

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 齊藤 真

横浜市立大学大学院医学研究科 生殖生育病態医学

### 審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 運動器病態学 教授 稲葉 裕

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学 講師 水口 剛

副査 横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター 講師 志賀 健太郎

## 博士の学位論文審査結果の要旨

### Effects of the initiating age of Estrogen Replacement Therapy on Trabecular Bone Score in adults with Japanese Turner syndrome

(日本人ターナー症候群女性におけるエストロゲン補充療法の  
開始年齢が海綿骨スコアに及ぼす影響)

学位論文の審査にあたり、申請者より論文の概要の説明が下記の要項で行われた。

#### 1. 序論

ターナー症候群 (Turner Syndrome, 以下 TS) は X 染色体の欠失を伴う染色体異常症で、出生女性の 2000~2500 人に 1 人の割合で発症する。TS 女性は様々な症状を呈するが、その一つに卵巣機能不全がある。卵巣機能不全に伴うエストロゲン低下は骨粗鬆症を誘発するため、その予防にエストロゲン補充療法 (Estrogen Replacement Therapy, 以下 ERT) を行う必要がある。骨量の獲得ピークは思春期初期から 18 歳頃に達成されるため、TS 女性は、思春期早期からの ERT を必要とする。

一般的に骨強度は骨密度と骨質の両方によって特徴づけられるが、そのうち骨密度によるものは 70%、30%は骨質によるものと考えられており、骨質の評価も重要である。骨質の評価法は複数存在するが、近年、その構造特性を間接的に評価する海綿骨スコア (Trabecular bone score, 以下 TBS)が本邦でも医療機器として承認され、導入施設が増加している。TBS は骨密度を評価する二重エネルギー X 線吸収測定法 (Dual energy X-ray absorptiometry, 以下 DXA)の画像データを用いて後方視的に測定が可能なツールであり、簡便かつ患者への負担がない点が特徴的である。

TS 女性における ERT と骨密度の関係については複数の報告があるが、ERT と骨質の評価は世界的にも少ない。そこで本研究では、日本人 TS 女性における ERT の開始年齢が骨質に与える影響を、TBS を用いて横断的および縦断的に評価し、ERT 開始年齢の骨質への影響および、その適切な開始時期を検討した。

#### 2. 対象と方法

2008年4月から2019年3月までに他院から横浜市立大学附属市民総合医療センターに紹介となったTS女性120名のうち、DXA撮影までERTを継続した20～49歳の女性95名を対象とした。本研究の目的は、TS女性におけるERTの開始時期が骨密度だけでなく骨質に影響を及ぼしているかを解析すること、およびERTの適切な開始時期を検討することであり、骨質を横断的、縦断的に解析して評価した。横断解析では、ERT開始時の年齢により、95名の女性をA群（12～14歳,11名）、B群（15～17歳,47名）、C群（18歳以上,37名）の3群に分類しERTの影響を評価した。また、治療開始時年齢と治療期間が骨密度と骨質に及ぼす影響について線形回帰分析を加えて検討した。

縦断解析では95名のうち、当院でERTを継続した48名を対象とした。横断解析と同様に、48名の女性をERT開始時の年齢に基づいてD群（12～14歳,8人）、E群（15～17歳,18人）、およびF群（18歳以上,22人）の3群に分類し骨密度と骨質の1年ごとの変化率を解析し、また調査中の脊椎圧迫骨折者の有無を評価した。

統計解析は3群間の解析には分散分析を用い、各群の個別解析にはTukey-HSD検定を用いた。治療開始年齢と治療期間との関係の解析には回帰分析を用いた。 $p < 0.05$ の値を統計的に有意とした。

### 3. 結果

横断解析では、骨密度、TBSにおいて3群間で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。Tukey-HSD検定による個別解析では、C群がB群と比較し有意に低値であった(骨密度:  $p = 0.028$ , TBS:  $p = 0.0014$ )。A群とC群の間でも同様の傾向が認められたが(骨密度:  $p = 0.073$ , TBS:  $p = 0.073$ )、A群とB群間では統計的な有意差は認められなかった(骨密度:  $p = 0.996$ , TBS:  $p = 0.995$ )。ERTの開始時年齢とERT期間が骨密度とTBSに及ぼす影響を調べた線形回帰分析では、ERT開始年齢は骨密度とTBSの増加に有意な影響を与えた(骨密度:  $p = 0.042$ , TBS:  $p = 0.002$ )。投与期間も同様の傾向が見られたが、統計的に有意な差は認められなかった(骨密度:  $p = 0.076$ , TBS:  $p = 0.075$ )。

縦断解析では骨密度、TBSの年間変化率を含めた全ての結果で、3群間に有意差は認められなかった(骨密度:  $p = 0.55$ , TBS:  $p = 0.73$ )。

### 4. 考察

横断解析ではC群（18歳以降）の女性は骨密度、TBSともにB群と比較して低かった。また、統計的に有意ではないが、A群とC群の間にも同様の傾向が認められた。これはERTの

開始遅延が骨密度だけでなく骨質にも負の影響を及ぼした可能性が考えられる。また線形回帰分析では、治療開始年齢は骨密度および TBS 値と有意な正の相関があることが示され、ERT 治療期間に関してはその傾向にとどまった。治療期間も重要なファクターではあるが、治療開始年齢がより重要であると考えられ、早期の ERT が骨質へ影響している裏付けとなった。

一方、縦断解析では 3 群 (D, E, F) で TBS の変化率に差は認められなかった。本研究の対象者は平均 33.1 歳であり、成人後の骨質改善には年齢別の要素は反映されないと考えられた。また、縦断解析において E 群に 3 名、F 群に 5 名の骨折者を認めた。ERT 開始年齢が遅い群で骨折者が多い傾向が認められたが、例数の関係から統計的な評価はできておらず、今後の課題と考えられた。

## 5. 結語

TS 女性における骨密度の最大量の獲得には、思春期早期からの ERT が重要である。本研究の TBS を用いた骨質の年齢別評価からは、骨密度のみならず骨質の獲得においても思春期早期からの ERT が望ましいと考える。

審査にあたり、以上の論文要旨の説明に続き、以下の質疑応答がなされた。

水口副査からの講評、質疑に対して以下の回答がなされた。

1. 今回の結果では、骨密度と骨質は同じような挙動を示していたように見えたが、骨密度だけでなく海綿骨スコアを測定するメリットはどのようなことが考えられるか？

今回の結果には反映されていないが、既報では骨密度が保たれている症例においても骨質が劣化している報告が複数認められる。特に糖尿病などの代謝疾患を罹患している患者にはその傾向が多いと報告されている。それらの事実を考慮すると、骨密度が保たれていても骨質が劣化しているような TS 女性においては、骨折リスクの提示や早期の介入が可能であると考えられる。

2. 糖尿病など特殊な病態で骨密度と骨質で discrepancy が認められたとのことであったが、今回の TS 女性ではどうだったか？

今回対象となった TS 女性の中にも糖尿病を罹患している患者が複数認められたが、糖尿病を罹患している患者とそれ以外の患者の間には大きな違いは認められなかった。

3. 本研究の研究規模は過去の報告と比較してどの程度のものなのか？ 既報の論文と比較

#### しサンプル数は多いのか？

TS女性の骨密度および骨質に関する研究は世界的に少なく、既報の論文は2019年にオーストラリアから発表されたものだけである。その論文では10年程の追跡期間で57例の報告であった。今回の学位論文では95例を対象としており、比較的大規模な研究内容と考える。

#### 4. 申請者もTS女性の診察はおこなっているか？

現在、横浜市立大学附属市民総合医療センター婦人科では週に1回内分泌外来を設けており、その外来にはTS女性やその他内分泌異常を罹患している患者が受診している。申請者もその外来を担当しており、1回の外来で2人から3人程度のTS女性を診察している。

#### 5. 先行研究では2群間比較であったが、本研究で3群に分類した根拠はなにか？

先行研究ではERTを18歳以降に開始した群と18歳未満に開始した群の2群間比較であったが、本研究を行うにあたり18歳未満の群を15歳前後で2群に分類し、トータル3群とした。その根拠は日本小児内分泌学会が発表したTS女性のホルモン補充療法ガイドラインの「TS女性のホルモン補充は12歳には開始し、遅くとも15歳までには開始するのが望ましい」という記載に基づいている。今回18歳未満の群を2群に分類することにより新たな知見が得られるのではないかと考え、上記の3群に分類した。

#### 6. 今回の症例数ではA群とB群において研究前に推測した結論が得られなかったということか？ また今後症例数の増加によりA群とB群で差を得られるか？

今回はA-B群間において差は認められなかった。18歳未満と18歳以降の2群に分類した方が分かりやすい結果になった可能性はある。今後、症例数を増やすことで統計的な差が得られる可能性はあるが、今回の統計ではA-B群間に傾向があると言えるほどの結果ではなく難しいかもしれない。現在、思春期早期からのホルモン補充を行う必要性は産婦人科医を含めかなり浸透していると考えており、今後症例蓄積ができ次第再度評価したい。

#### 7. 横断研究では有意差が出ていたBMDとTBSが、縦断研究では有意差がなくなっている。再現性の観点からこの差があることをどのように評価しているか？

横断解析から縦断解析に移行するにあたり、症例数が半数近くまで減少したことが一つの要因と考える。骨密度に関しては、有意差はないものの傾向はみられている。一方TBSに関しては指摘の通り有意差がなくなっている。この原因に関しては症例数の減少以外にははっきりした理由はわからず、後方視的研究の限界と考える。

#### 8. 変化率は絶対値の差を見たもので正しいか？ BMDやTBSの絶対値がどのように分布しているかによって意味が変わるのではないか？

骨密度, TBS いずれも変化率そのものが小さく評価は難しい. 骨密度に関しては, Z-score の値により一定の評価に値すると考える. 一方 TBS に関しては, 現状でこの数値以外での評価が困難であり, 本研究では実数値での表記とした.

志賀副査からの講評, 質疑に対して以下の回答がなされた.

1. 小児内分泌学会から出ている TS 女性のホルモン補充ガイドラインは 2008 年に小児内分泌学会から発表されているが, これは骨密度よりも最終身長に重点を置いたガイドラインであった. 今回の研究で骨に対しても影響すること裏付けられたのではないかと考えている. 一つ目の質問として, C 群の症例はバリエーションが大きく, 開始年齢にばらつきがあるが, そのことが解析に及ぼす影響を考察しているか?

今回の解析内では開始年齢のばらつきに関する考察は特に行っていない. 指摘の通り, 30 代に開始するような症例は初診時の骨密度が既に低く, 今後の検討では考慮する必要があると考える.

3. ERT 開始が遅くなった症例の原因は明確にされているか?

以前に TS 女性を含めた原発性無月経女性の当院への紹介経路を調べた際, 小児科や産婦人科からの紹介と比較して, 内科からの紹介症例は高年齢である傾向であった. これは小児期から思春期にかけて, 患者本人や家族が低身長や無月経であることにあまり執着しなかった可能性があり, 成人後に何らかの理由で内科を受診した際に発見されたものではないかと考えている.

4. C 群の成長ホルモンの導入率が低いのも上記のことが影響していると考えるか?

C 群の成長ホルモンの非投与率は 62%であり, その可能性は高いと考える. 一方で, 投与率が 38%認めたことに驚きがある. 一般的には骨端線が閉じた年齢での成長ホルモンの投与には効果がないため, 18 歳以降の投与がどのような理由であったのかは興味深いと感じた.

稲葉主査からの講評, 質疑に対して以下の回答がなされた.

1. 今回の研究は先行研究からの発展によるものであるが, 今回の研究は自身で着想した研究デザインか?

TBS を知った契機は, 内分泌グループの医師からの情報提供によるものであった. 本研究において, TBS を用いて TS 女性の骨質を調べること, 年齢別に分類するという点に関しては, 先行研究を基にして, 自分自身で発展させたものである.

2. TS は、疾患の特徴としてコラーゲン架橋に異常があるなど骨質に問題があるか？

申請者が知りうる限りではそのような報告はないと考える。

3. 閉経後骨粗鬆症の治療薬に選択的エストロゲン受容体モジュレーターなどの薬剤があるが、女性ホルモンと TS、コラーゲン架橋についての報告はない、ということによいか？

調べた限りにおいては、TS 女性とコラーゲン架橋に関する報告は認められなかった。

4. 18 歳未満の群を 2 つに分けたことには疑問だったが、全ての患者を回帰分析で評価し年齢が要因であることを明らかにしている。確認ではあるが、この回帰分析結果はエストロゲンの開始年齢が骨質に影響を及ぼしているという認識で良いか？

その通りです。

5. Study 2 の縦断解析で、E、F に骨折を起こした人がおり、特に F 群では 1/4 が骨折を起こしている。これは全部、骨粗鬆症性の脊椎の圧迫骨折のみか？

今回の骨折者は脊椎圧迫骨折の症例のみで、その他の骨折は含めていない。

6. F 群で約 7.2 年の追跡期間で 22.5%が骨折しているということは ERT だけでは不十分ということか？

今回の縦断研究では骨密度の変化率は非常にわずかなものであった。特に F 群での骨折率の高さを考慮すると、ERT での治療のみでは限界はあると考える。その際はビスフォスフォネート製剤やデノスマブ製剤など強力な骨吸収抑制剤を使用する必要があると考える。

7. 診療方針に関して：30 歳での初診など、思春期をすぎた年齢での受診やその後の治療において長期間エストロゲンを補充していたほうがよいのか？

ERT の投与目的は骨粗鬆症予防以外に、月経をおこすことで女性らしい生活を送ることや、高血圧や高脂血症などの内分泌的疾患の予防という点からも重要と考えており、比較的高年齢になっても補充は継続している。

8. ERT を継続的に行う中で、F 群の様な骨折者に対して、それらの患者をクローズアップして、新しい治療を模索するなど、展望はあるか？

ERT を継続していく中で定期的に DXA を撮影し、骨密度、骨質ともに低下するような症例に関しては早い段階で介入する必要があると考える。ただし、今回の結果では骨折者の変化率が特別低下しているわけではなく見極めは非常に難しいと考える。今後の課題と考える。

志賀副査から追加の講評

今後はガイドラインからも、A 群の様な若年齢から ERT を開始する患者も増加すると思

われる。今後よりおもしろい研究結果になると期待している。

9. (志賀副査の講評に関して)、今回の症例は診断されたらすぐにエストロゲンを開始していたのか？

診断された年齢にもよるが、小児科で成長ホルモンの投与が開始された後に ERT を開始した症例も複数含まれている。

10. 上記の理由で 15 歳から ERT を開始した群の例数が一番多かったのか？

その様な側面はあると考える。成長ホルモンの投与を終了する時期は難しいと伺っている。終了のタイミングは客観的な事実だけでなく、本人や親の意向も反映されるため長期間になる可能性はあると思われる。

申請者はターナー症候群における ERT 開始年齢と骨質獲得に関して学術的に意味のある研究を行った。また、審査における質疑応答にも適切に回答された。以上より本研究は博士(医学)の学位に値すると判断された。