

Title	縦断的前向き研究からみた閉経前女性における腰椎骨密度の経時的変化に関する検討
Sub Title	
Author	小武海, 成之(Komukai, Shigeyuki) 野澤, 志朗
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.4 (2006. 12) ,p.T57- T63
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20061201-0057

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

縦断的前向き研究からみた閉経前女性における
腰椎骨密度の経時的変化に関する検討

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
(指導：野澤志朗教授)

こむかい しげ 成之
小武海 成之

(平成16年12月27日受付)

Key Words : premenopause, lumbar bone mineral density, estrogen, dual energy X-ray absorptiometry, follicle stimulating hormone

緒言

骨粗鬆症は明らかな性差の認められる疾患の一つであり、なかでも原発性骨粗鬆症に分類される退行期骨粗鬆症の罹患患者の大多数は女性である¹⁾といっても過言ではない。欧米諸国では高齢女性の半数以上が本症による影響を少なからず受けている²⁾といわれており、また日本人女性においても50歳以上の女性の約25%¹⁾が骨粗鬆症に罹患していると推定される。骨粗鬆症が男性より女性に多い理由としては、女性では男性に比べて生涯のうちで獲得する最大骨量 (peak bone mass : PBM) が元来少ないことに加えて、骨量の一生での変動自体が女性ホルモンの一つであるエストロゲン分泌のそれとパラレルであることが挙げられる。

1940年代に Albright ら³⁾は閉経後の女性に骨粗鬆症が発症しやすいことを既に見出しており、閉経後骨粗鬆症 (postmenopausal osteoporosis) という病態を提唱した³⁾が、今日では女性の骨量の獲得と喪失には女性ホルモンの一つであるエストロゲンが深く関与していることは周知の事実である。エストロゲンの分泌は初めての月経を迎える初経の頃すなわち10歳代初めから思春期にかけて急速に増大し、性成熟期に入ると安定する。思春期から性成熟期におけるエストロゲンの分泌低下の最たるものは無月経であるが、その原因別に運動性の無月

経⁴⁾、神経性食思不振症による無月経⁵⁾、卵巣摘出による無月経⁶⁾、早発閉経⁶⁻¹¹⁾などが挙げられ、それぞれに骨量低下を来することが知られている。

そして、更年期に入ると自然な形で卵巣機能の低下がはじまり、その後急速にエストロゲン分泌が低下し、50歳前後で永久的な月経の停止を意味する閉経を迎える。原発性骨粗鬆症に分類される退行期骨粗鬆症は、さらに閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症に分類されている¹²⁾が、Albright らの報告³⁾以来この「閉経後」の時期に急激な骨量の減少が認められることはこれまでも多くの報告が成されている。

しかし閉経はあくまで一つの現象を指す用語であり、日本産科婦人科学会の定義¹³⁾では「前回月経が認められてから、1年以上月経発来が無い状態をもって閉経とする」としており、突然起るものではない、すなわち閉経に至る前から徐々に卵巣機能の低下が進行し、その結果として閉経と判断されるため、厳密には閉経前の状態においても既に骨量の低下が進行している可能性は大いにありうるが、この点に関しては一定の見解が得られていない。

そこで、本研究では卵巣機能の低下を来す可能性がある40歳以上の健常閉経前女性を対象として、閉経前の腰椎骨密度減少が認められるか否かを縦断的に検討するとともに、その背景となる下垂体・性ホルモンおよび骨

本論文は、Komukai S, Ohta H, Makita K, Yanamoto S, Takamatsu K, Okano H, Yajima M, Nozawa S : One-Year Spinal Bone Change in Pre- and Perimenopausal Japanese Women : A Prospective Observational Study. Horm Res 59 : 79-84, 2003の一部を含む。

代謝指標についても検討したので報告する。

表2 研究対象者の背景
(Student's t-test による)

	全症例 (n=197)	閉経前期群 (n=90)	閉経周期群 (n=107)	p 値
年齢 (歳)	48.2±2.3	47.8±2.0	48.5±2.5	NS
身長 (m)	1.56±0.05	1.56±0.05	1.55±0.04	NS
体重 (kg)	53.0±8.0	53.5±7.4	52.4±6.5	NS
BMI	21.9±3.1	22.1±3.0	21.7±2.7	NS

今回の研究対象とした2群の体格因子には有意差を認めなかった。
(Komukai S et al: Hormone Research 2003; 59: 79-84のTable 1を一部改変し、許可を得て転載)

対象および方法

1997年4月から1998年3月までの1年間に慶應義塾大学病院産婦人科に併設されている更年期専門外来を受診した、表1に示した続発性骨粗鬆症の原因となる疾患や状態を有さない42歳から54歳までの未閉経女性のうち、本研究の目的と意図を説明し、同意の得られた214例を研究対象とした。1年間の経過観察の後、214例中17例は転居のため外来通院が不可能になったり、1年後の検査に来院できなかった等の理由で研究対象から除外し、最終的に研究対象者は197例となった。全対象者の背景を表2に示すが、平均年齢は48.2±2.3 (mean±SD) 歳で、体格因子としての身長は1.56±0.05 m、体重は53.0±8.0 kg、body mass index は21.9±3.1であり、BMIが25以上の肥満例や18.5以下の痩例は認めなかった。

またこれらの対象者の中で、研究期間中に閉経と判断されたものは1例も認めなかった。

そして本研究登録時とその1年後に以下の検査を施行した。

1) 腰椎骨密度測定

Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) のXR-26 (Norland Corp., Fort Atkinson, Wisc., USA) を用いて、第2腰椎から第4腰椎までの骨密度を測定し、それらの平均値であるL₂₋₄BMDを求め、登録時とその1年後の2回測定したL₂₋₄BMDの変化率(%L₂₋₄BMD)で評価した。

2) 血液生化学的検査

腰椎骨密度測定と同様に、登録時およびその1年後に全対象例に対し、以下に示す血液生化学的検査を既報^{(10) (15) (16)}と同様に行った。

①下垂体・性ホルモン

血清中の follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂) を各々測定した。

②骨代謝関連指標

血清中の Ca, P, alkaline phosphatase (Alp), intact osteocalcin (OC), intact parathyroid hormone (PTH), calcitonin (CTN) を各々測定した。

尚、統計学的解析は、paired t-test および Student's non-pair t-test を用い、その分散に有意差がある場合には Welch の補正を行った。また分布が正規性からひどく外れている項目については Wilcoxon の符号付順位検定および Mann-Whitney の U 検定を行った。そして有意水準 5% をもって有意な差とみなした。

結 果

研究対象症例全体の登録時および1年後の検査データの比較を表3に示す。調査開始1年後にそれまでの月経状況から、月経が正順であった閉経前期群90例と月経

表1 続発性骨粗鬆症の原因

薬剤	内分泌疾患	結合織病
副腎皮質ステロイド	視床下部-下垂体性腺機能低下症	骨形成不全症
GnRH とその拮抗薬	Kallman 症候群	リウマチ
甲状腺ホルモン	Turner 症候群	SLE
抗癌薬	Klinefelter 症候群	ホモシスチン尿症
免疫抑制剤	神経性食思不振症	栄養性
消化器疾患	Cushing 症候群	慢性アルコール中毒
吸収不良症候群	原発性副甲状腺機能亢進症	重症の栄養不良
原発性胆汁性肝硬変	プロラクチン産生腫瘍	ビタミンC欠乏症
原発性硬化性胆管炎	甲状腺ホルモン中毒症	臓器移植後
胃切除後	I型糖尿病	その他
骨髄疾患	腎疾患	
多発性骨髄腫	尿細管性アシドーシス	
全身性肥満細胞腫症	高カルシウム血症	
悪性腫瘍の骨・骨髄転移	透析骨症	

表3 全症例の検査データの変化

* : paired t-test による

** : Wilcoxon の符号付順位検定による

	登録時	1年後	p 値	
FSH (mIU/ml)	30.0±30.0	37.6±33.4	p<0.05	**
E ₂ (pg/ml)	60.6±67.4	38.2±27.0	NS	**
Ca (mg/dl)	9.1±0.3	9.1±0.3	NS	*
P (mg/dl)	3.4±0.5	3.4±0.5	NS	*
Alp (IU/l)	144.9±60.7	168.9±50.0	p<0.05	**
OC (ng/ml)	3.8±2.1	3.9±2.2	NS	**
PTH (pg/ml)	38.4±20.9	38.6±21.1	NS	**
CTN (pg/ml)	24.0±9.7	23.2±9.4	NS	**
L ₂₋₄ BMD (g/cm ²)	1.070±0.155	1.053±0.152	p<0.05	*

1年後は登録時に比し、FSH、Alpは有意に高値を、L₂₋₄BMDは有意に低値を示した。

表4 登録時、1年後の検査データの変化

	閉経前期群		閉経周期群	
	登録時	1年後	登録時	1年後
FSH (mIU/ml)	14.0±15.0	20.5±19.9	43.1±33.6	52.1±35.9
* ** ※ ※※				
E ₂ (pg/ml)	73.7±70.0	47±26.7	45.2±61.2	31.1±25
※ ※※				
Ca (mg/dl)	9.0±0.3	9.0±0.3	9.2±0.3	9.2±0.3
※ ※※				
P (mg/dl)	3.4±0.7	3.4±0.7	3.4±0.4	3.5±0.7
Alp (IU/l)	124±46.7	154±40.5	168±66.5	181±53.4
* ** ※ ※※				
OC (ng/ml)	3.3±1.7	3.3±1.7	4.3±2.4	4.4±2.5
※ ※※				
PTH (pg/ml)	37.3±17.1	37.0±15.3	39.6±24.9	39.5±21.9
CTN (pg/ml)	23.6±8.5	23.1±8.0	24.8±10.5	24.7±10.5
L ₂₋₄ BMD (g/cm ²)	1.08±0.16	1.07±0.16	1.06±0.15	1.04±0.16
* **				

閉経前期群で登録時と1年後に有意差を認めた項目：* 閉経周期で登録時と1年後に有意差を認めた項目：** 登録時で閉経前期群と閉経周期群に有意差を認めた項目：※ 1年後で閉経前期群と閉経周期群に有意差を認めた項目：※※

閉経前期群における登録時と1年後の比較では FSH、Alp は1年後が登録時に比し、有意に高値を示した。また L₂₋₄BMD は登録時が1年後に比し、有意に高値を示した。

閉経周期群における登録時と1年後の比較では FSH、Alp は1年後が登録時に比し、有意に高値を示した。また L₂₋₄BMD は登録時が1年後に比し、有意に高値を示した。

登録時における閉経前期群と閉経周期群の比較では FSH、Ca、Alp、OC は閉経周期群が閉経前期群に比し、有意に高値を示した。また E₂ は閉経前期群が閉経周期群に比し、有意に高値を示した。

1年後における閉経前期群と閉経周期群の比較では FSH、Ca、Alp、OC は閉経周期群が閉経前期群に比し、有意に高値を示した。また E₂ は閉経前期群が閉経周期群に比し、有意に高値を示した。

(Komukai S et al: Hormone Research 2003; 59: 79-84の Table 1 を一部改変し、許可を得て転載)

が不規則になっていた閉経周期群107例に分類した。表2に閉経前期群と閉経周期群の背景を示す。年齢および体格因子には有意差を認めなかった。それをもとに閉経前期群、閉経周期群それぞれの登録時および1年後の検査データの比較を表4に示した。

①下垂体・性ホルモン

FSHは全症例、閉経前期群、閉経周期群ともに1年後は登録時に比し、有意に高値を示した。しかしE₂は全症例、閉経前期群、閉経周期群ともに登録時と1年後の間に有意差を認めなかった。また登録時、1年後ともに閉経周期群は閉経前期群に比し、FSHは有意に高値を示し、かつE₂は有意に低値を示した。

②血清CaおよびP

血清Caでは全症例、閉経前期群、閉経周期群では登録時と1年後に有意差は認めなかったが、登録時、1年後では閉経周期群は閉経前期群に比し、有意に高値を示した。

血清Pではどの比較においても有意差を認めなかった。

③骨代謝関連指標

全症例、閉経前期群、閉経周期群における比較では、Alpにおいてのみ1年後は登録時に比し、有意に高値を示した。

登録時、1年後における比較ではAlp、OCにおいては、閉経周期群が閉経前期群に比し、有意に高値を示した。

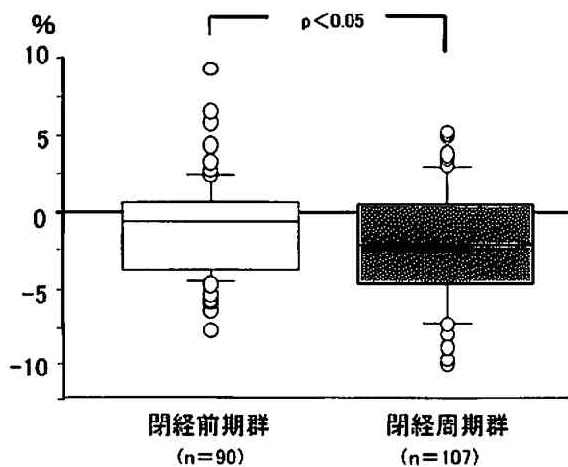


図1：1年後のL_{2,3}BMD変化率
閉経周期群では有意な骨密度減少を認めた。
(Komukai S et al : Hormone Research 2003 : 59 : 79-84の Fig. 1 を許可を得て転載)

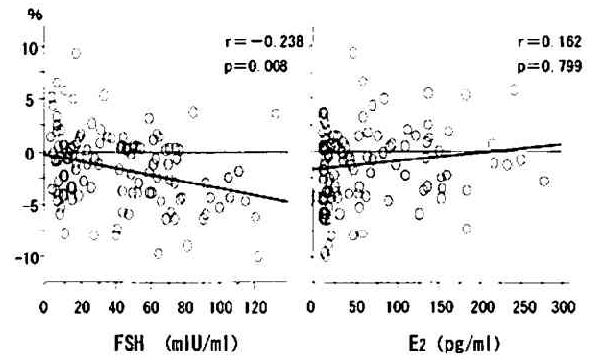


図2：FSH、E₂と%L_{2,3}BMDの相関
血清FSH値と%L_{2,3}BMDの間には有意な負相関を認めた。
(Komukai S et al : Hormone Research 2003 : 59 : 79-84の Fig. 2 を一部改変し、許可を得て転載)

④腰椎骨密度

全症例、閉経前期群、閉経周期群における比較では登録時は1年後に比し、有意に高値を示した。しかし登録時、1年後における比較では閉経周期群と閉経前期群との間に有意差を認めなかった。一方、1年間におけるL_{2,3}BMDの変化率(%L_{2,3}BMD)は、閉経前期群では-0.9±3.2%、閉経周期群では-2.2±3.9%となり、二群間に有意差を認めた(図1)。

⑤%L_{2,3}BMDと下垂体・性ホルモンとの相関

図2には、1年間の骨密度変化率である%L_{2,3}BMDと血清FSHおよびE₂の相関を示す。血清FSH値と%L_{2,3}BMDの間には相関係数r=-0.238と有意な負の相関を認めたが、血清E₂値との間には有意な相関を認めなかった。

考 察

骨粗鬆症には予防に勝る治療は無いと言われており、骨粗鬆症の発症を予防するためには可能な限り高い骨量を維持し、それを喪失しないことが重要と言われている。特に女性の場合は、骨量の急激な喪失の要因となりうるエストロゲン低下に十分留意する必要がある。

エストロゲン低下による骨量の低下のメカニズムとしては、骨の代謝動態である骨形成と骨吸収のバランスが、エストロゲン低下により骨吸収抑制不全に傾き、骨吸収が骨形成を上回ることによって生じる¹⁷⁾とされている。しかし、Turner syndromeのような先天的な性腺機能不全症や思春期の無月経をはじめとする各種卵巣機能不全では、思春期における急激な骨量の増加が認められないことも広く知られている。また無排卵性の月経や黄体機能不全

症では、エストロゲンやプロゲステロンの正常な分泌がなされていないために、Prior JCら¹⁸⁾によれば腰椎骨密度は年間4.2%も減少するという。

一方で閉経前の卵巣機能の低下による骨量への影響に関しては、閉経後と同様に骨量が低下することがある程度予測はされているものの、その詳細ははまだ明らかになっていない。通常、閉経はある時期に突然到来するものではなく、大多数は頻発月経を来したのち、稀発月経に移行し、最終的に1年以上の無月経となり閉経に至る。この間に当然一過性の血清E₂濃度の低下がみられ、それを反映してFSHの上昇がみられるが、閉経に至るまでの月経不順となる時期は卵巣機能にまだ余力があるため、E₂の分泌は再開する。この期間は通常1～3年位と考えられているが、このようなE₂の変動がある時期にも骨量の低下がみられるか否かを明らかにすることを目的として本研究を遂行した。

閉経前の骨量減少に関しては、これまでの主に横断的研究での報告^{19) 23)}をみると、腰椎骨の骨量減少率は年間0.3～1.3%であり、平均して0.7%であった。大腿骨での骨量減少率は平均すると年間1%以下^{20) 21)}であるが、Ward三角の方が大腿骨頭部よりも海綿骨が多いことを反映して、前者が年間0.6～0.8%である^{20) 21)}のに対して、後者は0.2～0.6%であるとする報告^{19) 20) 23)}がみられる。これらの報告からは、エストロゲンの低下は海綿骨に大きな損失を与えることが示唆される。また、前腕骨におけるそれはDuppe Hら²¹⁾が報告しているが、近位皮質骨部位で年間0.4%、遠位海綿骨部位で0.6%であり、こちらも皮質骨よりも海綿骨の減少率がより大きいという。

一方、縦断的研究での検討を見ると、Smith ELら²⁵⁾は閉経前女性19名について4年間の前向き研究を行い、橈骨骨密度が年間1%ずつ減少すると報告している。また、Baraら²⁶⁾は3年間の前向き研究で腰椎骨は年間1%ずつ減少し、橈骨の皮質骨においても減少するとしているが、彼らが検討した対象者²⁶⁾は年齢が30～42歳であり、今回われわれが研究対象とした閉経前女性より更に若い年代であるためこの結果と単純には比較出来ない。われわれが検討したような閉経前女性を対象とした報告²⁷⁾では、5年間の橈骨骨密度測定で行った前向き研究から、その減少率は年間0.9%減少と報告されている。

本研究では、平均年齢48.2歳の閉経前女性において、調査開始1年後の月経状態から閉経周期と判断された群で、 $-2.2 \pm 3.9\%$ と閉経前期群に比し有意な骨密度減少を認め、これまでの報告以上の有意な変動が捉えられた。

過去の報告^{25) 26) 27)}では調査対象の背景が詳細不明であるが、我々の検討では閉経前のどのようなホルモン環境であったかを含めて検討が加えられた。

他方で、閉経前に骨量低下は認めないとする報告も散見される。すなわち縦断的研究としてMazess RBら²⁸⁾は20～39歳の231例に対して椎骨と近位橈骨を前向きに2年間調査し、両者ともに有意な減少はなかったとし、Recker RRら²⁹⁾も平均年齢49歳の閉経前女性25例に対して前向き研究を行い、椎骨と橈骨を測定して骨量は減少しなかったと報告している。一方、Nilas Lら³⁰⁾も29～55歳の婦人69例について横断的研究を行い、骨密度を測定して、その間の骨密度の減少はなかったとしている。

Mazess RBら²⁸⁾やNilas Lら³⁰⁾の報告において骨量低下を認識できなかった理由としては、各種身体部位のPBMはおおよそ35歳位で到達する^{29) 31)}とされているにも関わらず、35歳未満の者が対象に含まれていたことが第一に考えられる。また、Recker RRら²⁹⁾の報告では平均年齢49歳ということではあるが、ホルモン動態を詳細に検討しておらず、実際にはエストロゲン低下をまだ認めていない症例が少なくなかったために明らかな骨量低下を認識出来なかった可能性も考えられる。

また、腰椎骨密度と同時に測定した骨代謝関連指標においては、調査開始1年後の状況で、閉経周期群で血清Ca、Alp、OCの有意な高値が観察された。一般にエストロゲン低下に伴う骨吸収の抑制不全が見られると、それに加えてCTNの分泌不全が認められるようになり、低骨量を助長する傾向がある。しかし、それに対抗してこのようなホルモン環境時には、骨形成も二次的に亢進するためAlpやOCが高値になる。ところが、骨形成を上回る骨吸収の亢進により結果的には低骨量となる。したがって、今回の閉経周期群での結果はCTNに関しては有意な差を認めなかったが、概ね上記メカニズムを反映した結果と思われる。

しかし、本研究にもいくつかの問題点がある。まず1点は、本研究施行時点では骨動態を比較的鋭敏に反映すると言われている骨吸収マーカーであるN-telopeptideや骨形成マーカーである骨型alkaline phosphataseなどの測定系が十分確立されておらず、そのため骨吸収の亢進の程度を客観的に評価することが出来なかった。CTNの濃度なども極く微量であるため、急速ないしは急激なエストロゲン低下時でなければ測定データに反映されない可能性もあり、これらの点も含めて今後新しい骨代謝マーカーでの検証が必要であると考え。次に、本研究の対象とした母集団は、地域的には東京を中心と

した都市部に在住しており、大腿骨頸部骨折が北日本での発生頻度が低く、西日本で高いという報告³³⁾や都市部では農村部に比し、骨折の発生率が高いという報告³⁴⁾を考慮すると、偏りがある可能性がある。また、大腿骨頸部骨密度は黒人で最も高く、白人、中国人、日本人の順に低いという報告³⁵⁾も考慮し、今後は地域差、人種差を含めた検討が必要であろう。また本研究では、女性ホルモンの低下を来たしはじめた状況で腰椎骨密度が低下することを示したが、閉経前後の女性ホルモンが大きく変動する期間は1~3年ほどあり、1年ではなく、さらに長期に調査することによりはじめて、変化の全貌が明らかになると考える。

本研究の結果から骨粗鬆症の予防は閉経後からではなく、閉経前からスタートすることが重要と考えられたが、単なる暦年齢よりはむしろその時点での月経状況がより重要である。すなわち、月経が不順となっている閉経周期例では、血清 E₂ 値の低下および FSH 値の上昇を認めるか否かを確認し、体格因子、遺伝的要因等閉経前の骨量減少のリスクを客観的に評価する必要がある。また今回検討した対象例は平均年齢48歳であるが、このような減少が認められたため、閉経までの間に月経不順の期間が1年ならば2~3%、3年ならば6~9%の減少が認められると推察される。したがって、閉経後だけでなく閉経前の1~3年の時期におけるスクリーニングによる骨密度評価と早期治療が、後年の骨折リスクの低下に対してもプラスに働くことが期待される。

総 括

閉経前に腰椎骨密度が減少するか否かを前向き研究的に検討することを目的として、慶應義塾大学病院産婦人科に併設されている更年期専門外来を受診した平均年齢48.2歳の未閉経女性197例を対象とし、1年間での腰椎骨密度の推移を下垂体・性ホルモンや骨代謝関連指標を絡めて検討することで、以下の事実を明らかにした。

1. 月経が規則正しく順調であった閉経前期群90例と月経が不規則になっていた閉経周期群107例の二群間で1年間の L₂,BMD の変化率(%L₂,BMD)を比較検討したところ、閉経前期群では平均-0.9%の変化であったのに対し、閉経周期群では、平均-2.2%と有意な骨密度減少を認めた。
2. 閉経周期群では、閉経前期群に比べ有意な血清 E₂ の低下と FSH の上昇が認められ、それを反映して血清 Ca、Alp、OC の有意な高値が観察された。
3. 血清 FSH 値と%L₂,BMD との間には有意な負の相

関を認めた。

以上の結果より、閉経前であっても月経不順となっていたり女性ホルモンの低下を来しはじめた状況下では、腰椎骨密度が減少することを明らかにした。したがって、閉経後骨粗鬆症の予防は「閉経後から」ではなく「閉経前から」必要であり、本研究結果が閉経後骨粗鬆症のマネジメントを考える上で重要な示唆を与えるものと思われる。

本稿を終えるにあたり、懇切なご指導とご校閲を賜りました慶應義塾大学医学部産婦人科学教室野澤志朗前教授に深甚なる謝意を捧げます。また、本研究に際して直接御指導頂きました東京女子医科大学産婦人科学教室太田博明現教授、慶應義塾大学医学部産婦人科学教室牧田和也先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 山本逸雄：骨粗鬆症人口の推定。Osteoporosis Japan 7 : 10-11, 1999
- 2) Stevenson JC, Whitehead MI : Postmenopausal osteoporosis. Br Med J Clin Res Ed 285 : 585-588, 1982
- 3) Albright F : Osteoporosis. Ann Intern Med 27 : 861-882, 1947
- 4) Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH 3rd, Bremner WJ, Shainholtz S, Southworth MB : Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. N Engl J Med 311 : 277-281, 1984
- 5) Marcus R, Cann CE, Madvig P, Minkoff J, Goddard M, Bayer M, Martin MC, Gaudiani L, Haskell W, Gennant HK : Menstrual function and bone in elite women distance runners. Endocrine and metabolic features. Ann Intern Med 102 : 158-163, 1985
- 6) Jones PK, Ravnkar VA, Tulchinsky D, Schiff I : Comparison of bone density in amenorrheic women due to athletics, weight loss and premature menopause. Obstet Gynecol 66 : 5-8, 1985
- 7) Lloyd T, Buchanan IR, Bitzer S, Waldman CJ, Myers L, Ford BG : Interrelationships of diet, athletic activity, menstrual status and bone density in collegiate women. Am J Clin Nutr 46 : 681-684, 1987
- 8) Bachrach LK, Katzman DK, Litt IF, Guido D, Marcus R : Recovery from osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 72 : 602-606, 1991
- 9) Ayers JW, Gidwani GP, Schumidt IM, Gross M : Osteopenia in hypoestrogenic young women with anorexia nervosa. Fertil Steril 41 : 224-228, 1984
- 10) Ohta H, Makita K, Suda Y, Ikeda T, Masuzawa T,

- Nozawa S : Influence of oophorectomy on serum levels of sex steroids and bone metabolism and assessment of bone mineral density in lumbar trabecular bone by QCT-C value. *J Bone Miner Res* 7 : 659-665, 1992
- 11) Ohta H, Sugimoto I, Masuda A, Komukai S, Suda Y, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Nozawa S : Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years : Cross-sectional comparisons between early and normal menopausal women. *Bone* 18 : 227-231, 1996
 - 12) Riggs BL, Melton LJ 3rd : Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314 : 1676-1686, 1986
 - 13) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語解説集（第2版）。金原出版，p.181，1997
 - 14) 金 洪海，串田一博：DXAによる骨塩定量の実際 腰椎の前後方向，骨粗鬆症と骨塩定量-DXAによる骨塩定量-，メデイカルビュー社，p.40-47，1994
 - 15) Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T, Makita K, Suda Y, Nozawa S : Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids, and bone metabolism between postmenopausal and age- and body size-matched premenopausal subjects. *Bone* 14 : 111-116, 1993
 - 16) Ohta H, Makita K, Suda Y, Masuzawa T, Ikeda T, Komukai S, Masuda A, Yoshimura Y, Taketomi S, Nozawa S : Urinary levels of pyridinium crosslinks of collagen and lumbar bone mineral density measured by DXA after oophorectomy *J Jpn Menopause Soc* 2 : 201-209, 1994
 - 17) Mundy GR : Bone remodeling and mechanisms of bone loss in osteoporosis. *Osteoporosis : Diagnosis And Management*. Martin Dunitz Ltd, London, 17-35, 1998
 - 18) Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE : Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 323 : 1221-1227, 1990
 - 19) Buchanan JR, Myers C, Lloyd T, Greer RB 3rd : Early vertebral trabecular bone loss in normal premenopausal women. *J Bone Miner Res* 3 : 583-587, 1988
 - 20) Rodin A, Murby B, Smith MA, Calciffi M, Fentiman I, Chapman MG, Fogelman I : Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur : a study of 225 Caucasian women. *Bone* 11 : 1-5, 1990
 - 21) Kroger H, Heikkinene J, Laitinen K, Kotaniemi A : Dual energy X-ray absorptiometry in normal women : a cross-sectional study of 717 Finnish volunteers. *Osteoporosis Int* 2 : 135-140, 1992
 - 22) Riggs BL, Wahner HW, Melton IJ 3rd : Rates of bone loss in the appendicular and axial skeleton of women : evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest*, 77 : 1487-1491, 1986
 - 23) Hedlund LR, Gallagher JC : The effect of age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 4 : 639-642, 1989
 - 24) Duppe H, Bardsell P, Johnell O, Nilsson BE : Bone mineral content in women : trends of change. *Osteoporosis Int* 2 : 262-265, 1992
 - 25) Smith EL, Gilligan C, Smith PE, Sempos CT : Calcium supplementation and bone loss. *Am J Clin Nutr* 50 : 833-842, 1989
 - 26) Baran D, Sorensen A, Grimes J, Lew R, Karellas A, Johnson B, Roche J : Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women : a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 70 : 264-270, 1990
 - 27) Sowers MR, Clark MK, Hollis B, Wallace RB, Jannausch M : Radial bone mineral density in pre- and perimenopausal women : a prospective study of rates and risk factor for loss. *J Bone Miner Res* 7 : 647-657, 1992
 - 28) Mazess RB : Bone density in premenopausal women : effect of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth control pills. *Am J Clin Nutr* 53 : 132-142, 1991
 - 29) Recker RR, Lappe JM, Davies KM, Kimmel DB : Change in bone mass immediately before menopause. *J Bone Miner Res* 7 : 857-862, 1992
 - 30) Nilas L, Christiansen C : Bone mass and its relationship to age and the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 65 : 697-702, 1987
 - 31) Gilsanz V, Gibbens DT, Carlson M, Boechat MI, Cann CE, Schultz EE : Peak trabecular vertebral density : a comparison of adolescent and adult females. *Calcif Tissue Int* 43 : 260-262, 1988
 - 32) Recker RR, Davies M, Henders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB : Bone gain in young adult women. *JAMA* 268 : 2403-2406, 1992
 - 33) Orimo H, et al : Trends in the incidence of hip fracture in Japan, 1987-1997 : the third nationwide survey. *J Bone Miner Metab* 18 : 126-131, 2000
 - 34) Chevally T, et al : Evaluation of the age-adjusted incidence of hip fractures between urban and rural areas : the difference is not related to the prevalence of institutions for the elderly. *Osteoporosis Int* 13 : 113-118, 2002
 - 35) Finkelstein JS, et al : Ethnic variation in bone density in premenopausal and early perimenopausal women : effects of anthropometric and lifestyle factors. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 3057-3067, 2002