

## Turner 症候群

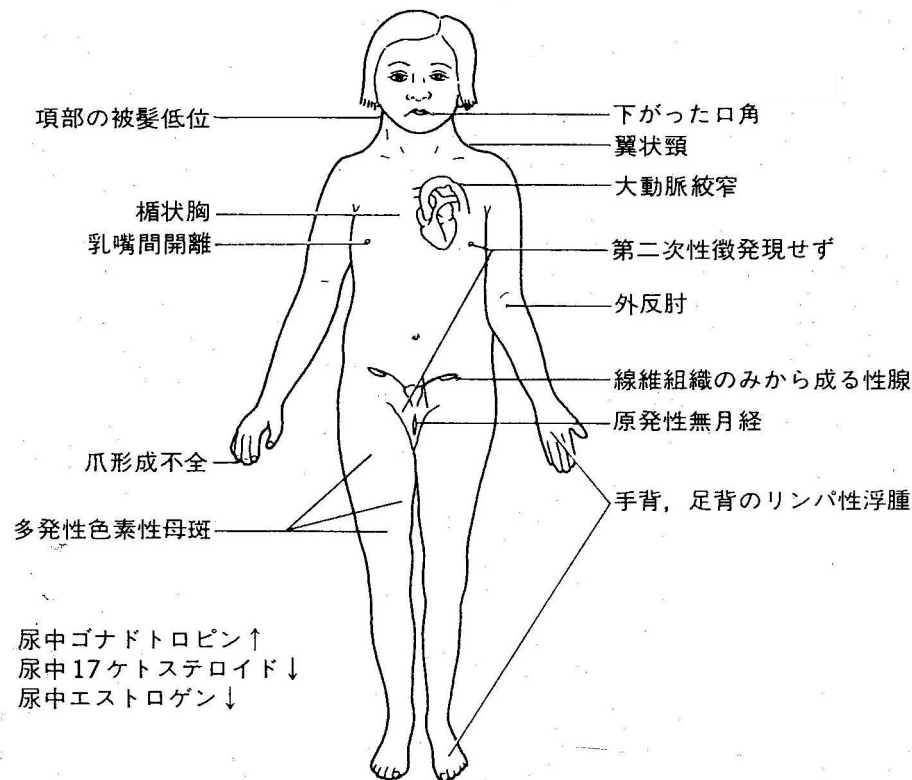


図1. Turner 症候群の表現型

## 1. はじめに

Turner 症候群は 45,X、X 短腕の欠失、またはそのモザイクなどの核型で、低身長、無月経、翼状頸、外反肘、大動脈縮窄などの表現型を持つ女性です。

Turner 症候群の発見の契機は色々です。

- ① 低身長の女児のスクリーニング (小頭を伴うときは Turner 症候群ではない)
- ② 一次性無月経・二次性無月経
- ③ その他の Turner 徴候 (新生児の手背・足背の浮腫、翼状頸、大動脈縮窄、外反肘)
- ④ 出生前染色体分析
- ⑤ 自然流産の染色体分析

20~40 歳の成人女性のリンパ球培養で 45,X、47,XXX などの細胞を 10%以下の割合で認めることがあります。低身長・無月経・反復流産・不妊などとは関係なく、年齢依存性の生理的現象です

[02d 性染色体の低頻度モザイク]。45,X/46,XX モザイクで低身長・無月経・反復流産・不妊を来すには、45,X 細胞が 20%以上必要です。言い換えると 45,X が 20%以下なら、このような異常とは関係ありません。

## 2. 頻度

モザイク型・非モザイク型の両方を含めて、新生児女児の 2,500 人に 1 人が Turner 症候群です (Wolff et al., 2010)。その~45%が 45,X で、残りは X または Y の構造異常、モザイクなどです (表 1)。45,X 核型だけに絞ると、接合子で 1~2%、自然流産胎児で 10%、死産で 1%です。このことは 45,X 個体の大部分は出生前、それも妊娠 28 週より前に流産として排除されることを意味します。言い換えると、妊娠 28 以前にみつかる Turner 症候群の大部分は 45,X 核型です。妊娠中に排除される 45,X 個体と出生に至る個体の違いが何かは分かっていません。

## 3. 表現型

## 1) 低身長

X・Y 短腕末端の相同な 2.3 Mb に及ぶ偽常染色体領域 (pseudoautosomal region 1; PAR1) はその末端近くに *SHOX* 遺伝子 (身長に関係) があります。PAR1 は X 不活性化を免れるので、*SHOX* は男女共に 2 コピーが活性で、1 コピーが欠けると低身長になります。第 4 中手骨の短縮 (Turner 症候群の ~40%)、Madelung 変形、Léri-Weill dyschondrosteosis (Turner 症候群の ~7%)、中間肢

(前腕・下腿) の短縮 (mesomelic short stature) などを来すことがあり、思春期のエストロゲン分泌の増加が関係しています (緒方, 2003)。低身長の女児で G-バンドによる核型は正常ですが、FISH 法で *SHOX* が欠失していることがあります。X 短腕全部の欠失では低身長が -3 SD 程度なのに比べて -2 SD 前後で軽く、前記の症状を伴います。このような例に成長ホルモンが有効か否かは、将来の問題です。Xp11.2-p22.1 領域や Y 染色体にも身長に関係する遺伝子があると推定されています。

表 1. Turner 症候群の核型<sup>a</sup>

性染色体数や構造の異常; モザイク	略称	頻度 (%)
45,X	XO	45
46,X,i(X)(q10); 45,X/46,X,i(X)(q10)	i(Xq) <sup>b</sup>	15~18
46,X,+mar; 45,X/46,X,+mar	+mar <sup>c</sup>	7~16
45,X/46,XX; 45,X/47,XXX	X/XX; X/XXX	7~16
46,X,del(Xp); 45,X/46,X,del(Xp)	del(Xp)	2~5
45,X/46,XY; 45,X/46,X,del(Y); 45,X/46,X,r(Y)		6~11
その他		2~8

<sup>a</sup> Wolff et al., 2010

<sup>b</sup> X 長腕の同腕ダイセントリック

<sup>c</sup> X または Y の一部から成るマーカー

表 2. Turner 症候群の染色体異常と臨床症状の頻度<sup>a</sup> (%)

臨床症状	45,X	46,X,i(Xq) <sup>b</sup>	46,X,del(Xp) <sup>b</sup>	46,X,del(Xq) <sup>b</sup>
低身長	++	++	+	+; -
原発性無月経 (性腺形成不全)	88	91	0~50	0~69
二次性無月経	12	9	0~45	25~67
翼状頸	49	21	0~6	0~3
外反肘	55	42	0~35	0~25
心・大血管奇形	17	8	0~4	0
腎奇形	20	13	0~6	0

<sup>a</sup> Ogata and Matsuo, 1995; James et al., 1998 から改変。モザイクを伴わない例について記載。

<sup>b</sup> 欠失の部位と大きさを臨床症状の頻度が違う。

## 2) 性腺機能不全

Xp11.2-p22.1 領域または Xq が欠けると、卵巣の形成不全を来します。第一減数分裂では二本の X 染

色体が対合し染色分体を交換しますが、片方の X が無い大きな欠失があると対合がうまくゆかず、卵が形成されません。

### 3) Turner 徴候

Turner 症候群の臨床症状の大部分(翼状頸・手背、足背の浮腫・指の渦状紋)はリンパ管の低形成による浮腫の結果として、説明できます。その遺伝子は X 短腕にあると推定されていますが、同定はされていません。

## 4. Turner 症候群を疑って検査するとき

1) 胎児超音波異常: 妊娠 10~14 週の超音波検査で項部透明層 (nuchal translucency) 拡大を認めたら、トリソミー18・45,X・トリソミー21 を疑い、羊水染色体検査をします。馬蹄腎・左側心奇形を認めたときも同様です。

2) 新生児の足背・手背の浮腫、翼状頸、大動脈縮窄

3) 低身長: 小学校入学時に身長 100 cm 以下だったら、染色体検査をします。Turner 症候群では出生時に $-1$  SD, 入学時に $-2$ ~ $-2.5$  SD, 思春期に $-3.5$ ~ $-4.0$  SD, 成人で $-2.5$  SD~ $-3.5$  SD だと言われています。言い換えると、出生時に $-2$  SD 以下だったら Turner 症候群ではありません。

4) 無月経: 一次性無月経が大部分ですが、二次性のこともあります。

## 5. 45,X の起源と生存率

45,X には 45,X<sup>M</sup> (母由来の X が残っている) と 45,X<sup>P</sup> (父由来の X が残っている) とがあります。その比率は理論的には 2:1 ですが、DNA 多型を使って調べた結果では 4:1 です。母年齢は亢進していません。

自然流産のほぼ 10%が 45,X で、自然流産が 15% の割合で起こるとすると全妊娠の 1.5%が 45,X になりますが、出生時まで生存するのは 200 人に一人の割合です。言い換えると、45,X の新生児一人に対して、199 人が自然流産として失われていることとなります。

出生に至る 45,X 個体は胎生期に 45,X/46,XX または 45,X/46,XY モザイクだったものが、46,XX または 46,XY のラインを失って生じたとする説があります。染色体 FISH 分析、X または Y の DNA 多型

などを用いて 45,X 個体でモザイクを調査した研究は多数あり、例をあげると 45,X 以外のラインを持つものが 80%、Y を含むラインを持つものが 15%、XX ラインを持つものが 11%、などです。血液細胞ではなく分裂回数の少ない組織の細胞を調べれば、モザイクの頻度はさらに高くなると思われま

## 6. 社交性

45,X<sup>P</sup> 女性は 45,X<sup>M</sup> 女性より個人の認知・社交性に優れているという研究がイギリスで発表されました (Skuse et al., 1997)。父側から受け継いだ X 染色体上の社交性を支配する遺伝子 (インプリンティングを免れている) によるとの説明です。この説によれば、女性が男性よりも個人の認知・会話・社交性に優れているのは女性が父から X をもらい、男性は父から Y をもらうが X は受け継がないことで説明できます。

## 7. X 染色体不活性化と Turner 症候群

女性の二本の X のうち一本は発生の早期に不活性化しますが、一部の遺伝子 (X 短腕に多い) は活性のまま残ります。X と Y で共通の遺伝子が活性で残ることが多いと言われています。これで、46,XX と 45,X で表現型の違う理由を説明できます。

X<sub>i</sub>(X<sub>q</sub>) や X<sub>1</sub>X<sub>2</sub> などでは構造異常の X が不活性化しているのが普通です。不活性化はランダムに起こりますが、正常な X が不活性化した細胞は生存できないからだと言われています。

## 8. 45,X 女性の妊娠

45,X 女性は索状性腺をもち、無月経なので不妊です。しかし例外的に妊娠することがあり、28 例が報告されています。妊娠しても自然流産・死産・周産期の障害・奇形・トリソミー21 が多く、45,X 女性では歴年齢にくらべて生理的年齢が高齢であるためだと思われま

45,X/46,XX その他のモザイク型 Turner 症候群では第二性徴・月経周期は 1/3 に発現し、妊娠率も非モザイク型 Turner 症候群よりは高いとされています。

## 9. Y 染色体

Turner 症候群の 6~11% で Y 染色体（正常または構造異常）をモザイクで認め、患者の表現型は様々です。Y 染色体があれば、性腺芽細胞腫（gonadoblastoma）を発症する危険があります。[05i X/XY 混合性性腺異形成] を参照。

## 10. 治療

小学校入学時に身長 <100 cm の女兒を染色体検査し、Turner 症候群であれば成長ホルモンで治療することが定式になっています。出生時には -1 SD 程度で身長の差は明らかでないけれど、小学校入学時には -2 SD ~ -2.5 SD で、成長ホルモン治療の期間も充分あることを利用しています。

成長ホルモンによる治療を受けて 12 歳~遅くとも 15 歳までに身長が 140 cm に達したら、少量エストロゲン治療を開始します（田中 他、2008）。自然に月経が発来した例はエストロゲン療法の対象になりません。思春期以降は、適切なタイミングで Kauffmann 療法を導入することを考えるべきです。

## 文献

James RS, Coppin B, Dalton P, Dennis NR, Mitchell C, Sharp AJ, Skuse DH, Thomas NS, Jacobs PA: A study of females with deletions of the short arm of the X chromosome. *Hum*

*Genet* 102:507-516, 1998.

Kaneko N, Kawagoe S, Hiroi M: Turner's syndrome—Review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 29:81-89, 1990.

Ogata T, Matsuo N: Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: Detection of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 95:607-629, 1995.

緒方勤: ターナー症候群の遺伝学. メジカルビュー社、東京、2003. 1-205 p.

Skuse DH, James RS, Bishop DV, et al. : Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387:705-708, 1997.

田中敏章、横谷進、長谷川奉延、神崎普、杉原茂孝、田中弘之、原田正平、藤枝憲二: 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. *日本小児科学会雑誌* 112: 1048-1060, 2008.

Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM; Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee: Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 12:52-55, 2010.

梶井 [2011年10月4日]