

# 月経異常を呈する 長距離走選手の骨代謝に関する横断調査

Bone metabolism in female long-distance runners with menstrual disorders

佐々木英嗣\*<sup>1,2</sup>, 藤田有紀\*<sup>1</sup>, 米田勝朗\*<sup>3</sup>, 衣笠祥子\*<sup>4</sup>  
加藤 健\*<sup>5</sup>, 津田英一\*<sup>1</sup>, 石橋恭之\*<sup>1</sup>, 梅田 孝\*<sup>3</sup>

キー・ワード：bone metabolism, female athlete, high bone-turnover  
骨代謝マーカー, 女性アスリート, 高骨代謝回転

〔要旨〕 目的：女性アスリートでは相対的エネルギー不足を背景として疲労骨折が好発し、中でも女子長距離走選手ではその発生率が高い。本調査の目的は女子長距離走選手の骨代謝の特徴を明らかにすることである。

対象：対象は大学女子駅伝選手 18 名で、平均年齢は  $19.6 \pm 1.1$  歳であった。月経異常の有無を聴取した。血液検査にて骨形成、骨吸収、骨質マーカー、炎症性サイトカインを測定し、Spearman 相関係数を算出した。

結果と考察：94% が月経異常を呈していた。血清 NTx は全例で高値を示し、骨形成マーカーと正の相関を示した。ホモシステインは TNF- $\alpha$  と正に相関したが異常値は示さなかった。月経異常者率の高い女子長距離走選手は高骨代謝回転を示し、疲労骨折に対して不利な環境にあった。

## はじめに

女性アスリートでは摂食障害の有無によらない相対的エネルギー不足を基盤として無月経や骨粗鬆症を呈する<sup>1)</sup>。それに加え、アスリートに生じる疲労骨折は競技からの長期離脱を余儀なくする重要な問題である。中でも女子長距離走選手では疲労骨折の発生率が他競技と比較しても高いことが知られており<sup>2)</sup>、早期発見と予防的介入が必要と考えられている。

アスリートとして活躍する 10 代から 20 歳代にかけては女性の生涯骨量獲得の面からも重要な時期であるが<sup>3)</sup>、女子長距離走選手では練習内容や体脂肪率管理の面からも十分な骨量が得られにくく、低骨量が疲労骨折のリスクになっていると考

えられている<sup>4)</sup>。一方で、疲労骨折の好発する女子長距離走選手では反復する走負荷により、下肢の骨密度は運動習慣のない女性よりも高く評価されることもあり、適切な評価法については統一した見解が得られていない。近年、骨密度評価に代わって、より客観的な指標として骨代謝マーカーでの評価が試みられているが、臨床応用されるほどの十分なエビデンスは示されていない。

本研究は女性アスリートにおける骨代謝の特徴を把握するため、長距離走選手を対象に骨密度と骨代謝マーカーの関連から、その特徴を明らかにすることを目的とした。

## 対象および方法

対象は全日本大学女子駅伝に出場する全国トップレベルのチームである某大学女子駅伝部に所属する選手 19 名で、疲労骨折後にチーム練習を離脱し月経治療を開始した 1 名を除外した 18 名での解析を行った。平均年齢±標準偏差は  $19.6 \pm 1.1$  歳であった。調査はシーズン開始から 1 ヶ月経過

\*1 弘前大学大学院医学研究科整形外科科学講座

\*2 JCHO 秋田病院整形外科

\*3 名城大学

\*4 岡崎市医師会公衆衛生センター

\*5 雪印メグミルク (株)

表 1 対象の身体特性と走行距離, 月経状況

	平均	最小	最大
身長 (cm)	158.3±5.4	148.7	171.2
体重 (kg)	45.1±4.8	39.4	53.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.1±1.2	15.7	20.1
%fat (%)	17.8±5.0	8.6	24.3
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.61±0.04	0.52	0.67
YAM (%)	88.6±5.9	75	98
走行距離 (km/日)	17.2±6.6	2.2	27.0
月経異常	94%		

平均値±標準偏差。月経状況は規則的な月経を認めない例の割合。BMI: bone mass index. BMD: bone mineral density. YAM: young adult mean

した5月に行った。本研究は名城大学倫理委員会の承認を得て行った。

早朝空腹時の血液検査及び尿検査にて骨代謝マーカーの評価を行った。骨形成マーカーとして骨型 bone alkaline phosphatase (BAP) (基準値: 2.9-14.5µg/l) と N-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) (基準値: 14.9-68.8µg/l) を、骨吸収マーカーとして尿中 type I collagen cross-linked N-telopeptide (uNTx) (基準値: 9.3-54.3 nM/mMcr), 血清 NTx (sNTx) (基準値: 7.5-16.5 nMBCE/l), deoxypyridinoline (DPD) (基準値: 2.8-7.6nM/mMcr) を<sup>5)</sup>、骨質マーカーとして pentosidine (Pen) (pmol/ml) と homocysteine (Hom) (nmol/ml) を、炎症性サイトカインとして tumor necrotic factor-α (TNF-α) (pg/ml) と interleukin-6 (IL-6) (pg/ml) を測定した。全ての定量評価は株式会社 LSI メディエンスに委託して行った。

骨密度は DXA 法を用いて、橈骨遠位 1/3 の点での測定を行った。骨密度(g/cm<sup>2</sup>)と Young adult mean (YAM) 値での評価を行った。

身体組成値として、身長 (cm), 体重 (kg) の測定を行い、BMI (kg/m<sup>2</sup>) を算出した。体脂肪率 (%fat) はインピーダンス法 (Tanita, MC-190) を用いて測定した。

自記式アンケートにより月経状況と走行距離、疲労骨折の既往を聴取した。月経状況は 25 日から 38 日間での規則的な月経を正常月経と定義し、規則的な月経の有無を確認した。走行距離は血液検査前 7 日分の走行距離を記録し、一日当たりの走行距離 (km/日) として解析に使用した。

統計学的検討として、骨密度と骨代謝マーカー、炎症性サイトカインの関連を Spearman の相関

係数を算出し検討した。統計学的処理は SPSS ver.12.0J (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) で行い、有意水準は 5% 未満とした。

## ■ 結 果

対象の平均体脂肪率は 17.8±5.0% と低値であり、最も低い例では 8.6% を示した。月経異常を呈していたのは 17 例 (94%) でほぼ定期的な月経のある選手がいない状態であった (表 1)。疲労骨折の既往は 19 例中 3 例 (15.8%) に認め、それぞれが腓骨, 中足骨, 仙骨, 脛骨, 舟状骨と下肢に複数回骨折の既往があった。

骨代謝マーカーは、骨吸収マーカーである sNTx が 100%, uNTx が 73.7% で基準値よりも高値を示した (表 2)。また、骨形成マーカーも PINP で 42.1%, BAP で 47.4% が高値を示していた。

骨代謝マーカー間の相関関係をみると、BAP は uNTx (r=0.63), DPD (r=0.59) と正の相関を認めた (表 3)。また、PINP と uNTx (r=0.91), sNTx (r=0.49), DPD (r=0.69) が中等度から高い正の相関関係を認めた。骨質マーカーは PINP と Pen との負の相関 (r=0.51) を除いて有意な相関関係を示すものはなかった。またこれらの骨代謝マーカーと炎症性サイトカインでは TNF-α と Hom に正の相関 (r=0.61, p=0.006) を認めたのみであった (表 4)。非荷重部である橈骨骨密度と骨代謝マーカーは有意な関連を示さなかった (表 5)。

## ■ 考 察

本調査では女子長距離走選手を対象に骨代謝マーカー間の関連を調査することで骨形成マーカーと骨吸収マーカーがともに高値を示すことを明らかにした。約 9 割の選手が月経異常を呈する集団では、ほぼ全例で骨吸収マーカーが亢進し、また一方では骨形成マーカーも亢進している例が多かった。またそれらのマーカーは正の相関関係を認め、骨代謝回転が亢進している状態であることが明らかとなった。骨質マーカーは TNF-α との正の相関関係を示したが、その値は正常範囲内であった。

月経異常率の高い女子長距離走選手では骨吸収マーカーの高値例が多く、それに正の相関を示して骨形成マーカーも高値を示した。岩本らは女子大学生および実業団アスリートにおける疲労骨折

表2 骨代謝マーカー, 炎症性サイトカインの平均値±標準偏差

	基準値	平均	最小	最大	基準外
BAP (μg/l)	2.9-14.5	23.5±11.9	9.2	48.5	47.4%
P1NP (μg/l)	14.9-68.8	77.1±37.3	36.5	165	42.1%
uNTx (nM/mMcr)	9.3-54.3	102.0±77.3	39.4	355	73.7%
sNTx (nM BCE/l)	7.5-16.5	27.1±6.0	18.2	40	100%
DPD (nM/mMcr)	2.8-7.6	5.1±1.2	3.4	7.5	0%
Pen (pmol/ml)	-	37.3±7.2	24.2	53.9	-
Hom (nmol/ml)	-	6.2±1.4	4.8	10.2	-
TNF-α (pg/ml)	-	1.9±4.3	0.55	19.7	-
IL-6 (pg/ml)	-	0.5±0.3	0.3	1.31	-

平均値±標準偏差 BAP: bone alkaline phosphatase, P1NP: N-terminal propeptide of procollagen type I, uNTx: urinary type I collagen cross-linked N-telopeptide, sNTx: serum type I collagen cross-linked N-telopeptide, DPD: deoxypyridinoline, Pen: pentosidine, Hom: homocysteine, TNF-α: tumor necrotic factor-α, IL-6: interleukin-6

表3 骨代謝マーカーと骨質マーカーとの相関関係

	P1NP	uNTx	sNTx	DPD	Pen	Hom
BAP	0.72*	0.63*	0.33	0.59*	-0.41	0.01
P1NP		0.91*	0.49*	0.69*	-0.51*	0.01
uNTx			0.58*	0.67*	-0.35	-0.11
sNTx				0.28	0.02	0.04
DPD					0.44	0.06
Pen						0.08

Spearman の相関係数. \*: p<0.05

表4 炎症性サイトカインと骨代謝マーカーの相関関係

	TNF-α		IL-6	
	r	p 値	r	p 値
BMD	0.26	0.288	-0.22	0.372
BAP	0.02	0.926	-0.12	0.626
P1NP	0.14	0.561	0.07	0.778
uNTx	0.18	0.452	0.26	0.286
sNTx	0.42	0.074	-0.11	0.647
DPD	0.23	0.350	-0.02	0.937
Pen	0.11	0.669	0.16	0.509
Hom	0.61*	0.006	0.17	0.486

Spearman の相関係数. \*: p<0.05, r: 相関係数

表5 骨代謝マーカーと橈骨骨密度の相関関係

骨形成マーカー	BAP	P1NP
r	0.13	0.18
p 値	0.589	0.450

  

骨吸収マーカー	uNTx	sNTx	DPD
r	-0.07	-0.03	0.05
p 値	0.777	0.895	0.825

  

骨質マーカー	Pen	Hom
r	-0.04	0.48*
p 値	0.875	0.038

Spearman の相関係数. \*: p<0.05, r: 相関係数

群では uNTx が有意に高値を示すことを報告しており<sup>6)</sup>, 本結果と同様の結果を示していた. 女性は閉経後に高骨代謝回転を示すことが知られているが<sup>7)</sup>, 女子長距離走選手では相対的エネルギー不足, 月経異常による低エストロゲン状態が骨吸収を亢進させているものと考えられる. 一方では,

1日当たりの平均走行距離が17kmの練習を行う集団であり, 繰り返される高頻度の外力から生じた Micro damage に応じて骨形成能が亢進していると推測される. これらの骨代謝が複合することで, 閉経後の高骨代謝回転に近似した状態になっ

ていると考えられた。

閉経後の高骨代謝回転では、骨密度低下は軽微であってもリモデリングスペースが増加することにより骨強度は低下する<sup>8)</sup>。女子長距離走選手には月経異常による高骨代謝回転とそれに伴うリモデリングスペース増加に加え、走運動という単調で同じ動作による繰り返し外力が働くというスポーツ特性があり、疲労骨折に対し不利な環境にあることを示唆する結果が得られた。今後は臨床症状と合わせての疲労骨折の前状態を客観的に評価し、スクリーニングに応用できるカットオフ値を求めていく必要があると考えられる。

一方で骨代謝マーカーと骨質マーカー、炎症性サイトカインとの関連は明らかにならなかった。その原因の一つには骨質マーカーが高値を示す例が見られなかったことがあげられる。Micro damageの生じた部位ではマクロファージがTNF- $\alpha$ やIL-1を分泌し<sup>9)</sup>、これらのサイトカインが破骨細胞に直接作用して分化活性化を促進している。またIL-6は骨芽細胞にRANKL発現を誘導し、破骨細胞の分化活性化を促進している。いずれの炎症性サイトカインも骨吸収を促進する作用を有し、繰り返すリモデリングは骨質悪化を誘発するが、本結果ではいずれの相関関係も認められなかった。疲労骨折例を含めてシーズンを通しての経過観察を行いながら、骨質マーカー、炎症性サイトカインが局所イベントを反映するマーカーになるか判断していく必要がある。

本対象は月経異常を有する選手が94%と非常に特殊な集団であった。大学女子駅伝では常にトップレベルの成績を収めるチームであり、ほぼ全ての選手が中学高校においても成績上位校から入学している。入学前から高強度の練習を継続していたものと考えられ、原発性無月経の選手が3例在籍していた。続発性無月経例も多く含まれたが、入学後の走行距離は平均で月間500kmであり、通常のシーズンオフの時期にもこのペースを維持して走り込みを行っていることも関連したのかもしれない。一方でその基盤として高校時代から低体重が維持され、月経異常に対する意識づけや啓発が不十分であったこともその原因の一つになっていると考えられた。また高い月経異常率に関連して骨吸収マーカー亢進例が高率となっていた。高頻度の走運動はmicro damageを蓄積させ、骨リモデリングを亢進させる。反復外力による骨

形成能の亢進は明らかであるが、それに伴い炎症性サイトカインによる破骨細胞への分化促進やRANKを介した破骨細胞への刺激も骨吸収マーカーを上昇させた原因の一つになっていると考えられた。

さらなる問題点として、対照群の設定ができないことがあげられる。同年代で運動習慣のない一般女性による健常群や月経異常のない他競技のアスリート群との比較を行うことで、女性アスリートの骨代謝に関するさらなる理解が得られるものと考えられる。また、疲労骨折発生との関連が見られていない点があげられる。スクリーニングもしくは早期診断toolとしての有用性を示すことが臨床応用への鍵となるが、それを支持するエビデンスは多くない。本調査では3例の疲労骨折既往者が含まれたが、調査時点での状態を反映する骨代謝マーカーと過去の障害歴との関連を分析することは困難である。障害発生予測に関する調査は前向きに行われれば十分な解析はできないため、我々はシーズンを通して定期的に直接診察、骨代謝マーカーの確認を行い、疲労骨折予測因子の検索を縦断的に行っている。本研究にはこれらの問題が存在するが、本結果より月経異常のある女子長距離走選手では高骨代謝回転を呈し、繰り返す外力に対しても不利な環境にあることが明らかとなった。強化期を含めて通年で観察していくことが必要であると考えている。

## ■ 結 論

月経異常例の多い女子長距離走選手では骨吸収マーカー、骨形成マーカーがともに高値を示していた。高骨代謝回転の状態であり、疲労骨折に対して不利な環境にあると考えられた。

### 利益相反

佐々木英嗣, 藤田有紀, 米田勝朗, 衣笠祥子, 加藤健, 津田英一, 石橋恭之, 梅田孝; 奨学(奨励)寄付など(雪印メグミルク(株))

### 文 献

- 1) Nattiv, A, Loucks, AB, Manore, MM et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. Med Sci Sports Exerc. 2007; 39: 1867-1882.
- 2) 津田英一, 藤田有紀, 山内良太ほか. 疲労骨折の治

- 療と予防. 臨床スポーツ医学. 2015; 32: 404-411.
- 3) 清野佳紀, 田中弘之, 西山宗六ほか. 日本人若年女子の最大骨量. 医学のあゆみ. 1994; 170: 1041-1042.
  - 4) 桜庭景植, 澤木啓祐, 石川拓次ほか. 頻度の高い疲労骨折のスポーツ復帰について 下肢の疲労骨折MRI および骨代謝マーカーを中心に. 日本臨床スポーツ医学会誌. 2004; 12: 385-392.
  - 5) 市村正一, 長谷川雅一, 高橋雅人ほか. 骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症診療. Bone Joint Nerve. 2016; 6: 55-60.
  - 6) 岩本 潤, 竹田 毅, 松本秀男. 尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド値は疲労骨折を有するスポーツ選手では高い. 日本整形外科スポーツ医学会雑誌. 2009; 29: 54-60.
  - 7) Ivaska, KK, Gerdhem, P, Väänänen, HK et al.. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. J Bone Miner Res. 2010; 25: 393-403.
  - 8) Burr, DB, Forwood, MR, Fyhrie, DP et al.. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures. J Bone Miner Res. 1997; 12: 6-15.
  - 9) Voll, RE, Herrmann, M, Roth, EA et al.. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. Nature. 1997; 390: 350-351.
- 
- (受付：2016年4月15日, 受理：2017年4月14日)

## Bone metabolism in female long-distance runners with menstrual disorders

Sasaki, E.<sup>\*1,2</sup>, Fujita, Y.<sup>\*1</sup>, Yoneda, K.<sup>\*3</sup>, Kinugasa, S.<sup>\*4</sup>  
Kato, K.<sup>\*5</sup>, Tsuda, E.<sup>\*1</sup>, Ishibashi, Y.<sup>\*1</sup>, Umeda, T.<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Orthopedic Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine

<sup>\*2</sup> Department of Orthopaedic Surgery, JCHO Akita Hospital

<sup>\*3</sup> Meijo University

<sup>\*4</sup> Public Health Center, Okazaki Medical Association

<sup>\*5</sup> Megmilk Snow Bland Co., Ltd.

**Key words:** bone metabolism, female athlete, high bone-turnover

**[Abstract]** Background: Female athletes have several problems with relative energy deficiency in sports like disturbance of menstruation. While female athletes are at a high risk for stress fracture, their bone metabolism is unclear. The purpose of this study was to investigate bone metabolism in female long-distance runners.

Methods: Subjects were 18 female university long-distance runners aged  $19.6 \pm 1.1$  years old. Bone mineral density (BMD) of the radius was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. The presence of regular menstruation was checked by a self-reported questionnaire. Bone alkaline phosphatase (BAP) and N-terminal propeptide of procollagen type I (P1NP) as bone-forming marker, type I collagen cross-linked N-telopeptide (NTx) and deoxypyridinoline (DPD) as bone-absorption marker, homocysteine and pentosidine as bone quality marker, tumor necrotic factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 as inflammatory cytokine were measured. Spearman's correlation coefficients among the parameters of BMD, bone metabolic marker, and inflammatory cytokine were calculated.

Results: BMD was  $0.61 \pm 0.04$  g/cm<sup>2</sup> (young adult mean: 88.6%), and 94% of subjects had irregular menstruation. Values of serum NTx were above the threshold in all subjects and were positively correlated with BAP ( $r=0.63$ ) and P1NP ( $r=0.91$ ). While homocysteine was correlated with TNF- $\alpha$  ( $r=0.61$ ), their values were within the normal range. There was no significant correlation between BMD, bone formation and absorption markers.

Conclusion: Female long-distance runners with a high prevalence of menstrual irregularities showed high turnover in bone metabolism, which would lead to fragility to repeated micro damage and a disadvantage for stress fracture. While there was a significant positive correlation between bone quality markers and inflammatory cytokines, the values of these markers were at a low level within the normal range. It is necessary to perform further studies focused on the relationship with the intensity of training.