

日本小児内分泌学会薬事委員会

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

日本小児内分泌学会薬事委員会

田中 敏章 横谷 進 長谷川奉延 神崎 晋
杉原 茂孝 田中 弘之 原田 正平 藤枝 憲二

はじめに

ターナー症候群は、わが国では約30%に自然に思春期発来が認められ、約20%に初経が認められるが、必ずしも正常な性腺機能ではない場合も多く、最終的には約90%以上が性腺補充療法を必要とする¹⁾²⁾。

ターナー症候群の成長促進治療には、まず成長ホルモン(GH)治療が主な方法として用いられるが、エストロゲン補充療法も、最終的な二次性徴の成熟の時期に成長促進治療として重要な役割を果たしている。性腺機能不全を伴ったターナー症候群の骨年齢は、エストロゲン補充をしなければ、成長ホルモン治療の有無にかかわらず、10歳以降の骨年齢で骨成熟速度が遅くなるので³⁾⁴⁾、エストロゲン補充を遅くしてその間に成長ホルモン(GH)治療を行うことにより、成人身長を高くすることができる。しかしながら、遅くすることによる身長獲得は、1年で0.3cmとも言われており⁵⁾、思春期遅発によるQOL(Quality of Life)の低下、骨密度の停滞などのマイナス面も大きく、また成人女性におけるQOLの改善にはエストロゲン治療を早期に行うことが重要であると報告されている⁶⁾⁷⁾。このため、世界的に早くエストロゲン補充をおこなう傾向にある。

エストロゲン補充の時期に関して、Saengerらの作成したガイドラインでは、15歳以前に始めなければならないが、12歳以前に始めると、十分な成人身長が得られない可能性があるとしている⁸⁾。より最近のガイドラインでは、健常女子の思春期となるべく同じ時期に、またゆっくりと思春期を進めるために、12歳頃まで早めて少量エストロゲンから始めることが推奨されている⁹⁾。

現在わが国では、思春期年齢以前に診断されたターナー症候群には、GH分泌不全性低身長症に比べて高用量のGH治療をはじめに行い、十分な身長または年齢的に必要になったときにエストロゲン補充療法を加えるのが一般的であるが、どのような時期に、どのような方法で補充すべきなのかはコンセンサスがなない。

本ガイドラインでは、わが国のターナー症候群のエストロゲン補充療法の変遷を踏まえ、わが国の実情に

即したエストロゲン補充療法を検討した。

1. これまでのエストロゲン補充療法

ターナー症候群のGH治療による成人身長への効果の報告は、GH治療が開始された初期の症例のまとめが多く、多数例の報告はGH治療のデータ¹⁰⁾、国立小児病院のデータ¹¹⁾、成長科学協会のデータ¹²⁾が主なものである。それらの報告では、平均治療開始年齢はそれぞれ11.9歳、11.7歳、13.19歳で、平均エストロゲン治療開始年齢はそれぞれ18.2歳、17.9歳、17.48歳であった。エストロゲン開始時の平均身長は、前2報告でそれぞれ143.3cm、143.6cmで、成人身長はそれぞれ144.2cm、146.1cmであるので、ほとんどエストロゲン治療開始後の伸びは認められない。

GH治療が始まった初期(1990年代前半)は、GH治療開始年齢が遅かったため、成人身長をなんとか高くしたためにエストロゲン補充療法を遅らせて身長を十分に高くしておいてから、エストロゲン治療を始めたことが伺える。このころのエストロゲン補充の方法は、結合型エストロゲン(プレマリン)0.625mgの単独療法か、すぐにKaufmann療法を開始することが多かった。

2. エストロゲン補充開始の臨床因子と成人身長予測

ターナー症候群のGH治療とエストロゲン補充療法を、1980年代生まれと1990年代生まれで比較した国立小児病院/国立成育医療センターの最近の報告¹³⁾では、平均GH治療開始年齢が12.15歳から9.42歳に、平均エストロゲン開始年齢が18.23歳から15.38歳にそれぞれ有意に早くなっていた。平均成人身長は、それぞれ147.7cm、149.7cmと有意差はなかったが、エストロゲン療法開始後の伸びは2.4cm、5.1cmと、早くエストロゲン補充療法を始めた1990年代生まれの群が大きかった。

この報告では、エストロゲン開始時の臨床因子(暦年齢、身長、骨年齢)をもとに、成人身長までの伸びの予測式を作成している。すなわち、

$$\text{思春期の伸び} = -1.01 \times \text{暦年齢} - 0.326 \times \text{身長} -$$

$$\begin{aligned} & 1.779 \times \text{骨年齢} + 90.997 \\ \text{予測成人身長} &= \text{身長} + \text{思春期の伸び} \\ &= -1.01 \times \text{暦年齢} + 0.674 \times \text{身長} - \\ & \quad 1.779 \times \text{骨年齢} + 90.997 \end{aligned}$$

この予測式から、エストロゲン開始時が12歳なら約10cm、14歳なら約7cm、16歳なら約4cmの成人身長までの伸びが期待でき、これを基に年齢と身長を考慮することによって、エストロゲン開始時期を検討することが可能である。

この予測式を、TRC (Turner Syndrome Research Collaboration) のデータに適用してみた (unpublished data)。TRCにおいて、成人身長に達した症例46例のうち、エストロゲン投与開始時のすべてのデータがある26例を対象に検討した。この26例のエストロゲン開始時年齢は15.9±2.2歳、エストロゲン開始時身長は143.5±4.9cm、エストロゲン開始時骨年齢12.6±0.7歳で、成人身長147.8±4.7cmは、エストロゲン開始後の伸びは4.3±3.9cmであった。これらの症例では、骨年齢の読影方法にCASMAS法と日本人標準化TW2とが混在して用いられており統一されていないが、仮にそれを用いて検討した結果、成人身長と予測成人身長の差は、1.4±2.2cm (-3.2~4.8cm)で、差の絶対値の平均は2.2±1.4cmであり、臨床的に十分応用可能であると考えられた。

また、本ガイドラインに沿った方法で、12~14歳に結合型エストロゲンを開始した15例にもこの予測式に適用した¹⁴⁾。結合型エストロゲン開始時に、暦年齢は13.2±0.7歳、身長は142.8±6.2cm、骨年齢 (Greulich & Pyle法) は12.2±0.7歳であった。成人身長までに平均12.1±3.7cm伸び、成人身長は149.6±4.8cmに達した。成人身長と予測成人身長との差は-1.0±2.4cm (-4.5~2.6cm)、差の絶対値の平均は2.3±1.1cmであった。このように、12~14歳で少量エストロゲン補充療法を開始した場合にも、予測式は適用できることが示唆された。

しかし、これらの検討では、骨年齢の不統一の点、および12歳前後でエストロゲン療法を開始した症例がいまだ少ない点が、問題として残されている。また、エストロゲン補充療法の方法が大きく変わった場合には、再度検討し直す必要があると考えられる。

3. エストロゲン投与方法

前に述べたように、GH治療が開始された早期には、成人身長近くまでエストロゲン補充を遅らせており、エストロゲンによる成長促進効果はあまり期待されていなかった。従って、遅いエストロゲン投与により、急速な思春期の成熟を図るために、ほぼ成人の補充量のエストロゲンを最初から投与することが多かった。

しかし最近の研究で、少量のエストロゲン治療は、骨年齢をあまり促進せず成長促進が期待できるとされてきた⁵⁾。

最新のアメリカのガイドライン⁹⁾では、自然に思春期の発来がなく、FSHが上昇している場合には、12歳で少量のエストロゲン治療を開始すべきだとしている。このガイドラインでの初期のエストロゲン治療は、エストラジオール・デポ製剤0.2~0.4mg月1回の筋注、経皮的にエストラジオール貼付1日6.25μg、または0.25mgのエストラジオールの経口投与である。これら、エストラジオール製剤はわが国では未承認であり、経験は乏しい。経口エストラジオール製剤は、吸収され肝臓を通過する際にその作用でIGF-Iを低下させ、また凝固因子などを増加させる作用があるので、貼付剤か筋注投与の方が優れていると指摘されている⁵⁾¹⁵⁾。

4. エストロゲン療法のガイドライン

エストロゲン投与方法については、わが国ではまだ十分な経験がないが、エストロゲン投与時期に関しては、QOLの面からも骨密度の面からも、なるべく健常小児より遅れず、また、正常の思春期と同じようにゆっくりと進行するように段階的に増加するのが良いというコンセンサスは、得られていると思われる。

TRCにおける小児内分泌医に対するアンケート調査でも、暦年齢を基準にエストロゲン治療を開始するのがよいと答えた人が32人中20人で、その20人は暦年齢12~14歳で治療開始するのが理想だという人が15人と多くを占めた。またKaufmann療法は、14~16歳に開始するのが良いと答えたひとが、15人中12人であった。少量エストロゲン療法が理想的な方法として必要と答えた人が32人中21人で、必要でないと答えた人2人および無回答9人を大きく上回っていた。

成人身長に関しても、ターナー症候群の本人の理想とする成人身長は高いと思われるが、成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療成績や、臨床現場での最低希望身長などから、平均的な症例における現実的な目標を150cmとすることに大きな異論はないと思われる。骨年齢を暦年齢12歳の時に11歳、15歳のときに12.5歳と仮定して、前述の予測成人身長を用いて逆算した場合、12歳136.2cm、13歳137.8cm、14歳139.4cm、15歳141.1cmでそれぞれエストロゲン治療を開始すれば、成人身長150cmに達する計算になる。また、12歳~15歳で、140cmでエストロゲン治療を開始すれば、成人予測身長は、12歳153.7cm、13歳151.8cm、14歳148.9cm、15歳148.0cmとなる。従って、分かりやすい目標という意味で、12~15歳の間に140cmに達した時点で、エストロゲン少量療法を開始すれば、

現実的な目標をおおきくは裏切らない成人身長に達することが可能であると考えられる。

わが国でのエストロゲン少量療法による多数のデータはまだないが、現実的と考えられるのは、以下の方法である。段階的に増量して、約2年後に成人量にまで増量する。

1) エストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ 0.72mg/枚)

1/8枚 2日ごとに貼り替え 6か月間~12か月

1/4枚 2日ごとに貼り替え 6か月間~12か月

1/2枚 2日ごとに貼り替え 6か月間~12か月

1枚 2日ごとに貼り替え 6か月間

2) 結合型エストロゲン (プレマリン 0.625mg/錠)

1/10錠 1日1回経口 6か月間~12か月

1/4錠 1日1回経口 6か月間~12か月

1/2錠 1日1回経口 6か月間~12か月

1錠 1日1回経口 6か月間

Kauffmann療法への移行は、上記の最大量、すなわち成人量で6か月を経過するか、あるいは途中で消退出血が起こるか、いずれかの早い時点で行うのが良いと考えられる。

まとめ

GH治療により12歳以降遅くとも15歳までに140cmに達した時点で少量エストロゲン療法を開始すれば、150cm前後の成人身長が期待される。この方法での少量エストロゲン治療の開始年齢は、早ければ早いほど正常の思春期年齢に近づくので、QOLも保たれやすいと期待される。ただし、ターナー症候群のなかでも、もともと身長が低いケースには、このガイドライン通りにはあてはまらないことがあるので、患者さんとの話し合いの上、身長140cm以下であっても遅くならないようにエストロゲン治療を開始するなどの選択が必要である。また、このガイドラインからは自然に思春期発来した症例は除かれるが、早発卵巣機能不全 (premature ovarian failure) を来す可能性が高いので、思春期年齢以降の適切なタイミングでKauffmann療法(HRT)を考慮しつつ、慎重に経過観察すべきである。

また、以上のガイドラインは、遅くとも15歳までに140cmに達しているという前提に立っているので、そのためには早期診断による早期のGH治療の開始が期待される。

文 献

- Hibi I, Tanae A, Tanaka T. Spontaneous puberty in Turner syndrome : its incidence, influence on final height and endocrinological features. In : Ranke MB, Rosenfeld RG, eds. Turner syndrome : Growth promoting therapies. Excerpta

- Medica, 1991, 75—81.
- Tanaka T, Horikawa R, Tanae A, et al. Final height in girls with Turner syndrome after growth hormone treatment ; Experience at National Children's Hospital. Clin Pediatr Endocrinol 2000 ; 9 : 41—46.
- Tanaka T, Satoh M, Tanae A, et al. Bone age maturation during growth promoting and GnRHa treatment in Turner syndrome. In : Albertsson-Wikland K, Ranke M, eds. Turner Syndrome in a Life-Span Perspective. Amsterdam : Elsevier Science B.V., 1995 : 191—200.
- 佐藤真理, 内木康博, 堀川玲子, 他. ターナー症候群における成長ホルモンの骨成熟作用に関する検討. 日本成長学会誌 2005 ; 11 : 9—13.
- Davenport ML. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner syndrome. GH & IGF Res 2006 ; 16 : S91—S97.
- Bannink EN, Raat H, Mulder PGH, et al. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. J Pediatr 2006 ; 148 : 95—101.
- Carel J-C, Elie C, Ecosse E, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-influence of pubertal management and sexuality : population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 2972—2979.
- Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 3061—3069.
- Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome : a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 10—25.
- Takano K, Tanaka T, Ogawa M, et al. Clinical outcome of GH treatment in Turner girls in Japan : results of multicentre trial. Clin Pediatr Endocrinol 2000 ; 9 (suppl 14) : 15—22.
- Tanaka T, Horikawa R, Tanae A, et al. Final height in girls with Turner syndrome after growth hormone treatment ; Experience at National Children's Hospital. Clin Pediatr Endocrinol 2000 ; 9 : 41—46.
- Tanaka T, Takano K, Ogawa M, et al and the members of Study Groups of GH treatment of Turner syndrome. Final height in Turner syndrome after growth hormone treatment ; Japanese study. In : Saenger P, Albertsson-Wikland K, eds. Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century. Amsterdam : Elsevier Science B.V., 2000 : 223—228.
- Tanaka T, Horikawa R, Naiki Y, et al. Prediction of pubertal growth at start of estrogen replacement therapy in Turner syndrome. Clin Pediatr Endocrinol 2008 ; 17 : 9—15.
- 横谷 進, 伊藤純子. 12~14歳で段階的エストロゲン補充療法を開始したターナー症候群における性成熟と成人身長. 第41回日本小児内分泌学会学術集会. 横浜. 2007年11月7~9日.
- Rosenfeld RL, Perovic N, Devine N, et al. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. Pediatrics 1988 ; 102 : 486—488.