

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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、設定した 4 つのクリニカルクエスチョン (CQ) に対して、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った。

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

合計9報

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。

1: 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

C. 研究結果

1. 合併症において臓器別にCQを以下の4の項目に分けてそれぞれ設定し、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。

TSにおいてGH治療が推奨されることは言を待たないが、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。このうち無作為割付試験2報では、いずれも早期からのGH開始が最終身長予後の改善に寄与する可能性を示唆している。4報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。

CQ1: GH治療開始の適切な時期はいつか？

((Turner[Title]) AND growth hormone[Title]) AND randomized control study

20報からGH治療のみを行い、身長を評価した2報

((Turner[Title]) AND growth hormone[Title]) AND meta analysis

5報からGH治療のみを行い、身長を評価した1報

((Turner[Title]) AND growth hormone[Title])

251報から代表的なもの6報

1. Marsha L. et al., (2007) J Clin Endocrinol Metab 92, 3406–3416

2. Stephure DK et al., (2005) J Clin Endocrinol Metab. ;90(6):3360-6.

3. Linglart, A. et al., (2011) Eur J Endocrinol 164, 891-897
4. Li P, et al, (2018) Endocr Connect. Apr;7(4):573-583.
5. Hofman, P., et al., (1997). J Clin Endocrinol Metab, 10, 27-33.
6. Quigley CA, et al., (2002) J Clin Endocrinol Metab.;87(5):2033-41.
7. Ranke, M. B., et al., (2000). The J Clin Endocrinol Metab, 85, 4212-4218. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6976>
8. Reiter, E. O., et al., (2001). J Clin Endocrinol Metab, 86, 1936-1941. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7466>
9. Sas, T. C., et al., (1999). J Clin Endocrinol Metab, 4607-4612.

CQ2: 極低用量エストロゲン治療は推奨されるか

((turner syndrome[Title]) AND estrogen or estradiol [Title]) AND randomized controlled 2/8報 1/9報
 (turner syndrome[Title]) AND estrogen[Title] AND low dose estrogen 2/9報
 (turner syndrome[Title]) AND estrogen[Title] 2/48報

合計8報 (一部重複あり)

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。

1: 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

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、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に改善は乏しいようであるが、今後文献3のような脂質代謝面での改善など、長期予後においてより利点が明確になる可能性がある。

Quigley CA, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2014 ;99(9):E1754-64.

Nabhan ZM, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):2009-14.

Ruszala A, et al., J Endocrinol Invest. 2017 Aug;40(8):875-879

Hasegawa Y, et al., Endocr J. 2017 Feb 27;64(2):221-227.

Rosenfield RL, et al., Pediatrics. 1998 Aug;102(2 Pt 3):486-8.

Ross JL, et al., N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1230-42.

Rosenfield RL, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6424-30.

Klein KO, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1790-1803

Estrogen補充療法として推奨されるprotocolはなにか 2

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

((turner syndrome[Title]) AND estrogen or estradiol [Title]) AND randomized controlled 3/8報 2/9報
 ((turner syndrome[Title]) AND estrogen[Title]) AND transdermal 6/10報
 (turner syndrome[Title]) AND estrogen[Title] 6/48報

合計9報 (一部重複あり)

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。

経口に比べより生理的な投与に近い経皮的エストロゲン投与が推奨される

推奨度 1

エビデンスレベル B

経皮的エストロゲン投与に関するsystematic reviewはここでは2報(1,4)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。文献4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（2,8）。2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8では、エストロゲン必要量ははるか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ことが示され、これは文献9においても示されている。文献7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。

Zaiem F, et al., *Endocr Pract.* 2017;23(4):408-421
Nabhan ZM, et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):2009-14.
Gawlik AM, et al., *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Feb 8;9:23.
Klein KO, et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1790-1803
Çakır ED, et al., *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11-12):1219-26.
Piippo S, et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3241-7.
Brauner R, et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5197-204.
Torres-Santiago L, et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7):2716-24.
Taboada M, et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3502-10.

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

(turner[Title]) AND cryopreservation 24
(turner[Title]) AND preservation AND fertility 29
randomizedとかけて検索するといずれもゼロ

これらから合計14報選択
および最近のreviewを2報追加

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。

**TSにおいて妊孕性保存のために凍結卵子保存
推奨度 2**

エビデンスレベル D

Cadoret F, et al., *Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Oct;229:20-25. 2018
Vergier J, et al., *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Nov;91(5):646-651
Morgan TL, et al., *Fertil Steril.* 2019 Oct;112(4):740-748
Mamsen LS, et al., *Fertil Steril.* 2019 Jun;111(6):1217-1225.e3.
Taulikar VS, et al., *Fertil Steril.* 2019 Mar;111(3):505-509.
Bernard V, et al., *Hum Reprod.* 2016 Apr;31(4):782-8. doi:
Borgstrom Birgit, et al., *JCEM*, 94, 74-80, 2009
Oktay K, et al., *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 Dec;27(6):342-6.
El-Shawarby SA. Et al., *BJOG.* 2010 Jan;117(2):234-7.
Oktay K, et al., *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):753.e15-9.
Kavoussi SK, et al., *J Reprod Med.* 2008 Mar;53(3):223-6.
Huang JY, et al., *Hum Reprod.* 2008 Feb;23(2):336-9
Gravholt CH et al., *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):G1-G70. doi: 10.1530/EJE-17-0430.
Hewitt JK, et al., *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013

Nov;79(5):606-14.

D. 考察

GHの早期治療開始以外は、明確なevidenceに乏しいものの、一定の指針を得ることができた。

E. 結論

TS の診療ガイドライン作成にあたっての、CQ における推奨度の設定を行った

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他
無