

報 告

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)

委員長 杉 本 修

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検討小委員会

小委員長：水口 弘司

委 員：麻生 武志，太田 博明，加藤 順三，谷澤 修，永田 行博

藤本征一郎，水沼 英樹，水野 正彦，八神 喜昭

幹 事：五来 逸雄

1. はじめに

骨粗鬆症患者は，現在人口の約 1 割を占め，1,000 万人といわれているが¹⁾，そのために起こる骨折は日常生活を著しく障害し，また，医療経済上も大きな問題である²⁾．一方骨粗鬆症の予防的管理を行うことにより骨折率を半減しうることが知られている³⁾．高齢化社会の到来により今後ますます骨粗鬆症患者数の増加が予想されるが，本邦婦人における骨粗鬆症管理は重要かつ今日的な課題であり，とくにその最終目的は骨折の予防にある．

このような背景のもとに生殖内分泌委員会のなかに本小委員会が設置され過去 3 年間にわたりこの問題に関して討議を重ねてきたが，ここに一指針として本管理方式を作成した．

2. 管理方式

1) 管理開始の時期と対象

骨粗鬆症は骨量が減少し，骨成分は正常に保たれている疾患であり⁴⁾，一般に骨折が起こるまで臨床的には無症状である¹⁾．女性では閉経後，両側卵巣摘除後，卵巣機能不全などにより急激な骨量減少が起こるため^{5)~11)}，発症頻度が高い^{5)~11)}．骨量減少と骨折の危険率は密接に相関し^{12)~15)}，しかも現在比較的簡便に骨量測定が可能である^{16)~21)}．また，骨量減少を他の臨床所見から予測することはできない^{12)~15)}．したがって，卵巣機能が衰退し始める 40 歳以降の女性においては，できる限り乳癌・子宮癌検診，その他の機会に一度は骨量測定を行うことが望ましい．その後の測定頻度は骨量値によって決める．

2) 検査実施間隔

40 歳以降の女性，特に閉経婦人で，その腰椎 (L₂

—L₄) 前後像骨量値が女性の 30 歳代後半にみられる最大骨量値 (QDR-1000 1.050g/cm²)²²⁾ からの 10 パーセント未満の減少の場合には骨粗鬆症発症の危険は比較的 low^{12)~15)23)~27)}，3～5 年後の骨量測定でよい．しかし，骨量の減少が 10 パーセント以上で 20 パーセント未満の場合には骨粗鬆症発症の危険性があり，1～2 年に 1 回骨量測定を行う．さらに，最大骨量値の 20 パーセント以上減少した場合^{12)~15)23)~28)}にはホルモン補充療法などの治療，その効果判定，骨量減少速度の管理などが必要となり，このため 1 年に 1 回の骨量測定を基準とすることが望ましい．

3) 検診方法

骨量測定部位としては，骨量の変化が早期に認められる海綿骨が適しており^{29)~32)}，DPA，DXA，Q-CT による椎体，あるいは DPA，DXA による大腿骨頸部などでの測定が精度もよい^{33)~41)}．検診としてこれを実施するためには地域の基幹病院，医師会センターなどに骨量定量機器を設置する必要がある．しかしながら SPA による橈骨腫骨の測定，中手骨の骨萎縮度 (MD 法，MD-MS 法，DIP 法)，脊椎単純 X 線写真なども用いられているのが現況である．

4) 管理対象の診断基準

1. 閉経後骨量減少

閉経後 10 年以内の婦人で臨床症状がなく，X 線像上骨折や骨強度減少を認めず，骨量測定にて最大骨量から 20 パーセント以上の減少^{13)14)22)~28)}を認めるが，骨粗鬆症 (下記の診断基準) に至らない状態を閉経後骨量減少^{42)~45)}として，骨粗鬆症発症予防のための管理対象とする (表 1)．

2. 卵巣機能欠落による骨量減少

閉経前婦人での両側卵巣摘出、卵巣機能不全などでは骨量が減少することが多いので^{8)~11)47)~52)}、早期から管理を必要とする。

3. 退行期骨粗鬆症

厚生省シルバーサイエンス研究班診断基準（表2）を適応する⁵³⁾。

5) 骨代謝パラメーター

骨代謝パラメーターの測定は骨粗鬆症の病態診断、治療法選択、治療効果判定、および他疾患との鑑別などに必要である（表3、表4）。現在骨形成、骨吸収のパラメーターとしては以下のものがある。現時点では各種の疾患鑑別のため血清カルシウム、リン、アルカリフォスファターゼ測定は必須と考えられる。

6) 鑑別診断

鑑別しなければならない疾患は続発性骨粗鬆症〔原発性・続発性副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、糖尿病、クッシング症候群、不動性、栄養性（胃切除後等）、各種薬剤（ステロイド剤、抗癌剤など）服用によるものなど〕、骨軟化症、慢性関節リウマチ、悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、外傷等であり、ほかに腰背部痛をきたすものが含まれる（表4）。

3. 日常生活の指導

1) 運動療法

日常生活の活動性と骨量とは関係があり、閉経期以降も骨量を維持するには日常生活の活動性を低下させないことが必要である。

運動療法としてエアロビクス、ジョギング、水泳、歩行などで効果があると報告されている¹⁰⁰⁾。運動量の目安としては週3回、1回30分以上が必要であるといわれている¹⁰¹⁾。これらの運動のうち歩行が容易であるが、効果をあげるためには階段の昇降、速歩、1日1万歩位の歩行が望ましい。運動療法の効果は短期間では獲得できず、2～3年以上続ける必要がある¹⁰²⁾。

2) 食事療法

骨量を維持するために最も必要な栄養素はカルシウムである。カルシウム摂取量が多いほど骨量の低下が少ない¹⁰³⁾。我が国のカルシウム摂取量のRDA（Recommended Dietary Allowance）は600mg/日であるが¹⁰⁴⁾、800mg/日のカルシウム摂取でカルシウムバランスが平衡に達すると報告されている¹⁰⁵⁾（米国では閉経前は1,000mg、閉経後では1,500mgを勧めている¹⁰⁶⁾）。ただし摂取量がRDAに達していても、吸収が悪ければ骨量は維持できない。カルシウム吸収率は牛乳、乳製品、大豆製品（豆腐など）などがよい。食事

からのカルシウム摂取が不十分の場合にはカルシウム剤も勧められる。

4. 治 療

閉経後骨量減少の主因はエストロゲン欠乏であり、骨粗鬆症発症の予防、あるいは初期治療はホルモン補充療法が中心となる³⁾⁴⁸⁾。ほかに活性型ビタミンD₃（D₃）製剤、カルシトニン（CT）製剤、イブリフラボン等がある。CT製剤はD₃製剤と同様に頻用されており¹⁰⁷⁾、腰痛と骨量に対する効果は評価され^{107)~109)}、欧州ではホルモン補充療法が適応とならない場合には本剤が使われている³⁾⁴⁸⁾。

1) ホルモン補充療法

1. 対象

下記のを治療対象とするが、該当しない場合でも老年期の生活を考慮して予防的ホルモン補充療法¹¹⁰⁾¹¹¹⁾が勧められている。

(1) 閉経後婦人で次のいずれかに該当するもの

(i) 厚生省シルバーサイエンス研究班診断基準で4点以上

(ii) 閉経後骨量減少、すなわち骨量が最大骨量の20パーセント以上の減少

(2) 閉経前婦人での(i) 両側卵巣摘出、(ii) 卵巣性無月経など長期の卵巣機能障害

2. 投与薬および投与量

(1) エストロゲン製剤

結合型エストロゲン：0.625mg/日（プレマリン®）

メストラノール：0.02～0.03mg/日（デボシン®）

エストリオール：2mg/日（ホーリン®, エストリール®）

このほか、エストロゲンパッチ剤などが開発中である。

(2) ゲスターゲン製剤

酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)：5～10mg/日（プロベラ®, ヒスロン®）

ノルエチステロン：0.5～1.0mg/日など（ノアルテン®, プリモルトN®）

3. 投与方法

投与法は大きく4種類に区別される。すなわち、ゲスターゲンを用いるか否かで単独療法、併用療法に分けられ、また投与のパターンにより逐次投与法(sequential)¹¹²⁾¹¹⁵⁾、連続投与法(continuous)法⁶⁾¹¹⁵⁾¹¹⁶⁾に分類される。子宮のない婦人ではエストロゲンの単独、連続投与法でよいといわれているが、子宮のある婦人では子宮体癌の発生予防のため併用療法を行う³⁾¹¹⁰⁾¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾。

表 1 各種測定機器による腰椎 (L₂—L₄) の骨量管理基準値

	QDR-1000	XR-26	DPX
最大骨量値*	1.050	1.026	1.174
最大骨量の平均値の10パーセントの減少	0.945	0.917	1.045
〃 〃 の20パーセントの減少	0.840	0.808	0.923
〃 〃 の-1SD	0.919	0.890	1.018
〃 〃 の-1.5SD	0.854	0.822	0.940
〃 〃 の-2SD	0.788	0.754	0.861
骨折閾値**	0.800	0.770	0.890

*最大骨量 30歳代 1.050 ± 0.131 [QDR-1000] (シルバーサイエンス班1990年骨代謝学会²²⁾) **脊椎の圧迫骨折者の90パーセンタイル値 (骨折者の90パーセントが存在する上限値)

各種測定機器間の換算式⁴⁶⁾

DPX(x)→QDR-1000(y) $y=0.8373x+0.0668$

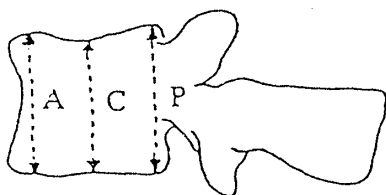
XR-26(x)→QDR-1000(y) $y=0.9633x+0.0617$

表 2 退行期骨粗鬆症の診断基準 (平成4年度改訂⁵⁴⁾)

評価項目	基準点
骨量の減少* (十)	3
骨折あり 脊椎** 1個	1
≥ 2個	2
大腿骨頸部	3
桡 骨	1
女性では閉経前	-1
腰背痛あり	1
血清 Ca, P, Al-P 値***	
正 常	1
1項目の異常	0
2項目以上の異常	-1

**脊椎の圧迫骨折は側面レントゲン写真にて判定する。判定に際しては下図に示す計測を行い、A/C、C/Pのいずれかが0.8未満の場合を圧迫骨折と判定する。椎体の高さが全体的に減少する場合 (扁平椎) は判定椎体の上位あるいは下位の A、C、P よりもおおのが20パーセント以上減じている場合に圧迫骨折とする。

図 脊椎圧迫骨折判定時の計測



除外疾患

原発性および続発性副甲状腺機能亢進症、慢性関節リウマチ、悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、外傷、続発性骨粗鬆症、骨軟化症、変形性脊椎症

* 骨量の減少は脊椎単純X線写真 (厚生省研究班分類) で判定する。DXAの測定結果を用いる場合には第2～4腰椎の骨密度が各測定装置における peak bone mass の平均値を2SD以上下まわる時に骨量減少とする。

1度: 縦の骨梁が目立ち、また椎体終板も目立つ

2度: 縦の骨梁が粗となり、また椎体終板も淡くなる。

3度: 縦の骨梁が不明瞭となり、全体としてぼやけた感じを示す。

確 実: 合計 5点以上

ほぼ確実: 合計 4点

疑いあり: 合計 3点

否定的: 合計 2点以下

***血清カルシウム値の異常は補正血清カルシウム値 (補正血清カルシウム=血清カルシウム測定値+{4-血清アルブミン値}) を用いて判定する。血清AL-P値は各施設の正常上限あるいは基準値の1.5倍以上を異常とする。ただし肝機能障害のある場合はこの限りではない。

表3 骨代謝（骨形成および骨吸収）パラメーター

骨形成の指標となるもの	参 考
アルカリフォスファターゼ※（血清）	骨性（3型）のアルカリフォスファターゼが指標となり，尿中のヒドロキシプロリンとよく相関する ^{3)55)~59)} 。
オステオカルシン※（血清）	骨芽細胞により産生され，骨基質の非コラーゲン蛋白の1~2パーセントを構成する ^{57)59)~82)} 。
プロコラーゲンIペプチド（血清）	骨芽細胞により産生され，骨基質の90~95パーセントを占めるI型コラーゲンの分解産物である ^{59)83)~86)} 。
骨吸収の指標となるもの	
酒石酸抵抗性酸 フォスファターゼ（血漿）	破骨細胞由来でページェット病や副甲状腺機能亢進症で高値となる。尿中ヒドロキシプロリンとよく相関する ^{59)83)87)~90)} 。
ヒドロキシプロリン※（尿）	I型コラーゲンの約4分の1を占めるアミノ酸で骨吸収の程度とよく相関する ⁵⁹⁾ 。
ビリジノリン（尿）	骨吸収時のみ骨基質より溶出するとされるコラーゲン架橋物質である ^{59)91)~99)} 。
デオキシビリジノリン（尿）	同 上

（※印は健保適応）

上記以外のものとして血中カルシウム※，リン※，PTH※，カルシトニン※，ビタミンD分画，尿中カルシウム※，リン※，などがある。

表4 骨粗鬆症と鑑別すべき疾患

	骨粗鬆症	骨軟化症	副甲状腺機能亢進症	腎性骨異栄養症	多発性骨髄腫	癌の骨転移
血清Ca	→	↓	↑	↓~→	→~時に↑	→~時に↑
血清P	→	↓	↓	↑	→~時に↑	→
BUN	→	→	→	↑	→~時に↑	→
Al-P	→	↑	↑~→	↑~→	→~時に↑	↑~→
M蛋白	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
PTH	↑, →, ↓	やや↑	↑	↑	→	→~↑
1,25(OH) ₂ D	↓~→	↓	↑	↓	→	→

注) ↑：上昇，↓：低下，→：正常

腰背部痛をきたす疾患

脊椎カリエス，脊椎過敏症，変形性脊椎症，脊椎分離症，脊椎すべり症，椎間板ヘルニアなど

(1) 逐次投与法

結合型エストロゲン0.625mg/日を1日目より21日間毎日投与し，ゲスターゲン〔酢酸メドロキシprogステロン (MPA)〕5~10mg/日を10日目より21日まで毎日投与し22日目より7日間休薬する投与法を1クールとし以後これを繰り返す。通常，休薬期間中に消退出血をみる。

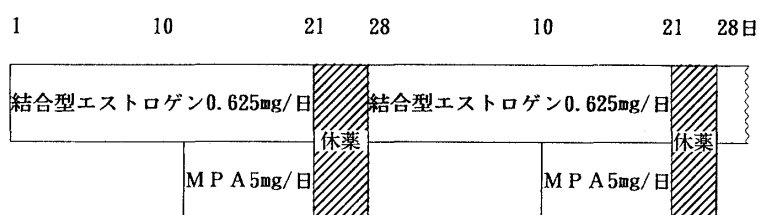
(2) 連続同時投与法

結合型エストロゲン0.625mg/日とMPA 2.5mg/日を休薬期間をおかず毎日服用させる。この投与法では子宮内膜は萎縮し¹¹⁹⁾，90パーセントは1年以内に出血はなくなる¹²⁰⁾¹²¹⁾。

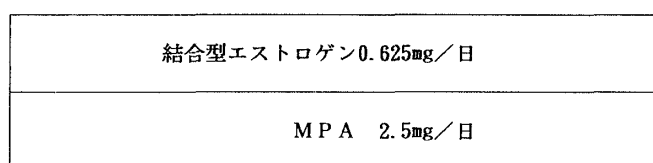
(3) 周期的併用療法

逐次投与法の一つであるが，ゲスターゲンを周期の初めに投与する方法である。具体的には結合型エストロゲン0.625mg/日を連日，休薬期間をおかず投与す

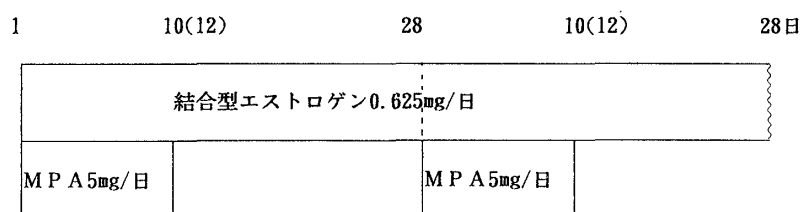
(1) 逐次投与法



(2) 連続同時投与法



(3) 周期的併用療法



結合型エストロゲンは連日投与し、4週ないし月初めの10日間ないし12日間MPAを反復投与する。

図1 投与法

るが、投与初日から10日間ないし12日間MPA 5～10 mg/日を併用する。MPA 投与は4週間ごと、あるいは各月の初日から定期的に繰り返す。

閉経後間もない婦人では逐次投与法、周期的併用療法など消退出血の起こる投与法でよいが、高齢女性や出血をいやがる女性には連続投与法が勧められる¹²²⁾。

4. 投与期間

閉経後あるいは両側卵巣摘出後できるだけ早い時期から³⁾⁴⁸⁾、少なくとも5～15年間³⁾⁴⁸⁾、65～75歳まで、ないしは一生投与したほうがよいという報告^{123)～126)}もある。

5. 管理

エストロゲン投与開始前に子宮の内膜スメアー又は内膜組織診および乳房検査(視触診、マンモグラフィ)を行い⁴⁸⁾¹²⁴⁾、異常のないことを確認する。それ以降は6～12カ月ごとに繰り返す⁴⁸⁾。

6. 禁忌¹¹⁰⁾¹²⁶⁾

(1) 絶対禁忌

- (i) 乳癌(既往者も含む)、子宮内膜癌患者
- (ii) 血栓症、塞栓症の既往のある者
- (iii) 心不全、腎疾患、肝疾患により水貯留のある患者
- (iv) 肝機能障害者
- (v) ポルフィリン血症者

(2) 比較的禁忌

- (i) 未摘出の子宮筋腫、子宮内膜症の既往をもつ患者
- (ii) 高血圧症
- (iii) インシュリンを必要としている糖尿病患者
- (iv) 原因不明の子宮出血
- (v) 子宮内膜癌の既往者

2) その他の療法

1. 対象

閉経後婦人で次のいずれかに該当する場合、以下の各種の薬剤による治療が試みられている。

(1) 厚生省シルバーサイエンス研究班診断基準で4点以上

(2) 閉経後骨量減少、すなわち骨量が最大骨量の20パーセント以上の減少

2. 投与方法

(1) 活性型ビタミン D₃ 製剤

ビタミン D₃ は腸管でのカルシウム吸収および腎でのカルシウム再吸収を促進して体内のカルシウムバランスを正に保つ¹²⁷⁾。本剤では石灰化促進作用と骨吸収促進作用を有し、骨代謝回転の調節¹²⁸⁾を行い、骨量増加を図るばかりでなく、骨折の予防効果¹²⁹⁾も有する。現在治療に用いられている活性型ビタミン D₃ はアルファカルシドール [$1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$] とカルシトリオール [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] の二つで、この2剤の効果比は血中カルシウム濃度による作用を指標とすると1:2である。

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (ロカルトロール®): 0.5 μg /日 (経口), $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (アルファロール®, ワンアルファ®): 0.5~1.0 μg /日 (経口)

カルシウム摂取量の少ない場合はカルシウムを併用する。

(2) カルシトニン製剤

カルシトニンは破骨細胞に作用して骨吸収を抑制¹³⁰⁾することにより骨量減少を抑制¹³¹⁾¹³²⁾ないしは骨量を増加する¹⁰⁹⁾¹³³⁾。また鎮痛作用を有することも知られ、これは血液内の β -エンドルフィンを増加¹³⁴⁾させるためといわれている。

ブタカルシトニン (カルシタール®): 40単位/回 (筋注), 合成ウナギカルシトニン (エルシトニン®): 10単位/回 (筋注), 合成サケカルシトニン (サーモトニン®, カルシトラン®): 10単位/回 (筋注)

骨粗鬆症に伴う疼痛に対しては週2回筋注する。また骨量減少の抑制・改善に対しては1~2週に1回筋注する。

(3) イプリフラボン

イプリフラボンは破骨細胞による骨吸収を直接抑制する¹³⁵⁾¹³⁶⁾とともに、骨芽細胞の機能を促進し、骨形成を亢進する作用¹³⁷⁾¹³⁸⁾もあるといわれている。さらに、本剤は閉経後などに減少のみられるカルシトニンの分泌を亢進する¹³⁹⁾¹⁴⁰⁾直接的な作用とともに、カルシトニンを介する間接的な作用¹⁴¹⁾によっても骨吸収を抑制するといわれている。

イプリフラボン (オステン®): 600mg/日 (経口)

3. 管理

(1) ビタミン D₃ 製剤

血清カルシウム値、尿中カルシウム値の検査が必要で、高カルシウム血症ないし高カルシウム尿症が発現した場合には減薬又は休薬する。

(2) カルシトニン製剤

嘔気、嘔吐などの消化器症状と顔面紅潮、注射部位の疼痛が現れることがある。投与中は血清カルシウムを検査し、正常下限にならないようにし、カルシウム剤の併用を考える。

(3) イプリフラボン

本剤の投与により、消化器に対する副作用が発現することがあるため、消化性潰瘍の既往を有する患者には慎重に投与する必要がある。

文 献

1. 井上哲郎. 骨粗鬆症にかかる医療費. 総合臨床 1990; 39: 2575—2577
2. 白木正孝. 寝たきり老人をなくすために. Mebio 1986; 3: 77—83
3. Conference report. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991; 90: 107—110
4. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. JAMA 1941; 116: 2465—2474
5. Smith DM, Khairi MRA, Johnston CC Jr. The loss of bone mineral with aging and its relationship to risk of fracture. J Clin Invest 1975; 56: 311—318
6. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. Lancet 1980; 2: 1151—1153
7. Davis ME, Strandjord NM, Lanza LH. Estrogens and the ageing process: the detection, prevention, and retardation of osteoporosis. JAMA 1966; 196: 219—224
8. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ III, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. N Engl J Med 1984; 311: 1273—1275
9. Nilas L, Christiansen C. Bone mass and its relationship to age and the menopause. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 697—702
10. Nordin BEC, Need AG, Chatterton BE, Horowitz M, Morris HA. The relative contributions of age and years since menopause to postmenopausal bone loss. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 83—88

11. *Nordin BEC, Need AG, Bridges A, Horowitz M.* Relative contributions of years since menopause, age, and weight to vertebral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 20—23
12. *Melton LJ III, Riggs BL.* Epidemiology of age-related fractures. In: Avioli LV, ed. *The osteoporotic syndrome*. New York: Grune & Stratton, 1983; 45—72
13. *Melton LJ III, Wahner HW, Richelson LS, O'Fallon WM, Riggs BL.* Osteoporosis and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 254—261
14. *Hui SL, Slemenda CW, Hohnston CC Jr.* Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81: 1804—1809
15. *Krølner B, Nielsen SP.* Bone mineral content of the lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross-sectional and longitudinal studies. *Clin Sci* 1982; 62: 329—336
16. *Mazess RB, Gallagher JC, Notelovitz M, Schiff I, Utian WH.* Monitoring skeletal response to estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 843—848
17. *Riggs BL, Wahner HW.* Bone densitometry and clinical decision-making in osteoporosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 293—295
18. *Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL.* Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982; 70: 716—723
19. *Krølner B.* Lumbar spine bone mineral content by photon beam absorptiometry. *Danish Med Bull* 1985; 32: 152—170
20. *Schaadt O, Bohr H.* Different trends of age-related diminution of bone mineral content in the lumbar spine, femoral neck, and femoral shaft in women. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 71—76
21. *Sartoris DJ, Moscona A, Resnick D.* Progress in radiology: dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry. Current status and perspective. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 307—325
22. 白木正孝, 金田清志, 中村哲郎, 中村利孝, 黒川高秀, 井上哲郎, 富田明夫, 森井浩世, 藤田拓男, 深瀬正晃, 筒泉正春, 福永仁夫, 山本吉蔵, 乗松尋道, 森田陸司, 折茂 肇. 脊椎骨密度統一表示による加齢変化と骨折閾値について. *日骨代謝会誌* 1990; 8: 283
23. *Nordin BEC, Need AG.* Diagnosis and management of osteoporosis. *Australian Fam Phys* 1988; 17: 170—173
24. *Ross PD, Wasnich RD, Maclean CJ, Hagino R, Vogel JM.* A model for estimating the potential costs and savings of osteoporosis prevention strategies. *Bone* 1988; 9: 337—347
25. *Ross PD, Wasnich RD, Vogel JM.* Detection of prefracture spinal osteoporosis using bone mineral absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 1—11
26. *Notelovitz M.* Osteoporosis: Screening and exercise. In: Hammond CB, ed. *Menopause: Evaluation, Treatment, and Health Concerns: Proceedings of a National Institutes of Health Symposium Held in Bethesda, Maryland, April 21—22, 1988*. Bethesda, Maryland: Alan R Liss, Inc, 1989; 225—252
27. *Mazess RB.* Bone density in diagnosis of osteoporosis: Thresholds and break-points. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 117—118
28. *Tosteson ANA, Rosenthal DI, Melton LJ III, Weinstein MC.* Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: Bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 594—603
29. *Stevenson JC, Banks LM, Spinks TJ, Freemantle C, MacIntyre I, Hesp R, Lane G, Endacott JA, Padwick M, Whitehead MI.* Regional and total skeletal measurements in the early postmenopause. *J Clin Invest* 1987; 80: 258—262
30. *Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ III, Richelson LS, Judd HL, Offord KP.* Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest* 1986; 77: 1487—1491
31. *Geusens P, Dequeker J, Verstraeten A, Nijs J.* Age-, sex-, and menopause-related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorptiometry radiogrammetry. *J Nucl Med* 1986; 27: 1540—1549
32. *Buchanan JR, Myers C, Lloyd T, Green RB III.* Early vertebral trabecular bone loss in normal premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 583—587
33. *Lindsay R.* Prevention of postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1987; 14: 63—76
34. *Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, Neer RM.* Quantitative digital radiography versus

- dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 839—844
35. *Pacifici R, Rupich R, Vered I, Fischer KC, Greffin M, Susman N, Avioli LV.* Dual energy radiography (DER): A preliminary comparative study. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 189—191
 36. *Wahner HW, Dunn WL, Brown ML, Morin RL, Riggs BL.* Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1075—1084
 37. *Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J.* Performance evaluation of a dual-energy X-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 228—232
 38. *Strause L, Bracker M, Saltman P, Sartoris D, Kerr E.* A comparison of quantitative dual-energy radiographic absorptiometry and dual photon absorptiometry of the lumbar spine in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 288—291
 39. *Slosman DO, Rizzoli R, Donath A, Bonjour J.-Ph.* Vertebral bone mineral density measured laterally by dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporosis Int* 1990; 1: 23—29
 40. *Mazess RB, Gifford CA, Bisek JP, Barden HS, Hansen JA.* DEXA measurement of spine density in the lateral projection. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 235—239
 41. *Orwoll ES, Oriatt SK, The Nafarelin/Bone Study Group.* Longitudinal precision of dual-energy X-ray absorptiometry in a multicenter study. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 191—197
 42. *Riggs BL, Melton LJ III.* Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 1983; 75: 899—901
 43. *Riggs BL, Melton LJ.* Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676—1686
 44. *Raisz LG.* Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 818—828
 45. *Melton LJ III, Eddy DM, Johnston CC Jr.* Screening for osteoporosis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 516—528
 46. 福永仁夫, 森田睦司, 白木正孝, 中村哲郎, 金田清志, 黒川高秀, 井上哲郎, 富田明夫, 森井浩世, 藤田拓男, 山本吉蔵, 乗松尋道, 折茂 肇. 腰椎骨塩定量装置間の Cross Calibration. *日骨代謝会誌* 1990; 8: 284
 47. *Tashjian AH, Singer FR, Mundy GR, Haddad JG, Bilezikian JP, Canalis E, Christakos S, Hruska KA, Glorieux FH, Martin TJ, Ott SM, Price PA, Rodan SB, Rosenblatt M, Hohl SM, Chesnut CH III, Feldman D, Haussler MR, Marcus R, Murray TM, Stern PH, Strewler G.* Clinical indications for bone mass measurements. *J Bone Miner Res* 1989; 4 (Suppl 2): 1—28
 48. *Riggs BL, Peck WA, Bell NH.* Physician's resource manual on osteoporosis: A decision-making guide second edition Washington: National Osteoporosis Foundation, 1991; 1—38
 49. 水口弘司, 五来逸雄. 卵巣摘出後骨粗鬆症. *日本臨床* 1990; 48: 1893—1897
 50. *Ohta H, Makita K, Suda Y, Ikeda T, Masuzawa T, Nozawa S.* Influence of oophorectomy on serum levels of sex steroids and bone metabolism and assessment of bone mineral density in lumbar trabecular bone by QCT-C value. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 659—665
 51. *Saggese G, Federico G, Bertelloni S, Baroncelli GI.* Mineral metabolism in Turner's syndrome: Evidence for impaired renal vitamin D metabolism and normal osteoblast function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 998—1001
 52. *Myerson M, Gutin B, Warren MP, Wang J, Lichtman S, Pierson RN.* Total body bone density in amenorrheic runners. *Obstet Gynecol* 1992; 973—978
 53. 折茂 肇, 中村哲郎. 老人性骨粗鬆症の予防及び治療に関する総合的研究. 祖父江逸郎 編, シルバーサイエンス研究班, 昭和63年度研究報告, 東京: 厚生省, 1989; 81—82
 54. 折茂 肇, 他. 厚生省長寿科学研究事業「退行期骨粗鬆症の予防に関する研究」平成4年度研究報告, 東京: 厚生省, 1992; 印刷中
 55. *Moss DW.* Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Chem* 1982; 28: 2007—2016
 56. *Farley JR, Chesnut CT, Baylink DJ.* Improved method for quantitative determination in serum of alkaline phosphatase of skeletal origin. *Clin Chem* 1981; 27: 2002—2007
 57. *Duda RJ Jr, O'Brien JF, Katzman JA, Peterson JM, Mann KG, Riggs BL.* Concurrent assays of circulating bone gla-protein and bone alkaline phosphatase: Effects of sex, age, and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 951—957
 58. *Hill CS, Wolfert RJ.* The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatase and not liver alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta*

- 1989; 186: 315—320
59. *Delmas PD*. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. *Bone* 1992; 13: S17—S21
 60. *Hauschka PK, Lian JB, Gallop PM*. Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3925—3929
 61. *Price PA, Otsuka AS, Poser JW, Kristaponis J, Raman N*. Characterization of a γ -carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 1447—1451
 62. *Price PA, Nishimoto S*. Radioimmunoassay for the vitamin K-dependent protein found in bone and its discovery in plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2234—2239
 63. *Price PA, Williamson MK, Lothringer JW*. Origins of the vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem* 1981; 256: 12760—12766
 64. *Taylor AK, Linkhart SG, Mohan S, Baylink DJ*. Development of a new radioimmunoassay for human osteocalcin: evidence for a mid-molecule epitope. *Metabolism* 1988; 37: 872—877
 65. *Poser JW, Esch FS, Ling NC, Price PA*. Isolation and sequence of the vitamin K-dependent protein from human bone. *J Biol Chem* 1980; 255: 8685—8691
 66. *Brixen K, Nielsen HK, Eriksen EF, Charles P, Mosekilde L*. Efficacy of wheat germ lectin precipitated alkaline phosphatase in serum as an estimator of bone mineralization rate: comparison to serum total alkaline phosphatase and serum bone Gla-protein. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 93—98
 67. *Charles P, Poser JW, Mosekilde L, Jensen FT*. Estimation of bone turnover evaluated by ^{47}Ca -kinetics. Efficiency of serum bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase, and urinary hydroxyproline excretion. *J Clin Invest* 1985; 76: 2254—2258
 68. *Garcia-Carrasco M, Gruson M, de Vernejoul C, Denne A, Miravet L*. Osteocalcin and bone histomorphometric parameters in adults without bone disease. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 13—17
 69. *Delmas PD, Malaval L, Arlot ME, Meunier PJ*. Serum bone GLA-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone* 1985; 6: 339—341
 70. *Price PA, Parthamore JG, Deftos LJ*. New biochemical marker for bone metabolism: measurement by radioimmunoassay of bone gla protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 1980; 66: 878—883
 71. *Niimi H, Nishioka T, Kurayama H, Nakajima H*. Serum osteocalcin in normal children and children with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Mineral Metab* 1988; 6: 38—42
 72. *Kelly PJ, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA*. Age and menopause-related changes in indices of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1160—1165
 73. *Catherwood BD, Marcus R, Madsig P, Cheung AK*. Determinants of bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein in plasma of healthy aging subjects. *Bone* 1985; 6: 9—13
 74. *Mende LM, Huq NL, Matthews HR, Chapman G*. Primary structure of osteocalcin from ovine bone. *Int J Pept Protein Res* 1984; 24: 297—302
 75. *Nakatsuka K, Miki T, Nishizawa Y, Tabata T, Inoue T, Morii H, Ogata E*. Circulating bone Gla protein in end-stage renal disease determined by newly developed two-site immunoradiometric assay. In: Morii H, ed. *Calcium Regulating Hormones. I. Role in disease and aging*. Contri Nephrol Basel Karger 1991; 90: 147—154
 76. *Takami H, Kitano Y, Ichimori T, Shikata J*. Serum bone Gla-protein level determined by IRMA using monoclonal antibody in patients with renal hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery* 1991; 8: 171—174
 77. *Eastell R, Delmas PD, Hodgson SF, Eriksen EF, Mann KG, Riggs BL*. Bone formation rate in older normal women: Concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics, and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 741—748
 78. *Epstein S, Poser J, McClintock R, Johnston CC Jr, Bryce G, Hui S*. Differences in serum bone Gla protein with age and sex. *Lancet* 1984; 2: 307—310
 79. *Deftos LJ, Parthamore JG, Price PA*. Changes in plasma bone Gla protein during treatment of bone disease. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 121—124

80. Gundberg CM, Weinstein RS. Multiple immunoreactive forms of osteocalcin in uremic serum. *J Clin Invest* 1986; 77: 1762—1767
81. Tarallo P, Henny J, Fournier B, Siest G. Plasma osteocalcin: biological variations and reference limits. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50: 649—655
82. Vanderschueren D, Gevers G, Raymaekers G, Devos P, Dequeker J. Sex- and age-related changes in bone and serum osteocalcin. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 179—182
83. Simon LS, Krane SM. Procollagen extension peptides as markers of collagen synthesis. In: Kleerekoper M, Krane SM, eds. *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983; 108—111
84. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type I carboxyterminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987; 5: 427—436
85. Kraenzlin ME, Mohan S, Baylink DJ. Development of a radioimmunoassay for the N-terminal type I procollagen: potential use to assess bone formation. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: A86
86. 中塚善義, 関谷善一郎, 吉田博昭, 笹尾恭子, 田原英樹, 三木隆巳, 西沢良記, 森井浩世, 揖場和子. 骨, カルシウム代謝異常における血清 I 型プロコラーゲン C 末端ペプチドの測定—骨代謝回転の指標としての臨床的有用性の検討—. *日骨代謝会誌* 1991; 9: 173—180
87. Stepan JJ, Silinkova-Malkova E, Havrenek T, Formankova J, Zichova M, Lachmanova J, Strakova M, Broulik P, Pacovsky V. Relationship of plasma tartrate resistant acid phosphatase to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta* 1983; 133: 189—200
88. Stepan JJ, Pospichal J, Presl J, Pacovsky V. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 1987; 8: 279—284
89. Stepan JJ, Pospichal J, Schreiber V, Kanka J, Mensik J, Presl J, Pacovsky V. The application of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to assess changes in bone resorption in response to artificial menopause and its treatment with estrogen or norethisterone. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 273—280
90. Piedra C, Torres R, Rapado A, Curiel MD, Castro N. Serum tartrate-resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 58—60
91. Eyre DR. Collagen cross-linking amino acids. *Methods Enzymology* 1987; 144: 115—139
92. Eyre DR, Dickson IR, Van Ness KP. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. Age-related changes in the content of mature hydroxypyridinium residues. *Biochem J* 1988; 252: 495—500
93. Eyre DR, Koob TJ, Van Ness KP. Quantitation of hydroxypyridinium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1984; 137: 380—388
94. Black D, Duncan A, Robins SP. Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1988; 169: 197—203
95. Uebelhart D, Gineyts E, Delmas PD. Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Min* 1990; 8: 87—96
96. Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 367—373
97. Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, Riis B, Christiansen C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 639—644
98. Body JJ, Delmas PD. Urinary pyridinium cross-links as markers of bone resorption in tumor-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 471—475
99. Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 476—480
100. Sandler RB, Cauley JA, Hom DL, Sahin D, Kriska AM. The effects of walking on the cross-sectional dimensions of the radius in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 65—69
101. Smith EL Jr, Smith PE, Ensign CJ, Shea MM.

- Bone involution decrease in exercising middle aged women. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 129—138
102. 乗松尋道, 中野政春. 運動とカルシウム摂取. 総合臨床 1990; 39: 2632—2637
 103. Matkovic V, Kosttal K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 540—549
 104. 厚生省保健医療局健康増進栄養課. 栄養素等の摂取状況. 厚生省保健医療局健康増進栄養課編, 国民栄養の現状, 東京: 第1出版株式会社, 1989; 39—45
 105. Souza ACA, 大内尉義, 中村哲郎, 服部明德, 折茂肇, 白木正孝, 井上潤一郎. 高齢者におけるCa所要量に関する研究. 日骨代謝会誌 1988; 6: 119
 106. Heaney RP, Riggs BL, Bell NH, Wallansee RB, Johnston CC, Gordon SL, Shulman LE. Research direction on osteoporosis. *Am J Med* 1988; 84: 275—282
 107. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, Matthews M, Nelp WB, Sisom K, Chesnut CH. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984; 33: 295—303
 108. Mazzuoli GF, Passeri M, Gennari C, Minisola S, Antonelli R, Valtorta C, Palummeri E, Cervellini GF, Gonnelli S, Francini G. Effect of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: A controlled double-blind study. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 3—8
 109. 藤田拓男, 井上哲郎, 折茂肇, 高橋栄明, 森田陸司, 山室隆夫, 山本吉蔵, 吉川靖三. 骨粗鬆症に対するエルカトニンの効果—プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験—. 医学のあゆみ 1990; 152: 261—282
 110. Gambrell RD Jr. The menopause: benefits and risks of estrogen-progestogen replacement therapy. *Fertil Steril* 1982; 37: 457—474
 111. Ettinger B. Overview of the efficacy of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1298—1303
 112. Recker RR, Saville PD, Heaney RP. Effect of estrogen and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1977; 87: 649—655
 113. Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1: 459—461
 114. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987; 106: 40—45
 115. Marslew U, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Two new combinations of estrogen and progestogen for prevention of postmenopausal bone loss: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism, climacteric symptoms and bleeding. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 202—210
 116. Munk-Jensen N, Nielsen SP, Obel EB, Eriksen PB. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by estrogen and progestogen: a double blind placebo controlled study. *Br Medical J* 1988; 296: 1150—1152
 117. Cutler WB, Garcia C. The endometrial cancer risk. In: *The Medical Management of Menopause and Premenopause*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1984; 144—163
 118. Whitehead MI, Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1313—1326
 119. Weinstein L. Efficacy of a continuous estrogen-progestin regimen in the menopausal patients. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 929—932
 120. Magos AL, Brincat M, Studd WW, Wardle P, Schlesinger P, O'dowd T. Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 496—501
 121. Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1534—1542
 122. Wren BG, Brown L. Compliance with hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1991; 13: 17—21
 123. Notelovitz M. The role of gynecologist in osteoporosis prevention: a clinical approach. *Clinical Obstet Gynecol* 1987; 30: 871—882
 124. Nachtigall LE. *Estrogen: Revised and Expanded*. New York: Harper Collins Publishers, 1991; 158—189
 125. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1169—1174
 126. Vaughn TC, Hammond CB. Estrogen replacement therapy. *Clinical Obstet Gynecol* 1981; 24: 253—283

127. 須田立雄. 活性型ビタミンDの作用とそのメカニズム. 須田立雄, 尾形悦郎, 小椋陽介, 西井易徳編, ビタミンD—その新しい流れ—. 東京: 講談社サイエンティフィック, 1982; 85—103
128. 中村利孝. 骨とビタミンD. *The Bone* 1991; 5: 71—77
129. 中村利孝. 骨量増加療法—1. ビタミンD製剤. *整形外科* 1992; 43: 1147—1151
130. Friedman J, Ralsz LG. Thyrocalcitonin: Inhibition of bone resorption in tissue culture. *Science* 1965; 150: 1465—1467
131. 吉川靖三, 司馬正邦, 星野 孝, 五十嵐三都男, 折茂 肇, 佐久間昭, 津山直一. 骨粗鬆症に対するウサギカルシトニン誘導体(エルカトニン)の効果について. *日整外学誌* 1983; 57: 1717—1728
132. Mazuolli GF, Tabolli S, Bigi F, Valtorta C, Minisola S, Diacinti D, Scarnecchia L, Bianchi G, Pioloini M, Acqua SD. Effect of salmon calcitonin on bone loss induced by ovariectomy. *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 209—214
133. Gennari C, Agnusdei D, Montagnani M, Gonnelli S, Civitelli R. Effect of regimen of intranasal salmon calcitonin. In early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 381—383
134. Laurian L, Oberman Z, Graf E, Gilad S, Hoere E, Simantov R. Calcitonin induced increase in ACTH, β -endorphine and cortisol secretion. *Horm Metabol Res* 1986; 18: 268
135. Tsuda M, Kitazaki T, Ito T, Fujita T. The effect of Ipriflavone (TC-80) on bone resorption in tissue culture. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 207—211
136. Notoya K, Yoshida K, Taketomi S, Yamazaki I, Kumegaya M. Inhibitory effect of ipriflavone on pit formation in mouse unfractionated bone cells. *Calcif Tissue Int* 1992; 51 (Suppl I): s3—s6
137. Notoya K, Tsukuda R, Yoshida K, Taketomi S. Stimulatory effect of ipriflavone on formation of bone-like tissue in rat marrow stromal cell culture. *Calcif Tissue Int* 1992; 51 (Suppl I): s16—s20
138. Ozawa H, Nakamura H, Irie K, Irie M. Histochemical and fine structural study of bone of ipriflavone-treated rats. *Calcif Tissue Int* 1992; 51 (Suppl I): s21—s26
139. Ohta H, Komukai S, Ikeda T, Masuzawa T, Suda Y, Makita K, Nozawa S. The influence of Ipriflavone on bone metabolism and reduction of bone mineral density decrease by ipriflavone following menopause or oophorectomy. *J Bone Miner Met* 1983; 11 (Suppl I): s40—s45
140. Hashizume K, Ichikawa K, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, Nishii Y, Ma X-X. Effects of 7-isopropoxy-3-phenyl-4H-benzopyran-4-one (Ipriflavone) on serum levels of calcitonin and parathyroid hormone in patients with adult-onset diabetes. *J Bone Miner Met* 1993; 11 (Suppl I): s30—s37
141. Yamazaki I, Shino A, Tsukuda R. Effect of Ipriflavone of osteoporosis induced by ovariectomy in rats. *J Bone Miner Met* 1986; 3: 205—210