

ターナー症候群

1. 疾患名ならびに病態

ターナー症候群（小慢）

ターナー症候群（TS）は、1本のX染色体が正常で2本目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である。主な症状は低身長と二次性徴の欠如で、特徴的顔貌やリンパ浮腫のほか、卵巣機能不全、難聴、先天性心疾患、骨格・腎異常、神経発達特性や甲状腺機能低下症などが認められる¹⁾。出生頻度は女兒2,000~2,500人に1人で、臨床症状は核型による違いが大きいとされる。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

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

低身長は必発の症状で、無治療の日本人TS女性の平均身長は141.2±5.6 cm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。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

幼児期以降に低身長をきっかけに診断される例が最も多い。

1) 染色体検査:モザイク頻度が低い症例もあるため、G-bandingは30細胞以上を推奨する。さらにFISH法やマイクロアレイCGHを用いると低頻度モザイクの検出に有用である。必要に応じて血液以外の組織も検査する。

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測定し、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症の確認に役立つ。

◇ 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

成長ホルモン（GH）療法の目的は、標準的な時期に思春期を迎えられる身長を獲得することである。開始年齢が若いほど効果が高く、4～6歳頃からの治療でより良好な成人身長に繋がるとともに、思春期の遅れを最小限に抑えた適切なタイミングでの女性ホルモン補充が可能となる。TSを持つ患者に対するGH療法は小児慢性特定疾病事業の対象であり、年齢制限なく開始できる。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+2～+3 SDを超えないよう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。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、エストロゲン・プロゲステルゲン併用療法へ移行する。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⁾。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^{1,5,6)}。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%が知的発達症を有するとされ、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。

◇ 合併症および障がいとその対応

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. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

移行期は医療からのドロップアウトが起きやすい時期であり、小児期医療から成人期医療へ移行する際には、計画的で個別化された移行プロセスを設けることが重要である。移行の準備は12～14歳頃から開始し、年齢だけでなく発達段階や心理社会的背景に応じて進める。複数回にわたり「移行準備度」を評価し、患者本人と家族が成人期の課題を理解しておける

よう支援を行う。

小児科から成人診療科への紹介にあたっては、心血管評価、卵巣機能やホルモン補充療法の経過、骨・代謝・甲状腺・聴力など主要な診療情報を整理した臨床サマリーを準備し、各診療科と共有する。移行には小児科医と成人科医に加え、看護師、ソーシャルワーカー、心理士など多職種が関与することが望ましい。

◇ 成人期の診療の概要

1) 卵巣機能不全（早発卵巣不全）

初経発来後も早発卵巣不全となることが多いため、移行期・成人期では、二次性徴が自然に開始した場合でも、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）による定期的評価が必要である⁷⁾。早発卵巣不全を呈する場合には、HRT を継続的に行い、骨・心血管・代謝など全身の健康維持を図ることが重要である^{8,9)}。

2) 心血管合併症・高血圧

TS 女性は大動脈拡張や解離のリスクが一般集団に比べ著しく高く、生命予後と関連している^{10,11)}。診断時に心奇形や大動脈の状態を評価し、その後も生涯にわたり定期的なフォローが必要である。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。リスク因子（高年齢、大動脈二尖弁、大動脈縮窄、高血圧）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 回評価する。リスク因子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

肥満や脂質異常症、糖尿病、肝機能障害の頻度が高い。年 1 回の血液検査（脂質、血糖、肝機能）と必要時の腹部超音波検査が推奨される¹²⁾。体重コントロールと適切な HRT は代謝改善と肝機能保護に寄与するため、生活習慣指導と薬物療法を組み合わせた包括的な管理が重要である¹³⁾。

4) 甲状腺機能異常

自己免疫性甲状腺疾患は TS で高頻度に認められ、年齢とともに増加する¹⁴⁾。年 1 回の血液検査による甲状腺機能モニタリングを行い、異常を認めた場合には甲状腺専門医と連携して適切な治療を行う。放置すると成長や代謝、心理面にも影響を及ぼすため、早期発見・介入が望まれる。

5) 骨粗鬆症

成人期では骨密度が低下しており、骨折リスクが高い^{15,16)}。HRT を適切な時期に開始し継続することが骨の健康維持の基本であり、骨塩定量検査による定期的評価が必要である。HRT にいっても十分な骨密度が得られない場合では、薬物療法による介入も検討する。

6) 難聴

TS 女性は伝音性・感音性難聴の両方のリスクを抱えており、成人期には約半数が何らかの聴力障害を呈する。中耳炎の治療や補聴器の早期導入を含む適切な介入により、社会性の維持や抑うつ予防が期待できる。3～5 年ごとの聴力検査を継続し、必要に応じて耳鼻科と連携して対応することが望ましい。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

卵巣機能不全、不妊、骨粗鬆症、心血管合併症、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、肝機能異常、甲状腺機能異常、難聴など多岐にわたる合併症が生涯にわたり問題となる。成人診療は各科が専門分化しており、複数診療科の受診が必要になることが多い。症例ごとに継続的な評価と適切な紹介が重要であり、とくに心疾患など定期的な評価が必要な合併症では経験豊富な医師がハブとなることが望ましい。しかし、現状では成人診療においてTS診療を統括できる医師は不足しており、啓蒙活動が求められる。

◇ 生殖の問題

自然妊娠率は低く、最終的に95%以上が不妊となる⁷⁾。モザイク型では自然妊娠の可能性がやや高い。不妊治療は保険適用となったが、自己卵子で妊娠できない場合は卵子提供が選択肢となる。しかし国内では法整備や費用の課題が大きい。妊娠を希望する場合、妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群、さらには大動脈解離による母体死亡リスクがあるため、妊娠前に心血管を含めた全身評価が必須である。妊孕性温存は卵子や卵巣凍結保存が研究段階で行われ、症例数は少ないが卵子凍結・卵巣凍結からの出産の報告を認める^{17,18)}。

◇ 社会的問題

知能はおおむね正常だが、視覚認知や注意力の問題を伴うことがあり、就学時に特別な支援が必要になる場合がある。環状X染色体を持つ症例では知的発達遅滞を伴いやすい。学歴は一般集団と同等だが、対人関係の困難や社会性の未熟さが就労継続に影響する。調査では事務職や自分のペースでできる仕事が適していると回答した例が多い¹⁹⁾。職業選択では特性を理解した上で慎重な計画が必要であり、患者会による情報提供やピアサポートも有効である。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

20歳まで小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象疾患である。一方で、難病医療費助成制度(指定難病)の対象には含まれておらず、成人期には医療費負担が大きい点が課題である。

【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。

【難病医療費助成制度 指定難病】

対象疾患となっていない。

【自立支援医療(精神通院医療)】

神経発達症や精神疾患に伴って精神科通院治療を受けている場合は対象となる。

◇ 生活支援

適切な治療が行われていれば、生活支援や家事援助は不要である。

◇ 社会支援

各地域の患者会や家族会によるピアサポートは、情報提供や悩みの共有に有効である。また、医療機関のソーシャルワーカーや自治体の相談窓口を通じて、福祉制度や就労支援を行うことができる。

【参考文献】

- 1) Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, et al. (2024) Clinical Practice Guidelines for the Care of Girls and Women with Turner Syndrome. *Eur J Endocrinol* 190: G53-G151.
- 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) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Gravholt CH, Viuff M, Just J, Sandahl K, Brun S, et al. (2023) The Changing Face of Turner Syndrome. *Endocr Rev* 44: 33-69.
- 12) 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.
- 13) Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH (2019) Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 15: 601-614.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Strypstein L, Van Moer E, Nekkebroeck J, Segers I, Tournaye H, et al. (2022) First live birth after fertility preservation using vitrification of oocytes in a woman with mosaic Turner syndrome. *J Assist Reprod Genet* 39: 543–549.
- 18) Dunlop CE, Jack SA, Telfer EE, Zahra S, Anderson RA. (2023) Clinical pregnancy in Turner syndrome following re-implantation of cryopreserved ovarian cortex. *J Assist Reprod Genet* 40: 2385–2390.
- 19) 荒木久美子, 他. (2018) ターナー症候群の脳・認知機能育成のための教育・訓練および環境要因と社会的支援の検討—ターナー症候群成人女性の生活や就労状況のアンケート調査—. *成長科学協会 研究年報* 42:63–77.

【文責】

日本小児内分泌学会