

移行期医療支援ガイド ターナー症候群

糸永知代^{1,2}、橘真紀子³、高橋裕³、石井智弘^{2,3}、長谷川行洋¹、川井正信^{1,2,3}

1. 日本小児内分泌学会 移行期対応委員会
2. 日本小児内分泌学会 副腎・性分化疾患委員会
3. 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（プラダーウイリ症候群・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 研究班

1 疾患名および病態

ターナー症候群(TS)は、1本のX染色体が正常で、2本目のX染色体が完全または部分的に欠失することで生じる性染色体異常症の一つである。臨床的には、低身長と二次性徴の欠如を主症状とする症候群である。古典的には、特徴的な顔貌、リンパ浮腫などの身体的特徴をターナー徴候と呼び、その存在により定義づけられていた。しかし、近年では、低身長、卵巣機能不全、難聴、先天性心疾患、骨格および腎形態の異常、特有の神経発達特性や甲状腺機能低下症などもTSに特徴的な臨床症状と認識されている[1]。Xモノソミーは、受精時には最も頻度の高い性染色体異常であるが、その99%は自然流産となり、結果として女児2,000-2,500出生に1人の頻度で発生する。TSの臨床症状は、核型によって異なり、1) 短腕擬常染色体領域(Xp22.3)の成長決定遺伝子であるSHOX遺伝子やX染色体短腕やY染色体短腕に共有すると推定されている未同定のリンパ管形成遺伝子などの半量不全効果、2) 卵母細胞における減数分裂の相同染色体対合不全の程度、3) 染色体不均衡による非特異的な障害の程度、の3つの因子により決定されると推測されている。

2 小児期における一般的な診療

【主な症状】(表1)

年齢により症状の現れ方が異なる。各年齢で起こりうるすべての症状をTSが持つとは限らないことに留意が必要である。

1) 新生児期・乳児期

合併する心疾患による心不全・心雑音、リンパ浮腫、翼状頸をきっかけに診断される。先天性心疾患で、TSで頻度が高いものは、大動脈二尖弁、大動脈縮窄症である。

2) 幼児期から小学生まで

この時期に低身長をきっかけに診断される症例が最も多い。低身長はTSでは必発の症状で、無治療の場合の45,Xの女性の平均最終身長は一般女性と比べ約17cm低い。無治療の日本人TS女性の平均身長は141.2±5.6cmである[2]。2歳以下では、身長は非TS女性とのオーバーラップも大きいため、通常、3歳以降で気づかれる。低身長以外の徴候が目立たない場合もある。

3) 中学性から高校生まで

低身長あるいは思春期遅発(原発性無月経)のために受診することがほとんどである。12歳ではほとんどの症例は身長が $-2SD$ 以下となる。性腺異形成により高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を呈する。約20%で自然に初経を認めるが、このうち規則的な月経周期が確立されるのは、6%程度と報告されている[3]。

【診断の時期と検査法】

上述の各年齢で現れやすい症状をきっかけに診断されることが多い。最も多いのは、幼児期以降に低身長をきっかけに診断される例である。

- 1) 染色体検査:モザイク頻度が低い症例もいるため、G-banding法では20細胞ではなく、30細胞を用いるほうがよい。さらに低頻度モザイクを考慮する場合は、100細胞を用いるFISH法やマイクロアレイCGH法が有用である。組織モザイクを診断するには、血液(リンパ球)以外の組織(頬粘膜など)を用いた染色体検査を行う。
- 2) 内分泌学的検査:10歳以上ではLH、FSH、エストラジオールを評価する。高ゴナドトロピン性性腺機能低下症がある場合は診断の一助となる。

【経過観察のための検査法】

診断時には、合併症検索のための検査を行う。尿検査、甲状腺機能、性ホルモン、耐糖能、脂質、心臓超音波検査、腎臓超音波検査、聴力検査など。経過中は定期的に、身長、体重、血圧、二次性徴の身体所見、骨年齢、心電図、骨密度、側弯の有無を評価する。

【治療法】

1) 低身長

TSに対する成長ホルモン(GH)療法の目的は、身体的な制約を最小限に抑え、標準的な年齢で思春期を迎えられるような身長を獲得することである。GH治療開始の至適年齢は確立されていないが、治療開始時の年齢が若いほど治療効果が高いことは示されており、4~6歳頃にGH治療が開始された場合、年齢相応の二次性徴の誘導を可能にし、最適な成人身長と思春期のタイミングの両方の目標を達成することができる」と報告されている。TSに対するGH治療は小児慢性特定疾病事業の対象となっており、年齢の規程はなく、3歳以下の児であっても治療を開始できる。投与量は 0.35 mg/kg/週 の高用量投与が認められており、IGF-1値が年齢基準の $+2SD$ を超えないように、少なくとも $+3SD$ を超えないように投与量の調整を行うことが推奨されている[1]。

2) 卵巣機能不全

思春期の誘導、二次性徴の維持、骨量の獲得、子宮発育のために女性ホルモン補充療法(HRT)を必要とする。HRTはエストロゲン製剤の経口/経皮投与により二次性徴を誘導し、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、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、少量で開始し、6-12か月間隔で漸増し、成人量で6か月を経過、もしくは、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のが良いとされている[4]。標準的な思春期開始時期も考慮し、より早期に超少量エストロゲンでHRTを開始するプロトコールも報告されている[5]。国際ガイドラインでは、11-12歳での女性ホルモン補充療法開始、特に経皮エストラジオール製剤が推奨されている[1, 6, 7]。心理社会的な影響も鑑みていたずらに思春期開始を遅らせることがないようにしなければならない。

3) 性腺異形成

Y染色体構造を有する核型の場合、将来的な性腺の悪性腫瘍の発生リスクがある。リスク、ベネフィットをきちんと説明し、性腺摘除について本人、家族と相談する。

4) 先天性心疾患

先天性心疾患に対しては、小児循環器科医による定期的なフォローを必要とする。先天性心疾患を認めない場合でも、高血圧は将来の大動脈病変のリスクとなる。そのため、血圧の測定を受診ごとに行い、高血圧に対しては適切に介入する。

5) 発達特性

約10%が知的障害を有するとされ、頻度は不明であるが、注意欠陥・多動症などの神経発達症の頻度が一般集団よりも高いといわれている。神経発達の定期的な評価と必要に応じた社会的な支援を行う。

【合併症状とその対応】

小児期には中耳炎を繰り返し、結果として難聴をきたす可能性があり、耳鼻科での定期評価が必要である。歯列矯正にも小児慢性特定疾病の助成が適応される。10歳以降では、耐糖能異常の発症リスクがあり、年1回のHbA1cの評価を行うことが推奨されている。

3 移行期、成人期における一般的な診療

【主な症状、経過観察のための検査法、治療法、合併症とその対応】

1) 卵巣機能不全(早発卵巣不全)

TSでは、生殖細胞の減少が加速しており早期から卵巣機能不全がみられる。TSの約30%で二次性徴が、約20%で初経が自然発来するが、初経発来後も早発卵巣不全となることが多い[8]。そのため、移行期・成人期では、二次性徴が自然に開始したTSでも定期的な卵巣機能の評価を必要とする。卵巣機能の評価には、LH、FSH、エストラジオール、抗ミュラー管ホルモン(生殖補助医療の際には保険収載されているが、その他の目的での測定は保険収載されていない)が用いられる。早発卵巣不全を呈する場合は、女性ホルモン補充療法を行う[9, 10]。

2) 心血管合併症、高血圧

TSでは心血管疾患の合併が多く、成人期の心血管系の罹患率および死亡率が有意に高い。メタ解析によると、成人TSにおける大動脈拡張は23%にみられ、大動脈解離は健常人より若年で発症し10万人あたりの発症率は164人/年で[11]、TSの死亡率の高さと関連している[12]。TSの診断時には、心奇形および大動脈拡張を評価し、以後も定期的なフォローアップを行う。大動脈拡張および解離の危険因子として、高年齢、大動脈二尖弁、大動脈縮窄、高血圧があげられる[11]。高血圧は小児期から認め、成人TSの50%で認める。高血圧の管理は大動脈病変発症予防のためにも重要であり、血圧は受診ごとに評価する。高血圧や先天性心疾患(大動脈二尖弁や大動脈縮窄症など)を認める場合には、心臓エコー検査やMRI検査で大動脈病変を年に1回フォローする。上記のリスクを認めない場合には、5年に1回心臓エコー検査あるいは心臓MRI検査を行う。

3) 肥満・糖脂質代謝異常、肝機能異常

TSでは、一般集団と比較し、肥満、脂質代謝異常、2型糖尿病、肝機能異常のリスクが高い。総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖値、HbA1c、AST、ALT、γ-GTP、ALPを年に1回程度フォローし、必要に応じ腹部超音波検査を行う[13]。合併症予防のため、体重の管理が重要である。TSでは、女性ホルモン補充により体組成を改善することが報告されている[14]。さ

らに、肝機能異常は女性ホルモン欠乏と関連することも報告されており、適切な HRT を行うことが重要である。

4). 甲状腺機能異常

2018 年のメタ解析では、TS における自己免疫性甲状腺疾患の罹患頻度は 38.6%と報告されている。その内訳は、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[15]。自己免疫性甲状腺疾患の罹患頻度は、特に移行期以降に、年齢とともに増加する。血液検査による定期的な甲状腺ホルモンのモニタリング(年 1 回)を行う。甲状腺機能異常を認めた場合には、病態に応じた治療を行う。

5). 骨粗鬆症

TS 成人女性では、骨折のリスクが対象集団よりも増加している[16]。骨密度は骨強度を規定する因子であるが、TS では対象群に比べ骨密度が低下している[17]。HRT の開始年齢、HRT の継続期間と骨密度には正相関があり、適切な時期に HRT を開始し、継続することが重要である [18, 19]。定期的に骨塩定量検査を行い骨密度の評価を行う。TS における骨粗鬆症発症の第一の要因は不十分な HRT であり、HRT の最適化が治療の第一選択である。TS では、月経を認めていても、早発卵巣不全の割合が高い。そのため、卵巣機能を定期的にフォローし、HRT の必要性を早期に判断することも骨の健康維持のため重要である。さらに、HRT によっても十分な骨密度が得られない場合には、適切な薬剤による介入も検討する。

6). 難聴

TS では、頭蓋顔面骨や外耳道の形態異常により、伝音性難聴や感音性難聴の両方のリスクがある。繰り返す中耳炎は伝音性難聴のリスクであるため、中耳炎の治療は難聴のリスク軽減に重要である。感音性難聴は小児期から認め、成人期には約半数が難聴を認める。難聴は、社会性孤立、抑うつの原因となり、TS の QOL 低下に大きくつながるため、適切な介入が重要である。定期的(3-5 年に 1 回)な聴力評価を行う。

【移行にあたっての注意点】

TS における自然月経開始率は約 20%であるが、その後早発卵巣不全へ移行する割合が高い。移行期において HRT が不要であっても、成人期に必要となる場合があるため、定期的な受診が必要であることを説明する。また、TS の心疾患を含めた合併症も年齢とともに頻度が増加するため、定期フォローの重要性をきちんと説明しておく。

日本における TS 女性に対するアンケート調査から、TS 女性自身が認識する心疾患や難聴の罹患頻度は、海外の報告より低い[20, 21]。この結果は、TS に対する心疾患や難聴の検索が不十分である可能性や TS 女性本人への不十分な移行期医療による自己認識不足を反映している可能性がある。成人期医療に向け、成人期合併症の検索を適切に行い、TS 女性自身に説明する必要がある。さらに、説明後も、疾患認識の確認、遺伝カウンセリングの対応も含めた疾患受容の確認を繰り返し行い、成人期医療に向けた基盤を整えることが重要である。

4 移行期・成人期の課題

【移行期、成人期診療体制の問題】

成人科の特性として各診療科が専門に応じて分かれているため、TS においては上記の卵巣機能不全、不妊、骨粗鬆症、心臓合併症、肥満、糖尿病、高血圧、NAFLD、甲状腺機能異常、難聴などの合併症に対して複数の診療科受診が必要になることが多い。それぞれ症例において個別に、継続して診療が必要な合併症の評価と適切な成人診療科への紹介が必要になる。またその場合に経験豊富な診療科の医師

がハブとなって、普段治療は不要でも例えば心臓合併症など定期的な評価が必要な合併症に対する診療科への紹介も重要である。現状において成人診療科において TS 診療のハブになるような経験豊富な医師は明らかに不足しており、今後啓蒙活動も重要である。

【生殖の問題(妊娠・出産、遺伝の問題等)】

TS の約 30%で二次性徴が、約 20%で初経が自然発来する。しかし、多くの患者はその後、早発卵巢不全を呈し、最終的には約 95%の TS が不妊となる[8]。TS における自然妊娠率は海外の報告では 2-7%で、モザイク核型を有する TS の自然妊娠率は 45,X の核型の女性よりも高い[2]。自然月経を認める場合、自己卵子による妊娠の可能性があるが、令和 4 年からは不妊治療が保険収載されている。卵巢機能が廃絶している場合には、卵子提供が選択肢の1つであるが、日本においては法的に整備されておらず、その費用も高額である。

TS では、妊娠糖尿病、妊娠高血圧などの妊娠合併症のリスクが高く、流産も多い。妊娠中の重篤な合併症として大動脈解離による母体死亡例が報告されている。妊娠を希望する前に必ず心臓病変を含めた医学的評価を行い、妊娠の可否も含め判断する。また、自然妊娠では TS を含む先天異常の発症率が高い。

TS に対する妊孕性温存は現状では研究段階である。海外では、思春期以降であれば卵子凍結保存あるいは卵巢凍結保存(パートナーがいれば受精卵凍結保存)、思春期前であれば卵巢凍結保存が臨床研究として行われている。凍結卵子からの出産例も報告されている。しかし、凍結卵巢から拳児を得た報告は現時点で認めない。

【社会的問題(就学、就労等の課題)】

就園・就学時の注意点とその対応

TS の知能は一般的には正常範囲内であり、就園・就学に大きな問題とはならない。しかし、TS では視覚認知障害、注意力低下を認めることが少なくないため、学習面において特別な配慮が必要になる場合がありうる。環状 X 染色体を有する場合、知的発達の遅れを認めることが多く、発達に応じた対応が必要となる。

就労時の注意点とその対応

TS の学歴は、一般集団と同等である。しかし、高度な個人差を認めるものの、対人応答が苦手で、社会的未熟性を有する TS も多い。そのため、人間関係の構築がうまくできず、社会性の構築の際に困難に直面する。TS 女性に対して行われたアンケート調査では、多くの TS 女性が事務職や自分のペースでできる仕事が自分に向いていると答えていた[22]。職業選択の際は TS 女性の特性を理解し、慎重に目標を立てることが大切である。各地域に存在する患者および家族の会の情報提供を行う。これらの会において、互いに悩みを相談する中で心の負担を軽減するピアサポートが有効である。

5 医療支援制度

【小児慢性特定疾病医療費助成制度】

治療で補充療法、機能抑制療法その他の薬物療法を行っている場合、助成の対象となる。ただし、GH 治療を行う場合には、別途 GH 治療の基準を満たす必要がある。

【難病医療費助成制度(指定難病)】

TS は難病医療費助成制度の対象疾患ではない。

6 小児科医から成人診療科医へのメッセージ

TS 女性は、適切な健康管理、および自立支援がなされれば、社会的に自立できます。実際、多くの TS 女性が社会的に自立しています。一方、TS 女性の特性である社会的未熟性により社会的自立が困難となっている方が存在することも事実です。TS 女性の自立のためには移行期医療が重要です。移行期医療の重要性の認識は近年小児科医の間で強くなり、以前のように自身の体質を理解することなく成人診療科に移行することも減ってきていると思います。小児科医として、今後も適切な移行期医療を実践し、TS 女性の健康管理や社会的自立をサポートしていきます。

TS の健康管理は多臓器に及ぶため、中核となる医師のもと、複数の成人診療科医の協力で行うことが重要です。さらに、不妊治療、将来的には妊孕性温存など生殖医療医との連携も必要と考えます。そのためには、小児科医も小児期発症疾患の専門家として、積極的に TS 女性診療に関わり、成人診療科医と協力して TS 女性により良い医療環境整備に協力することが大切と考えます。成人診療科の先生方におかれましても、TS の包括的な健康管理にご協いただければと存じます。

7 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

TS 女性では生涯にわたる健康管理が必要であり、婦人科医、内分泌代謝科医だけでなく、合併症に応じた様々な診療科医が関わるべき病態です。継続的な治療が必要な合併症に対する診療とともに定期的に評価が必要な合併症に対する紹介などについて、TS 女性の病態に詳しい医師がハブとなり、適切な医療体制を構築することが大切です。もちろん、TS 女性自身が自立し自らの病態を理解して主体的に必要な医療が受けられるような指導、啓蒙も重要です。以前に比べて、小児期・移行期に自身の体質の説明を適切に受けてから成人診療科を受診される方が増えていると思います。しかし、妊孕性の問題など、一度説明を受けていてもうまく理解できていない場合も多く、成人診療科医が継続してフォローしていくことも大切と考えます。今後も、小児科医と成人診療科医が連携して、移行期医療に取り組むことが大切です。

今後は、多くの合併症に対するフォロー及び治療とともに、妊孕性温存を含めた生殖医療も TS 女性の成人期医療の重要な課題であり、従来の成人診療科医に加えて、生殖医療医の関与も必要になると考えます。時代に適した診療体制を、小児科医・成人診療科医が構築していくことが、TS 女性の健康寿命の延伸とともに QOL 向上に重要であると考えられます。

表 1. ターナー症候群の臨床症状とその頻度（文献 1 を抜粋改変）

症状	頻度 (%)
成長障害	95-100
乳児期の体重増加不良	50
内分泌合併症	
耐糖能異常	15-50
2 型糖尿病	10
甲状腺疾患	15-30
消化器疾患	
肝酵素上昇	50-80
炎症性腸疾患	2-3
身体的特徴	
<眼>	
内眼角贅皮	20
近視	20
斜視	15
眼瞼下垂	10
<耳>	
中耳炎	60
聴覚障害	30
耳介変形	15
<歯>	
小顎症	60
歯列発育異常	?
<頸部>	
後頭部毛髪線の低位	40
翼状頸	40
<胸郭>	
楯状胸	30
<皮膚、爪、および毛>	
手足のリンパ浮腫	25
多発性色素性母斑	25
爪の低形成／ジストロフィー	10
白斑	5
脱毛症	5
<骨格>	

骨年齢遅延	85
骨塩量の減少	50-80
第4中手骨の短縮	35
先天性股関節脱臼	20
側弯症	10
Madelung 変形	5
<心臓>	
二尖大動脈弁	14-34
大動脈縮窄	7-14
大動脈拡張／大動脈瘤	3-42
<腎>	
馬蹄腎	10
<神経認知および心理社会的問題>	
感情の未熟さ	-40
特異的（非言語的）学習障害	-40
心理的および行動的問題	-25

引用文献

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, *et al.* (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.
2. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T (2009) New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome. *Pediatr Int* 51: 709-714.
3. Negreiros LP, Bolina ER, Guimaraes MM (2014) Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 27: 845-849.
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 p54-62, 2018.
5. Hasegawa Y, Hasegawa T, Satoh M, Ikegawa K, Itonaga T, *et al.* (2023) Pubertal induction in Turner syndrome without gonadal function: A possibility of earlier, lower-dose estrogen therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14: 1051695.
6. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, *et al.* (2018) Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 1790-1803.
7. Nordenstrom A, Ahmed SF, van den Akker E, Blair J, Bonomi M, *et al.* (2022) Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol* 186: G9-G49.
8. Dabrowski E, Jensen R, Johnson EK, Habiby RL, Brickman WJ, *et al.* (2019) Turner Syndrome Systematic Review: Spontaneous Thelarche and Menarche Stratified by Karyotype. *Horm Res Paediatr* 92: 143-149.
9. Son KA, Lee DY, Yoon BK, Choi D (2019) The Efficacy of Long-Term Estrogen Replacement Therapy in Turner Syndrome Women with Premature Ovarian Insufficiency. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 32: 530-534.
10. Dowlut-McElroy T, Shankar RK (2022) The Care of Adolescents and Young Adults with Turner Syndrome: A Pediatric and Adolescent Gynecology Perspective. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 35: 429-434.

11. Meccanici F, de Bruijn JWC, Dommissie JS, Takkenberg JJM, van den Bosch AE, *et al.* (2023) Prevalence and development of aortic dilation and dissection in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 21: 133-144.
12. Gravholt CH, Viuff M, Just J, Sandahl K, Brun S, *et al.* (2023) The Changing Face of Turner Syndrome. *Endocr Rev* 44: 33-69.
13. Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, *et al.* (2022) Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol). *Orphanet J Rare Dis* 17: 261.
14. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH (2019) Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 15: 601-614.
15. Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, Nouredin A, Ibrahim GAA, *et al.* (2018) Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes* 11: 842.
16. Cardona Attard C, Cameron-Pimblett A, Puri D, Elliot J, Wilson JC, *et al.* (2019) Fracture rate in women with oestrogen deficiency - Comparison of Turner syndrome and premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 91: 743-749.
17. Itonaga T, Koga E, Nishigaki S, Kawai M, Sakakibara H, *et al.* (2020) A retrospective multicenter study of bone mineral density in adolescents and adults with Turner syndrome in Japan. *Endocr J* 67: 1023-1028.
18. Soucek O, Schonau E, Lebl J, Willnecker J, Hlavka Z, *et al.* (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.
19. Nishigaki S, Itonaga T, Hasegawa Y, Kawai M (2021) 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)* 95: 84-91.
20. Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S (2018) 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* 65: 509-519.
21. Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S (2021) The current status of 492 adult women with Turner syndrome: a questionnaire survey by the Foundation for Growth Science. *Endocr J* 68: 1081-1089.
22. 荒木久美子他 成長科学協会 研究年報 42:63-77, 2018