

原 著

# 長期ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT) 施行中の骨量減少閉経後女性の骨密度に対するビスフォスフォネート製剤併用効果と長期HRT施行中の高齢女性における骨密度の変化に関する臨床的研究

獨協医科大学越谷病院 産科婦人科

濱田 佳伸

**要 旨** 近年, 強力な骨吸収抑制作用を持つビスフォスフォネート製剤が骨粗鬆症の治療に使用されている。長期間 (3年以上, 平均 $\pm$ SE :  $6.0 \pm 1.2$ 年) のホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT) を施行中の骨量減少患者を対象にリセドロネート  $2.5 \text{ mg/日}$  を投与し [Risedronate (Ris) + HRT群,  $n = 11$ ], 投与前と投与後42ヶ月間, 6ヶ月に1回, 骨密度 (bone mineral density : BMD) を測定した。また, 長期HRT施行中でBMDが正常の比較的高齢女性 (HRT単独群, 平均 $59.7 \pm 1.6$ 歳,  $n = 13$ ), およびHRTを行っていないがBMDが正常の高齢女性 (無治療群, 平均 $57.3 \pm 1.6$ 歳,  $n = 20$ ) の42ヶ月にわたるBMDの変化を比較した。Ris + HRT群のBMDは投与開始後全期間を通じて持続的に有意に増加した。HRT単独群のBMDは全期間を通じて有意な変化を認めなかったが, 無治療群のBMDは, 観察開始後18~42ヶ月で有意に低下した。これらより長期HRT施行中の骨量減少患者に対するリセドロネートのBMD増加効果を明らかにした。また, 高齢女性における長期HRT (半量投与を含む) のBMD維持効果が判明した。

**Key Words** : 骨量減少, ホルモン補充療法, リセドロネート, ビスフォスフォネート, 骨代謝マーカー

## 緒 言

女性の骨密度 (bone mineral density : BMD) は閉経の約5年前から低下を認め, 閉経後の2~3年間で急激に減少し, 閉経直後は年間平均約2~3%減少し, 骨粗鬆症の危険度が増加する<sup>1~4)</sup>。閉経前後のエストロゲンの急激な減少が中高年女性における骨粗鬆症の主な原因であり, その後の老年期における骨折の原因となる<sup>1~4)</sup>。このような機序により発症する閉経後骨粗鬆症および骨折に対して, ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT) を施行することにより閉経期の骨量減少を予防し, 椎体骨折や大腿部頸部骨折の発生を減少させようとの報告がなされている<sup>4~6)</sup>。しかし, HRTによる骨量増加作用はHRT開始後数年以内に限られ, 以後

はほとんど骨量維持効果しか認めなくなる<sup>7,8)</sup>。

近年, 強力な骨吸収抑制作用を有するビスフォスフォネート製剤が骨粗鬆症に対して使用されている<sup>9,10)</sup>。閉経後女性に対し, ビスフォスフォネート製剤投与12ヶ月で腰椎BMDが平均2~3%増加する<sup>11~13)</sup>。

HRTとビスフォスフォネート製剤は, 破骨細胞による骨吸収を抑制することで骨量を増加する。しかし, 長期間HRTを施行中で骨量増加作用を認めなくなった閉経後女性に対し, ビスフォスフォネート製剤併用の効果を検討した報告は極めて少ない。今回, 長期にHRTを施行中の閉経後女性に対し, リセドロネートの併用効果を検討した。またBMDは正常であるが, 長期間HRTを施行している比較的高齢女性のBMDの変化についても検討した。

## 方 法

### 1. 対象

2002年4月~12月に当科更年期外来にてHRTを3年以上施行中で, 骨量減少 [QDR-2000 (HOLOGIC, Inc.,

平成19年10月1日受付, 平成19年10月25日受理  
別刷請求先: 濱田佳伸

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50  
獨協医科大学越谷病院 産科婦人科

35 Crosby Drive Bedford, MA) を用いた Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) 法で測定した腰椎正面のBMDが $0.809 \text{ g/cm}^3$ 未満] の閉経後女性14名を対象として、HRTに併用する形でビスフォスフォネート製剤であるリセドロネート (risedronate: Ris) 2.5mg/日を投与した (Ris + HRT群)。投与開始前および投与開始後6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月、30ヶ月、36ヶ月、42ヶ月のBMDを測定した。BMDを測定した日に採血、採尿を行い、骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン (deoxypyridinoline: DPD) と骨形成マーカーである血清オステオカルシンを測定した。

さらに、当科更年期外来でHRTを3年以上施行中で正常骨量 (QDR-2000を用いたDEXA法で測定した腰椎正面のBMDが $0.809 \text{ g/cm}^3$ 以上) の閉経後女性15名 (HRT群) と、HRTを行っていないが正常骨量の閉経後女性22名 (無治療群) を対象として、Ris + HRT群と同じ期間、BMD、DPD、および血中オステオカルシンを測定した。

なお、対象の選定にあたっては腰部レントゲン撮影にて圧迫骨折を認める者、過去5年以内に骨折の既往がある者、甲状腺疾患や副甲状腺疾患などの骨代謝に影響を及ぼす可能性のある疾患を有する者、ステロイド、ビタミンDやカルシトニン等の投薬を受けている者は除外した。本研究は学内倫理委員会の承認を得た後、対象者に書面によるインフォームド・コンセントを得て、日常診療の中でオープン試験として行った。

## 2. BMDの測定

腰椎 (L2-L4) 正面のBMDをQDR-2000 (HOLOGIC, Inc., 35 Crosby Drive Bedford, MA) を用いてDual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) 法にて測定し、基礎値に対する変化率を計算した。

## 3. DPDとオステオカルシンの測定

DPDとオステオカルシンの測定はSRL社 (東京) に依頼した。随時尿を採取し、 $-20^\circ\text{C}$ で凍結した。凍結検体は、採取毎にSRL社に搬送し、enzyme immuno-assay (EIA) 法を用いてDPDを測定した。EIA測定装置はEMS-01 (日本アドバンステクノロジー、神奈川) を、測定試薬はオステオリックス (DPD) (Quidel Corporation, San Diego, USA) を用いた。本キットの変動係数は15%以下である (Quidel Corporation資料)。尿中クレアチニン補正を行い、DPD換算値を算出した。同時に血液を採取し、3,000 rpmで10分間遠心して血清を分離し、 $-20^\circ\text{C}$ で凍結した。凍結検体は、採取毎にSRL社に搬送し、Immunoradiometric assay (RIA) 固

相法でオステオカルシンを測定した。 $\gamma$ -カウンターはWallac1460SRL (Wallac社, Finland) を用い、測定キットはBGP IRMA「ミツピン」(三菱化学ヤトロン、東京) を用いた。本キットの変動係数は10%以下である (三菱化学ヤトロン資料)。DPD、オステオカルシンともに、基礎値に対する変化率を計算した。

## 4. 統計解析

平均値は全てmean  $\pm$  SEで表した。各群のBMD、DPD、オステオカルシンの基礎値に対する平均変化率の推移を比較検討した。群内の時系列分析は2元配置分散分析を用い、群内の観察時期毎の比較はDunnの検定を行った。HRT単独群と無治療群との群間の時系列分析は混合デザイン2要因分散分析 [split plot design analysis of variance (ANOVA)] を用い、群間の観察時期毎の比較はWilcoxon検定を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。統計解析ソフトはStatFlex ver.5 (Artec社、大阪) を用いた。

## 結 果

### 1. 患者背景

Ris + HRT群の観察前の患者背景を表1に示した。14名の内、2名が上腹部不快感で投薬を中止し、1名は来院しなくなったため、除外した。HRTを開始した理由としては、更年期症状7名 (64%)、早発閉経4名 (36%) であった。HRTの種類は表1に示した。平均HRT期間は $6.0 \pm 1.2$ 年 (3~16年) であった。

同時期に行った比較的高齢女性 (HRT単独群と無治療群) の観察前の患者背景を表2に示した。16名の内、1名は来院しなくなり、1名は観察中、皮膚疾患合併を合併したため、除外した。HRT単独群におけるHRTを開始した理由としては、全員が更年期症状であった。HRTの種類は表2に示した。無治療群の22名の内、2名は来院しなくなったため、除外した。HRT単独群と無治療群間で観察開始時の年齢、身長、体重、閉経年齢、BMDに有意差は認めなかった。HRT単独群の観察開始時のDPD、オステオカルシンは無治療群に比較して有意に低かった (DPD:  $4.8 \pm 0.5 \text{ nmol/mmol} \cdot \text{cre}$  vs  $7.84 \pm 0.68 \text{ nmol/mmol} \cdot \text{cre}$ ,  $p < 0.05$ , オステオカルシン:  $6.05 \pm 0.71 \text{ ng/ml}$  vs  $8.90 \pm 0.67 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0.05$ )。

### 2. BMD

Ris + HRT群のBMDの変化率の推移を図1に示した。リセドロネート投与後6ヶ月でBMDは有意に増加し、投与42ヶ月まで基礎値に比べて有意な増加を示した ( $p < 0.05 \sim p < 0.01$ )。HRT単独群と無治療群のBMDの

表1 観察開始前の患者背景 (HRT + Ris群 n = 11)

年齢 (歳)	50.3 ± 2.9
身長 (cm)	153.5 ± 1.0
体重 (kg)	49.5 ± 1.9
閉経年齢 (歳)	42.2 ± 2.6
HRTの種類	CEE 1.25 mg + P 10 mg : 3 (周期的順次投与) CEE 0.625 mg + P 5 mg : 5 (周期的順次投与) 経皮エストロゲン 4.33 mg + P 2.5 mg : 1 CEE 0.625 mg 単独 : 2 (周期的投与)
HRT施行期間 (年)	6.0 ± 1.2
BMD (g/cm <sup>3</sup> )	0.781 ± 0.02
DPD (nmol/mmol · cre)	4.67 ± 0.24
Osteocalcine (ng/ml)	5.67 ± 0.71

HRT : hormone replacement therapy, CEE : conjugated equine estrogen, mean ± SE  
P : medroxyprogesterone acetate, BMD : bone mineral density, DPD :  
deoxyipyridinoline

表2 観察開始前の患者背景 (HRT単独群, 無治療群)

	HRT単独群 (n = 12)	無治療群 (n = 18)	p value
年齢 (歳)	58.4 ± 1.5	56.9 ± 1.7	NS
身長 (cm)	153.7 ± 1.3	153.9 ± 0.8	NS
体重 (kg)	52.7 ± 2.4	56.9 ± 1.8	NS
閉経年齢 (歳)	49.5 ± 0.6	50.4 ± 0.6	NS
HRTの種類	CEE 0.625 mg + P 5 mg : 2 (周期的順次投与) CEE 0.625 mg 単独 : 1 CEE 0.3125 mg + P 2.5 mg (連続投与) : 5 CEE 0.3125 mg 単独 : 2 経皮エストロゲン 4.33 mg 単独 : 1 経皮エストロゲン 2.17 mg 単独 : 1	—	
HRT施行期間 (年)	6.3 ± 0.7	—	
BMD (g/cm <sup>3</sup> )	0.938 ± 0.02	0.977 ± 0.02	NS
DPD (nmol/mmol · cre)	5.0 ± 0.5	7.89 ± 0.72	p < 0.05
Osteocalcine (ng/ml)	6.27 ± 0.74	8.95 ± 0.75	p < 0.05

HRT : hormone replacement therapy, CEE : conjugated equine estrogen, P : medroxyprogesterone acetate, BMD : bone mineral density, DPD : deoxyipyridinoline NS : no significant mean ± SE

変化率の変動を図2に示した。HRT単独群は観察開始後より42ヶ月まで有意な低下を認めなかった。無治療群のBMDは観察開始後18ヶ月以後、42ヶ月まで有意な低下を認めた (p < 0.05)。時系列分析において無治

療群はHRT単独群と比較してBMDが有意に低下した (p < 0.05)。

HRT単独群には結合型エストロゲン (conjugated equine estrogen : CEE) 0.3125 mgや経皮エストロゲン

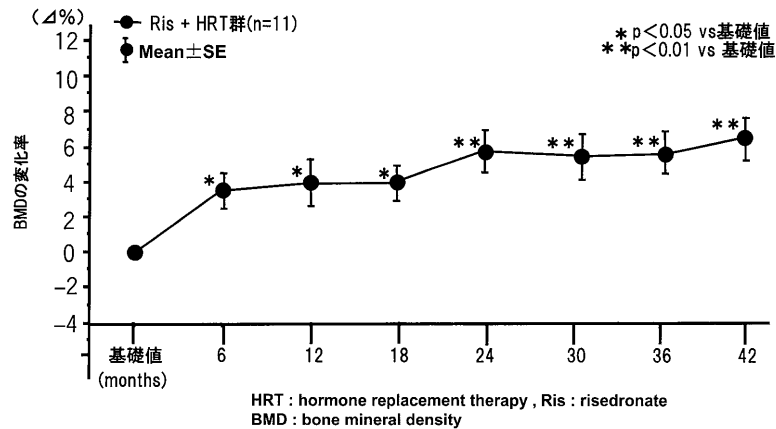


図1 bone mineral density (BMD) の変化率の推移 [risedronate (Ris) + hormone replacement therapy (HRT) 群]

リセドロネート投与開始後、全期間においてBMDが有意に増加した。

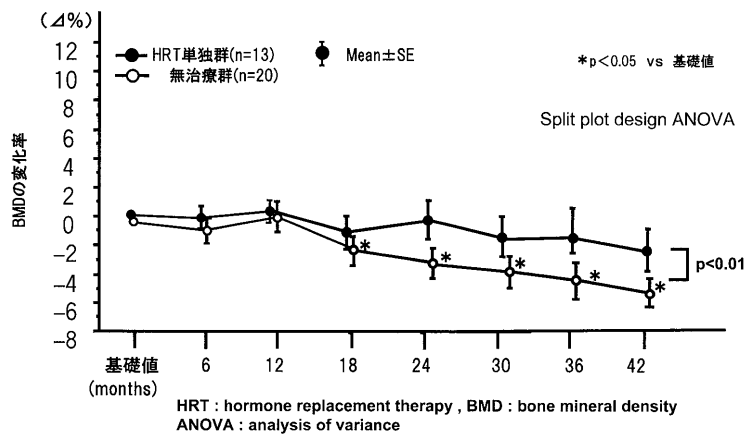


図2 bone mineral density (BMD) の変化率の推移 [hormone replacement therapy (HRT) 単独群, 無治療群]

無治療群のBMDはHRT単独群と比較して有意に減少した (split plot design ANOVA,  $p < 0.01$ )。また、無治療群のBMDは観察開始18ヶ月以降、基礎値に比べて有意に減少した。

2.17 mgの低用量HRTが8名含まれた。この8名のBMD変化率の推移を図3に示した。全期間を通じてBMDの有意な変動を認められなかった。

### 3. オステオカルシン

Ris + HRT群のオステオカルシンの変化率の変動を図4に示した。リセドロネート投与開始後6ヶ月と12ヶ月でオステオカルシンは有意に低下した ( $p < 0.05$ )。しかし、投与18ヶ月以後は42ヶ月まで有意な低下は示さなかった。HRT単独群と無治療群のオステオカルシンの変化率の変動を図5に示した。HRT単独群、無治療群ともに有意な変動は認められなかった。時系列分析で

はHRT単独群と無治療群の群間に有意差は認めなかった。

### 4. DPD

Ris + HRT群のDPDの変化率の変動を図6に示した。リセドロネート投与後6ヶ月でDPDは有意に低下した ( $p < 0.05$ )。しかし、投与12ヶ月以後は42ヶ月まで有意な低下は示さなかった。HRT単独群と無治療群のDPDの変化率の変動を図7に示した。HRT単独群、無治療群ともに有意な変動は認められず、時系列分析ではHRT単独群と無治療群の群間に有意差は認められなかった。

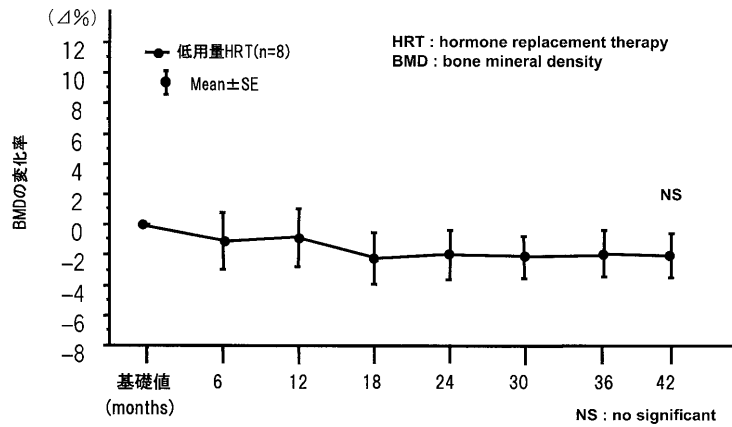


図3 bone mineral density (BMD) の変化率の推移 [低用量 hormone replacement therapy (HRT)]  
全期間を通じて有意な変化を認めなかった。

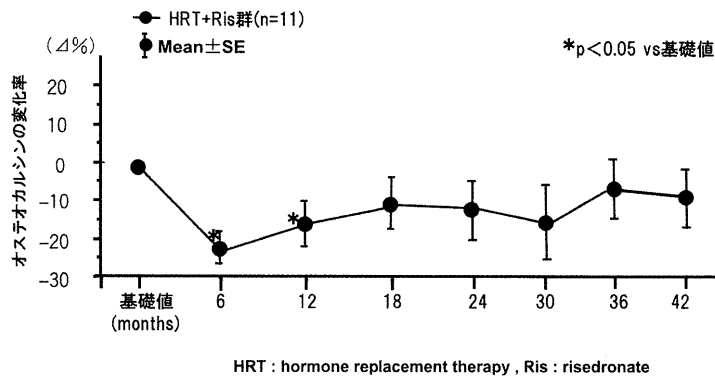


図4 オステオカルシンの変化率 [risedronate (Ris) + hormone replacement therapy (HRT) 群]  
治療開始後6ヶ月、12ヶ月で有意に減少したが、以降は有意な変化を認めなかった。

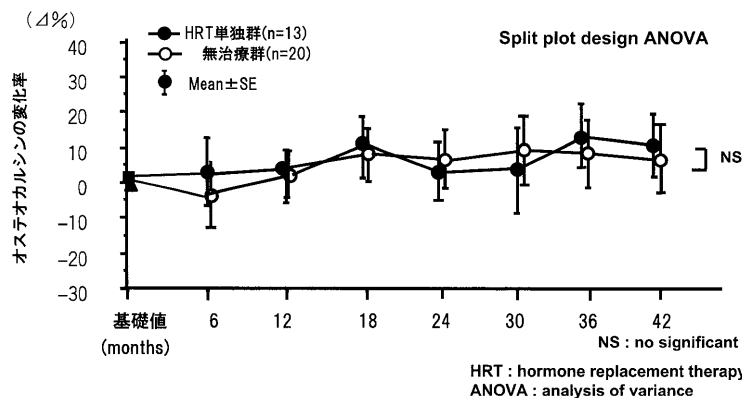


図5 オステオカルシンの変化率の推移 [hormone replacement therapy (HRT) 単独群, 無治療群]  
両群間に時系列分析において有意な差を認めなかった。群内比較でも有意な変化を認めなかった。

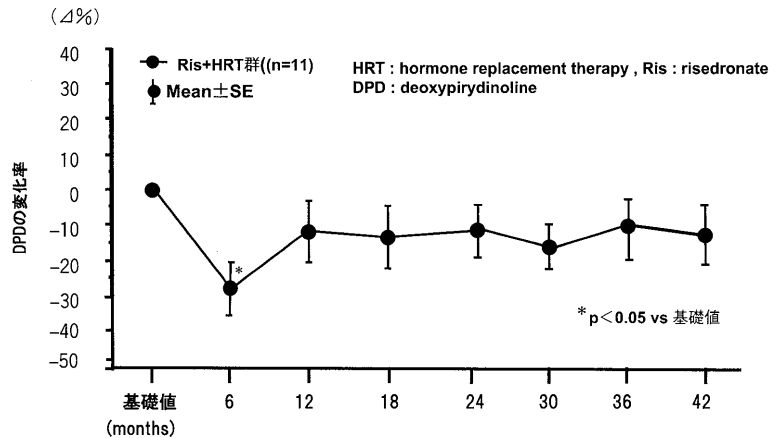


図6 deoxypyridinoline (DPD) の変化率の推移 [risedronate (Ris) + hormone replacement therapy (HRT) 群]  
治療開始後6ヶ月、12ヶ月で有意に減少したが、以降は有意な変化を認めなかった。

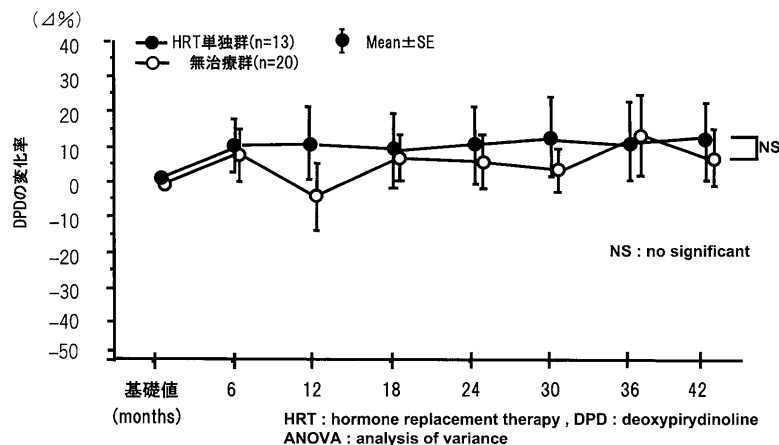


図7 deoxypyridinoline (DPD) の変化率 [hormone replacement therapy (HRT) 単独群, 無治療群]  
両群間に時系列分析において有意な差を認めなかった。群内比較でも有意な変化を認めなかった。

## 考 察

女性の骨量は、思春期以降増加し20～30歳にピークとなり、閉経前の40歳頃までは変化しない<sup>3,4)</sup>。エストロゲン欠乏状態では破骨細胞、骨芽細胞の機能がともに亢進し、骨のリモデリングが高代謝回転型となるが、相対的に骨吸収が盛んとなる<sup>3,4)</sup>。閉経前の月経不順、無排卵など低エストロゲン状態になるとこのメカニズムで骨量は徐々に減少し、閉経後の10年間は骨回転が亢進してさらに減少する<sup>3,4)</sup>。

閉経後骨粗鬆症の患者にエストロゲンを投与すると、投与後短期間でBMDが増加し、骨折率も低下する<sup>4-6)</sup>。エストロゲンの骨代謝に対する作用は、全身のカルシウ

ム代謝に対する効果として、(1)副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)の骨に対する吸収抑制、(2)腎でのビタミンD合成の促進、(3)腸管からのカルシウム吸収促進、があげられる<sup>4,8)</sup>。また、骨実質での作用であるが、骨芽細胞からのtransforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、insulin-like growth factor-I, II (IGF-I, II)の合成を促進することによる骨形成促進作用と骨吸収性サイトカインであるinterleukin-1,6 (IL-1,6)の分泌を抑制し、破骨細胞の活性を抑えることによる骨吸収抑制作用が挙げられている<sup>4)</sup>。しかし、エストロゲンによるBMD増加効果は投与開始後2～3年間で減弱し、以後はBMD維持作用しか認めなくなる<sup>8,9)</sup>。

近年、強力な骨吸収抑制作用と骨量増加、骨折予防効

果を有するビスフォスフォネート製剤が用いられている。ビスフォスフォネートの骨吸収抑制のメカニズムは、骨基質にビスフォスフォネートが沈着し、破骨細胞のアポトーシスを誘導することである<sup>10,11</sup>。高代謝回転型骨粗鬆症に有効とされ<sup>10</sup>、閉経後女性に新規にリセドロネートを投与することで投与開始後3年で腰椎BMDが6%上昇することが報告されている<sup>11,12</sup>。また、70歳以上の骨粗鬆症女性にリセドロネートを投与して骨折率が減少したことが報告されている<sup>13</sup>。HRTとビスフォスフォネートの併用効果については種々の報告があり、閉経後骨粗鬆症女性に新規にHRTとビスフォスフォネート投与を併用することで、腰椎BMDが投与開始後2年で8~10%の増加<sup>14~16</sup>、3年で約10%の増加することが報告されている<sup>15,16</sup>。HRTとビスフォスフォネートの併用はHRT単独に比較してBMDを有意に増加させる<sup>14,16</sup>。

既にHRTを施行されている骨粗鬆症患者にビスフォスフォネートを投与した報告は極めて少ない。Lindsayらは10年以上HRTを施行されている閉経後女性にアレンドロネート10mg/日を投与して投与後12ヶ月で腰椎のBMDが3.5%増加し、骨代謝マーカーの骨型アルカリフォスファターゼ (bone-specific alkaline phosphatase : BAP) やI型コラーゲン架橋N末端テロペプチド (N-teropeptide cross-links of collagen type I : NTX) も低下したことを報告している<sup>17</sup>。

今回、著者はHRTを3年以上施行され、HRTによるBMD増加作用が期待できなくなった閉経後骨量減少女性に対するリセドロネートのHRTとの併用効果を調査することを目的とした。Lindsayらの検討はビスフォスフォネート製剤併用開始12ヶ月までであるが、無治療の骨粗鬆症患者にリセドロネートを投与し、投与開始後3年間、BMDが増加したとの報告<sup>11</sup>がある。このため、長期間のリセドロネート併用効果を調査することを目的として併用開始42ヶ月後までの調査を行った。本研究のRis + HRT群は、投与開始12ヶ月後のBMDは平均4.0%の増加であり、ほぼLindsayらの報告と同様であった。BMDは治療開始42ヶ月後では平均6.6%の増加を認めた。これは、閉経後骨粗鬆症女性に新規にリセドロネートの単独投与を行なった結果<sup>11</sup>とほぼ同値であった。DPDは投与開始6ヶ月で有意に低下したが、以降は、有意な変動を認めなかった。オステオカルシンも投与開始後6ヶ月、12ヶ月で有意に低下したが、18ヶ月以後は有意な変動を認めなかった。しかし、両者とも低下傾向であり、リセドロネートによって、骨代謝回転が抑制され、BMDの改善が認められたと考えられた。

今回の筆者の検討では、Ris + HRT群のBMDの増加

は、新規にHRTとビスフォスフォネートを併用投与した報告より少なかった。欧米ではアレンドロネート、リセドロネートとも、本邦標準量の倍量が常用量として用いられている。これまでの併用例の報告は、ほとんど新規にHRTとリセドロネート投与を行なうものである。筆者の検討では骨吸収を抑制するHRTを既に施行されている女性を対象としたため、前述の報告よりBMDを増加させる効果は少なかった可能性がある。しかし、骨代謝マーカーの更なる改善、BMDの増加を認めたことで、リセドロネート併用投与は、HRTによる骨量増加効果を期待できなくなった女性の骨密度をさらに改善させる効果があることが明らかになった。

骨量減少患者に脆弱性骨折予防のための薬物治療を行う基準として、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2006年度版)では、骨量減少の閉経後女性で、過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴のいずれか一つを有する場合、と示されている<sup>18</sup>。今回のRis + HRT群には、これらのリスク因子を有する患者は認めなかった。しかし、骨量減少に対する治療の目的は脆弱性骨折予防であり、薬物療法に反応せず、薬剤変更が必要な場合も多い<sup>1</sup>。本研究はガイドラインが示される前にスタートした研究であるとともに、長期間のHRT施行中の骨量減少患者に対し、BMDの改善を図る方法として、リセドロネート併用をした時の効果を調査することが目的であった。結局、Ris + HRT群はBMDの増加を認め、観察期間中に脆弱性骨折を認めず、コンプライアンスも良好であった。骨量減少患者に薬剤投与を行う是非はガイドラインに準じて慎重に決定されねばならないが、長期間のHRT施行中にも関わらず、骨量減少を認める患者に対してはリセドロネート併用が有効と考えられた。

高齢女性における長期HRTの単独群はBMDに有意な変化は認めず、BMD増加は認めないが、BMD維持効果は持続しているものと考えられた。無治療群に比較してDPD、オステオカルシンの基礎値は有意に低かった。長期のHRTによる骨量維持作用は持続されていることが示唆された。

今回の検討で、比較的高齢のCEE 0.3125 mg等の低用量HRT単独施行女性の解析を行ったが、BMD維持効果が持続されていることが明らかとなった。井上は高齢女性(平均年齢63.3歳)にCEE 0.3125 mgのHRTを新規に施行することで、投与開始後9ヶ月でBMDが平均2%、最高8%増加したことを報告している<sup>19</sup>。また、有害事象もほとんどなく、コンプライアンスも良好であったとしている<sup>19</sup>。

今回の検討のlimitationとして、Ris + HRT群と比較

するコントロール群（骨量減少を認めるHRT単独療法群）を設定しなかったこと、症例数が少なかったことが挙げられる。コントロール群を設定しなかったことは、長期間の観察を目的としたため、観察開始時の段階で骨量減少を認める患者に他薬剤併用を行わずに観察することは問題があると考えたためであった。しかし、コントロール群を設定し、比較することで、リセドロネートのBMDに対する効果をより明確に評価できた可能性があった。また、研究対象を既に長期間HRTを施行されていた閉経後女性としたため、対象者数が少なかった。このため、統計学的検出力が弱い可能性がある。

2002年のWomen's Health Initiative (WHI) 報告でHRT [CEE 0.625mg/日 + 酢酸メドロキシプロゲステロン medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5mg/日] の冠動脈疾患発症の予防効果が否定され、また乳癌発症のリスクを増加するとの結果が示された<sup>20)</sup>。WHIの対象は50～79歳（平均63.2歳）で、平均body mass index (BMI) が28.5、過去・現在を含めた喫煙習慣が50%であり、本邦の更年期症例とは大幅に異なっている。今回の筆者の検討では調査期間中、対象者に冠動脈疾患や乳癌の発症を認めなかった。最近の年齢層別のサブ解析では60歳未満の女性にCEE単独のHRTを施行した場合、冠動脈疾患の発症リスクをむしろ下げ<sup>21)</sup>、乳癌リスクも増加させないことが判明した<sup>22)</sup>。しかし、WHI報告以降、閉経後骨粗鬆症に対するHRTは回避される傾向にある<sup>7)</sup>。

このため、近年、低用量HRTの可能性が模索されている。Wakatsukiらは3ヶ月のCEE 0.3125mg投与では血清脂質、動脈硬化マーカーに影響を及ぼさないことを報告している<sup>23)</sup>。

CEE 0.3125mgの投与による長期のBMD維持効果が認められたことで、今後は比較的高齢者のHRTは低用量HRTが主流になることが示唆される。また、長期にHRT施行中でBMDの増加が認められなくなった骨量減少あるいは骨粗鬆症の女性に対して、HRTにビスフォスフォネートを併用することは有効であり、閉経後女性のquality of life (QOL) の向上に寄与するものと考えられた。

本研究は高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法に関する総合的研究研究班（主任研究員：大内尉義）の共同研究（大藏健義）の研究費助成金による。

**謝 辞** 本稿を終えるにあたり、本研究、本稿作成のご指導を賜りました獨協医科大学越谷病院産科婦人科大藏健義教授に感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 永田英明, 野崎雅裕, 中野仁雄: 骨粗鬆症の効果的な治療を目指したエストロゲンおよびビスフォスフォネート製剤の臨床試験から. *Osteoporosis Japan*, **13**: 133-137, 2005.
- 2) Reina AV, Rovert C.: Estrogen action on the bone mass of postmenopausal women is dependent on body mass and initial bone density. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, **80**: 776-782, 1995.
- 3) 厚生省・長寿科学研究「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法に関する総合的研究」班: ホルモン補充療法の適応 骨粗鬆症: 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン. 大内尉義 (編), メディカルビュー社, 東京, pp27-31, 2001.
- 4) 井上聡: ホルモン補充療法の臨床的作用 骨代謝. 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン. 大内尉義 (編), メディカルビュー社, 東京, pp116-119, 2001.
- 5) Horsman A, Gallagher JC, Simpson M, et al.: Prospective trial of oestrogen and calcium in postmenopausal women. *British Medical Journal*, **2**: 789-792, 1977.
- 6) Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al.: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Annals of Internal Medicine*, **117**: 1-9, 1992.
- 7) 水沼英樹. 長期エストロゲン療法とカルシウム代謝: *Osteoporosis Japan*, **3**: 25-27, 1995.
- 8) 曾田雅之, 水沼英樹, 伊吹令人: 退行期骨粗鬆症に対するエストロゲンとビタミンDの骨塩減少抑制効果に関する研究: *日本産科婦人科学会雑誌*, **45**: 106-112, 1993.
- 9) 若槻明彦: 症例・プライマリー・ケア(救急)骨粗鬆症. *日本産科婦人科学会雑誌*, **58**: N-27~N-31, 2006.
- 10) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 骨粗鬆症の薬物治療 リセドロネート. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版. 折茂肇 (編), ライフサイエンス出版, 東京, pp90-92, 2006.
- 11) Steven T. Harris, Nelson B. Watts, Harry K. Genant, et al.: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*, **282**: 1344-1352, 1999.
- 12) Lene Mortensen, Peder Charles, Pirow J Bekker, et al.: Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population. Two years of treatment plus one year of follow-up: *The Journal of Clinical Endo-*



- crinology and Metabolism, **83** : 396-402, 1998.
- 13) Michael R. McClung, Piet Geusens, Paul D. Miller, et al. : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *New England Journal of Medicine*, **344** : 333-340, 2001.
  - 14) Sipra Evio, Aila Tiitinen, et al. : Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **89** : 626-631, 2004.
  - 15) Li-Nien Tseng, Wayne Huey-Herng Sheu, et al. : Effects of alendronate combined with hormone replacement therapy on osteoporotic postmenopausal Chinese women. *Metabolism Clinical and Experimental*, **55** : 741-747, 2006.
  - 16) Susan L. Greenspan, Neil M. Resnick, Robert A. Parker, et al. : Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women. *JAMA*, **19** : 2525-2533, 2003.
  - 17) Robert Lindsay, Felicia Cosman, Lobo RA, et al. : Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis. A randomized, controlled clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **84** : 3076-3081, 1999.
  - 18) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 : 骨粗鬆症の治療 治療の目的と開始基準 : 骨折の危険因子をふまえて. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版. 折茂肇 (編), ライフサイエンス出版, 東京, pp 48-53, 2006.
  - 19) 井上聡 : 骨粗鬆症の予防, 治療とホルモン補充療法に関する研究. 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン大内尉義 (編), メディカルビュー社, 東京, pp217-222, 2001.
  - 20) 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** : 321-333, 2002.
  - 21) Jacques E. Rossouw, Ross L, Prentice, JoAnn E. Manson, et al. : Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, **297** : 1465-1477, 2007.
  - 22) Marcia L. Stefanick, Garnet L. Anderson, Karen L. Margolis, et al. : Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*, **295** : 1647-1657, 2006.
  - 23) Akihiko Wakatsuki, MD ; Yuji Okatani, MD, Koichi Shinohara, MD, et al. : Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation*, **108** : 808-813, 2003.

**The Additive Effect of Risedronate, a Bisphosphonate, on the Bone Mineral Density (BMD) in Osteopenic Postmenopausal Women Treated with Long-term Hormone Replacement Therapy (HRT) and the Long-term HRT Effect on the BMD in Older Postmenopausal Women**

Yoshinobu Hamada

*Department of Obstetrics and Gynecology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital  
Minami-Koshigaya, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan*

Hormone replacement therapy (HRT) improves the bone mineral density (BMD) of postmenopausal patients with osteoporosis or osteopenia. However, treatment with long-term HRT for more than 3 years diminishes an increasing effect on BMD but prevents further bone loss. The present studies were designed to investigate the effects of risedronate (Ris), a pyridinyl bisphosphonate, on BMD in osteopenic postmenopausal women with a mean age of  $50.3 \pm 2.9$  years who had received long-term HRT for more than 3 years and of long-term HRT on BMD in relatively older women with normal BMD. 2.5 mg daily of risedronate was administered for 42 months to 11 osteopenic postmenopausal women treated with long-term HRT, the duration of which was  $6.0 \pm 1.2$  years (Ris + HRT group). BMD and biochemical bone markers were determined at the initiation of observation and thereafter every 6 months for 42 months in the above-mentioned 11 osteopenic women, 13 relatively

older women with a mean age of  $59.2 \pm 1.6$  years who had received long-term HRT for an average of  $6.1 \pm 0.7$  years (HRT group) and other 20 relatively older women with a mean age of  $57.3 \pm 1.6$  years who had never received HRT (non-HRT group). The BMD in the women of both older groups were normal when the study was initiated. Percent changes of BMD in the Ris + HRT group were significantly increased all through the 42 months. Those in the HRT group did not show any significant changes for 42 months and those in the non-HRT group were significantly decreased between 18 and 42 months after the initiation of observation. These results indicate that Ris significantly increases the BMD in those who had received long-term HRT and treatment with long-term HRT including half a dose of HRT is effective for maintaining the BMD in older postmenopausal women.