

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 中村 朋美

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教授 寺内 康夫

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 水嶋 春朔

副査 横浜市立大学大学院医学研究科准教授 稲葉 裕

博士の学位論文審査結果の要旨

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

本研究は、原発性無月経のターナー女性の ERT による効果を検討した。検討 1 は子宮成熟と骨密度に対する効果を、検討 2 は ERT の開始年齢によるその効果の違いを検討した。検討 1 では、ERT は子宮成熟、骨量の獲得に効果があるが、骨量の増加は限定的であった。検討 2 では、子宮成熟への効果は 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 18 歳までに開始することが有効であり、またその効果の違いが初めて明らかとなった。以上の要旨の説明が行われた後、以下のような質疑応答がなされた。

最初に寺内主査より本研究における発表者の貢献度について質問があった。

これに対し、研究グループにおいて指導者が研究デザインを作成し、発表者は共著者とともにデータの収集、解析を行い、発表者が論文作成を行ったと回答した。

水嶋副査より以下の質問がなされた。

- ① 研究の対象の外的妥当性の評価がどうか。
- ② ターナー症候群の原因は X 染色体異常であるが、その中のモノソミー、モザイク、構造異常の比率は一般的な頻度と比べてどうか。
- ③ 研究では、**first visit**（初診時）と **latest visit**（直近受診時）での検討であるが、この間隔の違いはどうか。**first visit** と **latest visit** の年齢の平均を比較した場合、対象の年齢分布を考えたときに定量的なメッセージが低い。内訳をみせたほうがよい。
- ④ 年齢の分布が広いことについて、これが適切か。投与の時期について検討する場合に妥当か。若年だけに限った方が、研究仮説を示すのには有効である。また年齢をセグメントに分けて検討するとよい。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- ① 神奈川県内でのターナー女性の数については把握していないが、ターナー症候群は 2000～3000 人に 1 人の出生頻度である。
- ② 今研究対象における染色体異常の核型のそれぞれの頻度は一般的な頻度と変わらなかった。
- ③ 現年齢と初診時年齢について、群間に有意差がなかった。
- ④ 50 歳などはずれ値は少なく母集団の多くが 20～30 歳台であった。成人した症例が多く、対象を若年に限るのにはサンプルが少なかった。セグメントに分けるなどについて今後の検討課題としたい。

次に稲葉副査より以下の質問がなされた。

- ① ターナー症候群の骨粗鬆症は女性ホルモンの問題が大きいですが、骨代謝回転についてはどう

か.

- ② コントロールグループも MC グループ（自然月経を有するターナー症例）だが、YAM 値はどれくらい低かったか.
- ③ ERT を早期から行くと MC グループと同程度の骨量になる結果だが、骨量が不十分であればビスフォスフォネートや他の薬剤を付加するなど、すでに示されていることはあるか.
- ④ ターナー症候群の平均寿命が長いのであれば、加齢により骨折が多いなどのデータがあるか.

以上の質問に対し、以下の回答がなされた.

- ① 一部の症例に対して検討したが、低骨密度の症例においては骨代謝回転が高かった.
- ② 今回 YAM 値についてはデータを解析していなかった.
- ③ ビタミン D や K は、充足度を調べ、不足であれば、付加することが有効であるとされている。産婦人科領域では、思春期症例は、低エストロゲンが骨量低下の主たる原因であり、まず ERT を行う。ビスフォスフォネートについては、骨回転が著しく抑制されることが懸念されるためを使用していない.
- ④ 高齢のターナー症例は ERT 開始が遅く、peak bone mass が獲得されておらず、骨折の頻度が高い.

寺内主査より以下の質問がなされた.

- ① ターナー症候群の自然月経発来のある群とない群はどのような違いがあるのか.
- ② ターナー症候群は、骨の健康という観点から、11 歳から 14 歳には診断されるべきだが、実際には適切な時期に診断されているか.
- ③ ターナー女性に対する ERT は増えているか.
- ④ ERT が骨密度に与える影響として、骨質などについてはデータはあるか.
- ⑤ 論文からの掲載データについて、内容に矛盾がみられる。（主論文の Table2 : Early Initiation group の BMI の average と range について）
- ⑥ ERT について、その用量による影響について解析されているか.
- ⑦ ERT について、そのデメリットで懸念されていることはあるか.

以上の質問に対し、以下の回答がなされた.

- ① 卵巣機能不全については、その原因が染色体 (Xp 11. 2-p 22. 1 領域または Xq) の欠損である。欠損部位により症状の発現頻度に差がみられる.
- ② 多くは小児期の低身長から診断されることが多い。次に思春期の兆候がなく、無月経により診断にいたる。小児期に診断され、成長ホルモン治療を行われているケースは、ERT を早期に介入する機会があることから早期に診断される重要性は高い.
- ③ ERT は過去には、18 歳くらいまで待機されていることが多かった。早期に ERT を開始するようになったのが 2007~2008 年以降である.
- ④ 骨質マーカーは、一部に関して検討を行い、骨質については比較的保たれていた.
- ⑤ データの確認、修正を検討する.
- ⑥ 本研究において ERT が子宮成熟と骨量獲得に対する効果に違いがみられ、それぞれに必要な ERT の用量が異なることが考えられた。子宮成熟について、用量依存性に効果があると

いう報告がある。至適用量などはこれから検討が必要である。

- ⑦ トピックなものとして血栓症がある。本研究においてイベントが発生したものはみられなかった。

また以上の質問の他、水嶋副査より「対象は人によって追跡期間が異なり、変化量でみる場合は **follow up** の期間でまとめた方が信頼性が増すのではないか。」という意見があった。

また稲葉副査より「母集団の中に閉経に近い症例と若年の症例が混在しており治療の効果も変わる。今後サブ解析でもいいので年齢ごとに分けるなど発展させるとよい。」という意見があった。

その他いくつかの質疑がなされたが、いずれも適切な回答がなされた。

以上から本研究はターナー女性の **ERT** に対して重要な知見を示し、臨床的に有用な研究と考えられ、博士（医学）の学位に値すると判定された。