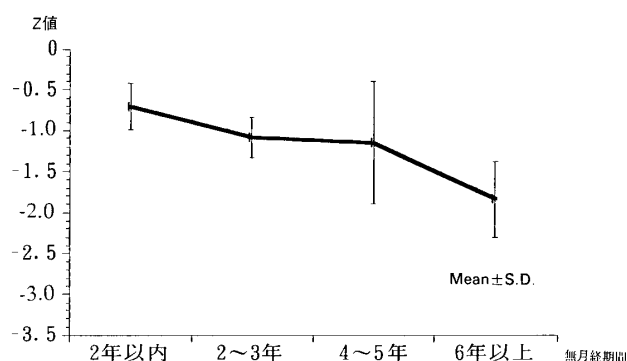


図 1 無月経期間と Z 値

骨量の Z 値の経時的変化を検討した。無月経発症後 2 年で Z 値は -1.076 まで低下し, その後はほぼ同じ値を保ったが月経発症後 6 年以上の例で -1.834 となった (図 1)。

体格の与える影響を検討するために, body mass index (BMI = 体重 (kg) / 身長 (m)²) と骨量との関係を検討した。BMI と骨量の間には統計的に有意な相関性を認めることはできなかった (Spearman の順位相関係数 $p = 0.82$)。

日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会 (1993 年) の報告²⁾ に基づき骨量を分類したところ, 最大骨量の平均値の 20 パーセント以下 (0.840 g/cm² 以下) の骨量減少を示す例は 12 例 (27.9%) に認められた。そのうち 8 例は POF を原因としており, 高 PRL 血症無月経と, 中枢性無月経はそれぞれ 2 例であった。(最大骨量 -2 S.D.) 値は 0.842 g/cm² であるが, 退行期骨粗鬆症診断基準に基づいて (最大骨量 -2 S.D.) 値以下を骨量減少群としても各症例に占める割合は同じであった。

POF 群 7 例にホルモン補充療法を開始したところ, 1 年後には平均骨量は 0.922 ± 0.139 g/cm² となった。これはホルモン補充療法前の骨量 0.890 ± 0.135 g/cm² に比べ有意 ($p < 0.05$) に高値であった。さらに増加率としてみると $-1.0\% \sim +9.2\%$ に分布した。QDR-1000 による測定値の CV 値は 0.8% であったことから $\pm 3.0\%$ 以上の変

骨量 (g/cm²)

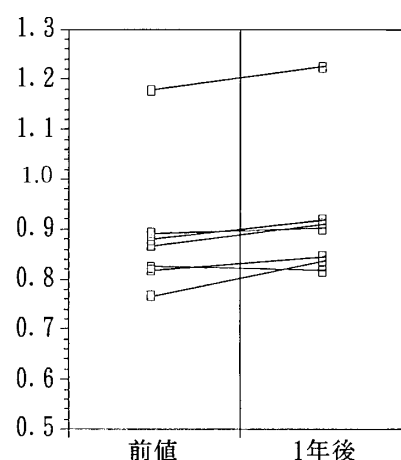


図 2 POF 群 (n=7) に対するホルモン療法前後の骨量の変化

化を有意な変動とすると5例(71.4%)が+3.0%以上の有意な増加を示し、他の2例は有意な変化を示さなかった(図2)。

考 察

低エストロゲン血症は骨粗鬆症発症のリスク因子の一つである。いうまでもなく閉経後の女性は著しい低エストロゲン血症を呈し、骨量も低下する。しかしながら、若年女性においても無月経患者においてはしばしば低エストロゲン血症を呈するわけであり、若年無月経婦人と骨量の関係については興味のもたれるところである。

今回低エストロゲン血症を呈する無月経患者43例について検討したところ、平均骨量は $0.917 \pm 0.121 \text{g/cm}^2$ であり対照群に比べ明らかに低値を示し、骨量の減少が認められた。無月経患者の骨量は対照群の88.9%に相当し、女性の最大骨量(1.050g/cm^2 , シルバーサイエンス班1990年骨代謝学会)の87.3%に相当した。したがって、若年の無月経患者では明らかに低骨量であることが確認された。特にPOF群は平均骨量が最も低値であり、また53%(8/15例)が 0.840g/cm^2 以下の骨量減少を示していた。すなわちPOFは若年者の無月経患者のなかでも骨量を減少させる因子として重要であることが明らかになった。

佐々木ら³⁾によれば日本人女性の最大骨量は30~34歳に獲得される。本検討の無月経患者の平均年齢は 31.7 ± 6.7 歳であり、日本人女性の最大骨量の時期に相当する。すなわち若年の無月経患者の多くのものは十分な最大骨量を獲得していないものと判断できる。

若年の無月経患者で骨量が低下していることの機序に低エストロゲン血症の関与を示唆する報告⁴⁾が多い。ある程度エストロゲン分泌が認められる第Ⅰ度無月経では、第Ⅱ度無月経に比べて骨量が高いこと⁴⁾はこの機序を裏付けるものであるが、過度の運動や、PRL、カルシウム摂取量、体重の関与を示唆する報告^{5)~7)}もあり無月経患者で骨量の減少が起こる機序は一元的には説明できない。

視床下部無月経患者の骨量を分析したところ、体重、体脂肪率の低値は骨量減少に大きく関与す

るとの報告⁶⁾がある。また若年者では不必要な食事制限により骨量を低下させる危険性があることが指摘されている⁸⁾。本研究においてはBMIと骨量との間には相関性は認められなかった。しかし骨量が最も低値であったPOF群は、平均体重も少なかったことから、体格が骨量に影響している可能性をやはり考慮するべきであろう。

Biller et al.⁶⁾や岡野ら⁹⁾は無月経期間と骨量の間に負の相関性を認め、長期の無月経期間を有する者に対しての骨量測定と早期治療の必要性を報告している。今回、骨量と無月経期間とを検討すると骨量は緩徐に減少し続け、無月経発症後4~6年を経た例で最も減少していた。閉経後の女性では閉経後5~10年の骨量変化には、減少率が低下しplateauがみられると報告されている³⁾。今回の検討はcross-sectionalなものであるが、無月経患者では骨量の減少が続いていく可能性が示唆された。したがって、無月経の期間にかかわらず骨量を測定し、経時的に観察を続けることが重要であると考えらる。

これまで若年時の無月経に伴う骨量減少に対する管理指導および薬物療法に関しては統一されたものは報告されていない。過激な運動により引き起こされた無月経や神経性食思不振症に伴う骨量の減少は月経の自然な回復により、骨量が増加することが報告されている¹⁰⁾。しかしPOF例では月経回復がみられることは少なく、したがって骨量の自然回復も期待できないため何らかの治療が必要となる。今回エストロゲン療法をPOF患者に用いて骨量に与える効果をみたところ、治療後1年目に骨量は明らかに増加した。POFの骨量に対するエストロゲン療法の効果はEmans et al.¹¹⁾、ならびにMetka et al.¹²⁾がその有効性を報告している。しかしながら、今回の我々の成績および従来の報告をみてもエストロゲン療法は全例に有効であるわけではない。このことはPOFには低エストロゲン状態は共通するものの、低エストロゲンが単一的に骨量を規定しているわけではないことを示唆している。

一方、エストロゲン療法の有効性を認めていない報告もあり、Prior et al. は閉経前無月経患者の

骨量は黄体期の長さに依存するとし、エストロゲンよりもプロゲステロンのみの周期投与でも骨量を増加させると述べている¹³⁾。またカルシウム摂取量の増加は思春期の女性の骨量を増加させるが¹⁴⁾、低骨量の無月経婦人においても有効であるかどうかは明らかではない。

エストロゲンが骨芽細胞の増殖にはむしろ抑制的に働くことから、閉経後婦人へのエストロゲン治療の効果は投与後2～3年からは増加率が鈍り、頭打ちになることが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。したがって若年の無月経患者へのエストロゲンの骨量増加効果にも限界があることが推定されるが、その点についてはさらに経時的な観察が必要である。

以上、若年の無月経患者には低骨量の者が多いこと、さらにエストロゲン療法により骨量が増加することが明らかとなった。女性の一生と骨量との関係を照し合せた時、十分な最大骨量を獲得することは重要なことである。無月経患者、特にPOF例はその最大骨量を獲得できていない。これまで無月経患者における治療としては妊孕性の維持と獲得に主眼をおいたものであったが、今後は骨にも目を向けた管理と治療を行っていく必要がある。あわせて、エストロゲン療法がPOF例の脂質代謝を改善する可能性¹⁷⁾を考えれば、その必要性はより高まるであろう。

さらに最近、Eisman et al. はビタミンD受容体遺伝子のpolymorphismが骨量と関係することを明らかにした¹⁸⁾。骨量が遺伝的に規定されているとすれば、無月経患者の骨量は無月経を機に「減少」したのではなく、既に規定されたものである可能性を解明していく必要もあるものと考えらる。

文 献

1. 小泉 潔, 内山 暁, 荒木 力, 日原敏彦, 尾形均, 門澤秀一, 可知謙治, 松迫正樹. X線二光子吸収法を用いた骨密度測定装置の基礎的臨床的検討. 日本医放会誌 1989; 49: s97
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 1993; 45: 603—614
3. 佐々木真紀子, 平田修司, 加藤順三. 本邦高年婦人における骨量変化の特徴—DEXA法による検

討—産婦人科の世界 1991; 43: 239—246

4. 甲村弘子. 若年無月経における骨塩量. 産婦人科の進歩 1992; 44: 625—629
5. Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 698—703
6. Biller BMK, Coughlin JF, Bs VS, Schoenfeld D, Spratt DI, Klibanski A. Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: A prospective study. Obstet Gynecol 1991; 78: 996—1001
7. Wolman RL, Clark P, McNally E, Harries M, Reeve J. Menstrual state and exercise as determinants of spinal trabecular bone in female athletes. Br Med J 1990; 301: 516—518
8. Hirota T, Nara M, Ohguri M. Effect of diet style on bone mass in asian young women. Am J Clin Nut 1992; 55: 1168—1173
9. 岡野浩哉, 水沼英樹, 曾田雅之, 時澤年也, 青木一成, 宮本純孝, 伊吹令人. 若年無月経患者の骨密度とホルモン補充療法の効果. 産婦人科の世界 1995; 47: 297—302
10. Treasure JL, Russell GFM, Fogelman T, Murby B. Reversible bone loss in anorexia nervosa. Br Med J 1987; 295: 474—475
11. Emans SJ, Grace E, Hoffer F, Gundberg C, Ravinkar V, Woods ER. Estrogen deficiency in adolescents and young adults: Impact on bone mineral content and effects of estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol 1990; 76: 585—592
12. Metka M, Holzer G, Heytmanek G, Huber J. Hypergonadotropic hypogonadic amenorrhea (World Health Organization III) and osteoporosis. Fertil Steril 1992; 57: 37—41
13. Prior JC, Vigna YM, Barr BARNSI, Rexworthy C, Lentle BC. Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: A controlled trial in active women with menstrual cyclic disturbances. Am J Med 1994; 96: 521—530
14. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, Juliann RN, Martel K, Landis MSJ, Demers LM, Kieselhorst DFEK, Kulin HE. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. JAMA 1993; 270: 841—844
15. 曾田雅之, 水沼英樹, 本庄滋一郎, 岡野浩哉, 伊吹令人. 退行期骨粗鬆症に対するエストロゲンとビタミンDの骨塩減少抑制効果に関する研究. 日産婦誌 1993; 45: 106—112
16. 白木正孝. 骨粗鬆症治療薬の現状と展望. 松本俊夫編 骨・カルシウム代謝の調節と骨粗鬆症. 東

- 京：羊土社，1994；150—162
17. 八幡哲郎，倉林 工，加藤龍太，山本泰明，藤巻尚，安田雅弘，織田和哉，吉沢浩志，田中憲一．早発閉経，Turner 症候群婦人におけるホルモン補充療法の脂質代謝への影響の検討．日産婦誌 1994；46：1197—1204
18. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguten TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994；367：284—287 (No. 7770 平8・5・20受付)
-