

1 ▶ 産婦人科による骨粗鬆症診療の歴史

▶ はじめに

骨粗鬆症は今や一般の人々にも common disease として知られている。骨組織そのものも、保護組織、支持組織としての役割に加え、内分泌臓器としての生体に対する情報の発信臓器でもあり、かつ受信臓器でもあることも判明しつつある。このような生体の維持に不可欠な臓器でありながら、骨検診制度は未だ生活習慣病の特定健診ほど確立したものはなく、自治体の骨検診も十分な機能を果たしているとは言い難い。また人間ドックにおいても骨検診の70%が正確な診断ができない超音波によるものである。一方で、骨粗鬆症治療薬の進歩は著しく、骨代謝学の著しい進展から骨細胞生物学的裏づけに則られた抗 RANKL 抗体などが分子薬理学的的手法によって新薬が誕生した。

わが国のこの分野の歴史は日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本骨形態計測学会によって育まれてきた。日本の基礎的な領域は世界をリードする米国骨代謝学会 (ASBMR) よりも古い歴史があり、臨床的な領域のほうが遅れをとっていた。近年は基礎と臨床の融合から、日本のこの領域もバランスが取れたように思える。先に記載した3つの学会すべてを務めた学術集會会長は長い歴史の中で、3名しかいない。最初の1人は放射線核医学者として骨量測定の確立に貢献された川崎医科大学学長の福永仁夫先生である。2人目が内分泌代謝内科医学者として骨代謝学の発展に寄与された大阪市立大学理事長で学長であった西沢良記先生である。3人目はこの分野では珍しかった女性ホルモン分野から参入した産婦人科医の筆者である。

産婦人科のこの分野の発展は20世紀末から21世紀初頭にかけて、女性の健康支援の重要性から男女共通の臓器として最も性差のある骨粗鬆症が注目されたことに始まる。そこで、長い歴史の中から2000年の前後10年間にかけての産婦人科がこの分野の多くの人々によって支えられ、果たしてきた役割と歴史について記載してみたい。

▶ 産婦人科からの骨代謝および骨粗鬆症との関わりの夜明け

筆者は1983年から東京電力病院に赴任した。婦人科が手術後の卵巣欠落に伴

う合併症に着目して、中手骨という末梢骨ではあったが、骨量を MD 法, DIP 法によって定量化することが当時可能になったことから、骨粗鬆症診療に関わり、低エストロゲンによる骨量低下のメカニズム解明に携わるうちに骨代謝の領域にも関わりをもつようになった。このような取り組みを行っていた産婦人科医は他に存在せず、唯一人であった。

東京電力病院では MD 法, DIP 法に加えて, Phantom と CT を組み合わせた QCT (quantitative computed tomography) 法で腰椎の骨密度測定を行った。さらに東京養育院 (現・東京都健康長寿医療センター) の白木正孝先生に骨粗鬆症学・骨代謝学について初歩からご教授いただいた。その時の兄弟弟子は陳 瑞東先生であった。また DXA 法の前進である DPA (dual photon absorptiometry) 法にて全身骨量の測定を東京養育院で行っていただいた。

それらの成果を学会や論文で発表し, 1992 年, JBMR¹⁾ に「卵巣摘出による性ステロイドと骨代謝および QCT による腰椎海綿骨骨密度に対する影響」が掲載された。その要旨は, 卵巣摘出による骨量減少は DPA よりも QCT のほうが鋭敏に把握可能で, しかも海綿骨に ROI を設定した QCT-C が最も顕著で, エストロゲン低下の影響は海綿骨に顕著であるというものであった (図 1)。

1992 年 Bone and Mineral²⁾ 論文では性ステロイドと QCT と DPA で腰椎骨密度を比較した。QCT で測定しても DPA で測定しても両者の骨密度は変わらなかったが, 卵巣摘出者は androstenedione と estrone (E1) がいずれも有意に低いので,

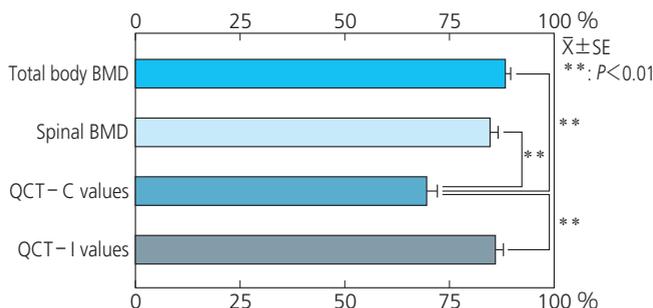


図 1 測定法による骨量値の違い——未閉経との比較

卵巣摘出による骨量の低下は QCT 法で海綿骨に ROI を設定して算出した QCT-C 値が他の方法と比較して有意であった。エストロゲン低下の影響は海綿骨により顕著である。

(Ohta H, et al. J Bone Miner Res. 1992; 7: 659-65¹⁾ より改変)

骨粗鬆症発症リスクは増強すると思われた。1993年のBone³⁾論文は閉経と未閉経を年齢、体格でマッチさせた上で、性ステロイドホルモン、骨代謝マーカー、躯幹骨密度を比較したデータで、厳密を極めた。骨密度はDPAとQCTで測定したもので、DPAのデータは当時最先端であった。また骨代謝マーカーとしては閉経者の尿中のHydroxyproline/Crと血清ALPおよびosteocalcinはいずれも有意な高値で、高回転型を呈していた。またE2ばかりでなく、E1も低値を示していた。

1996年Bone⁴⁾のタイトルは「早発閉経者の骨密度の減少は少なくとも10年間は進行する—早発閉経者と通常閉経者の比較から—」で、閉経後10年経過した年齢と体格をマッチさせた通常閉経者と早発閉経者のDXAで測定した腰椎(L2-4)骨密度は、早発閉経者は有意($P<0.01$)に低値であった(図2)。通常閉経者の腰椎骨密度は加齢や閉経後期間と相関しないが、早発閉経者の腰椎骨密度はそれらと有意な負の相関($P<0.01$)を呈する。以上から、早発閉経者は閉経後10年近くなっても骨粗鬆症のリスクは加齢と閉経後期間によってさらに進行す

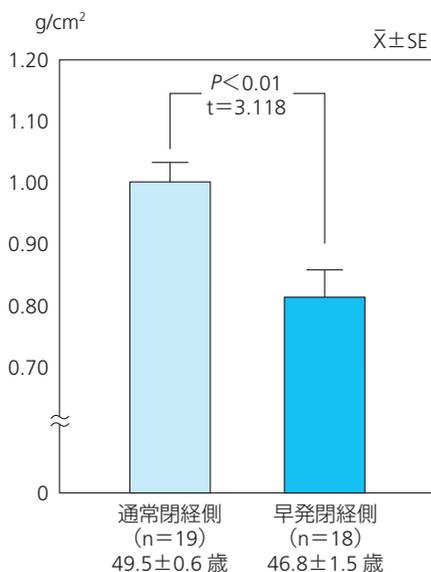


図2 腰椎骨密度値の比較

年齢と体格をマッチさせた通常閉経者と早発閉経者の骨密度は早発閉経者が有意に低値であった。

(Ohta H, et al. Bone. 1996; 18: 227-31⁴⁾より改変)

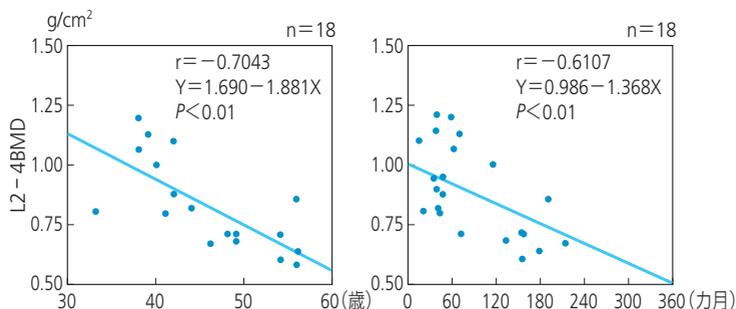


図3 腰椎骨密度値と年齢および閉経後期間との関係

早発閉経者の腰椎骨密度は加齢や閉経後期間と有意な負の相関を呈する。

(Ohta H, et al. Bone. 1996; 18: 227-31⁴⁾ より改変)

ることから図3, 早発閉経は骨粗鬆症発症リスクが大きく, エストロゲン製剤の最もよき適応であると結論付けた。

さらにわれわれは慶應義塾大学病院時代の上記臨床研究に加え, 基礎研究の必要性から増沢利秀助手が1991年から1994年まで, また尾上佳子研究助手を1994年から2000年にかけて昭和大学歯学部須田立雄教授と宮浦千里講師(現・東京農工大学教授)の指導で国内留学させていただいた。その間, 当時世界トップクラスの論文が4本刊行された。増沢先生の論文が須田研究室に在籍中の1994年, いきなりJCI⁵⁾に通ったのは当時のbig newsであった。この論文の主旨は以下の通りである。OVXマウスでは骨髓有核細胞数が増加し, 表面抗原マーカーを用いたフローサイトメトリー解析でB220陽性のBリンパ球だけがOVXによりshamの約2倍増加した。しかし, OVXにE2を投与するとB220陽性細胞はshamレベルまで低下した図4。さらにエストロゲン存在下で骨髓細胞と共培養すると, Bリンパ球の産生は大幅に抑制された図5。このことはエストロゲンがマウス骨髓におけるBリンパ球造血の抑制作用を有していることを示したものである。

そして尾上先生は1996年のJ Immunology⁶⁾で, IL-13とIL-4は破骨細胞におけるCOX-2依存的なPG合成を抑制することによって骨吸収抑制を図ることを明らかとした。さらに, 骨芽細胞にはER α が特異的に存在することが報告されていたが, ER β の骨組織における発現レベルは不明であった。ところが, 1997年のEndocrinology⁷⁾論文においてラット大腿骨遠位端骨幹端の海綿骨に

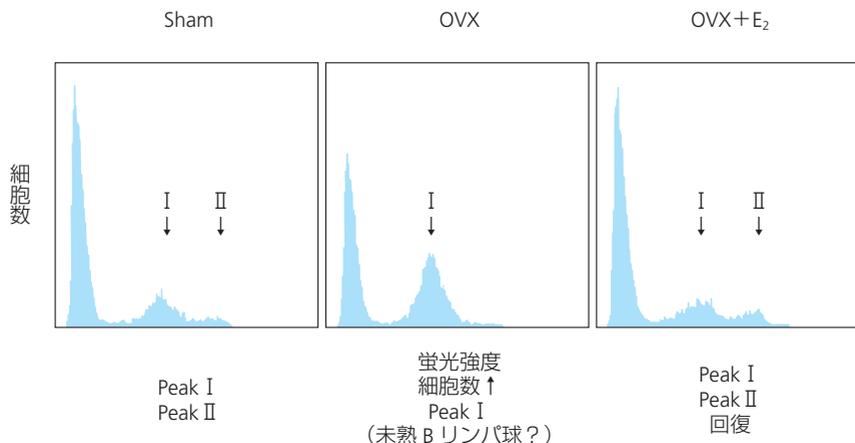


図4 OVX マウスによる B220 陽性細胞のパターンの変化とエストロゲンの補充効果 (2 週時) (Masuzawa T, et al. J Clin Invest. 1994; 94: 1090-7⁵⁾ より改変)

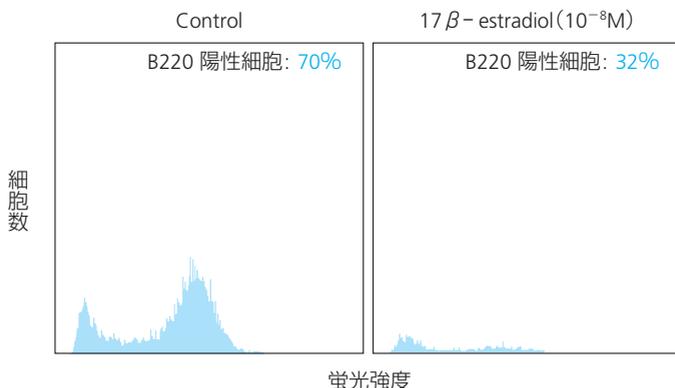


図5 エストロゲンの B リンパ球造血抑制作用: ST2 (骨髄間質細胞株) と骨髄細胞の共存培養 10^{-8} ME₂ の添加で B220 陽性細胞数は半減する。 (Masuzawa T, et al. J Clin Invest. 1994; 94: 1090-7⁵⁾ より改変)

において ER β mRNA の発現を認め、骨組織においても ER β を介したエストロゲン作用メカニズムの存在することを初めて見出した。

1994 年 JCI の増沢論文の結果を踏まえ、2000 年の JBMR⁸⁾ に尾上先生らの論文が掲載された。その要旨は、OVX で増加した骨髄中の B220 陽性プレ B 細胞数は E2 ばかりでなく RLX で増加を抑制し、骨量の減少を防止したというもの