老人性骨粗鬆症に対する性ホルモン・甲状腺ホルモン合剤と 結合型エストロゲン製剤の効果

—活性型ビタミン D₃製剤との比較—

東京都老人医療センター研究検査科

白 木 正 孝

東京大学医学部老年病学教室

折 茂 肇

The Effect of Estrogen and, Sex-Steroids and Thyroid Hormone
Preparation on Bone Mineral Density in Senile Osteoporosis.

— A comparative study of the effect of 1α -
hydroxycholecalciferol (1α -OHD₃) on senile osteoporosis —

Masataka SHIRAKI¹⁾ and Hajime ORIMO²⁾

- 1) Department of Laboratory Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, 35-2, Sakaecho, Itabashiku, Tokyo
- 2) Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, Tokyo University, 7-3-1, Hongo, Bunkyo, Tokyo

Key Words: senile osteoporosis, conjugated estrogen, sex-steroids-
thyroid hormone preparation, active vitamin D₃, bone
mineral density

In order to assess the effect of sex steroids on bone mineral density in Japanese with senile osteoporosis, the bone mineral density in 1/3 distal site of radius was measured serially before and after treatment for 2 years using single photon absorptiometry.

Sixty seven old females with senile osteoporosis were divided into 4 groups, Group 1 (n=28, mean age; 74.4±1.3y.o., mean ±SEM) was the control group, Group 2 (n=14, mean age; 73.7±1.7y.o.) was treated with 0.5-1.0 µg/day of 1α -OHD₃, Group 3 (n=12, mean age; 75.4±2.9y.o.) was treated with conjugated estrogen (Premarin®) in a dose of 0.3125mg/day (3~4 weeks administration followed by 1 week rest) and Group 4 (n=13, mean age; 76.4±1.8y.o.) was treated with sex-steroids (pregnenolone : androstenedione : androstenediol : testosterone : estrone = 1.0mg : 1.0mg : 0.5mg : 0.1mg : 5 µg/tablet) and thyroid hormone (thyroid-sicca 7.5mg/tablet) preparation in a dose of 2 tablets/day.

When the radial bone mineral density (RMD) before the treatment was taken as 100%, RMDs of each group at 6, 12, 18 and 24 months were 96.4±3.1%, 97.3±2.0%, 93.7±2.1% and 96.1±1.8% in Group 1, 100.8±2.8%, 106.4±2.1%, 101.3±3.4% and 108.8±2.9% in Group

2, $103.0 \pm 2.8\%$, $106.2 \pm 3.5\%$, $105.9 \pm 4.3\%$ and $100.2 \pm 4.7\%$ in Group 3, $105.3 \pm 2.2\%$, $104.7 \pm 2.3\%$, $112.6 \pm 6.4\%$ and $112.1 \pm 6.7\%$ in Group 4, respectively.

Therefore, significant increases in RMD were observed in Groups 2, 3 (transient) and 4 when compared with Group 1.

In Group 3, serum level of parathyroid hormone (PTH) was significantly ($p < 0.05$) increased from $0.28 \pm 0.03 \text{ ng/ml}$ before the treatment to $0.55 \pm 0.15 \text{ ng/ml}$ at 24 months after the treatment. In Group 2, transient (6 months after the treatment) but significant ($p < 0.01$) increase in urinary Ca/Creatinine ratio from 0.15 ± 0.04 to 0.20 ± 0.03 was found. Serum Al-P activities in Group 4 was shown to increase transiently from $131 \pm 10 \text{ IU}$ to $151 \pm 12 \text{ IU}$ ($p < 0.05$) at 6 months and to $158 \pm 13 \text{ IU}$ ($p < 0.01$) at 12 months followed by subsequent decrease to $135 \pm 6 \text{ IU}$ at 18 months and $133 \pm 10 \text{ IU}$ at 24 months after the treatment. Serum level of calcium in Group 4 was decreased from $9.6 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$ to $9.1 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ at 18 months after the treatment ($p < 0.05$). These findings indicated the following possibilities. 1) Administration of $1\alpha\text{-OHD}_3$ and, sex hormones and thyroid hormone preparation are effective in increasing bone mineral density in senile osteoporosis. 2) Administration of a low dose of estrogen might increase bone mineral density in senile osteoporosis. However, this increment in bone mineral density is transient possibly because of the subsequent rise in serum level of PTH. 3) The mechanisms of these drugs in bone metabolism might be different.

結 言

骨粗鬆症は骨量の低下を主徴とする症候群である。本症は老年者女性に多発し、骨脆弱性を来すため骨折を生じ、老年者の日常生活を損なう。従って、本症の予防治療法の開発は急務であると考えられている。本症を予防するのか、治療すべきなのかについては議論のあるところであるが、既に我々が報告¹⁾²⁾した如く、老人性骨粗鬆症においても、例えば活性型ビタミンD治療により骨密度が増加すると¹⁾、新たな骨折の発生が有意に抑制される²⁾ことが知られている。従って、骨量が既に減少した老人性骨粗鬆症における治療が全く無意味であるとは思えない。

現在、我国で主として行われている骨粗鬆症治療法は、 $1\alpha\text{-OHD}_3$ 製剤¹⁾²⁾、 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 製剤³⁾、及びカルチトニン製剤⁴⁾の投与である。それに対し欧米諸国においては、エストロゲン治療が主流を占めている^{5)~7)}。しかしアジア人種では白人種に比し血中エストロゲン値が低値を示す⁸⁾との報告や老人性骨粗鬆症の一部にエストロゲンの前駆体であるアンドロゲン分泌が低下している群が存在している^{9)~11)}との報告などから、日本人においても、エストロゲン製剤の老人性骨粗鬆症に対する効果を検証してみる必要があると考えられる。

最近、大西ら¹²⁾は、性ホルモン・甲状腺ホルモン合剤が、骨粗鬆症の骨密度を改善し得たと報告した。そこで今回の検討においては、老人性骨粗鬆症例に対し、本邦での標準的治療薬である $1\alpha\text{-OHD}_3$ 、主として諸外国における標準的治療薬である結合型エストロゲン製剤、及び性ホルモン・甲状腺ホルモン合剤の3種を投与し、対照群の骨密度又は生化学所見の推移と比較検討した。

対象と方法

1) 対象

対象は東京都老人医療センターへ通院中の56~88才の老年女性67例である。これらの症例は、レ線学的検討により脊椎圧迫骨折を有するか、または橈骨骨密度が $0.5\text{g}/\text{cm}^2$ 以下のいずれかの基準で骨粗鬆症を有すると判断された。この上記67例は、無処置群(C群: $n=28$)、 $1\alpha\text{-OH D}_3$ 投与群(1α 群: $n=14$)、結合型エストロゲン投与群(E群: $n=12$)及び性ホルモン・甲状腺ホルモン投与群(MHF群: $n=13$)に分割された。

ここでC群、 1α 群、E群、MHF群はいずれも観察期間の80%以上が、これらの処置をほどこされた症例と規定した。

2) 薬剤投与方法

1α 群において、 $1\alpha\text{-OH D}_3$ の投与量は $0.5\sim 1.0\mu\text{g}/\text{日}$ の間での可変用量とした。即ち $1\alpha\text{-OH D}_3$ $1.0\mu\text{g}/\text{日}$ より投与を開始し、血清Ca値 $10.5\text{mg}/\text{dl}$ 以上又は尿中Ca/Cr比0.3以上を呈したら減量することとした。

結合型エストロゲン製剤としてはプレマリン $0.3125\text{mg}/\text{日}$ を3乃至4週間投薬し、1週間休薬する方法を採った。ここでプロゲステロン製剤は用いなかった。

甲状腺ホルモン・性ホルモン合剤としてはメサルモンF[®]錠2錠/日が継続投与された。この処置による各ホルモンの一日投与量は下記の如くである。

プレグネロン 2.0mg 、アンドロステンジオン 2.0mg 、アンドロステンジオール 1.0mg 、テストステロン 0.2mg 、エストロン $10\mu\text{g}$ 及び乾燥甲状腺末 15.0mg

3) 観察項目とその測定法

対象例は全例左橈骨遠位端1/3部分において橈骨骨密度(radial mineral density: RMD, g/cm^2)が測定された。即ち既報¹³⁾の如く、Norland社製 Bone Mineral analyzer Type 278 (Norland Co. WI, USA)を用いた single photon absorptiometry により測定した。

本法の long-term reproducibility は、3%と考えられた¹⁴⁾。

血清カルシウム(Ca)、リン(P)、アルカリフォスファターゼ活性(AI-P)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cr)、尿カルシウム/クレアチニン(Ca/Cr)比及びリン/クレアチニン(P/Cr)比が経時的に測定された。これらの測定は Automated colorimetric assay (Toshiba 80-S, Toshiba ME Co, Tokyo) によりなされた。尿Ca/Cr及びP/Cr比は原則として早朝空腹尿を用いて測定した。

血清副甲状腺ホルモン(PTH)値はヤマサ醤油社製 HS-PTH, RIA系にて測定した(Yamasa shoyu Co. Chiba)。本法の最低 assay 感度は $0.08\text{ng}/\text{ml}$ であり、当センターにおける再現性は19.8%であった。

これら全ての測定は1~2ヶ月に1度行い、6ヶ月間に行われた3~6回の測定値の平均値をもって当該患者の測定値とみなした。

4) 推計学的方法

結果は全て平均±標準誤差にて表記した。各群間比較は Student's t-test を用い、群内比較は Paired t-test を用いた。

結 果

1) 患者背景と検討継続性について

各群の患者背景因子につき表1に示した。表1に示す如く、各群はおおむね均一な集団と考えられたが、MHF群のみがC群に比し、血清Ca値及び尿Ca/Cr比が有意に高値であった。MHF群中血清Ca値が10.5mg/dlをこえる高Ca血症を呈する例は一例もなく、いずれも正常範囲内であった。しかし尿Ca/Cr比0.3を越える高Ca尿症を示した例は、他群では一例も存在しなかったが、MHF群では13例中4例(30.8%)にみられた。

老年者の長期観察試験においては、検討継続性が問題となる。C群及び1 α 群は全例2年間の経過観察が可能であった。しかしE群においては2例が通院不可能(家族の事情により)となり、18ヶ月で脱落した。また3例は原因不明のまま通院が中断され、結局2年間で完全に終了した例は、12例中7例(58.3%)であった。

MHF群では2例が12ヶ月付近でそれぞれ肺炎及び交通事故で死亡された。また糖尿病、慢性呼吸不全の悪化のため入院により12ヶ月で中断されたもの2例、原因不明の中断例が4例存在し、2年間で終了した例は13例中5例(38.5%)であった。従って以下の検討は各観察期間で上記の如くの症例数の変動が存在する。

Table 1 Back-ground data of subjects

	control	1 α -OH D_3 (0.5~1.0 μ g/day)	Premarin (0.3125mg/day)	MHF (2T/day)
Number of subjects	28	14	12	13
Age (y. o.)	74.4 $\pm$ 1.3	73.7 $\pm$ 1.7	75.4 $\pm$ 2.9	76.4 $\pm$ 1.8
RMD (g/cm 2)	0.46 $\pm$ 0.02	0.45 $\pm$ 0.02	0.40 $\pm$ 0.02	0.40 $\pm$ 0.02
s-Ca (mg/dl)	9.1 $\pm$ 0.1	9.2 $\pm$ 0.1	9.3 $\pm$ 0.1	9.6 $\pm$ 0.1 **
s-P (mg/dl)	3.6 $\pm$ 0.1	3.3 $\pm$ 0.1	3.4 $\pm$ 0.1	3.5 $\pm$ 0.1
Al-P (IU)	145 $\pm$ 8	149 $\pm$ 14	131 $\pm$ 11	131 $\pm$ 10
BUN (mg/dl)	17.3 $\pm$ 1.0	18.3 $\pm$ 1.1	18.9 $\pm$ 1.2	19.6 $\pm$ 1.1 +
Cr (mg/dl)	0.86 $\pm$ 0.03	0.84 $\pm$ 0.04	0.98 $\pm$ 0.08	0.90 $\pm$ 0.06
PTH (ng/ml)	0.42 $\pm$ 0.05	0.36 $\pm$ 0.07	0.29 $\pm$ 0.03	0.41 $\pm$ 0.08
u-Ca/Cr	0.11 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.04	0.14 $\pm$ 0.02	0.20 $\pm$ 0.04 +
u-P/Cr	0.52 $\pm$ 0.07	0.47 $\pm$ 0.05	0.52 $\pm$ 0.06	0.63 $\pm$ 0.07

The back-ground data of the subjects are listed in Table 1. Serum level of calcium and urinary Ca/Cr ratio in Group 4 are significantly higher ($p<0.01$ and $p<0.05$) than those in Group 1.

**, *: $p<0.01$, 0.05 vs control

+ : $p<0.05$ vs 1 α -OH D_3

2) 骨密度の変動について

左橈骨1/3遠位端骨密度(RMD)をSPA法にて追求した。C群、1 α 群、E群及びMHF群の観察開始時、6ヶ月後、12ヶ月後、及び24ヶ月後の実測値は以下の如くであった。即ちC群では、それぞれ、0.46 $\pm$ 0.02, 0.43 $\pm$ 0.02, 0.45 $\pm$ 0.02, 0.43 $\pm$ 0.02, 及び0.44 $\pm$ 0.01g/cm 2 であり、18ヶ月後及び24ヶ月後の値が前値に比し有意($p<0.01$ 及び $p<0.05$; paired t-test)に低値を示した。

この群では2年後に約4%の骨密度の減少をみた。1 α 群では同様に、 0.45 ± 0.02 , 0.45 ± 0.02 , 0.46 ± 0.02 , 0.45 ± 0.03 及び $0.48 \pm 0.02 \text{g/cm}^2$ と変動し、12ヶ月後及び24ヶ月後は前値に比し有意($p < 0.05$)の増加を示した。E群では同様に 0.40 ± 0.02 , 0.41 ± 0.02 , 0.42 ± 0.03 , 0.42 ± 0.02 及び $0.43 \pm 0.04 \text{g/cm}^2$ を示した。結果的にE群では群内ではRMDは有意に増加しなかった。しかしC群に比して、12ヶ月及び18ヶ月後の変化率($106.2 \pm 3.5\%$ 及び $105.9 \pm 4.3\%$)は有意($p < 0.05$ 及び 0.01)に大であった。MHF群では同様に 0.40 ± 0.02 , 0.42 ± 0.02 , 0.42 ± 0.02 , 0.45 ± 0.03 及び $0.44 \pm 0.02 \text{g/cm}^2$ を示した。6ヶ月後の値は前値に比し有意($p < 0.05$)の上昇を示した。変化率で見れば、いずれの観察時点においてもC群より変化率が大きであった。これら薬剤投与群とC群のRMDの変化率をまとめて図1に示した。

Fig. 1 Effect of drugs on radial mineral density (RMD) in senile osteoporosis

Time course changes in RMDs in various groups are illustrated here. When the initial RMD was taken as 100%, the percent RMD in group 1 (control ○—○) was decreased to $96.1 \pm 1.8\%$ during the observation period. On the other hand, significant rise in the percent RMD in every groups treated (1 α ●—●, Premarin △—△, and MHF ▲—▲) was found.

§; $p < 0.05$ vs control, §§; $p < 0.01$ vs control

3) 血液生化学所見の変動

各群の血清Ca, P, BUN及びCrの変動を実測値及び変化率で表2, 3に示した。C群においては経時的にP値が上昇を示した。1 α 群においてはP値は変動を示さず, BUN及びCrが上昇を示した。しかしこのBUN及びCrの変動域は正常範囲内であった。E群でもBUNの上昇がみられたが, Cr値は逆に低下した。MHF群では血清Ca, P, BUN及びCrが全て低下を示した。しかしこれらの変化は全て正常域内であり, その変動も経過上一貫した変動ではなかった。

Table 2 Effect of drugs on serum level of calcium (Ca) and phosphorus (P)

Tx parameters duration of Tx	control		1 α -OH D_3		Premarin		MF	
	s-Ca (mg/dl)	s-P (mg/dl)	s-Ca (mg/dl)	s-P (mg/dl)	s-Ca (mg/dl)	s-P (mg/dl)	s-Ca (mg/dl)	s-P (mg/dl)
0 month	9.1 $\pm$ 0.1 (100)	3.6 $\pm$ 0.1 (100)	9.2 $\pm$ 0.1 (100)	3.3 $\pm$ 0.1 (100)	9.3 $\pm$ 0.2 (100)	3.4 $\pm$ 0.1 (100)	9.6 $\pm$ 0.1 (100)	3.5 $\pm$ 0.1 (100)
6 months	9.1 $\pm$ 0.1 (100.4 $\pm$ 0.9)	3.6 $\pm$ 0.1 (102.8 $\pm$ 2.3)	9.3 $\pm$ 0.1 (100.4 $\pm$ 1.3)	3.4 $\pm$ 0.1 (101.8 $\pm$ 1.5)	9.1 $\pm$ 0.2 (98.4 $\pm$ 1.3)	3.4 $\pm$ 0.1 (98.6 $\pm$ 2.4)	9.5 $\pm$ 0.1 (99.6 $\pm$ 0.8)	3.5 $\pm$ 0.1 (100.4 $\pm$ 3.4)
12 months	9.2 $\pm$ 0.1 (100.7 $\pm$ 1.0)	3.7 $\pm$ 0.1 (104.1 $\pm$ 2.3)	9.2 $\pm$ 0.1 (100.1 $\pm$ 1.3)	3.3 $\pm$ 0.1 (100.8 $\pm$ 2.4)	9.2 $\pm$ 0.1 (99.0 $\pm$ 1.0)	3.4 $\pm$ 0.1 (99.7 $\pm$ 2.5)	9.5 $\pm$ 0.1 (100.0 $\pm$ 0.6)	3.6 $\pm$ 0.1 (99.8 $\pm$ 3.7)
18 months	9.2 $\pm$ 0.1 (101.2 $\pm$ 0.8)	3.7 $\pm$ 0.1 * (105.0 $\pm$ 2.0)	9.3 $\pm$ 0.1 (99.5 $\pm$ 0.9)	3.2 $\pm$ 0.1 (96.3 $\pm$ 3.7)§	9.3 $\pm$ 0.2 (100.3 $\pm$ 1.5)	3.4 $\pm$ 0.1 (100.8 $\pm$ 4.1)	9.1 $\pm$ 0.2 * (96.5 $\pm$ 1.5)§	3.5 $\pm$ 0.2 (91.1 $\pm$ 2.8)§§
24 months	9.2 $\pm$ 0.1 (101.7 $\pm$ 1.0)	3.7 $\pm$ 0.1 (103.6 $\pm$ 2.5)	9.3 $\pm$ 0.1 (100.3 $\pm$ 1.1)	3.3 $\pm$ 0.1 (99.1 $\pm$ 3.7)	9.3 $\pm$ 0.3 (100.0 $\pm$ 1.2)	3.4 $\pm$ 0.2 (100.2 $\pm$ 5.6)	9.2 $\pm$ 0.1 (97.3 $\pm$ 1.1)	3.5 $\pm$ 0.2 (93.0 $\pm$ 4.0)

Time course changes in serum level of calcium and phosphorus are listed in Table 2.

The percent change of those parameters when the initial values are taken as 100% are also listed. Inter- and intra-group comparisons of these parameters were made by non-paired and paired Student's t-test (two-tailed), respectively.

* : p<0.05 vs 0 month

§ : p<0.05 vs control , §§ : p<0.01 vs control

Table 3 Effect of drugs on renal function

Tx parameters duration of Tx	control		1 α -OH D_3		Premarin		MF	
	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
0 month	17.3 $\pm$ 1.0 (100)	0.86 $\pm$ 0.03 (100)	18.3 $\pm$ 1.1 (100)	0.84 $\pm$ 0.04 (100)	18.9 $\pm$ 1.2 (100)	0.98 $\pm$ 0.08 (100)	19.6 $\pm$ 1.1 (100)	0.90 $\pm$ 0.06 (100)
6 months	17.7 $\pm$ 0.7 (105.5 $\pm$ 3.5)	0.85 $\pm$ 0.03 (100.4 $\pm$ 2.3)	20.6 $\pm$ 1.8 * (111.4 $\pm$ 5.6)	0.95 $\pm$ 0.07* (113.1 $\pm$ 5.3)	19.7 $\pm$ 1.3 (103.4 $\pm$ 3.7)	0.97 $\pm$ 0.09 (100.8 $\pm$ 2.7)	19.4 $\pm$ 1.3 (99.8 $\pm$ 3.2)	0.92 $\pm$ 0.10 (101.2 $\pm$ 4.0)
12 months	17.9 $\pm$ 0.7 (107.6 $\pm$ 4.1)	0.83 $\pm$ 0.03 (98.7 $\pm$ 2.3)	19.5 $\pm$ 1.5 (108.2 $\pm$ 4.2)	0.91 $\pm$ 0.05 (108.4 $\pm$ 5.0)	20.3 $\pm$ 1.3 (108.2 $\pm$ 4.4)	0.90 $\pm$ 0.05 (97.2 $\pm$ 5.4)	18.6 $\pm$ 1.1 (96.3 $\pm$ 5.0)	0.88 $\pm$ 0.06 (97.9 $\pm$ 4.6)
18 months	18.1 $\pm$ 0.9 (107.8 $\pm$ 4.2)	0.85 $\pm$ 0.03 (99.2 $\pm$ 2.5)	19.2 $\pm$ 1.6 (105.5 $\pm$ 4.2)	0.94 $\pm$ 0.05 * (111.3 $\pm$ 4.9) §	20.9 $\pm$ 1.6 * (116.7 $\pm$ 4.9)	0.90 $\pm$ 0.06 (93.6 $\pm$ 6.4) +	16.7 $\pm$ 1.1 (89.2 $\pm$ 6.7) + ##	0.83 $\pm$ 0.06 (94.4 $\pm$ 4.8) +
24 months	18.2 $\pm$ 1.0 (107.7 $\pm$ 4.0)	0.85 $\pm$ 0.04 (99.9 $\pm$ 2.8)	19.3 $\pm$ 1.3 (105.6 $\pm$ 3.5)	0.92 $\pm$ 0.06 * (110.7 $\pm$ 4.6) §	19.0 $\pm$ 1.3 (105.0 $\pm$ 2.6)	0.88 $\pm$ 0.07 (90.3 $\pm$ 6.3)	17.4 $\pm$ 1.3 (96.8 $\pm$ 8.1) +	0.86 $\pm$ 0.06 (92.8 $\pm$ 2.2) +

Time course changes in serum level of BUN and creatinine (Cr) are listed in Table 3.

The percent change of these parameters when the initial values are taken as 100% are also listed. Inter- and intra-group comparisons of these parameters were made by non-paired and paired Student's t-test (two-tailed), respectively.

* : p<0.05 vs 0 month , + : p<0.05 vs 1 α -OH D_3 , ## : p<0.01 vs Premarin

§ : p<0.05 vs control ,

図2には血清 A1-P 活性の変化率を示した。C 群では10%の変動内でやや増加したのに対し1 α 群及び E 群の A1-P 値は-10%程度減少傾向を示した。C, 1 α , E 群間の A1-P の変動に差はみられなかった。一方 MHF 群では投与開始後6及び12ヶ月にて約20%程度の活性上昇を認めた。しかし MHF 群の A1-P に対する効果は一時的で, 18ヶ月後以降減少していった。

Fig. 2 Effect of drugs on A1-P activity in senile osteoporosis

Time course changes in serum A1-P activities in various groups are illustrated here. When the initial A1-P was taken as 100%, the percent change of A1-P in Group 4 (MHF ▲—▲) was increased transiently at 6 months ($p < 0.05$ vs 0 month and 1 α) and at 12 months ($p < 0.01$ vs 0 month and Premarin, $p < 0.05$ vs control and 1 α) after the treatment. The percent change of A1-P in Group 4 was subsequently decreased to 100%, even though the administration of the drug was continued.

*; $p < 0.05$ vs 0 month, **; $p < 0.01$ vs 0 month
§; $p < 0.05$ vs control, ##; $p < 0.01$ vs Premarin
+; $p < 0.05$ vs 1 α

図3には, 血清 PTH 値の変化率を示した。C, 1 α 及び MHF 群が著明な変動を示さないのに比し, E 群では観察期間中 PTH 値は上昇をつづけ, 投与前値 $0.28 \pm 0.03 \text{ ng/ml}$ より 24ヶ月後には $0.55 \pm 0.15 \text{ ng/ml}$ へと ($241.7 \pm 66.8\%$) 約2.5倍の上昇をみた。

4) 尿生化学所見の変動

尿 Ca/Cr 比及び P/Cr 比の変動につき実測値及び前値を100%とした際の各観察時点での変化率を表4に示した。1 α 群では一過性 (6ヶ月) に C 群に比し有意 ($p < 0.01$) の尿 Ca/Cr 比の高値をみた。一方 MHF 群の投与前値の Ca/Cr 比の C 群に対する高値は6ヶ月後まで継続し, 以後は差を認めなかった。E 群では Ca/Cr 比は低下する傾向を一過性に認めた (6ヶ月及び12ヶ月後)。

Fig. 3 Effect of drugs on the serum level of PTH in senile osteoporosis

Time course changes in serum level of PTH in various groups are shown. When the initial serum level of PTH was taken 100%, significant increase in serum level of PTH in Group 3 was found.

*; $p < 0.05$ vs 0 month, +; $p < 0.05$ vs 1 α

§; $p < 0.05$ vs control

Table 4 Effect of drugs on urinary Ca/Cr ratio and P/Cr ratio

Tx duration of Tx	control		1 α -OH D_3		Premarin		MF	
	u-Ca/Cr	u-P/Cr	u-Ca/Cr	u-P/Cr	u-Ca/Cr	u-P/Cr	u-Ca/Cr	u-P/Cr
0 month	0.11 $\pm$ 0.02 (100)	0.52 $\pm$ 0.05 (100)	0.15 $\pm$ 0.04 (100)	0.43 $\pm$ 0.03 (100)	0.14 $\pm$ 0.02 (100)	0.52 $\pm$ 0.06 (100)	0.10 $\pm$ 0.24 (100)	0.63 $\pm$ 0.07 (100)
6 months	0.10 $\pm$ 0.02 (89.2 $\pm$ 12.8)	0.50 $\pm$ 0.04 (109.6 $\pm$ 11.9)	0.20 $\pm$ 0.03§§ (155.7 $\pm$ 39.8)	0.58 $\pm$ 0.08 (142.0 $\pm$ 22.2)	0.12 $\pm$ 0.03 (84.7 $\pm$ 11.4)	0.51 $\pm$ 0.10 (97.6 $\pm$ 10.9)	0.21 $\pm$ 0.04§§ (138.8 $\pm$ 24.0)	0.64 $\pm$ 0.10 (105.6 $\pm$ 10.5)
12 months	0.11 $\pm$ 0.02 (111.8 $\pm$ 17.4)	0.56 $\pm$ 0.08 (126.3 $\pm$ 15.5)	0.14 $\pm$ 0.04 (109.3 $\pm$ 37.6)	0.52 $\pm$ 0.07 (138.9 $\pm$ 19.5)	0.11 $\pm$ 0.02 (90.3 $\pm$ 14.5)	0.54 $\pm$ 0.11 (102.4 $\pm$ 13.9)	0.16 $\pm$ 0.02 (118.9 $\pm$ 21.8)	0.65 $\pm$ 0.12 (104.8 $\pm$ 10.8)
18 months	0.10 $\pm$ 0.02 (95.3 $\pm$ 22.9)	0.50 $\pm$ 0.05 (112.8 $\pm$ 19.1)	0.16 $\pm$ 0.04 (127.0 $\pm$ 31.4)	0.48 $\pm$ 0.08 (125.1 $\pm$ 15.7)	0.11 $\pm$ 0.02 (104.9 $\pm$ 21.5)	0.55 $\pm$ 0.11 (111.7 $\pm$ 11.8)	0.18 $\pm$ 0.05 (127.6 $\pm$ 24.2)	0.74 $\pm$ 0.11 (83.1 $\pm$ 8.5)
24 months	0.13 $\pm$ 0.03 (140.3 $\pm$ 32.1)	0.52 $\pm$ 0.05 (114.3 $\pm$ 15.1)	0.18 $\pm$ 0.05 (96.5 $\pm$ 10.3)	0.50 $\pm$ 0.09 (116.0 $\pm$ 24.2)	0.10 $\pm$ 0.02 (100.4 $\pm$ 18.8)	0.42 $\pm$ 0.03 (97.4 $\pm$ 10.7)	0.19 $\pm$ 0.06 (136.6 $\pm$ 42.2)	0.65 $\pm$ 0.09 (83.1 $\pm$ 6.2)

Time course changes in urinary Ca/Cr and P/Cr ratios are listed in Table 4.

The percent change of these parameters when the initial values are taken as 100%, are also listed. Inter- and intra-group comparisons of these parameters were made by non-paired and paired Student's t-test (two-tailed), respectively.

§§; $p < 0.01$ vs control

5) 副作用の発現について

E群の1例(82才)においてE群剤投与後6ヶ月後に機能性出血の発現をみた。1 α 群, MHF群においてはみるべき副作用は存在しなかった。

考 察

老人性骨粗鬆症の治療法の開発は急務である。本症の病因は多岐にわたるので、その治療法は単一の治療モードのみならず、多様な治療モードを開発しておく必要があると考えられる。骨粗鬆症の発症に閉経が深く関与していることについては周知の事実であるにもかかわらず、我が国において、女性ホルモン製剤の骨粗鬆症に対する治療効果は本格的に追求されてこなかった。そこで今回我々は、我が国で従来主として用いられてきた1 α -OH D₃の治療効果と、結合型エストロゲン製剤及び性ホルモン・甲状腺ホルモン合剤の治療効果を比較してみることとした。

ここで問題となる点は、まずこれら薬剤の治療効果の判定法である。骨粗鬆症は骨量の減少を来す症候群であると定義されている¹⁵⁾がこの骨量の減少は、海綿骨部位でより顕著に、またより早期にあらわれるとされる¹⁶⁾。しかも臨床的に問題となる骨折は海綿骨部位に多く発生するので、現在では海綿骨部位の骨密度測定が一般的に治療モニターとして用いられている。しかしながら本研究の如く、主として老人性骨粗鬆症を検討対象とする際には海綿骨部位の骨密度の測定は必ずしもよい手段とはいえない。¹⁵³Gdを用いた Dual photon absorptiometry の場合、画像クオリティーが必ずしも良好ではないため、骨密度が極端に減少した例にあっては、bone edge detection に多大の困難を感じ、長期 follow up study 上重要な reproducibility が確保しえない¹⁷⁾。また QCT 法でも、脊椎骨内の脂肪の介在により、骨塩量の under estimate を生じやすく、同様に reproducibility を確保しえないことが多い¹⁸⁾。従って、長期 follow up study ではしばしば末梢皮質骨部位の測定が有利になるという現象を経験する⁴⁾¹⁹⁾。更に今回対照薬となった1 α -OH D₃の治療効果は、従来末梢皮質骨部位で検討されてきた¹⁾。従って精度上もまた従来との比較上も今回は SPA 法により、橈骨皮質部位での効果検討を行った。

我々は従来より SPA 法での CV 値を3%と報告してきた¹⁴⁾。この CV 値、即ち longterm reproducibility を最も顕著に規定する factor は bone width 値の reproducibility である。今回の検討対象の bone width 値の CV 値は C 群で1.6 $\pm$ 1.2% (mean $\pm$ SD), 1 α 群で2.1 $\pm$ 0.5%, E 群で1.3 $\pm$ 1.8%, MHF 群で3.6 $\pm$ 3.2%であり、MHF 群でやや高値を示したものの、ほぼ良好な CV 値が得られた。また今回の検討で1 α 群が2年目で約9%の骨密度の上昇を示した。この値は我々の従来の報告値¹⁾と全く一致し、この点でも SPA 法による経過追求が安定した方法であることがわかる。

次に問題となるのは薬剤投与量の問題である。1 α -OH D₃は過剰投与で高 Ca 血症を来すことが知られている。我々の従来の検討¹⁾でも1 μ g/日の長期投与においては軽度であるが高 Ca 血症を来す例が散見されるため、今回は尿中 Ca/Cr 比をモニターしつつ、1.0 $\sim$ 0.5 μ g/日の可変用量とした。結合型エストロゲンの投与量に関して、Lindsay ら²⁰⁾はその最小有効量が0.45mg/日であるとしている。そこで今回はとりあえず、彼等の体重差を考慮して0.3125mg/日の投与量を選択した。MHF 群投与量は本剤に含有される乾燥甲状腺末の投与量が問題となる。一般に甲状腺機能低下時の乾燥甲状腺末の投与量は最低量が30 $\sim$ 50mg/日といわれているので、その半量即ち15mg/日となるよう2錠/日の投与量を選択した。この投与量により甲状腺機能亢進症を来した例は一例も存在しなかった。

このような投与量の薬剤に対し、老人性骨粗鬆症の骨密度は、増加した。しかし、その増加の程度及びパターンは各薬剤で微妙に異なっていることが示された。即ち、骨密度増加の程度は最高値でみると、 1α 群9%、E群6%及びMHF群に12%であり、MHF群はE群に比し約2倍の増加率であった。またE群においては、一旦増加に傾いた骨密度が2年後には減少に転じた点も興味深い。このような骨密度変化上の差異が、どのような機序によるものであるのかについては明らかではないが、今回の検討で興味深い現象が観察された。即ち、E群におけるPTHの変動と、MHF群におけるA1-P値の変動がそれである。E群において最も顕著にみられた現象は血清PTH値が0.28ng/mlより、0.55ng/mlへと約2.5倍に上昇した点である。Greenbergらによればestradiolやprogesteroneは直接的にPTH分泌を促進するという²¹⁾。またGallagherらは骨粗鬆症例に結合型エストロゲンを投与すると、血清Ca値の低下とともに、PTHの上昇をみたという²¹⁾。我々の結果はこれら以前の観察事実をはるかに上回るPTH分泌の亢進をみたのである。Gallagherら²²⁾は閉経直後の比較的若年(60才代)の婦人を用いての検討であるのに比し、今回の我々の検討では老年女性(70才代)を用いてのものであったため、より、二次性副甲状腺機能亢進症が発現し易かったのかもしれない。E群における骨密度の増加維持が不可能であった理由は、この二次性副甲状腺機能亢進症と思われる、PTH分泌亢進が原因である可能性がある。

一方MHF群において何故骨密度が持続的に増加するかについてはその機序は不明である。本剤は多様な性ホルモンと甲状腺ホルモンの合剤である。しかし、一般にNative steroidsを経口的に投与せしめても、その血中への移行は極めて不良であるとされている。矢内原ら²³⁾は本剤投与後、血中の各ステロイド濃度がわずかに上昇したと報告しており、全く本剤中のステロイドが吸収されない訳ではなさそうである。しかし、もしこれら性ホルモンが作用機序の全てを説明しようとすれば、MHF投与により、例えばE群と同等な生物効果があると思われる。しかるに、MHF群で最も顕著にあらわれた効果は一過性のA1-Pの上昇と、持続性Ca低下及び一過性のPの低下であった。特にA1-Pの上昇は一過性とはいえ顕著であり、このA1-Pの上昇は甲状腺機能亢進時にみられるA1-Pの上昇と同一機序、即ち骨芽細胞機能の亢進の結果である可能性もある。骨芽細胞機能の亢進とそれに続く石灰化の促進により、Ca, Pとともに低下したのかもしれない。本剤が、はたして骨新生を促進したのか否かについては、今後組織学的にも、また血中BGPやコラーゲン代謝の検討を行って確認する必要があると考えられた。

これら薬剤の2年間の投与中における副作用としては、E群において1例の機能性出血をみたにとどまった。 1α 群でBUN, Crの上昇を認めたが、いずれも正常範囲内の変動であった。従って、これら各薬剤は安全に骨粗鬆症治療薬として使用しうるものと思われるが、その使用法、使用量及び作用機序につき更なる検討が必要に思われた。

結 語

老人性骨粗鬆症の治療法を開発する目的で女性ホルモン剤及び性ホルモン・甲状腺ホルモン合剤の骨密度に対する効果を 1α -OH D_3 のそれと比較検討した。

対象は67例の老人性骨粗鬆症を有する高齢者女性である。対象を無治療群28例(C群)、 1α -OH D_3 0.5~1.0 μ g/日投与群14例(1α 群)、結合型エストロゲン0.3125mg/日投与群12例(E群)及び性ホルモン・甲状腺ホルモン2錠/日投与群13例(MHF群)に分割し、2年間の継続観察を行った。

左橈骨遠位端1/3部分をSPA法で測定した骨密度変化率は投与前値を100%とすると、2年後にC群 $96.1\pm 1.8\%$ 、 1α 群 $108.8\pm 2.9\%$ 、E群 $100.2\pm 4.7\%$ 及びMHF群 $112.1\pm 6.7\%$ であり、 1α 群とMHF群は($p<0.01$)にC群に比し骨密度が増加した。E群は投与12ヶ月及び18ヶ月でそれぞれ $106.2\pm 3.5\%$ (C群 $97.3\pm 2.0\%$, $p<0.05$)と有意の増加を示した。

各群において血清Ca, P, A1-P, BUN, Cr, PTH値及び尿Ca/Cr, 尿P/Crが検討された。

E群において、投与後持続的に血清PTH値は上昇をつづけ、投与前値 $0.28\pm 0.03\text{ng/ml}$ より6ヶ月 $0.40\pm 0.06\text{ng/ml}$ 、12ヶ月 $0.48\pm 0.10\text{ng/ml}$ 、18ヶ月 $0.53\pm 0.12\text{ng/ml}$ 及び24ヶ月で $0.55\pm 0.15\text{ng/ml}$ へと約2.5倍の上昇をみた。これに対応してE群の尿中Ca/Cr比は前値 0.14 ± 0.02 より $0.10/0.02$ へと低下する傾向を示した。 1α 群では一過性の尿Ca/Cr比の増加(0.15 ± 0.14 より 0.20 ± 0.03 ; 6ヶ月)をみた他は有意の変動はなかった。MHF群では投与前 $131\pm 10\text{IU}$ であったA1-P活性が6ヶ月後及び12ヶ月後にそれぞれ $151\pm 12\text{IU}$ 及び $158\pm 13\text{IU}$ へと有意($p<0.05, 0.01$)に上昇し、その後低下した。この群において血清Ca値は投与18ヶ月後及び24ヶ月後に投与前値 $9.6\pm 0.1\text{mg/dl}$ よりそれぞれ $9.1\pm 0.2\text{mg/dl}$ へと低下した。

以上の結果は今回検討した3種の薬剤が、それぞれ異なった作用機序で骨密度を増加せしめている可能性を示すものと考えられた。

文 献

- 1) M. Shiraki, H. Orimo, H. Ito, I. Akiguchi, J. Nakao, R. Takahashi and S. Ishizuka: Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with active vitamin D_3 , 1α -hydroxycholecalciferol (1α -OHD $_3$) and $1,24$ dihydroxycholecalciferol ($1,24(\text{OH})_2 D_3$). Endocrinol. Japon., 32: 305-315, 1985.
- 2) H. Orimo, M. Shiraki, Y. Hayashi and T. Nakamura: Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1α -OH-vitamin D_3 . Bone and Mineral, 3: 47-52, 1987.
- 3) 白木正孝, 井藤英喜, 折茂 肇: $1,25(\text{OH})_2 D_3$ の老人性骨粗鬆症例の骨塩含量に対する効果—主として用量反応関係について—. 日内分泌会誌, 65: 1253-1263, 1989.
- 4) 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薬とした多施設二重盲検比較試験. 医学のあゆみ, 152: 261-282, 1990.
- 5) R. Lindsay, DM. Hart, JM. Aitken, EB. McDonald, J. Anderson and AC. Clarke: Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen: evidence for on increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. Lancet, 1: 1038-1041, 1976.
- 6) GF. Jensen, C. Christiansen and I. Transbøl: Treatment of postmenopausal osteoporosis: a controlled therapeutic trial comparing oestrogen/gestagen, $1,25$ -dihydroxy-vitamin D_3 and calcium. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 16: 515-524, 1982.
- 7) RR. Recker, PD. Saville and RP. Heaney: Effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. Ann. Intern. Med., 87: 649-655, 1977.
- 8) BR. Goldin, H. Adlercreutz, SL. Gobach, MN. Woods, JT. Dwyer, T. Colon, E. Bohn and SN. Gershoff: The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian America and Oriental immigrant women. Am. J. Clin. Nutr., 44: 945-953, 1986.
- 9) 白木正孝, 井藤英喜, 折茂 肇: 血中 $1,25(\text{OH})_2$

Dの低値は骨折発生及び骨量減少の危険因子である。日骨代謝会誌, 7: 38-48, 1989.

10) BEC. Nordin, A. Robertson, RF. Seamark, A. Bridges, JC. Philcox, AG. Need, M. Horowitz, HA. Morris and S. Dean: The relation between calcium absorption, serum dehydroepiandrosterone and vertebral mineral density in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 60: 651-657, 1985.

11) C. Slemenda, SL. Hui, C. Longcope and CC. Johnston: Sex steroids and bone mass. A study of changes about the time of menopause. J. Clin. Invest., 80: 1261-1269, 1987.

12) 大西利夫, 広中隆志, 今中俊爾, 土屋寛泰, 金 章滢, 福尾恵介, 森本茂人, 高 栄男, 多浦良彦, 熊原雄一: 老人性骨粗鬆症に対するメサルモン-F の有用性について. ホルモンと臨床, 35: 859-861, 1987.

13) 白木正孝, 折茂 肇: 加齢と骨塩含量 第一報; 加齢に伴う骨塩含量の変化とその観察における photon absorption method の有用性. 日老医誌, 16: 253-260, 1979.

14) 白木正孝, 折茂 肇: Bone mineral analyzer, 骨代謝, 14: 105-116, 1981.

15) F. Albright, PH. Smith and AM. Richardson: Postmenopausal osteoporosis. JAMA, 116: 2465-2474, 1941.

16) BL. Riggs, HW. Wahner, E. Seeman, KP. Offord, WL. Dann, RB. Mazess, KA. Johnson and LJ. Melton III: Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. J. Clin. Invest., 70: 716-723, 1982.

17) BJ. Riis and C. Christiansen: Measurement of spinal or peripheral bone mass to estimate early postmenopausal bone loss? Am. J. Med., 84: 646-651, 1988.

18) HW. Wahner: Bone mineral measurements. In Nuclear Medicine Annual 1986, LM. Freeman and HS. Weissmann (eds). Raven Press, New York, 1986 pp.214-217.

19) L. Nials, J. Pbdenphant, BJ. Riis, A. Gotfredson and C. Christiansen: Usefulness of regional bone measurements in patients with osteoporotic fractures of the spine and distal forearm. J. Nucl. Med., 28: 960-965, 1987.

20) R. Lindsay, DM. Hart and DM. Clark: The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. J. Am. Obstet. Gynecol., 63: 759-763, 1984.

21) C. Greenberg, SC. Kukreja, EN. Bowser, GK. Hargis, WJ. Henderson and GA. Williams: Parathyroid hormone secretion: Effect of estradiol and progesterone. Metabolism, 36: 151-154, 1987.

22) JC. Gallagher, BL. Riggs and HF. DeLuca: Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 51: 1359-1363, 1980.

23) 矢内原巧, 植村和幸, 鈴木真由美, 中山徹也, 佐藤則子, 中山秀夫: Metharmon-F 投与後の血中ホルモンの変動. ホルモンと臨床, 35: 469-474, 1987.

(受付日: '90. 6. 11)

(採択日: '90. 8. 20)