



# 日本更年期医学会 ニューズレター

Vol.15 No.1 MAY. 2009

本年10月3、4日の2日間にわたり青森市のホテル青森で第24回日本更年期医学会学術集会を開催させていただくことになりました。弘前大学医学部産科婦人科学教室にとりまして大変栄誉なことと感謝しておりますが、青森県は本州最北端の地にありますために、どれだけの会員の皆様に参加していただけるか不安半ばの毎日をご過ごしております。一人でも多くの皆様にご来青いただくために魅力ある会にたく鋭意準備しておりますのでどうぞよろしくお申し上げます。

今回の学会のメインテーマとして「更年期医療－新たな領域への展開」とさせていただきました。その意図するところは以下の通りです。すなわち、これまでの更年期医療の足跡を振り返った場合、更年期医療はいわゆる更年期障害の治療学として生まれ、その後には高齢女性のQOLの改善を目的とした予防医学の概念が導入され、骨粗鬆症や動脈硬化症の予防や治療を目的とした医療技術が発展してきました。これまでの本学会のプログラムを眺めましても、一般演題の半数はこれらの疾患に関する演題で占められており、いかに本学会がこれらの疾患とともに発展してきたかが一目瞭然です。しかし、言

うまでもなく高齢女性の健康問題は骨粗鬆症や動脈硬化症に限ったものではありません。さまざまな健康課題を抱えた高齢女性を全人的な観点から治療して行くためには、今行われている領域をさらに拡大し、それらに対応できるだけの知識と技術に精通して行く必要があります。そこで「新たな領域への展開」をテーマとして、何ができるかを再度考えてみたいと思うに至ったわけであり、とは申しましても新たな領域は途方もなく広大であり、全てを網羅するには会期も十分ではありません。テーマを決めたもののどこから足を踏み入れるべきか大いに悩まされました。いろいろと模索した結果、更年期において最も基本的かつ（私にとって）疎遠な領域であるsexualityがまず候補となり、この分野が学術的に発展して行くことを期待して山形大学名誉教授の広井正彦先生に整理していただくことといたしました。また、更年期女性の精神神経症状はその要因や治療法を巡り未だに多様な取り組みがなされている領域であります。そこ

で、更年期女性の精神症状を新たな視点から考える意味でストレス発生のメカニズムを内分泌学的側面から理解すべく、弘前大学内分泌代謝内科学教授の須田俊宏先生にこの問題の教育講演をお願いし、さらにストレスと密接な関係にあるうつ病の治療を巡って防衛医大精神科教授 野村総一郎先生に「うつの治療はどう変わるか」の教育講演をお願いしました。この他、基礎的な課題として東北大学病理学教授の笹野公伸先生からエストロゲン依存性腫瘍について、また京都府立医大教授の北脇 城先生

から黄体ホルモンについてそれぞれ招請講演、教育講演をお願いしており、更年期医療－新たな領域への展開」というテーマに相応しいお話がいただけるものと期待しております。また、ワークショップでも骨粗鬆症、排尿障害、睡眠障害、皮膚の老化、筋力維持を巡って「閉経後女性のヘルスケアのための新展開」として更年期医療が担うべき将来について議論を深めていただき、さらにはイブニングセミナーでは婦人科腫瘍術後女性の持つQOLの問題点や新しい治療薬の可能性を持つ天然SERMに関する話題について学ぶ機会を企画しました。一方、本学会は、HRTのガイドラインが作成されて、丁度半年後に開催されます。HRTのガイド

ラインが日常診療においてどのように活用されどのような点で課題が残されているかについてのシンポジウムを、また昨年好評でありました「医師と薬剤師をつなぐ2009」を今年も企画しています。冒頭にも述べましたが、青森県は本州最北端に位置するためにアクセスの点で皆様には大変不便をおかけすることになることを懸念しております。日曜の夜には確実に帰宅できますよう短時間でできるだけ充実した会となるよう一般演題は全てポスター発表を計画し、発表場所の設定にも工夫を凝らしていますので、懸念なくお越し願います。

10月の青森はリンゴと紅葉に彩られる最も美しい季節です。近くには岩木山、奥入瀬渓谷、十和田湖、八甲田があり、温泉も豊富です。時間の許す限り、青森の味覚と景色も楽しんでいただければ幸いです。

## 第24回

### 日本更年期医学会を 開催するにあたって



弘前大学医学部産科婦人科  
教授 水沼 英樹

# 更年期女性に対する栄養教育 (知っておきたいポイント—食品編)



東京医科歯科大学医学部附属病院 周産・女性診療科 秋吉 美穂子

## はじめに

更年期になると女性の身体は内的環境の変化から様々な機能が低下し、外的環境の変化と相まって、心が大きく揺さぶられます。ホメオスターシスを保つ能力の低下のために、心身ともに不安定な状態になるので、程度に個人差はありますが、多種多様な更年期症状が現れます。同時に生活習慣病である脂質異常症、骨粗鬆症、高血圧症、糖尿病、メタボリックシンドローム、動脈硬化などの兆候が見られ始める時期であることは、皆さんが周知の事実です。従って、更年期の段階からのプライマリケアが、高齢女性個人の健康と人生の後半の穏やかな日々を導き、豊かな高齢社会をもたらす為に重要であることは言うまでもありません。生活習慣病の一次予防と悪化防止には、薬物療法の有無に関わらず、生活習慣の改善が必要です。薬という肥料が有効に働く為にも、身体という土壌の状態を良くしておくことが重要であり、良好な土作りには、生活習慣の適正化が欠かせません。その基本となる食習慣の改善を支援する栄養教育に役立つ知識を、更年期女性の特徴と問題点をふまえ、具体的な食品類をあげて解説したいと思います。

更年期に特に注意しなければならない ①脂質異常症 ②骨粗鬆症 ③メタボリックシンドロームに対する栄養教育の内容について説明します。

## 栄養教育に役立つ知識—食品類に焦点をあてて

### ①脂質異常症

原則は、総摂取エネルギー、栄養素配分およびコレステロール摂取量の適正化です。総摂取エネルギーに占めるタンパク質：脂質：炭水化物の比率はおよそ2：2：6、望ましい脂肪酸摂取の比率は、飽和脂肪酸3：一価不飽和脂肪酸4：多価不飽和脂肪酸3 (n-6系脂肪酸4：n-3系脂肪酸1)となっています。この目標を達成するために食品類では ①鳥獣肉類より魚貝類、大豆類を多くする ②乳製品は低脂肪のものを選ぶ ③野菜類、いも類、きのこ類、海藻類を積極的に摂る ④酒類、菓子類、果物類を控えることがポイントになります。

参照：日本動脈硬化学会、「動脈硬化性疾患診療ガイドライン<2007年版>」

### ②骨粗鬆症

骨量減少を緩和し高齢者の骨折予防のために、カルシウム800mg/日以上、ビタミンD10~20μg/日、ビタミンK250~300μg/日が推奨されています。また、マグネシウムはカルシウムの働きを調節します。さらに、タンパク質の過不足や塩分、リン、アルコールやニコチン、カフェイン、サプリメントによる食物繊維の取り過ぎは、カルシウムの利用率や吸収率を下げてしまいます。食品類では ①カルシウムの吸収率がいちばん高い乳製品を毎日200~400mL摂るようにする ②青背魚、小魚や納豆、豆腐を積極的に摂る ③きのこ類、緑黄色野菜、海藻類を積極的に摂る ④塩分、酒類、加工食品やインスタント食品の摂取は控えるようにします。

参照：日本骨粗鬆症学会、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン<2006年版>」

### ③メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームの構成因子は、内臓脂肪蓄積、高血糖、血

圧高値、脂質代謝異常ですが、体重が減少すると、血糖、血圧、血清脂質などが早期に改善されます。したがって、内臓脂肪型肥満タイプの栄養教育と重なる部分が多く、エネルギーの不足状態を作り、体重とウエスト周囲径の5%減を目安として、3か月から半年間で減少することを目標とします。ウエスト周囲を1cm減少させるためには約1kgの減量が必要で、そのエネルギー量は約7,000kcalに相当します。無理なくリバウンドを起さない期間を考慮し、一か月でウエスト周囲を1cm減少させるには一日あたり約240kcalのエネルギー不足状態にします。たとえば運動約100kcal(消費エネルギー量)の増大と食事約140kcal(摂取エネルギー量)の減少を指導します。更年期女性の場合、間食の洋菓子一個を減らせば悠にそのカロリーに達します。その他の食品では、脂質異常症や糖尿病および高血圧症予防に必要な積極的に摂りたい食品と控えたい食品はほぼ同様です。

参照：日本肥満学会、「肥満症治療ガイドライン<2006年版>」

### ④まとめ

生活習慣病と言われている疾患を予防するための特別な食品があるわけではありません。一つの食品にはいくつもの栄養素が含まれており、さらにそれらの相互作用の総体としての食事が作用するわけですが、各生活習慣病に対する積極的に摂りたい食品と控えたい食品には、共通した食品類があることを皆さんはお気づきのことと思います。私なりにまとめますと、主食をとることが大前提ですが、①積極的にとりたいたいもの；カラフル野菜・海藻・きのこ、低脂肪乳製品、魚・納豆・豆腐 ②控えたいもの(摂ってはいけないものではない)；鳥獣肉類、塩分、菓子類、酒類、加工食品やインスタント食品であることを意識すれば結果として、更年期以降重要となる **I. 抗酸化物質 II. カルシウム III. 食物繊維** の三つをバランス良く摂ることができます。

## 更年期栄養教育の留意点—心の有様を意識

更年期の栄養教育を行う際に踏まえておきたい大切な点について簡単に付け加えたいと思います。それは常に患者さんの心を意識するということです。心が動かないと食生活は改善されません。栄養教育を受けて知識や情報が増えても、更年期症状が強く著を動かすのも億劫であるような、心のエネルギーが低い方は習慣を変えることはできません。そういう時にはまず、その方の心にお邪魔して心の有様と一緒に眺めることから始めます。心の健康を取り戻すために必要な心の栄養を補い、毒を吐きだしてもら(表現が適切かどうか分かりませんが、私のイメージ)作業を行いながら次の教育のステップに進むことを考えています。一方、心と行動と体は一つに繋がっていますので、食行動が変わる事が心の栄養になる場合もあります。

## おわりに

患者さんと一緒に私たちが、若い血管を保ちながら寝たきり防止のために、山の野菜きのこ畑の野菜、海の野菜海藻を毎日摂りましょう。本稿が医師や看護師、保健師、薬剤師などの更年期女性に対するヘルスケアに従事する皆様の栄養教育の参考にしていただければ幸いです。(日本更年期医学会認定管理栄養士・健康運動指導士)

# 更年期女性の 脂質異常症に対する薬物治療



社会医療法人カレスサポロ北光記念クリニック 所長 佐久間 一郎

## はじめに

更年期女性ではLDLコレステロール(-C)が増加し、HDL-Cが減少する。また昨年より特定健診が開始されたが、中性脂肪(TG)の高い女性も散見されるようになった。本稿では、これら脂質異常症を呈する更年期女性に対する薬物治療について、その根拠を提示して解説したい。

## どの脂質指標を測るべきか

わが国では脂質指標の測定は保険では3項目しか認められない。日本動脈硬化学会は総コレステロール(TC)とHDL-C、TGを測定し、Friedewaldの式で算出されたLDL-Cを指標とした脂質管理を提唱している。しかし、TGが400mg/dL以上の場合にはFriedewaldのは使用できないため、現在はLDL-C(直接法)、HDL-C、TGの3項目を測定し、さらにLDL-C/HDL-C比(L/H)を算出することが薦められている。いまだにTCを指標とする医師や、TCを気にする患者がいるが、全く意味がない。その間違った概念から決別する意味からもLDL-C、HDL-C、TG、L/Hを指標とすべきである。

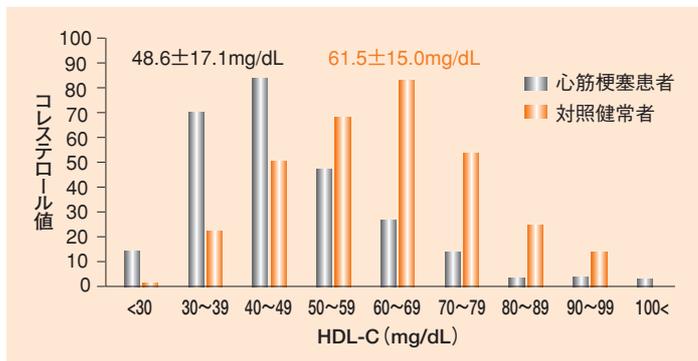
表1 北海道における女性初発心筋梗塞患者の特徴

n	LDL-C	HDL-C	L/H	DM	HT
全体 567	123.1	47.7	2.74	33%	65%
LDL-C<120 49% 278	91.9	45.6	2.14	31%	66%

表2 北海道内の女性急性心筋梗塞患者(268例)と対照群(257例)から得られた心筋梗塞発症における主要危険因子のオッズ比

危険因子	オッズ比	95%信頼区間	p値
糖尿病	14.52	6.56-32.12	p<0.001
低HDL-C(<50 mg/dL)	5.51	2.29-13.23	p<0.001
喫煙	3.99	1.73-9.23	p<0.01
高LDL-C/HDL-C(>2.5)	3.11	1.03-9.38	p<0.05
高血圧	2.28	1.03-5.07	p<0.05

図1 北海道の女性心筋梗塞患者と対照者におけるHDLコレステロール値の分布



## 女性における虚血性心疾患の危険因子は何か

表1は北海道の女性心筋梗塞(AMI)患者の脂質指標と、糖尿病(DM)、高血圧症(HT)の有病率を示している。日本動脈硬化学会による一次予防高リスク患者のLDL-C目標値(120mg/dL)未満の患者が半数近くいること、HDL-Cの平均が40mg/dL後半であること、L/Hが2以上であること、DMとHTが多いことがわかる。表2は女性AMI患者と対照者(健診受診者)のデータを用い、各危険因子のオッズ比を調べたものであるが、DM、50mg/dL未満のHDL-C、喫煙、高L/H、HTが有意な危険因子となった。図1に女性AMI患者と対照者のHDL-Cの分布を示す。AMI患者では40mg/dL台が一番多く、対照者では60mg/dL台が多いこと、一方HDL-Cが100mg/dL近くでもAMIを発症することがわかる。

## 更年期女性の脂質異常症への薬物治療開始基準と使用すべき薬剤

上記の結果より、まず日本動脈硬化学会のガイドラインに従ってLDL-Cの達成目標値を定め、次いでHDL-Cが加味されるL/Hを勘案し、一次予防ではそれを2以下とすべきである<sup>1)</sup>。また、現在ではDM患者ではLDL-Cを100mg/dL未満とすべきとされている。従って、その達成にはLDL-Cを強力に低下させ、HDL-C増加作用の強いstrongスタチンの使用が必要となる場合が多い<sup>2)</sup>。HDL-Cが高い患者ではL/Hが2以下となることが多く、薬物治療の必要性を認めない場合が多い。しかしごく一部の患者で、HDL-Cが高くても機能の悪いHDLを有し、動脈硬化が進展する場合がある。その際の鑑別法としては頸動脈のIMT測定が有用である。

## 高TG血症患者における薬物治療法

メタボリックシンドロームやDMではTGが高く、HDL-Cは低く、一方LDL-Cはsmall dense LDLが増加するため、そう高くない場合が多い(AMIに多い)。この場合の第一選択薬はフィブラートである。しかし、フィブラートはTG、HDL-Cを改善するものの、300mg/dL以上の高TGではLDL-Cが増加する場合がある。その際はスタチンの追加投与ですべての脂質指標が改善される。フィブラートとスタチンの併用は、腎機能に異常がない場合は原則禁忌ではない。フィブラートはクレアチニン(Cr)を増加させる場合があるが、Crが1.3mg/dLを超えない限り、両剤の併用には全く問題がない。併用でCrが上昇する場合はスタチン単独に切り替えるとCrは直ちに正常化する。婦人科ではフィブラートとスタチンの併用が査定される場合があると聞かすが、その際には患者を内科へ紹介すべきと思われる。

### 文献

- 倉林正彦: Pharma Medica 2007; 25: 77-80.
- 佐久間一郎ほか: 医学と薬学 2009. 61: 465-477

## 日本更年期医学会入会手続きのご案内

2009年4月末で会員数1,645名となっております。入会希望のかたは、右記事務局までご連絡ください。

なお、当ニューズレターについてのお問い合わせ、ご投稿先は最終面に記載してあります。

### 日本更年期医学会事務局連絡先:

〒102-0083東京都千代田区麹町5-1  
弘済会館ビル(株)コングレ内  
TEL03-3263-4035  
FAX03-3263-4032

# HRTガイドライン解説③

## 薬剤と投与方法 Guide Line



徳島大学医学部産科婦人科 准教授 安井 敏之

### 1. エストロゲン製剤の種類

エストロゲン製剤は、経口製剤として結合型エストロゲンおよびエストリオールに加え、 $17\beta$  エストラジオール製剤であるマイクロナイズドエストラジオールが、経皮製剤としてはパッチ製剤に加え、ゲル製剤が発売され、エストロゲン製剤の選択の幅が広がってきた。これらのエストロゲン製剤はそれぞれ特徴があり、その特徴を熟知した上で使用することが必要である。マイクロナイズドエストラジオールや経皮製剤に含まれるエストロゲンは $17\beta$  エストラジオールであるが、結合型エストロゲンは10種類のエストロゲン様物質が存在する。また、経口製剤は肝臓での代謝を受けることから、脂質代謝や血管炎症マーカーに影響することが予想されるが、結合型エストロゲンとマイクロナイズドエストラジオールとはそれらの動態が異なり、肝臓での代謝の受け方にも違いがある可能性が考えられる。

### 2. エストロゲン製剤の投与経路

投与経路で分類すると、経口と経皮（パッチおよびゲル）に分けられる。経皮製剤は肝臓での初回通過効果がないため、中性脂肪や血管炎症マーカーの増加がみられないというメリットがある。さらに、経口エストロゲン製剤は静脈血栓塞栓症のリスクを高めるが、経皮エストロゲン製剤はそのリスクを有意に高めないことも示されており、経口製剤に比べて経皮製剤の方が有利であると考えられる。しかし、経皮製剤、特にパッチ製剤では皮膚のかぶれの問題があるので、個人の状態にあわせて薬剤の選択を行う必要がある。

### 3. エストロゲン製剤の投与量

国際閉経学会、北米閉経学会ともに、エストロゲン製剤の投与量について低用量を推奨している。経口製剤、経皮製剤ともに低用量は、ホットフラッシュの改善や骨密度増加効果は認められるが、通常量による性器出血や乳房痛に対する副作用を軽減させるというメリットがある。さらに結合型エストロゲンについては、低用量は脂質代謝や血管炎症の点からもメリットがあり、脳卒中や血栓症のリスクを増加させないことも報告されている。本邦では結合型エストロゲンの低用量(0.3mg)は発売されていないため、個々の施設で工夫が必要である。

### 4. 併用する黄体ホルモン製剤の種類

子宮を有する女性では黄体ホルモン製剤の併用は必要である。本邦ではこれまで黄体ホルモン製剤として酢酸メドロキシプロゲステロンが中心に用いられてきた。最近では海外において、ジドロゲステロンについてのエビデンスも報告されており、今後は子宮内膜、乳房、血管、脂質などについて黄体ホルモン製剤の種類による違いに関するエビデンスが必要である。また、

後述するように、最近発売されたエストロゲンと黄体ホルモンの配合剤に含まれる黄体ホルモンは酢酸メドロキシプロゲステロンと異なる。

### 5. エストロゲンと黄体ホルモンの投与方法

投与方法は、周期投与方法と持続投与方法とに大別される。閉経前女性の生理的状态を考慮すると周期投与方法は理想的であると考えられ、大脳血流量にも効果があることが報告されている。持続投与方法は周期投与方法に比べて、子宮内膜増殖症の発生が少ないことが報告されたが、心筋梗塞発生のリスクについては持続投与方法に多いことも報告されており、投与方法の選択も今後の重要な課題である。

### 6. 併用する黄体ホルモンの投与量

周期投与方法の場合、酢酸メドロキシプロゲステロンの量に依存して子宮内膜増殖症の発生は減少する。5mgと10mgの間で子宮内膜増殖症の発生に有意差はないことが報告されており、投与期間も10日以上であれば、子宮内膜増殖症の発生は0~2%であると報告されている。一方、持続投与方法の場合は、酢酸メドロキシプロゲステロンが2.5mgと5mgとの間で子宮内膜増殖症発生の抑制に有意差はなく、しかも脂質代謝に対して悪影響を及ぼさない投与量として2.5mgが用いられる。

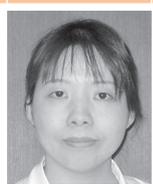
### 7. エストロゲンと黄体ホルモンの配合剤の種類と特徴

これまで本邦ではエストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤はそれぞれ個別に用いられてきた。しかし、経皮エストロゲン製剤に経口黄体ホルモン製剤を併用する場合、黄体ホルモン製剤のみ忘れや周期投与の際の内服時期の間違えなどがみられる。2009年2月に、エストロゲンと黄体ホルモンが配合された製剤が2種類発売され、このような問題点を解消できる可能性がでてきた。配合されているエストロゲンは $17\beta$  エストラジオールであるが、黄体ホルモンは種類が異なり、経口製剤ではレボノルゲストレル、経皮製剤ではノルエチステロンアセテートである。いずれの黄体ホルモンも子宮内膜に対する効果はこれまでの酢酸メドロキシプロゲステロンと差はないことが報告されている。

本邦においても、使用できるホルモン製剤の種類が豊富になってきたことは望ましいことであるが、その一方で、これらのホルモンをどのように使い分けるべきかが今後のポイントである。これらのホルモン製剤の特性を熟知し、対象女性の情報をふまえた上でホルモン製剤を使い分け、個人個人にあったレジメを作り上げることが必要である。

# 骨代謝 1

## 全身性代謝疾患と骨



島根大学医学部内科学講座 内科学第一 助教  
山内 美香

### はじめに

内分泌疾患と比べると、代謝性疾患の骨に及ぼす影響についてはこれまであまり焦点が当てられていなかったが、骨・血管連関に関わる因子の一つとして、動脈硬化性疾患の基盤となる糖尿病や脂質異常症、メタボリックシンドローム(MS)などについて、骨への影響の検討が近年進みつつある。

### 糖尿病

1型糖尿病(DM)における骨量低下は以前より知られていたが、メタ解析にても骨密度(BMD)の有意な低下と、大腿骨頸部骨折リスクが約7倍となることが示された。一方、2型DMにおいてはメタ解析の結果、BMDは有意に高値にも関わらず大腿骨頸部骨折リスクが約1.4倍と高まることが明らかとなった。筆者らも、2型DMにおける椎体骨折のBMDカットオフ値はコントロール群のそれより高く、識別能は低いとの結果を得ている<sup>1)</sup>。ステロイド性骨粗鬆症と同様、原発性骨粗鬆症に比して高いBMDを有しても骨折をきたしやすく、2型DMにはBMDでは表せない骨の脆弱性が存在する。

BMD以外の骨脆弱性に関わる因子として骨質があるが、臨床評価が可能なものは骨代謝マーカーである。1型DMにおいて、骨形成マーカー、とりわけオステオカルシンが低下するとされる。2型DMについては様々な報告があり、病期によってインスリンレベルや血糖コントロール状態が異なるため、骨代謝回転は一律ではない可能性があるが、一般に骨形成は低下するとされる。しかし骨形成マーカーの低下が骨折リスクの判定にどの程度有用かは明らかとなっていない。その他の骨折リスク予測因子として、筆者らは2型DM閉経後女性を対象とした椎体骨折リスクの評価の横断研究で、advanced glycation endproducts (AGEs)の一つであるペントシジンの血中濃度、および血中insulin-like growth factor (IGF)-Iが有用な指標である結果を得ている<sup>2,3)</sup>。これらが大腿骨頸部骨折や新規骨折発生のリスクを予測する因子となりうるかについては検討中である。

### 脂質異常症

我々は閉経後女性において血中LDL値が橈骨BMDと負相関を示す結果を得ており<sup>4)</sup>、韓国人や中国人での検討でも同様の報告がされている。少なくともアジア人における検討では、高LDL-C血症が骨密度に悪影響を及ぼすとの結果であるが、欧米からの報告では相関しないとの報告や逆相関するとの報告もあり、人種差や遺伝的背景の差が存在する可能性がある。

高中性脂肪(TG)血症とBMDについては、様々な異なる結果の

報告があるが、%fatも加えて解析した報告では相関は認めないとするものが多く、臨床検討の結果からはTGの骨密度への直接作用は少ないようである。骨折リスクについては、我々の閉経後女性での検討では、椎体骨折群は非椎体骨折群に比しTGが有意に低値を示し、%fatを考慮しても有意であった<sup>4)</sup>。最近の他グループでも同様の報告がされており、TGがBMD以外の骨質に好影響を及ぼし骨折リスクを低減させる可能性がある。また、BMDや%fat以外のTGと骨をつなぐ交絡因子が存在する可能性も考えられ、今後の検討が待たれる。

### メタボリックシンドローム

MSは肥満による脂肪蓄積とインスリン抵抗性を基盤とする症候群で、耐糖能障害、高血圧症に加え、低HDL-C血症や高TG血症により診断基準が構成されている。

高血圧自体と骨の関係については、未だ一定のコンセンサスは得られていない。しかし、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の亢進が骨代謝に負の影響を及ぼす可能性が注目されている。実際、従来のサイアザイド系利尿剤に加え、βブロッカー、ACE阻害剤で骨折防止効果が立証されつつある。

ヒトにおけるLDL receptor related protein 6 (LRP6) 遺伝子変異は、高LDL-C血症、高血圧、耐糖能障害をきたし、若年から心血管疾患を発症することに加え、著明な骨粗鬆症を併存する。肥満による体重増加は一般に骨量及び骨折リスク低減には好影響を及ぼす。しかしこの症例は肥満を認めないが、肥満以外はMSと同様の症候を示し、かつ骨粗鬆症を有する。このことから肥満の因子がなければ、高LDL-C血症、高血圧、耐糖能障害は骨脆弱性に働くことが想定される。

最近MSと骨折リスクの関係について報告され、女性においてMS群は非MS群に比して骨折リスクが高いとの報告と、非椎体骨折リスクは併存するMS構成因子の増加とともに低減するとの相反する報告がある。前者の報告では耐糖能障害の因子が入っているが、後者は入っておらず、つまり、MSにおける骨折危険性に関わる因子は低HDL血症、高TG血症よりも耐糖能障害の有無が最も影響を及ぼすようである。

### おわりに

MSに関わるこれらの代謝性疾患が骨に及ぼす影響について、検討が進み、骨・血管連関の機序の一部に関わる可能性が明らかとなりつつある。今後この機序の解明が、骨粗鬆症と動脈硬化性疾患のいずれにも効果を有する薬剤の開発につながることを望まれる。

### 文献

- 1) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T: Diabetic Patients Have an Increased Risk of Vertebral Fractures Independent of Bone Mineral Density or Diabetic Complications. J Bone Miner Res in press
- 2) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 93: 1013-1019, 2008
- 3) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Serum insulin-like growth factor-I level is associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. Osteoporos Int 18: 1675-1681, 2007
- 4) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K: Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr J 49: 211-217, 2002



東京慈恵会医科大学整形外科 講師 齊藤 充

### 骨質とは

骨粗鬆症における骨脆弱化は、骨密度の低下が原因の一つと考えられています。そのため、治療に際しては骨密度を増加させる薬剤が使用されます。しかし、最近の研究から骨の強さは「骨密度さえ高ければ骨は強い」という概念は必ずしも十分ではないことが明らかになってきました。骨は「鉄筋コンクリート」の建造物によく似た構造をもっており、鉄筋に相当するのがコラーゲンで、コンクリートに相当するのがカルシウムからなるハイドロキシアパタイトです。骨質とは骨を構成する成分（コラーゲンやアパタイト）の素材としての善し悪しということになります。鉄筋コンクリートに例えますと、単価の高い鉄筋やコンクリートを使って作り上げられた壁は、粗悪な鉄筋やコンクリートからなる壁に比べて耐震強度は強いのは当然の事です。骨にも同じ事がいえます。骨の質を決めているのが隣あうコラーゲン同志をつなぎ止める架橋構造（建造物に例えらば鉄筋同志をつなぎ止める梁やビスのような役割）です。

### 架橋構造という概念とその検証

そこで、筆者らは隣あうコラーゲン同志をつなぎ止める架橋構造（建造物に例えらば鉄筋同志をつなぎ止める梁やビスのような役割）が骨質・骨強度に影響を規定する事を独自に開発した装置で明らかにしてきました<sup>1)</sup>。その結果、その架橋の善し悪し（「善玉架橋」と「悪玉架橋」）が、骨の強さを規定する重要な因子である事を初めて明らかにしました。また、骨質（架橋）の異常を誘導する要因として、以下の関与を明らかにしました。

- (1) 持続的高血糖<sup>2)</sup>,
- (2) 動脈硬化・心血管イベントの危険因子である血中ホモシステイン高値<sup>3)</sup>,
- (3) ホモシステイン高値を誘導するビタミンB6, B12, 葉酸不足<sup>3)</sup>,
- (4) 血中ホモシステイン濃度を制御する葉酸還元酵素 (MTHFR)

の遺伝子多型 (C677T多型: TT型: 5人に1人の割合)<sup>4)</sup>

これらの因子は骨や血管のコラーゲンを同時に劣化させる事から、「生活習慣病」と「骨質の低下」は共通した病態の上に、成り立っているとと言えます<sup>5)</sup>。

### 閉経後女性を対象とした臨床検討

さらに、閉経後女性502名の検討から、骨粗鬆症は、以下の「3つのタイプ」に分けられる事を見出しました<sup>4)</sup>。

- (1) 低骨密度型 (骨折リスク3.6倍),
- (2) 骨質劣化型 (1.5倍),
- (3) 低骨密度+骨質劣化型 (7.2倍)。

また、骨質劣化型を見つけ出すマーカーとして、「血中ホモシステイン高値<sup>3,4)</sup>」, 「尿中悪玉架橋ペントシジン高値<sup>6)</sup>」が有用である事を明らかにしました。

### ビスフォスフォネート剤が骨質に及ぼす影響

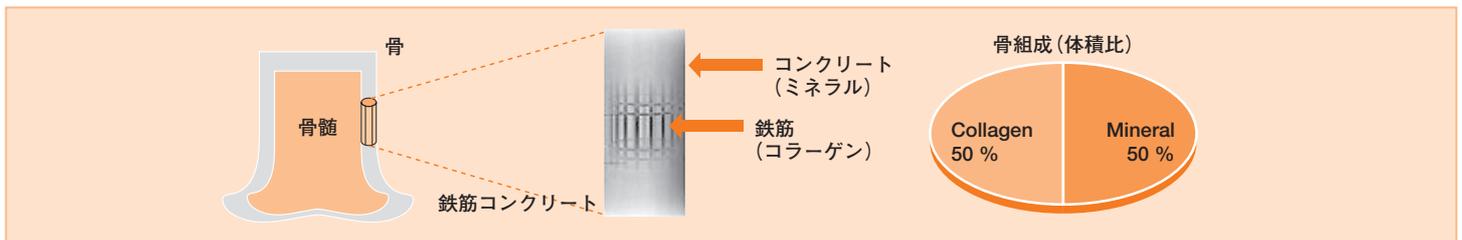
筆者らは、1歳齢のビーグル犬に臨床用量の2.5倍量から5倍量のビスフォスフォネート製剤 (Incadronate) を3年間投与し、コラーゲン架橋分析を行いました<sup>7)</sup>。その結果、強力なりモデリングの抑制 (80%抑制) が長期間持続することにより、善玉である生理的架橋に関しては、時間依存的に進行する未熟架橋から成熟架橋への転換がすすみ、コラーゲンの成熟度 (成熟架橋/未熟架橋比) は高まっていることを認めました。しかし同時に、骨強度を低下させるほどの増加ではありませんでしたが、老化架橋であるAGEs架橋 (ペントシジン) も増加していました。

以上のことから、臨床用量のビスフォスフォネート投与は、材質に対するプラスの効果 (成熟架橋の増加) が、マイナスの効果 (老化架橋の増加) を上回り、骨強度を高めると考えて良いと思われます。

### おわりに

今後は、骨密度と、骨質マーカーの測定を同時に行う事によ

図1 複合材料(骨=ミネラル:コンクリート+鉄筋:コラーゲン)の力学的強度



構成成分の量と質に依存していることから、骨の単位体積当たり50%を占めるコラーゲンは、骨強度の発現に大きく寄与。

図2 コラーゲン分子の集合体であるコラーゲン線維の強度



隣り合う分子同士をつなぎ止める「架橋(架け橋)」の形成に依存している<sup>1)</sup>。鉄筋をつなぎ止める「梁、ビス」がこれに相当する。

て、個々の患者さんの骨折リスクを個別に評価して、骨粗鬆症治療薬を使い分ける必要があると思います。最近、nature 関連雑誌にコラーゲン架橋から見た一連の骨質研究について、さらなる研究の積み重ねに期待を寄せるとのコメントも出されています<sup>7, 8)</sup>。以上、骨質と骨密度に関して筆者が関心をもっている最近情報をお知らせしました。日常診療に生かさせていただければ幸いです。

#### 文献

- 1) Saito M, Marumo K, Fujii K et al (1997) Single column high performance liquid chromatographic - fluorescence detection of immature, mature and senescent cross-links of collagen. Anal Biochem 253:26-32
- 2) Saito M, Fujii K, Mori Y et al (2006) Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. Osteoporos Int 17:1514-1523
- 3) Saito M, Fujii K, Marumo K (2006) Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. Calcif Tissue Int 79:160-168
- 4) Shiraki M, Urano T, Kuroda T et al (2008) The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fracture. J Bone Miner Metab 26:595-602
- 5) 斎藤充, 読売新聞, 最新医療, 10月21日, 2007年
- 6) Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Saito M, Fukunaga M, Nakamura T. (2008) Non-enzymatic Collagen Cross-links Induced by Glycooxidation (Pentosidine) Predicts Vertebral Fractures. Journal of Bone and Mineral Metabolism 26:93-100
- 7) Saito M, Mori S, Mashiba T et al (2008) Collagen maturity, glycation induced-pentosidine, and mineralization are increased following 3-year treatment with incadronate in dogs. Osteoporos Int 19:1343-1354
- 8) Inogna K. (2008) Can serum pentosidine levels predict risk of vertebral fracture in patients with type 2 diabetes mellitus? Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:366-367

#### 編集後記

本号の第15巻からニューズレターのスポンサーが、帝人ファーマ(株)(骨代謝)、バイエル薬品(株)(HRT)、(株)ツムラ(漢方)の3社となり1号ずつ担当していただく事になりました。現在のような不景気の中でも、更年期医療の発展のために日本更年期医学会を支援して下さる3社に感謝申し上げます。

今回は骨代謝に関して、内科から山内美香先生に「全身性代謝疾患と骨」について、

整形外科から斎藤充先生に「骨質の評価とビスフォスフォネート」について、最新の話題提供をしていただきました。佐久間一郎先生には「更年期女性の脂質異常症に対する薬物療法」を解説していただきましたが、脂質指標の測定は、LDL-C(直接法)、HDL-C、TGの3項目を測定し、L/H比を算出することが薦められているようです。秋吉美穂子先生に「更年期女性に対する栄養教育」を投稿していただきましたが、栄養教育で大切な点は「常に患者さんの心を意識するという事」であり、これは患者さんの指導全般にわたっても非常に大切な事と

思われます。好評のHRTガイドライン解説第3回は安井敏之先生に「薬剤と投与方法」についてわかりやすく解説いただきました。

本年10月3~4日に青森市で開催予定の日本更年期医学会学術集会について水沼英樹先生からそのテーマと特色について投稿していただきました。まもなく演題募集が開始されます。青森のおいしい味覚と紅葉も楽しみにしながら、「更年期医療—新たな領域への展開」について熱い議論が行われる事を期待しています。

(編集担当 倉林 工 2009年4月20日記)

2009年5月発行



■ 発行／日本更年期医学会 ■ 編集担当／倉林 工

■ 制作(連絡先)／株式会社 協和企画 企画制作局  
〒105-0004 東京都港区新橋2-20 新橋駅前ビル1号館  
TEL:03-3571-3142 FAX:03-3575-4748

■ 発行協力／帝人ファーマ株式会社