

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

2008年6月1日初版，2016年7月28日修正版

【ガイドライン作成の目的（テーマ）】

ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法

【対象とする疾患・病態（あるいは患者）】

ターナー症候群

【ガイドラインの利用者】

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，医師全般

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行う傾向にある。

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⁾。したがって，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 治験のデータ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 143.3 cm、143.6 cm で、成人身長はそれぞれ 144.2 cm、146.1 cm 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い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うかがえる。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®）0.625 mg 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 147.7 cm、149.7 cm と有意差はなかったが、エストロゲン補充療法開始後の伸びは 2.4 cm、5.1 cm 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）を基に、成人身長までの伸びの予測式を作成している。すなわち、

$$\text{思春期の伸び} = -1.01 \times \text{暦年齢} - 0.326 \times \text{身長} - 1.779 \times \text{骨年齢} + 90.997$$

$$\text{予測成人身長} = \text{身長} + \text{思春期の伸び}$$

$$= -1.01 \times \text{暦年齢} + 0.674 \times \text{身長} - 1.779 \times \text{骨年齢} + 90.997$$

この予測式から、エストロゲン開始時が 12 歳なら約 10 cm、14 歳なら約 7 cm、16 歳なら約 4 cm 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この予測式を、TRC (Turner Syndrome Research Collaboration) のデータに適用してみた (unpublished data)。TRC において、成人身長に達した症例 46 例のうち、エストロゲン投与開始時のすべてのデータがある 26 例を対象に検討した。この 26 例のエストロゲン開始時年齢は 15.9 ± 2.2 歳、エストロゲン開始時身長は 143.5 ± 4.9 cm、エストロゲン開始時骨年齢 12.6 ± 0.7 歳で、成人身長 147.8 ± 4.7 cm は、エストロゲン開始後の伸びは 4.3 ± 3.9 cm 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 ± 2.2 cm ($-3.2 \sim 4.8$ cm) で、差の絶対値の平均は 2.2 ± 1.4 cm 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 例にもこの予測式を適用した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 ± 6.2 cm、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 ± 3.7 cm 伸び、成人身長は 149.6 ± 4.8 cm に達した。成人身長と予測成人身長との差は -1.0 ± 2.4 cm ($-4.5 \sim 2.6$ cm)、差の絶対値の平均は 2.3 ± 1.1 cm 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補充療法を開始した症例がまだまだ少ない点が、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。したがって、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 $0.2 \sim 0.4$ mg 月 1 回の筋注、経皮的にエストラジオール貼付 1 日 $6.25 \mu\text{g}$ 、または 0.25 mg 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ほう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よ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補充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歳に開始するのがよいと答えた人が、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、必要でないとした人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150 cm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136.2 cm、13歳137.8 cm、14歳139.4 cm、15歳141.1 cmでそれぞれエストロゲン治療を開始すれば、成人身長150 cmに達する計算になる。また、12～15歳で、140 cmでエストロゲン治療を開始すれば、成人予測身長は、12歳153.7 cm、13歳151.8 cm、14歳148.9 cm、15歳148.0 cmとなる。したがって、わかりやすい目標という意味で、12～15歳の間に140 cmに達した時点で、少量エストロゲン療法を開始すれば、現実的な目標を大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。

わが国での少量エストロゲン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)

0.09 mg 1枚	2日ごとに貼り替え	6～12か月
0.18 mg 1枚	2日ごとに貼り替え	6～12か月
0.36 mg 1枚	2日ごとに貼り替え	6～12か月
0.72 mg 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[®]0.625 mg/錠)

1/10 錠	1日1回経口	6～12か月
1/4 錠	1日1回経口	6～12か月
1/2 錠	1日1回経口	6～12か月
1 錠	1日1回経口	6か月間

Kaufmann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よいと考えられる。

まとめ

GH 治療により 12 歳以降遅くとも 15 歳までに 140 cm に達した時点で少量エストロゲン療法を開始すれば、150 cm 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、このガイドラインどお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 140 cm 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) をきた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 Kaufmann 療法を考慮しつつ、慎重に経過観察すべきである。

また、以上述べたガイドラインは、遅くとも 15 歳までに 140 cm に達しているという前提に立っているため、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

- 1) 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. Amsterdam : Excerpta Medica : 1991. p.75-81.
- 2) 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 : 41-6.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Davenport ML. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner syndrome. GH & IGF Res 2006 ; 16 : S91-7.
- 6) 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.
- 7) 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 : 2972-9.
- 8) Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 3061-9.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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 : 41-6.
- 12) 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 : 223-8.

- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Rosenfield RL, Perovic N, Devine N, et al. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. Pediatrics 1988 : 102 : 486-8.

● 経口エストラジオール製剤（ジュリナ[®]錠 0.5 mg）の適切な使用のために

卵巣機能不全症における二次性徴の誘発を主な目的とするエストロゲン補充療法には、17βエストラジオール（E₂）の貼付剤（国内ではエストラーナ[®]テープ 0.09 mg, 0.18 mg, 0.36 mg, 0.72 mg が販売されている）が国内外で勧められています。これに代替できる経口薬としては、欧米ではE₂製剤が挙げられていますが、国内ではこれまでに経口E₂製剤が販売されていませんでした。このため、当学会から公表された、ターナー症候群のエストロゲン補充療法に関するガイドライン¹⁾（学会HP からダウンロード可能）でも、経口薬では結合型エストロゲン（プレマリン[®]錠 0.625 mg, 主成分エストロン硫酸）のみを挙げています。

このたび、バイエル薬品（株）から、経口E₂製剤であるジュリナ[®]錠 0.5 mg が、2008年6月13日に承認され、同9月16日に販売が開始されました。これにより、思春期におけるエストロゲン補充療法のオプションが増えたこととなります。当委員会では、ジュリナ[®]錠の使用について以下のような注意点があることをお知らせし、会員が適切に使用されることを要望します。

1. 欧米のガイドラインによると、思春期または若年における卵巣機能不全の補充療法には、経口薬のうちでE₂製剤が第一にランクされています^{2,3)}。ただし、現時点でプレマリン[®]よりも優れていることを示す証拠はありません。
2. ジュリナ[®]錠 0.5 mg の効能・効果が「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状〔血管運動神経症状（Hot flush 及び発汗）、腔萎縮症状〕、閉経後骨粗鬆症」となっており、思春期年齢や若年成人における直接の適応はありません。一方、エストラーナ[®]テープの効能・効果には「性腺機能低下症、性腺摘出又は原発性卵巣不全による低エストロゲン症」が挙げられており、また、プレマリン[®]には「卵巣機能不全症」の適応症が認められていますので、これらの薬剤は思春期年齢や若年成人における補充療法の適応があります。
3. 「新薬」として扱われるため、2009年6月30日までは14日を上限とする処方でしたが、すでにその時期は終了しています。
4. 薬価が1錠あたり63.70円であり、プレマリン[®]（12.30円）に比べると高いために、薬剤費負担が増加します（薬価は、いずれも2016年7月25日現在）。
5. ジュリナ[®]錠の用法・用量は上限が2錠（1 mg）であるため、その量では若年成人におけるE₂維持量（欧米では少なくとも2 mg と報告されている）^{2,3)}としては、不足する可能

性が考えられます。

6. ジュリナ[®]錠の粉碎後の安定性については、現時点ではデータがありません。

これらの諸点を踏まえて、ジュリナ[®]錠をエストロゲン補充療法のための薬剤の一つとして、選択すべきであると考えます。

ジュリナ[®]錠を二次性徴の誘発を主な目的とするエストロゲン補充療法に使用する場合には、当学会のガイドライン¹⁾への追加情報として、以下の方法を基本とすることを推奨します。

エストラジオール錠口（ジュリナ[®]錠 0.5 mg）

1/4 錠* 6～12 か月間

1/2 錠* 6～12 か月間

1 錠 6～12 か月間

2 錠 6 か月間**

*粉碎後の安定性は明らかでない。また、冷暗所にて湿気を避けて保管するように指導する。

**2錠にて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Kaufmann療法に移行するのがよいと考えられる。HRTを継続するにあたっては、ジュリナ[®]錠2錠が若年成人の維持量として不足である可能性を考慮して、長期的なHRTの方法を慎重に検討すべきである。

附記

エストラーナ[®]テープについては、0.72 mg 製剤が2007年12月に薬価収載されたが、その後、2015年6月に新たに4規格（0.09 mg, 0.18 mg, 0.36 mg）の製剤が薬価収載され、思春期における補充療法がより適切に行えるようになった。

●文献

- 1) 田中敏章, 他. ターナー症候群におけるエストロゲン補充ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2008 ; 112 : 1048-50.
- 2) 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.
- 3) Saenger P, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 3061-9.

● 作成委員

初版

日本小児内分泌学会 薬事委員会

委員名	委員所属（初版発表時）	委員所属（現在）
田中敏章（委員長）	たなか成長クリニック	たなか成長クリニック
横谷 進	国立成育医療センター第一専門診療部	国立成育医療研究センター 生体防御系内科部
長谷川奉延	慶應義塾大学医学部小児科学教室	慶應義塾大学医学部小児科学 教室
神崎 晋 （副委員長）	鳥取大学医学部周産期・小児医学	鳥取大学医学部周産期・小児 医学分野
杉原茂孝	東京女子医科大学東医療センター小児科	東京女子医科大学東医療セン ター小児科
田中弘之	岡山済生会総合病院小児科	岡山済生会総合病院小児科
原田正平	国立成育医療センター研究所成育政策科学 研究部	聖徳大学児童学部児童学科
藤枝憲二（理事長）	旭川医科大学小児科	故人

改訂版

日本小児内分泌学会 薬事委員会

委員名	委員所属	専門領域
有阪 治（委員長）	獨協医科大学小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
菊池 透 （副委員長）	埼玉医科大学小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 糖尿病学会専門医
原田正平	聖徳大学児童学部児童学科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医
宮田市郎	東京慈恵会医科大学小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
鴨田知博	筑波大学地域臨床教育センター	小児科専門医
春名英典	順天堂大学医学部小児科	小児科専門医
高屋淳二	河内総合病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
金城さおり	沖縄県立中部病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医

● 作成の経緯

本診療の手引きは日本小児内分泌学会薬事委員会が作成し、2008年6月に発表したもの（日本小児科学会雑誌2008；112：1048-50）とその追加版である。専門家によるコンセンサスとして作成したものであり、現在の診療ガイドラインとしての策定要件を満たしていないため、「診療の手引き」として本ガイドライン集に収載するものである。本診療の手引きについては、今回あらためて薬事委員会で検討し、これを大きく修正すべき新たなエビデンスは存在していないと判断されたが、若

干の字句の修正を行った。2016年7月28日理事会承認を経て公開に至った。

- **改訂の時期**

本診療ガイドラインは今後5年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられる新たな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。