

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

ターナー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究：体組成分野

研究分担者 氏名 鹿島田 健一

所属・職位 東京医科歯科大学 発生発達病態学 講師

**研究要旨**

Turner 症候群(以下 TS)は 45,X に代表される性染色体異常症で、X 染色体モノソミーの他に、X 染色体の構造異常、および、45,X/46,XX, 45,X/47,XXX など代表される種々のモザイクなどが含まれる。TS 発症の責任遺伝子は X 染色体短腕と Y 染色体短腕に存在するため、性染色体短腕欠失と特徴的臨床症状の組み合わせは診断特異的である。従って、長腕のみが欠失する場合や、短腕に位置する遺伝子異常による疾患(例 SHOX 異常症)などは、TS に含めないのが一般的である。表現型は女性で、低身長、性腺異形成およびそれに伴う卵巣機能不全、翼状頸などの特徴的奇形徴候などの臨床型により特徴づけられる。現在、TS の正確な定義はなく、通常の染色体検査(G 分染法)で認識される上記染色体異常と、主要な臨床症状の少なくとも1つが存在するとき、TS と診断することが多い。頻度は、女性の約 2500 人に一人とされ、小児期の低身長に対しては成長ホルモン補充療法、二次性徴期の卵巣機能不全(無月経)に対しては、女性ホルモンの補充療法が行われる。一般に知的には正常であるが、環状 X 染色体などの構造異常をもつ各型では、発達障害を伴うことが多い。染色体異常の疾患として、TS は頻度的に高く、特にホルモン補充療法は、相応の効果を上げるものの、根本的な治療法ではないため、患者の QOL を維持する上で必ずしも十分とはいえない。特に妊孕性の問題は生殖医療の発達が目覚ましい昨今、その対応をどのようにしていくかという点での議論は十分とはいえない。本分担研究では TS 診療の標準化をめざし、診療ガイドラインの体組成分野を作成することを目的とし、今年度はこれまでに、クリニカルクエスチョン (CQ) を設定した。今後、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討、ガイドラインの文書化を行う予定である。

**A. 研究目的**

ターナー症候群 (Turner syndrome: TS) における診療ガイドラインの作成

**B. 研究方法**

TS の診療ガイドラインにおける合併症に関わるクリニカルクエスチョン (CQ) を臓器別に設定し、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施する。

**C. 研究結果**

1. 合併症において臓器別にCQを以下の13の項目に分けてそれぞれ設定した。それぞれに応じて、システマティックレビューの候補となる論文を選択した。今後、これらの論文を中心に、検討を行っていく予定である。

ターナー症候群全体の臨床像についての確認

文献: (1) (2) (3) (4) (5) (6, 7)

(1) 成長/成長ホルモン補充療法: (8) (9) (10) (11) (12) (13)

- 成長ホルモン (GH) 治療はTS患者の身長改善にどの程度貢献するか? (14) (15)

- 適切なGH治療開始時期はいつか?
- TS特有の成長ホルモン治療における合併症、副作用はあるか?
- TSにおけるGH治療の治療のモニターとして適切なものはなにか?
- 最終身長と自己評価はどの程度関連するのか?

(2) 妊娠・妊孕性(16) (17) (18) (19) (20)

- TSにおける生殖補助療法(卵子提供を含む)をどのように今後考えるか?
- 軽症と思われるTS(モザイク等)では、卵子の凍結保存は推奨されるか?
- 卵子凍結保存を行う場合、適切な年齢はいつか?
- 適切な妊娠管理方法は確立されているか、あるいはどのような管理が適切か?
- どのような合併症がある場合に妊娠が禁忌か?
- 妊娠によって増悪するTSの合併症はあるか?

(3) 心血管系合併症(21) (22)

- 適切な血圧管理目標は？
  - 大血管合併症の適切なスクリーニング、およびモニタリングは？  
(心エコー、MRI、CTなど)
  - 大血管拡張を認めた場合の適切な管理法はあるか？
  - TS特有の心血管系合併症はなにか？ (23)
  - 心血管系合併症の発症機序はなにか？
  - 適切な運動管理指標はあるか？
- (4) 中耳炎・難聴 (24)
- TSにおける中耳炎の発症機序はなにか
  - TS特有の管理方法、治療法はあるか？
  - 難聴の発症機序はなにか
  - 中耳炎の管理はどの程度難聴の発症に寄与するか
  - 難聴の治療法はどのようなものがあるか
- (5) 腎尿路について (25, 26)
- 腎尿路奇形の発症機序は
  - 腎機能の長期的な予後は (仮に腎尿路奇形ない場合、健常人と同等か)
- (6) 認知機能について (27)
- TSの認知機能障害の特徴はどのようなものがあるか
  - 認知機能の問題を把握するためにどのようなモニタリングが最適か
  - TSの認知機能の特色は、認知機能の性差の機構解明に応用可能か？
  - 幼児期、学童期、二次性徴期、成人期以降、それぞれのライフステージに応じて、TSの社会的問題としてどのようなものがあるか
- (7) 甲状腺機能低下症 (28) (29)
- 発症の機序はなにか
  - TSにおけるリスク因子はなにか
- (8) 糖尿病 (30)
- 発症の機序はなにか
  - TSにおけるリスク因子はなにか
  - 治療法として適切なものはなにか
- (9) 骨変形・側彎症・骨密度 (31) (32) (33) (34)
- 側彎症発症の原因は何か？
  - 側彎症の最適なモニタリングの方法は？
  - GH治療は側彎症に影響を与えるか？
  - 骨粗鬆症の発症のリスクは？骨密度の定期的なモニタリングは必要か？
  - 骨密度を良好に保つために最適なホルモン補充療法はどのようなものか？
  - Lelli-Weil症候群とTSとの骨表現型の相違の原因はなにか？
- (10) 二次性徴・ホルモン補充療法について (35, 36) (34) (37) (38)
- いつから、どの程度の量より開始すべきか (心理社会面から、最終身長から) (39) (40)？
  - エストロゲン製剤として適切なものはどれか？
  - 骨密度を良好に保つために最適なホルモン補充療法はどのようなものか？
- (11) トランジション： (14)
- 成人診療科のどの分野にいつ頃されるべきか？
  - トランジションをする前に必要な医療的な配慮、準備はなにか？
  - トランジションはしなければならないのか？ (複数科にまたがるため、より煩雑、非効率的な医療を必要としないか)
- (12) 心理社会的問題 (TS一般的に、また国内特有の問題があるか確認が必要) (41) (42) (43)
- 病名の告知はいつごろ、どのような形で、行うことが適切か
  - 自己評価を高めるために、どのような医療的配慮が必要か
  - ピア・サポートはどの程度、良好な社会性、自己評価を得る上で有用か？
- (13) 核型、診断  
診断 (44) (45) (46)
- どのような臨床症状がある時に、TSを疑うか？ (47)
- Y染色体
- Y染色体成分の検索はどのような場合に適応となるか？
  - どの検査方法が最も適切か
  - 性腺摘出はどのような場合に必要か？
- 出生前診断
- 出生前にTSが疑われた際に、どのような手順で診断を進めるべきか？
  - NIPTのTSの出生前診断における診断の精度、およびその解釈は？
  - 出生前にTSと診断された場合の適切な

対応は？

#### 核型と表現型

- 核型と表現型の関連はどのような場合に認められか、(48)
- 母親由来、父親由来のX染色体と表現型の関連は、また検査をすることの意義は？
- rXによる認知機能低下の発症機序は？

2. 上記のCQに対する論文の抽出を行い、システムティックレビューを行った。

#### D. 考察

CQによっては必ずしも十分なエビデンスレベルをもつ論文が多いとはいえなかった。特に妊孕性や社会性、認知機能の問題は、国によっても考え方が異なることがあり、日本独自での臨床研究が重要であることが示唆された。

#### E. 結論

TS の診療ガイドライン作成にあたっての、CQ の設定、システムティックレビューを行った。

#### F. 研究発表

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
無
2. 実用新案登録  
無
3. その他  
無

1. Gravholt, C. H., and Backeljauw, P. (2017) New international Turner syndrome guideline: a multi-society feat. *Eur J Endocrinol* **177**, E1-E2
2. Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., Lin, A. E., Mauras, N., Quigley, C. A., Rubin, K., Sandberg, D. E., Sas, T. C. J., Silberbach, M., Soderstrom-Anttila, V., Stochholm, K., van Alfen-van derVelden, J. A., Woelfle, J., Backeljauw, P. F., and International Turner Syndrome Consensus, G. (2017) Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* **177**, G1-G70
3. Pinsker, J. E. (2012) Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of

- clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* **97**, E994-1003
4. Davenport, M. L. (2010) Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 1487-1495
5. El-Mansoury, M., Barrenas, M. L., Bryman, I., Hanson, C., and Landin-Wilhelmsen, K. (2009) Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **71**, 273-278
6. Ranke, M. B., and Saenger, P. (2001) Turner's syndrome. *Lancet* **358**, 309-314
7. Saenger, P., Attie, K. M., DiMartino-Nardi, J., and Fine, R. N. (1996) Carbohydrate metabolism in children receiving growth hormone for 5 years. Chronic renal insufficiency compared with growth hormone deficiency, Turner syndrome, and idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *Pediatr Nephrol* **10**, 261-263
8. Braz, A. F., Costalonga, E. F., Trarbach, E. B., Scalco, R. C., Malaquias, A. C., Guerra-Junior, G., Antonini, S. R., Mendonca, B. B., Arnhold, I. J., and Jorge, A. A. (2014) Genetic predictors of long-term response to growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency and Turner syndrome: the influence of a SOCS2 polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* **99**, E1808-1813
9. Clayton, P., Chatelain, P., Tato, L., Yoo, H. W., Ambler, G. R., Belgorosky, A., Quinteiro, S., Deal, C., Stevens, A., Raelson, J., Croteau, P., Destenaves, B., and Olivier, C. (2013) A pharmacogenomic approach to the treatment of children with GH deficiency or Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* **169**, 277-289
10. Blum, W. F., Ross, J. L., Zimmermann, A. G., Quigley, C. A., Child, C. J., Kalifa, G., Deal, C., Drop, S. L., Rappold, G., and Cutler, G. B., Jr. (2013) GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, E1383-1392
11. Linglart, A., Cabrol, S., Berlier, P., Stuckens, C., Wagner, K., de Kerdanet, M., Limoni, C., Carel, J. C., Chaussain, J. L., and French Collaborative Young Turner Study, G. (2011) Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* **164**, 891-897
12. Menke, L. A., Sas, T. C., de Muinck Keizer-Schrama, S. M., Zandwijken, G. R., de Ridder, M. A., Odink, R. J., Jansen, M., Delemarre-van de Waal, H. A., Stokvis-Brantsma, W. H., Waelkens, J. J.,

- Westerlaken, C., Reeser, H. M., van Trotsenburg, A. S., Gevers, E. F., van Buuren, S., Dejonckere, P. H., Hokken-Koelega, A. C., Otten, B. J., and Wit, J. M. (2010) Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 1151-1160
13. Amundson, E., Boman, U. W., Barrenas, M. L., Bryman, I., and Landin-Wilhelmsen, K. (2010) Impact of growth hormone therapy on quality of life in adults with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 1355-1359
  14. Bernard, V., Donadille, B., Le Poulennec, T., Nedelcu, M., Martinerie, L., and Christin-Maitre, S. (2019) MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Transition of care for young adult patients with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* **180**, R1-R7
  15. Wasniewska, M., Aversa, T., Mazzanti, L., Guarneri, M. P., Matarazzo, P., De Luca, F., Lombardo, F., Messina, M. F., and Valenzise, M. (2013) Adult height in girls with Turner syndrome treated from before 6 years of age with a fixed per kilogram GH dose. *Eur J Endocrinol* **169**, 439-443
  16. Lunding, S. A., Aksglaede, L., Anderson, R. A., Main, K. M., Juul, A., Hagen, C. P., and Pedersen, A. T. (2015) AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab* **100**, E1030-1038
  17. Hewitt, J. K., Jayasinghe, Y., Amor, D. J., Gillam, L. H., Warne, G. L., Grover, S., and Zacharin, M. R. (2013) Fertility in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **79**, 606-614
  18. Hagman, A., Kallen, K., Barrenas, M. L., Landin-Wilhelmsen, K., Hanson, C., Bryman, I., and Wennerholm, U. B. (2011) Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, 3475-3482
  19. Cleemann, L., Holm, K., Fallentin, E., Skouby, S. O., Smedegaard, H., Moller, N., Borch-Christensen, H., Jeppesen, E. M., Wieslander, S. B., Andersson, A. M., Cohen, A., and Hojbjerg Gravholt, C. (2011) Uterus and ovaries in girls and young women with Turner syndrome evaluated by ultrasound and magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* **74**, 756-761
  20. Borgstrom, B., Hreinsson, J., Rasmussen, C., Sheikhi, M., Fried, G., Keros, V., Fridstrom, M., and Hovatta, O. (2009) Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 74-80
  21. Turtle, E. J., Sule, A. A., Bath, L. E., Denvir, M., Gebbie, A., Mirsadraee, S., and Webb, D. J. (2013) Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **78**, 639-645
  22. Gutmark-Little, I., and Backeljauw, P. F. (2013) Cardiac magnetic resonance imaging in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **78**, 646-658
  23. Brun, S., Berglund, A., Mortensen, K. H., Hjerrild, B. E., Hansen, K. W., Andersen, N. H., and Gravholt, C. H. (2019) Blood pressure, sympathovagal tone, exercise capacity and metabolic status are linked in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*
  24. Sculerati, N., Ledesma-Medina, J., Finegold, D. N., and Stool, S. E. (1990) Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **116**, 704-707
  25. Carvalho, A. B., Guerra Junior, G., Baptista, M. T., de Faria, A. P., Marini, S. H., and Guerra, A. T. (2010) Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992)* **56**, 655-659
  26. Lippe, B., Geffner, M. E., Dietrich, R. B., Boechat, M. I., and Kangarloo, H. (1988) Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* **82**, 852-856
  27. Temple, C. M., and Carney, R. A. (1993) Intellectual functioning of children with Turner syndrome: a comparison of behavioural phenotypes. *Dev Med Child Neurol* **35**, 691-698
  28. Mohamed, S. O. O., Elkhidir, I. H. E., Abuzied, A. I. H., Nouredin, A., Ibrahim, G. A. A., and Mahmoud, A. A. A. (2018) Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes* **11**, 842
  29. Witkowska-Sedek, E., Borowiec, A., Kucharska, A., Chacewicz, K., Ruminska, M., Demkow, U., and Pyrzak, B. (2017) Thyroid Autoimmunity in Girls with Turner Syndrome. *Adv Exp Med Biol* **1022**, 71-76
  30. Bakalov, V. K., Cheng, C., Zhou, J., and Bondy, C. A. (2009) X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 3289-3296
  31. Wasserman, H., Backeljauw, P. F., Khoury, J. C., Kalkwarf, H. J., and Gordon, C. M. (2018) Bone fragility in Turner syndrome: Fracture prevalence and risk factors determined by a national patient survey.

- Clin Endocrinol (Oxf)* **89**, 46-55
32. Soucek, O., Schonau, E., Lebl, J., Willnecker, J., Hlavka, Z., and Sumnik, Z. (2018) A 6-Year Follow-Up of Fracture Incidence and Volumetric Bone Mineral Density Development in Girls With Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **103**, 1188-1197
  33. Nguyen, H. H., Wong, P., Strauss, B. J., Ebeling, P. R., Milat, F., and Vincent, A. (2018) A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis of Trabecular Bone Score in Adults With Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **103**, 3792-3800
  34. Cleemann, L., Holm, K., Kobbernagel, H., Kristensen, B., Skouby, S. O., Jensen, A. K., and Gravholt, C. H. (2017) Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* **176**, 233-242
  35. Quigley, C. A., Wan, X., Garg, S., Kowal, K., Cutler, G. B., Jr., and Ross, J. L. (2014) Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* **99**, E1754-1764
  36. Klein, K. O., Rosenfield, R. L., Santen, R. J., Gawlik, A. M., Bäckeljauw, P. F., Gravholt, C. H., Sas, T. C. J., and Maurus, N. (2018) Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab* **103**, 1790-1803
  37. Torres-Santiago, L., Mericq, V., Taboada, M., Unanue, N., Klein, K. O., Singh, R., Hossain, J., Santen, R. J., Ross, J. L., and Maurus, N. (2013) Metabolic effects of oral versus transdermal 17beta-estradiol (E(2)): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, 2716-2724
  38. Gault, E. J., and Donaldson, M. D. (2009) Oestrogen replacement in Turner syndrome: current prescribing practice in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* **71**, 753-755
  39. Maurus, N., Torres-Santiago, L., Santen, R., Mericq, V., Ross, J., Colon-Otero, G., Damaso, L., Hossain, J., Wang, Q., Mesaros, C., and Blair, I. A. (2019) Impact of route of administration on genotoxic oestrogens concentrations using oral vs transdermal oestradiol in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **90**, 155-161
  40. Cameron-Pimblett, A., Davies, M. C., Burt, E., Talaulikar, V. S., La Rosa, C., King, T. F. J., and Conway, G. S. (2019) Effects of estrogen therapies on outcomes in Turner Syndrome: assessment of induction of puberty and adult estrogen use. *J Clin Endocrinol Metab*
  41. Chen, H., Faigenbaum, D., and Weiss, H. (1981) Psychosocial aspects of patients with the Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* **8**, 191-203
  42. Pavlidis, K., McCauley, E., and Sybert, V. P. (1995) Psychosocial and sexual functioning in women with Turner syndrome. *Clin Genet* **47**, 85-89
  43. McCauley, E., Feuillan, P., Kushner, H., and Ross, J. L. (2001) Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr* **22**, 360-365
  44. Saari, A., Sankilampi, U., Hannila, M. L., Saha, M. T., Makitie, O., and Dunkel, L. (2012) Screening of turner syndrome with novel auxological criteria facilitates early diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* **97**, E2125-2132
  45. Rivkees, S. A., Hager, K., Hosono, S., Wise, A., Li, P., Rinder, H. M., and Gruen, J. R. (2011) A highly sensitive, high-throughput assay for the detection of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, 699-705
  46. Devernay, M., Bolca, D., Kerdjana, L., Aboura, A., Gerard, B., Tabet, A. C., Benzacken, B., Ecosse, E., Coste, J., and Carel, J. C. (2012) Parental origin of the X-chromosome does not influence growth hormone treatment effect in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **97**, E1241-1248
  47. Murdock, D. R., Donovan, F. X., Chandrasekharappa, S. C., Banks, N., Bondy, C., Muenke, M., and Kruszka, P. (2017) Whole-Exome Sequencing for Diagnosis of Turner Syndrome: Toward Next-Generation Sequencing and Newborn Screening. *J Clin Endocrinol Metab* **102**, 1529-1537
  48. Fiot, E., Zenaty, D., Boizeau, P., Haignere, J., Dos Santos, S., and Leger, J. (2019) X-chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood. *Eur J Endocrinol*

