

ターナー症候群 診療の手引き

【作成】

ターナー症候群診療の手引き作成委員会

厚生労働省難治性疾患政策研究事業(成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群
の診療水準向上を目指す調査研究)

【協力】

一般社団法人 日本小児内分泌学会

2026年2月5日 Ver. 1.0 公開

目次

【序文】	2
【用語・略語一覧】.....	4
【疾患概要】.....	6
CQ1 家族性ターナー症候群はあるか.....	8
CQ2 成長ホルモン治療開始は早期より開始するべきか	9
CQ3 骨密度維持にエストロゲン治療は必要か.....	11
CQ4 極低用量エストロゲン治療は推奨される治療法か	14
CQ5 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.....	16
CQ6 閉経前年齢におけるエストロゲン補充療法は血栓症のリスクを増大させるか	18
CQ7 月経の自然発来を予測する有用な指標は何か	20
CQ8 妊孕性保存のための凍結卵子保存は推奨されるか	22
CQ9 性腺腫瘍の発症のリスク評価を目的とした分子遺伝学的検査(FISH・PCR)による Y 成分検出検査はルーチンで必要か.....	25
CQ10 どのような成人移行支援が必要か？	27
CQ11 成人期においても評価を継続すべき合併症は何か	29
【作成委員】	33
【作成委員の利益相反】.....	34
【作成のための資金源】.....	34

序文

【診療の手引き作成の目的（テーマ）】

ターナー症候群（Turner syndrome: TS）は、X染色体の完全欠失または部分欠失を背景とする表現型女性に発症する疾患であり、低身長、性腺機能不全、特有の身体徵候、心血管系・代謝系を含む多彩な合併症を呈する。TSに対する医療は、小児期から成人期にわたり継続的かつ包括的な管理が必要であるが、診療内容は成長ホルモン治療、性ホルモン補充療法（HRT）、妊娠性への対応、心血管管理など多領域にまたがる。本診療の手引きは、国内外の最新エビデンスと専門家コンセンサスに基づき、TSの診断・治療・フォローアップの標準化と診療の質向上を目的として作成された。

【対象とする疾患・病態（あるいは患者）】

本診療の手引きは、45,X、構造異常、モザイクを含むターナー症候群全体を対象とする。出生前診断例、新生児・乳幼児期に特徴を示す症例、小児期の低身長・思春期発来遅延例、成人期に性腺機能不全・内分泌代謝異常・心血管疾患を呈する症例を広く含む。妊娠希望例に対する妊娠性温存や妊娠管理についても適切な判断を行うための情報を提供する。

【診療の手引きの利用者】

小児内分泌を専門とする医師、小児科専門医、小児科を標榜する医師、内分泌代謝科医、循環器科医、婦人科医、一般臨床医、看護職、遺伝カウンセラー等、TS診療に関わる医療従事者全般。また、ターナー症候群当事者および家族が医療情報を理解する際の参考としても利用できる。

本診療の手引きは国内での臨床上、特に重要となると考えられる CQ (Clinical Question) は国内外の主要文献、特に 2024 年発刊の国際コンセンサスガイドライン (Eur J Endocrinol 2024) を含む最新知見を参照し、最終的に作成委員の合議により選択した。本稿は、作成過程を踏まえ、診療の手引きとした。

本診療の手引きでは、エビデンスレベルと推奨度に基づき臨床的意思決定を支援する。内容は以下の領域から構成される。

疾患概要：病因、核型と表現型の関係、自然歴

成長と GH 治療：治療開始時期、最終身長予後

性腺機能不全と HRT：思春期誘導、エストロゲン投与法（経皮/経口）、投与開始時期、骨

密度管理

極低用量エストロゲン療法：有効性・限界

妊娠性と卵子凍結保存：適応と限界、倫理的考慮

性腺腫瘍リスクと Y 染色体成分検査：検査法の妥当性・対応

成人期移行支援：成人診療移行の課題と体制整備

成人期に評価すべき合併症：循環器、代謝、骨、精神心理など

各章では、エビデンスの強さに応じた推奨を提示し、診療の均てん化と長期アウトカム改善を目指す。

詳細は本文末尾の参考文献一覧に記載する。

ターナー症候群における医療は、小児期の成長管理から成人期の心血管リスク管理・妊娠性・社会的自立支援まで、多方面の長期的な支援を必要とする。本診療の手引きは、最新の科学的知見と専門家の合意を踏まえ、日常診療における標準的指針として活用されることを期待する。今後も研究の進展や医療環境の変化に応じ、定期的な見直しと改訂を行う予定である。

【作成のための経過】

本診療の手引きは

2024年までの現状を学会シンポジウム、文献などで把握し、2025年4月に、成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群（プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究班で内容の評価、確認の上、以下外部評価を行った。

1. 日本小児内分泌学会会員意見聴取（2025年9月28日－2025年10月18日）
2. 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言（2025年9月23日－2025年11月28日）
3. 日本小児内分泌学会理事会レビュー（2025年12月12日－2026年1月15日）
4. 日本小児内分泌学会理事会承認（2026年2月5日）

【用語・略語一覧】

BMD:骨密度 (bone mineral density)

FISH:蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (fluorescence in situ hybridization)

FSH:卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone)

GH:成長ホルモン (growth hormone)

HRT:性ホルモン補充療法 (sex hormone replacement therapy)

PCR:ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction)

RCT:ランダム化比較試験 (randomized controlled trial)

TS:ターナー症候群 (Turner syndrome)

本診療の手引き作成にあたってエビデンスレベル、推奨は以下のように設定した

- 各 CQ におけるエビデンスレベル

- A (強) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
- B (中) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
- C (弱) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
- D (非常に弱い) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

- 各 CQ における推奨度

- 1: 推奨した治療（検査）によって得られる利益が、生じうる害や負担を明らかに上回ると考えられる
- 2: 推奨した治療（検査）によって得られる利益の大きさが不確実である、あるいは生じうる害や負担と拮抗していると考えられる
(必ずおこなわなければならないということではなく、益と害のバランスおよび患者の価値観などを踏まえる、どちらかというと行うことを勧める)
- 3: 推奨した治療（検査）によって得られる利益の大きさが不確実であり、生じうる害や負担が、利益を上回る可能性がある
(益と害のバランスおよび患者の価値観等から、どちらかというと行わないことを勧める)
- 4: 行わないことを強く推奨する
(害や負担が利益を上回る可能性が高い治療（検査）であり、行わないことを強く勧める)

- 各文献におけるエビデンスレベル

- I システマティック・レビュー／RCT のメタ解析
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IVa 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb 分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
- V 記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

疾患概要

ターナー症候群(TS)は、1本の正常X染色体と残る性染色体の完全あるいは部分欠損を有し、1つ以上の特徴的ターナー症候群の臨床症状を呈する女性表現型患者において診断される疾患とされる(1)。特に、TS発症の責任遺伝子の一つとされるSHOX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。代表的な染色体異常には、45,Xの他に、i(Xq)、Xp-、Yp-などの構造異常、および、種々のモザイクなどが含まれ、特徴的臨床症状には、低身長、性腺異形成、特徴的身体徵候(四肢・頭頸部骨格徵候、軟部組織徵候、内臓徵候)が含まれる(1,2)。なお、ある程度(Xq24より遠位部)のX染色体長腕欠失やX長腕中部(晚期複製される領域)に切断点をもつ相互転座や逆位を有する女性はしばしば原発性・二次性卵巣機能不全を生じるが、通常、性腺機能低下以外に臨床症状はなく、このような場合ではTSという診断は避けるべきである(1,2)。同様に、SHOX遺伝子内変異や通常の核型検査では検出できない程度のSHOXを含む極微細欠失は、(TS)ではなくSHOX異常症と診断される(3)。

頻度は2,000女児出生に1人程度とされ、染色体異常疾患として稀ではない(1)。新生児期には、出生前診断や心疾患から、小児期では低身長を契機に診断されることが多い(1,2)。その後は、二次性徵発来遅延、無月経、早発卵巣不全などの原発性性腺機能低下症の症状で診断される(1,2)。低身長に対しては成長ホルモン治療が保険収載されている。原発性性腺機能低下症に対しては、性ホルモン補充療法(HRT)を行う。HRTでは、二次性徵を誘導するために、エストロゲン製剤を少量から開始し、数年かけて漸増する。子宮の発達を確認した後、プロゲステロン製剤を追加し月経誘導を行う(カウフマン療法)。日本小児内分泌学会から発表されている推奨プロトコールでは、HRTの開始時期は、12歳以降遅くとも15歳までに140cmに達した時点とされる(4)。エストロゲン製剤は少量で開始し、6-12か月間隔で漸増後、①成人量で6か月を経過、②途中で消退出血が起こる、いずれかの早い時点でプロゲステロン製剤を追加するとされている(4)。しかし、国際ガイドラインでは、11-12歳で女性ホルモン補充療法を開始し、漸増する方法が推奨されている(1)。特に経皮エストラジオール製剤が推奨されている(1)。二次性徵誘導を遅らせることによる心理社会的な影響も考えて、女性ホルモン補充療法時期を決定する。

いずれの治療も小児慢性特定疾病による医療費助成制度の対象である。いずれも確立した治療として世界的に広く行われているものの、適切な治療方法のあり方や治療開始時期など、未解決の問題がある。また不妊への対応は今後継続的に議論すべき大きな課題である。

文献

1. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2024;190(6):G53-G151.

2. Gravholt CH, Viuff M, Just J, Sandahl K, Brun S, van der Veldem et al. The Changing Face of Turner Syndrome. *Endocr Rev* 2023;44(1):33–69.
3. 日本小児内分泌学会 SHOX異常症の診断・治療指針ワーキンググループ, SHOX異常症の診断・治療指針. <http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20230705.pdf>
4. 日本小児内分泌学会 薬事委員会 小児内分泌学会ガイドライン集 ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン. 2018;54–62.

CQ1: 家族性ターナー症候群はあるか

推奨文

家族性ターナー症候群は、存在する。

推奨度 1

エビデンスレベル A

家族性ターナー症候群(TS)は、多数報告されている。卵巣機能(妊娠性)が保存される期間は、概ね、減数分裂時の相同染色体対合不全領域のサイズに反比例する(対合している染色体領域に比例する)。つまり、X 染色体全長の相当する領域が対合不全となる 45,X, 46,X,i(Xq), 46,X,idic(Xp), 46,X,idic(Xq) では、ほとんどの場合、原発性無月経となるが、相同染色体対合不全領域が極めて小さい 46,X,del(X)(p22.3)では早発性卵巣機能不全の報告はなく、相同染色体対合不全領域が少し大きくなる 46,X,del(X)(p22.2-p21)では原発性無月経が 13%で二次性無月経が 25%と報告され、相同染色体対合不全領域がさらに少し大きくなる 46,X,del(X)(p11)では原発性無月経が 50%で二次性無月経が 45%と報告されている (1)。そして、二次性無月経では、閉経となるまで妊娠性は保持されるため、産まれてくる女児の 50%の確率で同じ X 染色体構造異常が引き継がれることになり、家族性 TS となる (2, 3)。なお、卵巣機能不全の発症には、減数分裂時の相同染色体対合不全の他にも複数の遺伝子が関与する可能性が指摘されていることを付記する(4)。

文献

1. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet.* 1995;95(6):607-629.
2. Adachi M, Tachibana K, Asakura Y, Muroya K, Ogata T. Del(X)(p21.1) in a mother and two daughters: genotype-phenotype correlation of Turner features. *Hum Genet.* 2000;106(3):306-310.
3. Matsuo M, Muroya K, Nanao K, Hasegawa Y, Terasaki H, Kosaki K, Ogata T. Mother and daughter with 45,X/46,X,r(X)(p22.3q28) and mental retardation: analysis of the X-inactivation patterns. *Am J Med Genet.* 2000;91(4):267-272.
4. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol.* 2010;45(5):257-279.

CQ2: 成長ホルモン治療開始は早期より開始するべきか

推奨文

成長障害を呈するターナー症候群において成長ホルモン治療の早期開始は最終身長予後を改善する。

推奨度 1

エビデンスレベル A

ターナー症候群(TS)において成長ホルモン(GH)治療が推奨されることは広く受け入れられているが(1, 2)、治療開始時期については、TS の診断が遅れるケースもあり、画一的な原則を提示することは困難である。それらを鑑みた上で、今回、最終身長を扱っている代表的な論文 8 報をもとに、検討を行った。このうちランダム化比較試験(RCT)は文献 3-6 (文献 4 は文献 3 の長期試験)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)は最終身長予後の改善に寄与する可能性を示している。文献 7-10 はいずれも RCT ではないものの、50 例以上と比較的多い TS 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。以上より、TS において GH 治療は、成長障害が明らかとなった場合には、なるべく早期に開始(概ね 2-4 歳)することで最終身長予後の改善を期待することができる。なお近年発刊された国際ガイドライン(11)では、2 歳以降のなるべく早い段階で、との記載があることを付記する。

文献

1. Aversa T, Li Pomi A, Pepe G, Corica D, Messina MF, Coco R, Sippelli F, Ferraloro C, Luppino G, Valenzise M, Wasniewska MG. Growth Hormone Treatment to Final Height in Turner Syndrome: Systematic Review. Clin Ther. 2024;46(2):146–153.
2. Li P, Cheng F, Xiu L. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome: a meta-analysis. Endocr Connect. 2018;7(4):573–583.
3. Marsha L. Davenport, Brenda J. Crowe, Sharon H. Travers, Karen Rubin, Judith L. Ross, Patricia Y. Fechner, Daniel F. Gunther, Chunhua Liu, Mitchell E. Geffner, Kathryn Thrailkill, Carol Huseman, Anthony J. Zagar, Charmian A. Quigley. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3406–3416.
4. Quigley CA, Fechner PY, Geffner ME, Eugster EA, Ross JL, Habiby RL, Ugrasbul F, Rubin K, Travers S, Antalis CJ, Patel HN, Davenport ML. Prevention of Growth Failure in Turner

- Syndrome: Long-Term Results of Early Growth Hormone Treatment in the "Toddler Turner" Cohort. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(1-2):18-35.
5. Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3360-3366.
 6. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2033-2041.
 7. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, Limoni C, Carel JC, Chaussain JL. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):891-897.
 8. Hofman P, Cutfield WS, Robinson EM, Clavano A, Ambler GR, Cowell C. Factors predictive of response to growth hormone therapy in Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10(1):27-33.
 9. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4212-4218.
 10. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1936-1941.
 11. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, Maciel-Guerra AT, Gutmark-Little I, Fleischer K, Hong D, Klein KO, Prakash SK, Shankar RK, Sandberg DE, Sas TCJ, Skakkebæk A, Stochholm K, van der Velden JA. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(6):G53-G151.

CQ3: 骨密度維持にエストロゲン治療は必要か

推奨文

エストロゲン治療を必要な時期に遅滞なく開始することは、骨密度維持の上で必要である。

推奨度 1

エビデンスレベル B

ターナー症候群(TS)で性腺機能低下症(卵巣機能不全)を合併する症例において、エストロゲンを含めた性ホルモン補充療法(HRT)は二次性徴の導入による女性としての健全な心身の発達に加え、骨密度(BMD)維持の上でも重要である(1)。一般的に性腺機能低下症において、二次性徴の導入の遅れはBMD獲得低下につながる可能性が示唆されており、TSにおいても同様のことが懸念される。しかし、この観点から性ホルモン補充療法(HRT)開始時期ごとのBMDを評価項目としたランダム化比較試験(RCT)は存在せず、これまでの研究はいずれも観察研究である。このうちTS 50 症例以上を扱った代表的な論文4つ(2-6)を中心に検討を行った。このうち文献2,3,4は後方視的観察研究で、文献5,6は一部前方視的研究である。エストロゲン開始時期についての検討をしていない文献6を除き、いずれもエストロゲン開始時期とBMDには負の相関を認めている。文献7はHRTの期間が長期になるに従い、BMDが増加し、早期からの治療の有用性を示唆する結果である。またHRTの早期開始によるBMD維持への有用性は、いくつかの観察からも支持される。月経が自然発来する場合に、HRTに比べて、BMDがより高値になる(2,8)とされる。

なお、TS成人では骨折のリスクが1990年代の報告では上昇する(11)とされている一方、近年の論文では、青年期 TSにおいてリスクは上昇しないとされる(9)。こうした相違は、近年になり、HRTがより早くから開始される傾向が強くなったことを反映すると考えられる。

一方、BMDは定量しやすい反面、TSの骨健康状態を評価する上で適切であるかどうか慎重に議論すべきとの見解が示されている(9,10)。BMDは歴史的には、二重エネルギーX線吸収測定(Dual Energy X-ray Absorptiometry; DEXA)法により腰椎、大腿骨、体表面積あたりの測定値が用いられてきた。最近、上腕(橈骨)を用いた末梢骨用定量的CT(peripheral quantitative CT; pQCT)法による皮質骨と海綿骨の3次元解析による骨微細構造・BMD解析が報告されている(7)。全身性の被ばくがなく、今後これらの手法の妥当性をふくめた解析が待たれる。

これらを踏まえ、TSという特殊な病態において勘案すべき事項もあるものの、現時点ではBMD增加の観点からもTSにおいてHRTは遅滞無く開始されるべきであると考えられ、国際ガイドラインに沿って(12)、正常女性の二次性徴発来に合わせ、11-12歳までに開始することが妥当と考えられる。

文献

1. Szybiak W, Kujawa B, Miedziaszczyk M, Lacka K. Effect of Growth Hormone and Estrogen Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Women with Turner Syndrome: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(9):1320.
2. Nishigaki S, Itonaga T, Hasegawa Y, Kawai M. Starting age of oestrogen–progestin therapy is negatively associated with bone mineral density in young adults with Turner syndrome independent of age and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(1):84–91.
3. Cameron-Pimblett A, Davies MC, Burt E, Talaulikar VS, La Rosa C, King TFJ, Conway GS. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2820–2826.
4. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Jones G, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. Delay in estrogen commencement is associated with lower bone mineral density in Turner syndrome. *Climacteric*. 2017;20(5):436–441.
5. Kodama M, Komura H, Kodama T, Nishio Y, Kimura T. Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner syndrome patients. *Endocr J*. 2012;59(2):153–159.
6. Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, Heickendorff L, Christiansen JS, Mosekilde L, Gravholt CH. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):251–257.
7. Itonaga T, Koga E, Nishigaki S, Kawai M, Sakakibara H, Hasegawa Y. A retrospective multicenter study of bone mineral density in adolescents and adults with Turner syndrome in Japan. *Endocr J*. 2020;67(10):1023–1028.
8. Carrascosa A, Gussinyé M, Terradas P, Yeste D, Audí L, Vicens-Calvet E. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res*. 2000;15(10):2005–2010.
9. Soucek O, Schönau E, Lebl J, Willnecker J, Hlavka Z, Sumník Z. A 6-Year Follow-Up of Fracture Incidence and Volumetric Bone Mineral Density Development in Girls With Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):1188–1197.
10. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, Stratakis CA, Axelrod LE, Bondy CA. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med*. 2003;115(4):259–264.
11. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(2):147–158.
12. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, Maciel-Guerra AT, Gutmark-Little I, Fleischer K, Hong D, Klein KO, Prakash SK, Shankar RK, Sandberg DE, Sas TCJ, Skakkebæk A, Stochholm K, van der Velden JA. Clinical

practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2024;190(6):G53–G151.

CQ4: 極低用量エストロゲン療法は推奨される治療法か

推奨文

エストロゲン補充療法における極低用量療法は、従来の低用量療法と比べ非劣性を示すものの、明確な利益を示すデータに乏しい。

推奨度 3

エビデンスレベル C

ターナー症候群(TS)における性ホルモン補充療法(HRT)では、生理的な二次性徴を模した形での段階的な投与量漸増が、最終身長を含めた予後の改善に推奨されることがすでに多くの論文で示されている(1-6)。極低用量エストロゲン療法は、二次性徴を直接誘導しない程度の量を、二次性徴開始時期よりも前に開始することにより、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。端緒は、5~8 歳時よりエチニルエストラジオール(ethynodiol; EE2)として 25 ng/kg/日を開始量とした EE2 投与群と、偽薬群を比較したランダム化比較試験(RCT)であった(4)。ただし、25 ng/kg/日は薬理量であることや、開始年齢が生理的な二次性徴時期より早いことから、より生理的な二次性徴の導入を目指し、EE2 を 1-5 ng/kg/日といった極めて少ない量で平均 11.6 歳から開始した検討もある(5)。前者を低用量(low dose)、後者を極低用量(ultra-low dose)と呼ぶ場合もあるが、現在のところ定義については明確になっていない。さらに開始時期、投与量の差異を検討した RCT は実施されておらず、本治療の有用性や、至適投与方法(エストロゲン製剤の種類、量、開始時期)は、明らかになっていない。一方、極低用量の有用性については、骨密度や身長だけでなく、脂質代謝面での改善などの可能性も報告されている(6)。

一方で、早期からの低用量のエストロゲン療法は、身長獲得を改善しなかったとの報告もあるが(7, 8)、いずれも非劣性であり、身長獲得以外の面においても評価されるべきである。今後は、幅広い「極低用量エストロゲン療法」の再定義や分類、適正な投与量の設定、さらには長期予後に基づく評価など、様々な観点からのさらなる検討が必要である。

文献

1. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, Sas TCJ, Maura N. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1790–1803.
2. Brander EPA, Keenan LA, Sangi-Haghpeykar H, Graham M, Dietrich JE. The Effect of the Rate of Increase of Estrogen Replacement Therapy on Bone Mineral Density Accrual in Young Patients with Turner Syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2023;36(4):353–357.

3. Rosenfield RL, Perovic N, Devine N, Mauras N, Moshang T, Root AW, Sy JP. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 3):486–488.
4. Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB Jr, Ross JL. 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*. 2014;99(9):E1754–1764.
5. Hasegawa Y, Ariyasu D, Izawa M, Igaki-Miyamoto J, Fukuma M, Hatano M, Yagi H, Goto M. Gradually increasing ethinyl estradiol for Turner syndrome may produce good final height but not ideal BMD. *Endocr J*. 2017;64(2):221–227.
6. Ruszala A, Wojcik M, Zygmunt-Gorska A, Janus D, Wojtys J, Starzyk JB. Prepubertal ultra-low-dose estrogen therapy is associated with healthier lipid profile than conventional estrogen replacement for pubertal induction in adolescent girls with Turner syndrome: preliminary results. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(8):875–879.
7. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2033–2041.
8. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6424–6430.

CQ5: 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

推奨文

経皮エストロゲン製剤はより生理的に近い投与経路であるため、より優れた投与法である可能性がある。

推奨度 2

エビデンスレベル B

性ホルモン補充療法(HRT)はターナー症候群(TS)において、正常な二次性徴の誘導、および骨密度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様々な議論がある。今回、HRT として推奨される投与法のうち、特に経皮エストロゲン投与について検討を行った。

経皮エストロゲン投与の有用性は古くから報告され、より生理的な動態に近く副作用が少ない可能性が示唆されている(1-4)。2 報のシステムティックレビューでは、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(5, 6)。ランダム化比較試験(RCT)も複数行われており(7-9)、Nabhan らは、一般的な外表から認める二次性徴以外に、子宮長が有意に増加するなど内性器の成熟において、より有利である可能性を示した(7)。Mauras らは、遺伝毒性をもつエストロゲンとして知られる代謝産物(カテコールエストロゲンなど)が、経口投与で有意に多く(8)、経皮投与では、エストロゲン必要量がはるかに少量ですみ、かつエストラジオールの代謝プロファイルがより生理的なものに近い(E1/E2 比など)ことを示した(2, 9)。また、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する報告もある(10)。

以上より、経皮エストロゲン製剤は、経口製剤に比べ、より生理的な投与に近いという点で経口製剤に対する優位性がある。2024 年に公開された TS の新たな国際ガイドラインでは、結合型エストロゲンは血栓のリスクなどにより非推奨とされ、経皮エストロゲン製剤が第一選択として明記されている(11)。また、エチニルエストラジオールも消極的な選択肢として提示されている。我が国では、TS の HRT において、保険適応の問題から、経皮製剤は 17β エストラジオールのパッチ製剤であり、経口製剤は結合型エストロゲン製剤が中心となざるを得ないことも留意する必要がある。

文献

- Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3241-3247.

2. Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Klein KO, Mauras N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17β -estradiol in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3502–3510.
3. Çakır ED, Sağlam H, Eren E, Özgür T, Tarım ÖF. Retrospective evaluation of pubertal development and linear growth of girls with Turner Syndrome treated with oral and transdermal estrogen. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11–12):1219–1226.
4. Gawlik AM, Hankus M, Szeliga K, Antosz A, Gawlik T, Soltysik K, Drosdzol-Cop A, Wilk K, Kudela G, Koszutski T, Malecka-Tendera E. Late-Onset Puberty Induction by Transdermal Estrogen in Turner Syndrome Girls—A Longitudinal Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:23.
5. Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A, Murad MH, Javed A. ORAL VERSUS TRANSDERMAL ESTROGEN IN TURNER SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Endocr Pract.* 2017;23(4):408–421.
6. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, Sas TCJ, Mauras N. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1790–1803.
7. Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2009–2014.
8. Mauras N, Torres-Santiago L, Santen R, Mericq V, Ross J, Colon-Otero G, Damaso L, Hossain J, Wang Q, Mesaros C, Blair IA. Impact of route of administration on genotoxic oestrogens concentrations using oral vs transdermal oestradiol in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(1):155–161.
9. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, Hossain J, Santen RJ, Ross JL, Mauras N. Metabolic effects of oral versus transdermal 17β -estradiol (E2): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2716–2724.
10. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Carel JC. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5197–5204.
11. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, Maciel-Guerra AT, Gutmark-Little I, Fleischer K, Hong D, Klein KO, Prakash SK, Shankar RK, Sandberg DE, Sas TCJ, Skakkebæk A, Stochholm K, van der Velden JA; International Turner Syndrome Consensus Group; Backeljauw PF. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(6):G53–G151.

CQ6: 閉経前年齢におけるエストロゲン補充療法は血栓症のリスクを増大させるか

推奨文

閉経前年齢のターナー症候群におけるエストロゲン補充療法が血栓症のリスクを増大させる明らかなデータはなく、患者背景に留意しながら行う。

推奨度 なし

エビデンスレベル C

健常女性における閉経後の性ホルモン補充療法(HRT)では、血栓症を含む副作用に関する検討が数多くされている。ターナー症候群(TS)における血栓症のリスクは以前から議論の対象となっているものの、不明な点が多い。TS の HRT における血栓症に注目した比較試験は皆無である。現状は、一部の HRT における報告において副作用として報告されるものが散見されるのみで、その意義を科学的に明確にすることは困難である。一方、TS の血栓症の生じやすさについて生物学的な観点から論じた論文は、2 報存在するが、いずれも明確な血栓リスクの増大は示されていない(1, 2)。

健常女性の HRT については、閉経期以降のホルモン補充療法において多数例を検討した研究が多くあり(3-7)、Cochrane の総説では、明確に血栓のリスクがある女性には”may be unsuitable”と記載されている(8)。

一方、TS の HRT で明らかな血栓症の増加の有無に関する検討結果の記載はなく(9)、英国の 3,439 名の TS コホートでは、死因における心血管系の要因が一般人口に比べ多いもの、多くは動脈瘤や大動脈弁によるもので血栓の要因については明らかでない(10)。従って、経験的に血栓症が TS の HRT において大きな医療的問題となっていないのが現状であり、疫学的に TS の血栓症が一般人口と比較して高いというデータはない。

以上を踏まえ、閉経前の TS に対する HRT は血栓症のリスクを増大させる明らかなエビデンスに乏しく、患者背景に留意しながら慎重に行うことが推奨される。

文献

1. Gravholt CH, Mortensen KH, Andersen NH, Ibsen L, Ingerslev J, Hjerrild BE. Coagulation and fibrinolytic disturbances are related to carotid intima thickness and arterial blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(5):649–656.
2. Calcaterra V, Gamba G, Montani N, de Silvestri A, Terulla V, Lanati G, Larizza D. Thrombophilic screening in Turner syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(9):676–679.
3. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM, Bloch MJ, Cyr MG, Gass M, Lepine L, Rodabough RJ, Sidney S, Uwaifo GI, Rosendaal FR. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Archives of Internal Medicine* 2006;166:772–780.
4. Cushman M, Kuller LH, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573–1580.
5. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Annals of Internal Medicine* 2000;132(9):689–96.
6. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *American Journal of Medicine* 2005;118:1232–1239.
7. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H; ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9350):2001–2008.
8. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004143.
9. Cameron-Pimblett A, Davies MC, Burt E, Talaulikar VS, La Rosa C, King TFJ, Conway GS. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2820–2826.
10. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4735–4742.

CQ7: 月経の自然発来を予測する有用な指標は何か

推奨文

月経の自然発來は、核型による頻度の差があることは明らかとなっており、核型に基づく予測はある程度可能である。個々の症例で月経の自然発來を予測できるバイオマーカーとして、抗ミュラー管ホルモン、インヒビン B、卵胞刺激ホルモンなどが候補として挙げられる。

推奨度 なし

エビデンスレベル B

ターナー症候群(TS)において、二次性徴および月経の自然発來の有無については、複数の後方視的研究がある(1-6)。Dabrowski らのメタ解析における、43 論文、2,500 例以上の解析では、二次性徴および月経の自然発來はそれぞれ 32%、21% であった(3)。また、32 名の月経が自然発來した症例の経過を追った報告では、早発閉経となったのは 37.5%、閉経年齢は平均 20 歳で、月経発來から閉経までの平均期間は 5.1 年であった(2)。

核型と月経の自然発來に関する報告は複数あり(3-6)、いずれも、自然発來する確率は、45,X で最も低く、45,X と 2 つ目の X 染色体に構造異常をもたない(正常な X 染色体)細胞とのモザイクの場合に最も高いということで一致している。45,X での月経の自然発來はおおむね 10% 未満であり、研究内のグループ分けの仕方にもよるが、正常な X 染色体をもつ場合、前述のメタ解析では、45,X/47,XXX で 66% に上る(3)。

月経の自然発來を予測する指標については、抗ミュラー管ホルモン(Anti-Müllerian Hormone; AMH) (6,7)、卵胞刺激ホルモン(FSH) (4,7,8)、インヒビン B (9)が挙げられる。このうち、2 文献では 50 名以上の縦断的評価に基づき、AMH、インヒビン B などが基準として示されている。また、月経自然発來後、卵巣機能維持を予測するマーカーとしての解析では、AMH、FSH の有用性が示されている(6,8)。

AMH については、月経の自然発來を認めた群では AMH が平均 $1.6 \pm 1.6 \text{ ng/mL}$ であり(1)、 4 pmol/L (0.56 ng/mL) 未満では自然発來は期待しづらく、また早発閉経のリスクを示唆するとされる(6)。

FSH における月経の自然発來予測は、6-10 歳での FSH 値 $\geq 6.7 \text{ mIU/mL}$ で自然発來が減少するとされるが(4)、6-10 歳の FSH 値が予測に有用ではなかったという報告もある(9)。月経が自然発來しその後の月経周期を最低 1 年 6 か月維持する卵巣機能の指標として、12 歳時点での FSH 値 $< 10 \text{ mIU/mL}$ と報告されている(8)。

インヒビン B は二次性徴前に測定可能値まで上昇している場合に、月経の自然発來が期待できるとされる(9)。

なお、本邦では AMH は小児では保険未収載である。また、インヒビン B も保険未収載で、現在(2024 年 11 月)日本国内での商業ベースでの測定が困難な状況である。

文献

1. Bustamante VH, Galetaki DM, Dowlut-McElroy T, Kanakatti Shankar R. Anti-Müllerian hormone and spontaneous puberty in a diverse US Turner syndrome clinic cohort: A cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024;100(2):143–148.
2. Komura N, Mabuchi S, Sawada K, Nishio Y, Kimura T, Komura H. Subsequent menstrual disorder after spontaneous menarche in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(1):163–168.
3. Dabrowski E, Jensen R, Johnson EK, Habiby RL, Brickman WJ, Finlayson C. Turner Syndrome Systematic Review: Spontaneous Thelarche and Menarche Stratified by Karyotype. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(3):143–149.
4. Hankus M, Soltysik K, Szeliga K, Antosz A, Drosdzol-Cop A, Wilk K, Zachurzok A, Malecka-Tendera E, Gawlik AM. Prediction of Spontaneous Puberty in Turner Syndrome Based on Mid-Childhood Gonadotropin Concentrations, Karyotype, and Ovary Visualization: A Longitudinal Study. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(2):90–97.
5. Tanaka T, Igarashi Y, Ozono K, Ohyama K, Ogawa M, Osada H, Onigata K, Kanzaki S, Kohno H, Seino Y, Takahashi H, Tajima T, Tachibana K, Tanaka H, Nishi Y, Hasegawa T, Fujita K, Yorifuji T, Horikawa R, Yokoya S. Frequencies of spontaneous breast development and spontaneous menarche in Turner syndrome in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015;24(4):167–173.
6. Lunding SA, Akssglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, Pedersen AT. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):E1030–1038.
7. Hamza RT, Mira MF, Hamed AI, Ezzat T, Sallam MT. Anti-Müllerian hormone levels in patients with turner syndrome: Relation to karyotype, spontaneous puberty, and replacement therapy. *Am J Med Genet A*. 2018;176(9):1929–1934.
8. Aso K, Koto S, Higuchi A, Ariyasu D, Izawa M, Miyamoto Igaki J, Hasegawa Y. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. *Endocr J*. 2010;57(10):909–913.
9. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Hum Reprod*. 2010;25(12):3134–3141.

CQ8: 妊孕性温存のための凍結卵子保存は推奨されるか

推奨文

卵子凍結保存は、国内のターナー症候群患者にとって福音となる可能性は十分にあるものの、現段階で一律に推奨するものではない。

推奨度 2

エビデンスレベル D

ターナー症候群(TS)において不妊は大きな臨床的問題である。原因は 45,X 核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、月経が自然発来する例や、中には自然妊娠する例もあることが知られている。

特に月経が自然発来する患者では、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て将来的な挙児希望時に備えるという考え方があり、TS に対する卵子凍結保存に関する報告は症例報告レベルまで含めると多数ある(1-8)。相応の症例数を解析した報告では、事前に卵子採取を確実に予測できる因子として血中抗ミュラー管ホルモン (Anti-Müllerian Hormone; AMH) 高値、卵胞刺激ホルモン(FSH)低値、46,XX 細胞の存在などが候補として挙げられる(1,2)。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も不明である。近年になり、採取凍結した卵子から人工授精妊娠、生児の出産に成功した例の報告があり、こうした技術が TS において有用である可能性が示された(9)。

現在 TS において、海外では自然妊娠が期待できない場合には、卵子提供が選択されている。卵子提供による妊娠出産は、国内ではより実施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。一方、TS の妊娠期における母体リスク、出生した児のリスクなど鑑みるべき点が多い(10,11)。残存卵子数そのものが少ない可能性や、卵の数や質を正確に予測できる確実な指標に乏しい点も懸念材料である(12-15)。

こうした妊娠に関する情報提供は十分に行う必要があるものの、こうした情報が患者に十分提供されていない懸念がある(16)。卵子凍結を行う上では、核型による妊娠のしやすさや、妊娠した際のリスクなど、それぞれの症例にあった生殖医療に関する情報を TS 患者に伝える必要があり、こうした診療体制の整備をしておくことが重要である。

補足：国内では、令和2年、生殖補助医療の提供等及びこれにより出生した子の親子関係に関する民法の特例に関する法律(令和2年法律第76号)が成立し、同月11日に公布された。これにより第三者からの卵子提供による子どもが法律上、出産した女性を母とすることとされた。

文献

1. Brouillet S, Ranisavljevic N, Sonigo C, Haquet E, Bringer-Deutsch S, Loup-Cabaniols V, Hamamah S, Willems M, Anahory T. Should we perform oocyte accumulation to preserve fertility in women with Turner syndrome? A multicenter study and systematic review of the literature. *Hum Reprod.* 2023;38(9):1733–1745.
2. Nadesapillai S, Mol F, Broer SL, Stevens Brentjens LBPM, Verhoeven MO, Heida KY, Goddijn M, van Golde RJT, Bos AME, van der Coelen S, Peek R, Braat DDM, van der Velden JAEM, Fleischer K. Reproductive Outcomes of Women with Turner Syndrome Undergoing Oocyte Vitrification: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *J Clin Med.* 2023;12(20):6502.
3. Azem F, Brener A, Malinge G, Reches A, Many A, Yoge Y, Lebenthal Y. Bypassing physiological puberty, a novel procedure of oocyte cryopreservation at age 7: a case report and review of the literature. *Fertil Steril.* 2020;114(2):374–378.
4. Vergier J, Bottin P, Saias J, Reynaud R, Guillemain C, Courbiere B. Fertility preservation in Turner syndrome: Karyotype does not predict ovarian response to stimulation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(5):646–651.
5. El-Shawarby SA1, Sharif F, Conway G, Serhal P, Davies M. Oocyte cryopreservation after controlled ovarian hyperstimulation in mosaic Turner syndrome: another fertility preservation option in a dedicated UK clinic. *BJOG.* 2010;117(2):234–237.
6. Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2010;94(2):753.e15–9.
7. avoussi SK, Fisseha S, Smith YR, Smith GD, Christman GM, Gago LA. Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report. *J Reprod Med.* 2008;53(3):223–226.
8. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, Macdonald S, Tan SL, Chian RC. Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: Case Report. *Hum Reprod.* 2008;23(2):336–339.
9. Strypstein L, Van Moer E, Nekkebroeck J, Segers I, Tournaye H, Demeestere I, Dolmans MM, Verpoest W, De Vos M. First live birth after fertility preservation using vitrification of oocytes in a woman with mosaic Turner syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(2):543–549.
10. Cadoret F, Parinaud J, Bettoli C, et al. Pregnancy outcome in Turner syndrome: A French multi-center study after the 2009 guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;229:20–25.

11. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, Albarel F, Fèvre A, Kerlan V, Brue T, Delemer B, Borson-Chazot F, Carel JC, Chanson P, Léger J, Touraine P, Christin-Maitre S; CMERC Center for Rare Disease. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(4):782–788.
12. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, Telfer EE, McLaughlin M, Kelsey TW, Kristensen SG, Gook DA, Ernst E, Andersen CY. Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril.* 2019;111(6):1217–1225.e3.
13. Talaulikar VS, Conway GS, Pimblett A, Davies MC. Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2019;111(3):505–509.
14. Borgström B, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikhi M, Fried G, Keros V, Fridström M, Hovatta O. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):74–80.
15. Oktay K, Bedoschi G. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in postpubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner syndrome or cancer treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(6):342–346.
16. Morgan TL, Kapa HM, Crerand CE, Kremen J, Tishelman A, Davis S, Nahata L. Fertility counseling and preservation discussions for females with Turner syndrome in pediatric centers: practice patterns and predictors. *Fertil Steril.* 2019;112(4):740–748.

CQ9: 性腺腫瘍発症リスク評価を目的とした分子遺伝学的検査(FISH・PCR)による Y 染色体成分検出検査はルーチンで必要か

推奨文

性腺腫瘍発症リスク因子として確立しているものは Y 染色体の存在であり、Y 染色体成分の検出方法として、男性化などの臨床症状を伴わない限り、通常の染色体検査(G 分染)による検査でよい。

推奨度 4

エビデンスレベル B

Y 染色体成分がある場合に腹腔内性腺の腫瘍化のリスクが高まることはターナー症候群(TS)以外でも確認されており、TS における性腺腫瘍もその例外ではない。TS の場合、Y 染色体成分がどの程度の頻度(どの程度の高感度検査を用いて発見されるか)で腫瘍化が生じるか、という点が、臨床的に大きな問題であり、今まで数多くの論文で論じられてきた(1-9)。特にポリメラーゼ連鎖反応(PCR)などの分子学的手法を用いた場合、細胞を用いた染色体検査(G 分染など)に比べ格段に検出率が高くなる反面、その臨床的意義については多くの議論がされてきた。これらの研究は後方視的な検討に基づくものである。現在では概ね、Y 染色体成分の検出方法として、男性化などの臨床症状を伴わない限り、通常の染色体検査による検査で十分であるとする結論に落ち着いており(10)、分子学的手法はむしろ過剰診断になる可能性が指摘されている。Y 染色体全体の存在と性腺芽腫(gonadoblastoma; GB)リスクとの相関を示す報告もある(1)。

TS の GB の発症率は約 1%程度と TS の中でも比較的頻度が低い合併症であり、今後は TSにおいて GB を発症した症例のさらなる蓄積と解析が重要と考えられる。

文献

1. Karila D, Donadille B, Léger J, Bouvattier C, Bachelot A, Kerlan V, Catteau-Jonard S, Salenave S, Albarel F, Briet C, Coutant R, Brac De La Perriere A, Valent A, Siffroi JP, Christin-Maitre S.. Prevalence and characteristics of gonadoblastoma in a retrospective multi-center study with follow-up investigations of 70 patients with Turner syndrome and a 45,X/46,XY karyotype. Eur J Endocrinol. 2022;187(6):873–881.
2. Canto P, Kofman-Alfaro S, Jiménez AL, Söderlund D, Barrón C, Reyes E, Méndez JP, Zenteno JC. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. Cancer Genet Cytogenet. 2004;150(1):70–72.

3. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S, Nicoletti A, Mencarelli F, Pittalis M, Forabosco A, Cacciari E. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet A*. 2005;135(2):150–154.
4. Brant WO, Rajimwale A, Lovell MA, Travers SH, Furness PD 3rd, Sorensen M, Oottamasathien S, Koyle MA. Gonadoblastoma and Turner syndrome. *J Urol*. 2006;175(5):1858–1860.
5. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):239–246.
6. Barros BA, Moraes SG, Coeli FB, Assumpção JG, De Mello MP, Maciel-Guerra AT, Carvalho AB, Viguetti-Campos N, Vieira TA, Amstalden EM, Andrade JG, Esquivaveto-Aun AM, Marques-de-Faria AP, D’Souza-Li LF, Lemos-Marini SH, Guerra G Jr. . OCT4 immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences. *Hum Reprod*. 2011;26(12):3450–3455.
7. Kwon A, Hyun SE, Jung MK, Chae HW, Lee WJ, Kim TH, Kim DH, Kim HS. Risk of Gonadoblastoma Development in Patients with Turner Syndrome with Cryptic Y Chromosome Material. *Horm Cancer*. 2017;8(3):166–173.
8. Dabrowski E, Johnson EK, Patel V, Hsu Y, Davis S, Goetsch AL, Habiby R, Brickman WJ, Finlayson C. Turner Syndrome with Y Chromosome: Spontaneous Thelarche, Menarche, and Risk of Malignancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(1):10–14.
9. Dejonckheere C, Moyson C, de Zegher F, Antonio L, Van Buggenhout G, Decallonne B. Neoplasia in Turner syndrome: a retrospective cohort study in a tertiary referral centre in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2022;77(1):86–92.
10. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3199–3202.

CQ10: どのような成人移行支援が必要か？

推奨文

ターナー症候群では、成人期に種々の合併症を呈し、専門診療科による診療が必要である。そのため、適切な移行支援・移行期医療を行い、成人期医療へとシームレスに移行する必要がある。

推奨度 1

エビデンスレベル C

小児期ターナー症候群(TS)では、成長ホルモン治療、性ホルモン補充療法(HRT)が主体であるが、成人期にもさまざまな合併症を呈するため、小児期から成人期にかけたシームレスな診療が重要である。本邦における TS 成人患者 492 名(中央値 26.7 歳、17.1-42.5 歳)の診療実態のアンケート調査結果が最近報告された(1)。481 名から返答があり、重複を含め、60.7%の患者が小児科で診療をうけており、成人診療科である婦人科の受診率は 21.4%、内科は 13.3%(内分泌代謝科 8.3%、循環器内科 0.9%)であった。このように、多くの患者が成人期でも小児科で診療されており、移行期医療がまだ不十分である実態を反映している可能性がある。

TS における移行期医療の実態を調査した報告が海外から複数報告されている。Web ベースでのアンケート調査では、成人 TS 患者は家庭医に診療を受けているものの、専門医を受診している割合は低いことが明らかとなっている(2)。その理由としては、移行期医療において成人期医療に関する議論が医師と患者との間であまり行われていないことが報告されている(3)。さらに、Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ、移行準備状況評価アンケート)を用いた検討では、TS 患者ではコントロール患者(1 型糖尿病など)に比べ、そのスコアが低いことも報告されており、TS 患者では移行準備が不十分であることがわかる(4)。また、TS 患者が自身の疾患に関する知識が多いほど、移行準備がすすんでいることも報告されており、本人の疾患理解が重要であることがわかる(5)。過去の治療歴を理解していることは移行支援としては不十分であり、成人期の健康管理に必要な医療情報(スクリーニング検査など)を知っていることが大切であることが報告されている(6)。このように、移行支援・移行期医療を通じて、TS 患者に対して、自身の疾患および成人期に必要となる医療の理解をはかることは、成人期医療の確立に向け重要なことがある。

文献

1. Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S. The current status of 492 adult women with Turner syndrome: a questionnaire survey by the Foundation for Growth Science. *Endocr J.* 2021;68(9):1081–1089.
2. Streur CS, Floody EA, Lapham ZK, Sandberg DE. The transition to independence and adult care for women with Turner syndrome: Current status and priorities of 1338 women and parents. *Am J Med Genet A.* 2022;188(2):400–413.
3. Patel N, Davis S, Nahata L. TRANSITION-RELATED DISCUSSIONS AMONG ADOLESCENT FEMALES WITH TURNER SYNDROME: CURRENT PRACTICES AND ASSOCIATED FACTORS. *Endocr Pract.* 2021;27(1):56–62.
4. Culen C, Herle M, Ertl DA, Fröhlich-Reiterer E, Blümel P, Wagner G, Häusler G. Less ready for adulthood?—Turner syndrome has an impact on transition readiness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(4):449–455.
5. Patel N, Klamer B, Davis S, Nahata L. Patient-parent perceptions of transition readiness in Turner syndrome and associated factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(2):155–164.
6. Sheanon NM, Beal SJ, Kichler JC, Casnellie L, Backeljauw P, Corathers S. Readiness for transition to adult care in adolescents and young adults with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(9):1165–1171.

CQ11: 成人期においても評価を継続すべき合併症は何か

推奨文

成人期では、骨粗鬆症、脂質・糖代謝異常、肝機能異常、自己免疫性甲状腺疾患、心臓疾患、難聴などの合併頻度が高く、定期的な評価を必要とする。大動脈解離はターナー症候群における死因として重要である。

推奨度 1

エビデンスレベル B

最近、本邦における 17.1 から 42.5 歳の 492 名のターナー症候群(TS)患者を対象とした成人期合併症の論文が報告された(1-2)。合併症として、慢性甲状腺炎を 25.2%、骨密度低下を 42.9%、脂質代謝異常を 18.9%、肝機能異常を 11.5%，心疾患を 11.8%、腎尿路奇形を 11.8%，側彎を 8.4%、高血圧 7.7%，難聴を 6.2%、糖尿病 5.5% 認めたことが報告されている(表1)(1-2)。また、海外からも同様の報告がなされているが(3-7)、本邦よりも心臓合併症の合併率が高く、本邦では心臓合併症に対する評価が十分なされていない可能性があり注意を要する(表1)。なお、TS における死亡リスクは一般集団の 3.0 倍であることが報告されているが、心臓合併症、特に大動脈解離は、TS における死亡リスク上昇の一因であり注意を要する(8)。

成人 TS では、メタボリックシンドロームの罹患率が高い(6)。受診ごとに、体重、血圧の測定を行う。耐糖能異常の頻度も高く、年に 1 回の HbA1c の測定が推奨される。海外のガイドラインでは、高血圧、過体重、喫煙、2 型糖尿病などの心血管系疾患リスク因子を有する場合には、定期的な脂質検査が推奨されている(9-10)。TS では、骨減少症、骨粗鬆症も合併率が高い(3)。TS では、骨折リスクが高く、デンマークにおける検討では、骨折のリスクが一般集団よりも 2.16 倍に増加していた(11)。骨密度の減少が、その要因の1つであり、女性ホルモン補充療法が骨密度の維持に重要なことがメタ解析から明らかとなっている(12)。海外のガイドラインでは、3 年に 1 回程度の骨密度検査が推奨されている(9-10)。甲状腺疾患も頻度の高い合併症である。2018 年に報告されたメタ解析では、自己免疫性甲状腺疾患の罹患率は 38.6% (95%CI 29.7-47.6%) で、甲状腺機能低下症が 12.7%、甲状腺機能亢進症が 2.6% であった(13)。そのため、定期的な甲状腺機能検査が推奨されている。肝機能異常(肝逸脱酵素の上昇)の頻度も高い(14-15)。非アルコール性脂肪性肝炎(現在の呼称では代謝機能障害関連脂肪肝炎)をきたした報告も存在する。エストロゲンの非充足状態が肝逸脱酵素の上昇と関連するという報告もある(15-16)。定期的な肝機能評価が推奨されている(9-10)。心臓合併症も重要な成人期の合併症である。成人 TS 患者では、高血圧、冠動脈疾患、大動脈解離のリスクが高い(3)。197 名の TS 女性(年齢中央値 25.6 歳 [IQR 19.6; 34.2])を対象とした検討では、5.1 年のフォローアップ期間中に上行大動脈では $0.14 \pm 0.61 \text{ mm/year}$ 大動脈径が増加したと報告されている(4)。心臓合併症の評価においては、二尖弁やほかの重篤な心奇形の

有無により、経過観察のための検査頻度が異なる。妊娠を希望する前には必ず評価を行う。表2に成人期 TS の合併症の検査項目と頻度の目安を示す。海外のガイドラインをもとに、国内で行われている診療の現実にあわせたものを提示している。

以上、成人診療科のフォローはその合併症の頻度から内分泌代謝内科が担当する場合が多く、その際には適切な心臓合併症のスクリーニングや MAFLD/MASH の評価、難聴への対応などにも留意する必要がある。

表1 ターナー症候群における成人期合併症

疾患	頻度 (%)		疾患	頻度 (%)	
	海外	本邦		海外	本邦
心臓合併症		11.8	高血圧	15-50	7.7
大動脈二尖弁	14-34	1.2	脂質代謝異常	37-50	42.9
大動脈縮窄	7-14	2.8	骨粗鬆症、骨減少症	28-80	42.9
大動脈拡張	3-42	*	甲状腺機能低下症	16-37	25.2
糖代謝異常			腎奇形	19-38	11.8
1型糖尿病	0.5-5		肝機能異常	36-80	11.5
2型糖尿病	3-25	5.5	難聴	27-44**	6.2
耐糖能異常	7-50		潰瘍性大腸炎		1
			クローン病		0.8

*大動脈の変形 0.2%、大動脈瘤 0.2% 大動脈起始部拡張 0.2%

**補聴器などのサポートを必要とする難聴

文献 1-6 を改変

表2 ターナー症候群の成人期合併症の検査項目と頻度の目安

検査項目	頻度
身体計測、血圧	身長、体重、BMI、血圧 受診毎
糖代謝	HbA1c、血糖値 6か月～1年に1回
脂質代謝	脂質プロファイル 6か月～1年に1回*
甲状腺機能	TSH、FT4など 6か月～1年に1回
肝胆道系	AST、ALT、GGTPなど 6か月～1年に1回
腎機能	検尿、BUN、Creなど 腎超音波検査** 6か月～1年に1回
循環器系	心臓 MRI あるいは心臓超音波検査 心臓合併症***を認める場合:1年に1回 心臓合併症***を認めない場合:3～5年に1回 妊娠を希望する前
骨粗鬆症	骨密度検査 定期的(3～5年に1回)、性ホルモン補充療法 中止後は特に注意が必要
聴力	聴力検査 3～5年に1回

*海外のガイドラインでは、1つ以上の心血管系疾患のリスクがある場合と記載されている

**水腎症や尿路感染症のある人は定期的に受ける

***大動脈縮窄症、二尖弁などの重篤な心臓合併症、大動脈起始部の拡張がある人、高血圧を認める人

文献

1. Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S. The current status of 492 adult women with Turner syndrome: a questionnaire survey by the Foundation for Growth Science. Endocr J. 2021;68(9):1081–1089.
2. Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S. Prevalence of diverse complications and its association with karyotypes in Japanese adult women with Turner syndrome—a questionnaire survey by the Foundation for Growth Science. Endocr J. 2018;65:509–519.
3. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:E1517–1526.
4. Donadille B, Tuffet S, Cholet C, Nedelcu M, Bourcigaux N, Iserin L, et al. Prevalence and progression of aortic dilatation in adult patients with Turner syndrome: a cohort study. Eur J Endocrinol. 2020;183:463–470.

5. Kahlert E, Blaschke M, Brockmann K, Freiberg C, Janssen OE, Stahnke N, et al. Deficient knowledge in adult Turner syndrome care as an incentive to found Turner centers in Germany. *Endocr Connect.* 2019;8:1483–1492.
6. Alvarez-Nava F, Racines M, Witt J, Guarderas J, Estevez M, Lanes R. Anthropometric variables as cardiovascular risk predictors in a cohort of adult subjects with Turner syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1795–1809.
7. Farquhar M, Jacobson M, Braun C, Wolfman W, Kelly C, Allen LM, et al. Medical and gynecological comorbidities in adult women with Turner syndrome: our multidisciplinary clinic experience. *Climacteric.* 2020;23:32–37.
8. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics G. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4735–4742.
9. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(6):G53–G151.
10. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stockholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:601–614.
11. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:147–158.
12. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55:366–375.
13. Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, Noureddin A, Ibrahim GAA, Mahmoud AAA. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes.* 2018;11:842.
14. Calanchini M, Moolla A, Tomlinson JW, Cobbold JF, Grossman A, Fabbri A, et al. Liver biochemical abnormalities in Turner syndrome: A comprehensive characterization of an adult population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89:667–676.
15. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner’s syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:306–310.
16. Gravholt CH, Poulsen HE, Ott P, Christiansen JS, Vilstrup H. Quantitative liver functions in Turner syndrome with and without hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:679–686.

【作成委員】

名前	所属	専門領域	担当
鹿島田 健一	成育医療研究センター 内分泌・代謝科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医	統括 CQ 作成 本文原案作成(CQ2-9)
緒方 勤	浜松医療センター	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医	統括 CQ 作成 本文原案作成(CQ1)
長谷川 行洋	東京都立小児医療センター 内分泌・代謝科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医	統括 CQ 作成
川井 正信	大阪母子医療センター 消化器・内分泌科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医	統括 CQ 作成 本文原案作成 CQ10-11)

【協力医師】

名前	所属	専門領域
安達 恵利子	東京科学大学 発生発達病態学分野 小児科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医
橘 真紀子	大阪大学大学院医学系研究科小児科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医
黒澤 健司	国立成育医療研究センター 遺伝診療センター/神奈川県立こども医療センター 遺伝科	小児科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医
青木 洋子	東北大学大学院医学系研究科医学部 遺伝医療学分野	小児科専門医 臨床遺伝専門医・指導医
室谷 浩二	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医
高橋 裕	奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科学講座	総合内科専門医・指導医 内分泌代謝・糖尿病内科指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 糖尿病専門医・研修指導医
石井 智弘	東京都立小児総合医療センター 内分泌・代謝科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医

		臨床遺伝専門医・指導医
大戸 佑二	獨協医科大学埼玉医療センター 小児科	小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医

【作成委員の利益相反】

一般社団法人日本小児内分泌学会利益相反 (COI) に関する規則に則り、各作成委員の過去3年間の利益相反について申告をうけ、開示に相当するものは以下の通りである。

鹿島田健一： JCR ファーマ株式会社

川井正信： JCR ファーマ株式会社、ノボノルディスク ファーマ株式会社、ファイザー株式会社

緒方勤： JCR ファーマ株式会社、ノボノルディスク ファーマ株式会社

長谷川行洋： ノボノルディスク株式会社

【作成のための資金源】

- (1) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) : 性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群(プラダーウィル症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班(研究代表者 緒方勤)
- (2) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) : 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウィル症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班(研究代表者 川井正信)