卵巣機能低下に対しホルモン補充療法を行なっている若年女性における骨密度評価の実態と骨密度の検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2018-09-20 キーワード (Ja): 生殖年齢女性, エストロゲン, ホルモン補充療法, 骨密度, 骨粗鬆症 キーワード (En): 作成者: 中野, 史織, 田村, 直顕, 伊藤, 敏谷, 村上, 浩雄, 内田, 季之, 鈴木, 一有, 伊東, 宏晃, 杉原, 一廣, 金山, 尚裕 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003435

静岡産科婦人科学会雑誌（ISSN 2187-1914）
2018 年 第 7 巻 第 2 号　12 頁

卵巣機能低下に対しホルモン補充療法を行なっている若年女性における骨密度評価の実態と骨密度の検討

Survey on bone density measurements in young women applied hormone replacement therapy for ovarian hypofunction

浜松医科大学産婦人科教室
中野史織、田村直顕、伊藤敏谷、村上浩雄、内田季之、鈴木一有、伊東宏晃、杉原一廣、金山尚裕

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine
Shiori NAKANO, Naoaki TAMURA, Toshiya ITO, Hirotake MURAKAMI, Toshiyuki UCHIDA, Kazunao SUZUKI, Kazuhiro SUGIHARA, Hiroaki ITOH, Naohiro KANAYAMA

キーワード：生殖年齢女性、エストロゲン、ホルモン補充療法、骨密度、骨粗鬆症

〈概要〉

ホルモン補充療法（HRT）は、更年期障害の治療としてだけでなく、無月経、早発閉経、閉経前の両側卵巣切除術後などの卵巣機能低下を呈する生殖年齢女性に対しても行われ、その主な目的の一つは骨粗鬆症を予防することである。しかし、HRT 中の生殖年齢女性の骨密度とその測定の実態は明らかではない。そこで、我々は、卵巣機能低下に対し HRT を施行している 20 歳から 40 歳の女性を対象として、骨密度評価の有無と骨密度について検討した。骨密度検査を実施していた症例は対象女性全体の 22%にとどまり、さらに、検査された女性の 24%に骨密度減少、23%に骨粗鬆症を認めた。HRT 中にも関わらず、すでに骨密度が減少している女性が存在することが明らかとなったことから、特に卵巣機能低下に対し HRT を必要とする若年女性においては、漫然と HRT を継続するだけでなく、定期的に骨密度を評価し、骨密度に応じた生活指導および薬物治療を含めた管理が重要であることが示唆された。

〈Abstract〉

Hormone replacement therapy (HRT) is performed for amenorrhea, premature menopause, and ovarian hypofunction due to postmenopausal bilateral ovariectomy in reproductive-age women, as well as for menopausal disorders. The main objective of HRT is to prevent osteoporosis. However, the status of bone density measurements in reproductive-age women receiving HRT remains unclear. Therefore, we examined bone density measurements in 20-40-year-old women receiving HRT for ovarian hypofunction. Only 22% of the women had undergone bone density examination, of whom 24% showed decreased bone densities and 23% had osteoporosis. Some women already had decreased bone density, although they were receiving HRT. Therefore, in young women who need HRT for ovarian hypofunction, HRT should be

continued with periodic bone density measurements to provide lifestyle guidance and drug therapy depending on bone density.

〈緒言〉

卵巣機能低下およびエストロゲンの減少は、骨粗鬆症の最大のリスク因子であることが知られており、特に、卵巣機能低下を呈する若年女性においては、骨密度を維持し、将来の骨粗鬆症の発症を予防することを目的として積極的にエストロゲンを含むホルモン補充療法を行うことが多い [1)2)]。このように、骨密度を維持するためにエストロゲンが骨のリモデリングに重要な役割を果たしていることは周知されている [3)4)] が、ホルモン補充療法を施行されている生殖年齢女性の骨密度評価についての報告は少なく、その実態は明らかでない現状にある。そこで、我々は、卵巣機能低下に対しエストロゲン製剤を処方されている生殖年齢女性における骨密度評価の実態と患者背景、骨密度について検討した。

〈方法〉

当院で 2016 年 4 月から 2017 年 3 月の間に卵巣機能低下および無月経に対し、該当期間前から継続的にエストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤と併用したホルモン補充療法（HRT）（エストロゲン投与のみの患者も一部含む）を施行されていた 20 歳から 40 歳の女性、計 60 例を対象とし、過去 5 年以内に骨密度検査（DXA 法）を受けているかどうか、また検査を受けている場合には、症例の背景因子（年齢、BMI、原疾患または既往歴）とともに、大腿骨近位部および腰椎 L2-L4 での測定値をもとに骨密度異常の有無について、診療録から後方視的に検討した

〈結果〉

対象となった 60 例のうち、性腺機能異常を呈する女性が 12 名、性染色体異常/性分化異常、婦人科腫瘍治療後、脳腫瘍治療後がそれぞれ 9 名、血液疾患既往女性が 7 名であった。腫瘍性疾患への治療に伴い卵巣機能が低下している症例（計 27 例）に対して HRT を施行しているケースが最も多かった（図 1）。

n=60

年齢	
20-29歳	23
30-39歳	37
40歳	0

処方診療科	
婦人科	47
小児科	4
内分泌内科	8
脳神経外科	1

疾患	
性染色体/性分化異常	9
その他の性腺機能異常症	12
婦人科腫瘍	9
脳腫瘍	9
血液疾患	7
その他の悪性腫瘍	2
甲状腺機能異常	4
肥満/やせ	5
不詳	3

図 1：対象患者 60 例の原疾患、年齢、処方診療科

HRT を施行していた 60 例のうち、骨密度検査が行われていたのは 13 例(22%)であった（図 2)。13 例のうち 7 例で若年成人平均値(YAM)の 80%未満に骨密度が低下しており、そのうち 3 例は YAM70%未満と骨粗鬆症域まで低下していた（図 3)。骨密度が測定されていた 13 例の BMI、HRT 開始年齢、骨密度評価時年齢については、骨密度正常群、骨密度減少群、骨粗鬆症群間で明らかな差異および傾向はなかった（図 4)。HRT 中の血中エストラジオール濃度は骨密度検査が施行されていた 13 例中 8 例に測定されており、骨密度正常群では血中エストラジオール（E2）濃度が骨塩量の維持に必要と考

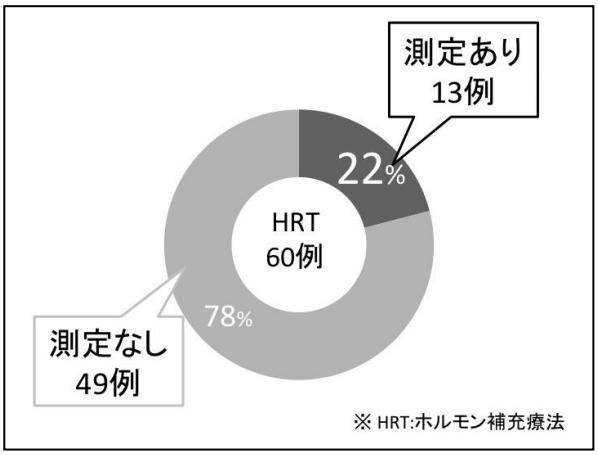

図 2: HRT 施行 60 症例における骨密度測定の有無

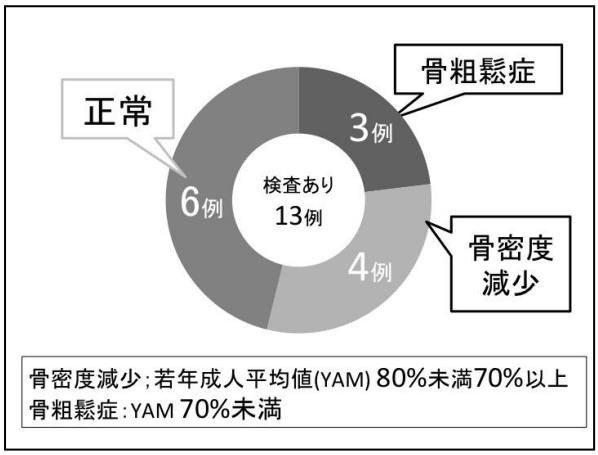

図 3: 骨密度測定を施行 13 例の骨密度結果

		疾患	測定時		開始年齢（歳）	薬剤 女性ホルモン ※2	薬剤 黄体ホルモン ※3	血中E2※4値（pg/ml）
			BMI※1	年齢				
骨粗鬆症	1	Turner症候群	25.3	35	13	P	Lu	<8
	2	Turner症候群	18.9	32	18	P	Pu	<10
	3	急性リンパ性白血病	13.2	31	17	P	Pu	52
骨密度減少	4	再生不良性貧血	16.7	37	21	J	Dyu	測定なし
	5	46, XY 性分化疾患	17.5	22	15	P	なし	89
	6	Turner症候群	23.9	35	不詳	P	Pu	測定なし
	7	急性リンパ性白血病	22	29	22	J	Pu	<10
正常範囲	8	胚細胞腫	23.9	25	20	P	No	測定なし
	9	急性リンパ性白血病	21	24	22	P	Dyu	80
	10	先天性副腎過形成	27	26	19	J	なし	38
	11	下垂体腫瘍	24.9	30	16	P	Dyu	測定なし
	12	下垂体腫瘍	23.1	23	15	D	Dyu	115
	13	卵巣腫瘍	18	35	33	D	なし	測定なし

※1 BMI: Body Mass Index, ※4 E2: エストラジオール
※2 薬剤　P: 結合型エストロゲン錠、J: エストラジオール錠、D: エストラジオールゲル剤
※3 薬剤　Lu: クロルマジノン酢酸エステル、Pu: メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、Dyu: ジドロゲステロン
No: ノルエチステロン

図 4: 骨密度測定を実施した 13 例の背景

えられている 20 pg/ml 以上 [5]の症例が多い傾向があり、一方、血中 E2 濃度が異常低値であった 3 例は骨密度減少及び骨粗鬆症域であった。血中 E2 濃度が正常でも骨密度の減少を認める症例も 2 例存在し、その内 1 例の BMI は 13.2 と低下していた（図 4）。骨密度減少および骨粗鬆症を認めた症例では、原疾患またはその治療歴として、性染色体異常/性分化異常、血液疾患に対する小児期の抗がん剤治療/骨髄移植/長期ステロイド投与歴があるものが含まれていた。

〈考察〉

HRT 中の若年女性の骨密度検査の施行率は 22%であった。一般的な骨密度測定の対象は、高齢女性や脆弱性骨折既往がある症例 [6]であるため、今回検討を行った症例においては、骨密度検査の必要性が念頭に置かれていない状況にあり、検査施行率が 22%に留まったものと考えられる。

しかし、本調査により、骨密度検査を施行された 13 例のうち 7 例で骨密度低下、そのうち 3 例で骨粗鬆症域となっており、HRT 施行中にも関わらず、骨密度が低下している女性が存在することが判明したことから、骨密度減少の早期発見の意味においても、若年または生殖年齢女性と云えども、HRT 施行中の女性においては骨密度評価を積極的に行ったほうがよいと考えられる。

骨密度が減少していた症例の主な背景因子は先天性の性腺機能異常と小児がん治療の既往、長期ステロイド投与歴であった。今回の検討の限界は、HRT 施行前に骨密度を検査した症例がない、すなわち、骨密度を指標として HRT を実施している症例が存在しないことである。従って推論に過ぎないが、HRT 中にも関わらず骨密度減少または骨粗鬆症を呈していた症例におい

ては、思春期から性成熟期の比較的長期に及ぶ卵巣機能不全の末、HRT 施行前からすでに骨密度が低下していた可能性も考えられる。特に小児がんサバイバーにおいては、原疾患の治療歴に関する問診やフォローアップ担当医との連携により、骨密度の評価と治療介入のタイミングを逸してはならないと考えられる。また、HRT 導入前の骨密度についても今後、検証が必要であると考える。

HRT 施行中に血中 E2 濃度を測定されていた 8 症例のうち血中 E2 濃度異常低値を示した 3 例が骨密度減少から骨粗鬆症を呈していた。血中 E2 濃度が 20 pg/ml 以上の女性においても骨密度減少または骨粗鬆症が存在していたため、症例ごとに評価する必要があるが、HRT 中に血中 E2 濃度が骨密度の維持に必要とされる至適レベル [5]に至っていない症例では、エストロゲンの骨代謝への作用だけでなく、ホルモン補充そのものの効果が十分発揮できていない可能性がある [7]。また、若年者に対しても閉経後に用いる HRT の投与量が適応されている現状にあるが、卵巣機能低下のある若年者に対しては閉経後の HRT よりも多い投与量が推奨されている [8)9)]。したがって、症例ごとに必要なエストロゲン投与量を設定するためにも、HRT 中は血中 E2 濃度を適宜モニターし、エストロゲン製剤の投与量を調節する必要があると考える。エストロゲン製剤の種類については、今回の検討では、結合型エストロゲン錠（経口）、エストラジオール錠（経口）、エストラジオールゲル剤（経皮）がそれぞれ投与されていた（図 2）。一般的に、HRT の骨代謝への作用の程度は、エストロゲンの種類と投与経路の違いに依らない [10]とされているが、本調査期間後にエストロゲン製剤を経口エストラジオール錠から結合型エストロゲン錠に変更し、血中 E2 濃度の上昇を認めた症例（図 2 の症例 7；骨密度減少、血中 E2 濃度＜10 pg/ml）が存在した。エストロゲン製剤の投与量によらず血中 E2 濃度が低い症例が存在する可能性があり、このような場合は、エストロゲン製剤の種類の変更も考慮する必要があると考えられる。

HRT 中にも関わらず骨量減少または骨粗鬆症を来している若年女性および生殖年齢女性が存在することが判明した。エストロゲンは骨代謝に必要不可欠なホルモンであるが、エストロゲンの補充だけでは骨密度の減少を阻止できない症例があることを念頭に置く必要がある。今回、検討した中には、図 4 の症例 3 のように、BMI が 13.2 と極めて低い症例に対しても HRT が行われていた。一般的に低体重を併発している症例に対する HRT の骨密度増加の効果についてはコンセンサスが得られていない現状にあり、体重管理より HRT を優先した管理は推奨されていないことに注意する必要がある [11]。本症例は、多発圧迫骨折の既往や腎機能障害などの合併症もあり、骨粗鬆症の進行を抑えるために HRT を施行されている限定的な症例であったが、卵巣機能が低下している若年女性は、ホルモン補充のみならず、適切な運動、健康的な食生活を含めた生活指導に加えて、カルシウム、ビタミン D の摂取による骨密度の維持に努める必要がある（図 5）[12]。

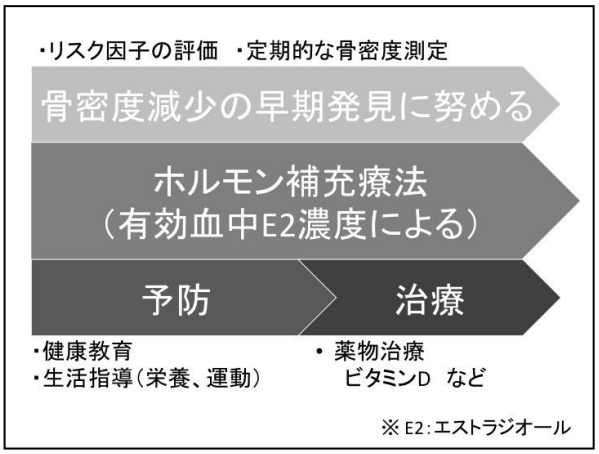

図 5：骨粗鬆症発症防止の観点から考えた HRT を必要とする卵巣機能低下/若年女性の推奨管理

〈結論〉

HRT 中にも関わらず、骨密度が減少している生殖年齢女性が存在することが明らかとなった。骨粗鬆症の予防と早期発見、適切な治療介入の観点から、HRT 中の生殖年齢女性においては、積極的に定期的に骨密度を評価することが望ましい。また、HRT だけでは骨密度減少を回避できない症例もあり、HRT に加えて適切な生活指導と薬物治療を必要とする症例があることも念頭に置くべきである。

〈謝辞〉

本論文の内容は平成 29 年度静岡産科婦人科学会秋期学術集会において発表させていただき、奨励賞をいただきました。ここに改めて深謝致します。

〈参考文献〉

1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2017．日本産科婦人科学会，2017
2) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会（編）．ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版．東京：日本産科婦人科学，2017
3) Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement: Managing women with premature ovarian failure. Maturitas 2010; 67: 91-93
4) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290: 1729-1738
5) Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992; 166(2): 740-745
6) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版．ライフサイエンス出版，2015
7) Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, et al. Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. Climacteric 2010; 13: 72-83
8) Sassarini J, Lumsden MA, Critchley HO. Sex hormone replacement in ovaryan failure- new treatment concepts. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 29: 105-114
9) Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19: 109-

150

10) Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002: 23: 529-539

11) Golden NH et al: Resumption of Menses in Anorexia Nervosa. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 16-21

12) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod 2016; 31: 926-937