原 著

乳癌患者における術後内分泌療法と骨量変化について

東京女子医科大学第2外科（主任：浜野恭一教授）

木村恒人 中西明子 村木博 神尾孝子
加藤孝男 藤井昭芳 山本和子 浜野恭一

乳癌術後補助内分泌療法としての抗エストロゲン剤であるタモキシフェン（以下TAM）の投与が骨量に及ぼす影響を調べ、更に骨量低下例に対する治療について検討した。

対象は1990年1月より91年9月までの間にMD法で骨量測定を行った乳癌144例である。乳癌患者の骨量はどの年齢層においても笹井の報告による一般女性より低い傾向を示した。TAMを1年以上投与した33例と非投与の81例の骨量比較では、骨密度、骨皮質幅ともに差を認めず、逆に骨パターンはTAM投与群の方が良い傾向を示したことより、TAMの投与は骨に対しては、抗エストロゲン作用は示さず、骨量維持の副次効果さえもある事が示唆された。骨量が明らかに低下していた乳癌症例に骨吸収抑制剤であるイブリフラボン(ipriflavone)を投与した結果、改善率は75%であった事より、イブリフラボンの投与は骨量改善または骨量維持効果を示す事が示唆された。

索引用語：乳癌、骨量、補助内分泌療法、タモキシフェン、イブリフラボン

緒 言

従来、骨粗鬆症患者は腰痛を主訴に整形外科を受診することが多かったが、近年、高齢者の増加に伴い各科領域で患者数が増えている。また、各方面での研究も進み、例えば産婦人科領域では更年期障害の中に位置づけられその報告が増えつつあり¹⁾²⁾、胃切除後骨粗鬆症³⁾、ステロイド、抗癌薬等薬剤による2次性骨粗鬆症^{4)~6)}の報告も多い。

現在、乳癌の患者数は悪性新生物総患者数統計では胃癌、大腸癌に次いで第3位であり、更に増加する傾向にある⁷⁾。更に、本邦では50歳前後の閉経期前後の発症が多いと言われているが、最近では閉経後乳癌の増加傾向がみられている⁸⁾。

女性における骨量はエストロゲン欠如により閉経後急激に減少すると言われており、今後、乳癌患者は骨粗鬆症を合併しやすい年齢層での比率が高まると考えられるが、その骨代謝動態を検討した報告は少ない⁹⁾。

また、乳癌の治療において抗エストロゲン剤であるタモキシフェン（以下TAM）は術後 adjuvant 療法として広く使用されているが、TAM投与による無月経

が報告されている¹⁰⁾ことなどよりTAMの投与エストロゲン作用は骨に悪影響を及ぼす可能性が理論的に考えられる。

今回、われわれは、乳癌患者の骨代謝の変化、抗エストロゲン剤の影響を検討し、更に骨粗鬆症に対する治療薬であるイブリフラボン(ipriflavone)の効果についても検討を加えた。

対象および方法

対象は1990～1991年までの乳癌患者で手術後に骨量を測定した144例（年齢35～69歳、平均52.2歳）であり、一般女性と骨量を比較検討した。つぎに術後補助内分泌療法として抗エストロゲン剤であるTAMが投与された63例のうち、短期投与例、連続投与されていない例を除き、TAM投与期間が12か月以上の症例をTAM投与群(n=33)、TAMが投与されていない症例をTAM非投与群(n=81)とし両群を比較検討した。また、骨量の低下が判明したのは47例であるが、骨粗鬆症治療目的でイブリフラボンを投与した32例中、投与期間が9か月以上（平均11.0か月）の症例20例を治療群（平均57.6歳）、イブリフラボンを投与せず経過観察（平均8.9か月）した15例を非治療群（平均50.5歳）とした。

図1 骨パターンと骨モデル

骨量の測定として Microdensitometry 法 (以下 MD 法) を用い、骨皮質幅 (MCI)、平均骨密度 ($\Sigma GS/D$)、骨中央部骨密度 (GSmin) の各パラメーターを比較し、また MCI、 $\Sigma GS/D$ より骨パターン (図1) を求め検討した。治療効果は井上らの判定基準¹¹⁾で評価し、投与前後の各パラメーターの変化率 (%) を非治療群と比較検討した。

なお、統計学的解析は t 検定と χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意な差とした。

成 績

1. 年齢と骨変化との関係

MCI と $\Sigma GS/D$ の年代別変化を笹井の報告¹²⁾による一般女性 2,771 例と自験乳癌患者 144 例との間で比較すると、図2に示した如く、加齢と共にほぼ同様な骨量低下を示した。

また、乳癌患者は一般女性より骨量が低い傾向を示しており、 $\Sigma GS/D$ は若年層程その傾向が著明であった。

乳癌患者の MD 法測定結果を表1に示す。年齢の増大と共に各パラメーターは低下し骨量の低下がみられた。特に 50~54 歳の群は MCI 0.519 ± 0.068 、 $\Sigma GS/D$ 2.45 ± 0.30 、GSmin 2.28 ± 0.46 であるのに対し 55~59

図2 乳癌患者の年齢別骨量変化

表1 乳癌患者の MD 法測定結果

年齢	症例数	MCI	$\Sigma GS/D$	GSmin
35~39	12	0.548 ± 0.047	2.50 ± 0.20	2.37 ± 0.28
40~44	21	0.528 ± 0.058	2.52 ± 0.19	2.36 ± 0.25
45~49	32	0.525 ± 0.083	2.51 ± 0.25	2.38 ± 0.32
50~54	21	0.519 ± 0.068	2.45 ± 0.30	2.28 ± 0.46
55~59	19	0.445 ± 0.095	2.21 ± 0.30	1.86 ± 0.42
60~64	20	0.435 ± 0.058	2.19 ± 0.20	1.79 ± 0.26
65~69	19	0.425 ± 0.069	2.09 ± 0.27	1.63 ± 0.33

mean $\pm$ SD $\div p < 0.01$ (t 検定)

表2 乳癌患者の骨量

	年齢	MCI	$\Sigma GS/D$	GSmin	骨パターン E 以下
一般女性 n=354 (笠井)	50~54	0.507 ± 0.077	2.57 ± 0.31		6.5%
自験乳癌症例 n=144	52.2 ± 9.2	0.490 ± 0.084	2.36 ± 0.3	2.11 ± 0.45	19.4%

* $p < 0.05$ $\div p < 0.01$ (t 検定)
$p < 0.01$ (χ^2 検定)

歳の群は MCI 0.445 ± 0.095 、 $\Sigma GS/D$ 2.21 ± 0.30 、GSmin 1.86 ± 0.42 であり両群間に有意な差を認めた。

乳癌患者は一般女性より骨量が低いのかどうかを検討した自験乳癌患者 144 例の平均年齢は 52.2 ± 9.2 歳であり、これと笠井の報告¹²⁾による 50~54 歳の 354 例とを比較した (表2)。

乳癌症例は MCI 0.490 ± 0.084 、 $\Sigma GS/D$ 2.36 ± 0.30 、一般女性では MCI 0.507 ± 0.077 、 $\Sigma GS/D$ 2.57 ± 0.31 であり有意に乳癌女性の骨量が低い事を示した。また骨パターン E 以下出現率においては、一般女性の 6.5% に比べ乳癌症例では 19.4% と有意に多く、

表3 TAM (抗エストロゲン剤) 投与が骨量へ及ぼす影響

	年齢	MCI	ΣGS/D	GSmin	骨パターンE以下
TAM 非投与群 n=81	52.3 ±9.0	0.486 ±0.078	2.37 ±0.31	2.10 ±0.45	19.8%
TAM 投与群 n=33	50.0 ±10.5	0.497 ±0.078	2.33 ±0.21	2.14 ±0.36	15.1%

表4 TAM (抗エストロゲン剤) 投与が骨量へ及ぼす影響

—非閉経群と閉経群の比較—

	年齢	MCI	ΣGS/D	GSmin	骨パターンE以下
非閉経群 TAM非投与 n=35	43.8 ±3.9	0.526 ±0.070	2.54 ±0.23	2.39 ±0.28	2.9%
TAM投与 n=19	42.2 ±3.7	0.541 ±0.056	2.45 ±0.15	2.36 ±0.19	0%
閉経群 TAM非投与 n=32	61.8 ±4.1	0.435 ±0.060	2.14 ±0.24	1.73 ±0.32	43.8%
TAM投与 n=12	62.3 ±4.2	0.425 ±0.055	2.14 ±0.16	1.75 ±0.19	38.5%

図3 イプリフラボン投与による骨量変化 (n=20)

骨粗鬆症の治療を要する症例が多い事を示した。

2. TAM の影響

各パラメータを比較すると TAM 投与群と非投与群との間には有意な差は認めなかったが、骨粗鬆症発症率 (骨パターン E 以上) は TAM 投与群が 15.1% であるのに対して非投与群は 19.8% であり、有意ではないが TAM 投与群の方が骨粗鬆症発症率が低い傾向にある事を示した (表 3)。

次に症例を非閉経群 (年齢 35~49 歳) と閉経群 (年

表5 MD 法の評価と効果判定基準

(井上)

	変 化	評 点	合計点	効果判定
MCI	±5%以内の変化	0	3	著明改善
	5%を超えた増加	+1	2~1	中等度改善
	5%を超えた減少	-1	0	軽度改善
GSmin	±10%以内の変化	0	-1~-2	不変
	10%を超えた増加	+1	-3	悪化
	10%を超えた減少	-1		
ΣGS/D	±10%以内の変化	0		
	10%を超えた増加	+1		
	10%を超えた減少	-1		

表6 イプリフラボンによる骨量改善率

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
例数	2	4	9	5	0	20
(改善率)	(10%)	(20%)	(45%)	(25%)	(0%)	(100%)
	30%			75%		

齢 55~69 歳) とに分けて TAM の影響を検討した。閉経、非閉経の両群とも TAM の投与、非投与による骨量変化の有意な差は認めなかったが、骨粗鬆症発症率の非閉経群では 2.9%→0%、閉経後では 43.8%→38.5% と TAM 投与例の方が若干低い傾向を示した (表 4)。

3. イプリフラボンの治療効果

イプリフラボン 9 か月以上投与 20 症例の各パラメーターの変化を図 3 に示す。イプリフラボンの投与後各パラメーターの平均値は有意な差はないが若干上昇の傾向にあり、これはイプリフラボンに骨量の維持効果がある結果と考えられる。さらに井上¹¹⁾の判定基準 (表 5) を用い評価すると著明改善 2 例 (10%)、中等度改善 4 例 (20%)、軽度改善 9 例 (45%) であり、中等度改善以上の症例は 30.0% であり、軽度改善以上は 75.0% を占め悪化した症例はなかった (表 6)。なお、イプリフラボンを投与した 32 例中 4 例に嘔気、胃部不快感、胃痛などの副作用が見られたが投与中止により軽快した。特に重篤な副作用は見られなかった。

イプリフラボン治療群 (n=20) と非治療群 (n=15) とを比較した。骨量の増加した症例では治療群の方が各パラメーターともその増加率が高く、また骨量の低下した症例ではその低下率は各パラメーターとも両群間に差を認めなかった (図 4)。

図4 イプリフラボンの効果—未治療群との比較

考 察

骨量測定に用いたMD法は測定精度の問題、中手骨の骨変化が全身の骨変化を反映していないのではとの理由で、Quantitative Computed Tomography (QCT) 法やDual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) 法に比べその診断的価値は低いとされているが、MD法の各指標を用いれば中手骨の測定値と腰椎の骨塩量との間には高い相関性が得られるとも報告されている¹³⁾。他の測定法に比べMD法の測定は簡便であり骨粗鬆症の一次スクリーニングには有用と考え本測定法を選び検討した。尚今後はDEXA法による骨量測定を検討中である。

今回の測定結果では、正常女性例と同じように乳癌患者において閉経後早期に骨量の急激な減少を認めたがMCI, Δ GS/Dは笠井の報告より低値であった。特に若い年齢層の Δ GS/Dは乳癌患者で低く、low peak bone mass (骨塩量の最高値が初めから低値を示す一群)¹⁴⁾である可能性も考えられる。笠井の報告はMD法を用いての骨粗鬆症の報告としては最も症例数が多いので比較に用いたが、これは兵庫県における集団検診のデータで、カルシウム摂取量と大腿骨頸部骨折における密接な関連より、女性の大腿骨頸部骨折は西日本に多い傾向であると言われていることから¹⁵⁾、骨粗鬆症には地域差があることが判明しており、今回の結果と直接比較する事には無理があるとも考えられ、「乳癌患者が何らかの原因によりlow peak bone massであるか否か。」は、今後さらに詳細に検討する必要があると思われる。

乳癌治療のadjuvant療法に繁用されるTAMは、本邦での成績によると無月経の副作用が閉経前患者において約7%と報告されている¹⁶⁾。従ってTAMの抗エストロゲン作用は骨代謝に悪影響を及ぼす可能性が

懸念される。一方、in vitroの検討では、TAMは骨吸収が亢進している時に、その骨吸収を抑制するとStewartらが報告している¹⁷⁾。またGouldingらはPTHによる骨吸収を阻害しなかったと報告しており¹⁸⁾、Moonらは、TAMは骨に対しては部分的エストロゲン—アゴニストであり、エストロゲンが高濃度存在する時アンタゴニストとして働き、そうでない時はアゴニストであると報告している¹⁹⁾。しかし、動物実験の結果は人間にはあてはまらないとの報告²⁰⁾もあり、また臨床ではより長期に投与されるため、これらの点を考慮する必要がある。海外ではFornanderらが乳癌患者にTAMを長期投与(2または5年)し、それでも閉経後の骨減少は促進されなかったと報告しているが²¹⁾、本邦での報告は未だみられない。

われわれの結果でもTAM投与群と非TAM投与群の間に有意な差はないが、骨粗鬆症発症率(骨パターンE以上)はTAM投与群の方が低く、理論的に考えられるTAMの骨代謝における悪影響はないと考えられた。また閉経、非閉経群における比較でも同様の結論が得られた。

今回の検討での問題点は、各個人の一回の検討を集めて比較した点であり、骨塩量は個人差が大きいため、その正確な評価は一個人の観察期間前後の値を比較すべきである。今回はその対象症例数が少ないので検討に至っていないが、今後は症例の蓄積と共に乳癌症例における諸因子等を層別化し、さらに代謝面でのホルモンおよび生化学的指標の検討も併せて行う予定である。

骨量の減少には人種差があり日本人女性は米国白人女性に比べ全年代を通じ骨密度レベルは低く、しかも閉経による減少がより著しいと言われている¹⁵⁾²²⁾。また乳癌は閉経前後での発症が多く、悪性疾患の中では長期的予後が良い。従って手術後の患者のQOLを考えると、閉経後骨粗鬆症へと対策を考慮することは大変重要な事と思われる。

一般に閉経後骨粗鬆症は高回転型であり骨吸収の亢進が原因とされている²³⁾。また、それ故、骨吸収抑制作用を持つ薬剤がその治療に推奨されている²⁴⁾。

イプリフラボンは破骨細胞を直接抑制すると共にendogenousなカルシトニン分泌を促進し鎮痛効果も期待できる骨吸収抑制剤として1988年に臨床の場に登場した。また最近ではBenvenutiらにより骨形成促進作用も発表され²⁵⁾、その薬理作用がより詳細に解明されつつある。われわれはこのイプリフラボンの骨吸収

抑制作用に期待し乳癌患者の骨粗鬆症治療について用いてみた。結果は図3, 4, 表6に示したように骨量改善または維持効果が見られ75.0%の有効率が得られた。また骨量改善効果を非治療群と比較してみるとイブリフラボンは骨量増加症例での各パラメーターの増加を促進し、骨量低下症例での各パラメーターの低下は促進していなかった事より、乳癌患者に合併する骨粗鬆症に対しイブリフラボンの投与は骨量減少を抑制するだけでなく骨量を増加させるという事が示唆された。

骨粗鬆症治療の最終目的は腰椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折を免れ得る骨塩量の維持にあると言われているが¹⁴⁾、現在市販されているどの薬剤もその骨量増加効果は十分とはいえない。骨量減少の著明な症例では治療による骨量の改善は軽度であり骨折頻度を減らすのは不十分である。そのため骨量減少が少ない時期、早期からの治療が必要と言われている²⁶⁾。

骨粗鬆症の予防対策としては日常生活の中における peak bone mass の改善、閉経による急激な骨量減少の抑制などがあげられるが²²⁾、low peak bone mass や rapid bone loser (年間に骨量が3%以上喪失する症例)²⁷⁾を速やかに発見し早期治療を行うことが今後の課題と考えられる。

結 語

(1) 乳癌患者の骨量は一般女性より低い傾向を示し、特に閉経後早期の例において有意な差を認めた。

(2) タモキシフェンは骨に対しては抗エストロゲン作用を示さず、骨量に悪影響を及ぼさないと考えられた。

(3) 乳癌患者の骨代謝動態にはまだ不明な点も多く、今後さらに検討を加える必要がある。

(4) 乳癌患者に合併した骨粗鬆症に対してイブリフラボンは骨量改善効果を示すことが示唆された。

本論文の要旨は第54回日本臨床外科医学会総会において発表した。

文 献

- 1) 根来良材, 正橋鉄夫, 鈴木正利他: 閉経に伴う骨代謝動態の変化。産婦の世界 43: 233—237, 1991
- 2) 太田博明, 隅田能雄, 牧田和也他: 閉経と卵巣全摘出による骨代謝動態及び腰椎骨骨塩量に及ぼす影響の比較検討。日産婦会誌 43: 422—428, 1991
- 3) 田宮洋一, 松原要一, 中村茂樹他: 胃切除後の骨萎縮の頻度。新潟医学会誌 104: 631—635, 1990
- 4) 田中隆明, 村沢 章, 中園 清他: QCT 法による

女性 RA 患者の骨粗鬆症の検討。中部リウマチ 22: 134—135, 1991

- 5) 鈴木参郎助: 眼科領域におけるステロイド全身投与とその副作用。眼科 33: 539—543, 1991
- 6) 中野和俊: single energy quantitative CT による骨代謝障害例および対照児の腰椎海綿骨骨塩量の検討。東京女医大誌 61: 487—494, 1991
- 7) 染谷 意, 磯貝きく, 小野寺すえ他: 平成2年患者調査結果に基づく総患者数の推計について。厚生指標 39: 3—8, 1992
- 8) 伊吹令人, 本庄滋一郎: 閉経期に多い疾患。産婦治療 55: 164—168, 1987
- 9) 鈴木眞一, 君島伊造, 阿部力哉他: MD(Microdensitometry)法による乳癌骨代謝の検討。J Jpn Soc Cancer Ther 25: 2459—2467, 1990
- 10) 弥生恵司, 小林哲郎, 稲治英生他: 再発乳癌に対する Tamoxifen 長期投与の1例。癌と治療 11: 1683—1686, 1984
- 11) 井上哲郎: MD 法。Pharma Medica 5: 65—70, 1987
- 12) 笠井実人: 兵庫県における骨粗鬆症の集団健診と予防的治療。整形外科 40: 831—838, 1989
- 13) 曾田雅之, 水沼英樹, 本庄滋一郎他: 閉経後骨粗鬆症の診断予防に関する研究。病態生理 10: 158—159, 1991
- 14) 折茂 肇: 退行期骨粗鬆症—日常診療でどう取り組むか。Medical Practice 8: 1340—1351, 1991
- 15) 細田 裕, 藤原佐枝子: 骨折の疫学—大腿骨頸部骨折の頻度と予防の手がかり。公衆衛生 55: 12—15, 1991
- 16) 和田富雄, 小山博記, 西沢征夫他: 乳癌患者に対する Tamoxifen の長期(3年以上)投与例について、特にその副作用—。癌の臨 28: 417—421, 1992
- 17) Stewart PJ, Stern PH: Effects of the Antiestrogens Tamoxifen and Clomiphene on Bone Resorption in Vitro. Endocrinology 118: 125—131, 1986
- 18) Goulding A, Gold E, Fisher L: Effects of clomiphene and tamoxifen in vivo on the bone-resorbing effects of parathyroid hormone and of high oral dose of calcitriol (1,25(OH)₂D₃) in rats with intact ovarian function consuming low calcium diet. Bone and Mineral 8: 185—193, 1990
- 19) Moon LY, Wakley GK, Turner RT: Dose-

- dependent effects of tamoxifen on long bones in growing rats: Influence of ovarian status. *Endocrinology* 129: 1568—1574, 1991
- 20) Furr B, Jordan VC: The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther* 25: 127—205, 1984
- 21) Fornander T, Rutqvist LE, Sjöberg HE, et al: Long-term adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Effect on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clinical Oncology* 8: 1019—1024, 1990
- 22) 佐々木真紀子, 平田修司, 加藤順三: 本邦高年婦人における骨量変化の特徴—DEXA 法による検討一. *産婦の世界* 43: 239—246, 1991
- 23) 廣田憲二, 西川吉伸, 雨宮京夏他: 骨粗鬆症の薬物療法. *産と婦* 58: 767—772, 1991
- 24) 三木隆巳, 森井浩与: 内科医からみた骨粗鬆症. *産婦治療* 61: 782—785, 1990
- 25) Benvenuti S, Tanini A, Brandi ML, et al: Effects of ipriflavone and its metabolites on a clonal osteoblastic cell line. *J Bone Mineral Research* 6: 987—996, 1991
- 26) 井上哲郎: 骨粗鬆症の現状と展望. 骨粗鬆症—診断・治療の実際—(折茂 肇他編), メディカルチャー, 東京, 1991, p117—118
- 27) 望月真人, 小原範之: 性ホルモンと骨粗鬆症. *臨床と薬物治療* 7: 56—61, 1988

POSTOPERATIVE ENDOCRINOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND CHANGE IN THEIR BONE MASS

Tsunehito KIMURA, Akiko NAKANISHI, Hiroshi MURAKI, Takako KAMIO, Takao KATOH,
Akiho FUJII, Kazuko YAMAMOTO and Kyoichi HAMANO
Second Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College

This report reviews the effect of tamoxifen on the bone mass as administered in the complementary endocrinotherapy after an operation for breast cancer, and also presents the influence of the treatment for the patients with reduced bone mass.

Subjects were 144 patients with breast cancer whose bone mass was measured by means of microdensitometry from January 1990 to September 1991. The bone mass of the patients with breast cancer manifested a general tendency to be lower than that of healthy women as reported by Kasai.

A comparison of the bone mass between 33 patients who had been given tamoxifen for 1 year at least and 81 patients without tamoxifen medication demonstrated no significant difference in terms of both bone density and bone cortex width. On the contrary the bone pattern turned out to be better in the tamoxifen group, which suggested that tamoxifen in these cases had no antiestrogenic effect on the bone, exerting even a secondary effect to maintain the bone mass.

Administration of ipriflavone, a bone absorption suppressor, to patients with breast cancer whose bone mass had been reduced turned out the improvement rating of 75%. It indicates that the administration of ipriflavone positively contributes to the amelioration or maintenance of bone mass.