

学位論文の要旨

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)

February, 2021
(2021年2月)

Shin Saito

齊藤 真

Department of Obstetrics, Gynecology, and Molecular Reproductive science
Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学大学院医学研究科 生殖生育病態医学

(Research Supervisor: Hideya Sakakibara, Professor)

横浜市立大学附属市民総合医療センター 婦人科

(研究指導教員：榊原 秀也 診療教授)

(Doctoral Supervisor: Etsuko Miyagi, Professor)

(指導教員：宮城 悦子 主任教授)

学位論文の要旨

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)

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-020-05652-1>

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 (Bondy CA, 2007). 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 (Shore RM, et al., 1982). 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 (Nakamura T, et al., 2015, Nguyen HH, et al., 2017).

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%、残りの 30%は骨質によるものと考えられ、骨質の評価も重要である (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001).

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 (Nguyen HH, et al., 2018). 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、その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された 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、骨質を横断的及び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(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に及ぼす影響を回帰分析で評価したところ, 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: $p = 0.075$)。

縦断解析では全てのパラメーターに3群間で差はなく, また骨密度, TBSの年間変化率も3群間で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の開始が遅れたこと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。骨密度の獲得は思春期初期から成人期までにピークを迎え、20代でプラトーに達し、閉経まで維持するとされる。本研究の対象者は20歳以上であり、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。

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も思春期早期のERTが望ましいと考えられ、今後の臨床現場において重要な意味を持つと考えられる。

引用文献

1. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. (2007) Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 92:10-25.
2. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ. (1982) Skeletal demineralization in Turner's syndrome. *Calcif Tissue Int* 34: 519-522.
3. Nakamura T, Tsuburai T, Tokinaga A, Nakajima I, Kitayama R, Imai Y, et al. (2015) Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocr J* 62:965-970.
4. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Jones G, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. (2017) Delay in estrogen commencement is associated with lower bone mineral density in Turner syndrome. *Climacteric* 20:436-441.
5. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285 (6): 785-795.
6. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. (2018) A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis of Trabecular Bone Score in Adults With Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 103:3792-3800.

論文目録

I. 主論文

Effects of age at Estrogen Replacement Therapy initiation on Trabecular Bone Score in Japanese adults with Turner syndrome

Saito S, Koga E, Okada Y, Tsuburai T, Yoshikata H, Miyagi E, Sakakibara H

Osteoporos Int., 2020 September

II. 副論文

Activated vitamin D3 formulations can be safely used as concomitant medication for prevention of denosumab-induced hypocalcemia in women with postmenopausal osteoporosis

Saito S, Sugo Y, Tsuburai T, Kurasawa K, Nakamura T, Yoshikata H, Miyagi E, Sakakibara H

J Obstet Gynaecol Res., 45(4), 908-914, 2019 April

III. 参考論文

1. 原発性無月経, 思春期不正出血

齊藤 真, 榊原秀也

臨床婦人科産科 産婦人科の処方ofのすべて 2020 症例に応じた実践マニュアル
Vol. 74 No.4 29-31, 40-42, 医学書院 2020 年

2. 思春期・性成熟期・閉経後の不正性器出血

齊藤 真, 宮城 悦子

日常診療に活かす 診療ガイドライン up to date 2020-2021, 936-940, メディカルレビュー社 2020 年

3. 月経異常症 原発性無月経

齊藤 真, 榊原 秀也

別冊 日本臨牀 内分泌症候群 (第3版) 172-175, 日本臨牀社 2019 年.

4. 思春期と多嚢胞性卵巣症候群 Adolescent PCOS

齊藤 真, 榊原 秀也

思春期学 Vol 37 No.2 190-194, 日本思春期学会 2019 年

5. 原発性無月経

齊藤 真, 榊原 秀也

産婦人科外来パーフェクトガイド vol.72 No.4 6-10, 医学書院 2018 年

6. Massive Subcutaneous Emphysema Extending to the Face during Total Laparoscopic Hysterectomy.

Asano R, Suzuki Y, Saito S, Kamiya N, Aoki M, Miyagi E

Journal of minimally invasive gynecology 26(4) 589 - 590 2019

7. 緊急手術を要した早期型トロッカーサイトヘルニアの 3 例

紙谷 菜津子, 鈴木 幸雄, 齊藤 真, 浅野 涼子, ルイズ横田 奈朋, 松永 竜也,
中村 朋美, 宮城 悦子

日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 35(1) 138 - 143 2019 年

8. 全腹腔鏡下子宮全摘時の膀胱損傷により生じた難治性膀胱腔瘻の 1 例

齊藤 真, ルイズ横田 奈朋, 齋藤 圭介, 松永 竜也, 中村 朋美, 逢坂 公人,
槇山 和秀, 宮城 悦子

神奈川産科婦人科学会誌 55(2) 119 - 123 - 123 2019 年 2 月

9. 当院における全腹腔鏡下準広汎子宮全摘術の安全性の評価と標準化に向けた今後の課題

齊藤 真, 松永 竜也, 紙谷 菜津子, 太田 幸秀, 鈴木 幸雄, 浅野 涼子, 今井 雄一,
ルイズ横田 奈朋, 中村 朋美, 宮城 悦子

日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 34(2) 178 - 183 2018 年 12 月

10. 子宮内膜細胞診から推定しえた胆嚢癌子宮転移の 1 例

齊藤 真, 松永 竜也, 最上 多恵, ルイズ横田 奈朋, 日比谷 孝志, 古屋 充子,
佐藤 美紀子, 宮城 悦子

日本臨床細胞学会雑誌 56(6) 308 - 313 2017 年

11. たこつぼ型心筋症により心不全を発症した卵巣腫瘍捻転術後の一例
伊集院 昌郁, 段 泰行, 浅野 涼子, 飯沼 綾子, 齊藤 真, 北山 玲子, 須郷 慶信,
香川 愛子, 長瀬 寛美, 飛鳥井 邦雄
関東連合産科婦人科学会誌 52(4) 585 - 593 2015 年 11 月

12. 妊娠 24 週で外科的治療を要した非典型的な hyperreactio luteinalis の 1 例
志村 茉衣, 中西 沙由理, 平原 裕也, 長嶋 亜巳, 中島 泉, 齊藤 真, 和泉 春奈,
須郷 慶信, 長瀬 寛美, 飛鳥井 邦雄
神奈川産科婦人科学会誌 52(1) 43 - 46 2015 年 9 月

13. Pseudo - Meigs 症候群を呈した転移性卵巣癌の 1 例
飯沼 綾子, 浅野 涼子, 齊藤 真, 北山 玲子, 香川 愛子, 長瀬 寛美, 段 泰行,
飛鳥井 邦雄
神奈川産科婦人科学会誌 50(2) 138 - 141 2014 年 1 月

14. 子宮癌肉腫における術後化学療法の検討 TC 療法無効例の予後に寄与する治療選択
を考える
廣岡 潤子, 水島 大一, 齊藤 真, 宇佐美 友希, 端本 裕子, 服部 信, 平吹 知雄,
白須 和裕, 佐治 晴哉
神奈川産科婦人科学会誌 50(1) 14 - 18 2013 年 7 月

15. 一絨毛膜二羊膜双胎における early second trimester の超音波検査所見と周産期予後
に関する検討
齊藤 真, 奥田 美加, 小畑 聡一郎, 宇佐美 友希, 粒来 拓, 加藤 沙絵, 持丸 綾, 望月
昭彦, 倉澤 健太郎, 青木 茂, 高橋 恒男, 平原 史樹
関東連合産科婦人科学会誌 50(1) 31 - 35 2013 年 3 月

16. ICV melatonin reduces acute stress responses in neonatal chicks
Saito S, Tachibana T, Choi YH, Denbow DM, Furuse M
BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 165(2) 197 - 203 2005 December

17. Central administration of phosphatidylserine attenuates isolation stress-induced behavior in chicks
Koutoku T, Takahashi H, Tomonaga S, Oikawa D, Saito S, Tachibana T, Han L, Hayamizu K, Denbow DM, Furuse M
NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL 47(3) 183 - 189 2005 August
18. ICV CRF and isolation stress differentially enhance plasma corticosterone concentrations in layer- and meat-type neonatal chicks
Saito S, Tachibana T, Choi YH, Denbow DM, Furuse M
COMPARATIVE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY A-MOLECULAR & INTEGRATIVE PHYSIOLOGY 141(3) 305 - 309 2005 July
19. Anorexigenic effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and vasoactive intestinal peptide in the chick brain are mediated by corticotrophin-releasing factor
Tachibana T, Saito ES, Takahashi H, Saito S, Tomonaga S, Boswell T, Furuse M
REGULATORY PEPTIDES 120(1-3) 99 - 105 2004 August
20. Differences in catecholamine metabolism and behaviour in neonatal broiler and layer chicks
Saito S, Takagi T, Koutoku T, Saito ES, Hirakawa H, Tomonaga S, Tachibana T, Denbow DM, Furuse M
BRITISH POULTRY SCIENCE 45(2) 158 - 162 2004 April
21. Comparison of brain arginine-vasotocin and corticotrophin-releasing factor for physiological responses in chicks
Tachibana T, Saito ES, Saito S, Tomonaga S, Denbow DM, Furuse M
NEUROSCIENCE LETTERS 360(3) 165 - 169 2004 April
22. Effect of central administration of prolactin-releasing peptide on feeding in chicks
Tachibana T, Saito S, Tomonaga S, Takagi T, Saito ES, Nakanishi T, Koutoku T, Tsukada A, Ohkubo T, Boswell T, Furuse M

23. Changes in plasma constituents of crossbred (Aigamo) ducks during the winter season.

Koga Y, Saito S, Kaneko K, Kido Y, Furuse M

J. Poult. Sci. 41(2) 131 - 139 2004

24. Comparison of plasma constituents between Japanese quail and chickens under fed and fasted conditions

Koga Y, Yamasaki I, Saito ES, Saito S, Takagi T, Tachibana T, Kido Y, Furuse M

JOURNAL OF APPLIED ANIMAL RESEARCH 24(1) 1 - 6 2003 September

25. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and vasoactive intestinal peptide inhibit feeding in the chick brain by different mechanisms

Tachibana T, Tomonaga S, Oikawa D, Saito S, Takagi T, Saito ES, Boswell T, Furuse M

NEUROSCIENCE LETTERS 348(1) 25 - 28 2003 September

26. Central pipecolic acid increases food intake under ad libitum feeding conditions in the neonatal chick

Takagi T, Tachibana T, Saito ES, Tomonaga S, Saito S, Bungo T, Denbow DM, Furuse M

NEUROSCIENCE LETTERS 347(2) 93 - 96 2003 August

27. Intracerebroventricular administration of GABA-A and GABA-B receptor antagonists attenuate feeding and sleeping-like behavior induced by L-pipecolic acid in neonatal chicks

Takagi T, Bungo T, Tachibana T, Saito ES, Saito S, Yamasaki I, Tomonaga S, Denbow DM, Furuse M

JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH 73(2) 270 - 275 2003 July

28. Intracerebroventricular injection of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibits feeding in chicks
Tachibana T, Saito S, Tomonaga S, Takagi T, Saito ES, Boswell T, Furuse M
NEUROSCIENCE LETTERS 339(3) 203 - 206 2003 年 March

29. Effect of environmental lighting on aggressive and anxious behavior in male mine
Koutoku T, Nakanishi T, Takagi T, Yamasaki I, Zhang R, Sashihara K, Saito ES, Saito S, Furuse M
Journal of Applied Animal Research 23 65 - 74 2003 January

30. Feeding Condition and Strain Difference Influence Sleeping Behavior in Newborn Chicks
Saito S, Takagi T, Koutoku T, Denbow DM, Furuse M
J. Poult. Sci. 40(1) 62 - 68 2003