

## 閉経後骨粗鬆症の治療

上村 浩一, 安井 敏之, 苛原 稔, 青野 敏博

徳島大学医学部産科婦人科学教室

(平成11年9月10日受付)

閉経後骨粗鬆症はエストロゲン欠乏に起因し、骨吸収の亢進による骨量減少を特徴とする。予防としては、若い時期から食事や運動により最大骨密度をできるだけ高くしておくことと、閉経直後からの急速な骨密度の減少を最小限に抑制することが重要である。治療としては、食事・運動療法を基本として薬物療法が施行され、骨吸収抑制剤（エストロゲン製剤、ビスフォスフォネート、カルシトニン製剤等）が主として用いられている。このうちエストロゲン製剤を中心としたホルモン補充療法（Hormone replacement therapy: HRT）は骨量増加作用、骨折予防効果が確認されており、同時に更年期障害の改善作用やコレステロール低下作用も合わせて有しており、閉経後婦人のトータルケアとして中心的な役割を占める。しかしながら、日本では副作用に対する危惧や心理的抵抗感などのため普及率は約2%程度にとどまっているのが現状である。本稿では、閉経後骨粗鬆症の治療法、特にエストロゲン製剤によるHRTの実際と問題点、新しい骨粗鬆症治療薬として期待される選択的エストロゲンレセプター修飾因子（selective estrogen receptor modulator-SERM-）等について述べる。

### はじめに

わが国では人口の高齢化とともに、痴呆や骨折による寝たきり老人への介護が国家的問題となってきた。その原因疾患として骨粗鬆症（約20%）は脳血管障害（約70%）について2番目に多い。骨粗鬆症の患者数は急激に増加しており、現在わが国の骨粗鬆症患者数は800万人から1,000万人に達すると推定されているが、その約80%が女性によって占められている。したがって、女性の骨粗鬆症防止対策は重要課題であり、骨粗鬆症のため

に骨折を起こすリスクが高い患者を早期に診断し有効な予防手段を講じることは、quality of lifeを改善する上で医学的にも社会的にもきわめて重要である。

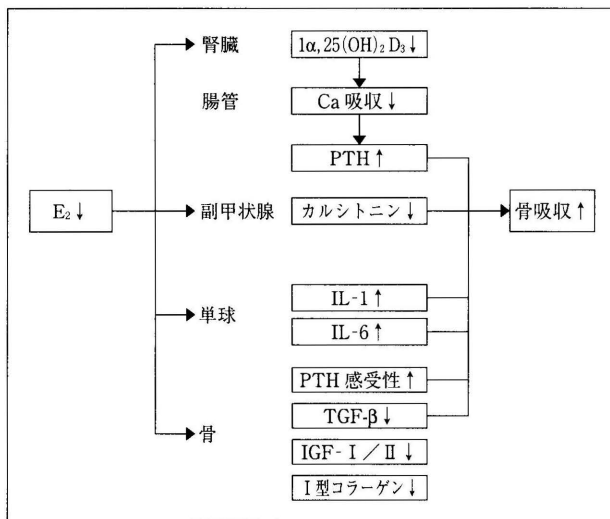
### 女性の骨量の推移と骨粗鬆症の予防

ヒトの骨は幼児期から思春期にかけて成長し、女性では排卵周期の確立とほぼ一致して18歳前後で最大骨量（peak bone mass）に達する<sup>1)</sup>。その後骨量はほぼその値を維持し、45歳頃より徐々に減少し、閉経後に急速に減少する<sup>2)</sup>。閉経直後の骨量の減少は年間およそ3%に達し、50歳頃に起こる閉経の後10年間で10~20%の骨量減少が生じると見積もられている<sup>3)</sup>。したがって、骨粗鬆症の予防としては、若い時期からカルシウムを十分に摂取し、運動、日光浴等をこころがけ、若い時期に到達し得る自らの最大の骨量をできるだけ高い値にしておくことと、閉経後10年間に生じる急速な骨量の低下を最小限にとどめることが重要である。そのため閉経後の骨量喪失（bone loss）のスピード、すなわちfast loserかslow loserかを評価して将来の骨折の危険性を評価し、low peak bone massと合わせてhigh risk groupとみなされる患者を早期に治療することは、急速に増加しつつある骨折および寝たきり老人の数を減少させる上できわめて重要である。

### 閉経後骨粗鬆症の成因

閉経後骨粗鬆症はエストロゲン欠乏が直接の引きがねとなっている。閉経後にエストロゲンが急激に低下し、種々のメカニズム（図1）<sup>4)</sup>により破骨細胞による骨吸収が極度に亢進し、骨芽細胞による骨形成の促進が骨吸

図1 エストロゲン低下による骨量減少のメカニズム



E<sub>2</sub>: エストラジオール,  
 1α, 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>: 1α, 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub>,  
 PTH: 副甲状腺ホルモン, IL: インターロイキン,  
 TGF: transforming growth factor,  
 IGF: インスリン様成長因子  
 ↑: 上昇, ↓: 低下

表1 閉経後骨粗鬆症の治療法

一般療法	
食事	カルシウム 1000-1500mg/day (一般成人の必要量は600mg/day) ビタミン D400-800 IU/day
運動・日光浴	筋力, バランス感覚, 運動神経の保持 転倒の防止 視力の保持 痴呆の防止 その他のライフスタイル タバコ, アルコールの過飲, 鎮静剤・睡眠剤の多用などを避ける
薬物療法	
骨吸収抑制剤	エストロゲン製剤 ビスフォスフォネート カルシトニン イブリフラボン
骨形成促進剤	ビタミン D 製剤 ビタミン K 製剤

収に追いつかない結果, 骨量が減少すると考えられている。閉経後骨粗鬆症は骨代謝回転が亢進している高代謝回転型の骨粗鬆症であり, さらに高齢になると骨芽細胞の機能低下に基づく低代謝回転型の老人性骨粗鬆症に移行していくと想定されている。しかし近年, 最新の骨代謝マーカーを用いた欧米の研究では, 閉経後高代謝回転型を呈した婦人はかなり長く経った後も依然として骨代謝回転が亢進した状態にある<sup>5)</sup>という成績も報告されており, 今後さらに検討していく必要があると思われる。

### 閉経後骨粗鬆症の治療

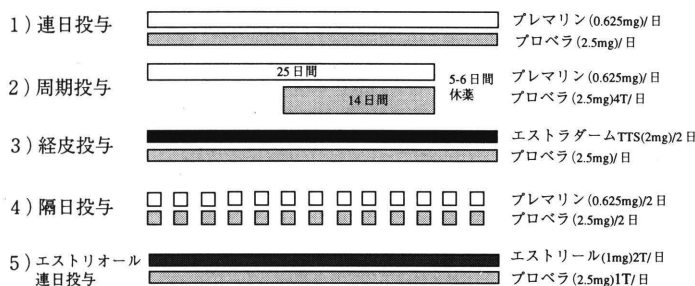
治療としては, ライフスタイルを含めた生活指導の重要性が明らかになっていると同時に, さまざまな薬物療法も開発されている (表1)。治療薬は大きく破骨細胞による骨吸収を抑制する薬剤と, 骨芽細胞による骨形成を促進する薬剤とに分類される。閉経後骨粗鬆症は高代謝回転型であるため骨吸収抑制剤が第一選択として用いられる。とりわけ, エストロゲンの急激な低下が主因であることから卵巣機能喪失に伴う諸症状を緩和する意味でもエストロゲンを中心としたホルモン補充療法 (HRT) のよい適応となる。HRT が禁忌の症例や, HRT を希望しない症例には, 骨にきわめて選択的に取り込ま

れ破骨細胞による骨吸収を強力に抑制するビスフォスフォネートや, 痛みを伴う症例にはカルシトニン製剤を適応するのが良いと考えられる。また HRT においても 7-8% の non-responder が存在するが, そういう症例に対しては他の薬剤への変更や他の薬剤との併用を考慮すべきである。現在のところ HRT における non-responder の判定は治療開始後 1 年から 1 年半頃が妥当と考えられている。

### HRT の実際とその効果

当科における HRT のプロトコルを図 2 に示す。エストロゲン製剤として結合型エストロゲン (CEE, プレマリン®) 0.625mg/日を連日経口投与するのが基本である。当科では性器出血や乳房痛などの副作用を軽減するため隔日投与も施行しており, コンプライアンスの上昇に成果を挙げている<sup>6)</sup>。また天然型 17β-エストロジオール (E<sub>2</sub>) の経皮吸収剤 (エストラダーム TTS®) も普及しつつあり隔日に貼り換える。子宮を有する婦人には子宮内膜癌予防のため黄体ホルモン剤である酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA, プロベラ®) 2.5mg を併用する<sup>7)</sup>。閉経前の症例に対しては CEE を 25 日間内服あるいは E<sub>2</sub> 経皮吸収剤貼布を 24 日間行い, 後半の 14

図2 HRTのプロトコール (徳島大学)

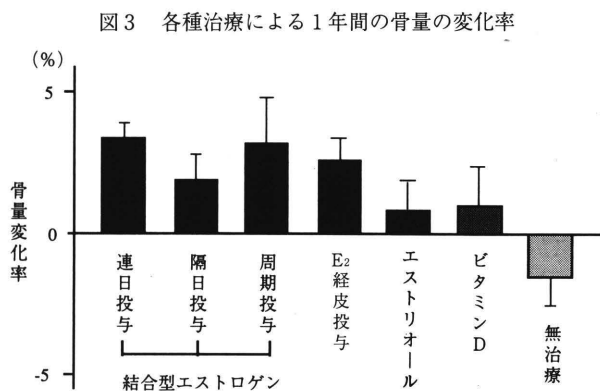


日間 MPA を併用し、5-6日間休薬する周期投与も行う。この際休薬期間中に消退出血が認められる。また高齢者には前述した CEE や E<sub>2</sub>経皮吸収剤に比べてエストロゲン作用は弱い、副作用も少ないエストロール(エストリール®)が使いやすい。

上記の治療法による治療開始後1年間の骨量の変化を図3に示す。CEE 連日投与で3.4%の増加を認め、周期投与でも同等の効果が認められ、隔日投与でも1.8%と連日投与に比べると弱いながらも増加が確認できた。E<sub>2</sub>経皮吸収剤も年間2.6%の増加が認められた。一方、エストロールにも効果は低い骨量維持作用が認められた。

HRTの副作用とその対策

HRTは、米国では閉経後女性の30%程度に普及しているのに対して、日本では副作用に対する危惧や心理的抵抗感などのため普及率は約2%程度にとどまっているのが現状であり、その普及対策が今後の重要課題となっている。



1. 性器出血、乳房緊満感

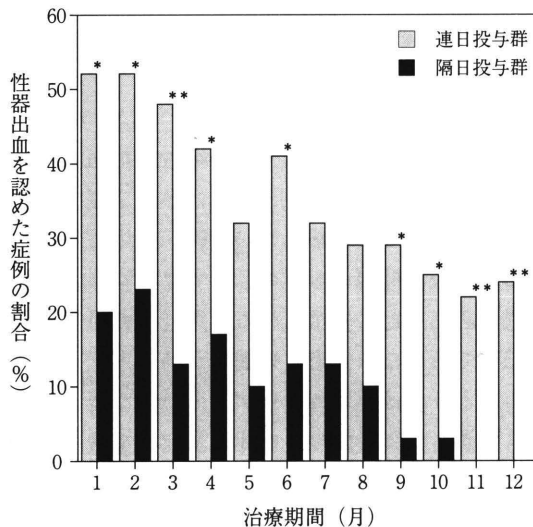
副作用として性器出血、乳房緊満感が出現する頻度が高くコンプライアンスの低下につながっている。治療前に副作用に関する説明を患者に十分行うことが重要である。治療開始初期に出血が認められることがあるが、子宮内膜細胞診や組織診に異常がなければそのまま継続する。出血量が多い場合や長期間持続する場合は子宮鏡など精査を行う。このような性器出血が持続する場合には投与量を減量

することも一つの方法であり、当科では隔日投与することにより性器出血は連日投与の半分以下におさえられている。(図4)。

2. 発癌 (子宮内膜癌や乳癌) のリスク

発癌のリスクは、日本においてHRTの普及率が低い最大の原因と思われる。当科においては治療前に必ず癌検診を施行し異常のないことを確認した上で投薬しており、治療中も半年~1年毎に検診を行っている。最近黄体ホルモンの併用について、子宮内膜癌の予防には有効であるが、乳癌に対してはエストロゲン単独、プロゲステン併用のいずれでも有意差はなく、10年以上の長期投与では罹患率が高くなると報告されている<sup>8)</sup>。現在、骨とコレステロールには防衛的に働き、子宮内膜癌と乳癌に対してはエストロゲン作用に拮抗するという、組織選

図4 性器出血を認めた症例の推移



\*p<0.05  
\*\*p<0.01

表2 新たな治療薬の開発

非ステロイド性ベンゾチオフェン (ラルキシフェン) Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 骨量を増加させる</li> <li>2) 総コレステロール値および LDL コレステロール値の減少</li> <li>3) 子宮内膜, 乳腺には抑制的に作用</li> <li>4) 更年期障害の出現率に差がない</li> </ol>
Tibolone エストロゲン作用, プロゲステロン作用, アンドロゲン作用を合わせ持つ合成ステロイド製剤 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 更年期障害を改善する</li> <li>2) 骨量を増加させる</li> <li>3) 総コレステロールおよび LDL コレステロール値の減少</li> <li>4) 子宮内膜, 乳腺に対する作用が低い</li> </ol>

択的に estrogenic/anti-estrogenic な作用を発揮する誘導体 (selective estrogen receptor modulator-SERM) が注目を集めており, 将来臨床の場への登場が期待されている (表2)。中でも最近ラルキシフェン (raloxifen) に関する大規模臨床試験 (MORE study-The Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation study-) にて, 骨量増加効果・椎体骨折抑制効果<sup>9)</sup>と共に乳癌の発症抑制効果<sup>10)</sup>が確認され報告されている。

## おわりに

更年期から老年期にかけてみられる女性の様々な症状や疾患は女性ホルモンの欠乏に起因するものが多い。月経異常はもとより, hot flush や発汗などの自律神経失調症状, 頭重感や不眠などの精神神経症状, 外陰部搔痒症や尿失禁などの泌尿生殖器の萎縮症状, 動脈硬化や高血圧などの心血管系疾患, さらに骨粗鬆症と, 閉経期以降を快適に生活する上で支障となるものの根底には女性ホルモンの欠乏がある。女性の平均寿命が83歳に達した現在, 閉経後の生活の質の向上が求められており, 骨粗鬆症の予防, 治療だけでなく, 閉経後の QOL を保つためのトータルケアとしてホルモン補充療法が今後さらに普及していくことが期待される。

## 文 献

1. 清野佳紀, 田中弘之, 西山宗六, 井本岳秋 他: 日本人若年女子の最大骨量. 医学のあゆみ, 170: 1041-1042, 1994
2. 折茂 肇, 杉岡洋一, 五来逸雄, 中村哲郎 他: 原発性骨粗鬆症の診断基準. Osteoporosis Japan, 3: 669-674, 1995
3. 太田博明, 野澤志朗: 閉経後骨粗鬆症 — エストロゲンの低下と骨吸収の亢進を中心に —. 医学のあゆみ, 175: 131-135, 1995
4. 麻生武志: 骨粗鬆症に対するホルモン補充療法. 日本医師会雑誌, 117: 1099-1102, 1997
5. Garnero, P., Shih, W.J., Gineyts, E., Karpf, D.B., et al.: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J. Clin. Endocrinol. Metab., 79: 1693-700, 1994
6. 米田直人, 上村浩一, 安井敏之, 青野敏博 他: 更年期障害に対する女性ホルモン補充療法におけるエストロゲンおよびプロゲステロンの隔日投与法の有効性とコンプライアンスに関する検討. 日本更年期医学会雑誌, 4: 65-71, 1996
7. Weiss, N.S., and Hill, D.A.: Postmenopausal estrogens and progestogens and the incidence of gynecologic cancer. Maturitas, 23: 235-239, 1996
8. Kauppila, A.: The use of oestrogens and progestin and the risk of breast cancer in post-menopausal women. G. A. Colditz et al. N. Engl. J. Med., 332: 1589-93, 1995
9. Bruce, E., Dennis, M.B., Bruce, H.M., Ronald, K.K., et al.: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3 - year randomized clinical trial. JAMA, 282: 637-45, 1999
10. Steven, R.C., Stephen, E., Kathryn, A.K., Deborah, G., et al.: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. JAMA, 281: 2189-97, 1999

## *Treatment of postmenopausal osteoporosis*

*Hirokazu Uemura, Toshiyuki Yasui, Minoru Irahara, and Toshihiro Aono*

*Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima*

### SUMMARY

It is well recognized that estrogen deficiency leads to acceleration of bone resorption and is the main trigger for postmenopausal osteoporosis. It is important to raise the peak bone mass and to inhibit the bone loss after menopause in order to prevent the postmenopausal osteoporosis. The therapy is based on the high calcium diet and exercise therapy, and the medication is mainly by the drugs that inhibits bone resorption. Especially estrogen administration can prevent bone loss and osteoporotic fracture as well as improve vasomotor symptoms and lipid metabolism. Therefore hormone replacement therapy (HRT) will be the key medication for total care for postmenopausal women. However, HRT does not prevail in Japan due to its side effects and mental rejection. We hope that HRT will be more utilized by reducing its side effects (for example by selective estrogen receptor modulator) and by providing more information.

Key words : postmenopausal osteoporosis, estrogen, HRT, selective estrogen receptor modulator