

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
太田博明	更年期外来	女性外来診療 マニュアル（ 産婦人科治療 2007増刊）	94 suppl	20-28	2007
太田博明	女性の健康管理とラロキシフ エン（特集：産婦人科医に必 要な骨粗鬆症の知識—とくに SERM について—	産婦人科治療	94 (5)	976-983	2007
尾上佳子, 太田 博明	BAP による骨代謝の評価（骨 関節疾患と分子マーカー）	分子リウマチ	4 (2)	53-58	2007
太田博明	中高年向けの実践的女性ホル モン補充療法	モダンフィジ シャン	27 (8)	1067-1070	2007
太田博明	他医療との比較から更年期医 療を見直す	産婦人科の世 界	59 (9)	3-12	2007
太田博明, 尾上 佳子	新時代の骨粗鬆症学—骨折予 防を見据えて—骨粗鬆症予防 ・治療に関する世界における 動向	日本臨床	65 (9)	21-28	2007
太田博明	新時代の骨粗鬆症学—骨折予 防を見据えて—骨作用をター ゲットとした新規 SERMs の開 発状況	日本臨床	65 (9)	433-441	2007
太田博明	新時代の骨粗鬆症学—骨折予 防を見据えて—ホルモン補充 療法（HRT）のリスクと評価	日本臨床	65 (9)	301-305	2007

### Ⅳ 研究成果の刊行物・別刷

## 4. 更年期外来

*Menopause clinic*

太田 博明  
OHTA Hiroaki

東京女子医科大学産婦人科学教室 教授

key words 更年期障害, 鑑別診断, 退行疾患, 生活習慣病, 健康長寿

- ・更年期外来は更年期障害 / 症状に対する即時対応と, 健康管理・QOLの維持に対する向後対応が必要である。
- ・即時対応としては的確な除外診断を行い, 重篤な器質的疾患を見逃さないことが必要である。
- ・向後対応の中心となるのは, 血圧, 脂質, 血糖のいわゆるメタボリックシンドロームと骨粗鬆症の管理である。

### はじめに

昨今の産婦人科診療のコンセプトとして「女性の生涯に亘る健康支援」がいられている。すなわち, 女性の各ライフステージに沿って各種の対応がなされている。したがって, 産婦人科の医療は早くから, 批判されている臓器別医療とは別に, 身体をトータルに診る全人的医療を超えたある意味では先進的な対応がなされてきたという歴史がある。

そのなかでも更年期外来は1980年代から大学を中心に開設され, 著者も1989年前任地の慶應義塾大学産婦人科外来に中高年健康維持外来を立ち上げた。また現在の日本更年期医学会の元となった第1回の産婦人科更年期研究会が発足したのも1986年のことで今から約20年前に遡る。

そのような次第で日本の更年期医療の立ち上げから現在に至るまでこの医療に関与してきた立場

から, 私どもが現在行っている更年期外来「女子医大中高年健康維持外来」を中心に外来での実際を記載する。

### 更年期外来のコンセプト

更年期外来というと, 閉経前後の45歳から55歳の更年期世代のみを対象として考えがちであるが, 40歳以降, 老年期に至るまでの診療を行っている。また40歳未満の若年者においては, その実態は自律神経失調症であり, 不定愁訴症候群で, よくいわれている若年性更年期障害(メモ参照)に相当する患者も混入しているが, 受診者の平均年齢は50歳代前半である。

多くの受診者の主訴は, 「のぼせ」, 「ほてり」, 「発汗」, 「抑うつ」, 「不眠」で, いわゆる更年期障害もしくは更年期症状といわれているものである。しかしながら, 日本人女性においては, これらの5大症状よりも多いものとして, 倦怠感と肩こ

**MEMO 1** 若年性更年期障害

この若年性更年期障害という言葉が最近よく耳にするが、厳密の意味でいうとこの用語は間違っている。正しくは若年性の更年期障害様症状である。何故なら、仮に卵巣機能の低下があり、エストロゲンが十分に分泌されていなかったとしても、40歳以上のいわゆる更年期の年代ではないということである。そして、その本態はあくまでも自律神経失調症であり、不定愁訴症候群である。また、そのなかに心身症的な病態も混在していることが多い。したがって、若年性更年期障害はマスコミが中心になって巻で取り上げている用語であって、医学的には少なくとも認知されておらず、混乱を招く原因ともなるので、安易にこの用語を使うべきでないと考える。

り・腰痛の運動器の症状があることが特筆される。したがって、これらの症状に対応する必要がある。前者の倦怠感は加齢に伴う症状であり、受容すべくカウンセリングが不可欠である。一方、後者の肩こりに関しては、頭痛持ちと同様に肩こり持ちが多く、ほとんどすべての場合に原因疾患がなく、症状の程度によりNSAIDや筋弛緩剤を使用する。ここで重要なのは、このときに先に記載した5大症状を伴うものが多く、更年期障害/症状としての一貫であるとともに、腰痛などを考えてみると、加齢現象でもある。したがって更年期の5大症状にのみ対応することなく、加齢現象のはじまりであることに留意が必要である。

このように女性の場合、男性にはない更年期の諸症状があるが、加齢現象のはじまりにて、後半の人生への対処が必要であることの警告現象であると理解すべきである。向後の健康管理とQOLの維持に配慮を促す警鐘であることを忘れてはならない。つまり、更年期障害/症状は女性の加齢に対する医療や更年期医療のスターティングポイントとなる重要疾患である。

以上のコンセプトのもとに更年期医療の実践の担い手である更年期外来を展開すべきである。したがって現在の愁訴と症状に対する即時対応と、向後の健康管理とQOLの維持に対する向後対応の2本立てとすべきである。そこで、ここでは、2つに分けた外来での対応について記載する。

**MEMO 2** 男性更年期障害

泌尿器科の一部の医師によって、この用語はしばしば使われているが、更年期医学会では認知されていない。男性更年期障害といわれる年代においては男性ホルモンであるテストステロンの低下は微かなもので、性ステロイドの低下に起因するものではなく、女性のエストロゲンの低下を主因の一つとするものとは大きな異なりがある。また病態の主体は勃起不全 (election disorder: ED) や倦怠感のようであり、確かに精神負荷・ストレスなどに生育歴などが加わっている可能性はあるものの、女性の更年期障害とは異なるべきであろう。勿論、このような疾患概念があってもよいと考えるが、少なくとも男性更年期障害とすると、女性の更年期障害が曲解されるおそれがあり、異なる用語に変えるべきであると考えられる。

## 更年期障害 / 症状に対する 即時対応

### 1. 必要な諸検査

不定かつ多彩な不定愁訴を的確に把握し、整理するために、更年期症状調査票と背景情報の聴取のための問診表(表1)の使用は不可欠で、そのうえにさらに問診を行って、背景の把握および症状の把握・整理を完成させる。調査票には各種のものがあるが、現在、最も斬新かつ的確なものとして評価されているのは、日本産科婦人科学会誌および日本更年期医学会誌に会告として掲載され、また日本更年期医学会誌に英文原著<sup>1)</sup>として掲載された著者らが作成した「日本人女性の更年期症状評価表」(表2)である。

さらに、中等度以上の神経症・うつ病・ヒステリーを除外するための鑑別診断が必要である。神経症傾向の有無および程度を把握するためにはCMI (Cornell Medical Index) を、またうつ病との鑑別のためにはSDS (Self Depression Scale) (表3)などの心理テストの併用は必須と考える。なお、問診にて明らかに閉経状態であることが判明している場合には必要ないが、月経不順である場合などにおいては、現在のホルモン状態を確認するために血液検査が必要である。その血液検査項目としては、下垂体の性腺刺激ホルモンである

表1 中高年健康維持外来問診表

<h2 style="margin: 0;">中高年健康維持外来問診表</h2>			
——本日初診または再診の患者さまへ——			
誠に恐縮ですが以下の項目にお答えください。今後の診療の助けとなる大事な資料ですので、正確に記入ください。内容が他人に漏れるようなことはありません。			
氏名:	年齢:	歳	ID番号*:
生年月日: 大正・昭和	年	月	日
			更年期外来登録番号*: <small>*は医師が記入します。</small>
Q1. 当外来を受診された最も大きな理由は何ですか? あてはまるものすべてに○をつけてください。 ・がん検診, ・月経の異常, ・子宮の病気, ・卵巣の病気, ・更年期障害, ・骨粗鬆症, ・その他 ( )			
Q2. 現在お仕事をしていますか? ・はい → (・フルタイム    ・パートタイム),    ・いいえ			
Q3. 身長・体重・今日の血圧は? 身長 (        ) cm, 体重 (        ) kg, 血圧 (    /    )			
Q4. 現在の月経の状況は? 当てはまる番号に○をつけ, (    ) に記入してください。 1. 月経は順調である。⇒最後の月経は(昭和・平成    )年(    )月(    )日から(    )日間 2. 月経は不順である。⇒最後の月経は(昭和・平成    )年(    )月(    )日から(    )日間 3. すでに閉経した。⇒最後の月経は(昭和・平成    )年(    )月で,(        )歳の時 4. 手術で閉経した。⇒病名は(        ), 手術の内容は? ① 子宮だけを摘出した。(昭和・平成    )年(    )月,(    )歳の時 ② 子宮と片側の卵巣を摘出した。(昭和・平成    )年(    )月,(    )歳の時 ③ 子宮と両側の卵巣を摘出した。(昭和・平成    )年(    )月,(    )歳の時			
Q5. 結婚されていますか? (独身, 既婚, 離婚, 別居, 死別) 当てはまるものに○をつけてください。			
Q6. 妊娠したことは(    )回, 出産をしたことは(    )回で, すべてあわせた授乳期間は(    )ヵ月			
Q7. 婦人科を含めて通院・治療している病気はありますか? またそれは何ですか? ・ない    ・ある (        )			
Q8. 現在, 服用している薬はありますか? またそれは何ですか? ・ない    ・ある (        )			
Q9. 今までにホルモン剤を飲んだ事がありますか? 内容もお教えてください。 ・ない    ・ある (        )			
Q10. 牛乳を飲む習慣は? ・ある (        ) cc, ・ない			
Q11. 現在, 散歩も含め, 定期的な運動をしていますか? ・ない    ・ある (        )			
Q12. ウエスト, ヒップのサイズをお教えてください。ウエスト(        ) cm, ヒップ(        ) cm			

FSH (follicle stimulating hormone) と女性ホルモンとしての E<sub>2</sub> (estradiol) である。

### 2. 鑑別診断と確定診断

更年期障害/症状の診断は、除外診断のうえに成り立っているので、重篤な器質的疾患を見逃さないことがまず要求される。

表2 日本人女性の更年期症状評価表

症 状	症状の程度		
	強	弱	無
1. 顔や上半身がほてる(熱くなる)			
2. 汗をかきやすい			
3. 夜なかなか寝付かれない			
4. 夜眠っても目をさましやすい			
5. 興奮しやすく、イライラすることが多い			
6. いつも不安感がある			
7. ささいなことが気になる			
8. くよくよし、憂うつなことが多い			
9. 無気力で、疲れやすい			
10. 眼が疲れる			
11. ものごとが覚えにくかったり、物忘れが多い			
12. めまいがある			
13. 胸がドキドキする			
14. 胸がしめつけられる			
15. 頭が重かったり、頭痛がよくする			
16. 肩や首がこる			
17. 背中や腰が痛む			
18. 手足の節々(関節)の痛みがある			
19. 腰や手足が冷える			
20. 手足(指)がしびれる			
21. 最近音に敏感である			

(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会報告, 2001)

次にどのような症状があるときに更年期障害/症状を疑ったらよいか?については、はじめに症状を整理すべきである。その症状としては、自律神経系の失調の有無により、自律神経失調症状と精神神経症状の2つに大別<sup>2)</sup>される。前者は主としてホルモンの要因に関連していると考えられ、自律神経機能の不安定傾向を示し、「のぼせ・ほてり・発汗」などの症状を呈することが多く、これらの症状は比較的变化はなく、常に安定して出現する。一方、後者は精神負荷やストレスなどの要因が関係し、自律神経機能は安定していることが多い。主な症状としては「抑うつ・不眠」が多いが、一般に多種多様で特定しにくく、かつ出現

した場合には執拗なものが多い。

更年期外来受診者の主訴として、どのようなものが多いかという点、著者ら<sup>3)</sup>の調査では「のぼせ・ほてり・発汗」は約80%に、「抑うつ・不眠」は約50%に認められ、これらは先に記載した5大症状であることが再確認されるとともに、その頻度はこの順番であることも確認されている(表4)。また、更年期障害/症状ばかりでなく、世代的にはもう少し高齢になって生じると思われる老年期障害も含まれている著者ら<sup>4)</sup>が考案した慶應式中高年健康維持外来調査票(表5)の調査では、図1のような結果を得ている。図1によると、「のぼせ・ほてり・発汗」は4位と9位で、

表3 日本版 SDS 回答用紙

デューク医科大学教授 W.W.K., ツアン原著  
 福田一彦 小林重雄 構成  
 日本版 **S I D S** 回答用紙

No. \_\_\_\_\_ Global Rating 1 2 3 4 5

姓 名 \_\_\_\_\_ 男 女 \_\_\_\_\_ 年 月 日 検 査 学 歴 \_\_\_\_\_

所 属(職業) \_\_\_\_\_ 未 既(婚) \_\_\_\_\_ 年 月 日 生 満 年 齢 \_\_\_\_\_

次の質問を読んで 現在あなたの状態に もっともよくあてはまると思われる欄に ○印をつけて下さい。 すべての質問に答えて下さい。

	ないか たまに	と ど き	かなりの あいだ	ほとんど いつも	
1. 気が沈んで憂うつだ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	(この欄は記入しない)
2. 朝がたは いちばん気分がよい	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. 泣いたり、泣きたくなる	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. 夜よく眠れない	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. 食欲は ふつうだ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. まだ性欲がある <small>(独身者の場合) 異性に対する関心がある</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. やせてきたことに 気がつく	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8. 便秘している	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9. ふだんよりも 動悸がする	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. 何となく 疲れる	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11. 気持は いつもさっぱりしている	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
12. いつもとかわりなく 仕事をやれる	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
13. 落ち着かず、じっとしていられない	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
14. 将来に 希望がある	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
15. いつもより いらいらする	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
16. たやすく 決断できる	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
17. 役に立つ、働ける人間だと思う	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
18. 生活は かなり充実している	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
19. 自分が死んだほうが ほかの者は楽に暮らせると思う	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
20. 日頃していることに 満足している	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

©W. Zung, 1965, 1974. All rights reserved.  
 不許複製 三京房発行

表4 医師による症状確認

n = 76

	なし	軽度	中等度	重度	有病率 (%)
のぼせ	13	19	26	18	82.9
ほてり	14	19	23	20	81.6
発汗	17	24	15	20	77.6
抑うつ	34	22	13	7	55.3
不眠	35	22	13	6	53.8

この5症例は更年期症状として把握の目安になるポピュラーなものである

必ずしもトップにランクされていない。また、「抑うつ・不眠」も10位以降にランクされている。最も頻度の高いのは「疲れやすい」、次いで「肩こりがある」で、「腰が痛い」も7位と上位にランクされている。

この「疲れやすい」は、欧米人では上位にランクされることは決してない日本人女性に特徴的な

表5 慶應式中高年健康維持外来調査表

慶應式中高年健康維持外来調査表					
患者名	カルテNo. _____ 施行日 平成 ____年 ____月 ____日 ____月 ____日				
	慶應大学産婦人科 中高年健康維持外来				
<p>(1) 本日初診の方は、以下の項目にお答え下さい。</p> <p>(a) 当外来を受診された最も強い動機（主訴）は何でしょうか？</p> <p>(b) 当外来のことをどこで知りましたか？</p> <p>(c) あなたの身長、体重は？ 身長 _____ cm, 体重 _____ kg</p> <p>(d) 牛乳摂取の習慣が □ある □ない</p> <p>(e) 現在運動を行っていますか □行っている（具体的に _____） □行っていない</p>					
<p>(2) 以下の質問事項に当てはまる□に印（○、/ etc）をつけて下さい。</p>					
状		重 症 度		症 状 群	
種 類	強 (3)   中 (2)   弱 (1)   無 (0)				
	強 (3)	中 (2)	弱 (1)		
1. 顔が熱くなる(ほてる)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 血管運動神経障害症状
2. 汗をかきやすい	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. 腰や手足が冷える	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. 息切れがする	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. 腰が痛い	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. 腰 背 痛
6. 背中が痛い	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. 肩こりがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. 関節・筋肉痛
8. 手足の節々の痛みがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. 疲れやすい	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4. 全身倦怠
10. 興奮しやすい	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. イライラする	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. 神 経 質
12. 神経質である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. 不安感がある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. 頭 痛
14. 頭が痛い	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

種 類	状 重 症 度				症 状 群
	強 (3)	中 (2)	弱 (1)	無 (0)	
15. つまらないうつに近くよくよくなる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. ううつ
16. ううつになることが多い	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17. 意欲がわかない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18. 夜なかなか寝つかれない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
19. 夜眠ってもすぐ目を覚ましやすい	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8. 睡眠障害
20. 手足がしびれる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
21. 手足の感覚がにぶい	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9. 知覚障害様症状
22. 心臓のどろきがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
23. めまいがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10. 心悸亢進
24. はきけがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
25. 皮膚をアリがはうような感じがする	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	11. 眩 暈 12. 蟻 走 感
26. もの忘れする	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
27. 覚えられない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13. 認知機能障害様症状
28. 皮膚のしわが気になる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
29. 髪の毛が少なくなる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14. 皮膚症状 15. 毛髪症状
30. お小水が近い	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
31. お小水が間に合わない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. 膀胱症状
32. お小水が漏れる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
33. おりもの(帯下)に色がつく	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. 陰 症 状
34. 陰が乾いた感じがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
35. 陰にかゆみがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
36. 性交時痛みがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
37. のどがつかえるような感じがする	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. 咽喉症状
38. 眼の痛みがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
39. 眼の乾いた感じがする	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. 眼 症 状
40. 腹部膨満感がある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

愁訴であると思われる。また「肩こりがある」、「腰が痛い」という運動器の症状も日本人に特徴的な愁訴であると思われる。なお心理的症状のすべてが40位中20位以内、すなわち上位1/2以上にランクされていることも特筆され、このように身体症状ばかりでなく、それなりに強い精神症状が混在するのが更年期障害/症状の特徴で、図1はそれを物語っている。

さらに更年期障害を疑う有力な情報としては、受診者の年代が更年期（生殖期から生殖不能期への移行期）の年代であることである。先に記載したごとく通常は閉経をはさんで前後5年ずつ、すなわち45歳から55歳を指す。しかし、これは一般論であって、40歳未満でも60歳以上でも更年期障害/症状であることがあるので注意が必要である。しかし40歳未満の場合には、月経が不順になっているか、閉経になっている、もしくは婦人科疾患で両側の卵巣摘出術を受けている場合である。つまり、女性ホルモンの低下ないし消失がある場合である。とくに月経不順の場合には、FSH高値およびE<sub>2</sub>低値が特徴で、その値としてはFSHが40mIU/mL以上か、E<sub>2</sub>が30pg/mL以下を呈する卵巣機能の低下がみられる場合である。

両者が揃っていればほぼ間違いないが、単独であっても疑いは濃厚である。なお60歳以上というのは、閉経が55歳以降と遅い場合で、日本人女性の閉経の約90%タイル値に相当することから、この年代であっても更年期障害・症状である可能性があり得るからである。

症状および愁訴としての特徴は、多様にわたり、しかも固定的でなく、時々刻々変化に富むことである。つまり、一つならず複数の症状/愁訴があり、それが一定せず変化する場合には更年期障害/症状を疑う。また「のぼせ・ほてり・発汗・冷え」といった血管運動症状を主体とする身体症状がみられる場合であるが、これらの有無の把握が重要で、これらの症状が一つもない場合は典型的ではなく、更年期障害/症状である可能性は少ない。上記の血管運動症状である身体症状に加えて、「抑うつ・不眠」のみならず、「意欲がわからない」、「不安感」、「神経質」、「イライラする」、「興奮しやすい」などの精神神経症状がみられる場合が最も典型的である。このように更年期障害/症状の特徴として身体的症状に加えて精神神経症状がある場合が多い。

一方、以下の場合には更年期障害/症状である

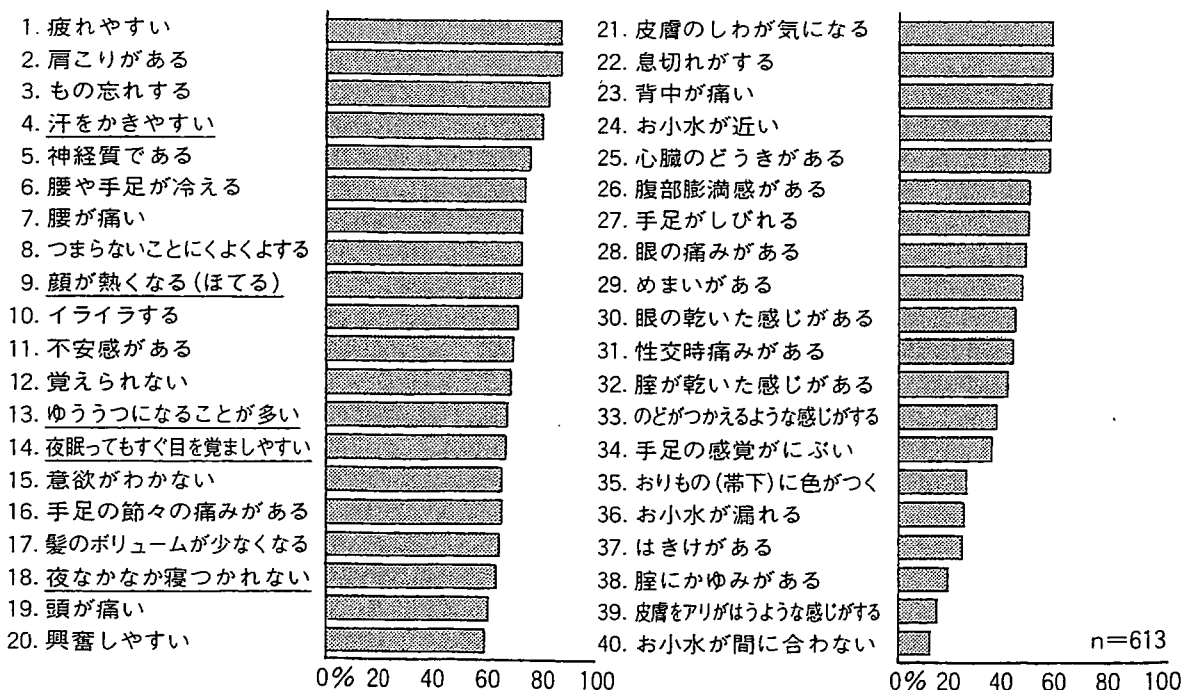


図1 中高年健康維持外来調査表による有病率



可能性は少ないと思われる。更年期以前から精神神経症状を認める場合、不定愁訴が極めて多彩でかつ執拗で頑固であり、愁訴が日々、時々刻々激しく変化する場合、通常の更年期障害/症状の治療で、まったく改善しない精神神経症状が認められる場合、問診および心理テストで中等度以上の神経症・うつ病・ヒステリーなどの精神神経的疾患の可能性がある場合などである。

### MEMO 3 更年期障害と更年期症状

更年期とはあくまでも性成熟期と老年期間の移行期を指し、日本産科婦人科学会用語集にあるように、「卵巣機能が衰退しはじめ、消失する時期」にあたる。したがって、「更年期」の年代とか世代とかいういい方はあるが、高血圧や糖尿病、高脂血症などのような病態を指す用語ではない。病態を指す場合には、「更年期障害」ないしは「更年期症状」で、「閉経症状」、「閉経症候群」ともいうが、前者の2つを用いることが多い。さらに「障害」と「症状」は使い分けるべきであるが、2つを総称して「障害」ともいうようである。狭義の「障害」は日常生活に明らかに支障がある場合を指し、「症状」は自覚するものの、日常生活にさして差し障りがない場合を指すため、厳密には使い分けるべきであると考えている。

### 健康管理・QOLの維持に対する 向後対応

更年期外来では、その基本的姿勢として更年期障害/症状のみを診るのではないということである。すなわち、女性の加齢による疾患の始まりであるという認識が必要で、向後の健康管理とQOLの維持に対する対応がさらに重要である。この向後対応としては、血圧、脂質、血糖の管理である。この3つの管理は昨今、注目されているメタボリックシンドロームの管理にほかならない。これに加えて婦人科悪性腫瘍に対する検診と骨粗鬆症検診であろう。この婦人科悪性腫瘍としては子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌を対象とし、各腫瘍に応じて、細胞診・組織診、経膈超音波、血液腫瘍マーカー採血、CTおよびMRI、さらにはPETなどの画像診断を行う。

骨粗鬆症検診としては、躯幹DXA (dual energy X-ray absorptiometry) による腰椎 (L<sub>2-4</sub>) 骨密度 (BMD: bone mineral density) (場合によっては大腿骨近位トータルBMD) を測定するとともに胸椎 (Th<sub>7</sub> 中心) および腰椎 (L<sub>3</sub> 中心) XPの正面・側面撮影を行い、骨代謝マーカーとしては尿中NTX (Type I collagen N-telopeptide)/Cr (creatinine) (場合によっては血清BAP: bone type alkaline phosphatase) を用いている。

一方、メタボリックシンドロームについては、身体測定 (身長、体重、ウエスト周囲径) に加えて、血圧測定、脂質代謝 (総コレステロール、中性脂肪、LDL-コレステロール、Lp (a))、糖代謝指標 (FBS: fasting blood sugar, HbA<sub>1c</sub>) を測定している。さらに当科では状況により、動脈硬化の初期段階である機能的変化の把握として脈波伝播速度 (PWV: puls wave velocity) と臓器脂肪をImpedance法にて測定している。

### ■ おわりに

更年期障害/症状は医療従事者ばかりでなく一般市民にも良く知られた用語ではあるが、正しく理解されているかという点必ずしも十分な理解が得られているわけではない。その要因として、女性の不定愁訴が社会的に軽んじられてきた傾向が否めず、同時に医療従事者においても不定愁訴に耳を傾けるという姿勢が十分に養われてこなかったことがあげられる。またその対応にはカウンセリング・マインドが不可欠であるが、その医学的教育がおろそかにされてきたことも否めない。このような更年期障害/症状などの不定愁訴をはじめとして、「十分に話を聞いてくれない」という患者サイドの不満が、昨今の女性外来ブームを呼んだともいえよう。また、更年期障害/症状という不定愁訴は個人の、そして一家庭に留まらず、就労女性が増えてきた今日では、社会的にも各種の生産性ロスを生み出すなど限らない損失があることを強く銘記しておく必要がある。

さらに女性は健康長寿であるとの通念があるが、

遷延する軽度や中等度の介護を要するものは女性の方が多いいうことを忘れがちである。介護や寝たきりの要因としては脳血管障害と転倒・骨折である。前者はメタボリックシンドロームであり、後者は骨粗鬆症である。これらに対しては、「進

展させた更年期外来」が格好の窓口となり、今後のさらなる充実が望まれるところである。このような観点から、女性外来診療としては「進展させた更年期外来」ほど重要なものはないはずである。

#### 文 献

- 1) Ohta H, Ohama H, Aso T et al: Development of a Questionnaire for Assesment of Climacteric Symptoms in Japanese Women. Jpn. Menopause Soc 12 (2): 239-249, 2004.
- 2) 太田博明: 更年期障害と HRT. 産婦人科治療 81: 638-643, 2000.
- 3) 太田博明, 吉形玲美, 岡野浩哉ほか: 日産婦「日本人女性の更年期症状評価表」の信頼性・妥当性に関する検討: 第19回更年期医学会学術集会(広島)委員会報告, 更年期医学会雑誌 12(suppl): s100, 2004.
- 4) 太田博明, 牧田和也, 高松 潔ほか: 症状のとらえ方. メディカルレビュー社, 東京, 1996.

## 特集 産婦人科医に必要な骨粗鬆症の知識—とくに SERM について—

## 女性の健康管理とラロキシフェン

Women's healthcare and raloxifene

太田 博明

OHTA Hiroaki

東京女子医科大学産婦人科学教室 教授

健康長寿のためには、適切な健康管理によって、二次予防よりも一次予防をライフスタイルの面から推進することが必要であることは言うまでもない。しかし、そのためにはかつてホルモン補充療法が女性のトータルヘルスケアの gold standard となっていたように、何らかの薬剂的ツールが欲しいものである。そのなかで SERM の第二世代であるラロキシフェン (RLX) は第一世代同様、乳癌に対する予防・治療効果を認め、なおかつ骨粗鬆症の適応を有している。加えて MORE 試験同様、心血管イベントを抑制することが確認されれば女性のトータルヘルスケアの格好のツールとなるのであるが、RUTH 試験の結果をみると、そこまで RLX に期待するのは無理があるようである。しかし、女性のライフイベントとして重要な位置を占めている複数の疾患に対応できることは大きなベネフィットである。

## Key Words

ウィメンズヘルス, SERM, ラロキシフェン, 乳癌, 心血管系イベント

## ■ はじめに

女性、とくに中高年女性における健康管理において最重要課題は、血圧、脂質、血糖管理で、いわゆるメタボリックシンドロームをいかにして抑止するかである。そして、これらの心血管系のイベントと糖尿病による合併症である腎症や網膜症による人工透析や失明の阻止である。また、最近これらの動脈硬化を基盤とする心血管系イベントと骨粗鬆症は疾患関連性があると言われている。つまり、骨の健康を守ることは心血管系の健康を守ることに通じると言われている。

一方、ラロキシフェン (raloxifene: RLX) は分子薬理学的手法によって新たに誕生した SERM (selective estrogen receptor modulator) の第二世代に属し、第一世代のタモキシフェン、トレミフェンとは異なり、唯一、骨粗鬆症の予防・治療

の適応を取得した薬剤である。しかし、SERM であるための骨格系以外の効能も有しているわけであり、ここでは中高年女性の健康管理に必要な骨格系以外の RLX の効能について記載したい。

■ トータルヘルスケアとして  
ラロキシフェンに期待するもの

WHI (Women's Health Initiative) 試験<sup>1)</sup> の総合評価指数に対する結果は、HRT (hormone replacement therapy) および ERT (estrogen replacement therapy) は女性のトータルヘルスケアに必ずしも万能でないことをわれわれに教えてくれている。すなわち HRT および ERT は使用方法によってはリスクとなる。しかし、HRT および ERT で補充されるエストロゲンは、閉経後には閉経前の 1/10 の量となり、しかも生物活性が弱い E<sub>1</sub> (estron: エストロン) が主体となる。また閉経後女性のエストロゲン量は、男性のその 1/2 の量で

ある。このエストロゲンはリスクにもなるが好ましい作用であるベネフィットも少なからずあるので、男性以下に低下した閉経後女性には必要なホルモンである。

このことは血清エストラジオール (estradiol: E<sub>2</sub>) 値と骨折相対リスク<sup>2)</sup>からも明らかである (図1)。この図1の結果は、血清E<sub>2</sub>値が5 pg/ml以上あると、それ以下に比べて大腿骨頸部骨折や椎体骨折の椎体リスクが1/3もしくは1/2となる。このことから、E<sub>2</sub>値は低くてもある一定以上は必要であるということである。

さらに最近FDAでは、子宮保有者においてもプロゲステンの併用を必要としないultralow-doseのE<sub>2</sub>パッチ<sup>3)</sup>を承認している。このパッチを貼付することにより血清E<sub>2</sub>値は平均8.0pg/mlを超

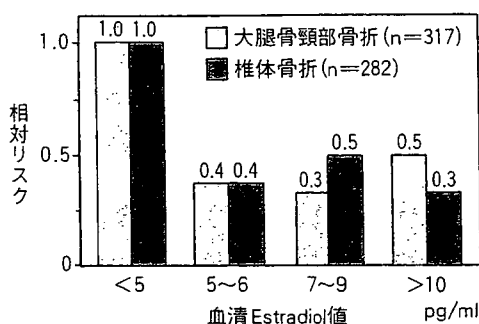


図1 血清E<sub>2</sub>値と骨折相対リスク (Cummings SR, et al, 1998<sup>2)</sup> 改変)

血清E<sub>2</sub>値が5 pg/ml以上あると、それ以下と比べて骨折は1/3ないしは1/2となる。E<sub>2</sub>値は低くてもある一定以上は必要である。

え、少なくとも5 pg/ml以上に上昇する。このときに骨密度の推移も検討しているが、腰椎骨密度は貼付1年で平均2.1%、2年で平均2.6%と、プラセボよりも有意に (p<0.001) 増加するという (図2)。なお大腿骨頸部に関しては、1年で0.7%、2年で0.4%と増加は少ないが、プラセボとの間に有意差 (p<0.001) を認めている。この結果は、ultralow-doseのE<sub>2</sub>パッチでも腰椎骨密度に関しては少なくともRLXなみに増加することを示す。

以上、エストロゲンの骨および血管系に対するベネフィットを生かしながら、子宮や乳腺のリスクを除外しようという試みからSERMが開発されるに至った。分子薬理学的手法の成功により、エストロゲン受容体を修飾してエストロゲン作用のswitch on/offの可変性を得ることができた。こうして作られたのがタモキシフェンとトレミフェンで、これらの乳癌の予防・治療薬を第一世代とすると、骨粗鬆症の予防・治療薬 (わが国では治療薬としてのみ承認されている) として臨床応用されているのがRLXで、第二世代と称されている。

このRLXは、現在のところ先に記載したごとく骨粗鬆症による骨折防止効果が評価され各国で承認を受けているが、SERMがゆえの多彩な作用から、乳癌、子宮癌、卵巣癌、虚血性心疾患、脳卒中などに対する安全性が評価され、トータルヘルスケアへのツールとしての期待も大きい。この

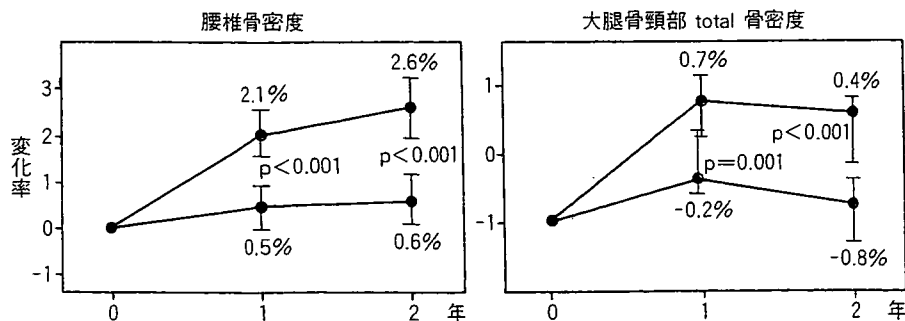


図2 ultralow-doseのE<sub>2</sub>パッチ貼付による骨密度の推移 (Ettinger B, et al, 2004<sup>3)</sup> 改変)  
腰椎骨密度に対しては少なくともRLXなみに増加する。

なかでHRTあるいはERTでリスクとしての可能性が高い乳癌および虚血性心疾患と脳卒中について現在、結果の出ているMORE (multiple outcomes of raloxifene evaluation)<sup>4)5)</sup> およびCORE (continuing outcomes relevant to Evista) 試験<sup>6)</sup> RUTH (raloxifene use for the heart) 試験<sup>7)8)</sup>について紹介する。

■ ラロキシフェンの乳癌に対する効果

in vitro 試験において、エストロゲン依存性乳腺腫瘍細胞株 MCF-7ではエストロゲンにより細胞増殖は促進されるのに対し、RLXはエストロゲンアゴニスト活性を示さない<sup>9)</sup>。In vivo 試験においても、エストロゲン依存性乳腺腫瘍に対してRLXは抗腫瘍作用があることを示しており、in vitro, in vivo ともにエストロゲンアンタゴニスト活性があることが証明されている。

ヒト臨床試験においてもRLXは乳房造影において乳房の密度を上昇させず、乳房痛の発現頻度はプラセボ群と同程度と報告<sup>10)</sup>されている。さらに大規模臨床試験のMORE試験<sup>4)5)</sup>が行われた。この試験の主要評価項目は、あくまでも椎体骨折と骨密度および安全性であり、乳癌をはじめ非椎体骨折、心血管系、子宮に対する安全性、QOL、認知機能などについては副次評価項目であった。

MORE試験の3年および1年の延長の計4年間における乳癌の累積発生頻度<sup>10)</sup>は総発生数77例で、プラセボでは1,000例あたり5.3例、RLXでは1,000例あたり1.9例にて62%低減させた(図3)。とくに浸潤性乳癌(総発生数61例)に対しては72%低減させ、エストロゲン受容体(estrogen receptor: ER)陽性乳癌に関しては84%も低減させるが、ER陰性乳癌の発生リスクには影響を与えなかったという(図4)。このようにMORE試験からRLXは乳癌発生リスクをプラセボに比べ大幅に軽減することが判明したが、EBMとするには乳癌発生リスクに対する影響についてを検証目的にデザインされた研究による結果を要する。そこで、浸潤性乳癌の発症防止を主要評価項目にデザインされたCORE試験<sup>6)</sup>が4年間のMORE試験参加者の一部を対象にさらに4年継続エントリーされた。

J Netl Cancer Inst誌に報告<sup>6)</sup>されているが、浸潤性乳癌の累積発生頻度はCOREの4年間では59%低減(MOREの4年間では72%低減)、MOREとCOREの計8年間では66%、おのおの低減することが判明した(図5)。さらにER陽性乳癌に対してはMORE試験同様76%低減し、ER陰性乳癌には影響を及ぼさなかった(図6)。

以上のごとく、浸潤性乳癌の累積発生頻度はHRTでは6.8年間で26%増加するのに対し、RLXでは4年間で72%、8年間で66%も逆に低減する

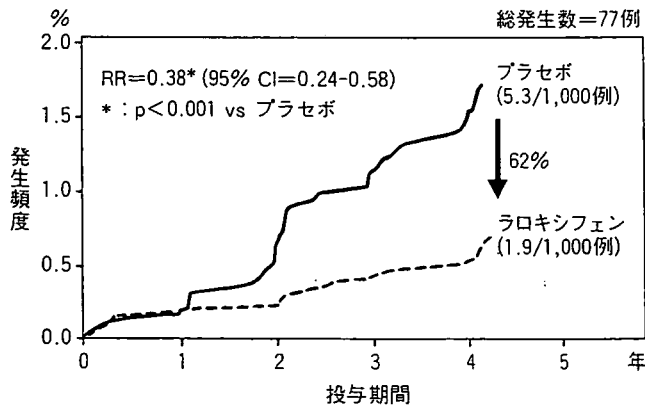


図3 乳癌の累積発生頻度— MORE試験4年— (Cauley JA, et al. 2001<sup>10)</sup> 改変)

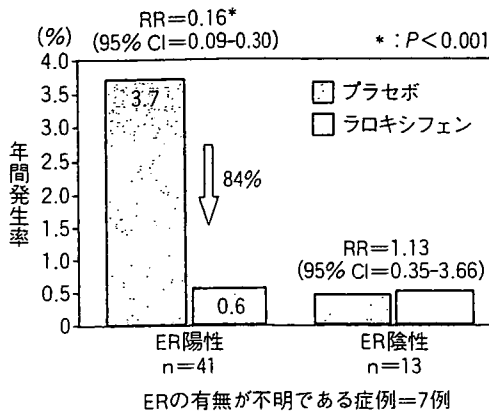


図4 ER陽性浸潤性乳癌の累積発生頻度  
— MORE試験4年— (Cauley JA, et al, 2001<sup>10)</sup> 改変)

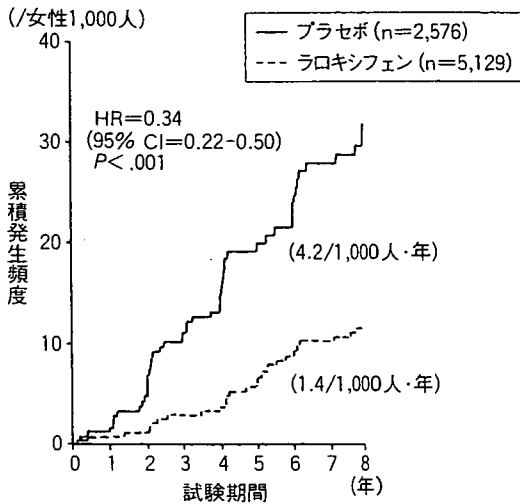


図 5

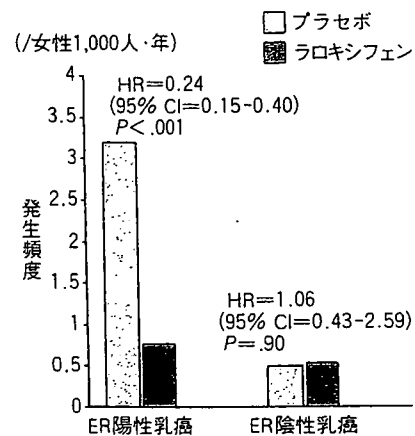


図 6

ことが判明した。すなわち乳癌に関してはHRTは増加するが、RLXは増やさないとばかりか逆に大幅に抑制し、第一世代のSERMであるタモキシフェン同様、乳癌の予防・治療薬としての有用性が十分に示唆されている。しかしながら、RLXははまだ乳癌の予防・治療薬としての申請がなぜかなされていない。

### ラロキシフェンの心血管系イベントに対する効果

MORE試験<sup>4)5)</sup>の二次解析にて、RLXは骨粗鬆症を有する閉経後女性の心血管系イベントを減少させるか検討が行われた。その結果、対象者全体

ではプラセボ (3.7%)、RLX 60mg/日 (3.2%)、RLX 120mg/日 (3.7%)と冠動脈イベントおよび脳血管系イベントの各発生において有意差はみられなかった。しかし、複数の冠動脈疾患の危険因子を有するか、または冠動脈疾患の既往を有する1,035名の高リスク群に限ると、心血管系イベントは4年間で有意に40%減少したという (RR: 0.60, 95% CI 0.38~0.95) (図7)。

しかし、この試験は心血管系イベントを主要評価項目としたものでなかったため、EBMとするには主要評価項目としての検討が必要とされた。そこで行われたのがRUTH試験<sup>7)8)</sup>である。この試験はプラセボをコントロールにおいた二重盲検

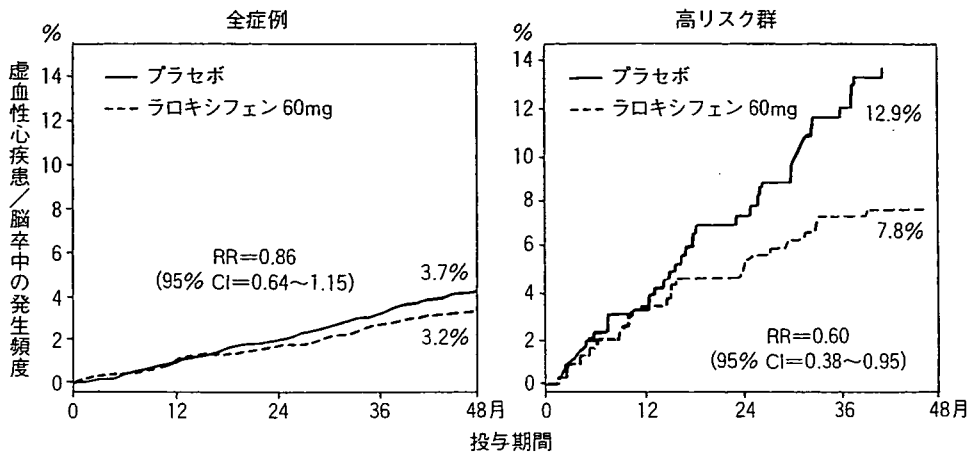


図7 虚血性心疾患/脳卒中中の発生頻度— MORE 試験4年— (Barrett-Connor E, et al, JAMA 2002改変)

表1 RUTH baseline demographics and CHD history (Wenger NK, et al, 2002改変)

	overall (n = 10,101)	increased CHD disk (n = 5,070)	documented CHD (n = 5,031)
age, years	68± 7	68± 7	68± 7
years post menopause	19± 9	19± 9	20± 9
caucasian, %	84	81	87
body mass index, kg/cm <sup>2</sup>	29± 5	29± 5	28± 5
vigorous physical activity	25	22	28
prior estrogen therapy, %	19	17	21
hysterectomy, %	23	23	23
<b>prior clinical history of CHD</b>			
myocardial infarction, %	29	0	59
coronary bypass surgery, %	16	0	33
PTCA, %	17	0	34
angina pectoris, %	33	0	66

で急性冠イベントのリスクをもつ閉経後女性において冠疾患および乳癌の発症を検証するもので、1998年に開始され2000年8月、10,101例の参入を得て登録を終了した。このRUTHの主要評価項目は冠疾患死、心筋梗塞と入院を要する急性冠動脈疾患および乳癌で、7.5年の予定であった。そして、登録条件として4点以上のリスクを少なくとも有することであった。その背景を表1に示すとともにリスク因子の状況を表2に示し、CHD関

連の服薬状況を表3に示す。このRUTHはCHDイベントのリスクに関するSERMの効果を検討する最初のトライアルとしてデザインされたものである。

その結果、一次評価項目である浸潤性乳癌はハザード比0.56 (95% CI 0.38~0.83) で、プラセボ群に比べてRLX群で約40%程度発生を抑制したという。このことは本年報告されたSTAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) 試験<sup>11)</sup>においても

表2 RUTH baseline CHD risk factors (Wenger NK, et al. 2002<sup>2)</sup> 改変)

	overall (n = 10,101)	increased CHD risk (n = 5,070)	documented CHD (n = 5,031)
total cholesterol, mg/dl	219±45	225±44	213±44
LDL cholesterol, mg/dl	122±37	125±37	118±37
HDL cholesterol, mg/dl	52±14	53±15	52±14
Triglycerides, mg/dl	159±111	164±114	154±107
Fibrinogen, mg/dl	355±81	353±81	358±82
systolic blood pressure, mmHg	146±21	147±20	144±21
diastolic blood pressure, mmHg	82±10	83±10	81±10
hypertension, %	78	85	71
current smoker, %	12	17	7
diabetes mellitus, %	46	64	27

表3 RUTH baseline cardiovascular medications (Wenger NK, et al. 2002<sup>2)</sup> 改変)

	overall (n = 10,101)	increased CHD risk (n = 5,070)	documented CHD (n = 5,031)
medication use, %			
Aspirin	58	32	84
any lipid-lowering agent	54	40	68
HMG CoA reductase inhib	47	31	63
ACE inhibitors	41	45	38
Diuretics	35	35	34
β-blockers	48	31	65
Calcium channel blockers	34	34	35

同様の抑制効果が確認されており、まず間違いのないところであろう。

一方で、もう一つの一次評価項目である心臓発作による死亡者数や非致死性の心筋梗塞発症者、急性冠症候群による入院者の合計の割合は、RLXでは10.6%、プラセボでは10.9%と、ハザード比0.95 (95% CI -0.84~1.07) と有意差は見出されていない。

プラセボ投与によるイベントの発生率は薬剤介入による効果を evidence として評価していくうえで、selection bias となることに注意を払わなくてはならないとされている。今回の RUTH での

プラセボ群の CV 発生率は10.9%で、MORE のハイリスク症例を対象とした解析ではプラセボ群は12.9%の発生率であった。これらの数字から考えると、RUTH のプラセボにおける CHD 発生率は特異的なものではなく、妥当なものにとらえることもできるかもしれない。

しかし、今回の RUTH において CHD の病態進行に伴うゴールドスタンダード的な治療が多数例に施行されており、MORE と RUTH との結果の大きな差異は、リクルートされた患者の本試験参加前の CHD への治療介入度合いが明らかに大きく異なる点にある。言い換えると、MORE と RUTH



に登録された症例が見かけ上、同程度のリスクファクターであったとしても、病態としてはRUTHのほうがより重症な状況にあったと想定されるのである。すなわち、同じリスクファクターを有していても、MOREのCHDへの傾きとRUTHのそれとは、RUTHの一次評価項目がCHDでMOREとは異なるように、CHDに関する基礎治療の関与の度合いがすでに異なっていることに注意が必要である。

このことに関して、アスピリンなどの抗血小板薬の併用率をみると、MOREでは24.2～25.2%に対し、RUTHでは56.4%～56.7%で約2倍も介入の度合いが異なる。またStatin系などのHMG CoA還元酵素阻害薬の併用率を比較すると、MOREでは18.4～20.6%に対し、RUTHでは46.7～47.2%であり、RUTHのほうが2倍以上の頻度で用いられていたという状況にある。さらに高血圧治療薬においては、MOREではACE阻害薬やCa拮抗薬など約20%前後に使用されていたが、RUTHでは89%を超えるはるかに多くの症例に投与されていた。

以上のような基礎治療の背景による違いがRUTHでRLXのCHDに対する有用性の評価を困難にさせたと推測される。その一方で、基礎治療の背景は現実に即したものであり、そのうえでの評価が必要なことも事実である。しかしながら、RLXのトータルヘルスケア・ツールの指標として基礎治療を要しないCHDに対するイベント抑制効果は、臨床家にとってぜひとも知りたいところである。

## 文 献

- 1) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized-controlled trial. *JAMA* 288(3): 321-333, 2002.
- 2) Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al: Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 339(11): 733-738, 1998.
- 3) Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al: Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 104(3): 443-451, 2004.
- 4) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282(7): 637-645, 1999.
- 5) Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al: The ef-

## おわりに

閉経後女性の致死的疾患として、乳癌発症は心血管系疾患に次ぐ頻度を有する疾患であるが、HRTおよびERTは増加することはほぼ間違いがないので、これを逆に半減以上に低減するRLXは大変な福音である。

われわれ臨床家にとってRLXはCHDのリスクを低減させるのではと期待を抱いていたRUTHの結果が報告された。その結果は意外なもので、各種の物議を醸しているが、本稿で記載したようにRUTHは元来、CHDの発症リスクが高い対象者が選択されたわけであるので、MOREの対象者とはベースラインが異なるわけである。このような対象者にはRLXはCHDイベントを減少させないことが判明した。この結果は重要なことであり、受け入れなければならないが、MOREでは二次評価項目としてCHDの発症リスクの低い人にはRLXはイベント抑制効果がなかったが、このことに関する一次評価項目としての検討結果も欲しいものである。

RUTHの結果はともかく、SERMによるエストロゲン作用の発現と制御のユニークな調節作用に基づく幅広い効果と安全性を日常診療にどのように役立てるかは、トータルヘルスケアにおける今後の大きな課題であるとともに、そのツールとしてSERM、なかでもRLXに期待するところは大である。

- fect of Raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. results from the MORE randomized trial. *JAMA* 281 : 2189–2197, 1999.
- 6) Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al : Continuing outcomes relevant to Evista : breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 96(23) : 1751–1761, 2004.
  - 7) Wenger NK, Barrett-Connor E, Collins P, et al : Baseline characteristics of participants in the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) trial. *Am J Cardiol* 90(11) : 1204–1210, 2002.
  - 8) Mosca LM, Barret-Connor E, Wenger NK, et al : Design and methods of the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 88 : 392–395, 2001.
  - 9) Palkowitz AD, Glasebrook AL, Thrasher KJ, et al : Discovery and synthesis of [6-hydroxy-3-[4-{2-(1-piperidinyl) ethoxy}phenoxy]-2-(4-hydroxyphenyl)]benzo[b]thiophene : a novel, highly potent, selective estrogen receptor modulator. *J Med Chem* 40 : 1407–1416, 1997.
  - 10) Cauley JA, et al : Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene : 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 65(2) : 125–134, 2001.
  - 11) Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al : Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes : the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295(23) : 2727–2741, 2006.

## BAP による骨代謝の評価

尾上佳子\* 太田博明\*

骨代謝マーカーは骨形成マーカーと骨吸収マーカーの2つに分けられるが、血中骨型アルカリホスファターゼ (BAP) は骨形成活性を反映する有用な骨形成マーカーとして知られている。血中の骨代謝マーカーの濃度を計測する利点は、非侵襲的に骨形成の活性を知ることができることである。なかでも BAP は血中において比較的安定で、骨形成能と相関を示すため、骨疾患の診断に有用であるほか、薬剤の骨への効果に先立って骨代謝マーカーに変化が認められるので、治療効果の推移や判定に用いることができる。最近、骨強度の指標として、骨密度のみならず、骨質の評価が問われているが、BAP を含めた骨代謝マーカー値の測定は、その有効手段の一つとして期待されている。

## はじめに

骨代謝マーカーは骨形成マーカーと骨吸収マーカーの2つに大別されるが、骨型アルカリホスファターゼ (bone-specific alkaline phosphatase : BAP) は有用な骨形成マーカーとして知られる。血清中の BAP 値の濃度を計測することにより、非侵襲的に骨形成の活性を知ることができる。またオステオカルシン (osteocalcin : OC) のように明らかな日内変動は認められず、運動、食事の影響も受けにくい。BAP は骨代謝回転の速度を反映

するため、骨量測定との補完、治療効果の早期の把握に非常に有用である。そのため、代謝性疾患患者の治療にも広く活用されている。

## 1. BAP の生理的意義

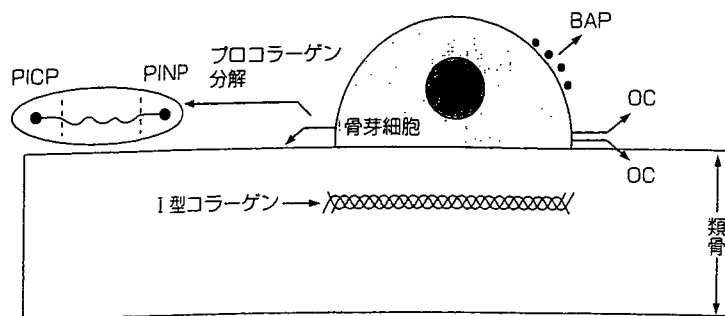
アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase : ALP) は細胞膜に存在する糖蛋白質で、アルカリ性の条件下 (pH 9~11) でリン酸エステルを無機リンおよびアルコールに分解する酵素である。この酵素は形成する遺伝子によって、4型 (小腸型、胎盤型、胎盤様型、臓器非特異型) に分類することができる。このうち、臓器非特異型は肝臓、腎臓、骨組織で多く産生され、それぞれの臓器特異的に糖鎖付加の修飾を受けることから、アイソザイムとして電気泳動などで分離可能である。骨組織に特異的に存在する ALP は、BAP とよばれる。BAP は細胞膜に存在し、ホスファチジルイノシトール (phosphatidylinositol : PI) を介して膜に結合している。

BAP は骨新生に伴って骨芽細胞により四量体として産生されたのち、ホスホリパーゼによって分解され、二

## Key Words

BAP  
骨形成  
骨代謝回転  
骨質  
骨粗鬆症

\* ONOE Yoshiko, OHTA Hiroaki/東京女子医科大学産婦人科学教室



図① 各骨形成マーカーと骨芽細胞  
 BAP：骨芽細胞の機能を評価。  
 OC：成熟骨芽細胞の機能を評価。  
 PICP, PINP：BAP やオステオカルシンより早い段階のプロコラーゲン分解を、それぞれ反映する。  
 (日本骨粗鬆症学会, 2004<sup>1)</sup>より引用)

量体として血中に放出される。血中 BAP 濃度は、骨芽細胞からの放出速度と肝臓でのクリアランス率の両者に依存する。その結果、骨芽細胞機能が亢進し、骨形成が亢進している時期には、血清 BAP は上昇する。したがって、ヒトのライフサイクルにおいては血中 BAP は骨形成の盛んな幼児期と思春期に 2 つのピークを形成する。産生された BAP は有機リン酸エステルを分解して無機リン酸塩濃度を高めると同時に、ヒドロキシアパタイト結晶の形成を阻害するピロリン酸を加水分解し、骨芽細胞周辺部のリン濃度を上昇させることによって石灰化を促進すると考えられている。

なお、保険適用はないが、代表的な血中骨形成マーカーである OC と BAP との違いは、血中 BAP が未分化な骨芽細胞を反映するのに対して、OC は分化した骨芽細胞によって分泌されるので、BAP よりもより分化した骨芽細胞機能を反映することである。さらに OC の生合成は血中ビタミン D の直接的な影響を受けるので、血中 BAP とは異なる。そのため活性型ビタミン D<sub>3</sub> を投与時に血清 OC が上昇するので、その値の解釈には注意すべきである。なお、骨形成マーカーとして I 型プロコラーゲン C 末端架橋テロペプチド (C-terminal propeptide of type I collagen: PICP) や I 型コラーゲン N 末端架橋テロペプチド (N-terminal propeptide of type I collagen: PINP) もあるが、BAP や OC よりもさらに早い段階のプロコラーゲン分解をそれぞれ反映する (図①)<sup>1)</sup>。

## 2. BAP の測定法

血中 BAP 値の濃度は、骨芽細胞機能が亢進し、骨形成が盛んにおこなわれている時期に上昇する。血清中の ALP はその 95% が骨および肝臓由来であり、健康人においてはその比率は 1:1 で存在する<sup>2)</sup>。とくに BAP は、骨代謝回転の亢進した海綿骨の骨量とよく相関することから、骨形成マーカーとして有用とされている。

BAP は骨形成に関与する骨芽細胞において合成・分泌される酵素であるが、骨組織表面に存在して骨を形成している骨芽細胞のみならず、骨芽細胞の前駆細胞にも存在する。したがって、血中 BAP 値は未分化な骨芽細胞の前駆細胞が新たに骨組織を形成していく細胞の数も反映しており、骨芽細胞系の全細胞数を推測するものであると考えられる。一方、同じ骨形成マーカーである OC は成熟骨芽細胞のマーカーとして知られている。そのため両者を比較することによって、生体内における骨芽細胞の分化がどの程度進んでいるのか、ということを推測することができる。また、BAP は OC とは異なり、腎機能の影響を受けないことも特筆される。

BAP に対する特異性の高いモノクローナル抗体が作製されたことにより、これを用いたイムノアッセイによって、血清 BAP 値の計測が可能になった。当初免疫放射定量測定法 (immunoradiometric assay: IRMA) 法による測定が開発されたが、肝型 ALP と 14~16% の交