

骨とエストロゲン
—思春期症例から学ぶ—

千葉大学
生水真紀夫

[平成24年度後期学術集会一般演題] 特別講演総説

骨とエストロゲン —思春期症例から学ぶ—

千葉大学

生水真紀夫

1. はじめに

「エストロゲンと骨」というと、更年期の話題が中心ですが、思春期の骨も大切です。骨折（骨量）の問題に加えて、思春期では、成長（骨端閉鎖）への配慮が必要です。最近の研究から、エストロゲンは思春期の骨の成長や成熟にとっても大切な役割を果たしていることが明らかになってきました。

思春期の患者さんが「骨を診てほしい」という理由で受診することはまずありません。しかし、無月経を主訴にして受診される患者さんには、しばしば骨に変化がみられます。この「骨」をみると、患者さんのホルモン状態について貴重な情報が得られます。この情報は、ホルモン剤を投与する際に生かすことができます。「骨端」にもやさしい「ホルモン療法」を心がけたいものです。

講演では、臨床の現場で比較的良好に見える若年者の続発性無月経症例を取り上げ、どのように診ていけばよいのか、解説してみたいと思います。

2. 続発性無月経症例

はじめに、続発性無月経を主訴に受診した21歳の症例を提示します（図1）。日常臨床ではときどき見かける症例です。初経は、15歳7カ月と遅延していました。初経後、年に1~2回の月経があったようですが、19歳になってからは2年間無月経が続いています。

身長は161cmで、両親の身長から計算した予測身長に達しています。体重は54kgで標準体重です。LH、FSHは基礎値、反応性ともに基準範

囲にあります。E2値は<10pg/mlで、二度無月経に相当する低値を示していました。子宮体部長が3cmと萎縮した子宮の所見とあわせ、長期にわたってエストロゲン欠乏の状態にあったと判断できます。

DEXA法による椎体骨密度は、YAM値62%と低値でした。

3. 骨粗鬆症の診断

この症例のように、無月経症例を主訴に受診する若年者には、低くない頻度で骨量の低下を認めます。

骨粗鬆学会による「骨粗鬆症予防と治療ガイドライン2011年版」による骨粗鬆症の診断基準を、簡略化して図2に示しました。脆弱性に基づく骨折がない場合でもYAM値が<70%であれば、骨粗鬆症と診断し、治療を考慮することになります。（最近では、YAM値でなくFRAXというツールを使って、今後10年間の骨折発生率を予測して治療を考慮する方法も推奨されています。）

一般に、骨塩量は20歳代半ば~後半にピーク（最大骨塩量）に達すると説明されています。ところが、個人個人の骨塩量（あるいは骨密度）の増加のピークは、もっと早く、11~14歳の間に生涯獲得量の1/3の骨塩を獲得します。骨塩量の増加の遅い人では20歳代まで増加が続きますので、集団全体の骨量増加（積算）をみると、そのピーク（最大骨塩量）に達する時期が20歳代後半にずれこむというわけです。

生理的な骨量増加のピークが10歳代前半にあることを理解しておくことは大切です。20歳代

- 21 歳の大学生.
- 2 年間の続発性無月経を主訴に来院.
- 初経 (15 歳 7 カ月) 後, 一年に 1 ~ 2 回月経があったが, 19 歳以降, 無月経が続いている.
- 161cm, 54kg. 父 176cm, 母 157cm.
LH 1.5, FSH 3.5, LHRH 負荷では正反応.
E2 < 10pg/ml, 子宮体部長 3cm.
その他の下垂体負荷検査, ホルモン検査で異常なし.
椎体骨密度 (DEXA 法) YAM 62%

図 1 続発性無月経症例

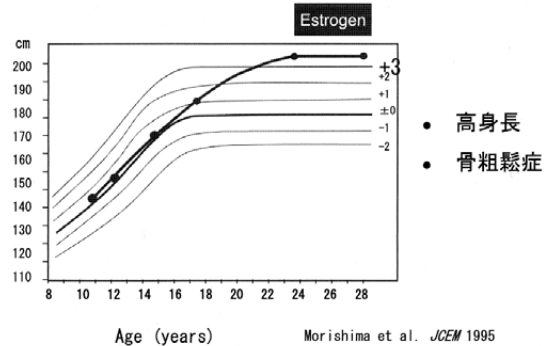


図 3 アロマターゼ欠損症男性の骨表現型

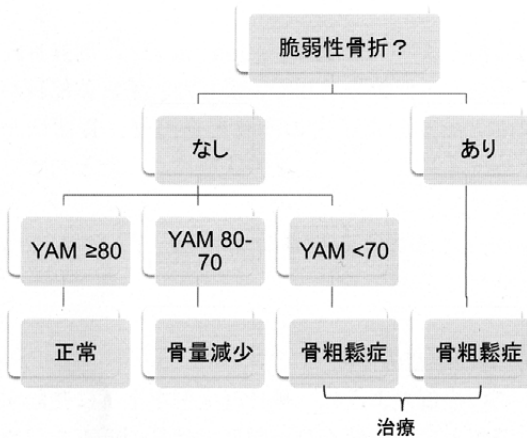


図 2 骨粗鬆症の診断

後半に達する前, すなわち本例のように 20 歳代前半で骨量の評価を行うことが可能ですし, この時点で骨量の低下がみとめられれば治療も考慮されることになるわけです.

4. エストロゲンの骨における役割

最初に述べたように, エストロゲンは思春期の骨の生理的な発育・発達にきわめて重要な役割を果たします. この働きは, アンドロゲンでは代用できないことがわかってきました.

1992 年に, 私たちはエストロゲン合成酵素 (アロマターゼ) 欠損症の世界で第一例目となる症例を発見しました. アロマターゼが欠損すると, エストロゲンが全く産生されず, 無月経となります. この症例は女性でしたが, その後同様の症例が発見され, その兄弟である男性のアロマターゼ欠損症の症例が発見されました. そして, この男性の表現型の解析から, 骨におけるエストロゲンの役

割が明らかとなりました. (アロマターゼ欠損症は私たちが発見する以前からあったわけですが, 女性では無月経を主訴に産婦人科を受診し, アロマターゼ欠損症の診断がつかないまま思春期にエストロゲン投与が開始されていたと考えられます. したがって, エストロゲン欠乏による骨の表現型が顕性化しなかったようです. これに対し, 男性ではエストロゲン補充が行われなため骨をはじめとするエストロゲン欠乏に基づく表現型が顕性化し, 観察することができたという訳です.

最初に発見されたアロマターゼ欠損症男性は, 発見時 24 歳で, 高身長 (204cm) と骨粗鬆症がみられました (図 3). 身長伸びは特徴的で, 思春期の急伸びがなく, 正常男性で身長の伸びが止まる 18 歳を過ぎてからも身長の伸びが持続していました. 骨端が閉鎖しておらず, 身長の伸びが発見時の 24 歳まで続いていました. アロマターゼ欠損症の診断後, エストラジオールが投与され, 骨端は閉鎖して身長の伸びも止まっています. また, 高回転型の骨粗鬆症 (骨形成と骨吸収がともに亢進) も, エストラジオール投与により速やかに改善しました.

その後に発見されたアロマターゼ欠損症男性の症例は 17 歳でした. エストラジオールの投与により, 最初に骨の成長が促進され身長の急伸びがみられること, この時期には骨肥大が骨塩量の増加を上回るため骨密度はむしろ低下すること, その後骨端が閉鎖して骨肥大が止まると骨塩量の増加が追いついて骨密度にも増加がみとめられるよう

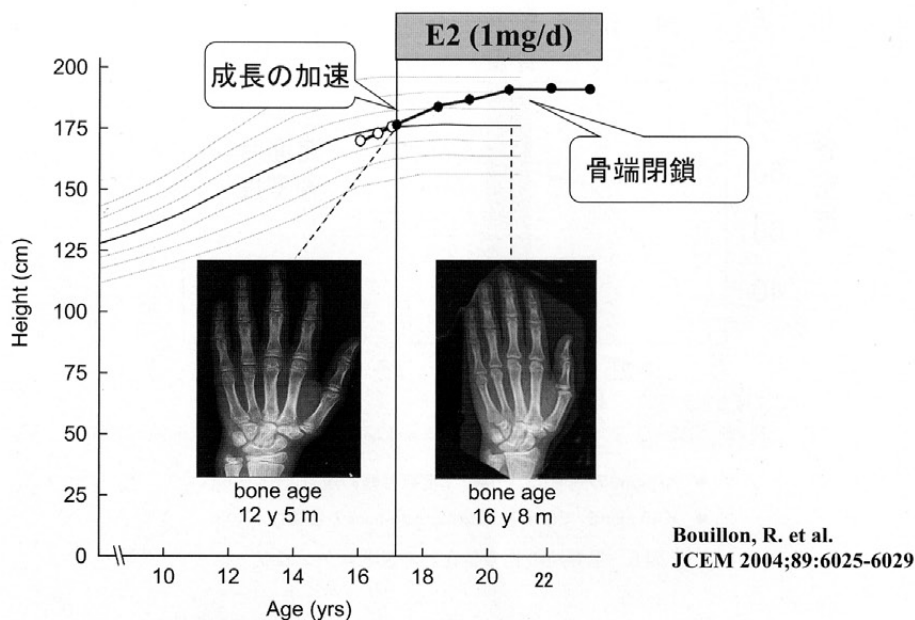


図4 アロマトラーゼ欠損症男性における思春期でのエストロゲン投与の効果

になることが明らかになりました。この一連の変化は、思春期に生理的にみられる変化とよく一致しています。また、骨端の閉鎖に要する血中エストラジオール濃度が、およそ20pg/ml程度と推定されました。このようにエストロゲンの全くない男性へのエストロゲン投与の観察から、骨端の閉鎖と骨塩量の増加にエストロゲンが必須であること、この作用は男性であってもアンドロゲンでは代用できないことが明らかとなりました（アロマトラーゼ欠損症では、アンドロゲンをエストロゲンに転換できないため、エストロゲンが低値となりますが、同時にアンドロゲンは高値となります。このような高アンドロゲン血症でありながら、前述のような骨の表現形が認められるのですから、アンドロゲンがこれらの骨の表現型を抑制できないことは明らかです。）

古くから男性にアンドロゲンを投与した際に骨端閉鎖や骨量増加が観察されることが知られていましたが、これらの作用はアンドロゲンから転換されたエストロゲンの作用であることが明らかとなったわけです。エストロゲンが、思春期の骨の生理的な成長に必須であることは、エストロゲン

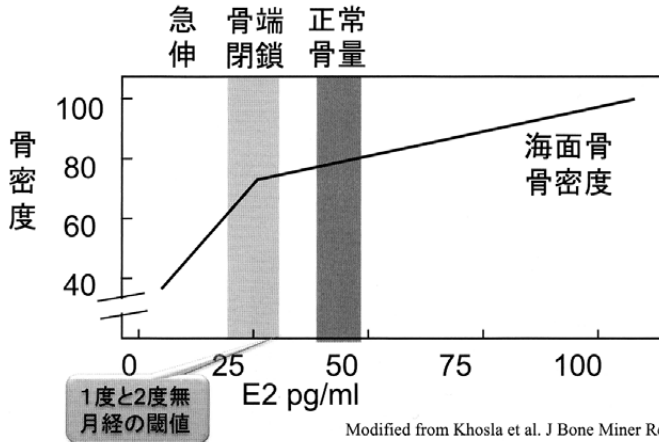
受容体の欠損症患者の表現型もアロマトラーゼ欠損症とほとんど同じであることから確認されています。

5. 思春期におけるエストロゲン値と骨の発育

このようにヒトでのエストロゲン作用の欠損症の観察から、エストロゲンは思春期の骨成長の加速(急伸)、骨端の閉鎖、骨量の増加に必須であることが明らかになりました(図4)。

女性では、前思春期から卵巣の活動(gonadarche)が始まり血中エストロゲンが漸増し、やがて初経(menarche)を迎えます。思春期のエストラジオールの推移と骨の成長との関連を図にまとめました(図5、図6)。エストラジオール値は、種々の報告などの値から推定したもので、およその目安です。

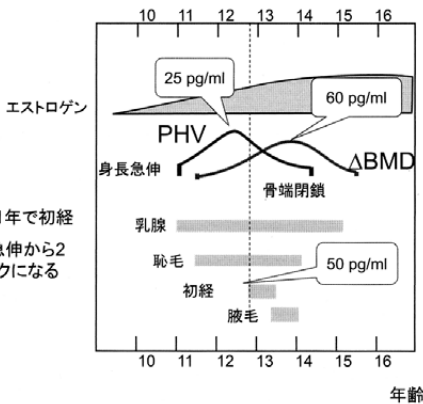
10歳ころから、ゴナドトロピンが増加を始め、卵巣からのエストラジオール分泌が漸増を始めます。その結果、骨成長が加速されて、いわゆる成長の急伸を迎えます。血中エストラジオール値が、20pg/ml程度になると骨端の閉鎖が始まり、身長増加速度は低下するようになります。さらにエ



Modified from Khosla et al. J Bone Miner Res 2005;20:730

- 20 pg/mlの閾値は、一度と二度無月経の境目よりやや低い
- <40 pg/ml では骨粗鬆症に、Add-backの目標に

図5 思春期の骨の発育とエストロゲン濃度



PHVから0.5-1年で初経
BMDは身長急伸から2
年遅れてピークになる

図6 エストロゲンと身長急伸 (女性)

- 神経性食思不振症
- 体重減少性無月経[ダイエットなど]
- 運動性無月経[スポーツ選手]
- 中枢性無月経[脳腫瘍など]
- 卵巣性無月経[ターナー症候群]

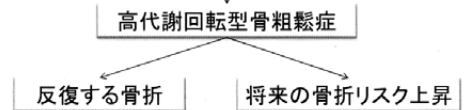


図7 思春期の低エストロゲン

ストラジオール値が上昇して30pg/mlを超えると子宮内膜は増殖を示すようになり、50pg/mlを超えて初経が始まります。血中エストラジオールがさらに上昇すると、骨端は完全に閉鎖します。骨量は、血中エストラジオール値に比例して増加します。逆に、血中エストラジオール値が低くなると骨量は減少します。正常な骨量を維持するのに必要なエストラジオール値はおおむね50~60pg/mlくらいと理解しておくことよさそうです。

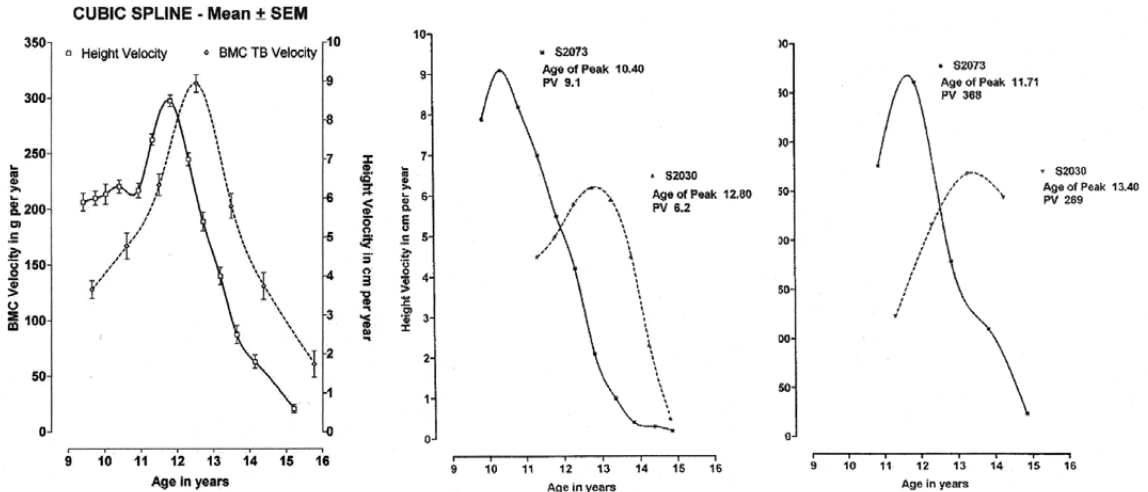
骨端の閉鎖が、内膜の増殖開始に必要な血中エストラジオール値(30pg/ml)より少し低い値で始

まることは、初経より少し前に骨端が閉鎖を始めるという観察とよく一致します。また、思春期の骨量増加がピークを迎える頃のエストラジオール値(50~60pg/ml)は、更年期女性のERTで骨量を正常化するのに目標とする血中濃度とほぼ一致しています。

6. 思春期の低エストロゲン状態

思春期の低エストロゲンは、図7に示すような様々な原因で発生します。いずれも、骨粗鬆症を来す可能性がありますので注意が必要です。

神経性食思不振症では、体重を含め全身状態の回復を待ってからエストロゲン補充を行うように



McKay J Pediatr. 1998;133:682

図8 身長急伸の時期と骨量増加量の関係

します。運動性無月経の場合も、激しいスポーツをつづけたままでのエストロゲン補充は避けるべきです。患者はもちろん、家族・スポーツ指導者に骨折のリスクや成長に及ぼす影響について十分に理解してもらったうえで、どの時期にどのような管理を行うか相談して計画を立てる必要があります。脳腫瘍や手術・放射線療法後にも、下垂体機能が低下して著明な骨粗鬆症を来すことがあります。骨折して初めて、骨粗鬆症に気づく症例もあります。無月経を発症した段階で、骨量の評価を行い、適切な治療で骨折を防ぐようにしたいものです。ターナー症候群では、45歳以上で骨折が増えることが明らかにされていますので、長期の管理が望まれます。

7. 若年発症の粗鬆症リスク

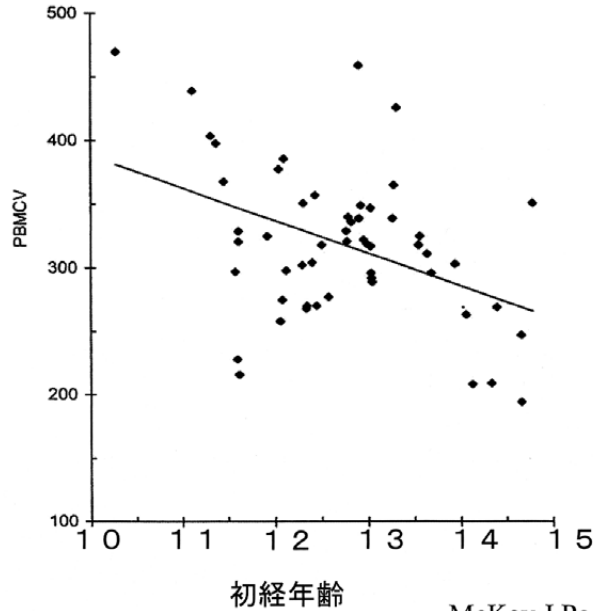
ここで、最初に提示した続発性無月経症例をもう一度検討してみたいと思います。

本例は、臨床的にときどきみかけるような症例でありながら、比較的高度の骨量減少を来しています。どのような点が、骨量減少を来さない症例と違っているのか、いいかえるとどのような所見があれば骨量に注意した診察を行うべきなのでしょうかな？

若年性の骨粗鬆症のリスクとしては、いくつか知られています。一つ目は、成長の急伸の遅延です。図8に示すように身長急伸が遅れてスタートした女性では、骨量の増加量がピークに達するまでの時間が長く、かつそのピークの絶対値が対照正常者より低いことが知られています。また、骨量の最大増加速度は、初経の遅延に伴って小さくなる、すなわち初経が遅いほど最大骨量増加速度が小さくなるとの報告があります(図9)。

最初に提示した症例では、初経の遅延が骨粗鬆症のリスクとなっています。また、この症例の成長記録(身長記録)の詳細は得られませんでした。詳細に問診した結果、中学3年に身長が急に伸びて膝が痛くなったというエピソードがあったことが判明しました(図10)。身長急伸が女性としては、かなり遅れていたと思われます。したがって、この症例では、初経の遅延と身長急伸の遅延といった二つのリスクを持っていたこととなります。卵巣からのエストロゲン分泌は遅れて始まり、初経と身長急伸が遅れたものの骨端の閉鎖は進行したものと考えられます。ちなみに、患者さんの母親も初経が16歳であったことから、本例は体質性の初経の遅延と考えられました。

最大骨質増加速度 (PBMCV)



McKay J Pediatr. 1998;133:682

図9 遅発月経と最大骨質増加速度の関係

- 21歳の大学生。2年間の続発性無月経。
- 中学3年になって、身長が急にのびて関節が痛くなった。その後、恥毛・腋毛につづいて、初経（15歳7カ月）後、一年に1～2回月経があったが、19歳以降、無月経。
- 161cm, 54kg, 父176cm, 母157cm。
LH 1.50, FSH 3.51で、LHRH負荷では正反応。
E2 < 10pg/ml, 子宮体部長3cm。
その他の下垂体負荷検査, ホルモン検査で異常なし。
椎体骨密度 (DEXA法) YAM 62%

図10 続発性無月経症例 (その2)

8. 思春期のエストロゲン補充療法

思春期のエストロゲン投与では、骨端閉鎖の有無により治療方針が異なります。

骨端閉鎖前のエストロゲン補充療法について、日本産婦人科医会発行の研修ノートに記載された方法を図11に示します。

骨端が未閉鎖で予測身長（女性の場合、両親の平均身長-6cm）に達していない場合には、早期に骨端閉鎖を誘導しないよう配慮して、予測身長への到達を念頭においてエストロゲン補充を行います。成人量の1/8ないし1/4量を目安に、エストロゲンを連続投与します。その後は、6～12カ月

ごとに倍量に増量し、性器出血が始まった時点でエストロゲン-プロゲステンの周期性投与に切り替えます。エストラジオールを少量から始めるのは、エストロゲンに順化させることで、薬剤コンプライアンスを上げるという狙いもあります。この際、ピル（低容量エストロゲン）には骨量減少の観点から十分でない可能性があるとの指摘（NIH）もありますので、中容量ピルを第一選択薬とする方が良さそうです。初経後にエストロゲンを増量するのは、初経をきたすエストロゲン濃度ではおおむね骨閉鎖が始まっていると推定できるからです。また、プロゲステンの併用を開始するのは、不規則な破綻性出血を反復したり強度の出血を来したりするのを防止するためです。このような骨端閉鎖前のエストロゲン補充開始は、ターナー症候群などで卵巣機能を喪失していると推定される症例でしばしば行われています。

これに対して、思春期症例であっても、骨端閉鎖後、あるいは初経から3カ月、もしくはERT開始から3カ月を経過した症例では成人と同じようなエストロゲン-プロゲステン投与を行います。

開始1年	結合型エストロゲン (0.625mg) 錠 1/8 錠連日服用 あるいは エストラジオール貼布剤 1/8 枚 2日ごとに貼布 あるいは ジュリナ®1/4 錠/日
2年目	結合型エストロゲン (0.625mg) 錠 1/4 錠連日服用 あるいは エストラジオール貼布剤 1/4 枚 2日ごとに貼布 あるいは ジュリナ®1/2 錠/日
3年目以降	結合型エストロゲン (0.625mg) 錠 1/2 錠連日服用 あるいは エストラジオール貼布剤 1/2 枚 2日ごとに貼布 あるいは ジュリナ®1 錠/日を6~12か月服用後、2錠/日に増量 上記に加えて、周期的プロゲステロン5mg追加(2週間ごと) 期待した身長が得られた時点で、成人量のホルモン補充療法へ移行する 成人量のホルモン補充療法では、低用量ビル(保険適用は不可)あるいは エストロゲン+プロゲステロン配合貼布薬も使用できる

図11 思春期のエストロゲン補充療法(骨端閉鎖前からの投与)

- ・骨端閉鎖への配慮
 - 中容量EP剤投与から3カ月、あるいは初経から3カ月を経ていれば、配慮しなくてよい
- ・骨量への配慮
 - Low dose EP (LEP)に含まれるエストロゲンは、思春期の骨量増加に十分でない可能性がある (FDA)
- ・骨端未閉鎖時の思春期漸増投与
 - エストラーナ 1/4 から始めて、1/2 に増量し、骨端が閉鎖したら1枚(いずれも隔日投与)に、各一年目安に
 - 1枚隔日投与=血中エストロゲン 50pg/ml

図12 思春期のエストロゲン補充療法

思春期投与でのエビデンスはなさそうですが、可能であればエストロゲンは経皮的に投与したほうが凝固系への影響を避けるという点でメリットがあるのではないかと考えています。1/8~1/4量での処方も、経皮のほうが調節性がよい(容易)ように思います。

最初に提示した、続発性無月経の症例では骨端閉鎖後ですから、エストロゲン+プロゲステロン合剤(プラノバル)の周期投与を行いました。6カ月間の投与で、YAM 62% から 67% へと増加を認めています。また、骨量や骨質の改善には、適度の運動や食事の改善(蛋白やカルシウム摂取)なども有効です。喫煙や過度の飲酒などにも注意するように指導しました。

9. まとめ

本講演の要点を、図12にまとめました。

若年者においても、エストロゲン低値の状態で

骨粗鬆症が発生することがあり、骨折の発症前に治療を開始することの重要性を強調しました。

続発性無月経を主訴に受診した若年者で、初経が遅い・身長の急伸が遅い場合にはハイリスクとなります。比較的長期の続発性無月経の段階で、骨量の測定などを考慮する必要があります。

骨粗鬆症としての治療を開始するに当たっては、骨端閉鎖前では予測身長に達するまで発育をさまたげないことを念頭においた治療を行い、骨端閉鎖後には十分な骨量増加を目指した治療(EP)に切り替えます。なお、自発的な身長の急伸がみられた場合には、おおむね6カ月以内に初経が始まるとされていますので、少なくとも6カ月程度は無治療で観察すべきです。不要なエストロゲン補充をさけるために覚えておくとよいと思います。

文 献

- 1) Shozu M, Akasofu K, Harada T, Kubota Y. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 560—566
- 2) Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K, Suhara K, Nishida E, Takagi Y. Biochemical and molecular genetic analyses on placental aromatase (P-450 AROM) deficiency. *J Biol Chem* 1992; 267: 4781—4785
- 3) Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency. *Am J Hum Genet*

- 1992; 51: 666—672
- 4) Shozu M, Sebastian S, Takayama K, Hsu WT, Schultz RA, Neely K, Bryant M, Bulun SE. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1855—1865
 - 5) Sebastian S, Takayama K, Shozu M, Bulun SE. Cloning and characterization of a novel endothelial promoter of the human CYP19 (aromatase P450) gene that is up-regulated in breast cancer tissue. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 2243—2254
 - 6) 生水真紀夫. 遺伝性アロマターゼ発現異常症. 埼玉医科大学雑誌 2005; 32 (2): 59—63
 - 7) Demura M, Martin RM, Shozu M, Sebastian S, Takayama K, Hsu WT, Schultz RA, Neely K, Bryant M, Mendonca BB, Hanaki K, Kanzaki S, Rhoads DB, Misra M, Bulun SE. Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Hum Mol Genet* 2007; 16 (21): 2529—2541. Epub 2007 Jun 21
 - 8) Fukami M, Shozu M, Ogata T. Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 584807. Epub 2012 Jan 26
 - 9) Fukami M, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T. Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (6): E1035—1043. Epub 2011 Apr 6
-