

思春期女性アスリートの 稀発月経・無月経診断のための血中総テストステロン基準範囲設定の試み

Establishing a blood total testosterone reference range for oligomenorrhea/amenorrhea examination in adolescent female athletes

松田貴雄*, 佐藤弘樹*

キー・ワード : total testosterone, hyperandrogenism, adolescent female
総テストステロン, 高アンドロゲン状態, 思春期女性

〔要旨〕 女性アスリートにおける稀発月経, 無月経は女性アスリートの三主徴のエネルギー不足による視床下部性無月経のほか高アンドロゲン状態に起因するものが提言されている。思春期年代の女性アスリートの月経管理において血中総テストステロンの基準範囲を示すことは重要と考えられるが, 本邦では測定基準値が存在しない。思春期の高アンドロゲン状態を判定する基準を設ける目的で9~18歳の日常的に運動を行っている女性558名(平均16.1±1.3歳)の血中総テストステロンを測定したところ平均29.9±17.3ng/dlで成人女性とほぼ同等であった。これまで思春期における変化はTanner分類毎の基準範囲であったため, 実年齢, 成育年齢, 婦人年齢毎に算出した。11歳から13歳まで平均20ng/dl以下と低値を示したが, それ以降は成人と同じレベルに達していた。また成育年齢1歳と5歳で有意差を認め, 初経後も成人レベルと考えられた。このため初経後は成人同様の設定が可能と考えられた。思春期女性の稀発月経・無月経診断のための基準値の正常上限については+1標準偏差にあたる44.3ng/dlを提案する。

緒 言

女性アスリートの月経異常に関してはエネルギー不足が原因とした女性アスリートの三主徴(Female Athlete triad : FAT)の視床下部性無月経は広く認識されるようになり, その原因となるエネルギー不足に対する対応が本邦でもとられるようになってきた。しかしながらその対応については長距離陸上選手や審美的にやせを要求される競技, 減量を要求される競技などに限られてきた。その一方で良好な体格を有する食事制限のない女性アスリートにおいても稀発月経・無月経は多くみられるものの, 本邦においてはあまり関心が向

けられておらず, 対応についても指針がない。海外では水泳などの競技でテストステロン(testosterone : T)が高く, 高アンドロゲン(Androgen : A)状態によると考えられる稀発月経・無月経を呈するアスリートの存在が指摘されている¹⁻³⁾。さらに思春期年代から存在する可能性が言及されている⁴⁾。本邦では多嚢胞性卵巣症候群(poly cystic ovary syndrome : PCOS)でT高値が多くみられるが, 診断基準においてもどのレベルから高値かの表示はない⁵⁾。成長期・思春期年代の高A状態の診断を行うことを目的として, 成長期・思春期の総Tの基準範囲の設定を行った。

方 法

* 国立病院機構西別府病院スポーツ医学センター

2014年4月から2017年2月まで国立病院機構

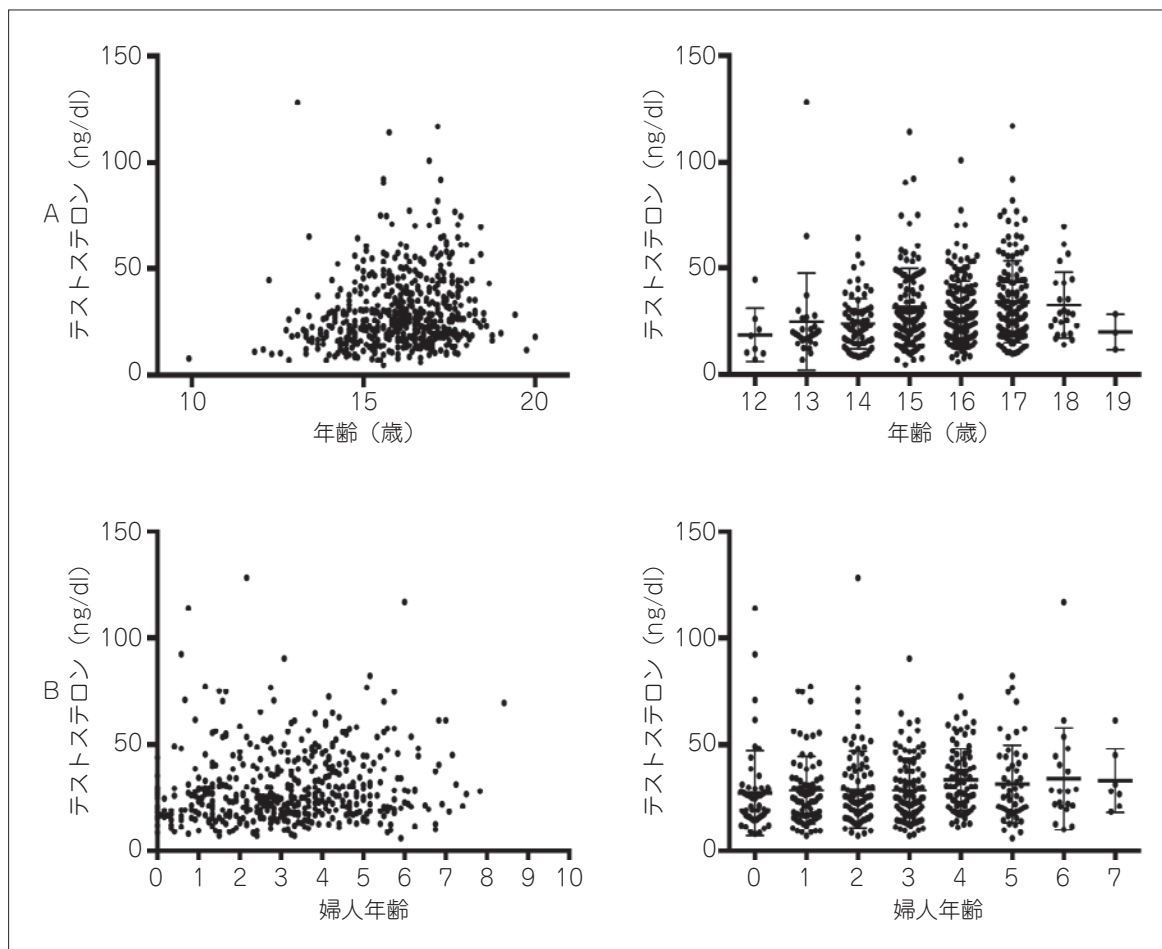


図1 実年齢・婦人年齢別 血中総テストステロン濃度
 A. 実年齢 B. 婦人年齢
 左は月齢による分布, 右は年齢毎の平均と標準偏差を表す

西別府病院スポーツ医学センターを受診した9～18歳(平均16.1±1.3歳)の内分泌的検索を行ったのべ558名を対象とした。いずれも何らかのスポーツを恒常的に行っており、スポーツ障害の有無は問わず、日常生活は普通に過ごすことができている健全な女子生徒で、極端な肥満は含まれていない。採血は外来受診された14時から17時にかけて行われている。

成長記録から成長曲線を作成することができ、最大身長増加、いわゆる成長ピークがわかる315名に関しては最大身長増加がみられた年齢(月齢)をスプライン関数にて算出し、その時点を0歳(0ヶ月)とする成育年齢を用いて基準値を計算した。初経発来している469名に関しては初経年齢を0歳とする婦人年齢毎に値を表した。血中T測定はアボットジャパン社製 アーキテクトテストステロンIIキット(21-49歳女性テストステロン濃度 中央値24.8ng/dl 5パーセント

13.8ng/dl 95パーセントイル 53.4ng/dl)を用いた。統計解析は各年齢の平均と標準偏差を求め、平均値をstudentのt検定で比較した。SAS University Edition(SAS Institute Inc, USA)を用い、有意水準はp<0.05とした。

国立病院機構西別府病院倫理委員会、また対象は未成年であるため本人及び保護者から研究の同意を得て行われた。

結 果

9～18歳, 平均16.1歳±1.3歳の558名の血中総Tの平均は29.9±17.3ng/dlであった。

図1に実年齢, 婦人年齢での分布を示す。実年齢毎の分布(図1A右)では11歳から13歳までは平均は20ng/dl以下の低値を示し、14歳から上昇を示し、15歳ではほぼ平均値は30ng/dl前後となる。婦人年齢(図1B)ではすでに初経開始時の0歳から30ng/dlの値を示した。

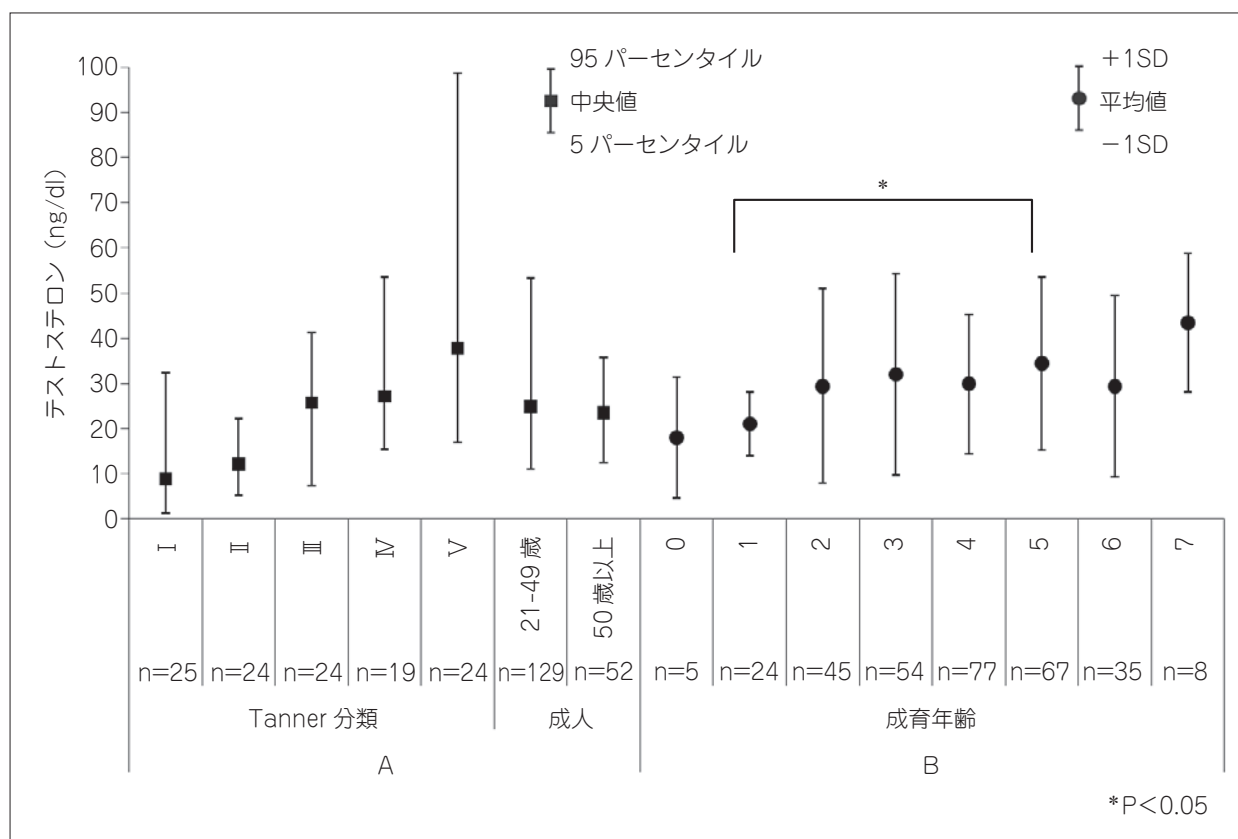


図2 成育年齢別 血中総テストステロン濃度
 A. 比較のために Tanner 分類によるステージ別テストステロン濃度を表す。中央値と 95 パーセンタイル, 5 パーセンタイル値を示す (アーキテクトテストステロンキット II 添付文書より作成)
 B. 成育年齢別データ。平均±1 標準偏差で表している。成育年齢 1 歳と 5 歳では有意差 (P<0.05) を認めた

成育年齢 (図 2B) では成育年齢 1 歳まで 20ng/dl 前後, 2 歳から 30ng/dl と上昇し, 成育年齢 1 歳と 5 歳では有意差 (P<0.05) を認めた。

考察

T は男性の性腺ホルモンで血中濃度は女性においては男性の約 20 分の 1 と低く, PCOS の診断に用いられているものの, それ以外では女性では臨床で用いられることは少なく, スポーツ医学的にも生物学的活性についての考察は数少ない⁶⁾。若年女性アスリートの中にテストステロンが比較的高値を示すアスリートが多く, こうしたアスリートは稀発月経であることも多く認められることが報告されている。水泳など耐久性を求められる競技では稀発月経を呈する選手では一般女性に比べてテストステロンが高く, PCOS 様の値を示す選手が多くみられるとされる。T が高いことがスポーツを行う上で有利に働き, 競技選択に影響してい

るとの報告もある⁴⁾。思春期 PCOS は初経開始後 2 年を経過しても月経が安定して発来しないもの⁷⁾と定義されているため, 初経前, 直後から PCOS が存在するかは判断できない。これまでは成長期から思春期においてテストステロンの増加については Tanner 分類での基準値が示されていた。しかしながら乳房の発達や恥毛の状態などの診察の要素を含むため, 一般的に判断が困難であるため, 成育年齢, 婦人年齢毎の成長期・思春期女性における血中総 T 値を調べた。競技レベルは一般的な部活動レベルでスポーツを行っている集団を対象としており, スポーツ障害のため受診した患者が含まれるが, 日常生活は普通に問題なく過ごすことができている, いわゆる健康な女性と判断される集団で極端な肥満は存在しなかった。肥満については PCOS の症状で肥満を呈することがあるため, 通常それを除外する目的で体型に関して補正を行う必要があるが, 今回の集団では不要と考

えられた。月経に関しては半年以上の無月経は含まれていないが、初経未発来が16%前後含まれていた。採血時期に関してTは月経周期による変動は閉経前の女性では少ない⁸⁾とされており、月経周期における採血時期は限定していない。

その結果、全体の558名の血中総Tの平均は 29.9 ± 17.3 ng/dlであった。検査試薬の添付文書に示されるTanner分類による基準値は中央値と5パーセントイル、95パーセントイルでの表示となっている(図2)。実年齢では11歳から13歳までは平均20ng/dl以下とTannerI期、II期に相当する値を示す。14歳から上昇傾向を示し、15歳でTannerIII期以降に相当する値になっており、ほぼ成人と同様の値を示す。身体的成長との関連を見るために成育年齢との関連をみたところ、成長ピークがわかる315名では成育年齢0歳、1歳でTannerI期、II期相当の20ng/dl前後、2歳以降TannerIII期レベルと上昇し、成育年齢1歳と成長スパートが終了したと考えられる成育年齢5歳で有意差を認めた。身体的成長終了ののちには成人レベルに達するものと考えられた。内分泌成熟を表す初経との関連は初経が発来していないものを除いた469名では婦人年齢0歳つまり初経開始時点から成人と同じレベルに達していた。現在の日本人女性の平均初経年齢が12.2歳である⁹⁾。初経年齢による婦人年齢別の計測値は初経発来するとされるTanner分類III期と一致する。成育年齢の成長ピークから婦人年齢の初経の間の期間は平均1.1~1.3年とされる¹⁰⁾ことからこれを反映する結果であった。血中総T値は初経をはさんで前後で上昇すると考えられた。初経時には成人レベルに達すると考えられ、高A状態の判断基準は初経以降、成人同様と考えて利用できる可能性がある。

基準値の設定に関して通常の生化学的検査値における範囲設定は平均 ± 2 標準偏差(SD)を基準としている。これに対して婦人内分泌検査においては ± 1 SDを正常範囲としている。正常とする対象者に月経周期による幅があることも含めて考えての判断とされる。PCOS診断基準でも必須項目の一つが血中男性ホルモン高値で「またはもう一つ」の条件とされる黄体化ホルモン(LH)高値の判断は正常上限を $+1$ SDを採用している⁵⁾。血中男性ホルモン高値の値は特に記載はされておらず、Tの正常上限は $+2$ SDが用いられていると考

えられる。成人女性基準範囲の表示は9~56ng/dlでこれが ± 2 SDにあたることを平均値 ± 1 SD表示では 32.5 ± 11.8 ng/dlとなる。他の婦人内分泌指標と合わせて $+1$ SDとすると44.3ng/dlとなり、 -1 SDが20.8ng/dlとなる。 ± 1 SDのおおよそ20~45ng/dlとなる。

血中総Tは98%が性ホルモン結合蛋白グロブリン(sex-hormone binding globulin: SHBG)とアルブミンに結合しており、わずか1~2%が活性を有するとされる遊離テストステロン(free T: fT)として存在する。アルブミンとの結合は弱く、生物学的活性を有するとしてアルブミン結合型TとfTが国際的に生物学的活性を有するテストステロン(bioavailable testosterone: BAT)としてこれによる判断が推奨されている。SHBGを測定してBATを算出する方法はあるが、SHBG測定は本邦では一般検査としては提供されていない。fTは保険適用で検査可能であり、BATと相関するとされる⁶⁾。fT測定も同時に行うことが望ましいが、総Tとどちらか一方の測定のみ保険算定可能で同時には測定できない。軽度の栄養不足でアルブミンが低下した場合や蛋白合成が低下してSHBGが低下した際にfTが代償的に蛋白同化を増やす目的で増加することを考慮するとエネルギー状態の充足度の判断目的にfT測定は有効と考えられるが、成長期・思春期の稀発月経・無月経の診断に用いることが第一の目的と考えると本邦で実際の臨床に用いる場合、現段階では総Tによる判断とならざるを得ない。

女性アスリートの高A状態が指摘され、PCOS様と表現され、競技特性によっては競技選択の判断基準に利用できるとされている⁴⁾。スポーツをしていることで肥満などの典型的な症状は呈しにくく、症状や経膈超音波など画像診断が行いにくいことからPCOSと診断しにくいこともあり、血中総T測定は有効な判断基準として用いることが可能と考えられる。今回、成長期・思春期の基準範囲を設けることで、今後の女性アスリートのリクルートにも利用できると考えられる。さらにFATの視床下部性無月経のほか高A状態に起因する稀発月経・無月経が本邦でもあることを確認するためにも総Tの指標ができたことは望ましい状態と考えられる。

結 語

本研究では、成長期・思春期年代の血中総T値を調査し、高A状態を判断するための基準値を作成した。成長期・思春期女性全体の558名の血中総T値は $29.9 \pm 17.3 \text{ ng/dl}$ で、婦人年齢0歳で成人レベルに達していた。成長期・思春期の稀発月経・無月経診断に血中総Tは利用できると考えられた。正常上限についてはPCOS診断基準のLH高値の判断基準と合わせ、+1SDにあたる 44.3 ng/dl を正常上限の判断基準とするのが適当ではないかと考えられた。

本研究は文部科学省・スポーツ庁の女性アスリート育成・支援プロジェクト「女性アスリートの戦略的強化に向けた調査研究」(平成26・27年度, 28・29年度)の援助で実施された。

利益相反

本論文に関連し、開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 1) Peltenburg, AL, Erich, WB, Thijssen, JJ, Veeman, W, Jansen, M, Bernink, MJ, Zonderland, ML, van den Brande, JL, Huisveld, IA. Sex hormone profiles of premenarcheal athletes. *Eur J Appl Physiol*. 1984; 52: 385-392.
- 2) Rickenlund, A, Carlstro, K, Ekblom, B, Brismar, TB, Schoultz, B, Hirschberg, AL. Hyperandrogenicity is an alternative mechanism underlying oligomenorrhea or amenorrhea in female athletes and may improve physical performance. *Fertility and Sterility*. 2003; 79: 947-955.
- 3) Constantini, NW, Warren, MP. Menstrual dysfunction in swimmers: a distinct entity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 2740-2744.
- 4) Coste, O, Paris, F, Galtier, F, Letois, F, Ma€imoun, L, Sultan, C. Polycystic ovary-like syndrome in adolescent competitive swimmers. *Fertility and Sterility*. 2011; 96: 1037-1042.
- 5) 水沼英樹, 苛原 稔, 久具宏司, 高橋健太郎, 堂地勉, 藤井俊策, 松崎利也. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会(平成17年度~平成18年度)検討結果報告. *日産婦誌*. 2007; 59: 868-886.
- 6) 柳瀬敏彦, 田邊真紀人, 野見山崇. テストステロン総論. *最新女性医療*. 2017; 4: 6-11.
- 7) 大場 隆. 産婦人科疾患患者の生涯にわたる健康管理 2. PCOSの生涯管理. *臨床婦人科産科*. 2015; 69: 193-198.
- 8) 矢野清人, 松崎利也, 苛原 稔. 多嚢胞性卵巣症候群とテストステロン. *最新女性医療*. 2017; 4: 17-22.
- 9) 日野林俊彦, 清水真由子, 大西賢治, 金澤忠博, 赤井誠生, 南 徹弘. 発達加速現象に関する研究・その27—2011年2月における初潮年齢の動向—. In: *日本心理学会第77回大会抄録集*. 札幌: 日本心理学会; 1035, 2013.
- 10) 長谷川行洋. 低身長児の診断. *Pharma Medica*. 2002; 20: 114-127.

(受付: 2017年9月8日, 受理: 2018年3月22日)

Establishing a blood total testosterone reference range for oligomenorrhea/amenorrhea examination in adolescent female athletes

Matsuda, T*, Sato, H*

* Institute of Sports Medicine, National Hospital Organization Nishibeppu National Hospital

Key words: total testosterone, hyperandrogenism, adolescent female

[Abstract] Hypothalamic amenorrhea due to energy deficiency is one component of the Female Athlete Triad. Higher androgen levels are also thought to contribute to oligomenorrhea and amenorrhea in female athletes. Establishing a blood total testosterone reference range is of crucial importance for managing menstruation of adolescent females; however, measurement reference values are not available in Japan. We measured the testosterone levels of 558 females aged 9-18 (mean age 16.1 ± 1.3) to establish a reference range for the determination of high androgen levels in adolescence. The mean value was 29.9 ± 17.3 ng/dl, which is comparable to that in adult women. We calculated the values for actual age, developmental age and gynecological age. At an actual age of 11 to 13 a low mean value of 20 ng/dl was present; however, after this age the levels were comparable to those of adults. A significant difference was observed between the values at 1 year after the developmental age and those at 5 years after the developmental age, implying that values are also comparable to adult levels after the menarche. We thus conclude that the reference values for adults can be used after the menarche. We suggest a reference value for oligomenorrhea and amenorrhea examination in adolescent females with an upper limit of normal of 44.3 ng/dl+1 standard deviation.