

Gonadotropin-releasing hormone analogue 投与に伴う骨量の変化

愛知医科大学産婦人科

正橋 鉄夫 根来 良材 浅井 光興
鈴木 正利 野口 昌良 中西 正美

愛知医科大学中央臨床検査部

富田 明夫

Bone Mineral Content in Premenopausal Women Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue

Tetsuo MASAHASHI, Yoshiki NEGORO, Mitsuoki ASAI,

Masatoshi SUZUKI, Masayoshi NOGUCHI and Masami NAKANISHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University, Aichi

Akio TOMITA

Central Laboratory for Clinical Investigation, Aichi Medical University, Aichi

概要 子宮内膜症の臨床診断のもとに GnRH analogue であるブセレリンを投与した15例を対象として、骨量ファントムを用いて X 線 CT により第三腰椎海綿骨の骨量(QCT 値)を測定、また同時に、血中骨代謝パラメーターについても測定してブセレリン投与に伴う骨量および、骨代謝動態の変化について検討した。なお、QCT 値を測定した症例の一部において MD 法による骨量の評価も同時に行った。

QCT 値は投与 6 カ月の時点で投与前に比して有意な減少を認めた。また 9 カ月および12カ月の長期投与を行なった症例では、それぞれ投与期間の延長に伴い QCT 値の減少を認めた。一方、投与 6 カ月の時点における MD 法の各指標には投与前に比して有意な変動は認めなかった。

血中骨代謝パラメーターも投与前と投与 6 カ月の時点で比較検討したが、骨形成の指標であるオステオカルシンおよびアルカリフォスファターゼは有意な上昇を示し、骨形成の亢進が示唆された。またリンも有意に上昇したが、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、カルシウムには有意な変化は認めなかった。

以上の結果よりブセレリン投与により、骨形成の亢進を伴った骨量の減少が起こると推察された。投与期間の延長に伴い QCT 値が減少する傾向が認められたことから、ブセレリン投与に当たっては骨量減少の可能性を念頭におき、特に長期投与例においては厳重な骨量の管理が必要と考えられた。

Synopsis To assess bone metabolism during treatment with gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa), serum osteocalcin (BGP), alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone (PTH), calcitonin (CT), calcium (Ca) and phosphorus (P) were determined before and after 6 months of GnRHa treatment in 15 premenopausal women with clinically diagnosed endometriosis. The bone mineral content (BMC) of the lumbar spine (L₃) was measured by single energy quantitative computed tomography in 9 women, and in 6 of these 9 women microdensitometry was performed simultaneously during the treatment.

BMC decreased significantly to $92.5 \pm 6.8\%$ (mean $\pm$ SD) of the pretreatment value after 6 months of treatment. On the other hand, microdensitometry revealed no significant change during treatment. Serum BGP and ALP were significantly higher after 6 months of treatment than before treatment, indicating an increase in bone formation. These data indicate that the GnRHa treatment induces an increase in bone turnover and a significant bone loss.

Key words: Gonadotropin-releasing hormone analogue • Quantitative computed tomography • Bone mineral content

緒 言

Gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) は血中エストロゲンを閉経期レベルま

で抑制することから、その投与に伴い閉経期同様に骨量減少が起こることが予想される。GnRHa 投与による骨量の変動については、すでにいくつ

かの報告があるが、変化しないとするもの⁷⁾¹⁴⁾と減少したとするもの⁸⁾¹²⁾¹³⁾があり、必ずしも意見の統一をみていない。

GnRHa療法は通常20歳～40歳代を対象として行われるが、この年齢層は骨量が最大となる時期と一致している。この最大骨量(peak bone mass)が小さいことが、いわゆる退行期骨粗鬆症の危険因子の一つと考えられる¹¹⁾ことから、GnRHaによる骨量変動の有無およびその程度を明らかにすることは、GnRHa療法を施行した患者の管理上重要な課題と考えられる。

そこで本研究ではGnRHa投与に伴う骨量の変動について検討し、併せて血中骨代謝パラメーターを測定し、骨代謝動態の変化について検討した。

研究方法

対象としたのは子宮内膜症の臨床診断のもとにBuserelinを投与した、22歳～49歳(35.0 ± 8.0 , mean $\pm$ SD)のCa代謝に影響を及ぼすような基礎疾患を有さない未閉経婦人15例である。

Buserelinは全例経鼻的に1日900 μ g投与した。なお、投与期間は原則として6カ月としたが、15例中1例で9カ月、他の1例で12カ月の長期投与を行った。

骨量は15例中9例においてBuserelin投与前と投与終了時に測定した。また12カ月投与を行った症例では投与6カ月の時点でも測定した。骨量測定はX線CT装置を用い、骨量ファントムB-MAS(京都科学標本製)と第三腰椎海綿骨の横断断層像を同時に撮影することにより、第三腰椎海綿骨の骨量をCaCO₃相当量(QCT値)として定量化するquantitative computed tomography(QCT)法により行った。使用したCTはGE8800である。QCT法の再現性については、当院では腰椎ファントムを使用して基礎的な検討を行っており⁴⁾、変動係数は1.2%であった。QCT法を施行した9例中6例においてQCT法と同時にmicrodensitometry(MD)法により第二中手骨の骨量評価を行った。なお、MD法施行例はすべて6カ月投与例であった。

骨代謝パラメーターとしては血中オステオカル

シン(BGP)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシトニン(CT)、カルシウム(Ca)およびリン(P)について、投与前および投与開始後6カ月の時点で測定、比較検討した。

なお、BGP、PTH(m-PTH)、CTはそれぞれオリス社製、ヤマサ製、第一ラジオアイソトープ製のRIAキットにより測定し、ALP、Ca、Pは当院中央臨床検査部において、それぞれBessy-Lowry法、OCPC法、酵素法により測定した。

有意差の検定はStudentのt-testにより行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

研究成績

Buserelin投与中は血中エストラジオール(E₂)により卵巣の抑制状態を監視したが、投与開始後早い症例で2週間、遅くとも6週間後の採血により全例血中E₂値が30pg/ml以下となったことを確認した。

Buserelin投与に伴い、QCT値は治療前の $228 \pm 26 \text{CaCO}_3 \text{mg/cm}^3$ (mean $\pm$ SD)から治療開始後6カ月の時点で $211 \pm 31 \text{CaCO}_3 \text{mg/cm}^3$ と有意に減少した($p < 0.02$)。図1はこの変化を治療前を100%として表示したものである。治療により9例中7例でQCT値の減少を認め、治療開始後6カ月の時点では $92.5 \pm 6.8\%$ と平均7.5%の減少を認めた。さらに9カ月投与例では24.4%、12カ月投与例では21.1%と投与期間の延長に応じた骨量の減少が認められた。また9例中4例において投与終了後6カ月の時点での骨量を測定し得た

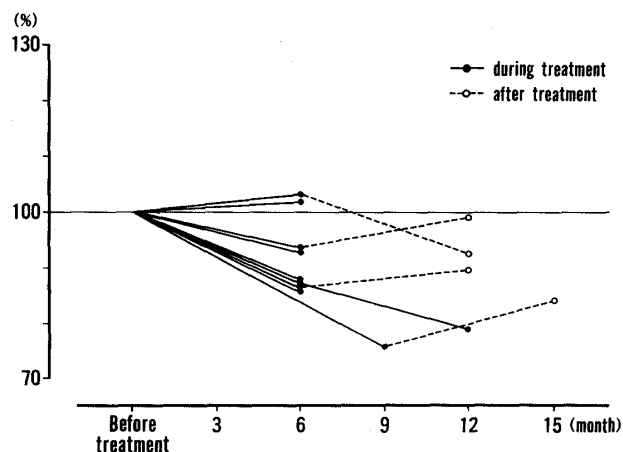


図1 Buserelin投与に伴うQCT値の変化

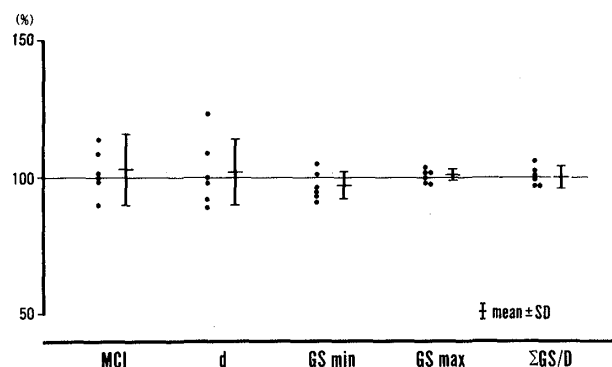


図2 Buserelin 投与に伴う MD 法指標の変化

表1 Buserelin 投与に伴う骨代謝パラメーターの変化

Variables	n	Before treatment	6 month of treatment	p
BGP (ng/ml)	12	5.4±1.6	7.3±1.9	<0.01
ALP (mU/ml)	10	122±13	150±22	<0.01
PTH (pg/ml)	11	266±157	237±131	NS
CT (pg/ml)	10	35±13	32±12	NS
Ca (mg/dl)	9	8.9±0.4	9.1±0.3	NS
P (mg/dl)	8	3.7±0.4	4.2±0.5	<0.02

values are the mean±SD

NS: not significant

が、投与中減少を認めなかった 1 例において減少を認めたものの、他の 3 例は投与終了に伴い骨量の増加傾向を認めた。

続いて Buserelin 投与に伴う MD 法各指標の変化について検討した。図 2 は治療前を 100% とした時の投与終了時（全例 6 カ月投与例）での各指標の値を%で示したものである。MCI, d でややバラツキが大きい、各指標とも有意な変化は認めなかった。

次に血中骨代謝パラメーターの変化について検討を加えた(表 1)。治療前に比して BGP, ALP, P はそれぞれ治療開始 6 カ月の時点では有意な高値を示した。一方 PTH, CT, Ca には有意な変化を認めなかった。

考 察

GnRHa の投与に伴う骨量の変動については、減少および不変という異なつた結論の報告があることはすでに述べたが、QCT 法による今回の検討では 6 カ月間の投与により平均 7.5% の有意な減少を認めた。この結果は同じく QCT 法による椎

体の変化をみた Dawood et al.⁸⁾ の報告とよく一致している。一方同時に施行した MD 法では有意な変化は認められなかったが、これは MD 法で対象としているのが、皮質骨が主体である第二中手骨であることも大きく関与していると思われる。

閉経後の骨量減少は皮質骨に比して海綿骨で著しく、特に脊椎椎体で著明なこと⁶⁾が知られている。したがって閉経後と同様の骨代謝動態を示すと思われる GnRHa 療法においても、腰椎の骨量を測定することは、皮質骨の多い末梢骨の骨量の測定に比してより有用であると考えられる。Dawood et al.⁸⁾, Scharla et al.¹³⁾ も GnRHa 投与に伴い前腕骨骨量は変化しないにもかかわらず腰椎骨量は減少することを報告している。MD 法はその簡便性から広く用いられており、骨量減少のスクリーニング法として比較的使いやすい検査法であるが、GnRHa 投与に伴う骨量の変化を検出するにはその対象とする部位からいつても適当ではないと考えられた。

本研究において、血中パラメーターのうち骨形成の指標である BGP と ALP が Buserelin 投与に伴い上昇することが確認された。このことは Gudmundsson et al.¹⁰⁾ が報告しているように GnRHa 投与に伴い骨の turnover が亢進していることを示唆する結果と思われる。これらのパラメーターの変動は閉経後に起こる変化と類似しており³⁾, GnRHa の骨に対する影響においてやはりエストロゲンの欠乏が第一義的な役割を果たしていると考えられた。

今回 Buserelin 投与により観察された 6 カ月間で 7.5% の骨量減少率は、同じく QCT 法により卵巣摘出後の腰椎骨量の変化を検討した Genant et al.⁹⁾ が報告した年間 9.4% の減少率を上回るものであつた。しかしながら、卵巣摘出後にも年間 20% の腰椎骨量減少を示す症例があること⁵⁾⁹⁾や、本研究における対象と Genant et al. の研究対象では平均年齢や人種が異なることから単純な比較は困難であり、骨量減少速度の比較については今後さらに症例を重ねて検討する必要がある。

Buserelin 投与終了後は、投与中骨量が減少した 3 例では骨量の回復傾向を認めたものの、投与

中変化を認めなかつた1例では減少を認めたことから、Buserelinの効果が遷延する症例もあり得ると考えられた。また、骨量の回復した3例のうち治療前のレベルにまで復したのは1例のみであり、骨量低下の著明な症例では骨量の回復にかなり時間がかかることが推測された。9カ月および12カ月の長期間にわたって投与した例では、投与期間の延長に伴い骨量が減少していることから、Buserelinを長期連用する場合には特に骨量減少に注意をはらう必要がある。Dawood et al.⁸⁾は、投与終了後6カ月経過しても骨量は治療前に比して有意に低いレベルであることを報告し、6カ月以上の投与については骨量を監視するための適切な手段を講ずるべきであると述べている。

今回、我々は骨量減少に対しては特に予防手段を講じなかつたが、Riis et al.¹²⁾はnorethisteroneを併用することにより骨量減少が予防できたことを報告しており、今後特に長期投与が必要となる症例に対しては、骨量の減少を最小限に抑えるため何らかの対策を立てる必要がある。GnRHa投与中に1日1gのCaを経口で投与した、Tummon et al.¹⁴⁾は腰椎での骨量に変化を認めておらず、Caの補充によつても骨量が維持され得る可能性を示唆している。

GnRHa投与に伴う骨量の減少が臨床的にどのような意義を有するか、特に退行期骨粗鬆症の発症に影響を与え得るかどうかについては、今後さらに症例を重ねて、長期間のfollow upが必要と考えられるが、本研究において示したように骨量の減少は有意であり、減少の程度は投与期間に比例する傾向が認められることから、GnRHaの投与にあたっては安易な長期間投与は避け、長期投与例においては腰椎を中心とした骨量の評価を行うことが必要と考えられる。

文 献

- 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.
- 正橋鉄夫, 浅井光興, 岡本俊充, 鈴木正利, 野口昌良, 中西正美, 富田明夫: 閉経に伴う骨量および血清オステオカルシンの変動. 日産婦誌, 42: 727, 1990.
- 正橋鉄夫, 浅井光興, 鈴木正利, 野口昌良, 中西正美, 富田明夫: Buserelin療法に伴う骨代謝動態の変化. エンドメトリオージス研究会会誌, 11: 279, 1990.
- 高橋喜久弥, 藤川清治, 郡上克己, 鎌田貴夫, 大石勝也: X線CTによる骨量ファントムの基礎的検討. 日放射技会誌, 43: 1099, 1987.
- Cann, C.E., Genant, H.K., Ettinger, B. and Gordan, G.S.: Spinal mineral loss in oophorectomized women. JAMA. 244: 2056, 1980.
- Cummings, S.R., Kelsey, J.L., Nevitt, M.C. and O'dowd, K.J.: Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol. Rev., 7: 178, 1985.
- Damewood, M.D., Schlaff, W.D., Hesla, J.S. and Rock, J.A.: Interval bone mineral density with long-term gonadotropin-releasing hormone agonist suppression. Fertil. Steril., 52: 596, 1989.
- Dawood, M.Y., Lewis, V. and Ramos, J.: Cortical and trabecular bone mineral content in women with endometriosis: Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol. Fertil. Steril., 52: 21, 1989.
- 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. Int. Med., 97: 699, 1982.
- Guðmundsson, J.A., Ljunghall, S., Bergquist, C., Wide, L. and Nilius, S.J.: Increased bone turnover during gonadotropin-releasing hormone superagonist-induced ovulation inhibition. J. Clin. Endocrinol. Metab., 65: 159, 1987.
- Riggs, B.L. and Melton, L.J.: Involutional osteoporosis. N. Engl. J. Med., 26: 1676, 1986.
- Riis, B.J., Christiansen, C., Johansen, J.S. and Facobson, J.: Is it possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonist? J. Clin. Endocrinol. Metab., 70: 920, 1990.
- Scharla, S.H., Minne, H.W., Waibel-treber, S., Schaible, A., Lempert, U.G., Wiister, C., Leyendecker, G. and Ziegler, R.: Bone mass reduction after estrogen deprivation by long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists and its relation to pretreatment serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. J. Clin. Endocrinol. Metab., 70: 1055, 1990.
- Tummon, I.S., Radwanska, E., Ali, A., Binor, Z., Pepping, M.E. and Dmowski, W.P.: Bone mineral density in women with endometriosis before and during ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone agonist or danazol. Fertil. Steril., 49: 792, 1988.

(No. 7145 平3・12・16受付)