

原 著

乳癌患者の骨量測定と抗エストロゲン剤が骨量に 及ぼす影響の検討

東京女子医科大学 第二外科学教室（主任：浜野恭一教授）

ナカニシ アキコ キムラ ツネヒト ハマノ キョウイチ
中西 明子・木村 恒人・浜野 恭一

（受付 平成7年7月31日）

Bone Mass Measurements in Breast Cancer Patients and the Antiestrogen Effect on Bone Mass

Akiko NAKANISHI, Tsunehito KIMURA and Kyoichi HAMANO

Department of Surgery II (Director: Prof. Kyoichi HAMANO),
Tokyo Women's Medical College

Tamoxifen (TAM), an antiestrogen agent used for adjuvant endocrinological therapy following breast cancer operations, has an antagonistic action on estrogens, which show protective effects on bone mass, and in theory, might have adverse effects on bone metabolism. In Japan, there have been few reports on this topic. Therefore, we measured bone mass in breast cancer patients and compared it with those in healthy females. Bone mass was also measured over time, and the TAM administration effects on bone mass were studied.

The subjects were 409 patients in whom bone mass was measured by using the microdensitometry method (MD method; n=144) and the dual energy X-ray absorptiometry (DXA method; n=265) among breast cancer patients treated between January 1990 and December 1994.

The breast cancer patients bone mass tended to be lower than that in healthy women when using the MD method, and this trend was especially marked in younger woman. It was suggested that the bone mass in breast cancer patients is lower than that in healthy women. When we used the DXA method, the incidence of breast cancer patients below the standard value was high, especially in the group of women under age 50. It was assumed that breast cancer patients have the lowest bone mass values of any groups.

The TAM administration effects on bone mass was studied by comparing the patient groups administered and not administered TAM. When we used the MD method, the osteoporosis (bone pattern E or under) onset rate tended to be lower in the TAM group, and when using the DXA method, the patients with a reduced bone density incidence was low in the TAM group. TAM did not enhance the reduction in bone mass. It was suggested that TAM dose not act as an antagonist but rather as an agonist of bone metabolism with bone mass maintenance effects. TAM does not appear to have the adverse effects on bone metabolism as assumed in theory, and the possibility exists that active TAM administration to breast cancer patients postoperatively prevents osteoporosis anticipated to appear in the future.

緒 言

現在乳癌の患者数は胃癌，大腸癌に次いで女性

悪性新生物の第3位を占めているが，今後さらに増加する傾向にある¹⁾。また，西暦2000年時には部

位別年齢訂正死亡率で第1位となることが予測されている²⁾。本邦ではその発症年齢のピークは50歳前後の閉経前後の時期にあるが、最近では閉経後乳癌患者が増加してきている³⁾。

一方、高齢化時代を迎えた今日、加齢とともに発症率の高くなる骨粗鬆症は社会問題として取り上げられている。ことに女性は閉経によるエストロゲンの喪失が急激な骨量の減少をもたらすことにより、骨粗鬆症になりやすいといわれている。従来骨粗鬆症は、整形外科で取り扱う疾患であったが、非侵襲的な骨塩量定量法が急速な進歩をとげたため、骨塩量に対する関心が他科領域全般に広まった。

さて、乳癌患者の治療において、閉経後乳癌患者の術後補助内分泌療法として、抗エストロゲン剤であるタモキシフェン(以下TAM)が広く用いられている。TAMは、骨量保護作用のあるエストロゲンに拮抗し、理論的には骨代謝に対し悪影響を及ぼすことが懸念される。文献的には海外で、TAMは骨代謝においては抗エストロゲン作用を示さず、骨量保護作用があることが報告^{4)~6)}されているが、本邦での報告⁷⁾は非常に少なく、また乳癌患者の骨代謝動態についての報告もなされていない。そこでまず、乳癌患者の骨量を測定し、健康女性との比較検討を行ない、さらに経時的に骨量を測定してTAMの投与が骨量に及ぼす影響について検討した。

現在本邦では非侵襲的な骨塩量定量として種々の方法が行なわれているが、今回はまず、その簡便性の点から microdensitometry 法(以下MD法)を用い、次いで再現性の良い点から二重エネルギーX線吸収法 dual energy X-ray absorptiometry 法(以下DXA法)を用いて測定を行なった。

対象および方法

1. 対象

1990年1月から1994年12月までの間に、東京女子医科大学病院第二外科で治療を行なった乳癌症例のうち、骨量をMD法(n=144)およびDXA法(n=265)にて測定した409例を対象とした。骨代謝に影響を及ぼすような既往歴や服薬歴等をもつ

もの、骨シンチ、X-P等にて明らかな骨転移症例は除外した。

2. 骨量測定方法

1) MD法

MD法は、両手の背掌像と標準物質としてスロープのついたアルミスケールを同時にX線撮影し、第二中手骨の中間点での吸収度を標準物質と比較し、骨量を測定する方法である⁸⁾。骨皮質幅(metacarpal index : MCI)、平均骨密度($\Sigma GS/D$)、骨中央部骨密度(GSmin)の各パラメータと、MCI、 $\Sigma GS/D$ より求められた骨パターン(図1)について検討した。骨パターンはA(正常)からH(悪化)の骨のモデルパターンより骨の状態を推定するもので、E以下は骨粗鬆症である⁹⁾。

2) DXA法

DXA法は、2つの異なったエネルギーのX線の身体での吸収量を測定することにより、骨塩相当量を算出、分析する方法である¹⁰⁾。機種はHologic社のQDR-2000を使用した。腰椎(正面と側面)を測定部位とし、骨密度 bone mineral density(BMD ; g/cm²)【骨横断部の平均骨塩量 bone

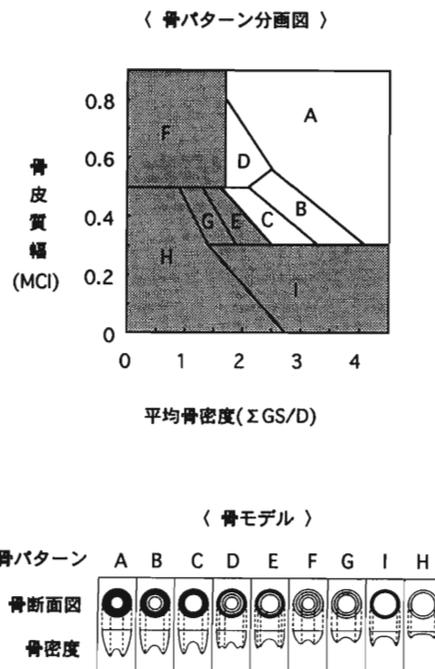


図1 骨パターンと骨モデル

mineral content (BMC;g) を骨の測定面積 (area;cm²) で補正した値】を測定し、第2から第4腰椎の平均値で検討した。

3. 乳癌患者の骨量の検討

1) MD 法

1990年1月より1991年9月までの乳癌患者で、手術時期にMD法で骨量を測定した症例 (n=144) について検討した。平均年齢は52.2歳 (35~69歳) である。5歳毎に層別し、加齢との関係を検討し、笠井の報告⁹⁾による健常女性 (n=2,771) と比較した。

2) DXA 法

1992年6月より1994年12月までの乳癌患者で、手術時期にDXA法で骨密度を測定した症例 (n=265) について検討した。平均年齢は52.1歳 (23~80歳) である。

(1) 腰椎正面撮影での検討

i) 骨密度の測定結果と加齢による変化を検討した。

ii) 健常女性との比較

20~69歳の乳癌患者 (n=242) の骨量を、大村らの報告¹¹⁾¹²⁾による健常女性 (n=1,062) の腰椎正面の骨密度と比較した。大村らは骨粗鬆症の診断基準値を peak bone mass となる30歳代の骨量の平均値-2SD (0.96g/cm²) であるとしている。大村らの使用機種がLunar社のDPXであるため、厚生省シルバーサイエンス研究班による校正式 $y=0.8373x+0.0668$ 【Lunar社のDPX (X) → Hologic社のQDR-1000 (Y)】を用いて換算すると、先の0.96g/cm²は0.87g/cm²となり、この値0.87g/cm²を基準値として基準値以下の出現率を検討した。

iii) ホルモンレセプターの有無での層別による検討

エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターの有無で層別し、骨量との関係を検討した。

(2) 腰椎側面撮影での検討

DXA法正面での測定は、加齢ともなう大動脈の石灰化などがアーチファクトとして影響を及ぼすが、一方、側面での測定ではこの影響を受けず、より正確に骨密度を測定できるといわれている¹³⁾¹⁴⁾。このため腰椎側面での骨密度の測定を正面と同時にしない、正面と側面との相関を検討した。

4. 骨代謝マーカーの検討

DXA法で骨密度を測定したのと同時期に、骨代謝マーカーとしてアルカリフォスファターゼ (以下ALP, n=242)、オステオカルシン (n=222)、カルシトニン (n=185) を測定し、腰椎の正面撮影で測定した骨密度との相関について検討した。測定は、ALP: 酵素法、正常値70~260IU、オステオカルシン: IRMA法でBGP IRMA (ミツビシ) のキット¹⁵⁾、正常値3.1~12.7ng/ml、カルシトニン: RIA法でカルシトニン・キット (三菱油化)¹⁶⁾、正常値15~86pg/mlを用いて行なった。

5. TAMの骨代謝への影響の検討

1) MD法での検討

MD法にて骨量を測定した症例 (n=144) で、術後補助内分泌療法としてTAMが投与された症例 (n=63) のうち、連続投与期間が12カ月以上の症例をTAM投与群 (n=33) とし、TAM非投与群 (n=81) との比較検討を行なった。

2) DXA法での検討

同一患者で10カ月以上の間隔をおいてDXA法にて2回骨密度を測定した症例 (n=128) のうち、TAMが継続投与されていた症例をTAM投与群 (n=65) とし、非投与群 (n=63) との比較検討を行なった。

TAMは原疾患のstageや進行度、レセプターの有無で投与した。

6. 統計学的解析

2群間の有意差検定はt検定と χ^2 検定を用い、危険率 (p) が5%以下の場合、有意差があると判定した。

結 果

1. 乳癌患者の骨量の検討

1) MD法にて骨量を測定した乳癌患者の骨量の検討

(1) MD法測定結果

乳癌患者144例のMD法測定結果を示す (表1)。加齢とともに各パラメーターは低下し、骨量

表1 乳癌患者の骨量—MD法—

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

mean±SD, *: p<0.01.

MCI: 骨皮質幅, ΣGS/D: 平均骨密度, GSmin: 骨中央部骨密度.

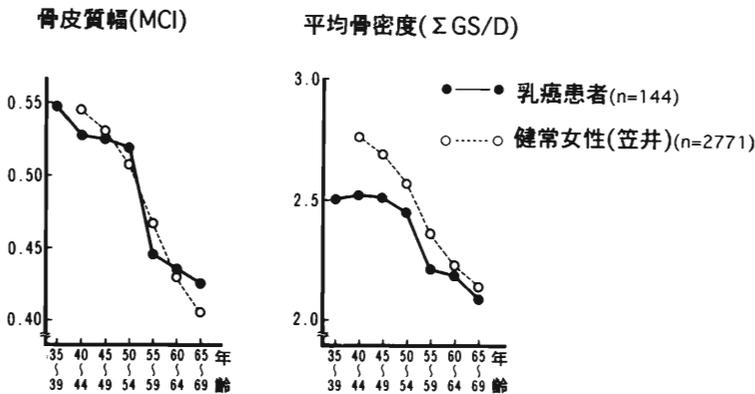


図2 乳癌患者と健常女性との比較—MD法—年齢別骨量変化

の低下がみられた。特に50～54歳の群 (n=21) は MCI 0.519 ± 0.068 , $\Sigma GS/D$ 2.45 ± 0.30 , GSmin 2.28 ± 0.46 であるのに対して、55～59歳の群 (n=19) はそれぞれ 0.445 ± 0.095 , 2.21 ± 0.30 , 1.86 ± 0.42 であり、両群間に有意な差を認めた (p<0.01)。連続した5歳毎の他群間比較にはこのような差はみられず、50歳代前半の時期に骨量の低下が明らかとなることを示している。

(2) 健常女性との比較

乳癌患者 (n=144) の加齢による骨量変化を、健常女性 (n=2,771) と比較した (図2)。MCI, $\Sigma GS/D$ ともに加齢とともに類似した下降線を示しているが、乳癌患者の $\Sigma GS/D$ はどの年代においても健常女性より低い傾向を示し、特に若年者にその傾向が強くみられた。

2) DXA 法にて骨密度を測定した乳癌患者の骨量の検討

(1) 腰椎正面撮影での検討

i) DXA 法測定結果

乳癌患者265例の、DXA 法腰椎正面撮影での骨密度の年齢別分布を示す (図3)。10歳毎の平均骨密度は30歳代に peak bone mass を示し、加齢とともに低下している。

ii) 健常女性との比較

基準値以下の出現率は健常女性 (n=1,062) 33.9%に対して、乳癌患者 (n=242) 36.0%と有意差は認めないが、乳癌患者に基準値以下の出現率が高かった。これを閉経後の症例を多く含む50歳以上の群 (n=112) と50歳未満の群 (n=130) とに層別して比較した。50歳以上の群では健常女性55.4%に対して58.9%と乳癌患者に基準値以下の出現率が高かったが有意差はなかった。50歳未満の群では健常女性の7.4%に対して15.4%と乳癌患者で基準値以下の出現率が高く、両群間に有意差を認めた (p<0.01)。さらに10歳毎に区分して比較してみると、各年代とも両群間に有意差を

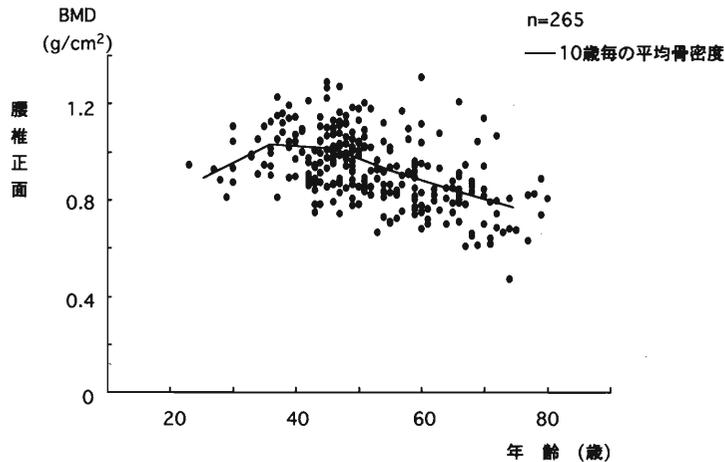


図3 乳癌患者の骨密度一年齢分布と10歳毎の平均骨密度—DXA 法腰椎正面

表2 乳癌患者と健常女性との比較—DXA 法腰椎正面—
基準値0.87g/cm²以下の出現率

年齢 (歳)	乳癌患者			健常女性		
	症例数	低下例	出現率%	症例数	低下例	出現率%
20~69	242	87	36.0	1,062	360	33.9 → NS
50~69	112	67	59.8	587	325	55.4 → NS
20~49	130	20	15.4	475	35	7.4 → p<0.01
20~29	4	1	25.0	54	1	1.9 → NS
30~39	27	1	3.7	116	3	2.6 → NS
40~49	99	18	18.2	305	31	10.2 → p=0.052
50~59	67	36	53.7	404	207	51.2 → NS
60~69	45	31	68.9	183	118	64.5 → NS

認めなかったが、40~49歳という乳癌の発症の多い年代で有意差傾向があり(p=0.052)、これが50歳未満の群で有意差のである原因となっていた(表2)。

iii) ホルモンレセプターの有無での層別による検討

a) エストロゲンレセプター(以下ER)の有無と骨量との関係について検討した。陽性(以下+, n=130)と陰性(以下-, n=92)の両群間で基準値以下の出現率を比較した。ERではER(-)群35.9%に対してER(+)群40.8%と、ER(+)群に基準値以下の出現率が高かったが、両群間に有意差は認められなかった。年齢別に50歳以上と50歳未満の群に層別しても、同様の結果であった

表3 ER別 骨量の低下例—DXA 法腰椎正面—
基準値0.87g/cm²以下の出現率

	ER+			ER-		
	症例数	低下例	出現率%	症例数	低下例	出現率%
全症例	130	53	40.8	92	33	35.9
50歳以上	73	45	61.6	45	27	60.0
50歳未満	57	8	14.0	47	6	12.8

ER: エストロゲンレセプター。

(表3)。

b) プロゲステロンレセプター(以下PgR)の有無と骨量との関係について検討した。陽性(以下+, n=67)と陰性(以下-, n=146)の両群間で基準値以下の出現率を比較した。PgRではPgR

(+)群29.9%に対してPgR(-)群41.8%と、PgR(-)群に基準値以下の出現率が高かったが、両群間に有意差は認められなかった(表4)。年齢別に50歳以上と50歳未満の群に層別しても、同様の結果であった。

(2) 腰椎側面撮影での検討

乳癌患者(n=261)で正面と側面との相関を調べてみると、 $y=0.677x+0.057$, $r=0.775$, $p<0.001$ で正の相関を認めた(図4)。腰椎側面撮影の骨密度の年齢別分布を示す(図5)。10歳毎の平均骨密度は30歳代に peak bone mass を示し、加

表4 PgR別 骨量の低下例—DXA 法腰椎正面—
基準値0.87g/cm²以下の出現率

	PgR+			PgR-		
	症例数	低下例	出現率%	症例数	低下例	出現率%
全症例	67	20	29.9	146	61	41.8
50歳以上	28	15	53.6	85	53	62.4
50歳未満	39	5	12.8	61	8	13.1

PgR：プロゲステロンレセプター。

齢とともに低下しており、正面像の分布と差がないことを示している。

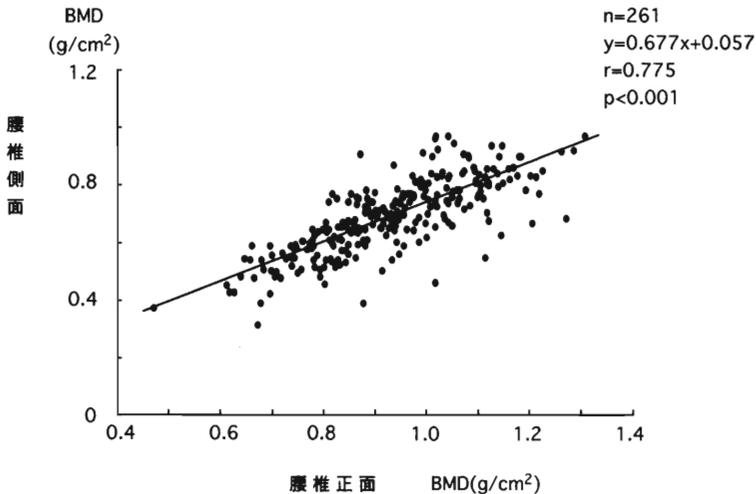


図4 乳癌患者の骨密度—DXA 法—腰椎正面と側面との相関

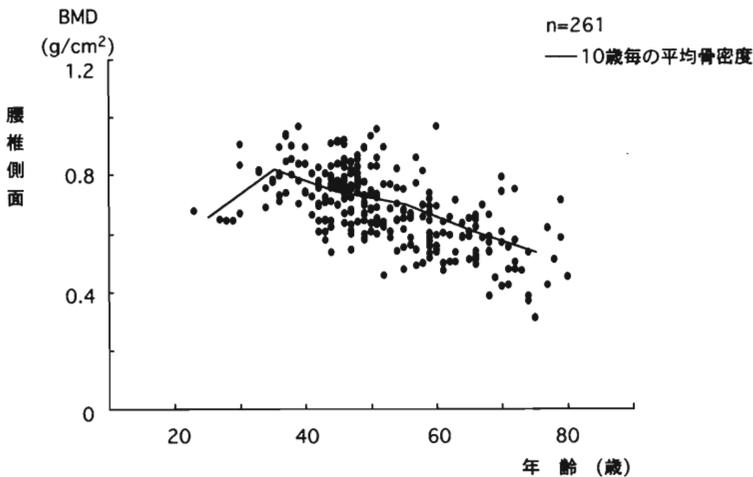


図5 乳癌患者の骨密度—年齢分布と10歳毎の平均骨密度—DXA 法腰椎側面

2. 骨代謝マーカー（ALP、オステオカルシン、カルシトニン）と骨密度との相関についての検討
骨代謝マーカーとDXA法で腰椎正面撮影で測定した骨密度との相関について検討した。

1) ALP

ALPを測定した症例（n=242）では、骨密度の低下とともにALPは上昇し、骨密度との間に $y = -191.8x + 337.8$, $r = -0.372$, $p < 0.001$ で低い負の相関を認めた（図6）。

2) オステオカルシン

オステオカルシンを測定した症例（n=222）では、骨密度の低下とともにオステオカルシンは上

昇し、骨密度との間に $y = -6.891x + 9.60$, $r = -0.323$, $p < 0.001$ で低い負の相関を認めた（図7）。

3) カルシトニン

カルシトニンを測定した症例（n=185）では、今回の検討例では相関を認めなかった（ $r = -0.030$ ）（図8）。

3. TAMの投与が骨に及ぼす影響の検討

術後補助内分泌療法としてのTAMの投与が、乳癌患者の骨量に及ぼす影響について検討した。

1) MD法での検討

各パラメーターを比較すると、TAM非投与群（n=81）と投与群（n=33）の間には有意な差は

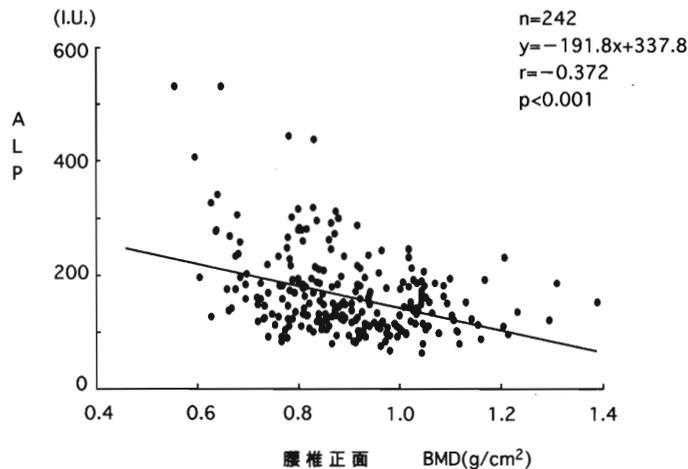


図6 乳癌患者の骨代謝マーカー—骨密度との相関—ALP

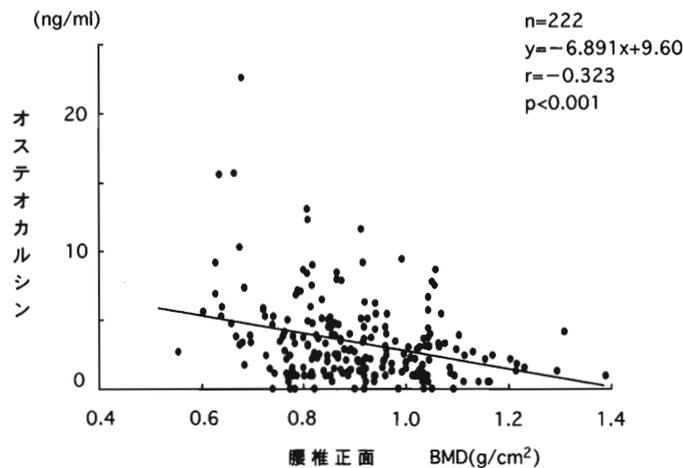


図7 乳癌患者の骨代謝マーカー—骨密度との相関—オステオカルシン

認めなかった。骨粗鬆症発症率(骨パターンE以下)はTAM非投与群が19.8%に対して投与群が15.1%であり、TAM投与群の方が骨粗鬆症発症率が低いことを示したが、有意差はない(表5)。

次に非閉経群(n=54)と閉経群(n=44)とに層別して検討した。各パラメーターを比較すると、閉経、非閉経の両群ともTAMの投与、非投与による骨量変化の有意な差は認めなかった。骨粗鬆症発症率は非閉経群ではTAM非投与群(n=35)

2.9%に対して投与群(n=19)0%、閉経群ではTAM非投与群(n=32)43.8%に対して投与群(n=12)38.5%と、TAM投与群の方が閉経の状況にかかわらず低い値を示したが、有意差はない(表6)。

2) DXA法腰椎正面撮影での検討

TAM非投与群(n=63)と投与群(n=65)の間で、2回目の測定でBMDの値の減少した症例の割合を検討した。骨密度の減少例の出現率は非投

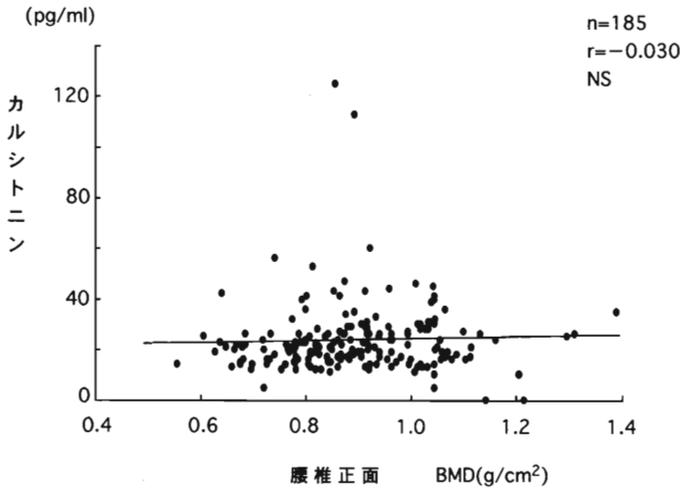


図8 乳癌患者の骨代謝マーカー—骨密度との相関—カルシトニン

表5 TAM投与が骨量に及ぼす影響—MD法—
各パラメーターと骨粗鬆症(骨パターンE以下)の発症率

	症例数	年齢(歳)	MCI	ΣGS/D	GSmin	発症率%
TAM非投与群	81	52.3±9.0	0.486±0.078	2.37±0.31	2.10±0.45	19.8
TAM投与群	33	50.0±10.5	0.497±0.078	2.33±0.21	2.14±0.36	15.1

mean±SD

TAM:タモキシフェン, MCI:骨皮質幅, ΣGS/D:平均骨密度, GSmin:骨中央部骨密度。

表6 TAM投与が骨量に及ぼす影響—MD法—
各パラメーターと骨粗鬆症(骨パターンE以下)の発症率
非閉経群/閉経群に層別して行った比較

		症例数	年齢(歳)	MCI	ΣGS/D	GSmin	発症率%
非閉経群 n=54	TAM非投与群	35	43.8±3.9	0.526±0.070	2.54±0.23	2.39±0.28	2.9
	TAM投与群	19	42.2±3.7	0.541±0.056	2.45±0.15	2.36±0.19	0
閉経群 n=44	TAM非投与群	32	61.8±4.1	0.435±0.060	2.14±0.24	1.73±0.32	43.8
	TAM投与群	12	62.3±4.2	0.425±0.055	2.14±0.16	1.75±0.19	38.5

TAM:タモキシフェン, MCI:骨皮質幅, ΣGS/D:平均骨密度, GSmin:骨中央部骨密度。 mean±SD

与群36.5%であるのに対して投与群は15.4%と投与群が有意に低いことを示した ($p < 0.05$) (表7)。

次に年齢で50歳以上の群 ($n=77$) と50歳未満の群 ($n=51$) とに層別して検討した。50歳以上の群では骨密度の減少例の出現率は非投与群 ($n=32$) 31.3%に対して投与群 ($n=45$) 17.8%と両群間に有意差は認めないが、投与群の方が低かった。50歳未満の群では骨密度の減少例の出現率は非投与群 ($n=31$) 41.9%に対して投与群 ($n=20$) 10.0%と投与群が有意に低かった ($p < 0.05$) (表8)。

考 察

乳癌は悪性疾患の中では予後が良いとされているが、50歳前後の閉経前後の時期での発症が多く³⁾、手術後の患者が、婦人科疾患、他の悪性疾患の合併、骨粗鬆症、肥満、心疾患など種々の成人病疾患を合併し、乳癌に対する治療や quality of life に影響を及ぼすことをしばしば経験する。今回、社会問題として取り上げられている骨粗鬆症に着目して、乳癌患者の骨量を測定し検討した。

現在、骨塩量定量法としてはMD法、DXA法、dual photon absorptiometry (DPA)法、quantita-

tive computed tomography (QCT)法、single photon absorptiometry (SPA)法等種々の方法が行なわれている¹⁰⁾。

今回測定に用いたMD法は⁸⁾X線装置以外に特殊な装置を必要とせず、簡便であり、第二中手骨での測定は、計測時の位置決めの容易さや脂肪などの軟部組織の影響を受けない点で有利といえる。一方DXA法は¹⁰⁾、精度が高く、被曝線量が1~3mRemと非常に少なく、測定時間も5~6分と短く、再現性も%CV値で1%以下とMD法の3~5%と比較しても良好な方法であり、今回測定した腰椎は、骨皮質の多い第二中手骨に比べ海綿骨に富み、全身の骨変化をよく反映するといわれている。

乳癌患者の骨量に関する検討は海外では報告されているが、本邦では非常に少ない⁷⁾¹⁷⁾。海外でもKostoglou-Athanassiouら¹⁸⁾は閉経後乳癌患者 ($n=64$) と健常女性 ($n=321$) の比較を行ない閉経後乳癌患者は有意に ($p=0.001$) 骨量が低いと報告し、同様の報告¹⁹⁾²⁰⁾もあるが、そうではないという報告²¹⁾もみられる。今回MD法の結果では、骨皮質を測定するMCIでははっきりしなかったが、乳癌患者の平均骨密度 $\Sigma GS/D$ はどの年代においても健常女性より低い値を示した。DXA法では、BMDが基準値0.87g/cm²以下の出現率は健常女性の33.9%に対して乳癌患者36.0%と、乳癌患者で高かったが有意な差はなかった。しかし50歳未満の群においては健常女性の7.4%に対して15.4%と乳癌患者に基準値以下の出現率が有意 ($p < 0.01$) に高く認められた。

乳癌患者で骨量が低下する原因は明らかではないが、乳癌の存在が骨量低下の要因となるとは考えにくい。今回の結果のように、50歳未満の比較的若い患者で基準値以下の出現率が高く、50歳以上では差が少なくなっていることより、乳癌患者は low peak bone mass といわれる骨量の最高値がもともと低い一群²²⁾なのではないかということが推測された。乳癌と骨粗鬆症はともにエストロゲンの関与が指摘されている。今回ホルモンレセプターであるER、PgRの検討を行なったが、いずれも陽性と陰性例の基準値以下の出現率には有意

表7 TAM投与が骨量に及ぼす影響
—DXA法腰椎正面—
骨量減少例の出現率

	症例数	年齢(歳)	減少例	出現率%
TAM 非投与群	63	51.1 (30~77)	23	36.5
TAM 投与群	65	56.6 (36~80)	10	15.4

$p < 0.05$

TAM: タモキシフェン。

表8 TAM投与が骨量に及ぼす影響
—DXA法腰椎正面—
骨量減少例の出現率
年齢で層別して行なった比較

		症例数	年齢(歳)	減少例	出現率%
50歳以上 $n=77$	TAM 非投与群	32	59.2	10	31.3
	TAM 投与群	45	61.2	8	17.8
50歳未満 $n=51$	TAM 非投与群	31	42.8	13	41.9
	TAM 投与群	20	44.4	2	10.0

$p < 0.05$

TAM: タモキシフェン。

差を認めなかった。エストロゲンの定量は、日内変動、月経周期での変動等より、特に閉経前の女性では解析困難な点が多い。乳癌におけるエストロゲン定量による検討は未だなされておらず、両疾患に対するエストロゲンの働きに関しては今後の検討を待たねばならない。

DXA法は優れた骨塩量定量法ではあるが、正面での測定では、椎間関節における骨硬化、大動脈の石灰化等の加齢的变化の影響を受けることが指摘されている。一方、側面での測定ではこの影響を受けず、海綿骨量の豊富な椎体部の骨量をより正確に測定できるといわれている¹³⁾¹⁴⁾。また従来いわれていた側臥位をとることで出現した測定体位による精度誤差も、今回用いたQDR-2000では仰臥位のまま側面撮影ができるため少なくなっている。我々の行なった側面撮影での検討では、骨密度は加齢とともに低下しており、正面像の分布と差がなく、散布図で正面と側面は $y=0.677x+0.057$, $r=0.775$ と高い相関を示していた。しかし日常検査としての評価は未だ充分に定まっていない²³⁾。側面での健常人の検討報告がなされていないため、今回は比較検討ができなかったが、今後はより正確に骨密度を測定できる側面での検討を課題と考えている。

骨代謝マーカーとしては、ALP、オステオカルシン、カルシトニン、尿中ハイドロキシブリン、副甲状腺ホルモン、P-III-P、 $1,25(\text{OH})_2$ ビタミンD等が知られている。今回は骨量測定値であるBMDとALP、オステオカルシン、カルシトニン3種類との相関を検討した。

ALPは肝性、骨性、胎盤性、小腸性のアイソザイムに大別されるが、骨性のALPは骨芽細胞により合成されるため、骨形成の指標とされる。オステオカルシンはビタミンKの作用下に、ALP同様骨芽細胞で生成され、骨形成の指標になる。閉経後や50歳以後では加齢とともに上昇し、加齢による骨減少や骨粗鬆症の発生との関係がいわれており、ALPと高い相関を示すこと²⁴⁾も知られている。カルシトニンは甲状腺で産生され骨吸収を抑制し、血中Ca濃度を低下させる。高齢者ではカルシトニン濃度低下あるいは分泌予備力が低下す

るため、加齢とともに低値となる¹⁶⁾。

今回の結果ではBMDが低下すると、ALPとオステオカルシンが上昇し、ALP ($r=-0.372$)とオステオカルシン ($r=-0.323$)で低い相関を認め、カルシトニンでは相関を認めなかった。染谷はDXA法で骨粗鬆症の患者 ($n=50$)でBMDとの相関を検討し、ALP ($r=-0.204$)、オステオカルシン ($r=-0.160$)、カルシトニン ($r=-0.100$)との相関は認めなかったが、骨粗鬆症患者の測定値でALPの30%、オステオカルシンの78%で正常範囲を超えた高値を示し、この二つの骨代謝マーカーとしての有用性を示唆している²⁵⁾。一般には閉経後骨粗鬆症は高回転型の骨粗鬆症が多く²⁶⁾、このときALPとオステオカルシンが上昇するが、カルシトニンは差がないといわれている。今回の結果でもALPとオステオカルシンが上昇していることより、高回転型の骨量低下が示唆され、骨密度と相関していることより、乳癌患者でも骨代謝マーカーとしてALPとオステオカルシンの測定が有用であると思われた。また、白木らは、エストロゲン剤投与によるオステオカルシン値の変化とBMDが相関を示したことにより、治療モニターとしてのオステオカルシンの有用性を報告している²⁷⁾。今回の検討では、骨転移症例を除外しているので不明であるが、乳癌の骨転移で、オステオカルシンが有用なマーカーとなり得るとの報告²⁸⁾もあり、骨密度測定や骨代謝マーカーが骨転移の早期発見につながる可能性もあると考えられる。

閉経後乳癌患者の術後補助内分泌療法に広く用いられるTAMの抗エストロゲン作用は、副作用として閉経前患者に約7%の無月経をひきおこすと報告されている²⁹⁾。抗エストロゲン作用をもつTAMの投与は理論的には骨代謝に悪影響を及ぼす可能性が懸念される。海外ではStewartら³⁰⁾がin vivoの検討で、骨吸収が亢進している状態の時にはTAMはそれを抑制すると報告している。またGouldingら³¹⁾はPTHによる骨吸収を阻害しなかったと報告しており、Moonら³²⁾は、TAMは骨に対しては部分的エストロゲンアゴニストであり、エストロゲンが高濃度存在するときアンタゴ

ニストとして働き、そうでないときはアゴニストであると報告している。臨床では Fornander ら⁴⁾が乳癌患者に TAM を長期投与（2 または 5 年）し、それでも閉経後の骨減少は促進されなかったと報告している。Kristensen ら⁵⁾は 2 年の観察期間で二重盲検試験を行ない、Turken ら⁶⁾は 1 年間の観察で、骨量変化に有意差を認め、いずれも TAM は骨に対しては抗エストロゲン作用は示さず、骨量に対する保護作用を有すると報告している。本邦での報告は少ないが⁷⁾、最近長期（3 年）TAM 投与患者に高骨密度を示した 1 例報告³⁾がある。

今回の MD 法での結果で、TAM 投与群と非投与群の間に有意な差はないが、骨粗鬆症発症率（骨パターン E 以下）は TAM 投与群の方が低く、また閉経、非閉経群における比較でも同様の結果が得られた。しかしこれは、骨塩量は個人差が大きいかかわらず、各個人一回の骨塩量の値を集計して比較した点に問題があると考えられ、より正確な評価を得るために、再現性の良い DXA 法を用いて一個人の一定期間前後の値を比較検討した。この結果でも、TAM 非投与群 36.5% に対して 15.4% と、投与群の方が骨密度の減少例の出現率が低かった ($p < 0.05$)。特に 50 歳未満の群での比較では TAM 非投与群 41.9% に対して 10.0% と投与群の方が骨密度の減少例の出現率が低く ($p < 0.05$)、TAM は骨量の低下を増長しないという結果を得た。以上より、抗エストロゲン剤である TAM の投与は骨代謝においてはエストロゲンアンタゴニストとしては側かず、むしろアゴニストとして働き、骨量維持効果のあることが示唆され、理論的に考えられる TAM の骨代謝への悪影響はないと考えられた。TAM の第一の適応は閉経後乳癌の ER 陽性症例に対してであるが、今回の検討例では 50 歳未満の群でも 54.8% が ER 陽性であり、この群に骨量の低下例が多く存在するという結果と考え合わせると、ER 陽性の閉経前乳癌に対する TAM の積極的な投与が、将来予測される骨粗鬆症の予防にもなりうる可能性が示唆された。

結 論

1. 乳癌患者は健常女性より骨量の低下している例が多く、特に 50 歳未満の症例においてその傾向が強くみられた。

2. 骨量の測定には DXA 法による腰椎正面撮影での測定が有用であり、骨代謝マーカーのうちのオステオカルシンと ALP が骨密度と関連した。今後は正面像だけでなく側面像での検討を課題と考えている。

3. 抗エストロゲン剤である TAM は、骨代謝においてはエストロゲンアンタゴニストとしては働かず、むしろアゴニストとして働き、骨量維持効果のあることが示唆された。

4. 術後乳癌患者に対する TAM の積極的な投与が、将来予測される骨粗鬆症の予防にもなりうる可能性が示唆された。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました浜野恭一教授に深謝致します。また直接御指導頂きました木村恒人助教授に深謝致します。また第二外科学教室員各位に感謝いたします。

本文の要旨は第 2 回乳癌学会（1994、福島）で発表した。

文 献

- 1) 染谷 意, 磯貝きく, 小野寺すえほか: 平成 2 年患者調査結果に基づく総患者数の推計について。厚生指標 39: 3-8, 1992
- 2) 平山 雄: 予防ガン学—その新しい展開—。pp295-303, メディサイエンス社, 東京(1987)
- 3) 伊吹令人, 本庄滋一郎: 閉経期に多い疾患。産婦治療 55: 164-168, 1987
- 4) Fornander T, Rutqvist LE, Siöberg HE et al: Long-term adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Effect on bone mineral density in postmenopausal woman. J Clin Oncol 8: 1019-1024, 1990
- 5) Kristensen B, Ejlersen B, Dalgaard P et al: Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: A randomized study. J Clin Oncol 12: 992-997, 1994
- 6) Turken S, Siris E, Seldin D et al: Effect of tamoxifen on spinal bone density in woman with breast cancer. J Natl Cancer Inst 81: 1086-1088, 1989
- 7) 木村恒人, 中西明子, 村木 博ほか: 乳癌患者に

- における術後内分泌療法と骨量変化について。日臨外医学会誌 54:1966-1971, 1993
- 8) 井上哲郎, 角佳志彦: 骨量の X 線学的計測。整形外科 Mook 34:12-35, 1984
 - 9) 笠井実人: 兵庫県における骨粗鬆症の集団検診と予防的治療。整形外科 40:831-838, 1989
 - 10) 串田一博, 山崎 薫, 伝田正史ほか: 骨塩量の測定—DEXA による定量診断とその意義—。整形外科 Mook 62:1-9, 1991
 - 11) 大村亮宏, 串田一博, 山崎 薫ほか: DXA による骨粗鬆症検診。中部日整災外会誌 37:195-196, 1994
 - 12) 大村亮宏, 串田一博, 角佳志彦ほか: DXA による骨粗鬆症の検診について。日骨代謝会誌 10:133, 1992
 - 13) 賀川 武: Dual-energy X-ray absorptiometry による側面方向からの腰椎骨量測定—腰椎前後方向測定量および機骨骨量との比較—。日整外会誌 67:49-57, 1993
 - 14) 揖場和子: DXA による骨塩定量の実際 腰椎(側方向)。「骨粗鬆症と骨塩定量」(福永仁夫編), pp48-56, メディカルレビュー社, 東京(1994)
 - 15) 川口 浩, 松本俊夫, 黒川高秀ほか: Monoclonal 抗体を用いた two-site immunoradiometric assay (IRMA) による血清 BGP 濃度の測定。ホルモンと臨 38:1291-1296, 1990
 - 16) 福永仁夫, 森田陸司: カルシトニン・キット「三菱油化」による健常者の血中カルシトニン濃度の測定。ホルモンと臨 38:103-106, 1990
 - 17) 鈴木眞一, 君島伊造, 二瓶光博ほか: MD (Microdensitometry) 法による乳癌骨代謝の検討。日癌治療会誌 25:2459-2467, 1990
 - 18) Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K, Gogas J et al: Bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer and the effect of tamoxifen. Breast 3:14-19, 1994
 - 19) Love RR, Mazess RB, Barden HS et al: Effect of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 326:852-856, 1992
 - 20) Adami HO, Zack M, Kressner U et al: Hip fractures in women with breast cancer. Am J Epidemiol 135:877-883, 1990
 - 21) Fumagalli M, Monti M, Scazzoso A et al: Effect of tamoxifen and chemotherapy (CMF) on bone density. Osteopress 2:1237-1238, 1990
 - 22) 折茂 肇: 退行期骨粗鬆症—日常診療でどう取り組むか。Med Pract 8:1340-1351, 1991
 - 23) 森田陸司: 骨粗鬆症 画像診断と骨塩定量法—その特徴と限界—。日臨 52:78-82, 1994
 - 24) 富田明夫, 米田正弘: 血清 BGP (Osteocalcin) の読み方。Bone 3:109-114, 1989
 - 25) 染谷 操: Dual energy X-ray absorptiometry による骨量測定法を用いた骨粗鬆症の研究。昭和医学会誌 52:164-177, 1992
 - 26) Riggs BL, Melton LJ III: Involutional osteoporosis. N Engl J Med 314:1676-1686, 1986
 - 27) 白木正孝, 陳 瑞東, 青木長寿ほか: 骨粗鬆症 骨代謝マーカー。日臨 52:71-77, 1994
 - 28) 鈴木眞一, 野水 整, 二瓶光博ほか: 乳癌骨転移例における血清オステオカルシン値の臨床的意義。日癌治療会誌 24:2386-2393, 1989
 - 29) 和田富雄, 小山博記, 西沢征夫ほか: 乳癌患者に対する Tamoxifen の長期(3年以上)投与例について—特にその副作用—。癌の臨 28:417-421, 1982
 - 30) Stewart PJ, Stern PH: Effects of the antiestrogens tamoxifen and clomiphene on bone resorption in vitro. Endocrinology 118:125-131, 1986
 - 31) Goulding A, Gold E, Fisher L: Effects of clomiphene and tamoxifen in vivo on the bone-resorbing effects of parathyroid hormone and of high oral dose of calcitriol (1,25(OH)₂D₃) in rats with intact ovarian function consuming low calcium diet. Bone Miner 8:185-193, 1990
 - 32) Moon LY, Wakley GK, Turner RT: Dose dependent effects of tamoxifen on long bones in growing rats: Influence of ovarian status. Endocrinology 129:1568-1574, 1991
 - 33) 牧野秀紀, 鈴木康伸, 舟山 仁ほか: 乳癌術後タモキシフェン服用閉経婦人で、高骨密度を示した 1 例。日産婦東京会誌 43:19-22, 1994