

# 卵巣全摘後の骨塩量減少に対する Alfacalcidol の効果について

## —MD法の各実測値による検討—

東京電力病院産婦人科

\*慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

太田 博明 根本 謙 飯塚 理八\*

### Effects of Alfacalcidol ( $1\alpha$ -OH- $D_3$ ) on Post Oophorectomy Osteopenia as Measured by Microdensitometry

Hiroaki OHTA, Ken NEMOTO and Rihachi IIZUKA\*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Electric Power Hospital, Tokyo*

*\*Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo*

**概要** 骨粗鬆症はいまや日本全国に400万人を超える罹患者が存在すると想定されており、その治療法の確立は急務となっている。しかしその治療法は本症が複合的な成因によるため、いまだ確立されていない。しかし近年老人性骨粗鬆症に対しては活性型ビタミン $D_3$  ( $D_3$ )の有効性が確立されつつある。そこで60歳未満(平均年齢48.4歳)の比較的若年者で卵巣全摘出(卵摘)後に骨塩量の減少を認める者(MD法総合評点で4点以上)24例を対象とし、 $D_3$ の効果をMD法で得られる実測値の平均増減率にて検討を行った。研究対象は投与群と非投与群に各12例ずつ無作為的に分類し、投与群には $D_3$ として Alfacalcidol  $1\mu\text{g}/\text{日}$ を平均9.67カ月投与し、投与前後でMD法と血清Al-p, Ca, Pを測定した。非投与群は平均9.92カ月観察し、その前後で同様のパラメータを測定した。なお、両群は年齢、身長、体重、卵摘後期間、骨塩量の減少程度等、その背景因子は統計学的に有意差を認めなかった。

その結果、投与群は投与前後において、①MCIの増加およびdの減少傾向を認めた。②GSminおよび $\Sigma\text{GS}/\text{D}$ も増加傾向を認めた。③GSmaxは有意に増加傾向を認めた( $p < 0.10$ )。④全例高Ca血症等の副作用はなかった。次に非投与群は観察前後で、①MCIの減少、dの増加傾向を認めた。②GSminおよびGSmaxも減少傾向を認めた。③ $\Sigma\text{GS}/\text{D}$ は有意に減少傾向を認めた( $p < 0.05$ )。さらに群間比較において、①GSmaxは投与群の方が有意に増加傾向を示した( $p < 0.05$ )。② $\Sigma\text{GS}/\text{D}$ も同様に投与群の方が有意に増加傾向を示した( $p < 0.10$ )。

さらに測定誤差を超えて増減したものが投与—非投与間で差異があるかについても検討し、その結果投与群は非投与群に比し、骨塩量の減少を有効に阻止することが判明した。

またMD法の測定誤差や再現性について考察を加えるとともに $1\alpha$ -OH- $D_3$ の骨塩量改善効果ならびに卵摘後の骨塩量減少例にいかなる機序で効果を発揮したかについても論じた。

**Synopsis** The present study included 24 relatively young patients (48.4 years on average) who had decreased bone mineral levels after oophorectomy (severity scores of 4 or above as judged by the MD method), and the efficacy of active vitamin  $D_3$  ( $D_3$ ) was assessed according to the mean percentage of change in MD indices. The patients were randomly divided into two groups of 12 cases each, the  $D_3$ -treated group and the non-treated group. The  $D_3$  treatment was given in the form of  $1\mu\text{g}/\text{day}$  alfacalcidol for 9.67 months on average. Before and after treatment, the MD indices and serum Al-p, calcium and potassium were measured. The non-treated group was observed for 9.92 months on average, and the same parameters were measured before and after the observation period. There were no significant intergroup differences with regard to age, height, body weight, duration after oophorectomy, severity of decreased bone mineral levels and other background factors.

In the treated group, MCI and d tended to increase and to decrease, respectively, GSmin and  $\Sigma\text{GS}/\text{D}$  also tended to increase and GSmax tended to increase ( $p < 0.10$ ). In the non-treated group, MCI decreased and d tended to increase, GSmin and GSmax tended to decrease, and  $\Sigma\text{GS}/\text{D}$  decreased ( $p < 0.05$ ).

In the intergroup comparison, GSmax increased in the treated group ( $p < 0.05$ ) and  $\Sigma$ GS/D also tended to increase more in the treated group ( $p < 0.10$ ).

Furthermore, the decrease in bone mineral levels exceeded the range of measurement error in a greater number of patients in the treated group, demonstrating the ability of  $D_3$  to inhibit the loss of bone mineral levels following oophorectomy.

**Key words:** Osteopenia • Active vitamin  $D_3$  • Microdensitometry • Oophorectomy

## 緒言

骨粗鬆症は人口の高齢化に伴い、増加の一途をたどり、いまや日本全国で400万人を超える罹患者が存在すると想定されている<sup>4)</sup>。本症は最終的には骨折を生じ、寝たきり老人発生の原因となるので社会的に重大な関心事となりつつある<sup>12)</sup>。とくに閉経後の女性に多いところから、最近では産婦人科領域においても注目されつつある。従来、原発性骨粗鬆症は高齢者の疾病と考えられていたが、著者らは60歳未満の比較的若年の閉経後にも罹患を認めるばかりでなく、閉経前や卵巣全摘出(卵摘)後の若年者にも罹患例が認められ、それらを microdensitometry (MD) 法にて簡便に診断することが可能であることを報告<sup>10)</sup>した。さらに卵摘後に生ずる中手骨骨塩量の減少は40歳後半より骨密度を主体に有意の減少を認め、50歳を超えると骨皮質の有意の減少も加わることを報告<sup>11)</sup>し、その骨塩量減少形態の当初は一時的な高回転型のもので、50歳代になると骨吸収抑制不全が主体となった低回転型のものではないかと報告<sup>11)</sup>してきた。

骨粗鬆症の成因については内分泌説、Ca 欠乏説、副甲状腺機能亢進説、ビタミン D 欠乏説等があるが、いまだその本態は十分には解明されていず、現在では単一の成因からではなく、各種の成因による複合的なものであろうという考え方が支配的である。したがって本症の治療法も成因に適合した薬剤の選択を要し、種々試みられてはいるが、本症はきわめて複雑な病態を示す多様な疾患であるため、その薬剤の選択は難しく、本症の本態の解明とともに治療法の確立はいまや急務となっている。各種の薬物療法の中では、その成因からエストロゲン製剤とともに活性型ビタミン  $D_3$  ( $D_3$ ) 製剤は、現在最も期待を集めている薬物の一つである。近年合成・開発された  $D_3$  は  $\mu$ g の単位で効果を発揮し、蓄積作用も少ないとされている。

したがって、本症が長期の経過をたどる慢性疾患であるので、薬剤の投与も年余に亘ることも少なくなく、かかる疾患の治療薬としては、上記の特徴を備えていることは安全性の点からも恰好の薬剤と思われる。もちろん、有効性の点に関しても  $D_3$  は鎮痛効果の改善<sup>1)</sup>ばかりでなく、骨塩量そのものの増加を認めるという報告<sup>5)8)9)</sup>も散見されつつある。しかしながら、それらの研究対象の多くは続発性骨粗鬆症であり、また原発性骨粗鬆症であつても70歳以上を主体とする老人性骨粗鬆症である。60歳未満の比較的若年者のみを研究対象として治療効果を検討した報告はきわめて少なく、また卵巣全摘出(卵摘)後の骨粗鬆症に対する治療効果を論じた報告はほとんどない。

そこで、60歳未満の卵摘後の骨塩量減少者に対して、 $D_3$  を投与し、その治療効果を MD 法にて得られる実測値である MCI(骨皮質幅指数)、GSmin(骨皮質および骨髄質の密度の指標)、 $\Sigma$ GS/D(単位長さ当りの骨密度の指標)を中心に d(骨髄質幅)および GSmax(骨皮質部分のみの密度の指標)の計5項目について検討したので、若干の文献的考察を混じえて報告する。

## 研究対象および研究方法

### 1. 研究対象

研究対象として卵摘者24例を用い、その年齢は32~58歳、平均48.4歳であつた(表1)。これらの研究対象はいずれも MD 法、すなわち右手第2中

表1 研究対象の背景(1)

	症例数	年齢(平均)	骨塩量減少の程度(MD法)	
			初期(4~6点)	I度~II度(7~12点)
投与群	12	32~58(47.8)	9	3
非投与群	12	39~56(49.1)	9	3
計	24	32~58(48.4)	18	6

評 点 項 目	内 容	評 点
$MCI = \frac{d_1 + d_2}{D}$	骨皮質幅指数	0 ~ 3
d	骨髄質幅	〃
GSmin	(骨皮質+骨髄質)の密度の指標	〃
$GSmax = \frac{GSmax_1 + GSmax_2}{2}$	骨皮質部分のみ密度の指標	〃
$\Sigma GS/D$	単位長さ当りの骨密度の指標	〃
骨パターン	骨の状態の指標	〃

\*総合評点：(1)+(2)+(3)+(4)+(5)+(6)

$\left\{ \begin{array}{l} 0 \sim 3 : \text{正常} \\ 4 \sim 18 : \text{異常(骨塩量減少)} \end{array} \right.$	4 ~ 6 : 初期
	7 ~ 9 : I度
	10 ~ 12 : II度
	13 ~ 18 : III度

図1 MD法の評点項目と総合評点

表2 研究対象の背景(2)

	年齢(歳)	身長(m)	体重(kg)	BMI	卵摘後 期 間(カ月)	投与ないし 観察期間(カ月)
投与群 $\bar{X}$ (12例)	47.75	1.55	50.63	21.05	40.75	9.67
S.E.	2.37	0.02	2.02	0.63	10.97	0.85
非投与群 $\bar{X}$ (12例)	49.08	1.55	52.00	21.53	39.25	9.92
S.E.	1.47	0.02	1.79	0.62	11.25	1.83

手骨中間点の骨塩量を microdensitometer にて測定して得た6項目(図1)の各評点の和である総合評点にて全例4点以上を呈する骨塩量減少例であり、卵摘を除く骨塩量減少性疾患を有さず、 $D_3$ の水酸化に支障のない肝機能を有するものであった。しかも本研究期間中、骨塩量に影響を及ぼす可能性のある薬物の投与は行っていない、腰痛その他骨塩量減少に起因すると思われる自覚症状を訴えない無症状者であった。なお、MD法による骨塩量減少の程度は初期例(総合評点：4~6点)が18例、I度からII度の進行例(総合評点7~12点)が6例であった(表1)。

## 2. 研究方法

研究対象24例を無作為的に投与群と非投与群に各12例ずつに分類し、投与群には $D_3$ の合成アナログである alfacalcidol, すなわち $1\alpha\text{-OH-D}_3$ を1  $\mu\text{g}$ /日経口投与した。投与群12例は32~58歳(平均47.8歳)、投与期間は一定ではないが6~15カ月(平均9.67カ月)で、その骨塩量減少の程度は初期例が9例、進行例が3例であった。また非投与群

12例は39~56歳(平均49.1歳)で、その経過観察期間も一定ではないが、6~24カ月(平均9.92カ月)で、その骨塩量減少の程度は投与群と同様に初期例が9例、進行例が3例であった(表1および2)。また投与群と非投与群間の年齢、身長、体重、Body mass index、卵摘後期間、投与ないし観察期間、骨塩量減少の程度等背景因子は各項目いずれも両群間で統計学的に有意差は存在しなかった(表1および2)。

投与による骨塩量の推移を、投与前後にMD法を施行し、それで得られた5項目の各実測値の平均増減率にて判定した。またMD法のためのX線撮影に際しては撮影誤差が入らぬようにその条件が常に一定になるように留意した。また投与前後の血清 Alkaline phosphatase(Al-p), Ca, Pも併せて測定した。非投与群にも同様に観察前後にMD法ならびに血清 Al-p, Ca, Pを測定し、MD法の各実測値における平均増減率と上記3項目の臨床検査値を観察前後および投与群のそれらと比較検討を行った。なお、統計学的処理方法は Non-

pair T-test によつた。

### 研究成績

#### 1. 骨塩量の推移

投与群12例, 非投与群12例の投与前ないし観察前における平均値を0とし, 投与後ないし観察後における平均値の増減の差を%で表した。その結果を投与-非投与による群間比較とともに投与群では投与前後で, また非投与群では観察前後で群内比較を行つた。

##### (1) MCI (表3および図2)

投与群のMCIは投与前後で $1.01 \pm 2.19\%$ の増加を示し, 非投与群のMCIは観察前後で $1.64 \pm 2.92\%$ の減少を示したが, いずれも有意差は存在しなかつた。また投与-非投与による群間比較においても有意差は存在しなかつた。

##### (2) d (表3および図2)

投与群のdは前後で $1.92 \pm 1.58\%$ の減少, 非投与群のそれは前後で $2.41 \pm 2.36\%$ の増加を示したが, 群内および群間ではいずれも有意差はなかつ

た。

##### (3) GSmax (表3および図3)

投与群のGSmaxは前後で $3.17 \pm 1.75\%$ の増加を認め, 投与前に比し, 投与後は有意に増加傾向を認めた ( $p < 0.10$ )。また非投与群では前後で $3.57 \pm 2.68\%$ の減少を認めたが, 有意差は存在しなかつた。

##### (4) GSmin (表3および図3)

投与群のGSminは $1.97 \pm 1.58\%$ の増加を認め, 非投与群のそれは $2.74 \pm 3.09\%$ の減少を認めたが, 群内および群間での有意差は各々存在しなかつた。

##### (5) $\Sigma$ GS/D (表3および図3)

投与群の $\Sigma$ GS/Dは $0.19 \pm 1.35\%$ のわずかな増加を認めたのみで有意差はなく, 非投与群では $4.86 \pm 2.06\%$ の有意の減少 ( $p < 0.05$ )を認め, 両群間では投与群が非投与群に比し, 有意に優れていた ( $p < 0.10$ )。

#### 2. 臨床検査値の推移

血清 Al-p, Ca, P について投与群および非投与

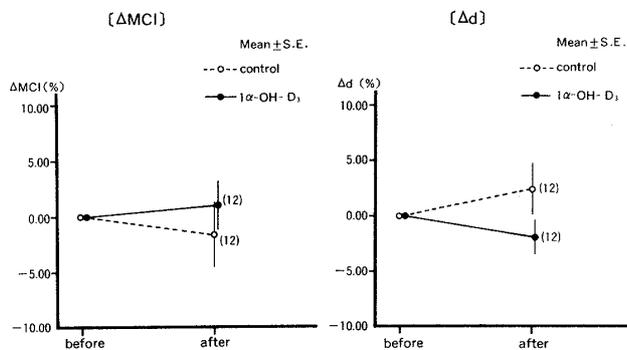


図2 MCI および d の推移

表3 MD法各実測値の増減率(%変化)

	$\Delta$ MCI %	$\Delta$ d %	$\Delta$ GSmax %	$\Delta$ GSmin %	$\Delta$ $\Sigma$ GS/D %
非投与群 $\bar{X}$ (n=12)S.E.	1.01 2.19	-1.92 1.58	3.17† 1.75	1.97 1.58	0.19 1.35
投与群 $\bar{X}$ (n=12)S.E.	-1.64 2.92	2.41 2.36	-3.57 2.68	-2.74 3.09	-4.86* 2.06
群間 T-test	N.S.	N.S.	*	N.S.-W	+

\* :  $p < 0.05$ , † :  $p < 0.10$ , N.S. : not significant  
S.E. : standard error, W : Welch の検定

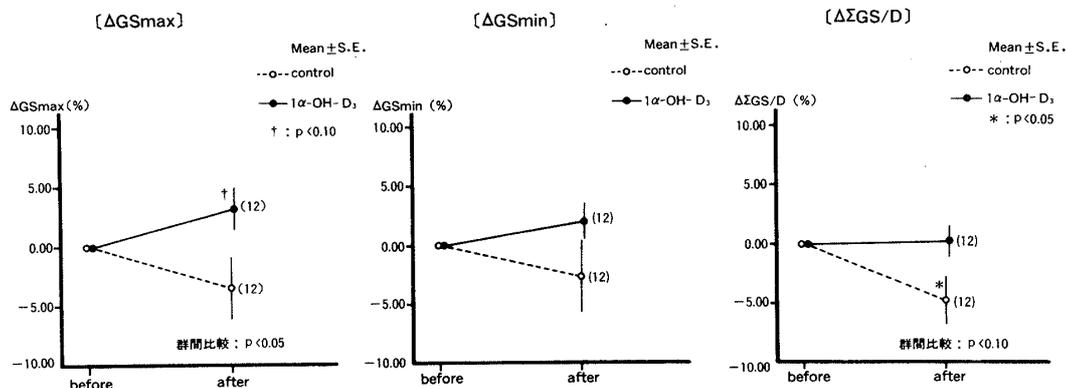


図3 GSmax, GSmin,  $\Sigma$ GS/D の推移

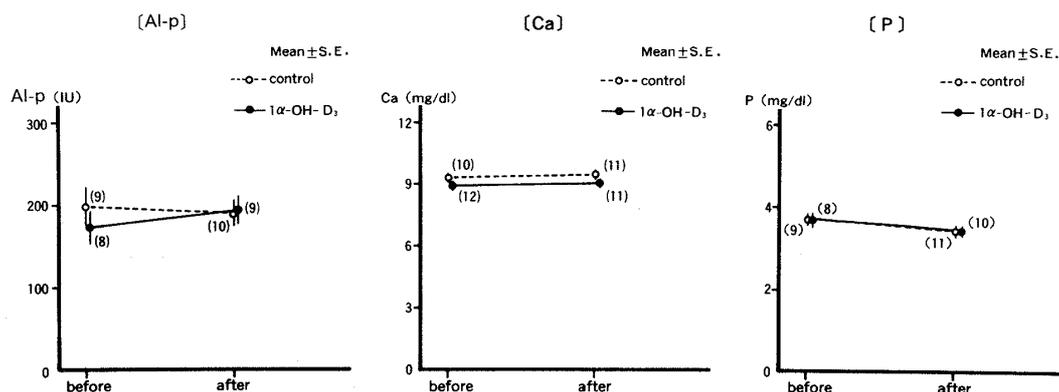


図4 臨床検査値の推移 (2)

表4 臨床検査値の推移 (1)

		Al-p		Ca		P	
		前	後	前	後	前	後
投与群	n	8	9	12	11	8	10
	$\bar{X}$	173.63	193.33	8.97	9.08	3.70	3.46
	S.E.	21.31	17.51	0.12	0.13	0.18	0.12
非投与群	n	9	10	10	11	9	11
	$\bar{X}$	199.22	189.60	9.34	9.51	3.73	3.45
	S.E.	22.56	16.77	0.14	0.21	0.13	0.15

群の投与前後ないし観察前後における各値を比較検討した。

#### (1) Al-p (表4および図4)

Al-pについては投与群の前値8例の平均値は $173.63 \pm 21.31$  IUであつたが、後値9例の平均値は $193.33 \pm 17.51$  IUと上昇傾向を認めた。しかし非投与群では前値9例の平均値は $199.22 \pm 22.56$  IUであつたが、後値10例の平均値は $189.60 \pm 16.77$  IUとわずかに減少傾向を認めた。以上のごとく、両群とも正常範囲内の変動にすぎなかつた。

#### (2) Ca (表4および図4)

次にCaに関しては投与群の前値12例の平均値は $8.97 \pm 0.12$  mg/dlであつたのに対し、後値11例の平均値は $9.08 \pm 0.13$  mg/dlを呈し、D<sub>3</sub>の投与によりCa値のわずかな上昇を認めたが、高Ca血症を呈する症例は皆無であつた。対照群である非投与群の前値10例の平均値は $9.34 \pm 0.14$  mg/dl、後値11例のそれは $9.51 \pm 0.21$  mg/dlと投与群と同様にわずかな上昇を認めたが、それらはいずれも

正常範囲内のわずかな変動であつた。

#### (3) P (表4および図4)

またPに関しては投与群の平均前値(8例)は $3.70 \pm 0.18$  mg/dl、平均後値(10例)は $3.46 \pm 0.12$  mg/dlを呈し、非投与群の平均前値(9例)は $3.73 \pm 0.13$  mg/dl、平均後値(11例)は $3.45 \pm 0.15$  mg/dlと両群ともに正常値の範囲内のわずかな減少を認めたにすぎなかつた。

### 考 案

#### 1. MD法の測定誤差と有意変化および再現性について

本研究では投与ないし観察の前後においてMD法にて得られた5項目の骨塩量実測値における増減率の平均値をもつて効果判定を行つたが、このMD法の測定誤差と有意変化および再現性についてまず論じてみたい。

本研究を遂行するに当り、X線撮影における撮影誤差が生じないように、X線撮影に際して電圧、電源、照射時間、線源から被写体までの距離等が一定になるように留意した。またX線撮影時、アルミ階段と同時に撮影を行つたが、このアルミ階段により撮影条件の補正はもとより、現象条件の補正も可能であつた<sup>2)</sup>。

次にmicrodensitometryにて行うX線陰影濃度測定における測定誤差に関しては、MCIおよびdについての変動係数はたかだか2~4%、GSmax・GSmin・ΣGS/Dについてもその変動係数は3~7%である<sup>2)</sup>という。したがつて前者では±5%、後者では±10%を超えた変化が存在すれば、測定した中手骨に有意な変化があつたと見

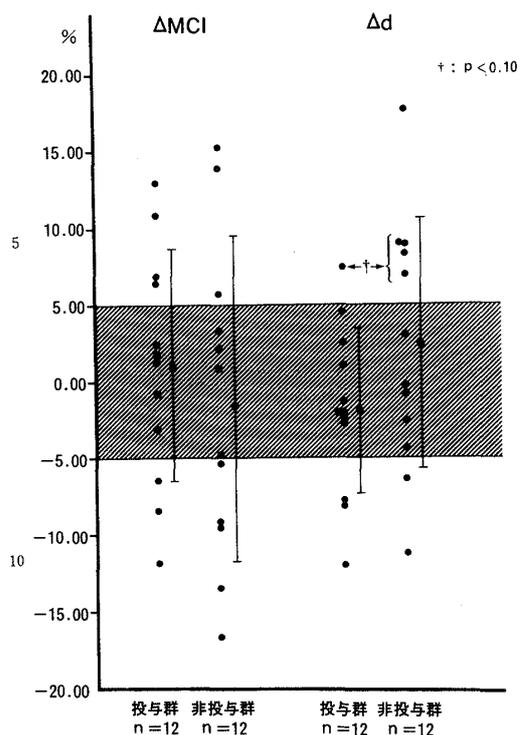


図5 MCIおよびd各実測値の有意変化

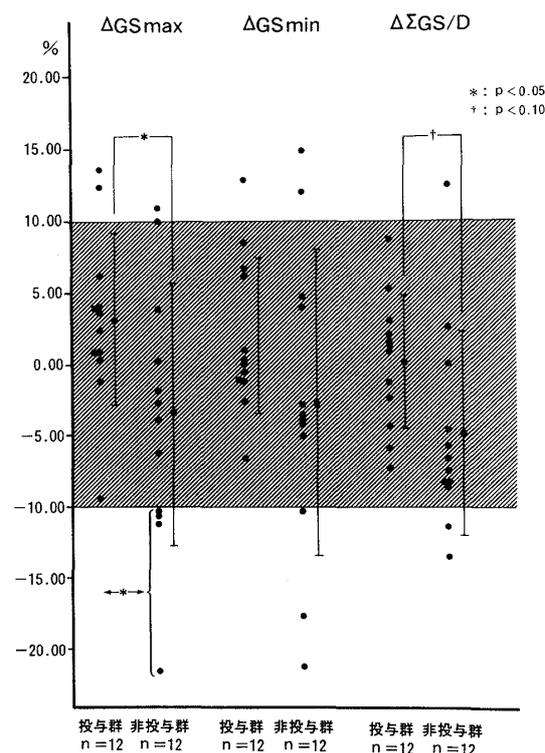


図6 GSmax・GSmin・ΣGS/D各実測値の有意変化

なすことができる<sup>8)</sup>とされている。そこで本研究では各実測値の平均増減率にて、効果判定を行い、投与の前後ではGSmax ( $p < 0.10$ ), 非投与すなわち観察の前後ではΣGS/D ( $p < 0.05$ ), 投与-非投与の群間比較ではGSmax ( $p < 0.05$ ) およびΣGS/D ( $p < 0.10$ ) の4者に有意差ないし有意傾向を見出した。以上のごとく、平均増減率に関して確かに有意差ないし有意傾向が認められたが、各実測値において測定誤差の範囲内の増減であれば、真の増減と解釈することはできない筈である。またMean±S.E.で算出しているものの、1症例でも著明な増減があればMean±S.E.に大きな変動を与えることも考慮に入れなければならない。そこで真の有意変化があつたか否かを個々の症例においても検討すべきであると考えた。すなわち、研究対象の個々の症例において各実測値に見込まれる上記の測定誤差を超えて増減したものはどの位あつたか、またそれらは投与-非投与間で差があつたか否かについても検討を行った。

その結果、図5および6のごとく、測定誤差を超えて骨塩量が増量した有意な改善と判定した群および測定誤差範囲内の不変と判定した群は投与

—非投与間において統計学的に有意差は存在しなかつた。しかし投与群は骨密度を表す指標であるGSmax, GSmin, ΣGS/Dの3項目においては測定誤差を超えて骨塩量が減少した有意な悪化と判定した群は各12例中皆無であつた(図6)。とくにGSmaxは5%の、またdは10%の各有意差ないし有意傾向をもつて投与群は非投与群に比し、少ないと判明した(図5および6)。すなわち投与群は骨密度を中心とした骨塩量の減少を有効に阻止したものと示唆されるとともに、骨髓腔の拡大をも有効に阻止したものと示唆される。

以上のごとく、microdensitometerにて測定する際、測定誤差が若干存在するものの、変動係数を考慮に入れて判定すれば、骨塩量の変化を把握するのに特別な支障はないものと考えられる。ただし、骨塩量の変化が微量の場合、測定誤差範囲内の変化にすぎないこともあるので、本研究のごとく、個々の症例における増減率にて判定することも必要であろう。

またMD法の再現性に関しては、撮影条件および現象条件はアルミ階段にて補正し得ること、さらに測定誤差は把握しきれていること、また経時

的誤差も把握されており、2～5%と少ない<sup>3)</sup>ことから、本研究のように同一症例の経時的骨変化をfollow upするには、MD法は簡便であるにもかかわらず、それなりの精度を有するので恰好の非侵襲的骨塩定量法であると考えられる。

## 2. 活性型ビタミンD<sub>3</sub>の骨塩量に対する効果

D<sub>3</sub>製剤である1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>の作用は、その経口投与により肝臓で25位の水酸化を受けて1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>となり、いわゆる活性型のVit D<sub>3</sub>として各標的臓器に対して生理作用を発揮すると考えられている。すなわち、それらの作用は、腸管粘膜上皮や副甲状腺および骨に対する直接作用である。まず腸管粘膜上皮に対しては、本剤は腸管からのCa吸収能を促進し<sup>7)</sup>、血清Ca値を上昇させることによつて、あるいは副甲状腺に対して副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌を抑制する作用である<sup>14)</sup>。さらに本剤は骨に対しては、その造骨細胞活性を高めて、骨石灰化および骨形成を促進し、その結果、骨塩量を増加すると考えられている。この骨塩量の増加については各種の骨塩定量法により証明されている。まずMD法においては、多施設2重盲検法にてMD法のMCI, GSmin,  $\Sigma$ GS/Dの3項目による判定で、老人性骨粗鬆症における骨塩量の有意の改善が認められている<sup>5)</sup>。またBone mineral analyzerにおいても、橈骨骨塩量が有意に増加した<sup>13)</sup>という。さらに卵巣摘出ラットを用いた動物実験でも本剤はbone massおよびbone mineral contentを増量したとの報告<sup>15)</sup>があり、本邦でも同様の実験において、本剤は骨塩量の減少を有効に阻止するとともに骨組織学的にも著明な改善効果を認めた<sup>6)</sup>という。すなわちMCIの有意な増加とmineral acceration rateの改善効果を認めたという<sup>6)</sup>。

本研究では研究対象は全例、60歳未満で、その平均年齢は48.4歳と比較的若年者であり、しかも卵巣全摘者(平均卵巣摘後期間は約40カ月)であつたが、1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>の約10カ月投与により、投与前の中手骨の状態に比し、MCIの結果からは骨皮質幅に対する効果は明確ではなかつたが、GSmaxの結果(p<0.10)から骨密度に関しては若干の効果を示唆された。また統計学的に有意差を認めない

背景をもつ非投与群である対象群に比し、投与群は骨皮質に対する効果はともかく、骨密度に対してはGSmax(p<0.05)や $\Sigma$ GS/D(p<0.10)の結果から、投与効果が示唆されよう。さらに測定誤差を十分に考慮に入れた検討により、投与により骨塩量の改善とはいへなくとも、骨密度を中心とする中手骨骨塩量の減少を有意に阻止し得たことは興味ある知見と思われる。

そこで、卵巣摘後の中手骨骨塩量減少者に対する1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>の投与はいかなる機序にて骨塩量の減少を有効に阻止したのかについて考察を加えてみたい。

卵巣摘後の骨塩量減少はestrogen(E)の急激な分泌低下を主因の一つとして考えることは定説となつている。そこで、EとD<sub>3</sub>の関係を中心に、parathyroid hormone(PTH)やcalcitonin(CT)との関係についても論じてみたい。

通常、閉経後Eが減少すると、腸管からのCaの吸収低下や血中1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>の低下が認められるので、Eは骨における25(OH)D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylaseの活性を高めて、1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>の生成を促進する<sup>19)</sup>のではないかと考えられている。またEの骨代謝に対するもう一つの作用として、血清Caを介してPTHの分泌を抑制するとともにCTの分泌を促す作用があり<sup>17)</sup>、それによつて骨吸収を抑制するといわれている<sup>16)</sup>。そこで、卵巣摘によるEの急激な低下は、腎における水酸化反応に障害を来し、生体内で活性型の1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>として各標的臓器にその作用が十分に発揮することができなくなるのではないかと推察される。すなわち、1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>の低下により、腸管のCa吸収能は低下し、血清Caを介して、PTHの分泌亢進を来すことにより、骨吸収は亢進し、骨塩量の減少を惹起するのではないかと考えられる。そこへE分泌の急激な低下によるもう一つの作用である血清Caを介してCTの分泌低下が加わり、さらに骨吸収抑制が不十分となり、骨塩量の減少傾向を来すものと思われる。したがつて、腎臓における水酸化反応を必要としない1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>を投与することは、肝機能に異常がなければ、肝臓での25位の水酸化反応は円滑に進行す

るので、活性型の $1\alpha$ -25-(OH) $_2$ -D $_3$ となり、上記の生理作用を十分に発揮し、骨塩量の減少を有効に阻止するのではないかと推察される。なお、 $1\alpha$ -25-(OH) $_2$ -D $_3$ の作用に *in vitro* ではあるが骨芽細胞の分化を促進するという報告<sup>10)</sup>がある。閉経後ないし卵巣摘後の骨粗鬆症においては骨芽細胞機能の低下があり、骨吸収に骨新生が追いつかないとの考え方<sup>11)</sup>もある。したがってD $_3$ の投与により骨芽細胞の分化を促すことは、骨形成能を促すことになるのかもしれない。

なお、本論文の要旨の一部は第73回および第74回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会（東京および前橋）ならびに第2回更年期医学研究会（東京）において発表した。

稿を終えるに臨み、本研究遂行に当り、貴重な御助言をいただきました東京都老人医療センター研究検査科白木正孝科長に深謝致します。

#### 文 献

- 藤田拓男, 他:  $1\alpha$ (OH)ビタミンD $_3$ の骨粗鬆症における鎮痛効果. 骨代謝, 15: 29, 1982.
- 井上哲郎, 串田一博, 宮本繁仁, 矢島秀世, 伊丹康人, 山下源太郎: X線像による骨萎縮度判定の試み. 骨代謝, 13: 187, 1980.
- 井上哲郎, 串田一博, 山下源太郎: 手部X線による方法. 骨代謝, 14: 91, 1981.
- 井上哲郎: 代謝性骨疾患. Prog. Med., 2: 1045, 1982.
- 伊丹康人, 他: Alfacalcidol ( $1\alpha$ -OH-D $_3$ )の骨粗鬆症に対する効果. 医学のあゆみ, 123: 958, 1982.
- 伊丹義弘, 日野修一郎, 吉光まゆ美, 蒔田徳太郎, 井上哲郎, 折茂 肇: 実験的骨粗鬆症病態モデル動物を用いた $1\alpha$ -Hydroxyvitamin D $_3$ の薬効薬理学的研究(1). 卵巣摘出骨粗鬆症ラットにおける研究. Prog. Med., 2: 1071, 1982.
- 松井利充, 白木正孝, 秋口 格, 高橋龍太郎, 佐藤靖史, 金子孝夫, 石塚誠一, 井藤英喜, 折茂 肇: 活性型ビタミンD $_3$ のCa, P代謝に及ぼす影響—老年者における検討—. 骨代謝, 2: 62, 1984.
- 水野耕作, 山本政治, 田中寿一, 鷺見正敏: 活性型ビタミンD,  $1\alpha$ -OH-D $_3$ による骨粗鬆症の治療とその評価. 骨代謝, 13: 211, 1980.
- 中井瑠美子, 岡野一年, 原沢道美: 老人性骨粗鬆症に対する $1\alpha$ -hydroxy-vitamin D $_3$ の治療効果. 骨代謝, 13: 203, 1980.
- 太田博明, 根本 謙: 閉経および卵巣摘出の骨粗鬆症発症への関わりについて—MD法総合評点による検討. 日産婦誌, 40: 415, 1988.
- 太田博明, 根本 謙, 野澤志朗, 飯塚理八: 中手骨MD法を用いた卵巣全摘出による骨塩量減少機序の検討. 日産婦誌, 41: 333, 1989.
- 杉浦昌也, 鈴木雄次郎, 渡辺千鶴子, 上田慶二: 施設内老人の障害度と基礎疾患—寝たきりの原因分析—. 日老医誌, 22: 510, 1985.
- 白木正孝, 折茂 肇: 老人性骨粗鬆症に対する $1\alpha$ -OH-D $_3$ および1.24(R)(OH) $_2$ -D $_3$ の効果. 骨代謝, 11: 469, 1978.
- Care, A.D., Bates, R.F.L., Swaninathan, R., Scanes, C.G., Peacock, M., Mawer, E.B., Taylor, C.M., DeLuca, H.F., Tomlinson, S. and O'Riordan, J.L.M.: The control of parathyroid hormone and calcitonin and their interaction with other endocrine system. In Calcium Regulating Hormones (eds. Talmage, R.V., Owen, M. and Parsons, J.A.), 100. Excerpta Medica, Amsterdam, 1975.
- Lindgren, J.V. and Lindholm, T.S.: Effect of 1-alpha-hydroxy vitamin D $_3$  on osteoporosis in rat induced by oophorectomy. Calcif. Tissue Intl., 27: 161, 1979.
- Lindsay, R.: The menopause: Sex steroids and osteoporosis. Clin. Obstet. Gynecol., 30: 847, 1987.
- Pitkin, R.M., Reynolds, W.A., Williams, G.A. and Hargis, G.K.: Calcium-regulating hormones during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab., 47: 626, 1978.
- Spiess, Y.H., Price, P.A., Defetos, J.L. and Manolagas, S.C.: Phenotype-associated in the effects of 1.25-dihydroxy vitamin D $_3$  on alkaline phosphatase and bone Gla-protein of rat osteoblastic cells. Endocrinol., 118: 1340, 1986.
- Tanaka, Y., Castillo, L. and DeLuca, H.F.: Control of the renal vitamin D hydroxylases in birds by the sex hormones. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 73: 2701, 1976.

(No. 6518 昭63・12・6受付)