

表① 各骨代謝マーカーの基準値

骨吸収マーカー	DPD <sup>18)</sup>	2.8~7.6 nmol/mmol・Cr	(30~44 歳, 女性)
	NTX (尿) <sup>18)</sup>	9.3~54.3 nmolBCE/mmol・Cr	(30~44 歳, 女性)
	NTX (血清) <sup>23)</sup>	7.5~16.5 nmolBCE/l	(40~44 歳, 女性)
	CTX (尿)*	40.3~301.4 μg/mmol・Cr	(30~44 歳, 女性)
骨形成マーカー	BAP** <sup>18)</sup>	7.9~29.0 U/l	(30~44 歳, 女性)
	PINP <sup>23)</sup>	15.4~59.9 ng/ml	(40~44 歳, 女性)

骨代謝マーカーの基準値は、健常閉経前女性で確立された平均±1.96 標準偏差の範囲とする。

( ) 内は、データ収集された年齢の範囲を示す。

基準値には施設間差があることに注意する。

BCE : bone collagen equivalent (骨コラーゲン相当量)

DPD : デオキシピリジノリン

NTX : I 型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチド

CTX : I 型コラーゲン架橋 C 末端テロペプチド

(日本骨粗鬆症学会, 2004<sup>1)</sup>より引用)

差性を有することが問題となっていた。その後さらに骨型に対する特異性と測定感度ともに改善された酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay : EIA) 法が開発された。この EIA 法の場合、肝型 ALP との交差性は 8~15% に低下し、操作も簡便になったことから、骨形成マーカーとしての評価が一気に高まった。しかし、肝型 ALP の交差性の問題は依然として拭いきれないため、肝臓疾患をもつ患者においては、検査値の解釈には十分な注意が必要である。表①に骨代謝マーカーの基準値を示した。

骨代謝マーカーにおける基準値は、健常閉経前女性で確立された平均±1.96 標準偏差の範囲と一般にされている。すなわち、-1.96 標準偏差が正常下限、+1.96 標準偏差が正常上限に設定される。なお、EIA キットによる閉経前の基準値<sup>9)</sup>は、30~39 歳では 14.4±5.4 U/l とされている。この年齢層を基準とすると、26.8 U/l が正常上限となる。20~29 歳では 17.0±4.1 U/l で、30~34 歳とほとんど差はみられない。なお、ガイドライン<sup>1)</sup>では 30~44 歳における閉経前女性の平均±1.96 標準偏差をもとに、29.0 U/l を上限に設定している。したがって、BAP が 26.8~29.0 U/l が骨代謝亢進の有無を判断する基準と考えられる。

一方、男性<sup>4)</sup>においては同様に求めた 30~39 歳における上限は 30.6 U/l となる。男性の BAP における加齢変化は 20~40 歳頃まで低下し、その後 60 歳頃までさらに徐々に低下するとの報告<sup>5)</sup>がある。その一方で、加齢による有意な変化はないとの報告<sup>6)</sup>もあり、一致をみとらず、今後の検討が必要である。健常人の骨代謝であると

表② 骨粗鬆症治療における保険適用の骨代謝マーカーの各最小有意変化 (MSC)

マーカー	測定方法	単位	MSC
血清 BAP	EIA	U/l	23.1
尿 DPD	ELISA	nmol/mmol・Cr	29.6
尿 CTX	ELISA	μg/mmol・Cr	51.1
尿 NTX	ELISA	nmolBCE/mmol・Cr	35.0
血清 NTX	ELISA	nmolBCE/l	14.2

MSC は閉経後骨粗鬆症患者の早期の日差変動の 2 倍を示す (%)。

MSC の信頼性は、8% 以下の危険率に相当する。

変動値には施設間差があることに注意する。

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

(日本骨粗鬆症学会, 2004<sup>1)</sup>より引用)

される BAP の上限値は、閉経前女性 (30~44 歳) では 29.0 U/l、閉経後女性 (45~79 歳) では 75.7 U/l、男性 (40~59 歳) では 44.0 U/l となっている。各対象者がこれ以上の値であれば、転移性骨腫瘍などの骨疾患や副甲状腺・甲状腺機能亢進症などの骨・カルシウム代謝異常の存在、すなわち、原発性骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患である可能性があり、精査が必要となる。

骨代謝マーカーの変動にはさまざまな理由から測定誤差が生じるが、一般に測定変動平均の 2 倍以上の変動を骨代謝変化としてとらえられる。例として、健常閉経後女性の BAP の測定変動は 8.5% であるので、介入などによりその 2 倍の 17% 以上の変動を認めれば、有意な骨代謝変化を生じたと判定できる。これを骨代謝マーカーの最小有意変化 (minimum significant change : MSC) とし<sup>7)</sup>、閉経後女性の早期の日差変動の 2 倍の値を % で表示することになっている。表②に骨粗鬆症治療において

測定される骨代謝マーカーの MSC を示した。

### 3. BAP と骨疾患

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、治療効果の判定に用いることができる。くる病や骨軟化症、Paget 病、原発性副甲状腺機能亢進症や乳癌、前立腺癌の骨転移時には高値を示す。

#### 1) くる病・骨軟化症

くる病および骨軟化症は、ビタミン D 欠乏、ビタミン D 合成障害、ビタミン D レセプターの異常、リン不足、腎尿管障害などに起因し、骨基質は正常に形成されるものの、石灰化障害のために骨塩の沈着しない類骨組織が過剰に形成される骨の病態を指す。いずれの原因による場合でも血清 BAP 値は著明に増加する。

#### 2) Paget 病

Paget 病は、血清カルシウムやリンは正常で、血清 BAP 値の増加が唯一、常に起こる所見である。この疾患の骨病変の広がりや重症度と血清 BAP 値は相関する。

#### 3) 原発性副甲状腺機能亢進症

この疾患においても血清 BAP 値は増加する。血清 BAP 値と血清副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) との間には相関は認められないが、骨変化の程度とは相関し、症状の進行した軽度脱灰のあるもの、あるいは骨膜下吸収を呈するもののほうが高値を示す。原発性副甲状腺機能亢進症は骨吸収の変化が主体をなすが、骨吸収に伴い骨形成も促進することにより、ALP 活性が上昇すると考えられる。

#### 4) 骨粗鬆症

骨粗鬆症は、「低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性の増加と骨折リスクの増大を引き起こす病態である」<sup>9)</sup>と国際的に定義づけられてきた。しかし 2000 年の米国国立公衆衛生研究所 (NIH) のコンセンサス会議において手直しがあり、骨粗鬆症とは、「骨折リス

クを増大させるような骨強度上の問題をすでに持っている人に起こる骨格の疾患である」と修正された<sup>9)10)</sup>。

骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症とステロイド製剤などによる続発性骨粗鬆症とに大別される。原発性骨粗鬆症とは女性の閉経後骨粗鬆症を指し、閉経による卵巣の萎縮に伴う性ホルモン (エストロゲン) の急激な消退は、骨吸収の著明な亢進を引き起こし、骨密度を低下させる。またエストロゲンやアンドロゲンなどの性ホルモンの低下により発症する男性における骨粗鬆症<sup>11)</sup>も、原発性骨粗鬆症としてこのグループに含まれる。

#### 5) その他

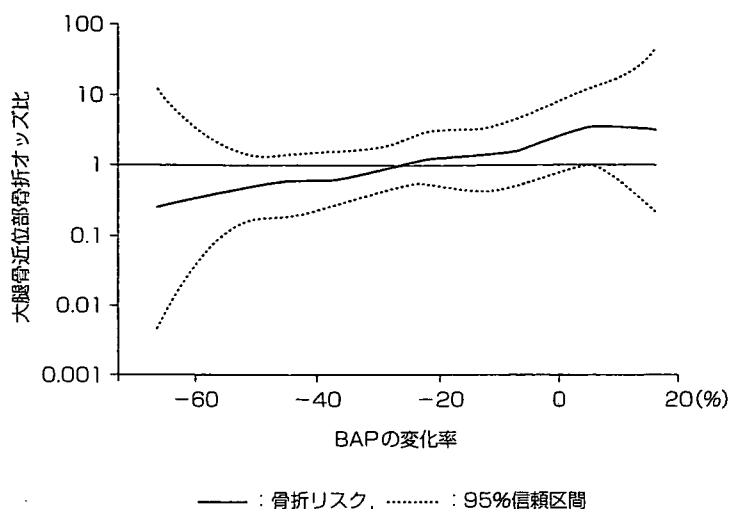
骨代謝活性が持続的に著明に上昇する hungry bone syndrome などがあげられる。

## 4. BAP と骨粗鬆症治療

骨粗鬆症治療薬の投与を開始した場合、血清中の骨代謝マーカーを測定することで早期 (3~6ヵ月) より、その効果を判定することができる。現在、骨粗鬆症治療薬のほとんどは骨吸収抑制薬であるため、その効果は骨吸収がまず抑制される。その後、骨形成が抑制され、骨代謝マーカーの推移においても骨吸収マーカーの低下が最初に起こるので、骨吸収マーカーの推移のほうがより早く薬効を判定することができる。しかし、骨形成マーカーである BAP を同時に測定することによって、カップリングのバランスの崩れを同定することができるため、実際には両者を測定するほうが望ましい。骨吸収と骨形成の均衡乖離が認められる疾患として、悪性腫瘍により分泌される PTH が引き起こす高 Ca 血症、さらに 2 型糖尿病などがある。

骨代謝マーカーの高値に反映される骨代謝回転の亢進は、現在の骨量や他の骨粗鬆症に対する危険因子とは独立した、将来の骨量低下と関連する。しかし、すでに骨量低下を起こしている骨粗鬆症患者においては、骨代謝マーカーによる将来の骨量低下を予測することを証明できていない<sup>1)</sup>。骨形成マーカーの場合、基準値の上限以上の値では骨量低下のリスクは大きくなる。

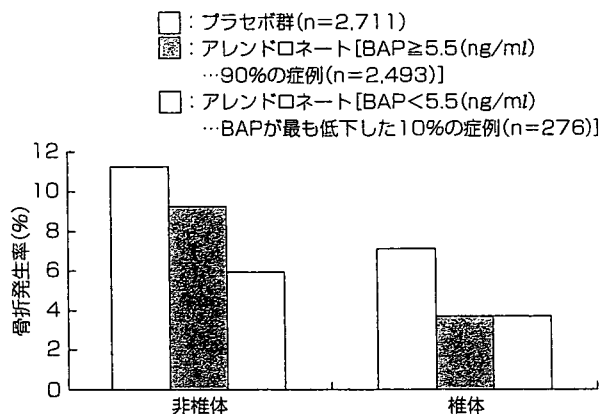
骨粗鬆症の治療は骨折の危険性を抑制し、QOL (qual-



図② BAP の変化率と大腿骨近位部骨折防止との関係  
(Bauer DC *et al.*, 2004<sup>13</sup>)より引用)

ity of life) の維持・改善を図ることを目的としている。また、骨吸収抑制薬の治療後6ヵ月以降の長期モニタリングには、骨吸収マーカーよりも遅れて変化が現れることから、骨形成マーカーであるBAPが選択されることも多い。薬物介入による骨粗鬆症の大規模臨床試験によれば、骨代謝回転を一定以上上げて、椎体骨折防止のリスクを下げることはできないとされている。しかし、非椎体骨折においては、骨代謝回転を下げるほど、骨折リスクは低くなるとされている。

すなわち、薬物介入による骨代謝回転抑制効果と大腿骨近位部骨折防止効果との関係についても近年明らかにされた。このことは、椎体骨折防止効果は、Eastellら<sup>12</sup>)によるリセドロネートに関する臨床試験のサブ解析から、ある一定レベルまで骨代謝回転を抑制できれば可能であるが、それ以上骨代謝回転を抑制しても更なる骨折防止効果は得られない可能性があるとしてされている。しかし、非椎体骨折については、骨代謝回転の抑制が強いほど骨折リスクの低下は大きいという。またBauerら<sup>13</sup>)のアレンドロネートに関するFIT (Fracture Intervention Trial)のサブ解析から、椎体および非椎体いずれにおいても、骨代謝回転の抑制が強いほど骨折防止効果は大きいとし、椎体骨折についてはEastellら<sup>12</sup>)の見解と異なる。しかし、大腿骨近位部骨折に関しては、Eastellらと同様、この傾向は顕著であるという(図②)。なお、このときの骨代謝マーカーは、骨吸収マーカーではなくBAP



図③ 1年後のBAPの変化率と骨折発生率  
(Bauer DC *et al.*, 2004<sup>14</sup>)より引用)

を採用している。

さらに、FITの最近のサブ解析<sup>14</sup>)においても、BAPを指標に1年次のマーカー値とその後の骨折率が示されている(図③)。すなわち、BAPが5.5 ng/ml未満に低下した10%の症例群の骨折予防効果は、BAPが5.5 ng/ml以上の症例よりも、とくに非椎体骨折の防止効果にすぐれているというものである。

## おわりに

骨の評価は、骨強度によって論じられるようになってきた。そのため骨強度は、骨密度と骨質の双方を考慮し

なければならない。とくに骨質の評価はいまだ有効手段が規定されておらず、現段階では骨代謝マーカーによる判定が有用とされている。しかし、今回のガイドライン<sup>10)</sup>の薬物療法開始基準では過度のアルコール摂取（1日2単位以上）、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴は取り上げられたが、骨代謝マーカー高値はリスク因子として入らなかった。それにはいくつかの理由があるが、骨代謝マーカーを治療開始基準に取り入れるには、今後のエビデンスの集積を待つ必要があるとされた。このことはわが国のみならず WHO をはじめ世界的な流れである。しかしながら BAP は骨折リスクに対する評価への代表指標ともなっている<sup>15)</sup>。加えて BAP は骨粗鬆症治療で保険適用されている唯一の骨形成マーカーであり、骨組織特異性を高めるなど更なる改善が期待されるところである。



#### 文献

- 1) 日本骨粗鬆症学会：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2004年度版)。*Osteoporos Jpn* 12 : 191-207, 2004
- 2) 実践骨代謝マーカー—骨疾患の治療に役立つ骨代謝マーカーの使用法—, 福永仁夫編, メディカルビュー社, 東京, 2003
- 3) 福永仁夫, 曾根照喜, 友光達志ほか：骨代謝マーカーの年齢・性別の基準値。*Osteoporos Jpn* 9 : 123-129, 2001
- 4) 日本骨粗鬆症学会：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2001年度版)。*Osteoporos Jpn* 9 : 255-264, 2001
- 5) Szulc P, Garnero P, Munoz F *et al* : Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men. *J Bone Miner Res* 16 : 1642-1650, 2001
- 6) Midtby M, Magnus JH, Joakimsen RM : The Tromso Study : A population-based study on the variation in bone formation markers with age, gender, anthropometry and season in both men and women. *Osteoporos Int* 12 : 835-843, 2001
- 7) Delmas PD, Eastell R, Garnero P *et al* : The use of biochemical makers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 10(suppl 6) : S 2-S 17, 2000
- 8) Consensus development conference : prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 90 : 107-110, 1991
- 9) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285 : 785-795, 2001
- 10) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年度版, ライフサイエンス出版, 東京, 2006
- 11) Seeman E : Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 359 : 1841-1850, 2002
- 12) Eastell R, Barton I, Hannon RA *et al* : Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 18 : 1051-1056, 2003
- 13) Bauer DC, Black DM, Garnero P *et al* : Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women : the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 19 : 1250-1258, 2004
- 14) Bauer DC, Santora A, Hochberg M *et al* : Alendronate reduces fracture risk in lowest bone turnover group. *Bone* 34(suppl 1) : S 92, 2004
- 15) Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE *et al* : How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin* 21 : 545-553, 2005

## 中高年向けの実践的女性ホルモン補充療法

太田 博明\*  
おおた ひろあき

- 体内で欠落した女性ホルモン補充療法は合目的であり、幅広い効能からその効果は大きい。
- しかし、使用方法によってはリスクもあることが示されている。
- WHI 試験の結果は必ずしも日本人にあてはまらない。
- 導入時期およびエストロゲンやプロゲステンの種類や投与様式、投与量により効果やリスクが異なる。
- 使用の決定にあたっては、そのリスクとベネフィットを個別的に評価する必要がある。

Key Words	ホルモン補充療法, 認知機能, うつ症状, 冠動脈疾患, 骨粗鬆症
-----------	-----------------------------------

## はじめに

女性ホルモンであるエストロゲンが閉経周辺期から低下するため、まず更年期障害が出現し、少し時間をおいて動脈硬化、骨粗鬆症などの各種の病態が出現するようになり、中高年のQOLは著しく低下する。このエストロゲンの受容体 (estrogen receptor: ER) は全身に幅広く分布しているため、エストロゲンが産生されている閉経前の女性は、エストロゲンにより心血管系疾患をはじめ、骨粗鬆症に至るまで各種疾患から保護されている。しかし、閉経後にはエストロゲン量は閉経前の1/10に、しかもその主体をなすエストロゲンの生物活性がエストラジオールの1/10であるエストリオールとなる。加えて、閉経後女性のエストロゲン量は男性のそれよりも1/2から1/3にも低下するといわれている。

そこで、体内で低下したエストロゲンを外部から補うエストロゲン補充療法 (estrogen replacement therapy: ERT)、また子宮保有者にはプロゲステンを併用するのでホルモン補充療法 (hormone replacement therapy: HRT) と称し、この両者を併せた女性ホルモン補充療法が普及するに至った。この女性ホルモン補充療法は、体内でエストロゲンをほとんど産生できなくなった閉経後女性の健康管理とQOLの向上に格好のツールとされ、過去半世紀にわたり gold standard とされてきた。しかし、昨今のEBM (evidence based medicine) の概念の浸透により、その評価も大き

く変わってきているのが現状である。しかし、この女性ホルモン補充療法の基本的な考え方に関しては、WHI (Women's Health Initiative) 試験<sup>1)</sup>の前後でそう大きな変わりはない。そこで、本稿では女性ホルモン補充療法の基本的な考え方について記載する。

## □ わが国における

## 女性ホルモン補充療法のあり方

2002年にWHI試験<sup>1)</sup>が「HRTを受けた患者の乳癌発症が予想危険水準を上回った」という理由で中止となり、世界各国でHRTの適応やあり方が見直された。わが国でも日本の更年期医学会が中心となり、WHI中間報告に対する見解と、現時点での本邦におけるHRTのあり方<sup>2)</sup>が2002年8月に示された。

そのなかで、今回明らかにされたWHIの中間報告を踏まえて、より安全で効果的なHRTを更年期および閉経後の女性や、エストロゲン欠乏による疾患・病態に対して行うための要点が示された。すなわち、日本人女性の疾病構造、遺伝的背景や生活習慣などの特異性とHRTとの関連、および子宮のある女性に対するHRTで用いられる黄体ホルモン製剤 (プロゲステン) の影響などが十分に明らかにされていない現状では、以下に示す①～⑥のようにすべきと考えられるというものである。

① 更年期・閉経後女性に対するヘルスケアの基本は、従来から強調されてきたように、精神・身体機能の評価と、これらに基づいた食事・運

\* 東京女子医科大学 産婦人科

動・栄養などの生活習慣の適正化であり、それで十分な効果がみられない場合には薬物療法を行う。

② HRT は薬物療法の一つの選択肢であり、これを選択するにあたっては、1人1人の女性について、そのリスクとベネフィットを慎重に判断する。

③ 更年期症状（ホットフラッシュ・発汗などの血管運動神経症状、うつ・不眠などの精神神経症状、陰萎縮などの泌尿生殖萎縮症状）を適応とする短期の HRT の効果は明らかであるので、治療前に禁忌でないことを確認し、また治療後には、その効果を判定するとともに、乳癌やその他の異常所見の有無をチェックして安全性を確認しながら治療の継続・中止を判断する。

④ 閉経後骨粗鬆症に対する HRT の予防・治療効果は明らかであるが、他にも骨折予防効果を有する薬剤があることも伝えるべきである。

⑤ 心血管系疾患の予防を目的として、結合型エストロゲン 0.625 mg/日を酢酸メドロキシプロゲステロン 2.5 mg/日の連続服用による HRT を、本試験の対象となった米国の女性に対して行うことについては否定的な結論が得られた。したがって、本邦女性でもリスク因子（肥満、高血圧、喫煙習慣など）を有する場合には、本試験の結論に則し、血管系疾患の予防を目的としては、この処方による HRT は行われぬ。ただし、エストロゲンの脂質代謝・血管機能への効能は証明されており、本試験で行われた以外の HRT（使用ホルモンの種類と量、投与経路など）についての有効性と安全性を否定するものではなく、これらについては今後の検討が必要である。

⑥ 子宮のない女性に対しては、エストロゲンのみを用いる。子宮のある女性に対する HRT には、子宮内膜癌の予防の見地からプロゲステロンの併用が必要である。プロゲステロンの併用法については、同時連続療法であれ、周期的療法であれ、それに伴うリスクを十分に説明し、納得を得たうえで行う。治療開始後は乳房検診・血圧測定、脂質や凝固線溶系の血液検査などを行い、慎重に治療経過を観察する。

## □ 2006 年度更年期医学会 HRT コンセンサス ミーティングにおけるコンセンサス

### 1. 認知機能と更年期のうつ症状について

認知機能障害は、エストロゲンの分泌低下をきたす 40 歳代前半から始まるとされている。そこで、低下したエストロゲンを補う HRT の認知機能に及ぼす影響が多数検討されている。それらの結果をみると、64 歳未満に HRT が施行されると、認知機能は改善されるという。一方、閉経後女性に多発するアルツハイマー病に関しては、認知機能同様、64 歳未満に HRT を開始した場合には発症が抑えられたというが、64 歳以降に HRT を開始するとむしろ増加したという。WHI のサブ解析にもあるように年齢の高い群に HRT を施行すると脳血管性痴呆の発症率が高く、凝固系やレニン系にも影響があるとされており、動脈硬化が進行した状態に HRT を施行しても効果がなく、その臨界期が 65 歳だといわれている。

また、HRT が抑うつ症状を改善することも示唆されてきたが、先の WHI-memory study（記憶試験）<sup>3)</sup>では不眠はともかく抑うつに関してはマイナス効果があるとさえいわれてきた（図 1）。が、異論も多数あることも事実である。

以上から、閉経後早期の女性に HRT を施行すると認知機能を改善するだけでなく、アルツハイマー病の発症を予防する可能性がある。また HRT は更年期のうつ症状に対しても良い影響を与えると考えるのが現段階では一般的である（表 1）。

### 2. 冠動脈疾患について

WHI 試験およびサブ解析から、経口エストロゲンは 60 歳未満の女性に投与すると冠動脈疾患リスクを低下させるが、60 歳以上では逆に増加させることが明らかとなっている。この背景として、経口エストロゲンがトリグリセリド (TG) を増加させ、LDL を小粒子化させることと、血管の炎症を促進させることの二つの機序の関与があるとされている。経口エストロゲンは血中 TG 濃度を上昇させるが、そのなかで基準値の 150 mg/dL 以下であっても 15 mg/dL 以上増加すると、LDL が小粒子化し、冠動脈疾患リスクが高くなるという。しかし 60 歳未満では、経口エストロゲンによるこの TG の増加は少なく、LDL の小粒子化も起こりにくいという。一方、経口エストロゲンによる血管炎症促進作用は 60 歳未満と以上で差はないが、プ

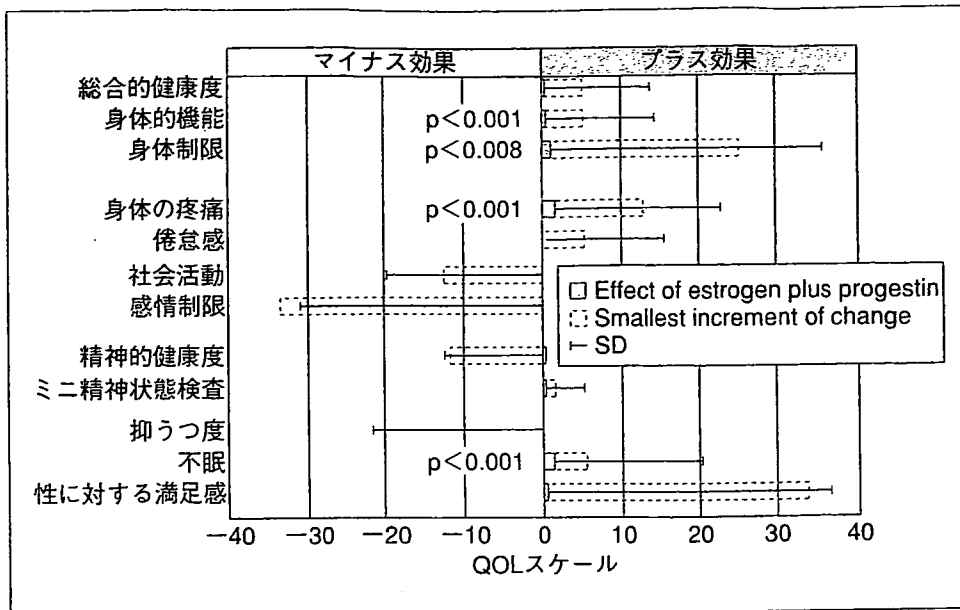


図1 WHIにおけるHRTによるQOLの変化：Change in the Estrogen-plus-Progestin Group minus Change in the Placebo Group

HRTにより不眠には効果があるが、抑うつには効果がない。  
社会活動力や感情・精神的健康度なども改善しない。

(Hays J, et al : N Engl J Med 2003 改変)

ラクを有する高齢者では、エストロゲン投与で炎症が活性化されるので、血管の線維性皮膜が脆弱化し、血管内腔に血栓が形成される可能性が高まるといふ(表2)。

以上から、60歳以上では経口エストロゲンが冠動脈疾患リスクを高める可能性があるため、閉経後早期における経皮または低用量の経口剤の使用が望ましいとされている。

なお、経皮か経口かについては、TG濃度を下げる肝性リパーゼに対して、経口エストロゲンは抑制的に使用することから、TG値が上昇する可能性があるため、経皮もしくは経口であれば低用量が望ましいといふのが基本的な考え方である。

### 3. 骨粗鬆症について

HRTは閉経後の骨量低下を抑制し、骨折を防止することが明らかとされており、骨粗鬆症の治療法として頻用されてきた。このことは、WHI試験<sup>1)</sup>において、大腿骨頸部および椎体骨折リスクは34%低下することが示され、HRTの骨折防止効果が再確認されている(図2)。一方、WHI試験以後、HRTの骨折防止効果は心血管疾患や乳癌の発症リスクを上回るものではないとされ、現在では、ホットフラッシュなどの血管運動神経症状を伴わない骨粗鬆症の予防・治療には勧めるべきで

表1 HRTが脳機能に与える影響

#### 脳機能とHRT

- ◆閉経後女性にエストロゲンを投与すると、記憶などの認知機能が改善される。しかし、平均65歳以上の高齢女性ではその効果は認められず、HRTにより認知機能が悪化することもある。
- ◆閉経移行期または閉経後早期にHRTにより認知機能を開始することにより、認知機能の改善はもちろんのこと、アルツハイマー病の発生も予防することが可能である。
- ◆更年期の抑うつ気分(depressive mood)だけでなく、更年期のうつ病に対してもHRTの効果が認められる。

表2 HRTの冠動脈疾患への影響

#### 心疾患とHRT

- ◆60歳以後での経口エストロゲン投与はTG増加、LDL粒子サイズの減少が著しく、心血管疾患のリスクになることが想定できる。
- ◆経口エストロゲンの血管炎症促進作用は60歳前後で差はないが、プラークの存在する高齢者ではプラークを不安定化させる可能性がある。

はないという考えが主流である。わが国では保険適応を有しているのは経口剤のエストリオールと経皮剤の17βエストラジオールだけであり、結合型エストロゲンには保険適応がなく、適応のある2剤は日本骨粗鬆症学会のガイドライン<sup>4)</sup>では「使用を勧めるだけの根拠が明確でない」というグレードCにとどまっている。しかし、HRTの骨折防止効果はビスホスフォネート製剤やラロキシフェンと同等と考えられているが、乳癌発症などのリスクを上回るベネフィットがあるというEBMはなく、現時点では骨粗鬆症治療の第1選択薬にはならないとされている。

この総合評価がグレードCに対しては、今回のガイドラインでは推奨レベルは確かに低いが、有効性に関するエビデンスは十分に揃っているとされた。このことは、現時点ではWHI試験<sup>1)</sup>で報告された乳癌や冠動脈疾患などの発症リスクの増加を上回るだけの使用根拠が得られていないことから、骨粗鬆症の治療において、ビスホスフォネートやラロキシフェンと同等に第1選択薬としての位置付けはできないと考えられたわけである。しかし、若年者などにおいてホットフラッシュなどの血管運動神経症状がある、短期投与であるなど特定の条件を満たす骨粗鬆症ではHRTは良い適応となると思われる。しかし骨粗鬆症治療は、比較的長期間にわたることを考えると高齢の患者層までHRTのみで長期治療するという選択は少ないと考えるべきであろう。

#### まとめ

更年期障害をはじめとする女性ホルモン療法に対する考え方をまとめると以下の通りである。

① WHI試験(中間報告)の結果は必ずしも日本人にあてはまらない、② HRTのリスクとベネフィットは年齢というよりはむしろ閉経後期間などの背景因子によって異なる、ことの2点はコンセンサスがあると考えられる。そして、エストロゲンやプロゲステンの種類や投与様式、投与量により効果やリスクが異なることもコンセンサスがあると思われる。またHRTについては、閉経女性の血管運動神経症状、膣萎縮症状、骨粗鬆症、精神症状、心血管障害などの予防や治療に有用であ

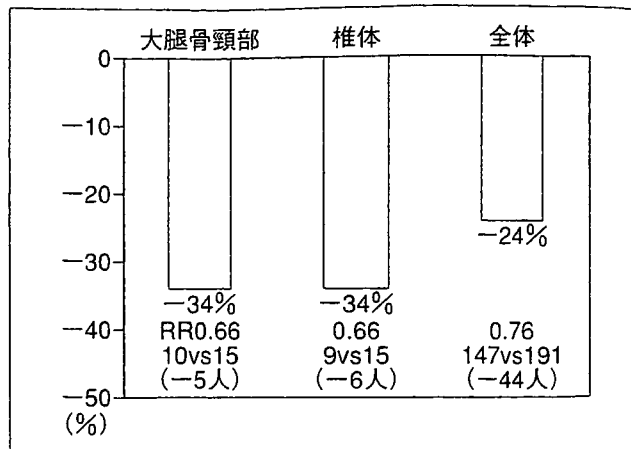


図2 WHIにおけるHRTの骨折防止効果のまとめ  
(Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators JAMA 2002 改変)

り、使用の決定にあたっては、そのリスクとベネフィットを個別的に評価する必要性がある。

#### 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) 日本更年期医学会 : 「Women's Health Initiative (WHI) 中間報告」に対する見解と、現時点での本邦におけるHRTのあり方, 2003 (日本更年期医学会 会員 HP : [http://www.congre.net/streams/j-menopause/kaiin/kaiin\\_news/kyu\\_HRT.html](http://www.congre.net/streams/j-menopause/kaiin/kaiin_news/kyu_HRT.html))
- 3) Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG : Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life : N Engl J Med 348(19) : 1839-1854, 2003
- 4) 折茂 肇, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 : 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版. ライフサイエンス出版, 東京, 2006



# 他医療との比較から更年期医療を見直す

太田 博明\*

## はじめに

我が国の更年期医療の主たる学会である日本更年期医学会は20年の歴史を有し、その果たしてきた役割は少なくない。しかし一方で、本学会の抱えている課題も少なくないことも事実である。10年前のアクティビティはやや低下した感があるのも否めない。この現状を打破し、更なる発展を目指すためには新機軸を打ち立てる必要があるのではないかと考えている。現在、学会では認定制度の導入とそれに向けてのガイドブック作りに着手し、日本産科婦人科学会との共同企画でホルモン補充療法についてのガイドライン作りも立案・計画されている。しかし、更年期対象女性の視点やニーズの把握が不足しており、研究はされているものの、その研究成果が医療に十分に反映されていないなどの問題点がある。さらに標準的治療が定められておらず、未だ経験則に基づいた治療体系が残存しているようである。加えて、メディカル等の活用が不十分であり、チーム医療としての成果がなく、保健教育も十分に行われてい

ないということも言えよう。

そこで、ここでは21世紀における新しい医療形態である抗加齢医療、性差医療、女性医療と対比しつつ、我々の行ってきた更年期医療をもう一度見直してみたいと思う。

## 1. 更年期医療と抗加齢医療の位置付け

更年期医療・抗加齢医療は、21世紀の新しい医療や医学のジャンルであり、20世紀末に初めて創りだされたコンセプトであるので、医学の教科書にも記載されていない。ここでkey wordとなる加齢（エイジング：aging）とは、年をとる過程を言い、物理学的加齢と生物学的加齢に分けられる。前者は時間の経過とともに秩序立った構造体が劣化してくることを意味する。

一方、後者の生物学的加齢の結果の蓄積が老化（senescence）である。すなわち、幼児が成人になる過程も成人が老人になる過程も、すべてが加齢であり、年をとる過程である。時間の経過がまず必要である（図1）。そこに時間が早く経過する人と遅く経過する人と、個体差が生じる。この場合の時間とは太陽暦による時間とは異なり、いわゆる体内時計と言われるもので、体内時計の進行の早い人は太陽暦による時計の早い時期に、一

Ohta Hiroaki, MD

\* 東京女子医科大学産婦人科学教室 教授  
(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

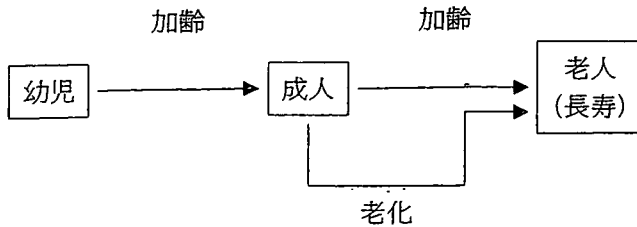


図1 長寿・加齢・老化

方進行の遅い人では時期が遅くなってから、各々機能低下を起こす。この体内時計の進行を制御する遺伝子に欠陥があれば早老症となる。そこまではいかなくても加齢の早い人と遅い人がいるのはこの体内時計のためであると言われている。

また老化とは年をとった結果であり、心身機能が低下し、衰えることを指す。そして、老化における心身の機能の低下は加齢によってもたらされることを意味する生老病死（しょうろうびょうし）という語があるが、老化とは死の前触れとして存在する。このことは種を保持するために個体に必然的に備わったものとも言える。一方、老化の分類として、正常（生理的）老化と病的老化に大別されるが、両者の区別は必ずしも明確ではない。また老人病とは同年齢の正常人に比して、心身の機能の低下が進行している場合を指す。老人が罹る病気がすべて老人病とは言えない。つまり60歳で痴呆が発症するのは、発症が加速された結果で、老人病である。

したがって抗加齢医療・医学とは、老化現象の病的進行を抑制しようとするもので、元気で長寿を享受することを目指す医療であり医学である。すなわち、単に寿命を延長して高齢生存者を増やすことではなく、長寿の質が重要なのである。この時の長寿とは年をとっている状態を指す。また、「元気で」というのは、たとえ何某かの疾病を患っていても、支障なく長寿を享受できる状態を意味している。したがって、これまでの医療や医学とは異なり、個々の疾病や臓器単位の病的変化を回復するために治療手段を講じるのではなく、心と身体を一体のものとして、全体論的（ホリスティック：holistic）に対策を考えていくと

いうものである。

これらの医療のエンドポイントであるアンチエイジング（抗加齢）を促進するには、いわゆる一次予防も二次予防も含めた生活習慣病対策に加えて、高齢者における心身両面の活動レベルの維持・増加、さらには高齢者自身の社会参加や生きがい作りを支援する取り組みが必要であり、この観点に立った新しい高齢者対策の確立が強く望まれる。そのためには抗加齢医療により、ライフステージでより若年期に位置し、一次予防の意味合いのより強い我々の更年期医療の取り組みが重要となろう。

## 2. 更年期医療と性差医療・女性医療の位置付け

医療の現場で各種の臨床ガイドラインが提唱されているが、そのほぼすべては男性を対象とした疫学的調査研究を主体とする一連の成果から作成されたものである。確かに男女共通するものが多いが、女性生殖器や乳腺の疾患のみならず、男性とは異なる女性特有の心身の病態生理があるはずである。この性差医療（gender-specific medicine）の領域に着目し、最初の発端となったのは米国のジャーナリスト Barbara Seaman の一連の活動であり、それにより米国の医療関係者は女性の健康と医療に対する認識を持つに至り、性差医療の夜明けとなった。

その後、NIH（米国立衛生研究所）により女性を対象とする研究は大きく進展した。すなわち、臨床研究は男性を対象として計画され、男性を対象とした研究結果にもかかわらず、女性の疾病や病態が男性と少しも相違しないが如くあてはめられ、それを容認していたという事実は大いなる偏見であるとされた。そのため NIH は、女性における疾病の予防・診断と治療などの向上および性差に関連する基礎研究の支援を始めた。

その一つが女性医療に関する前向き研究の先駆

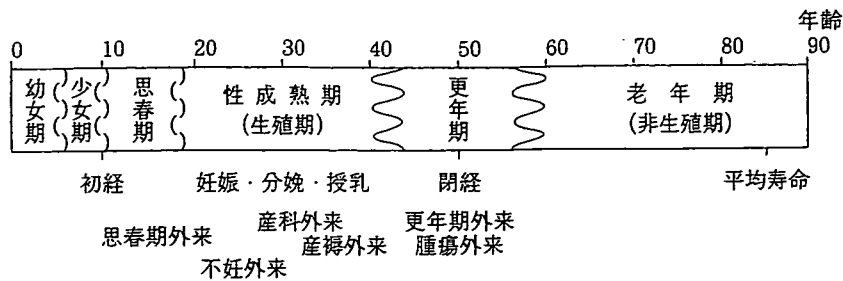


図2 産婦人科が行ってきた女性ライフサイクルに対応した医療

けとなった、1993年に計画・立案された「Women's Health Initiative (WHI)」である。そして2002年にWHIのホルモンプログラムのうち黄体ホルモンとの併用であるHRT（ホルモン補充療法：hormone replacement therapy）について、また2004年にはERT（エストロゲン単独療法：estrogen replacement therapy）についての結果が明らかにされ、HRTおよびERTのリスクについて物議をかもしていることは周知の如くである。

そしてこれらの一連のことは、我々の目指す更年期医療と隔たりのないことに注意いただきたい。すなわち臓器別医療が批判され、身体をトータルに診る全人医療が叫ばれているが、産婦人科では早くから女性を各ライフステージで診る医療が行われていたのである。それが思春期外来であり、産科外来、産褥外来、不妊外来であり、子宮内膜症外来、腫瘍外来、そして更年期外来であったわけである（図2）。この産婦人科における更年期外来が、産婦人科のみならず各種の医療従事者との協同行う更年期医療に発展したのである。

今、巷で行われている女性医療については、20年以上前から今日の更年期医療の礎である産婦人科更年期外来で実践してきている。つまり、産婦人科更年期外来こそ現在行われている女性医療の先駆けなのである。しかし現在の女性医療は、米国のNurses' Health Studyを中心としたEBMから、我が国でも循環器を中心とした生活習慣病を診療する医師たちは、やっと「女性たちは違うぞ」ということに気付いたわけで、それが今から

わずか5年前のことである。そして、我が国の女性外来・女性専門外来、いわゆる女性医療は若干の曲解があり、女性医師が女性患者を診る新たな医療サービスとして注目を集めた次第である。

しかし、その診療の中心となるものは自律神経失調症や更年期障害そして精神的症状など、まさに更年期医療が行ってきたものに他ならず、しかも対応する女性内科医師たちは、これらに必ずしも十分に対応しきれていないため、患者は集まってくるものの、女性の生涯にわたる健康支援には、ほど遠い内容となっているのが現実である。つまり、ウィメンズヘルスとは似て非なるものになっており、いよいよ女性特有の背景を加味した我々更年期医療の出番であり、自信を持って臨んで欲しいものである。

### 3. 我が国の性差医療と女性外来

女性外来において“公開された診療情報”は、①女性医師が担当する、②じっくり話を傾聴する、③初診・再診を問わない、の3点であった。すでに“女性外来”に関しては、2002年から3年間に、千葉県的女性外来および健康福祉センター（保健所）の女性医師による女性医療の実態とそのフォローアップ研究（平井愛山分担研究）が行われており、受診者の健康ニーズ、健康に関する認識、受診目的などについてはすでに報告がなされている。

その報告から明確になったことは、“女性外来”

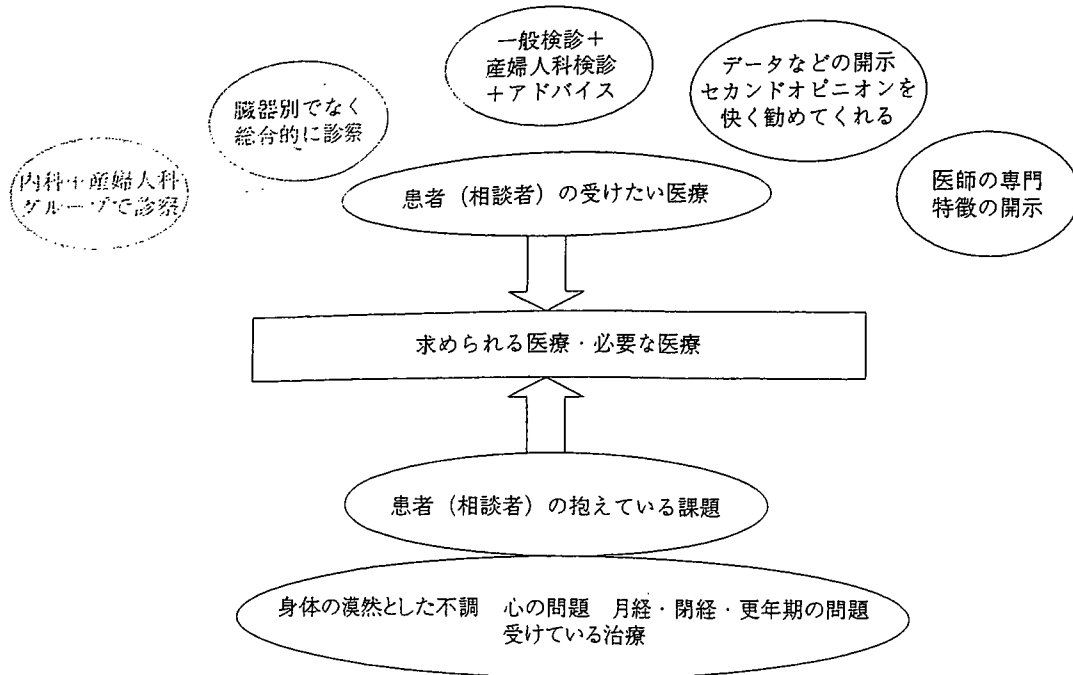


図3 保健医療者に求められる医療・必要な医療

を訪れた患者は、受診動機として、①女性医師の診察を受けたかった、②身体全体の診察をしてほしかった、③話を聞いてほしかった、などが挙げられるということであった。また、そのベースとなるのは、月経関連および更年期関連などの産婦人科領域の症状やメンタルなことに関する相談、受診医療施設についての相談などであった。ここで課題として浮き上がってくるのは、女性外来の受診理由の過半数が産婦人科および心身医療に関わる内容だということである。しかしながら、女性外来の担当医師の多くは女性内科医師である。その背景には、産婦人科医の人手不足とそれに起因する個々の患者への不十分な対応の可能性という問題があるものの、医療の細分化が行われている現在、専門医師とのネットワークなくして十分な解決が望めるとは考えにくいということがある。

一方、1990年初頭の“更年期外来”において“公開された診療内容”は更年期女性の疾病予防、QOL (quality of life: 生活の質)、不定愁訴などについてゆっくり話を聞いた上で治療し、将来予測される疾病にまで予防を行うというもので、訪れる患者の大半が更年期の症状を持つ女性

であった。“診療内容の情報公開”という視点から見ればこのことは実にわかりやすい話である。女性外来受診者を含めて、いわゆる女性対象外来受診者が望んでいるものは、医療ばかりでなくその周辺領域を含む、いわゆる保健医療サービスのようなものである。それをまとめてみると図3のようになる。上部が患者の受けたい医療、下部が抱えている課題とした時に、我々保健医療者に求められる医療、および必要な医療の姿が自ずとクローズアップされてくると考えられる。

つまり、ここでは patient (患者) ばかりでなく、client (相談者) もいるということが言える。その主な内容とは、身体の漠然とした不調、心の問題、月経や閉経および更年期の諸問題などである。その際、patient や client が受けたい保健医療とは、医師の専門性や特徴をまず開示された上での一般検診・婦人科検診であり、その結果からのアドバイスである。それも臓器別ではなく、総合的に診療した上でのアドバイスが求められる。さらにデータなどの開示はもとより、セカンドオピニオンを快く勧めてくれることを望んでいる。これらの諸問題に対応可能な保健医療はなかなか難しいが、要望に応えるには、その中核となる産

表 1

		合計	Q1-1. 性別		
			女性	男性	不明
全体		806 100.0	354 43.9	445 55.2	7 0.9
所属	日本更年期医学会所属	557 100.0	171 30.7	382 68.6	4 0.7
	女性心身医学会所属	186 100.0	74 39.8	109 58.6	3 1.6
	女性外来・女性クリニック 標榜	173 100.0	147 85.0	25 14.5	1 0.6

婦人科医が必須となろう。したがって、内科医などの個人医としてではなく、産婦人科医なども加えたグループでの診察を patient や client は理想としている。

しかし、その受け入れ側の中核をなす“産婦人科領域”自体にも、緊急課題が現在持ち上がっている。すなわち、2006年には“周産期医療の現場”における様々な課題がクローズアップされ、産婦人科医療提供体制の見直しが火急の課題として取り上げられてきており、一般女性にもその深刻さが十分に伝わっているはずである。産婦人科医師不足は氷山の一角であり、医師全体の人数不足は日本の医療そのものに多大なる影響があると考えられる。その背景にある要因の一つが皮肉なことに、女性外来の窓口として望まれている“女性医師”の増加であることも否定できない事実である。また医師の診療科選択の自由と若手医師の各診療科への配置のアンバランスもその一因として見逃すことはできない。

一方で、女性医療の一つの指標となる“性差医療”領域の研究も並行して急速に展開されている。“女性に対する更年期医療”と“性差医療”が両輪となり、関わる医療関係者に共通の理解のもと、真の意味での日本人女性に適した更年期医療が進展されることが望まれる。

#### 4. 我々の行った 女性医療サービス特別研究事業の 概要と成果

2005年12月に前記の様々な課題を踏まえ、今後の女性の保健医療のシステム構築に資するため、現在、女性医療に関わる専門医師の“女性外来およびそれに関連する保健医療形態”への考えと“今後のあるべき姿”について、専門医師の現状における認識を調査することを目的として以下のアンケートを行った。その結果について紹介することで、本テーマの責務の一端を果たしたい。その研究とは、「女性医療サービスの今後の在り方に関する研究—女性医療サービスの標準化と質の向上に資する方策の検討—」を課題名として、平成17年度厚生労働科学補助金による特別研究事業として行われた。

主任研究者および協力研究者は著者ら（太田博明：東京女子医科大学産婦人科学教授、宮原富士子：これからのウィメンズヘルス研究会）で、分担研究者は麻生武志（東京医科歯科大学生殖機能協同学前教授）であった。

アンケート対象は、日本更年期医学会会員医師：1,353名、女性心身医学会会員医師：407名（うち日本更年期医学会会員：185名）、女性外来等標榜医療施設医師等：305名、計1,880名であったが、806件の回収があった（表1）。

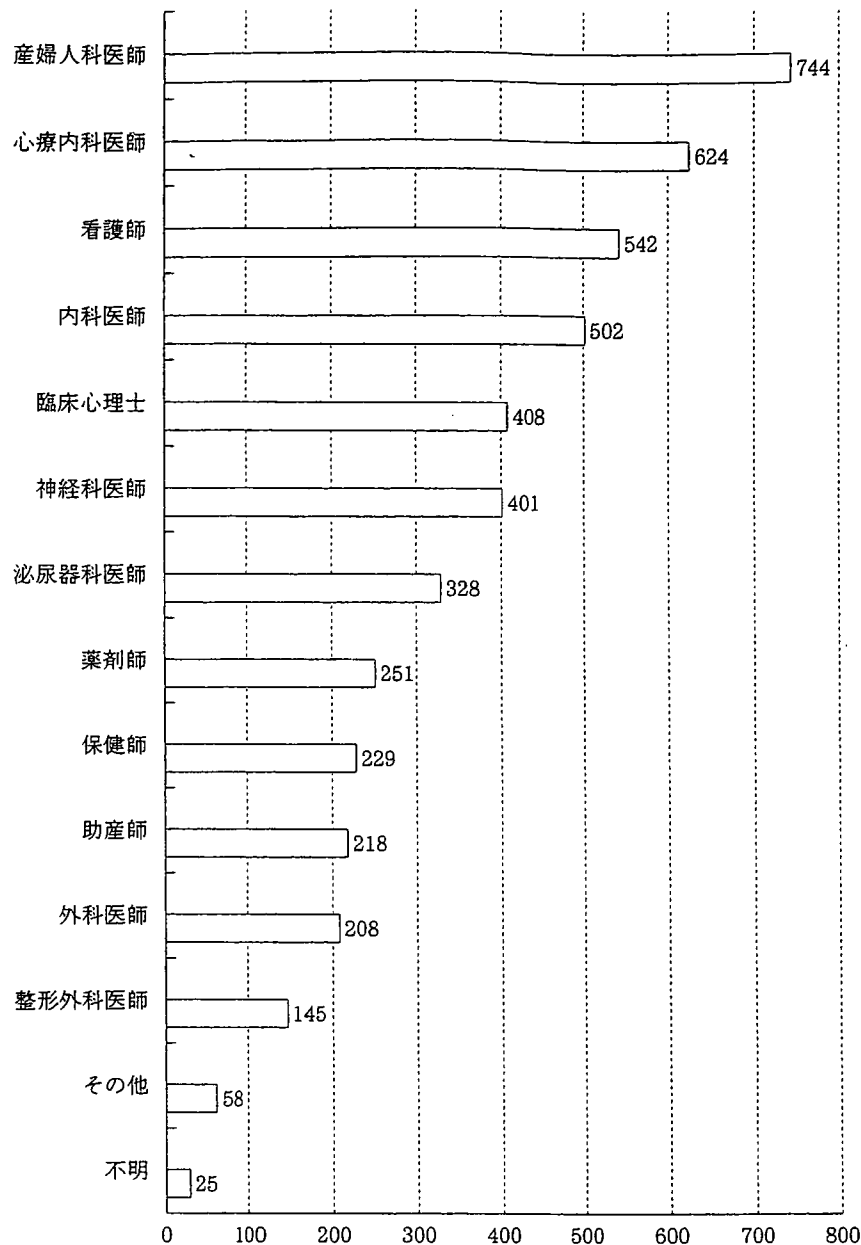


図4 女性外来というシステムにおいて必要な医療者は？

なお、アンケートの構成はすべて無記名で、マークシート方式を採用し、自由記載以外はOCRプログラムによる読み込みにより処理を行った。

“女性対象の医療システムとしての女性外来”において必要とされる医療者の優先順位は、産婦人科医師、心療内科医師、看護師、内科医師、臨床心理士、神経科医師、泌尿器科医師、薬剤師、保健師、助産師であった(図4)。この順位を見る限り、望まれている医師は産婦人科医師であり、次に望まれている医師は心療内科医師で、一般的な内科医師が必ずしも上位で望まれているわけで

はないということである。さらに看護師が内科医師よりも高位にランクされ、臨床心理士も神経科医師や泌尿器科医師よりも、また薬剤師・保健師・助産師も外科や整形外科医師よりも高位にランクされているということである。ここで特筆すべきは、調査に回答した医師たちは医療者は必ずしも医師でなくてもよいとしていることで、この領域の医療におけるチーム医療の必要性を感じているわけである。

また、「女性外来のあり方」という項目について、「そう思う」「ケースによってはそう思う」

「そう思わない」の3択で質問を行った。全体として回答者の半数以上が「そう思う」と回答した項目は以下①～⑧の通りであった(図5)。

①プライバシーが確保できるような診察室を作り、その情報を公開する、②地域の専門医との連携強化、③診療体制を維持するために全科の協力のもと実施する、④ゆっくり話が聞けるような相談室(コメディカルもしくは医師)の充実、⑤セカンドオピニオンの場合には専門の窓口で受けるのがよい、⑥女性外来の目的の一つにはゆっくりと話を聞くことにより患者を安心させてその背景にある問題点を抽出することが挙げられる、⑦継続診療の場合は、最初に診察した医師が継続してある一定期間、担当するのがよい、⑧女性外来の目的には医療に接する機会の少なかった女性に医療施設への受診を促す契機になることも挙げられる。

「初診は女性医師がよい」という項目に「そう思う」と回答した率については、全体の1/4、女性外来等標榜のグループでも半数であった。このことは女性医師にそれほどこだわることはないということの意味している。

一方で1/4以上が「そう思わない」と回答した項目は以下①～④の通りであった(図6)。うち①のみは、1/3以上が「そう思わない」と回答した。

①費用負担について、無料で行う、②女性外来の目的は重大な疾患の鑑別診断にある、③一般診療後の追加説明を並行して行う、④初診は女性医師がよい。

これらの要約として、医療連携に関しては、全科医師(病院)・地域専門医師(開業医)の協力体制(連携)が必要で、さらに外来後のフォローの一案としてコメディカルとの連携が望まれていた。さらに健康教室などの情報提供環境があることも求められた。また診察環境としては、プライバシーの確保、ゆっくり相談できる時間等の環境が重要であることが示唆された。そして一般女性が適切な医療を受診する際の選択肢が広がること

から、医師の性別・専門情報の公開がされていることは重要であると考えられる医師が多いことが判明した。

## 5. 特別研究事業を踏まえての 今後の課題と提言

以上の研究成果から、中長期的視野に立った産婦人科医師の確保施策は重要であることが再認識された。同時に現在においては、「女性医師に診察をしてほしい」という患者ニーズもあることから、医療施設において、医師の性別や専門などの情報を適切な形で公開し、患者側が選択できる体制作りも重要であることがわかった。その一方で、女性が望む女性外来設立のために、将来の女性医師比率の増加を踏まえた中長期戦略を練る必要がある。出産育児期間の休業を終了した女性医師を対象に、産婦人科・心療内科の再教育を視野に入れた女性外来担当医師育成も一つの案であるとする。本提言が目指す“女性外来”のシステムを担う医師の育成・確保が可能となるはずである。各関連専門学会は以上の背景を踏まえ、行政と連携した、会員医師等の教育の場を確保すべきと考える。

## おわりに

周産期医療の非常事態を背景に「生涯を通じた女性の保健医療」に関しては、抜本的な見直しが必要である。限られた医療資源をより有効に活用できる戦略が必要となる。今後継続的に予測される医師の不足への対応を踏まえ、かつ思春期、更年期周辺、更年期以降の女性の保健医療サービスの充実のため、医師のみならず、コメディカルの協力、さらに一般女性たちへの保健教育など、包括的施策を打ち出す必要がある。

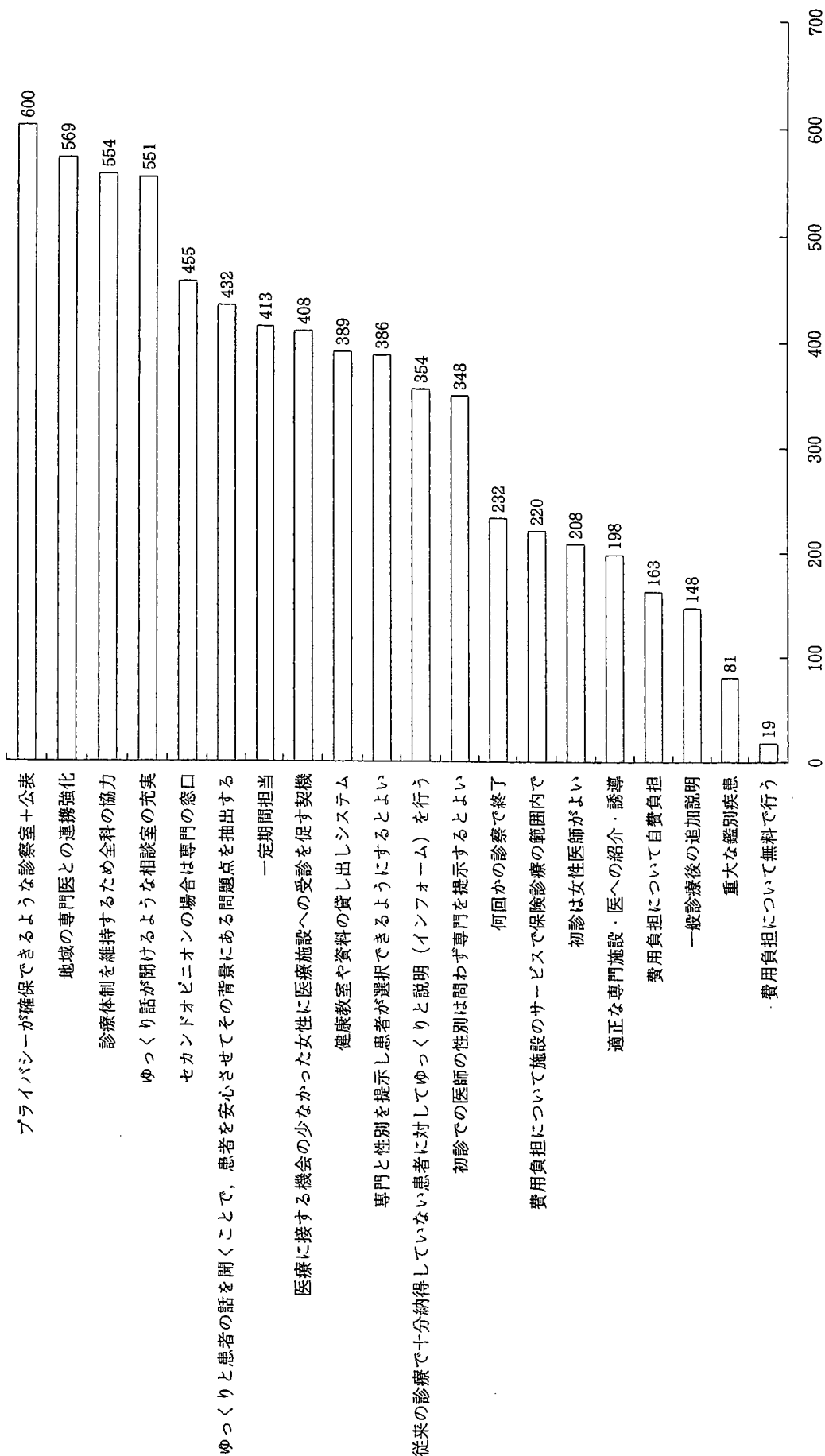


図5 全体 女性外来のあり方「そう思う」という回答頻度順」 n=806



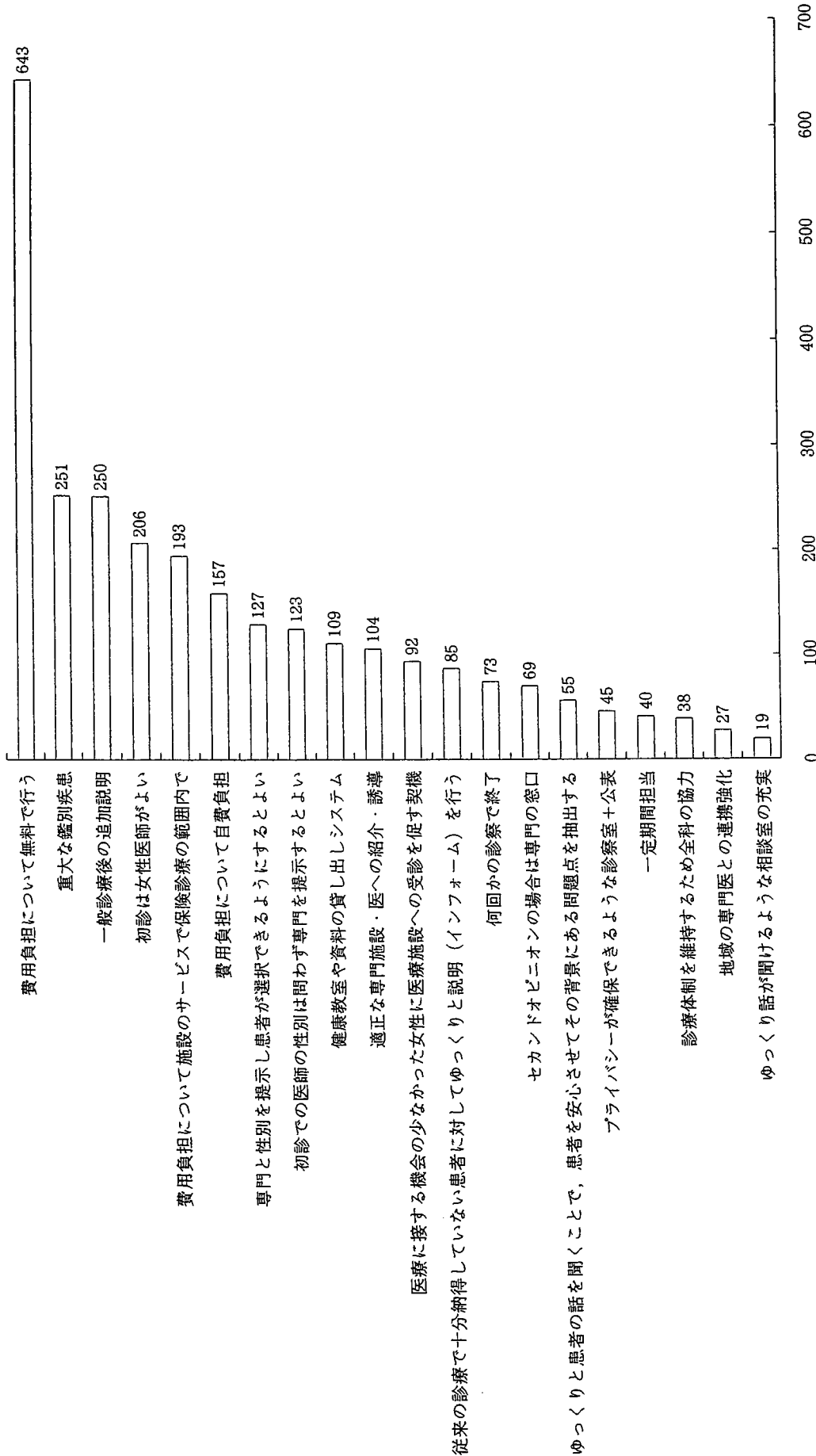


図6 全体 女性外来のあり方「そう思わないという回答頻度順」n=806

例えば、行政主導での保健福祉センターにおける「女性の健康相談」窓口の充実はこの数年目覚ましいものがあり、また地域に多くある“保険薬局”にも多くの女性医療者が存在する。一般女性のニーズの中にファーストステップとして、女性医療者への相談と受診施設に関わるものであれば、その窓口は不足している医師を補うシステムとなり得る可能性を秘めている。“女性外来”もその内容や質の多様性を考えると、他の医療者と

の連携なしには存在しえないであろう。

#### 文献

- 1) 平成 17 年度 厚生労働科学特別研究事業研究報告書「女性医療サービスの今後の在り方に関する研究—女性医療サービスの標準化と質の向上に資する方策の検討—」主任研究者：太田博明，分担研究者：麻生武志，協力研究者：宮原富士子（平成 18 年 4 月）。

## I. 総 説

## 骨粗鬆症予防・治療に関する世界における最近の動向

Current global trends in the prevention and treatment of osteoporosis

太田博明 尾上佳子

**Key words** : 骨強度, 骨折危険因子, 骨折危険率, 薬物介入基準, 個別的治療

## はじめに

骨粗鬆症という疾患概念は, 1941年Albright<sup>1)</sup>が骨軟化症や線維性骨炎とは区別される疾患として記載した。そのなかで, 閉経後女性は身長低下, 腰背痛, 円背・亀背を呈するとしており, これらの3つの症状は, とりもなおさず椎体骨折であり, その原因としてエストロゲンの低下が考えられていた。しかし, 1980年代までは上記のような疾患概念はあったものの, 明確な定義の下に骨粗鬆症という用語は使用されていなかった。すなわち, 骨折を生じる病的過程と骨粗鬆症性骨折を明確に区別できず, 骨折を合併したもののみが長期にわたり骨粗鬆症と呼ばれてきた。しかし骨折は骨粗鬆症の合併症であって, また骨折を生じた途端, ADLおよびQOLが阻害されることが明らかになってきた。このような臨床研究の進展とともに骨塩定量の技術的進歩などを背景に, 骨粗鬆症の概念および定義も最近大きく変化している。

そこで本稿では, 骨粗鬆症に関してimpactのある提言を行っているWHO(世界保健機関), NIH(米国国立衛生研究所), NOF(米国骨粗鬆症財団)を中心とする骨粗鬆症に関する最近の動向を記載する。

## 1. 骨粗鬆症の定義

骨粗鬆症は, 古くは骨軟化症などと区別すべく, 骨組織中の骨基質(ミネラル)と非ミネラル化基質の比率があまり変化せずに, 骨組織量(骨量)が低下する疾患とされていた。一方, 骨軟化症は骨量も低下するが, 骨塩部分が特に低下した疾患とされ, 骨軟化症を意識しての骨粗鬆症の定義が専らなされてきた。そのような中, 骨密度測定技術の進歩と普及により, 骨量の正確な測定が可能となり, 前項に記載したごとく, 骨折を呈してから骨粗鬆症と診断するのは遅きに失すると考えられるようになった。

このような背景の下, 1991年コペンハーゲンで開催された世界骨粗鬆症会議のコンセンサスミーティング<sup>2)</sup>において, ‘骨粗鬆症とは低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし, 骨の脆弱化が亢進し, 骨折の危険性が増加する疾患である’<sup>3)</sup>と定義された。この定義によって, 骨粗鬆症は骨折の危険性が増大した病的状態を指し, この結果生じる骨折は合併症と解釈されるようになった。

更に1991年のコンセンサスミーティングにおける定義を大きな枠組みとして, 1994年, WHOグループ<sup>3)</sup>により骨密度がT値で $-2.5$ 以下を骨粗鬆症とする診断基準が作成された。この診断基準では骨密度が正規分布することを

Hiroaki Ohta, Yoshiko Onoe: Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University  
東京女子医科大学 産婦人科学

**表 1 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版)**  
 低骨量を来す骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I 脆弱性骨折 <sup>(注1)</sup> あり		
II 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 <sup>(注2)</sup>	脊椎 X 線像での骨粗鬆化 <sup>(注3)</sup>
正 常	YAM の 80% 以上	な し
骨量減少	YAM の 70-80%	疑いあり
骨粗鬆症	YAM の 70% 未満	あ り

YAM：若年成人平均値(20-44歳)

注1：脆弱性骨折：低骨量(骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆化がある場合)が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。

注2：骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は、橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。

注3：脊椎X線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

脊椎 X 線像での骨粗鬆化	従来の骨萎縮度判定基準
な し	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度 I 度
あ り	骨萎縮度 II 度以上

確認し、骨折例と非骨折例との骨密度値にはオーバーラップする部分が多いことを承知のうえで、骨折をいまだ生じていない例をスクリーニングするためのカットオフ値として、T値 $-2.5$ が提唱された。

我が国でもこれを受けて、長寿科学研究による骨粗鬆症診断基準が、更に1995年には日本骨代謝学会<sup>9)</sup>による $-2.5$ SD以下を骨粗鬆症とする診断基準が定められた。しかし、診断の際には脊柱のX線撮影により、骨折の有無ばかりでなく、骨萎縮度を判定することを必須とした。更に、我が国では既存骨折のある例では骨折リスクが高いことが明らかであったため、既存骨折のある例とない例とでは異なる骨密度のカットオフ値を設定した。すなわち、骨折例では骨量減少域であっても骨粗鬆症と診断されるわけで、double standardを採用している点が先駆的であったといわれている。なお、翌1996年、

SD表示を%表示に、骨萎縮度を骨粗鬆化に各々改訂<sup>5)</sup>を行っている。更に2000年<sup>6)</sup>には、この診断基準の妥当性が再検討されるとともに、男女共通して適用できることが確認され、周知のごとく現在に至っているわけである(表1)。

1991年のコンセンサスミーティングで骨粗鬆症を低骨量と構造の異常、骨脆弱性、骨折危険性の増加を来す疾患と定義された。しかし、その後の1990年代の10年間における臨床研究において、骨粗鬆症には骨密度だけではなく、骨密度以外の骨折危険因子の関与が明らかになってきた。骨密度以外の骨折危険因子とは、年齢、既存骨折、骨代謝回転の亢進などである。すなわち、骨密度中心の考え方から、上記の骨折の発生にかかわる危険因子を含めて考えるようになったわけである。そして、骨吸収抑制薬による骨折防止効果が必ずしも骨密度増加効果に依存しないことも明らかになった。