

卵巣摘出後1年以内における骨代謝と骨密度の経時的検討

癌研究会附属病院婦人科

*帝人株式会社

**東京都立老人医療センター研究検査科

陳 瑞東 平井 康夫 清宮由美子 荷見 勝彦
増淵 一正 青木 長寿* 白木 正孝**

Changes in Bone Mineral Density and Bone Turnover within 12 Months after Oophorectomy: A Prospective Study Compared with Hysterectomized Controls

Jui-Tung CHEN, Yasuo HIRAI, Yumiko SEIMIYA,
Katsuhiko HASUMI, Kazumasa MASUBUCHI, Choju AOKI*
and Masataka SHIRAKI**

Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Tokyo

**Teijin Co. Ltd., Tokyo*

***Department of Laboratory Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo*

概要 49歳以下で正常月経周期を有する臨床進行期 Ib～IIb の子宮頸癌患者19例(卵巣摘出11例, 対照: 非摘出8例)を対象として, 卵巣摘出1年以内における経時的な骨変化を, 1. Dual photon absorptiometry 法による腰椎と大腿骨頭の骨密度測定と, 2. 骨代謝パラメータ測定により検討した。

1. 性ホルモンの変化: 対照群では術後12カ月間有意な変化はなかったが, 卵摘群では術後3カ月以降 estradiol は有意に低下し, follicle stimulating hormone は有意に上昇した ($p<0.01$)。

2. 骨代謝パラメータの変化: 対照群では alkaline phosphatase (Al-P) と尿中 hydroxyproline/creatinine (HPO/Cr) が3カ月時で一過性に有意に上昇した ($p<0.05$)。一方卵摘群では術後より Al-P ($p<0.01$), calcium/creatinine (Ca/Cr) ($p<0.05$), HPO/Cr ($p<0.01$) とも12カ月まで有意に増加した。両群間の比較では有意差があり ($p<0.05$)。卵摘例での骨回転の亢進が示唆された。

3. 骨密度の変化: 腰椎骨密度は卵摘群では術後より直線的に有意に減少し ($p<0.05$)。減少率は12カ月で10.2%であった。対照群では手術の影響により6カ月まで減少したが, その後回復傾向を示した。大腿骨頭の骨密度の減少はやや遅延する傾向があつた。

以上より, 卵摘により骨密度は急速に減少するが, 手術自体でも術後早期には高骨代謝回転となり, 骨密度が減少すると考えられる。したがって, 骨密度の減少を抑制する方策の確立が急務と考えられた。

Synopsis Nineteen patients (pts) with stage Ib to IIb uterine cervical cancer were studied for changes in bone mineral density and bone turnover within 12 months after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Eleven out of 19 pts also underwent oophorectomy (OX), and the other 8 pts without OX were studied as controls. A significant increase in FSH and decrease in E_2 ($p<0.01$) in OX pts indicated the completeness of oophorectomy, whereas no significant change in those levels showed retained ovarian function in the controls. In OX pts significantly increased serum alkaline phosphatase ($p<0.01$), urine-calcium/creatinine ($p<0.05$) and hydroxyproline/creatinine ratio ($p<0.01$) indicating high bone turnover after the oophorectomy were observed. However, a transient but significant ($p<0.05$) rise in these levels in the 3rd month in the controls was noted. In OX pts the spinal bone mineral density (BMD) measured by dual photon absorptiometry was significantly reduced to approximately 10% ($p<0.05$) within 12 months after oophorectomy, while in the controls loss of BMD was also observed up to 6 months, and it appeared to have returned towards baseline levels at 12 months after hysterectomy. These data suggest that a rapid and considerable loss of spinal BMD was mainly accelerated by the oophorectomy, but in part was contributed to by the stress or reduced physical activity for up to 6 months after radical hysterectomy.

Key words: Bone mineral density • Bone turnover • Oophorectomy • Uterine cervical cancer • Radical hysterectomy

緒 言

閉経¹³⁾や卵巣摘除¹⁴⁾が骨粗鬆症の危険因子として重要であることはよく知られている。しかし、閉経直後の骨変化を把握する鋭敏な指標がなく、更に、初期の骨変化では臨床症状が欠如するため、本邦においては閉経直後において生ずる骨変化の臨床的意味については軽視されてきた。そのため、日本女性の卵巣摘出後の骨密度の変化に関する報告も少なく、同一の手術条件を対照例とした比較もされていない⁴⁾。

近年 dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) 法や quantitative computed tomography (QCT) 法の開発により、初期の骨変化が比較的簡便にしかも再現性よく把握できるようになった¹²⁾。特に、人工閉経は卵巣機能の停止時期が明確であるばかりでなく、骨変化が自然閉経よりドラマチックであり¹⁵⁾、今まで臨床的に軽視されてきた閉経直後の骨変化を検討する対象としては最適と思われる。

そこで、本研究では術前の卵巣機能が正常であった子宮頸癌例を対象として、卵巣摘出1年以内の術後早期における骨変化を、dual photon absorptiometry 法による腰椎と大腿骨頭の骨密度と骨代謝パラメータの経時的測定により検討した。対照は同一手術条件で卵巣非摘出例とした。

研究対象と方法

臨床進行期 Ib~Iib の子宮頸癌患者19例を対象とした。対象としての条件は、年齢が49歳以下、手術施行前1年間には正常月経周期を有することとした。

全例、広汎性子宮全摘術、骨盤リンパ節廓清術を施行したが、両側付属器切除術については年齢が45歳以上の症例にのみ施行した。

19例中、両側付属器切除術例 (OX 群) は8例、両側付属器非切除術例 (HX 群) は11例であった。これらの症例には放射線治療や抗癌剤、女性ホルモン剤の投与は行わなかった。全例入院時、手術後3, 6, 12カ月の計4回、骨塩量の測定と骨代謝に関連する生化学的検査を行つた。

骨密度 (bone mineral density : BMD ; g/cm²) は Lunar 社の DP-4 (Lunar Radiation Co ; WI, USA) により測定した。測定部位は、脊椎骨 (L₂₋₄) と大腿骨頸部 (Femoral neck, Ward's triangle, Trochanteric の3カ所) である。本法の再現性は L₂₋₄ BMD で3%, Femoral neck BMD で5%であった。

骨代謝に関連する生化学的検査として、血清 alkaline phosphatase (Al-P), estrone (E₁), estradiol (E₂), Δ^4 -androstenedione, follicle stimulating hormone (FSH) と尿中 creatinine (Cr), calcium (Ca), hydroxyproline (HPO) を測定した。採尿は早朝尿とし、2日連続して別個に持参させた。採血は朝食抜きとし、午前中に行つた。尿中 Ca と HPO は Cr 比 (Ca/Cr, HPO/Cr) による補正を行い、2日間の平均値により検討した。

推計学的検討として、2群間の有意差検定は Student's t-test (two-tailed) を用い、分散に有意差がある場合には welch の補正を行つた。データはすべて mean $\pm$ S.E. で表示した。

研究成績

I. OX 群と HX 群の背景因子の検討 (表1)

両群の背景因子を検討したところ、両群間の身長、体重、血清 TP, Ca, Cr, E₁, E₂, Testosterone, Δ^4 -androstenedione, FSH, 尿中 Ca/Cr, HPO/Cr, BMD (L₂₋₄, Neck, Ward's, Trochanteric) において推計学的有意差を認めなかった。対象の振り分けが年齢に依存していたため、年齢のみ OX 群が46.2 $\pm$ 0.7歳と HX 群の36.1 $\pm$ 2.1歳に比し、有意に高かつた (p < 0.01)。

II. FSH (mIU/ml), E₂ (pg/ml), Δ^4 -androstenedione (ng/ml) の経時的変化 (図1)

1. FSH (mIU/ml) の変化 : OX 群の FSH は術前31.5 $\pm$ 16.0であったが、術後3カ月より有意に増加し (p < 0.01), 12カ月間持続した。HX 群では術前9.0 $\pm$ 3.9であり、12カ月間有意な変化は認められなかった。両群間の群間比較を行つたところ、3カ月より12カ月まで、OX 群の FSH 値は有意に高値であった (p < 0.01)。

表1 Back ground data of subjects

Items	Group	HX	OX	Significance
Age (y.o)		36.1±2.1	46.2±0.7	HX<OVX, p<0.01
Body weight (kg)		53.6±1.5	52.4±1.7	n.s.
Body height (cm)		157.6±1.5	156.5±1.5	n.s.
Total protein (g/dl)		6.9±0.1	6.9±0.2	n.s.
Al-P (IU)		161±17	132±5	n.s.
Ca (mg/dl)		8.8±0.1	8.8±0.1	n.s.
P (mg/dl)		3.6±0.3	3.5±0.1	n.s.
Creatinine (mg/dl)		0.84±0.03	0.85±0.03	n.s.
U-Ca/Cr		0.115±0.013	0.174±0.014	n.s.
U-HPO/Cr×10		0.198±0.020	0.185±0.017	n.s.
E ₁ (pg/ml)		63.5±15.2	32.3±5.1	n.s.
E ₂ (pg/ml)		114.3±32.7	87.7±15.1	n.s.
Testosterone (ng/ml)		0.79±0.03	0.93±0.17	n.s.
Δ ⁴ -androstenedione (ng/ml)		1.04±0.20	0.67±0.12	n.s.
FSH (mIU/ml)		9.0±3.9	31.5±16.0	n.s.
L ₂₋₄ BMD (g/cm ²)		1.240±0.040	1.235±0.056	n.s.
Neck BMD (g/cm ²)		0.876±0.041	0.833±0.040	n.s.
Ward's BMD (g/cm ²)		0.821±0.051	0.724±0.042	n.s.
Trochanteric BMD (g/cm ²)		0.700±0.035	0.723±0.036	n.s.
N		8	11	

HX : hysterectomy

(mean±S.E.)

OX : hysterectomy + oophorectomy

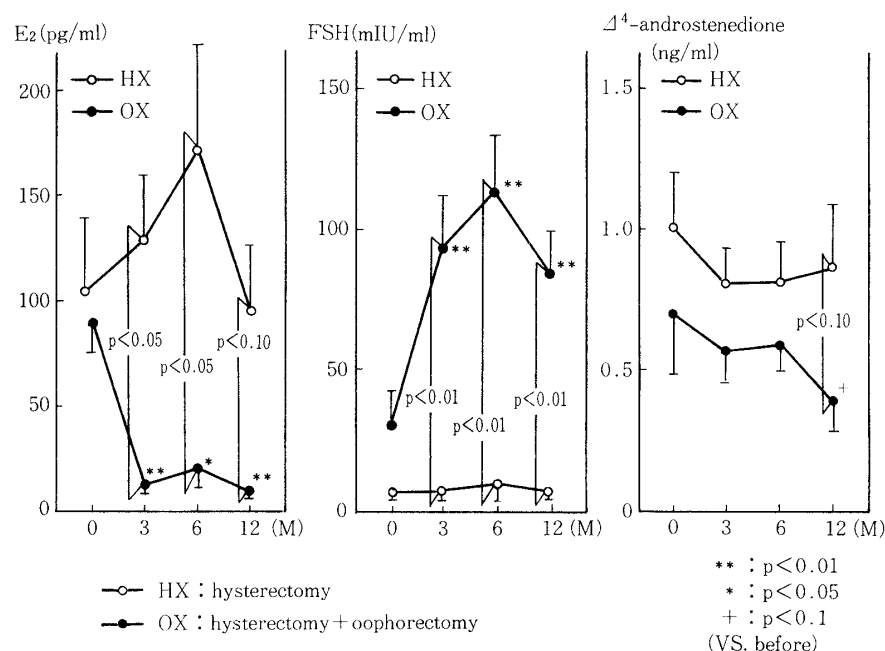


図1 Changes in the serum gonadotropin and sex steroid levels (mean±S.E.)

2. E₂ (pg/ml) の変化: OX 群の E₂ は術前 87.7±15.1 であったが, 術後 3 カ月より有意に減少し (p<0.01), 12 カ月間持続した. HX 群では

術前 114.3±32.7 であり, 12 カ月間有意な変化は認められなかった. 両群間の群間比較を行つたところ, OX 群の E₂ 値は 3, 6 カ月で有意に低値 (p<

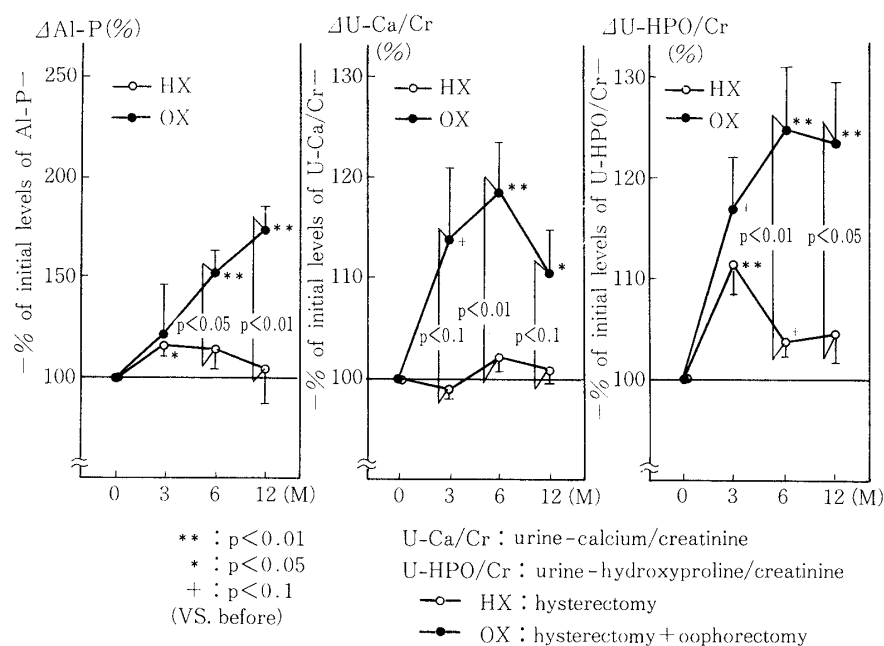


図2 Changes in the levels of serum Al-p, urine-calcium/creatinine ratio, urine-hydroxyproline/creatinine ratio (mean $\pm$ S.E.)

0.05), 12カ月で低値の傾向(p < 0.1)がみられた。

3. Δ^4 -androstenedione(ng/ml)の変化: OX 群では術前値 0.67 ± 0.12 であり, 3, 6 カ月では有意な変化はなかったが, 12カ月で低下傾向 (p < 0.1)が認められた。HX 群では術前値 1.04 ± 0.20 であり, 12カ月間有意な変化は認められなかった。両群間の群間比較を行つたところ, OX 群では12カ月時で低値の傾向 (p < 0.1) がみられた。

III. 血清 Al-P (IU) と, 尿中 Ca/Cr, HPO/Cr の経時的变化 (図2)

これら3種類の骨代謝に関連するパラメータについては, 治療前値を100とした比率により, 治療後の経時的变化を検討した。

1. Al-P (IU) の変化: OX 群では Al-P は経時的に高値となり, 6, 12カ月では p < 0.01の有意差が認められた。一方, HX 群では3カ月時に p < 0.05の有意な高値が認められたが, その後は治療前値に戻る傾向がみられた。両群間の群間比較を行つたところ, 両群の Al-P 値の格差は経時的に有意に拡大し, 6カ月時には p < 0.05, 12カ月時には p < 0.01の有意差が認められた。

2. 尿中 Ca/Cr の変化: OX 群では Ca/Cr は3カ月時に増加傾向を示し(p < 0.1), 6カ月時で

は p < 0.01, 12カ月でも p < 0.05の有意な高値を示した。HX 群では12カ月間有意な変化は認められなかった。両群間の群間比較を行つたところ, OX 群では6カ月時に有意な高値を示した (p < 0.01)。

3. 尿中 HPO/Cr の変化: OX 群では HPO/Cr は3カ月時に増加傾向を示し(p < 0.1), 6, 12カ月時には p < 0.01の有意な高値となった。一方, HX 群では3カ月時に一時的に有意な高値を示したが (p < 0.01), その後は6カ月時に高値傾向 (p < 0.1), 12カ月時には有意差なしと, 治療前値に戻る傾向がみられた。両群間の群間比較を行つたところ, 両群には6カ月以降 p < 0.05の有意差が認められた。

IV. BMD (g/cm²) の経時的变化 (図3)

BMD についても III. と同様, 治療前値を100とした比率により, 治療後の経時的变化を検討した。

1. L₂₋₄BMD の変化: OX 群の BMD は3カ月後には $95.9 \pm 7.3\%$, 6カ月後には $92.4 \pm 5.6\%$, 12カ月後には $89.8 \pm 7.3\%$ とほぼ直線的に, 6カ月以降では有意に (p < 0.05) 減少した。12カ月時の BMD の平均減少率は約10.2%に達した。一方, 同じ手術ストレスを加えた HX 群でも, 3カ月後に

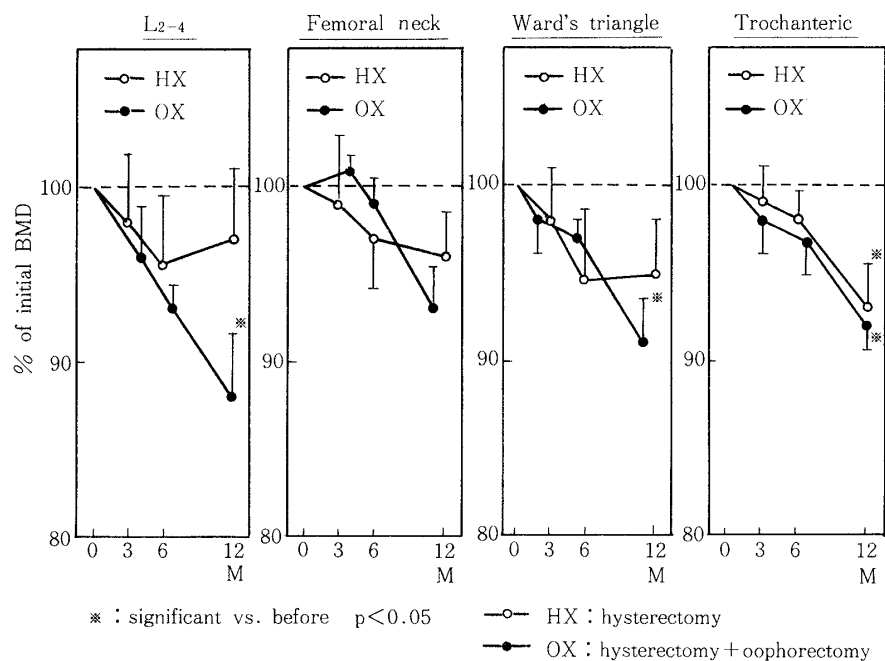


図3 Changes in regional BMD

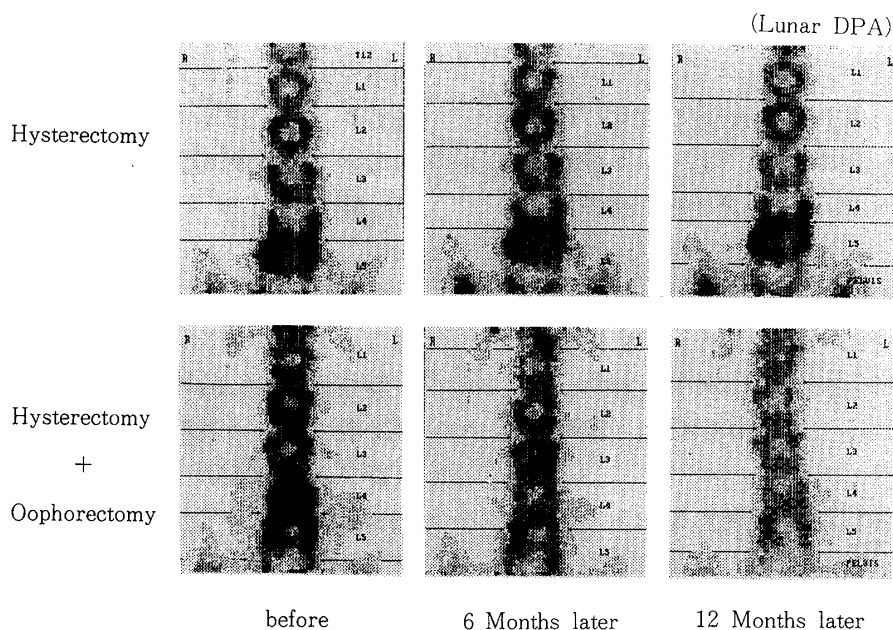


図4 Changes in lumbar BMD

は $99.3 \pm 7.8\%$ 、6カ月後には $95.6 \pm 8.8\%$ とBMDは減少したが有意差はなく、12カ月では $97.4 \pm 7.3\%$ と、6カ月以降では治療前値へ回復する傾向がみられた。両群間の群間比較では有意差は認められなかった。

図4は両群の典型例におけるBMDの経時的変化をDPAの画像で示したものである。OX群に

おけるBMDの減少が顕著である。

2. 大腿骨頭BMDの変化：OX群における大腿骨頭のBMDの減少速度(減少率/期間)は、腰椎に比し、術後3～6カ月間では低下する傾向がみられたが、Neckでは3カ月、Ward'sとTrochantericでは6カ月以降の減少速度は腰椎と同様となり、後二者では12カ月時に $p < 0.05$ の有意

な減少がみられた。一方 HX 群では、Neck と Ward's の BMD の減少は腰椎と同様に 6 カ月以降遅延する傾向がみられたが、Trochanteric では 6 カ月以降も減少し、12 カ月時では $p < 0.05$ の有意差が認められた。

考 察

筆者らは既に 62 例の卵巣摘出例における術後平均 1.5 年の早期での骨変化を検討し⁵⁾、対照群とした平均年齢、平均術後期間、体格などの背景因子がマッチしている 36 例の子宮摘出例と比較して、卵巣摘出例では、1. 脊椎骨の形態変化が胸椎に高度に現れること、2. 形態変化の乏しかつた腰椎でも DEXA 法による骨密度測定では有意に骨密度が減少していること ($p = 0.005$)、3. 平均骨密度が年齢をそろえた対照例の $-1SD$ 以下の低骨密度になる相対危険率が 4.5 倍になること、など卵巣摘出が早期に高頻度に骨密度を低下させることを報告した。

骨量は一旦失われてしまうと、骨の構築が破壊されるため、どのような治療によっても十分回復することは不可能と考えられている⁹⁾。したがって、卵巣摘出後はできる限り早期より生活指導を含めた治療を開始することにより、骨粗鬆症の発生を予防する重要性が認識されるようになってきている¹⁰⁾。

この場合には、日本人を対象として、卵巣摘出後の経時的な骨変化の臨床像を明らかにしなければ、骨塩量の測定意義や治療開始の至適時期についても明確にできないと考えられる。というのも、日本人女性は欧米人と民族的に異なり、しかも Ca 摂取量が非常に少ないのに大腿部骨折の頻度は低いからである²⁾。本研究の目的もこのような観点から骨変化の臨床的意義を検討したものである。

さて、本研究を行うにあたっては対象の選択が最も重要であつた。人工閉経により卵巣機能の停止時期を明確にし、その後の骨変化を検討するには、症例の術前の卵巣機能が正常であり、少なくとも卵巣機能低下による骨密度の減少が生じていないことが前提である。そこで、本研究では対象例の術前 1 年間の月経周期が整順であること、卵胞期の FSH、エストロゲン値が正常範囲であるこ

とを選択の条件とした。その根拠は Richardson et al. の報告¹¹⁾によつた。彼らは卵巣摘出例における術前の月経周期と摘出卵巣内の原始、一次、二次卵胞数との関係を検討し、卵胞は月経周期が整順であつた場合に二次卵胞まで観察でき、暦年齢とは無関係であることを明らかにしている。したがって、月経周期が整順であり、術前の性ホルモン値が正常であれば、少なくとも卵巣機能低下による骨密度の減少はないと判断した。

また、本研究の対象症例では、両群間の年齢には有意差があるが、日本女性では 30~40 代の骨塩量はほぼ一定しており³⁾、骨塩量に関する限りこの年齢の差異は問題とならない。事実、治療前の両群の BMD には有意差がなかつた。

更に、対照例に同一手術条件で卵巣非摘出例を選択したことも重要であつた。卵巣摘出後の骨密度の減少は主に女性ホルモンの欠乏によるが、比較的早期の変化では骨盤リンパ節廓清が含まれる広汎性子宮全摘術によるストレスや運動の制限も関係すると考えられたからである。実際、対照例では FSH やエストロゲン値には有意の変化がなかつたのに脊椎と大腿骨頭の BMD は 6 カ月まで減少し、骨代謝回転の指標である Al-P や尿中 HPO/Cr も 3 カ月時には有意に増加した。この広汎性子宮全摘術自体の骨変化に与える影響は当初の予想を越えたものであつた。したがって、卵巣を摘出しない場合でも術後には食事、軽い水泳などの適切な運動の指導が必要である。

卵巣摘出後の骨密度の低下について Genant et al.⁶⁾は QCT による経時的な観察から、無治療 7 例の 24 カ月後の脊椎骨塩量が平均 18.8% 減少したことから、卵摘による骨塩の減少率は 9.5%/年と算定している。また、Stepan et al.¹⁴⁾も卵巣摘除後 1 年間に腰椎骨密度が 1SD ずつ低下すると報告しており、40 歳代の腰椎骨密度の $\pm 1SD$ 範囲が平均値の約 10% に相当すると考えられていることから⁸⁾、卵摘により骨塩量は少なくとも最初の 1 年で約 10% 減少することは間違いないと考えられる。

さて、この減少が 1 年以降も持続するかどうかについては、更にこれらの症例の追跡調査により

明らかにしていきたいと考えているが, Stepan et al.¹⁴⁾によると卵巣摘除後の腰椎骨密度の低下は毎年1SD ずつ3年間持続したと報告していることから, 恐らく卵巣摘出後の骨密度の低下は程度の差こそあれ, 数年間は持続することが考えられる。

以上のことから, 卵巣摘出により手術直後から骨密度が急速に減少することが日本人においても明らかになった。一旦失われた骨量はいかなる治療法によっても回復されないこと¹⁰⁾, 骨粗鬆症により脊椎骨折が発生しても, 初期には無症状なことが多いので, 患者の愁訴から精査を開始するのでは既に骨折している症例さえそのまま放置されてしまう可能性もあること⁴⁾などを考慮すると, 骨密度の減少を抑制するための何らかの方策を早急に開始する必要があると考えられる。

本論文の要旨は, 5th International Conference on Calcium Regulating Hormones (ICCRH), 12th Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) (Montreal, 1989), 日本骨代謝学会(東京, 1989)にて発表した。

文 献

1. 陳 瑞東, 清宮由美子, 荷見勝彦, 増淵一正, 白木正孝: 日本女性の卵巣摘出後における骨・カルシウム代謝の変化. 日骨代謝誌, 9: 66, 1991.
2. 萩野 浩, 山本吉蔵, 岸本英彰, 倉信耕爾: 骨老化の疫学. The Bone, 3: 31, 1989.
3. 森田陸司, 福永仁夫: 骨粗鬆症の診断, ①骨塩定量法による診断. The Bone, 4: 25, 1990.
4. 太田博明, 根本 謙, 野澤志朗, 飯塚理八: 閉経前卵巣全摘出例における Dual Photon Absorptiometry 法による全身骨密度分析—骨密度減少部位と卵摘後期間を中心として—. 日産婦誌, 42: 185, 1990.
5. 清宮由美子, 陳 瑞東, 荷見勝彦, 増淵一正, 白木正孝, 井上哲郎, 藤原佐枝子, 細田 裕, 松浦正憲, 青木長寿: 卵巣摘出例の骨変化について—形態変化と骨密度変化—, 日骨代謝誌, 9: 60, 1991.
6. Genant, H.K., Cann, C.E., Ettinger, B. and Gordan, G.S.: Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: A sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. Ann. Intern. Med., 97: 699, 1982.
7. Melton, L.J. III, Kan, S.H., Frye, M.A., Wahner, H.W., O'fallon, W.M. and Riggs, B.L.: Epidemiology of vertebral fractures in women. Am. J. Epidemiol., 129: 1000, 1989.
8. Norimatsu, H., Mori, S., Uesato, T., Yoshikawa, T. and Katsuyama, N.: Bone mineral density of the spine in normal and osteoporotic subjects in Japan. Bone Miner., 5: 213, 1989.
9. Pafitt, A.M.: Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. Am. J. Med., 82: 68, 1987.
10. Lindsay, R., Hart, D.M., Forrest, C. and Baird, C.: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. Lancet, 2: 1151, 1980.
11. Richardson, S.J., Senikas, V. and Nelson, J.F.: Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for acceleration loss and ultimate exhaustion. J. Clin. Endocrinol. Metab., 65: 1231, 1987.
12. Ross, P.D., Wasnich, R.D. and Vogel, J.M.: Detection of prefracture spinal osteoporosis using bone mineral absorptiometry. J. Bone Min. Res., 3: 1, 1988.
13. Seeman, E., Cooper, M., Hopper, J.L., Parkinson, E. and Jerums, G.: Effect of early menopause on bone mass in normal women and patients with osteoporosis. Am. J. Med., 85: 213, 1988.
14. Stepan, J.J., Pospichal, J., Presl, J. and Pacovsky, V.: Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. Bone, 2: 279, 1987.

(No. 7000 平3・6・8受付)