

学位論文の要旨

Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome

ターナー女性における女性ホルモン補充療法 (ERT) の
骨量獲得と子宮成熟に対する効果

Tomomi Nakamura

中村 朋美

Obstetrics and Gynecology
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

(Doctoral Supervisor : Fumiki Hirahara, Professor)

(指導教員 : 平原 史樹教授)

学位論文の要旨

Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome

(ターナー女性における女性ホルモン補充療法 (ERT) の骨量獲得と子宮成熟に対する効果)

<http://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0172>

.....

1. (背景及び目的)

ターナー (以下 TS) 女性は、遺伝的な背景により、低身長、卵巣機能不全など様々な合併症を有するため、生涯においてその管理を必要とする。TS 女性の多くが卵巣機能不全により原発性無月経を呈し、月経周期の確立、第 2 次性徴誘導や骨量の獲得、低エストロゲンによる合併症の予防のために女性ホルモン補充療法 (ERT) が有用とされている。ERT の開始時期について、低身長に対して成長ホルモン (GH) 治療が開始された初期 (1990 年前半) は成人身長獲得のため 18 歳前後まで待機していることが多かった (田中ら, 2008)。しかし Bondy (2006) の TS 女性の管理におけるガイドラインにおいては、思春期早期からの ERT が提唱されている。また、本邦のエストロゲン補充療法のガイドライン (田中ら, 2008) は身長獲得への ERT の影響に主眼をおき、少量から段階的に増加する方法を提唱している。しかしながら、TS 女性の合併症の予防という観点から見た適切な ERT の方法についてはいまだ確立されていない。TS 女性の合併症のなかでも頻度の高いのが骨粗鬆症であり、骨折の頻度も高いとされている (Bondy, 2006; Trolle et al., 2012)。卵巣機能不全を合併する場合、骨量の維持には長期の ERT が必要であるが、ERT を行っても骨密度が正常域に達しないことも多い。また、TS 女性の多くは卵巣機能不全により不妊となるが、近年は国内外においても TS 女性の卵子提供による妊娠についても報告されており、妊娠維持には子宮成熟が重要である。これらのことから本研究においては、ERT による骨量の獲得と子宮の成熟促進に対する効果について着目し検討した。

2. (方法)

横浜市立大学附属病院の女性健康外来に通院中の 100 名の TS 女性について、文書で同意をえた上、診療録をもとに年齢、BMI、通院歴、月経歴、治療歴、ERT の骨量獲得、及び子宮成熟に対する効果などを後方視的に検討した。原発性無月経例においては ERT を開始、もしくは継続した。ERT は成人量として結合型エストロゲン (CEE) 0.625 mg を 21 日間と酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) 5 mg を 11 日間併用した。子宮成熟については超音波断層法により子宮長 (Uterine length) を計測して評価し、また骨量については DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) 法を用いて第 2 - 4 腰椎の骨密度 (BMD: Bone Mineral Density) で評価し、初診時 (First visit) と通院中の直近 (Latest visit) のデータを比較した。統計解析にはノンパラメトリック検定 (Kruskal Wallis test, Mann-Whitney test) を用い $p < 0.05$ を有意とした。

検討 1 においては原発性無月経 (PA group) 88 名のうち、初診時 ERT 治療歴のある 72 名を Previous ERT (+) group とし、当院で治療開始した 16 名を Previous ERT (-) group とした。コントロールとして自然に月経発来を認めた TS 女性 (MC group) 12 名と比較検討した。

検討 2 においては、ERT の開始時期による骨量獲得、子宮成熟に対する効果の違いを検討した。ERT 開始年齢や治療内容が明らかな神奈川県立こども医療センターから紹介された TS 女性の 47 名のうち、原発性無月経 37 名を PA group とし、ERT 開始時期において、18 歳未満に開始されている症例を Early initiation group (21 名)、18 歳以上に開始されている症例を Late initiation group (16 名) とした。コントロールとして自然に月経発来を認めた TS 女性を MC group (10 名) に分けて検討した。

3. (結果)

検討 1

患者背景として年齢、BMI、PA group の ERT 開始年齢に有意差を認めなかった。Uterine length については、First visit は PA group の 2 群 (Previous ERT (-); 38.0 ± 10.2 mm, Previous ERT (+); 47.6 ± 14.3 mm) は MC group (62.0 ± 11.3 mm) と比べ有意に低値であった。latest visit は PA group はそれぞれ子宮長が有意に増加し、3 群間 (Previous ERT (-); 60.7 ± 6.5 mm, Previous ERT (+); 59.7 ± 12.4 mm, MC group; 67.8 ± 9.0 mm) の有意差は消失した。

BMD に関しては、First visit は Previous ERT (+) (0.809 ± 0.120 g/cm²) は Previous ERT (-) (0.743 ± 0.126 g/cm²) と比較し有意に高値だが、いずれも MC group ($0.970 \pm$

0.129 g/cm²) と比較し有意に低値であった。 Latest visit において、 PA group の 2 群それぞれ有意に増加した (Previous ERT (-); 0.795 ± 0.107 g/cm², Previous ERT (+); 0.832 ± 0.119 g/cm²)。 しかし MC group (0.953 ± 0.118 g/cm²) と比較して有意に低値であった。

検討 2

患者背景として年齢, BMI, ERT 施行期間に有意差を認めなかった。 特に Latest visit においては, Uterine length については 3 群間に差を認めなかった。 一方 BMD に関しては, Late initiation group (0.770 ± 0.107 g/cm²) は Early initiation group (0.858 ± 0.119 g/cm²) や MC group (0.941 ± 0.111 g/cm²) と比較し有意に低値であった。

4. (考察)

上記の結果から, 原発性無月経の TS 女性における ERT は子宮長と骨密度の獲得に効果的であった。

子宮長は ERT の開始年齢に関わらず増加し, 3 群間の差が消失した。 これは子宮成熟は, ERT に依存して促進され, 原発性無月経例においても, ある程度の治療期間により, 月経周期を有する例と同等となることが期待できる。 過去の報告では, 子宮成熟と ERT の期間や用量との関連が示唆されている (Bannink et al., 2008; Elsedfy et al., 2012)。

一方で骨量の獲得においては, 早期の ERT 導入がより有効的である可能性が示唆された。 検討 1 において PA group の 2 群は ERT により骨量が増加したが, MC group との差は埋まらなかった。 Kodama et al. (2012) が 18 歳までに ERT を開始するほうが骨密度の年間増加率が高かったと述べている。 本研究の検討 2 においも, Late initiation group は他の 2 群と比較して BMD が低く, 一方で Early initiation group は MC group との間に治療経過中に BMD の有意差が消失した。 これらのことから, 卵巣機能不全を呈する TS 女性が, 最大骨量を獲得し, 骨粗鬆症, 骨折を予防するためには早期に ERT を開始することが重要である。

5. (結論)

本邦の原発性無月経の TS 女性に対する ERT の効果において, 子宮成熟については ERT 開始年齢は影響していなかった。 一方, 骨量獲得のためには ERT を早期に開始する必要性があるという違いが初めて明らかとなった。

(引用文献)

Bannik EM, van Sassen C, van Buuren S, de Jong FH, Lequin M, et al. (2009)
Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on
development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum
hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:265-273.

Bondy CA for the Turner Syndrome Consensus 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.

Elsedfy HH, Hamza RT, Farghaly MH, Ghazy MS (2012)
Uterine development in patients with Turner syndrome: relation to hormone
replacement therapy and karyotype. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25:441-445.

Kodama M, Komura H, Kodama T, Nishio Y, Kimura T (2012)
Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner
syndrome patients. *Endocr J* 59:153-159.

田中敏章, 横谷進, 長谷川奉延, 神崎晋, 杉原茂孝, 田中弘之, 原田正平, 藤枝憲二
日本小児内分泌学会薬事委員会
ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン
日本小児科学会雑誌 112巻 第6号 1048~1050 (2008年)

Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L, Mortensen KH, Gravholt CH (2012) Sex hormone
replacement in Turner syndrome. *Endocrine* 41:200-219.

(論文目録)

I. 主論文

Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome

Nakamura T, Tsuburai T, Tokinaga A, Nakajima I, Kitayama R, Imai Y, Nagata T, Yoshida H, Hirahara H and Sakakibara H.

Endocrine Journal 62 (11), 965-970 (2015) in press

II. 副論文

ターナー症候群とホルモン療法 (特集 女性のトータルヘルスケア : 管理方法の実際)

中村 朋美 , 榎原 秀也

産科と婦人科 80(8), 973-977, 2013

III. 参考論文

1. 診療 産婦人科における妊娠・出産を考慮したターナー(TS)女性の包括的健康管理

松尾 知世 , 中村 朋美 , 榎原 秀也

産婦人科の実際 63(3), 463-468, 2014

2. 思春期女性の婦人科関連疾患および諸問題に関する臨床的分析(第2報)

下向 麻由, 安斎 夏奈, 永田 智子, 中村 朋美, 平原 史樹, 榎原 秀也

思春期学 32 卷 2 号 272-277, 2014

3. 小児がん経験者の女性における無月経と骨密度に関する検討

小河原 由貴 , 榎原 秀也 , 永田 智子 , 中村 朋美 , 平原 史樹

思春期学 31 卷 2 号 238-242, 2013

4. A case of early post-operative adhesion in a patient with molimina due to transverse vaginal septum concomitant with imperforate hymen.

Sato M, Hashida O, Nakamura T, Hirahara F, Sakakibara H

J Obstet Gynaecol Res., 41(7), 1141-4, 2015 Jul

5. MPA療法による高度の脱落膜変化により子宮内膜癌への進行との鑑別に苦渋した子宮腺筋症併存子宮内膜異型増殖症の1例.
新井夕果, 今井雄一, 山本葉子, 丸山康世, 永田智子, 井畑 穰, 中村朋美,
佐藤美紀, 沼崎令子, 宮城悦子, 榊原秀也, 平原史樹
日本産科婦人科学会神奈川地方部会誌 49(2), 22-27, 2013.

6. 子宮内膜症再発症例における疼痛の寛解・維持療法としてのジェノゲスト投与に関する検討
持丸綾, 榊原秀也, 浅野涼子, 北山玲子, 伊藤朋子, 今井雄一, 須郷慶信,
吉崎敦雄, 永田智子, 野村可之, 中村朋美, 平原史樹
日本エンドメトリオーシス学会会誌 32 卷, 150-152, 2011

7. 閉経後に発育した外陰 angiomyofibroblastoma の1例
石寺由美, 段 泰行, 渡辺英樹, 納田容子, 長野研二, 大井由佳, 中村朋美,
飛鳥井邦雄
日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 47(2), 37-39, 2011.

8. チアマゾール内服により出生した先天性頭皮欠損症児の1例.
高見美緒, 段 泰行, 石寺由美, 大井由佳, 笠井絢子, 住友和子, 中村朋美,
飛鳥井邦雄
日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 47(2), 40-43, 2011.

9. 左骨盤腔内に発生した悪性線維性組織球腫の1例
最上 多恵, 沼崎 令子, 八木 瑞穂, 鈴木 靖子, 住友 和子, 石山 朋美,
飛鳥井 邦雄
日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌 44 卷 4 号, 371-376, 2007.

10. 子宮筋腫・腺筋症 過多月経に対する microwave endometrial ablation(MEA) の
検討
細川 真理子, 佐藤 綾, 横井 夏子, 石川 雅彦, 石山 朋美, 村瀬 真理子,
池田 万里郎, 榊原 秀也, 平原 史樹
Journal of Microwave Surgery 22 卷, 49-52, 2004.

11. 機能性不妊症に対する腹腔鏡の有用性に関する検討
神田 義明, 石川 雅彦, 近藤 芳仁, 石山 朋美, 村瀬 真理子, 榊原 秀也, 池田
万里郎, 平原 史樹
日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 40 卷 2 号, 119-122, 2004

12. 妊娠合併卵巣嚢腫の吊り上げ式腹腔鏡下手術の検討
細川 真理子, 村瀬 真理子, 石山 朋美, 石川 雅彦, 池田 万里郎, 榊原 秀也,
平原 史樹
日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 18 卷 2 号, 60-62, 2002

13. ACTH,cortisol が周期的に上昇し一過性の下垂体腺腫を示した特異な多嚢胞性卵巣
症候群の 1 例
村瀬 真理子, 近藤 芳仁, 石山 朋美, 榊原 秀也, 石川 雅彦, 池田 万里郎,
平原 史樹
日本産科婦人科学会雑誌 54 卷 12 号, 1599-1602, 2002. 12

14. 子宮体部原発悪性リンパ腫の 1 例
加藤 有紀, 齋藤 圭介, 石山 朋美, 木田 博勝, 柳澤 隆, 飛鳥井 邦雄
日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報 38 卷 4 号, 339-343, 2001. 11

15. 子宮筋腫合併妊娠の検討
石山 朋美, 茂田 博行, 遠藤 方哉, 高橋 恒男, 多賀 理吉, 水口 弘司
産婦人科の実際 48 卷 7 号, 1025-1029, 1999