

| | |
|--------------|--|
| Title | Efficacy of hormone therapy in adolescent girls with hypogonadism |
| Author(s) | 小玉, 美智子 |
| Citation | 大阪大学, 2012, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/59749 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

| | |
|------------|--|
| 氏名 | 小 玉 美 智 子 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医学) |
| 学位記番号 | 第 25586 号 |
| 学位授与年月日 | 平成24年6月20日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学位論文名 | Efficacy of hormone therapy in adolescent girls with hypogonadism (性腺機能不全を呈する思春期女児に対する女性ホルモン補充療法の有用性) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 木村 正 (副査) 教授 大菌 恵一 教授 谷池 雅子 |

論文内容の要旨

[目 的]

思春期女子の骨密度は、初経発来から2年間に急速に増加し最大骨量に達するといわれている。エストロゲンのみがこの時期の骨代謝に影響する因子ではないものの、性腺機能低下を呈した場合は最大骨量を獲得できないまま骨量減少・骨粗鬆症の状態が生涯にわたって持続し、骨粗鬆症性骨折を生じてQOLが著しく害される可能性が高い。また、女性らしさを獲得すべき時期である思春期において、第2次性徴の遅延・欠落は患児の精神的・身体的成長にとって悪影響をもたらす事となる。思春期・若年期において性腺機能低下を来した患者に対して女性ホルモン補充療法を行う事は、ホルモン欠乏症状を改善する為だけではなく骨量獲得にも寄与すると考えられる。そのような症例は少数である上に長期的な追跡報告は少なく、思春期・若年期の骨密度低下に対する治療法は確立されていない。そこで私は性腺機能低下を生じた思春期女子・若年女性に対して女性ホルモン補充療法を行い、腰椎骨密度に与える影響について検討した。

[方法ならびに成績]

先天的性腺機能低下例として性染色体欠失症であるターナー症候群(TS: Turner syndrome)の若年女性を、後天的性腺機能低下例として造血幹細胞移植(HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation)後に性腺機能低下を生じた思春期女子を対象とし、女性ホルモン補充療法継続中の腰椎骨密度の変化を検討した。

TSについては、1992年7月1日から2005年12月31日の期間に大阪警察病院産婦人科を受診した症例のうち自然月経発来症例、初診時に40歳以上であった症例を除いた67例を対象とした。既に低用量エストロゲン療法(ERT: estrogen replacement therapy)を開始していた30例(ERT既往群)、成人用量のエストロゲン治療(HRT: hormone replacement therapy)を開始していた27例(HRT既往群)、全くホルモン療法を受けていな

かった10例(未治療群)に対して、HRT(結合型エストロゲン0.625mg/日 第1-21日、ジドロゲステロン10mg/日 第11-21日)を継続あるいは開始した。初診時年齢はERT既往群で16.8歳、HRT既往群で22.4歳、未治療群で21.6歳であった。腰椎L2-4平均骨密度値をDXA法により毎年計測し、初回骨密度値及び観察期間中の最大骨密度値を検討した。初回骨密度はHRT既往群で0.808g/cm²、ERT既往群で0.714g/cm²、未治療群で0.664g/cm²であり、HRT既往群の初回骨密度は他2群より有意に高値を示した。HRTを継続する事により各々の最大骨密度値は0.842g/cm²、0.790g/cm²、0.724g/cm²まで有意に増加した。観察期間中の最大骨密度値は、HRT開始年齢と有意な負の相関を示した。本研究期間にHRTを開始した症例において、18歳未満で開始した症例は18歳以上で開始した症例と比較して、年平均骨密度増加率及び増加量は有意に高かった(年平均増加率 4.4%/y vs 3.1%/y、増加量 0.03g/cm²・y vs 0.02g/cm²・y)。

TSの腰椎骨密度は低値であり、HRTによって有意に増加した。TSのHRT開始年齢と最大骨密度には有意な負の相関があり、またHRT開始年齢18歳未満の症例は18歳以上の症例と比較して、骨密度変化率・量が有意に高値であった。したがって、TSの腰椎骨密度低下に対してはHRTをより早期に開始することが望ましいと考えられた。

一方、HSCT後性腺機能低下女子については高FSH血症から性腺機能低下と診断され、大阪府立母子保健総合医療センター小児婦人科を1998年3月1日から2007年7月31日に受診し、期間中女性ホルモン補充療法継続が可能であった28症例である。原発性無月経であった18例にはERTを開始しエストロゲン量を漸増、約1~2年かけてHRTへ移行した。続発性無月経の10例には最初からHRTを開始した。観察期間中、毎年DXA法により腰椎L2-4平均骨密度測定を行い、女性ホルモン補充療法開始前の初回骨密度と、開始後の最終骨密度を評価し、尿中N-telopeptides of type 1 collagen (NTX)、血中オステオカルシン(OC)の測定を行った。HSCTの原因疾患は急性リンパ性白血病の9例が最多で、同種間HSCTが24例(85.7%)と最も多く行われた。全身放射線照射は22例(78.6%)に、頭蓋放射線照射は3例(10.7%)に行われていた。10.2歳(中央値)時にHSCTが行われ、初回腰椎骨密度測定は15.1歳時に行われた。5.7年間の観察期間中に、腰椎骨密度Z-scoreは-2.7から-2.3に有意に増加した。初回骨密度は10歳未満でのHSCT施行例、頭蓋放射線照射未施行例で有意に高かった。24例(86%)はHRTに反応良好で、骨密度値Z-scoreの増加あるいは維持が可能であったが、頭蓋放射線照射施行例では反応不良であった。NTXは初回測定時及び最終測定時共に13例(76%)で高値であった。初回測定時には極めて高値であったが、最終測定時には正常値より僅かに高い程度まで収束した。血中OC高値は初回測定時に9/17例(53%)に認められたが、最終測定時には3例(18%)であった。

HSCT後女子の女性ホルモン補充療法開始前の腰椎骨密度は非常に低値であったが、HSCTを10歳未満で施行した症例は10歳以上で施行した症例と比較して骨密度が保たれていた。HRTにより大部分の症例では腰椎骨密度の増加が可能であった。

[総 括]

先天的・後天的性腺機能低下女子の腰椎骨密度値は極めて低値を示した。TSはより若年でHRTを開始した症例で腰椎骨密度増加が良好であった。HSCT後女子はいずれも思春期にHRTを開始しており、骨密度増加は良好であった。

思春期及び若年期の性腺機能低下に対して行われる女性ホルモン補充療法は、一般的に行われる閉経期の女性ホルモン補充療法と異なり、適切な女性ホルモン量、治療開始時期等が確立されていない。骨密度は初経後2年間に急激に増加し最大値に達することが知られており、この時期に女性ホルモン欠乏を来すと骨密度は低値にとどまると予測される。申請者は性腺機能低下を生じた10代以降のターナー症候群、造血幹細胞移植後症例において、女性ホルモン補充療法が腰椎骨密度に与える影響を検討した。ターナー症候群では最大腰椎骨密度と女性ホルモン補充療法開始年齢の間に有意な負の相関がある事、また18歳未満で同治療を開始した症例は18歳以上で開始した症例と比較して、有意に年変化率・変化量が高い事を解明した。造血幹細胞移植後症例の腰椎骨密度Z scoreは女性ホルモン補充療法開始前後で有意に増加する事を解明した。思春期・若年期性腺機能低下症例の骨密度に対する女性ホルモン補充療法の有用性を明らかとした事は、同症例の治療上有用な情報となる意義深い研究であり、学位の授与に値すると考えられる。