

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

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、今年度は昨年までに設定した、クリニカルクエスチョンをもとに、システムティックレビューを行い、推奨レベルの検討を行った。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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、システムティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施する

(倫理面への配慮)

システムティックレビューによるガイドラインの作成であり、内容については、日本の医療を鑑みた上で倫理的配慮を行った

C. 研究結果

以下 4 つのクリニカルクエスチョン(CQ)に対して、文献的検討を行い、それぞれのエビデンスレベル、推奨度を決定した。

CQ1: GH治療開始の適切な時期はいつか？
TSにおいてGH治療は可能な限り早期に開始すべきである

推奨度 1

エビデンスレベル A

(代表的な論文 9 報に基づく)

CQ2: 極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

推奨度 2

エビデンスレベル C

CQ3: 経皮エストロゲン製剤は、経口エストロゲン製剤と比較し推奨されるか

推奨度 1

エビデンスレベル B

CQ4: TSにおいて妊孕性保存のために凍結卵子保存は推奨されるか

推奨度 2

D. 考察

CQ1: GH治療開始の適切な時期はいつか？

TSにおいてGH治療が推奨されることは言を待たないが(J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3360-6, Endocr Connect. 2018 Apr;7(4):573-583., Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84, 4607-4612.), その開始時期については、TSの診断が遅れるケースもあり、明らかではない。今回代表的と思われる6報を元に、検討を行った。このうちRCTはJCEM, 2002 87(5):2033-41, JCEM 2007, 92, 3406-3416であり、いずれも早期からの治療(GH開始時期が若年である)ことは最終身長予後の改善に寄与する可能性を示唆している。またJCEM 2007, 92, 3406-3416では、1歳未満であってもGH治療効果があることを症例レベルではあるが報告している。文献EJE, 2011, 164, 891-897, JCEM, 1997, 10, 27-33., JCEM 2000, 85, 4212-4218., JCEM 2001, 86, 1936-1941.はいずれも無作為割付試験ではないものの、50例以上と比較的多いTS患者を検討し、若年からのGH治療が最終身長予後を改善することを示している。これらを踏まえ、TSにおいてGH治療はなるべく早期に開始するべきであると考えられる

CQ2: 極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

極低用量エストロゲン治療の利点については今後も継続的な検討が必要である

エストロゲン補充療法はTurner症候群において、正常な二次性徴の誘導、および骨塩量の獲得などの観点から必要な治療であることは知られているが、その治療導入方法については、不明な点が多い。今回、Estrogen補充療法として推奨されるprotocolはなにか、ということを中心に、極低用量エストロゲン療法は推奨されるか、という点について検討を行った。

代表的な論文8報をもとに検討を行った。

TSにおいてエストロゲン導入療法が、生理的二次性徴を模した形で、段階的に投与量を上げていくことが、最終身長予後の改善などもふくめて推奨されることはすでに多くの論文で示されている。極低用量は一般的には、二次性徴を直接誘導しない程度の量、即ち100-200ng/kg/d以下のE2製剤を、二次性徴開始時期よりも前に開始し、最終身長予後の改善や、より生理的な形に近い二次性徴を遂げさせるこ

とを目的としている。ただしその評価は定まっていない。現在いくつかのRCTが行われているが(JCEM 2014 Sep;99(9):E1754-64, JCEM 2009 Jun;94(6):2009-14.), それらの結果は極低用量が従来の低用量と比べ、非劣勢を示すものではあるものの、明確な改善を示すデータには乏しい。身長予後については少なくとも明らか改善は乏しいようであるが、今後、脂質代謝面での改善など(J Endocrinol Invest. 2017 Aug;40(8):875-879)、長期予後においてより利点が明確になる可能性がある。

CQ3: 経皮エストロゲン製剤は、経口エストロゲン製剤と比較し推奨されるか

エストロゲン補充療法はTurner症候群において、正常な二次性徴の誘導、および骨塩量の獲得などの観点から必要な治療であることは知られているが、その治療導入方法については、不明な点が多い。今回、Estrogen補充療法として推奨されるprotocolはなにか、ということを中心に、エストロゲンの剤形、特に経皮エストロゲン投与は、経口エストロゲン投与と比較し、より推奨されるか、という点について検討を行った。

代表的な論文9報をもとに以下、考察を加えた。

経皮的エストロゲン投与に関するsystematic reviewはここでは2報(Endocr Pract. 2017 Apr 2;23(4):408-421, JCEM. 2018 May 1;103(5):1790-1803)を挙げた。いずれもここ2年ほどでpublishされたものであり、少なくとも経口エストロゲンと比較し、二次性徴誘導や成長獲得において劣るものではないことが示されている。JCEM. 2018 May 1;103(5):1790-1803では、明確に経皮的エストロゲンの使用を推奨しているが、一方で、その理由(利点)はやや不明確である。RCTはここでは、2報挙げた(JCEM 2009 Jun;94(6):2009-14. JCEM 2013 Jul;98(7):2716-24.). JCEM 2009 Jun;94(6):2009-14では子宮長などが有意に増加し、一般的な外表から認める二次性徴以外に、内性器などの成熟において、より有利である可能性を示した。またJCEM 2013 Jul;98(7):2716-24.では、エストロゲン必要量がかかるに経皮投与では少量ですみ、かつE2代謝プロファイルもより生理的なものに近いたことが示され、これは文献9においても示されている。JCEM 2005 Sep;90(9):5197-204はRCTではないものの、経皮エストロゲン治療がより身長獲得に有利である可能性を示唆している。以上、経皮的エストロゲン製剤を使用することは、経口に比べ明白な利点に関するエビデンス

は乏しいものの、より生理的な投与に近いことは明らかであり、今後長期的な研究によりさらなる利点が明らかになること可能性がある。これらを踏まえ、推奨度 1、エビデンスレベル B とした。

CQ:4 TS において妊孕性保存のために凍結卵子保存は推奨されるか

TS において不妊は大きな臨床的問題である。原因は 45X の各型では減数分裂が正常に進まず、卵子形成ができないためとされている。しかし一部モザイクの核型を示す症例などで、初潮が自然発来する例や、場合によっては自然妊娠するケースもあることが知られている。特に初潮が自然発来するケースでは、その時点で卵子が卵巣に存在する可能性が高く、それらを凍結保存し、将来的な挙児希望時に備えるという考え方は以前よりあった。しかし実際には、TS に対する卵子凍結保存などは、一般に行われておらず、さらに TS の妊娠期におけるリスク、出生してきた児のリスクなど鑑みるべき点が多い。

今回代表的な報告 14 報（症例報告 4、総説 2 を含む）をもとに検討を行った。凍結保存を目的とした卵子、卵巣組織の採取は複数の症例報告に加え、シリーズケーススタディなどがある。卵子採取については、事前に卵子採取を確実に予測できる因子は見つかっていないものの、相応の成功率があると考えられる。一方、採取した卵の質についての担保を厳密に評価した報告はなく、また凍結保存後、解凍、体外受精という過程を経て妊娠が成立するかという点については例がなく、その可能性については全く不明である。現在 TS において、自然妊娠が期待できない場合には、海外ではほとんどは卵子提供を受けての妊娠である。卵子提供は国内では施行が困難であるのが現状であり、その意味で、卵子凍結保存は、国内の TS 患者にとって福音となる可能性は十分にあるもの

の、実績に乏しく、積極的に進められる状況ではない。

ただし、こうした妊娠に関するカウンセリングは十分に行う必要があり、そのための TS の診療体制の整備をしておくことは重要である。

E. 結論

TS において GH 治療は可能な限り早期に開始すべきであり、また経皮的エストロゲン投与は推奨される投与方法である。一方、極低用量エストロゲン療法や、妊孕性獲得のための卵子凍結保存などは、まだ十分なエビデンスに乏しく、今後の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

健康危険情報があるようでしたら記載ください。

研究代表者の方でまとめて総括報告書に記載いたします。