

医論 1247

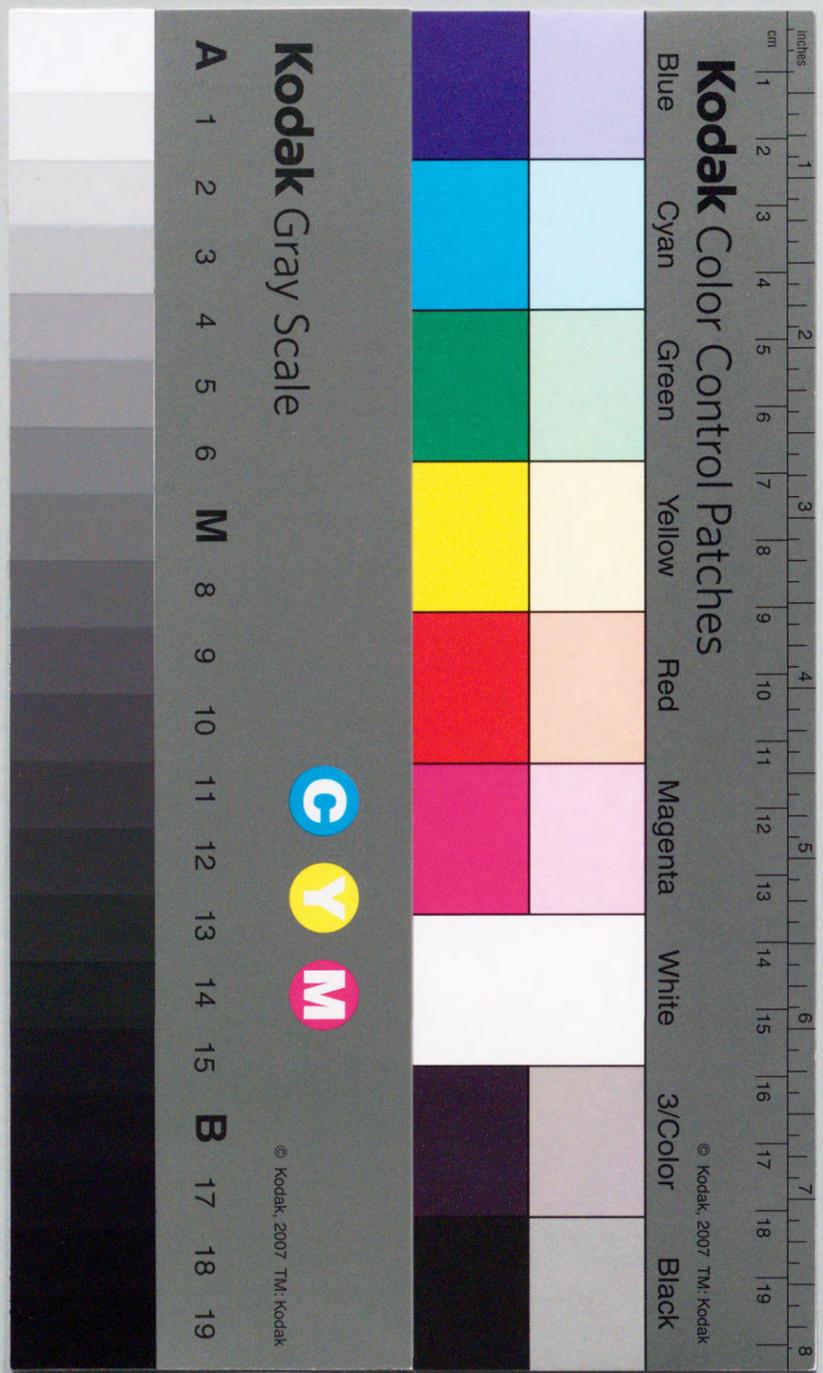
①

# 加齢が去勢後骨塩量に及ぼす影響に関する研究

古謝 将一郎

鹿児島大学医学部産科学婦人科学講座 (主任: 永田 行博教授)

鹿児島大学医学雑誌 第50巻 第3号 別刷  
平成10年11月10日発行



## 加齢が去勢後骨塩量に及ぼす影響に関する研究

古 謝 将一郎

鹿児島大学医学部産科学婦人科学講座 (主任: 永田 行博教授)

(原稿受付日 平成10年7月3日)

### Age-Related Difference in Bone Mineral Loss due to Surgical or Medical Castration

Shoichiro KOSHA

Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. Yukihiro Nagata, M.D., Ph.D.),  
Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima 890-8520, Japan

#### Abstract

Hypogonadism due to castration induces bone mineral loss in premenopausal women. However, it remains unclear as to whether or not there is an age-related difference in bone mineral loss due to castration. To investigate the aging effect on bone mineral loss due to castration, several studies were performed. 1) The effect of surgical castration on femoral bone mineral density (BMD) in female Sprague-Dawley rats at various ages was examined. 2) The effect of surgical castration on lumbar spine BMD (L2-L4) in premenopausal women was investigated. 3) The effect of medical castration with a gonadotropin-releasing hormone agonist on lumbar spine BMD in premenopausal women was also assessed.

1) The percent changes in femoral BMD 12 weeks after castration were +4.4% compared to baseline levels in rats that were castrated at 8 weeks of age, -0.8% at 16 weeks, -7.7% at 24 weeks, and -11.2% at 32 weeks. Rats that were castrated at higher ages showed greater bone mineral loss than younger aged-ovariectomized-rats. 2) The percent changes in lumbar spine BMD 6 months after surgical castration in women in their forties were  $-3.98 \pm 2.04\%$  compared to baseline levels, which was significantly greater than those in women in their thirties ( $-1.34 \pm 2.48\%$ ) ( $P < 0.05$ ). 3) The percent change in the lumbar spine BMD 6 months after medical castration in women in their forties was  $-4.15\%$  compared to baseline levels, which was significantly greater than that in women in their thirties ( $-0.05\%$ ) ( $P < 0.05$ ).

Based on these results, we conclude that there is an age-related difference in bone mineral loss due to castration. Higher aged-premenopausal women undergo greater bone mineral loss than younger-aged women. This may be attributable to age-related differences in bone metabolism even in premenopausal women.

**Key words:** Age, Bone mineral density, Castration, Premenopausal women

#### 概 要

閉経前の卵巣摘出はエストロゲンの急激な減少により骨代謝に影響を与え骨塩量減少をきたすが、去勢をうける年代でその影響は異なる可能性がある。そこで加齢が去勢後の骨塩量変化にどのような影響を及ぼすのか観察するために、(I) 外科的去勢(卵巣摘出)ラットの骨代謝動態の変化について週齢別に検討した。さらにヒトでは、(II) 外科的去勢後の骨塩量推移と(III) 薬物去

勢後の骨塩量に及ぼす影響について、特に年齢の骨塩量への影響を検討した。

その結果、(I) 外科的去勢12週間後のSDラット右大腿骨骨塩量変化率は、8週齢ラットでは+4.4%、16週齢ラットでは-0.8%、24週齢ラットでは-7.7%、32週齢ラットでは-11.2%であった。(II) ヒトにおける外科的去勢6ヵ月間後の腰椎骨骨塩量変化率は、30歳代(34.7±3.35歳)では $-1.34 \pm 2.48\%$ 、40歳代(44.9±1.90歳)では $-3.98 \pm 2.04\%$ であり、40歳代が30歳代に

比較し有意に (P<0.05) 骨塩量減少率が大きかった。

(Ⅲ) 薬物による去勢6ヵ月間後の骨塩量変化率は、腰椎骨骨塩量では30歳代 (34.1±4.21歳, 治療前骨塩量: 0.99g/cm<sup>2</sup>, 14名) は-0.05%, 40歳代 (44.9±3.80歳, 治療前骨塩量: 0.98g/cm<sup>2</sup>, 12名) は-4.15%であり, 40歳代が有意に (P<0.05) 減少した。橈骨骨塩量の変化は20~30歳代の18名中4名は骨塩量増加 (+6.79±1.96%), 8名は骨塩量不変 (-0.28±1.14%) であり, 6名が骨塩量減少 (-5.12±1.25%) を示したのみであった。40歳代では骨量不変1名を除き, 8名中7名が骨塩量減少 (-7.47±2.64%) した。以上の結果より, 有経婦人で20歳代から40歳代前半の骨代謝の安定した状態と考えられる年代であっても, 去勢を受ける年齢によってその後の骨塩量変化に相違が存在することが示唆された。

結 言

骨代謝は血中Caのホメオスタシス維持のために調節・維持されている。すなわち, 血中Ca濃度を維持するために, 人体のCaの99%が蓄えられている骨から骨吸収によってCaを補充する。その調節機構の中で, 骨代謝は主としてcalcitonin (CT), PTH, および活性型ビタミンDの骨代謝ホルモンによって調節されている。しかし, 女性においては, 卵胞ホルモン (エストロゲン) がこれらの骨代謝ホルモンと同様に骨代謝に重要な役割を担っていることが明らかにされている<sup>1-3)</sup>。実際, 閉経になると骨代謝は活発になり, 骨吸収が亢進する。しかし, この状態はすでに卵巣機能が低下しエストロゲン分泌が下降する40歳代後半には顕著になってくる<sup>4,5)</sup>。

ところで, 閉経以前の卵巣が正常に機能している時期の卵巣摘出はエストロゲンの急激な減少を惹起し, 骨代謝に影響を与える。それは自然閉経とは異なり, 卵巣摘出直後より急激な骨塩量減少を引き起こし<sup>6,7)</sup>, その減少率は自然閉経後のそれを上回るものと報告されている<sup>8,9)</sup>。しかし, このような卵巣摘出が骨代謝に与える影響も, 通常の加齢による骨塩量減少から推測すれば, 加齢の影響を無視できないものと考えられる。

そこで, 加齢が両側卵巣摘出 (去勢) 後の骨代謝にどのような影響を及ぼすかをラットおよびヒトにおいて加齢と関連して比較検討したので報告する。

I. 対象および検討方法

1. 卵巣摘出ラットにおける骨代謝への加齢の影響

8週齢, 16週齢, 24週齢および32週齢の4群のSD系ラットを実験に用いた。それぞれ30匹を1群とし, 実験開始時にまず10匹を屠殺し, 骨塩量および血中骨代謝指標 (Ca, P, E<sub>2</sub>, CT, PTH, ALP, Bone Gla-protein; BGP) を測定し, これらを各群の基礎値とした。同時

に各群の別の10匹は両側卵巣摘出術により去勢した (卵巣摘群)。残りの各群10匹は対照群として無処置とした (Sham 群)。これら卵巣摘群と Sham 群は3ヵ月後に屠殺して骨塩量および血中骨代謝指標を測定した。なお骨塩量測定はDCS-600 (DEXA 法; Aloka 社製) のエリアスキャン法を用い, ラット右大腿骨全骨塩量を求めた。

2. ヒトにおける骨代謝への加齢の影響

(1) 女性骨塩量の経年的推移

20歳から75歳までの健康な女性623名を対象とした。それらの腰椎骨塩量および橈骨骨塩量および血中骨代謝指標 (Ca, P, ALP, BGP, CT, PTH<sub>-x</sub>) を測定し, 5歳間隔でその平均値とSDを求め, 経年的推移をcross sectional studyで観察した。骨塩量測定は, 腰椎骨はQDR-2000 (DEXA 法; Hologic 社製) のfast modeを用い, 第2~4腰椎の平均骨塩量を求めた。また橈骨はDCS-600 (DEXA 法; Aloka 社製) のプロファイルスキャン法を用い, 非利キ腕橈骨遠位端1/10部の骨塩量 (R10) および骨幹部骨塩量 (R3) を測定した。

(2) 外科的去勢における加齢の影響

婦人科腫瘍のため両側卵巣摘出術 (外科的去勢) を受けた18名を対象とした。いずれも術後のホルモン補充療法を含む骨粗鬆症予防薬による治療に同意の得られなかった症例である。これらを40歳未満の9名 (32歳から39歳, 平均34.7±3.35歳, 40歳未満群) と40歳以上の9名 (42歳から48歳, 平均44.9±1.90歳, 40歳代群) の2群に分類して, 加齢の影響を検討した。骨塩量および血中骨代謝指標は両側卵巣摘出術直前および術後6ヵ月後に測定した。骨塩量測定はDEXA法 (QDR-2000) により, 第2~4腰椎平均骨塩量を求めた。

(3) 薬物的去勢における加齢の影響

子宮内膜症患者26名を対象とした。全例がGn-RH analogue (Buserelin<sup>®</sup>) を1日900μgの6ヵ月間点鼻投与された。Gn-RH analogue療法により血中E<sub>2</sub>値は投与開始12週間で平均11.1pg/mlまでに低下し, 投与終了まで, ほぼこれらの値を維持した。

① 腰椎骨骨塩量の変化

40歳未満の14名 (25から39歳, 平均34.1±4.21歳, 40歳未満群) と40歳以上の12名 (40から49歳, 平均44.9±3.80歳, 40歳代群) に分類し, Gn-RH analogue投与前および6ヵ月間投与後の腰椎骨骨塩量と血中骨代謝指標を測定し, 加齢の影響を検討した。なお, 骨塩量測定は, (2)と同じくDEXA法 (QDR-2000) を用い, 第2~4腰椎平均骨塩量を求めた。

② 橈骨骨塩量の変化

Gn-RH analogue療法を受けた子宮内膜症患者26名を対象とした。これらを40歳未満の18名 (20から39歳, 平

均29.9±3.53歳, 40歳未満群) と40歳以上の8名 (40から49歳, 平均43.6±3.25歳, 40歳代群) に分類し, Gn-RH analogue投与前および6ヵ月間投与後の橈骨骨塩量と血中骨代謝指標を測定し, 加齢の影響を検討した。なお, 骨塩量測定は(1)と同じくDEXA法 (DCS-600) を用い, 橈骨遠位端1/10部の骨塩量を求めた。

II. 成 績

1. 卵巣摘出ラットにおける骨代謝への加齢の影響

(1) 骨塩量の変化 (表1)

①8週齢ラット: 骨塩量は94.9±3.0 (mg/cm<sup>2</sup>) であった。その12週間後には, 対照群は基礎値の118.4% (112.4±5.8) に, 卵巣摘群は104.4% (99.1±1.0) になり, その増加率はそれぞれ18.4%, 4.4%で有意に (P<0.01) 増加した。しかし, 対照群の骨塩量増加率が卵巣摘群のそれに比較して有意に高かった (P<0.01)。

②16週齢ラット: 骨塩量は101.7±4.0であった。その12週間後には, 対照群は基礎値の112.3% (114.2±5.9) で, 12%と有意に (P<0.01) 増加した。しかし, 卵巣摘群は基礎値の99.2% (100.9±5.5) でほとんど増減は認められなかった。12週間後の両群の骨塩量に有意の差 (P<0.01) を認めた。

③24週齢ラット: 骨塩量は117.6±8.3であった。12週間後の対照群は基礎値の99.4% (116.9±7.1) でほとんど不変であったが, 卵巣摘群は92.3% (108.6±10.0) とやや減少した。しかし, 両群間に有意差は認めなかった。

④32週齢ラット: 骨塩量は115.8±3.1であった。12週間後の対照群は基礎値の92.3% (106.9±16.1), 卵巣摘群は88.8% (102.8±8.7) と有意に (P<0.01) 減少した。しかし, 両群間に有意差は認めなかった。

(2) 骨代謝指標の変化

①エストロゲン (E<sub>2</sub>) 値: 8週齢から24週齢ラットで平均12.5~17.0pg/mlを示したが, 週齢間で有意差は認めなかった。また32週齢ラットは1例 (13.0pg/ml) を除き10pg/ml以下であった。一方, 卵巣摘群は卵巣摘出12週間後は週齢を問わず全例10pg/ml以下であった。

②アルカリフォスファターゼ (ALP) (表2): 8週

表1. 骨塩量の推移 (ラット右大腿骨: mg/cm<sup>2</sup>)

Table with 4 columns: Age, Group, Pre-value, Post-value, Change rate (%). Rows include 8, 16, 24, 32 weeks for both control and ovariectomized groups.

前値に比べ \*\*: P<0.01

齢では, 卵巣摘群, 対照群ともに有意に増加していたが, 両群間の値に有意の差は認めなかった。16週齢, 24週齢では, 卵巣摘群で有意に増加し, 対照群はむしろ低下を示した。32週齢ラットでは対照群, 卵巣摘群ともに3ヵ月後には著しく増加したが, 両群間に有意差はなかった。

③Osteocalcin (bone-Gla-protein; BGP) (表2): 12週間後は卵巣摘群が対照群に比べていずれも有意にあるいは傾向として高かった。しかし16週齢卵巣摘群を除き増加はなかった。

④Ca, P, PTH, calcitonin: 卵巣摘出前後あるいは両群間で著明な変化は認めなかった。

2. ヒトにおける検討

(1) 女性骨塩量の経年的推移

①腰椎骨骨塩量の推移 (図1)

20歳代前半の腰椎骨骨塩量 (L-BMD) は0.896±0.147 g/m<sup>2</sup>であり, 30歳代前半は1.04±0.17, 後半は1.02±0.13 (後半) と有意に増加し最大値を示した。以降40歳代は0.99±0.12~0.13であったが, 50歳代前半で0.91±0.16と急激な減少 (peak bone massの12.5%減) を示し, 70歳代前半まで漸減していった。

②橈骨骨塩量の推移 (図1)

橈骨遠位端骨塩量 (R10) は, 20歳代前半が0.43±0.06で, 20歳代後半では0.44±0.06, 30歳代前半が0.46±0.06, 後半も0.46±0.06と30歳代で最大値を示し, 40歳代は0.45±0.07 (前半), 0.42±0.05 (後半) となり以降漸減していった。一方橈骨骨幹部骨塩量 (R3) は,

表2. 骨形成指標の推移

Table with 4 columns: ALP (U/L) or BGP (ng/ml), Group, Pre-value, Post-value. Rows include ALP and BGP measurements at 8, 16, 24, 32 weeks for control and ovariectomized groups.

前値に比べ \*: P<0.05, \*\*: P<0.01

20歳代前半が0.65±0.09であり、30歳代で0.66と最大値を示した。40歳代からは骨塩量は漸減していった。

③骨代謝指標の経年的推移 (表3)

血中Ca, P, PTHおよびCTは特に大きな変動は認められなかった。

骨形成指標のALPは40歳代後半より徐々に増加しており、同様にBGPも40歳代前半が3.88であったが、5.51(40歳代後半), 7.26(50歳代前半), 7.62(50歳代後半)と急上昇を認めた(40歳代前半 vs 50歳代後半: P<0.05)

(2) 外科的去勢における加齢の影響

①骨塩量の変化: 卵巣摘出後の腰椎骨塩量変化率は30歳代群では卵巣摘出前骨塩量値が0.91±0.11g/cm<sup>2</sup>であったが、6ヵ月後に0.91±0.11で-1.34±2.48%の骨塩量変化を示した。40歳代群では、卵巣摘出前骨塩量値が0.92±0.05g/cm<sup>2</sup>であったが、6ヵ月後に0.87±0.10で-3.98±2.04%の減少を示した。40歳代群が30歳代群に比較し有意に高い骨塩量減少率を示した(P<0.05)(表4)。

②骨代謝指標の変化: 血中Caは30歳代群で4.33±0.15であったが、6ヵ月後に4.70±0.24(P<0.05), 40

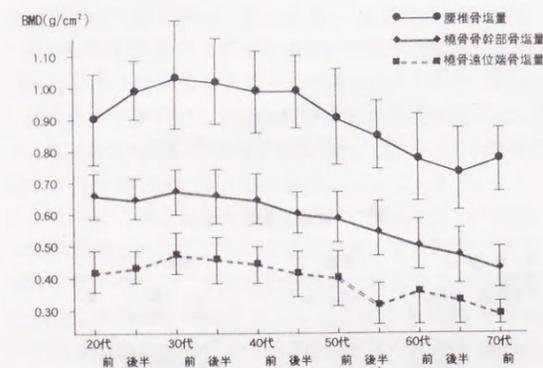


図1. 女性骨塩量の経時的推移

表3. 女性の骨代謝指標の経時的推移 (cross-sectional study)

Table with 8 columns: Age group (30歳代前半, 30歳代後半, 40歳代前半, 40歳代後半, 50歳代前半, 50歳代後半, 60歳代前半, 60歳代後半) and 8 rows of bone metabolism indicators (Ca, P, ALP, BGP, PTH, CT).

歳代群では4.49±0.18であったのが、6ヵ月後に4.69±0.21(P<0.01)といずれも有意な増加を認めた。骨形成指標であるALPも4.29±1.42から7.87±1.96(30歳代群), 6.04±1.19から8.31±2.30(40歳代群)と両群とも有意(P<0.05)に増加した。CTは30歳代群では有意な変動は認められなかったが、40歳代群で44.6±16.7から32.6±19.4と有意(P<0.05)に減少した。

血中PやPTHに関しては有意な変動は認められなかった(表5)。

(3) 薬物的去勢における加齢の影響

①腰椎骨塩量の変化: 30歳代群は、治療前骨塩量値が0.99±0.09g/cm<sup>2</sup>であったのが、6ヵ月間に-0.05±3.13

表4. 外科的去勢後の腰椎骨塩量変化率

Table with 5 columns: Age group, N, Pre-ovectomy, 6 months post-ovectomy, and % change. Rows for 30歳代群 and 40歳代群.

† P<0.05

表5. 外科的去勢後の骨代謝指標の推移

Table with 5 columns: Age group, N, Pre-ovectomy, 6 months post-ovectomy, and values for Ca, P, ALP, PTH, CT.

† P<0.05

\*\* P<0.01

\*\*\* P<0.005

%の骨量変化を示した。40歳代群は治療前骨量値が0.99±0.15g/cm<sup>2</sup>であったのが、-4.15±2.63%の骨量変化率を示し、30歳代群に比べ有意(P<0.05)に減少した(表6)。また全症例の6ヵ月後の骨塩量をプロットすると、加齢とともに有意に減少率が大きくなっていった(P=0.041, 相関係数=-0.404)(図2)。

②橈骨骨塩量の変化: 30歳代群の治療前骨量値は0.48±0.06g/cm<sup>2</sup>であったのが、6ヵ月間の治療による骨塩量は平均で+0.19±5.12%の骨量変化を示した。しかし、その詳細をみると、骨量増加群(+2%以上増加, N=4), 増減なし群(+2~-2%, N=8), 減少群(-2%以上減少, N=6)に分類でき、それぞれ平均で+8.33±2.48%, -0.28±1.13%, -4.61±1.67%であった。40歳代群は治療前骨量値が0.49±0.05g/cm<sup>2</sup>であったが、6ヵ月後には1例を除き-2%以上の減少を示し、平均で-6.40±4.08%であり、40歳代の減少率が大きかった(表7)(図3)。

③骨代謝指標の推移: 血中骨代謝指標の変化は、40歳代群でALPが124±32.1から148±52.3と増加傾向、さらにPTHが同じ40歳代群で23.7±14.0から17.4±13.3と減少傾向をみたが、有意差は認められなかった。またその他の指標に関しても有意な変動は認められなかった(表8)。

表6. 薬物的去勢後の腰椎骨塩量変化率

Table with 5 columns: Age group, N, Pre-ovectomy, 6 months post-ovectomy, and % change. Rows for 30歳代群 and 40歳代群.

\* P<0.05

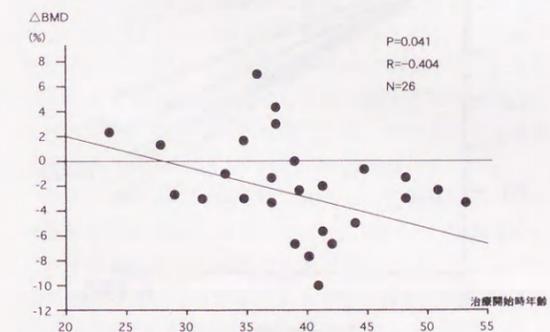


図2. Gn-RH agonist 6ヵ月使用後の腰椎骨塩量変化率と治療開始時年齢との関係

考 察

閉経前に卵巣摘出による外科的去勢を受けた時の骨塩量の変化に関しては、さまざまな報告がある。ただわれわれがMD法やQCT法を用いて検討したところ、骨塩量減少の程度は卵巣摘出を受ける年齢で異なる結果が得られた<sup>4,5)</sup>。つまり、年齢が20歳代や30歳代の若い年代では、40歳代や50歳代で去勢を受けた場合の骨塩量減少に比較してより軽度であった。

そこで卵巣摘出後の骨塩量変化と加齢の関係について、SDラットを用いた動物実験を行い、加齢が骨代謝に与える影響について検討を加えた。

1. 動物実験からの考察

ラットの対象群は8週齢, 16週齢いずれも12週間で著しい骨塩量増加を示した。24週齢では12週間後も骨塩量に変化はなかったから、おそらくこの時期の骨塩量値は経年変化の中で最大骨量(PBM)を示しているものと思われる<sup>10,11)</sup>。しかし32週齢では12週間後には前値(32週齢時骨塩量値)の92.3%にまで骨塩量が落ち込んでいた。これは非去勢対照群のエストロゲン値が1例を除き、10pg/ml以下と低値であったことと関連していると考えられる。すなわち、今回認められた32週齢ラットの骨塩量減少は卵巣機能の自然低下が原因であると考えられる。

一方、卵摘群においては8週齢ラットでは対照群の18.4%の骨塩量増加には及ばないものの、緩徐ではあるが4.4%の骨塩量増加が認められた。16週齢ラットでも

表7. 薬物的去勢後の橈骨骨塩量変化率

Table with 5 columns: Age group, N, Pre-ovectomy, 6 months post-ovectomy, and % change. Rows for 30歳代群 and 40歳代群.

† P=0.058

表8. 薬物的去勢による骨代謝指標の変化

Table with 5 columns: Age group, N, Pre-ovectomy, 6 months post-ovectomy, and values for Ca, P, ALP, BGP, PTH, CT.

卵巣摘出後の骨塩量値に減少は認められなかった。このことと対照群の骨塩量増加とを考え併せると、骨形成の盛んな若年ラット（8週齢および16週齢ラット）においては、卵巣摘出による低エストロゲン状態のもとでも、見かけ上骨塩量減少を生じなかったものと思われる。

さて、最大骨量に達したと思われる24週齢ラットの場合、有意差は認められなかったものの卵巣摘出により12週間後は、前値に比べ7.7%の骨塩量減少が認められた。すなわち骨形成と骨吸収のバランスが平衡している24週齢ラットでは卵巣摘出によるエストロゲンの影響が現れ、骨塩量減少が出現したといえよう。32週齢ラットでは卵巣摘出後に11.2%の骨塩量減少を認めたが、先に述べたように対照群も同様に7.7%減少し、両者間に差は見られなかった。すなわちこの週齢では対照群でも卵巣摘出の影響の見られない低エストロゲン状態にあり骨吸収が骨形成を上回る時期になっているといえる。

われわれは50歳代で卵巣摘出した場合骨塩量減少を認めたが、その減少推移が卵巣摘出を受けていない場合とほとんど同じ骨塩量変動内の推移であったことを報告した<sup>12)</sup>。このことは32週齢群の卵巣摘出の結果と酷似している。つまりラットにおいて32週齢は閉経周辺期にあたると思われる。

動物実験で骨代謝への去勢の影響を検討した報告は多い。Gurkanら<sup>13)</sup>は6ヵ月齢ラットを卵巣摘出したところ12週間後には5%骨塩量が減少したと報告している。またFioreら<sup>14)</sup>は、80日齢ラットを卵巣摘出したところosteocalcinが増加し骨のturnoverが高まっていることから、若齢ラットとヒトとは若干異なるとはいえ、卵巣摘出後や閉経後は骨粗鬆症のリスクファクターであると述べている。そしていずれもエストロゲンの補充を必要と認めている。しかしこれらは加齢による卵巣摘出の影響には言及していないし、他にも報告はみられない。

今回の動物実験では、骨代謝指標にははっきりした傾向は認められなかったが、卵巣摘出により骨形成指標であるALPやBGPが有意に増加あるいは増加傾向を示した。これは諸家の報告<sup>15-17)</sup>にあるように、卵巣摘出により高回転型の骨代謝動態を示していると思われる。よって最大骨量値（peak bone mass）を過ぎた週齢群では卵巣摘出の影響が強く現れ、骨塩量減少を引き起こしたと思われる。

2. ヒトの成績からの考察

20歳から75歳までの女性の骨塩量を5歳間隔の年代別に測定したところ、腰椎骨塩量、橈骨骨塩量のいずれも

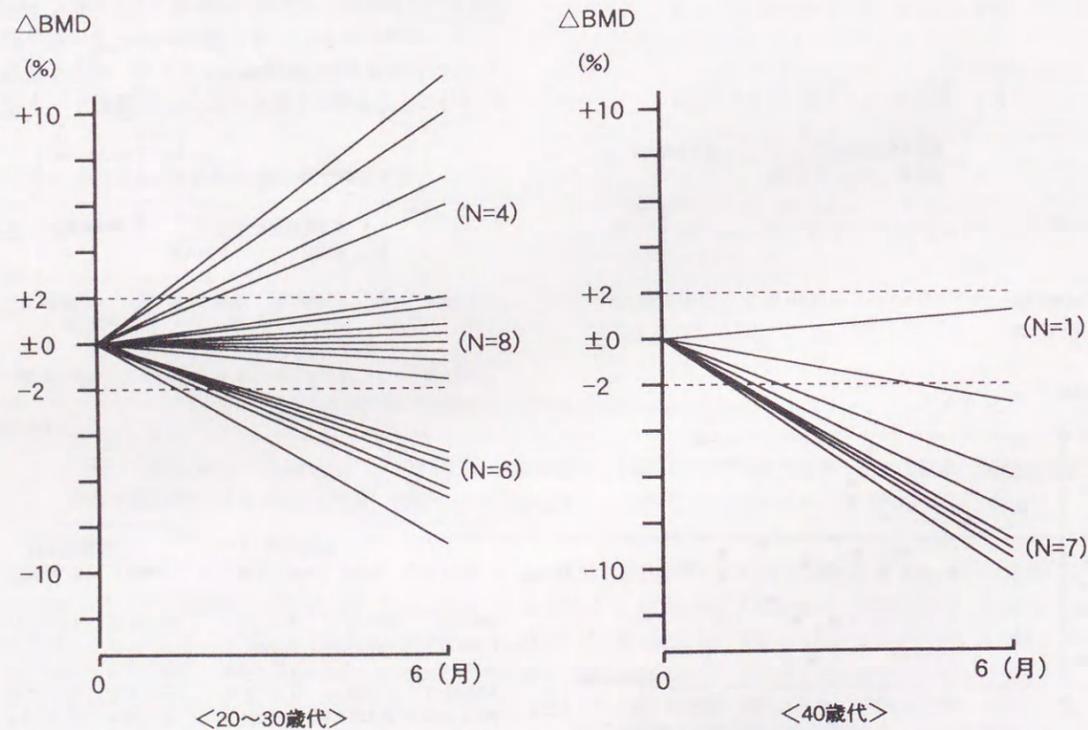


図3. Gn-RH agonist 6ヵ月使用後の橈骨骨塩量変化率

30歳代が最大骨量値を示し、40歳代になり減少しはじめ、さらに50歳を境に急激な骨塩量低下が認められた。このことは閉経前の40歳代からすでに、緩徐ではあるが骨塩量減少をきたしているといえる<sup>18, 19)</sup>。これは卵巣ホルモン（エストロゲン）の分泌量が40歳以降減少する<sup>20)</sup>ことを考えれば、当然の結果といえよう。したがってヒトにおいて閉経前であっても、骨代謝は加齢とともに骨吸収優位の骨動態を示すようになるが<sup>21-23)</sup>、たとえば30歳代までの骨代謝と40歳代以降のそれとでは、骨代謝動態が若干異なることが予想される。このことは去勢を受ける年齢によって、その後の骨塩量変化に影響することをも示唆する。

今回のQDR-2000を用いたDEXA法での腰椎骨塩量の去勢後6ヵ月間の変化率も、30歳代群が-1.34%であり、明らかに40歳代群の-3.98%に比べ減少率は小さかった。

閉経前の卵巣摘出はエストロゲンの急激な減少をきたし、その直後より急激な骨塩量減少を引き起こす。確かにその減少率は自然閉経後のそれを上回るものかもしれない。しかし今回のlongitudinal studyで示されたように、卵巣摘出を受ける年齢によりその後の骨塩量変化は、若干の相違を認めた。

閉経前でも加齢は骨代謝に影響を及ぼすのかということに関して、Nicolasら<sup>24)</sup>20歳から64歳の婦人20名について骨形成サイトカインであるInsulin-like growth factor (IGF-1) およびTransforming growth factor-β (TGF-β)の推移を調べたところ、年齢とともに減少したと報告した。また同様にBennettら<sup>25)</sup>30歳から90歳の健常婦人57名を対象とした検討でもIGF-1は年齢とともに漸減した。以上のことから、閉経前でも骨形成能は加齢とともに漸減しているため、卵巣摘出による骨塩量減少率に加齢の影響が現れるものと考えられる。

さらに牧田ら<sup>26)</sup>、若年女性に対するホルモン補充療法の骨塩量に対する効果について、中高年婦人の骨塩量改善効果を上回ったとしているが、骨に対するエストロゲンの作用は年齢による差が存在すること、たとえば年齢により細胞レベルでのエストロゲンレセプターにも差が存在する可能性を示唆している。以上より卵巣摘出による外科的去勢を受ける年齢により、その後の骨塩量変化率が異なってくるのが明らかとなった。

さて薬物による一時的な去勢では、骨塩量にどのような影響が現れるだろうか、Gn-RH agonistの骨塩量に及ぼす影響については数多く報告されているが、Dodinら<sup>27)</sup>は、ゴセレリンデポによる子宮内膜症治療開始6ヵ月後には8.2%もの骨塩量が減少することを示した。Mattaら<sup>28)</sup>は、Gn-RH agonist（プセレリン1200μg/日）で、腰椎骨塩量の約6%が減少したとしている。

今回、プセレリン投与後の腰椎骨と橈骨の骨塩量変化率に関し、20～30歳代と40歳代とで比較した。プセレリン900μg/日の投与で40歳代の婦人では6ヵ月間に4.2%もの骨塩量減少を示し、確かに諸家の報告に近い減少率であった。しかし20～30歳代では4%もの骨塩量減少を示す症例もあれば、むしろ6ヵ月間に骨塩量増加を認める症例もあった。

橈骨骨塩量の変化も腰椎骨の場合と類似した変化で、20～30歳代で6ヵ月間に約0.2%の骨塩量増加を示したが、40歳代は6.4%の骨塩量減少を示した。もっとも20～30歳代の婦人でも、骨塩量減少を示すものが18例中6例認められ、残り12例は骨塩量不変か骨塩量増加を認めたものであった。Mizunumaら<sup>29)</sup>は、173名の婦人を年代別に、有経群、閉経直前群、閉経5年未満群、閉経5年以上群の4群に分け、エストロゲンレセプター遺伝子多型と骨塩量との関係を調査したら、Xx genotypeがエストロゲン減少に対してもっとも敏感に反応し、急激な骨塩量減少を来したとし、閉経前の若年婦人も遺伝子多型によっては、エストロゲン欠乏の影響を受けやすい場合があることを報告している。

一方、40歳代は1例を除き8例中7例は、6ヵ月間に7%以上の骨塩量減少を認めた。このことから薬物による一時的去勢においても、外科的去勢の場合と同じように急激な骨塩量減少を認め、去勢を受ける年齢により若干骨塩量変化率が異なることが示唆された。

われわれは最大骨量の年齢を過ぎる40代になると閉経前でも年間0.8%の橈骨骨塩量減少を示すことを報告した<sup>30)</sup>が、今回の結果から40歳代女性を薬物により一時的去勢を行うことで、経年変化に伴う骨塩量減少を加速するものと考えられた。ただ薬物的去勢と外科的去勢の6ヵ月後の骨塩量変化率を比較したら、30歳代、40歳代の両群とも去勢の種類による相違はなかった。

骨代謝指標からの検討では、外科的去勢後に30歳代、40歳代群のいずれも、Ca、ALPが有意に増加した。これはエストロゲンの急激な低下により、一時的に腸管からのカルシウム吸収が低下したことに起因する高PTH血症が惹起され、6ヵ月後にはすでに高カルシウム血症を呈していると考えられる。また骨形成指標であるALPはエストロゲン欠乏に反応し急激な増加<sup>31, 32)</sup>を認め、さらに40歳代群は骨保護作用のあるCT<sup>33)</sup>の有意な減少を認めている。

エストロゲンの急激な減少で両群とも骨代謝回転の亢進した高回転型の骨代謝動態を示しているが、唯一40歳代群でCTが有意に減少していることが30歳代群との相違といえよう。このことは30歳代と40歳代で去勢を受けた時、その後の骨塩量変化率に影響を及ぼす要因の一つであると考えられる。

薬物的去勢後の骨代謝指標の変動も外科的去勢と同様な傾向を示したが、残念ながら有意な変動は認められなかった。

以上のラットによる実験およびヒトにおける成績から、卵巣摘出あるいは薬物的去勢を受ける年齢が最大骨量に達するまでの年齢か、最大骨量を過ぎた年齢かで、その後の骨塩量減少率は異なってくる事が明らかになった。したがって去勢後は年齢に応じた対応をすることが重要であるといえる。

### 結 語

1. 加齢が卵巣摘出による去勢後のラット骨代謝に与える影響として、8週と16週齢では卵巣摘出によっても急激な骨塩量減少は認めなかったが、24週と32週齢では急激な骨塩量減少を認めた。

2. 卵巣摘出による外科的去勢により、30歳代の婦人は6ヵ月間に1.3%の腰椎骨骨塩量減少を示したのに対し、40歳代では約4%の骨塩量減少を示した。

3. 薬物による去勢でも、20~30歳代は6ヵ月間で、-0.05%（腰椎骨）、+0.19%（橈骨）の骨塩量変化を示したのに対し、40歳代は、-4.15%（腰椎骨）、-6.40%（橈骨）もの骨塩量減少を示し、外科的去勢と同様に去勢を受ける年齢でその後の骨塩量変化率に相違が認められた。

### 文 献

- 1) Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, Graeme KA, Gallegos A, Kore M, et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988; 241: 81-4.
- 2) Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241: 84-6.
- 3) Takano-Yamamoto T, Rodan GA. Direct effects of 17 $\beta$ -estradiol on trabecular bone in ovariectomized rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2172-6.
- 4) 飯隈忠仁, 古謝将一郎, 永田行博: 加齢および外科的去勢の骨代謝に及ぼす影響に関する検討. *産婦人科の世界* 1990; 42: 713-8.
- 5) 古謝将一郎, 飯隈忠仁, 永田行博: 外科的去勢を受けた若年婦人の骨量に関する考察. *産婦人科の実験* 1990; 39: 1949-53.
- 6) Albright F.: Postmenopausal osteoporosis-its clinical feature. *JAMA* 1941; 116: 2465-74.

- 7) Nordin BE, 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: 20-3.
- 8) 陳 瑞東, 清宮由美子, 荷見勝彦. 日本女性の卵巣摘出後における骨・カルシウム代謝の変化. *日骨代謝誌* 1991; 9: 66-71.
- 9) 清宮由美子, 陳 瑞東, 荷見勝彦. 卵巣摘出例の骨変化について—形態変化と骨密度変化—. *日骨代謝誌* 1991; 9: 60-65.
- 10) Safadi M, Shapira D, Leichter I, Reznick A, Silbermann M. Ability of different techniques of measuring bone mass to determine vertebral bone loss in aging female rats. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 375-82.
- 11) Kalu DN, Liu CC, Hardin RR, Hollis BW. The aged rat model of ovarian hormone deficiency bone loss. *Endocrinology* 1989; 124: 7-16.
- 12) 江口美貴, 古謝将一郎, 児島信子, 野口慎一, 松元 勇, 片野坂まり, ほか. 外科的去勢婦人の骨量推移—腰椎骨および橈骨骨量からみた年代別比較検討 (Retrospective study) —. *Osteoporosis Japan* 1995; 3: 393-5.
- 13) Gurkan L, Ekeland A, Gautvik KM, Langeland N, Ronningen H, Solheim LF. Bone changes after castration in rats. *Acta Orthop Scand* 1986; 57: 67-70.
- 14) Fiore CE, Clementi G, Foti R, Prato A, Grimaldi DR. Effects of ovariectomy and 17 $\beta$ -estradiol on bone GLA protein in growing rats: an indirect evidence for estrogen receptors in bone cells. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 92: 335-40.
- 15) 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. *JBMR* 1992; 7: 659-65.
- 16) 太田博明. 骨粗鬆症 中高年女性の骨代謝. 坂元正一ほか編. 図説産婦人科 VIEW 11. 東京: メジカルビュー社, 1994: 98.
- 17) 牧田和也, 太田博明, 杉本 到, 増田あさ子, 小武海成之, 堀口 文, ほか. 骨由来Ⅲ型 Alkaline phosphatase および osteocalcin よりみた卵巣全摘出例における骨代謝動態の検討. *Osteoporosis Japan* 1995; 3: 333-5.

- 18) Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger GH, Dennerstein L, Hopper JL, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3366-71.
- 19) Pouilles JM, Tremolieres F, Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause. Results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med* 1996; 24: 277-80.
- 20) 森 一郎. 特集/更年期対策; ホルモン動態. 産と婦 1984; 51: 139-47.
- 21) Kelly PJ, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Age and menopause-related changes in indices of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1160-5.
- 22) Liang CT, Barnes J, Seedor JG, Quartuccio HA, Bolander M, Jeffrey JJ, et al. Impaired bone activity in aged rats: alterations at the cellular and molecular levels. *Bone* 1992; 13: 435-41.
- 23) Egrise D, Martin D, Vienne A, Neve P, Schoutens A. The number of fibroblastic colonies formed from bone marrow is decreased and the in vitro proliferation rate of trabecular bone cells increased in aged rats. *Bone* 1992; 13: 355-61.
- 24) Nicolas V, Prewett A, Bettica P, Mohan S, Finkelman RD, Baylink DJ, et al. Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor- $\beta$  in femoral cortical bone from both men and women: Implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1011-6.
- 25) Bennett AE, Wahner HW, Riggs BL, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II: aging and bone density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 701-4.
- 26) 牧田和也, 太田博明, 冬城高久, 杉本 到, 増田あ

さ子, 高松 潔, ほか. 若年女性に対するホルモン補充療法の骨量に対する効果について. *Osteoporosis Japan* 1996; 4: 408-10.

- 27) Dodin S, Lemay A, Maheux R, Dumon M, Turcot-LL. Bone mass in endometriosis patients treated with Gn-RH agonist implant or danazol. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 410-5.
- 28) Matta WH, Shaw RW, Hesp R, Evans R. Reversible trabecular bone density loss followed induced hypoestrogenism with the Gn-RH analogue buserelin in premenopausal women. *Clin Endocrinol Oxf* 1988; 29: 45-51.
- 29) Mizunuma H, Hosoi T, Okano H, Soda M, Tokizawa T, Kagami I, et al. Estrogen receptor gene polymorphism and bone mineral density at the lumbar spine of pre- and postmenopausal women. *Bone* 1997; 21: 379-83.
- 30) 永田行博, 古謝将一郎. 自然閉経後の骨代謝. *THE BONE* 1992; 6: 81-6.
- 31) Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T, Makita K, Suda Y, Nozawa S. Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids, and bone metabolism between postmenopausal and age- and body size-matched premenopausal subjects. *Bone* 1993; 14: 111-6.
- 32) Deftos LJ, Weisman MH, Williams GW, Karpf DB, Frumar AM, Davidson BJ, et al. Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *N Engl J Med* 1980; 302: 1351-3.
- 33) Nicholson GC, Moseley JM, Sexton PM, Mendelsohn FAO, Martin TJ. Abundant calcitonin receptors in isolated rat osteoclasts; Biochemical and autoradiographic characterization. *J Clin Invest* 1986; 78: 355.

