

ホルモン補充療法の骨密度改善効果に及ぼす因子

—SXA 法による検討—

鳥取大学医学部産科婦人科学教室

*松江市立病院産婦人科

入江 隆 佐藤 宗保* 岡田 誠
 皆川 幸久 紀川 純三 寺川 直樹

Factors Influencing the Effect of Hormone Replacement Therapy on
 Bone Mineral Density —An Evaluation by Single
 Energy X-ray Absorptiometry—

Takashi IRIE, Muneyasu SATOU*, Makoto OKADA, Yukihiisa MINAGAWA,

Junzo KIGAWA and Naoki TERAOKA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Yonago***Department of Obstetrics and Gynecology, Matsue City Hospital, Matsue*

概要 単一 X 線吸収測定法(SXA)を用いてホルモン補充療法(HRT)の骨密度改善効果に及ぼす因子を知ることを本研究の目的とした。

自然閉経又は両側卵巣摘出女性75例(年齢42歳～68歳, 平均54.1歳)を研究対象とした。子宮摘出症例(30例)には結合型エストロゲン(CEE)0.625mg/日を連日投与し, 子宮を有する症例(45例)にはCEE 0.625mg/日と酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)2.5mg/日を併用し連日投与した。HRT 施行前と施行6ヵ月後にSXAにより踵骨骨密度を計測するとともに, 血中カルシウム(Ca), リン(P), アルカリフォスファターゼ(ALP)を測定した。同時に, ライフスタイルに関するアンケート調査を行った。6ヵ月間のHRTによる骨密度変化率を求め, 症例を変化率が-2CV値以下の減少, -2CVから2CV値の無変化, 2CV値以上の増加の3群に分類し, 治療前骨密度, 骨代謝マーカーおよびアンケート調査結果を3群間で比較検討した。

骨密度の変化率は-4.2%～13.4%であり, 平均変化率は3.0%であった。12例(16.0%)が減少, 17例(22.7%)が無変化, 46例(61.3%)が増加と判定された。増加群の治療前骨密度は, 減少群と無変化群のそれに比して有意に低値であった。増加群の治療前血中ALP値は減少群に比して有意に高かった。閉経後年数, 年齢, 体格およびライフスタイルに関する諸因子は3群間で差を認めなかった。骨密度変化率を従属変数に, 各背景因子を独立変数としてステップワイズ回帰分析を行った結果, 治療前骨密度のみが独立変数として有用であった。

本研究の成績から, SXAを使用したHRTの骨量改善効果の予測因子としては, 治療前骨密度と血中ALP値が重要であり, ライフスタイルなどの環境因子の関与は大きくない可能性が示唆された。

Synopsis The aim of the present study was to elucidate the factors influencing the effect of hormone replacement therapy (HRT) on the bone mineral density (BMD) of the os calcis measured by single energy X-ray absorptiometry (SXA).

Seventy-five patients were entered in this study. Thirty patients who had undergone hysterectomy were treated with estrogen only (0.625mg/day conjugated equine estrogen), and the remaining 45 patients received a combination of estrogen and progestin (0.625mg/day conjugated equine estrogen, 2.5mg/day medroxyprogesterone acetate). Before and 6 months after the medication, the BMD of the os calcis was measured by SXA, and serum levels of calcium (Ca), phosphate (P), and alkaline phosphatase (ALP) were evaluated. A self-administered questionnaire concerning life style

was also submitted to the subjects before the treatment. The subjects were divided into 3 groups according to the percent change in BMD: patients with less than a -2 coefficient of variation (CV) as non-responders; those with a -2 and less than $2CV$ as unchanged; and those with a 2 and more than $2CV$ as responders. We compared the relationship between the percent change in BMD and patients characteristics in the three groups.

The percent change in BMD exhibited a wide distribution ranging from -4.2 to 13.4% (mean: 3.0%). Twelve patients (16.0%), 17 (22.7%), and 46 (61.3%) were classified as non-responders, unchanged and responders, respectively. The initial BMD in responders group was significantly lower than that in non-responders and unchanged groups. The serum level of ALP in responders was significantly higher than that in non-responders. There was no other predictor for the HRT effect on BMD in the patients characteristics obtained from the results of the questionnaire.

The present results suggest the usefulness of SXA for evaluating the HRT effect, and that the initial BMD and serum level of ALP are the most useful predictors of the effect.

Key words: Hormone replacement therapy • Single energy X-ray absorptiometry • Bone mineral density

緒 言

閉経後骨粗鬆症はエストロゲンの低下が主因となって発症し、女性では閉経を境にして急速に骨量が減少する。ホルモン補充療法(HRT)は閉経後の骨量減少の抑制¹⁾²⁾と、骨粗鬆症に起因する骨折の予防³⁾⁴⁾に有用であるとされている。しかしながら、HRTにより骨密度改善効果の得られない症例の存在も指摘されており^{5)~7)}、その効果は必ずしも一様ではない。一方、骨量の獲得と維持には遺伝やホルモンなどの内的因子とともに、運動やカルシウム摂取などの環境因子の関与が指摘され⁸⁾⁹⁾、これらの因子はHRTの骨密度改善効果に影響を及ぼす可能性が考えられる。

HRTの骨密度改善効果の評価には種々の骨量測定装置が用いられており、二重X線吸収測定法(DXA)による腰椎骨密度測定が、その精度の高さ、再現性のよさ、さらに治療効果をよく反映することから現在広く臨床応用されている。DXAで検討した成績によると、2年間のHRTにより腰椎骨密度は7~8%増加するとされている¹⁰⁾。しかしながら、DXAによる腰椎骨密度測定は腹部大動脈の石灰化や変形性脊椎症のみられる高齢者では正確さに欠け、また、機器の価格が高額で、広い設置場所を要するなどの欠点も有する。一方、単一X線吸収測定法(SXA)による踵骨骨密度測定は高齢者での海綿骨評価にも適し、また、大腿骨頸部の骨密度と高い相関を示すことから、大腿

骨頸部骨折の危険性の予知に有用である可能性が示されている¹¹⁾。さらに、SXAはDXAに比し測定時間が短く、操作がきわめて簡便であり、また、設置スペースも少なく済むなどの利点も有する。以上の点から、SXAは骨粗鬆症のスクリーニングに有用と考えられるが、著者らの知り得た限りでは、HRTの骨密度改善効果をSXAにより評価した報告はない。

本研究では、SXAを用いてHRTによる踵骨骨密度の骨密度改善効果を評価するとともに、運動習慣や牛乳摂取習慣などライフスタイルに関するアンケート調査と骨代謝マーカーを加味して、HRTの骨密度改善効果に及ぼす因子を知ることが目的とした。

研究対象および方法

松江市立病院産婦人科更年期外来でHRTを実施した自然閉経又は両側卵巣摘出女性75例(年齢42歳~68歳、平均54.1歳)を研究対象とした。「厚生省長寿科学骨粗鬆症研究班」の定める退行期骨粗鬆症の診断基準で除外疾患に該当する例、および骨代謝に影響を及ぼすと考えられる薬剤を投与された例は対象より除外した。全例に対して十分な説明を行い同意を得た後に、子宮摘出症例(30例)には結合型エストロゲン(CEE)0.625mg/日を連日投与し、子宮を有する症例(45例)にはCEE 0.625mg/日と酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)2.5mg/日を併用し連日投与した。対象の

背景因子を表1に示す。

HRT 施行前と施行6ヵ月後に、オステオアナライザーSXA2000システム(米国ダブメディカル社製)を用いて右踵骨骨密度を計測するとともに、骨代謝マーカーとして血中カルシウム(Ca)、リン(P)、アルカリフォスファターゼ(ALP)を測定した。6ヵ月間のHRTによる骨密度変化率を求め、変化率が $-2CV$ 値以下の減少(減少群)、 $-2CV$ から $2CV$ 値の無変化(無変化群)、 $2CV$ 値以上の増加

(増加群)の3群に症例を分類した。なお、CV 値は健常女性2名を対象とした5日間連続測定により求めた。

骨密度改善効果に影響を及ぼす因子として表2と図1に示す17項目を選択し、治療前骨密度、骨代謝マーカーおよびアンケート調査結果を3群間で比較検討した。さらに、骨密度変化率を従属変数に、各背景因子を独立変数としてステップワイズ回帰分析を行い、骨密度改善効果の予測因子を求めた。なお、食事や運動などのライフスタイルに関する項目はアンケート調査により記入法で集計した。

骨密度ならびに骨代謝マーカーの値はMean $\pm$ SEで示し、有意差検定にはpaired t-testを用いた。骨密度変化率と背景因子との関連については、分散分析又は χ^2 検定により解析を行った。

成 績

本法による踵骨骨密度測定のCV 値は平均0.6%であり、きわめて良好な値を示した。

表1 患者背景

	E (n=30)	E + P (n=45)
年齢(歳)	54.5 $\pm$ 1.2	53.8 $\pm$ 0.6
閉経後年数(年)	5.0 $\pm$ 2.0	4.2 $\pm$ 0.5
身長(cm)	152.1 $\pm$ 0.9	152.2 $\pm$ 0.9
体重(kg)	52.6 $\pm$ 1.0	50.1 $\pm$ 0.9
BMI	22.8 $\pm$ 0.4	21.6 $\pm$ 0.4

E: 結合型エストロゲン

E + P: 結合型エストロゲン+酢酸メドロキシプロゲステロン

表2 骨密度改善効果と背景因子

	減少群(n=12)	無変化群(n=17)	増加群(n=46)
年齢(歳)	53.3 $\pm$ 1.8	52.2 $\pm$ 0.9	54.9 $\pm$ 5.3
閉経後年数(年)	4.0 $\pm$ 3.0	2.6 $\pm$ 0.7	5.1 $\pm$ 0.7
身長(cm)	152.9 $\pm$ 1.2	151.7 $\pm$ 1.8	152.1 $\pm$ 0.7
体重(kg)	52.2 $\pm$ 1.4	51.4 $\pm$ 1.9	50.8 $\pm$ 0.9
BMI	22.4 $\pm$ 0.7	22.2 $\pm$ 0.6	22.0 $\pm$ 0.4
骨密度(mg/cm ²)	377.2 $\pm$ 27.0*	373.4 $\pm$ 15.5*	320.7 $\pm$ 8.2
ALP(UI/l)	70.4 $\pm$ 5.1**	80.3 $\pm$ 7.1	91.6 $\pm$ 3.8
Ca(mg/dl)	9.8 $\pm$ 0.3	9.8 $\pm$ 0.2	9.8 $\pm$ 0.1
P(mg/dl)	3.4 $\pm$ 0.3	3.6 $\pm$ 0.2	3.7 $\pm$ 0.1

*p<0.01 対増加群 **p<0.05 対増加群

表3 HRT 施行前後の骨密度と骨代謝マーカー

測定項目	投与薬剤	施行前	施行6ヵ月後	平均変化率
骨密度 (mg/cm ²)	E	334.0 $\pm$ 11.6	342.5 $\pm$ 11.2*	2.8 $\pm$ 0.7
	E + P	346.8 $\pm$ 10.9	355.5 $\pm$ 9.9*	3.1 $\pm$ 0.6
ALP (UI/l)	E	93.9 $\pm$ 5.7	68.2 $\pm$ 3.2*	-20.3 $\pm$ 3.4
	E + P	81.4 $\pm$ 3.5	58.4 $\pm$ 2.4*	-24.6 $\pm$ 3.3
Ca (mg/dl)	E	9.8 $\pm$ 0.2	9.6 $\pm$ 0.1**	-2.6 $\pm$ 1.7
	E + P	9.8 $\pm$ 0.1	9.4 $\pm$ 0.1**	-3.9 $\pm$ 1.4
P (mg/dl)	E	3.6 $\pm$ 0.1	3.2 $\pm$ 0.1*	-10.0 $\pm$ 2.2
	E + P	3.6 $\pm$ 0.1	3.1 $\pm$ 0.1*	-9.1 $\pm$ 3.2

*p<0.0001 **p<0.005 対施行前

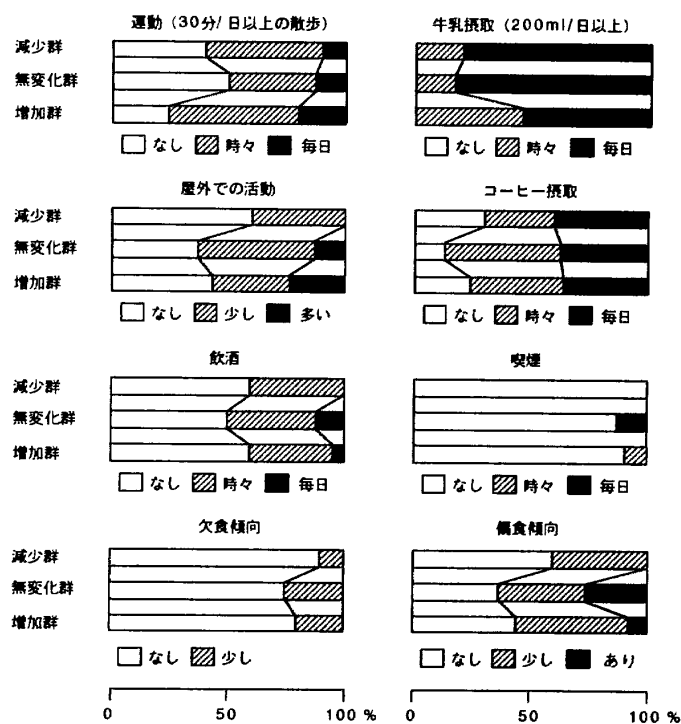


図1 骨密度改善効果とライフスタイル

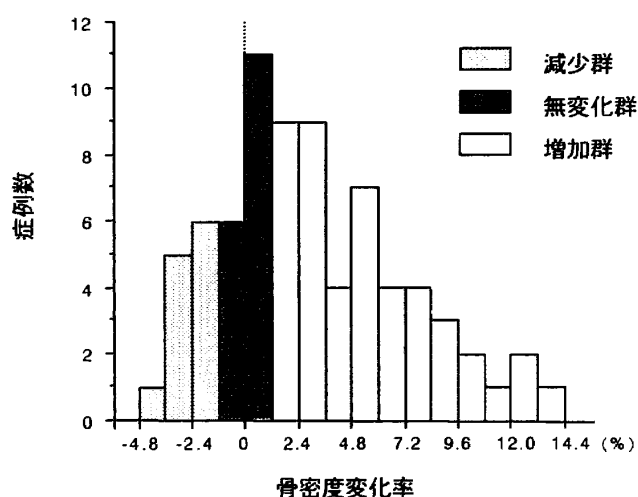


図2 骨密度変化率の分布

HRT 施行前後の骨密度と骨代謝マーカーの値を表3に示す。対象例全体では、骨密度は $341.7 \pm 8.0 \text{ mg/cm}^2$ から $350.3 \pm 7.4 \text{ mg/cm}^2$ へと有意に増加し、血中 ALP, Ca, P 値は有意に減少した。骨密度の変化率は $-4.2\% \sim 13.4\%$ と幅広く分布し(図2)、変化率の平均は 3.0% であった。投与方法別に骨密度の平均変化率を比較すると、CEE 単独投与では 2.8% 、CEE と MPA の併用投与では 3.1% であり、投与方法による差はみられなかった。

また、血中 ALP, Ca, P 値についても投与方法による差を認めなかった。

骨密度変化率により12例(16.0%)が減少、17例(22.7%)が無変化、46例(61.3%)が増加と判定された(表2)。治療前骨密度は、減少群で $377.2 \pm 27.0 \text{ mg/cm}^2$ 、無変化群で $373.4 \pm 15.5 \text{ mg/cm}^2$ 、増加群で $320.7 \pm 8.2 \text{ mg/cm}^2$ であり、増加群の治療前骨密度は減少群と無変化群のそれに比して有意に低かった。増加群の治療前血中 ALP 値は $91.6 \pm 3.8 \text{ UI/l}$ であり、減少群の $70.4 \pm 5.1 \text{ UI/l}$ に比して有意に高かった。一方、閉経後年数、年齢、身長、体重、BMI およびライフスタイルに関する諸因子は3群間で差を認めなかった(図1)。ステップワイズ回帰分析では、治療前骨密度のみが独立変数として有用であった(骨密度変化率 $= 17.8 - 0.042 \times \text{治療前骨密度}$, $R^2 \text{ 値} = 0.389$, $p < 0.0001$)。

考 察

本研究では、SXA を用いて踵骨骨密度を測定し、HRT の骨密度改善効果を検討した。閉経による骨密度の減少や HRT による骨密度の変化は海綿骨に早期に出現することから、測定部位としては海綿骨測定が重要とされている。踵骨は90%以上が海綿骨で構成され、その骨密度は DXA で測定した腰椎骨密度と高い相関を示す¹²⁾ことから、測定部位としての意義は大きいと考えられる。また、腰椎骨密度と異なり加齢による変形などの影響を受けにくい利点がある。同一症例による骨密度変化の検討では、骨量測定装置の精度が問題となるが、本研究で得た CV 値は 0.6% ときわめて良好な値であり、游らの報告¹¹⁾した CV 値 0.68% と同等であった。したがって、本法の測定精度は DXA と比べても遜色ない精度といえる。HRT による骨密度改善効果は比較的早期に表れるものと考えられ¹³⁾、今回の検討では HRT の効果判定を6カ月後に行った。その結果、血中 ALP, Ca, P 値は有意に減少し、平均で 3.0% の有意な踵骨骨密度の増加を示した。HRT による骨密度の増加率については、骨量測定装置や測定部位の違いによりさまざまな成績が示されている。本研究で得られた踵骨骨密度の増加率は、太田らの報告¹⁴⁾した

CEE と MPA の 6 カ月間併用投与後の DXA 測定による腰椎骨密度の増加率3.4%と同程度の値であった。SXA による踵骨骨密度測定はその測定精度を考えあわせると HRT の骨密度改善効果の評価において有用であると考えられた。さらに、本法は DXA に比し操作が簡便で、測定時間が短く、また、経済効率に優れているなどの利点を有することから広く一般臨床に応用できるものと考えられた。

HRT の骨密度改善効果についてはきわめて多数の成績が報告されている。しかしながら、HRT により骨密度改善が得られない例や骨密度が減少する例、いわゆる non-responder の存在に着目した研究成績は少ない⁵⁾¹⁵⁾。報告によると、HRT 施行中に1年間で1%以上の骨密度減少を示す症例は1.2%ときわめて低頻度である¹⁵⁾。しかしながら、本研究における骨密度の変化率は-4.2%~13.4%と幅広い分布を示し、症例の16%で2CV 値以上の骨量減少が観察された。Evans and Davie⁷⁾は、HRT を3年間施行した結果、2CV 値以上の骨量減少を示した症例が腰椎では3.9%、大腿骨頸部では10.4%に存在したと報告しており、HRT の non-responder は測定部位によっては予想以上に数多く潜在する可能性が示唆されている。著者らの成績もそれを支持するものである。

十分な運動とカルシウム摂取が閉経後女性の骨密度減少予防に有用か否かについては議論が多く、いまだ結論には達していない^{16)~19)}。健常女性618例を対象にライフスタイルと踵骨骨密度との関連を解析した著者らの成績⁹⁾では、若年時の運動習慣と牛乳摂取習慣は閉経後の骨密度に対して好影響を与えるが、成人後のライフスタイルと骨密度との間には関連がないことが示唆された。一方、HRT に加えて1,000mg/日のカルシウム摂取²⁰⁾あるいは筋力トレーニングを中心とした運動プログラム²¹⁾は、骨密度改善効果をさらに増強するとの報告もある。しかしながら、今回の検討ではライフスタイルに関与する諸因子と HRT の骨密度改善効果との間には関連を認めなかった。アンケート調査では客観的評価が困難なため結論できないが、少なくとも散歩程度の運動習慣や牛乳

摂取により得られる程度のカルシウム補給は HRT の骨密度改善効果には影響しない可能性が示唆された。

閉経後の期間が長く、治療前の骨密度が低い症例ほど HRT による骨密度改善効果は高いとの報告²²⁾がある。一方、HRT の骨量改善効果と相関する因子は治療前の骨密度のみであり、閉経後年数との相関は認めなかったとする成績もみられる。本研究においては、閉経後年数と骨密度改善効果との関連は認めなかったが、治療前骨密度とともに血中 ALP 値が治療効果と関連した。今回の成績は、骨代謝回転が高く骨密度の低下が著しい症例においては HRT によって高い骨密度改善効果が得られることを示している。ステップワイズ回帰分析においても、治療前骨密度が最も重要な因子であることが示された。

本研究の成績から、SXA を使用した HRT の骨密度改善効果の予測因子としては、治療前骨密度と血中 ALP 値が重要であり、ライフスタイルなどの環境因子の関与は大きくない可能性が示唆された。ライフスタイルの関与については今後さらに客観的評価に基づいた検討が必要と考えられた。

文 献

1. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, MacDonald EB, Anderson JB, Clarke AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet* 1976; 1: 1038-1041
2. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1: 459-461
3. Krieger N, Kelsey JL, Holford TR. An epidemiological study of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 141-148
4. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen therapy prevents bone loss and fracture. *Ann Intern Med* 1985; 102: 319-324
5. Rozenberg S, Gevers R, Peretz A, Vandromme J, Robyn C, Ham H. Decreased of bone mineral density during estrogen substitution therapy. *Maturitas* 1993; 17: 205-210
6. Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS, Ellerington MC, Lees B, Whitehead MI, Stevenson JC.

- Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 341—348
7. Evans SF, Davie MWJ. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 79—84
 8. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodare A, Nordin BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 540—549
 9. 入江 隆, 三浦祐和, 佐藤宗保, 寺川直樹. SXA法による女性踵骨骨密度の年齢別推移とライフスタイルが骨密度に及ぼす影響. *Osteoporosis Japan* 1996; 4: 336—338
 10. Mizunuma H, Okano H, Soda M, Kagami I, Miyamoto S, Tokizawa T, Honjo S, Ibuki Y. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: A 2-year prospective study. *Maturitas* 1997; 27: 69—76
 11. 游 逸明, 山本逸雄, 大中恭夫, 高田政彦, 中島言子, 増田一孝, 森田隆司. SXA(Single Energy X-ray Absorptiometry)法による踵骨骨密度測定の臨床的有用性についての検討. *日骨形態誌* 1993; 3: 127—131
 12. 山田秀和, 星 和彦, 月川 奏, 佐藤 章. 女性の加齢による骨塩量変化と single energy X-ray absorptiometry 法による踵骨骨塩量測定の有用性. *日産婦誌* 1993; 45: 9—14
 13. 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
 14. 太田博明, 池田俊之, 増沢利秀. 閉経と骨粗鬆症. *The Experiment & Therapy* 1003; 633: 136—139
 15. Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Nonresponders to hormone replacement therapy for the prevention of postmenopausal bone loss: Do they exist? *Osteoporosis Int* 1994; 4: 36—41
 16. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, Harris MM. Prevention of postmenopausal osteoporosis: A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *New Engl J Med* 1991; 325: 1189—1195
 17. Nelson ME, Meredith CN, Dawson-Hughes B, Evans WJ. Hormone and bone mineral status in endurance-trained and sedentary postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 927—933
 18. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian AD. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 1994; 120: 97—103
 19. Stevenson JC, Whitehead MI, Padwick M, Endacott JA, Sutton C, Banks LM, Freemantle C, Spinks TJ, Hesp R. Dietary intake of calcium and postmenopausal bone loss. *BMJ* 1988; 297: 15—17
 20. 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
 21. Notelovitz M, Martin D, Tesar R, Khan FY, Probart C, Fields C, McKenzie L. Estrogen therapy and variable resistance weight training increase bone mineral in surgically menopausal women. *J Bone Mineral Res* 1991; 6: 583—590
 22. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 290—295

(No. 7910 平9・12・5受付)