

200936098A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

性分化異常症の実態把握と治療指針作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 緒方 勤

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

性分化異常症の実態把握と治療指針作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 緒方 勤

平成22(2010)年 3月

# 目 次

I	総括研究報告		
	性分化異常症の実態把握と治療指針作成の研究	.....	1
	研究代表者 国立成育医療センター研究所 緒方 勤		
II	分担研究報告		
1	性分化疾患の実態調査に関する研究	.....	5
	山梨大学大学院医学工学総合研究部 大山建司		
2	性分化疾患初期対応の手引き作成に関する研究	.....	12
	国立成育医療センター 堀川玲子		
3	初期対応の確立に関する研究	.....	15
	大阪府立母子保健総合医療センター 島田憲次		
4	性分化疾患の長期予後—とくに精神的性発達の解析について	.....	18
	獨協医科大学 有阪 治		
5	性分化異常症における外科的治療の長期予後の研究	.....	29
	北海道大学大学院医学研究科 野々村克也		
6	治療法の評価と治療指針の作成	.....	33
	旭川医科大学 藤枝憲二		
7	診断法の確立と治療指針の作成	.....	36
	国立成育医療センター研究所 緒方 勤		
III	研究成果の刊行一覧表	.....	41
IV	研究成果の刊行物・別刷り	.....	47

總 括 研 究 報 告

## 性分化異常症の実態把握と治療指針作成の研究

研究代表者 緒方勤 国立成育医療センター研究所 部長

本研究の目的は、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である性分化異常症（性分化疾患）の実態把握と、それに基づく治療指針の作成である。本年度では、用語の提唱、全国患者実態一次調査、初期対応手引き針および集学的医療体制試案の作成、戸籍法の整理、コンサルタントドクターの選定、性同一性障害評価質問表の作成、外科的治療の長期予後の解析、原因疾患診断法の確立、現在までの性分化疾患関連でのまとめ、診断フローチャートおよび現在の治療方針およびカウンセリングのまとめ、ホームページの設置 (<http://www.seiiku-endo/seibunka>) を行った。この本年度の成果は当初の予想を大きく上回ると考えられ、性分化疾患の医療の向上に大きく貢献すると期待される。

### 共同研究者

大山建司(山梨大学大学院医学工学総合研究部)  
堀川玲子(国立成育医療センター)  
島田憲次(大阪府立母子保健総合医療センター)  
有阪治(獨協医科大学)  
野々村克也(北海道大学大学院医学研究科)  
藤枝憲二(旭川医科大学)

### A. 研究目的

本研究の目的は、性分化異常症の実態把握と、それに基づく治療指針の作成である。その必要性は、本症が、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病であり、2006 年の性分化異常症国際会議で、本症における初期対応から長期にわたる管理戦略の構築と共に、遺伝子解析による原因疾患診断や発症率・長期予後解析の重要性が確認された点にある。本研究班は、性分化異常症に従事する研究者、小児内分泌科医師、小児泌尿器科医師から構成され、関連学会と連携して活動する。

### B. 研究方法

実態調査、遺伝子解析、遺伝子型－表現型解析、初期対応の手引き作成、戸籍法の整理、脳の性分化評価質問表の作成、文献調査、ホームページの作成などを行った。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を使用する際には、文部科学・厚生労働・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。ヒト検体を採取する際には、試料等提供者のプライバシーの保護、検体提供の任意性、研究参加者の利益および不利益、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に充分説明したうえで、文書により同意を得る。また、試料等の提供を求める際に、説明文書を用いて分かりやすく、かつ十分に説明し、必要に応じて遺伝カウンセリング

を行う。なお、本研究に関連する内容は、全て倫理委員会の承認済あるいは申請中である。

### C. 研究結果

用語の提唱：性分化疾患の用語を患者の心理的側面に配慮して作成した。これを、現在、各学会の用語委員会や小児慢性特定疾患に反映すべく学会に働きかけている。

全国患者実態一次調査：小児内分泌学会会員や小児泌尿器科学会会員など、計 1,911 名の医師を対象として実施し、現在までに 491 名から回答を得た。その結果、約 60 の疾患において、集計途中段階で 1,564 名の患者（性分化疾患疑い例 192 例を含む）が把握できた。最終的な患者数は、5,000 名程度と推測される。なお、小児泌尿器科医との話し合いにより、この調査では、回答率を上げるために、新しい命名法ではなく、臨床医に馴染みの深い旧式の命名法を用いて行った。

初期対応手引き針および集学的医療体制試案の作成：性分化疾患において最も需要である出生時の適切な診断・治療の進め方のみならず、両親への対応や医療者間の連絡事項をまとめた。また、性分化疾患に適切に対応するための集学的医療体制試案を作成した。これを近く公表する予定である。

戸籍法の整理：出生届において性別未定で提出できることや性別変更についてまとめた。

コンサルタントドクターの選定：初期対応においてコンサルトできる小児内分泌医師および小児泌尿器科医師をリストアップした。これを近く公表する予定である。

性同一性障害評価質問表の作成：性同一性障害の有無を評価するための本人への質問表(Murdoch 小児病版を改変)および保護者への質問表(シカゴ大学版を改変)を作成した。かなり微妙な問題にかかわる内容であることから、現在、患者会の親にその内容を検討してもらっている。

外科的治療の長期予後の解析：造腫術後のブジー管理が不要であることを明らかとした。これは、思春期前の患者・家族の QOL に直接的に貢献する。

原因疾患診断法の確立：高速変異スクリーニング法を 20

以上の遺伝子において構築した。そして、アンドロゲン受容体 (AR) 異常症と 5 $\alpha$  還元酵素異常症を集中的に解析し、臨床的にアンドロゲン受容体異常症とされる患者における AR 遺伝子変異が半数以下に留まること (SF1 異常症が存在する)、5 $\alpha$  還元酵素異常症の遺伝子診断が脳の成分化を勘案した社会的性の決定に有用であることが判明した。さらに、尿ステロイドプロフィールの診断的有用性と、胎児副腎由来ステロイドの干渉を受ける新生時期における診断的限界が明確となった。

現在までの性分化疾患関連でのまとめ:計測データ(陰莖長、精巣容積、陰核長)、思春期発来年齢の基準値、内分泌データ基準値(診断ピットフォール)、脳の性分化(gender role/gender identity)不一致例の文献データ集積、性腺腫瘍発症率の文献データ集積、既知責任遺伝子の網羅的収集を行った。

診断フローチャートおよび現在の治療方針およびカウンセリングのまとめ:臨床的診断フローチャートを作成し、また、現在もっとも妥当と考えられる治療法および時期と遺伝カウンセリングのあり方についてまとめた。

ホームページの設置 (<http://www.seiiku-endo/seibunka>) : 指針などの情報発信のため設置し、関連学会や難病情報センターと相互リンクさせた。

#### D. 考察

用語の提唱:患者の心理的側面に配慮した用語の使用を推進する契機となる。

患者実態調査:これにより初めて性分化疾患患者の実態がみえてきた。このようなデータは世界的にも珍しく、この調査を繰り返して正確なデータを集積したい。

初期対応指針および集学的医療体制試案の作成:適切な診断・治療の進め方のみならず、両親への対応や医療者間の連絡事項をまとめたことは、今後、不適切な説明などに基づく様々なトラブルを回避し、集学的医療の実践を可能とすると期待される。

戸籍法の整理:性分化疾患における戸籍に関わる混乱を回避できるようになると期待される。

コンサルタントドクターの選定:これはまさしく医療の均てん化に貢献すると共に、集学的医療を推進する。

性同一性障害評価質問表の作成:これにより本邦初となる研究が開始され、脳の性分化を勘案した社会的性の決定が、適切になされるようになることと期待される。また、調査結果を国際比較することで、社会文化的差異が脳の性分化に与える影響を研究することが可能となる。

外科的治療の長期予後の解析:造陰術後のブジー管理が不要であるというデータは、思春期前の患者・家族の QOL に直接的に貢献する。

診断法確立の基盤整備:遺伝子診断された患者における遺伝子型-表現型解析により、原因疾患毎の治療法評価がなされると共に、特徴的な合併症や長期予後が判明し、有用な臨床情報の還元が可能となる。事実、平成 21 年度の成果において、臨床的アンドロゲン受容体異常症の遺伝的異質性を示すデータは正確な遺伝相談 (X 染色体連鎖の有無) に貢献し、新生児期における 5 $\alpha$  還元酵素異常症の遺伝子診断は脳の性分化を勘案した社会的性の決定を可能とする。さらに、尿ステロイドプロフ

イル解析の有用性と限界が明確となった。

現在までの性分化疾患関連でのまとめ:これは、まさしく医療現場ですぐに役立つ内容である。

診断フローチャートおよび現在の治療方針およびカウンセリングのまとめ:これも、まさしく医療現場ですぐに役立つ内容である。

ホームページの設置 (<http://www.seiiku-endo/seibunka>) : これを使うことで、上記全ての情報発信が可能となり、性分化疾患の医療に大きく貢献すると考えられる。

#### E. 結論

本年度では、用語の提唱、全国患者実態一次調査、初期対応指針および集学的医療体制試案の作成、戸籍法の整理、コンサルタントドクターの選定、性同一性障害評価質問表の作成、外科的治療の長期予後の解析、原因疾患診断法の確立、現在までの性分化疾患関連でのまとめ、診断フローチャートおよび現在の治療方針およびカウンセリングのまとめ、ホームページの設置 (<http://www.seiiku-endo/seibunka>) を行った。この本年度の成果は当初の予想を大きく上回ると考えられ、性分化疾患の医療の向上に大きく貢献すると期待される。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sugawa F, Wada Y, Maruyama T, Uchida H, Ishizuka B, Ogata T. Premature ovarian failure and androgen receptor gene CAG repeat lengths weighted by X chromosome inactivation patterns. *Fertility and Sterility* 91 (2):649–652, 2009.
2. Jongmans MC, van Ravenswaaij-Arts CM, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, van der Donk K, Seminara S, Bergman JE, Brunner HG, Crowley WF Jr, Hoefsloot LH. *CHD7* mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome - the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clinical Genetics* 75 (1): 65–71, 2009.
3. Hayakawa K, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, Ogata T, Horikawa R, Nagamine T. Wide range of biotin (vitamin H) content in the foodstuffs and powdered milks as assessed by the high-performance affinity chromatography. *Clinical Pediatric Endocrinology* 18 (1): 41–49, 2009.
4. Kobayashi H, Yamada K, Morita S, Hiura H, Fukuda A, Kagami M, Ogata T, Hata K, Sotomaru Y, Kono T. Identification of the mouse paternally expressed imprinted gene *Zdbf2* on chromosome 1 and its imprinted human homolog *ZDBF2* on chromosome 2. *Genomics* 93; (5): 461–472, 2009.
5. Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Tishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients.

- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94; (5): 1723–1731, 2009.
6. Sim SC, W Miller WL, Zhong X-B, Arlt W, Ogata T, Ding X, Wolf R, Fluck CE, Pandey AV, Henderson CJ, Porter TD, Daly AK, Nebert DW, Ingelman-Sundberg M. Nomenclature for alleles of the cytochrome P450 oxidoreductase gene. *Pharmacogenetics and Genomics* 19 (7): 565–566, 2009
  7. Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *Journal of Pediatrics* 155 (6): 900–903, 2009.
  8. Wada Y, Nishimura G, Nagai T, Sawai H, Yishikata M, Miyagawa S, Hanita T, Sato S, Hasegawa T, Ishikawa S, Ogata T. Mutation analysis of *SOX9* and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic dysplasia or acampomelic campomelic dysplasia. *American Journal of Medical Genetics A* 149A (12): 2882–2885, 2009.
  9. Dateki S, Hizukuri K, Tanaka T, Katsumata N, Katavetin P, Ogata T. An immunologically anomalous but considerably bioactive growth hormone produced by a novel *GH1* mutation (p.D116E). *European Journal of Endocrinology* 161 (2): 301–306, 2009.
  10. Ogata T, Laporte J, Fukami M. *MAMLD1 (CXorf6)*: a new gene involved in hypospadias. *Hormone Research* 71 (5): 245–252, 2009.
  11. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T. Heterozygous *OTX2* mutations are associated with variable pituitary phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95 (2): 756–764, 2010.
  12. Muroya K, Mochizuki T, Fukami M, Iso M, Fujita K, Ogata T. Diabetes mellitus in a Japanese girl with HDR syndrome and *GATA3* mutation. *Endocrine Journal* 157 (2): 171–174, 2010.
  13. Fukami M, Maruyama T, Yoshimura Y, Ogata T. Isolated hypogonadotropic hypogonadism in a female with tachykinin receptor 3 gene mutations. *Hormone Research* (in press).
  14. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T. The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at Human Chromosome 14q32.2: Hierarchical Interaction and Distinct Functional Properties as Imprinting Control Centers. *PLoS Genetics* (in press).
  15. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Aoi N, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K. Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as multiple lentigines syndrome (LEOPARD syndrome). *International Journal of Dermatology* (in press).
  16. Ashkenazi-Hoffnung L, Leberthal Y, Wyatt AW, Ragge NK, Dateki S, Fukami M, Ogata T, Phillip M, Gat-Yablonski G. A novel loss of function mutation in *OTX2* is associated with phenotypically variable anophthalmia and isolated growth hormone deficiency. *Human Genetics* (in press)
  17. Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Hiroyuki Moriuchi H, Ogata T. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (in press).
  18. Yamano Y, Asano A, Ohta M, Hirata S, Shoda T, Ohyama K. Expression of rat sperm flagellum-movement associated genes under 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment. *Biosci Biotechnol Biochem* 73(4):946-9, 2009
  19. Kobayashi R, Nakagomi Y, Shimura Y, Mochizuki M, Kobayashi K, Sugita K, Ohyama K. Expression of stanniocalcin-1 in gastrointestinal tracts of neonatal and mature rats. *Biochem Biophys Res Commun* 389(3):478-483, 2009
  20. Maruyama K, Oshima T, Ohyama K. Exposure to exogenous estrogen through intake of commercial milk produced from pregnant cows. *Pediatr Int*. 2009 May 22. [Epub ahead of print]
  21. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T. Trends in Age and Anthropometric Data at Start of Growth Hormone Treatment for Girls with Turner Syndrome in Japan. *Endocr J* 55(6):1065-1070, 2008
  22. Hayakawa K, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, Ogata T, Horikawa R, Nagamine T. Wide Range of Biotin(Vitamin H) Content in Foodstuffs and Powdered Milks as Assessed by High-performance Affinity Chromatography. *Clin Pediatr Endocrinol* 18(1):41-49, 2009
  23. Matsumoto F, Shimada K, Matsui F, Obara T. Antenatally detected double prostatic utricle found in a neonate with ambiguous genitalia. *Pediatr Surg Int* 2009;25:297-299
  24. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Obara T, Kubota A: Bladder Function After Total Urogenital Mobilization for Persistent Cloaca. *J Urol*. 2009; 182(5):2455-9
  25. Kitta T, Miyazato M, Honda M, Michael B. Chancellor, Nonomura K, Yoshimura N. Estrogen deficiency causes an early stage altering of urethral responses during sneeze reflex. *J Urol*. 181(4): 550, 2009.
  26. Moriya K, Higashiyama H, Tanaka H, Mitsui T, Nakamura M, Nonomura K. Long-term outcome of vaginoplasty with the bilateral labioscrotal flap. *J Urol*. 182: 1876-81, 2009.
  27. Mitsui T, Shimoda N, Morita K, Tanaka H, Moriya K, Nonomura K. Lower urinary tract symptoms and their impact on quality of life after successful renal transplantation. *Int J Urol*. 16(4): 388-92, 2009.
  28. Sazawa A, Shinohara N, Harabayashi T, Abe T, Shirato H, Nonomura K. Alternative approach in the treatment of adrenal metastasis with a real-time tracking radiotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer. *Int J Urol*. 16(4): 410-2, 2009.
  29. Iwami D, Zhang Q, Aramaki O, Nonomura K, Shirasugi N, Niimi M. Purified eicosapentaenoic acid induces prolonged survival of cardiac allografts and generates regulatory T cells. *Am J Transplant*. 9: 1294-307, 2009.
  30. Morita K, Iwami D, Hotta K, Shimoda N, Miura M, Watarai Y, Hoshii S, Obikane K, Nakashima T, Sasaki S, Nonomura K. Pediatric kidney transplantation is safe

and available for patients with urological anomalies as well as those with primary renal diseases. *Pediatric Transplantation*. 2009, 13(2):200-5

31. Matsuo K, Mukai T, Suzuki S, Fujieda K: Prevalence and Risk Factors of Vitamin D Deficiency Rickets in Hokkaido, Japan, *Pediatr Int*, 51(4):559-562, 2009
32. Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K: OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary, *J Clin Endocrinol Metab* 94(1):314-319, 2009
33. Al-Haggag M, Bakr A, Tajima T, Fujieda K, Hammad A, Soliman O, Darwish A, Al-Said A, Yahia S, Abdel-Hady D: Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: unusual clinical associations and novel claudin 16 mutation in an Egyptian family, *Clin Exp Nephrol*, 13(4):288-294
34. Tanaka T, Tai S, Morisaki Y, Tachibana K, Kambayashi Y, Chihara K, Seino Y, Fujieda K: Evaluation of quality of life in children with GH deficiency and idiopathic short stature using the child behavior checklist, *Clin Pediatr Endocrinol* 18:15-22, 2009
35. Tajima T, Fujiwara F, Fujieda K: A novel heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 (SF-1/Ad4BP) gene (NR5A1) in a 46, XY disorders of sex development (DSD) patient without adrenal failure. *Endocr J*, 56(4):619-624, 2009
36. Tajima T, Jo W, Fujikura K, Fukushi M, Fujieda K: Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system. *Pediatr Res*, 66(3):312-6, 2009
37. Jo W, Ishizu K, Fujieda K, Tajima T: Congenital hypothyroidism caused by a PAX8 gene mutation mimics sodium/iodide symporter gene defect, *JTR*, in press
38. Takahashi S, Ohshima T, Hirasawa M, Pareek TK, Bugge TH, Morozov A, Fujieda K, Brady RO, Kulkarni AB: Conditional deletion of neuronal cyclin-dependent kinase 5 in developing forebrain results in microglial activation and neurodegeneration. *Am J Pathol*, in press
39. Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K: A novel mutation (V101A) of the LHX4 gene in a Japanese patient with combined pituitary hormone deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, in press

## 2. 学会発表 省略

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

緒方勤. Estrogen receptor alpha gene, genomic DNA, and diagnosis marker. 米国特許出願 Patent No: US

分 担 研 究 報 告

## 性分化疾患の実態調査に関する研究

研究分担者 大山 建司 山梨大学大学院医学工学総合研究部 教授

### 研究要旨

性分化異常症に関する国際会議において、性分化疾患（性分化異常症）は 4500 人に 1 人と報告されているが、日本での実態は明らかになっていない。今回、日本小児内分泌学会と日本小児泌尿器科学会の協力を得て、全学会員を対象として、性分化疾患の実態調査を行った。ターナー症候群を除く性分化疾患の報告例の総数は確定診断例 1285 例、疑い例を合わせると 1475 例であった。先天性副腎過形成症の小児慢性特定疾患申請例などから回収率は 60-80%と推定した。この調査が小児領域を対象とした調査であることを考慮して、回収率 60-80%で 20 歳未満の人口比でみると、性分化疾患は 10000 人に対し 0.79-0.63 人と推定される。

### 共同研究者

深見 真紀（国立成育医療センター研究所、  
小児思春期発育研究部）

### 目的

2006 年に、性分化異常症に関する国際会議が開催され、統一した国際命名法や患者の取り扱いに関するコンセンサスが発表された。これに基づき性分化異常症を性分化疾患と改めることが、第 43 回日本小児内分泌学会総会（2009.10）で了解された。現在、主な性分化疾患の日本語病名の見直しが検討されている。病因が特定可能な性分化疾患は 70 種類以上存在するが、それでもなお原因が特定できない疾患が多数存在している。性分化疾患全体では約 4500 人に 1 人存在すると推測されているが、日本での実状は明らかではない。今回、日本小児内分泌学会、日本小児泌尿器科学会の協力を得て、初めて実態調査を行った。

### 調査対象

日本小児内分泌学会、日本小児泌尿器科学会の学会員 1911 名にアンケート調査を行った。性分化疾患の大部分は小児内分泌あるいは小児泌尿器、小児外科の所属する病院を受診していると考えられるため、調査対象を両学会とした。集計は施設毎に行った。施設数は小児内分泌 326 施設、小児泌尿器 166 施設であった。

過去 5 年間（2004 年以降）に各医療機関で治療・経過観察している症例の報告を依頼した。調査票は 2010 年 11 月に発送した。同一施設の同一科に複数の学会員が所属している場合は、代表者 1 名からの報告をお願いした。

### 調査方法

性分化疾患の疫学調査は現在も継続しており、この報告は 2010 年 1 月末までの報告例を集計したものである。

同一施設の同一科からの複数回答が数カ所

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

見られたため、これらは1つにまとめた。同一施設内の小児科と泌尿器科では同一疾患が重複して報告されている可能性がある。外性器異常のみの場合は泌尿器科だけに受診することもあると推測されるが、性腺、副腎、内性器、染色体に異常を伴う場合は小児科・泌尿器科に重複して受診している可能性もあるので、報告例数は診療科別に結果をまとめた。診断が確定している稀少疾患で、両科にまたがる可能性が強いと判断される疾患は重複例とし、本文中に記載した。疑い例数は報告例をそのまま用いた。

性分化疾患の疾患名は、専門領域によって異なり、必ずしも統一されていないのが現状であるため、今回の調査は、主として従来用いられている疾患名で調査を行った。数種類の病名が重複する疾患は注釈でそれらを加えた。実態調査に用いた調査票を表1に示す。

なお表1に示した大分類は、著者が実態調査の回答の便を考慮して作成したものであり、この分類法が必ずしも一般的分類ではないことを付け加える。

本調査研究は、学会員である医師を対象とした症例数のみの調査であり、患者を特定するものではないため、倫理的問題はないと考えられる。

## 結果

実態調査結果を表2-5に示す。性腺の発生・分化に関連する性分化疾患（表2）は小児科領域の確定診断例（確診例）201例、泌尿器科領域65例である。その中で同一例の重複の可能性が高い症例は卵精巢症（真性半陰陽）3例、上記以外の性染色体異常3例、WT1異常症2例であった。確診例は全体で258例と推

測される。疑い例36例を加えると、総数294例である。

今回の調査で新たに明らかとなったこととして、小脳失調症を伴う性分化疾患が4例存在した。性行動に関与する小脳と性分化の関連を示唆しており、各症例の詳細は今後の検討課題であるが、新たな疾患単位となる可能性が高いと考えられる。ターナー症候群以外の性染色体異常が疑い例を含めて93例報告された。クラインフェルター症候群等が含まれている可能性もあるが、外性器の性状、性腺機能等は明らかではない。診断が確定している疾患では、卵精巢性性分化疾患（真性半陰陽）、DAX1異常症、WT1異常症が多数を占めていた。XX男性は全体で確診例18例（小児科10、泌尿器8例）報告されたが、報告地域が分散しており重複例はないと考えている。泌尿器科領域で報告が多かったのは卵精巢性性分化疾患とWT1異常症であった。

46,XY性分化疾患を表3に示す。アンドロゲン受容体異常症では4例、LH受容体異常症では1例が重複している可能性がある。胎児期精巢退縮症候群、ミューラー管遺残症、Smith-Lemli-Opitz症候群、Robinow症候群には小児科と泌尿器科の重複例はいないと思われる。46,XY性分化疾患全体では重複例を除くと、確診例179例、疑い例81例で、総数は260例である。小児科と泌尿器科いずれの領域でもアンドロゲン受容体異常症と胎児期精巢退縮症候群が多数を占めていた。

46,XX性分化疾患を表4に示す。MRK症候群1例、陰形成不全その他の1例が重複していると思われる。重複例を除くと確診例27例、疑い例13例で、総数は40例である。MRK症候群、卵巣形成不全が多くを占めていた。46,XX性分化疾患は、新生児期に外性器異常

を伴わない症例（完全女性型）が多く存在するため、思春期以降に婦人科を受診する可能性も高く、そのような症例は今回の調査から漏れている可能性がある。

性ステロイド合成系にかかわる性分化疾患を表5に示す。確診例は小児科領域810例、泌尿器科領域79例である。詳細不明の先天性副腎過形成症確診例が95例あり、この大部分は21-水酸化酵素欠損症と推測される。また、泌尿器科から報告された先天性副腎過形成、21-水酸化酵素欠損症の大部分は重複例と考えられる。以上より、21-水酸化酵素欠損症確診例は、先天性副腎過形成症95例と21-水酸化酵素欠損症618例を合わせた713例と推測し、疑い例41例を合わせて、総数754例と判断した。先天性リポイド副腎過形成症1例、17-水酸化酵素欠損症1例は重複例と考えられる。3- $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症と11-水酸化酵素欠損症は報告された施設から重複例ではないと判断した。以上より、表5の報告例の中で重複例を除く確診例の総数は821例となり、疑い例を含めると881例となる。

全体をまとめると、今回の調査で報告された性分化疾患の確診例総数は1285例、疑い例総数は190例、合計1475例である。

### 考察

本調査は性分化疾患としては日本で初めての実態調査である。この調査が日本の性分化疾患の何パーセントを占めているのかは、正確には検証できない。副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班（班長 藤枝憲二）は、病床数200床以上の内科・小児科・泌尿器科のいずれかを標榜する医療機関を対象として、疫学調査を行っている（回収率54%）。一次

調査での先天性副腎過形成症報告例は1316例、今回の調査でこれに相当する報告例数は764例である（藤枝班の58%に相当）。先天性副腎過形成症の90%以上を占める21-水酸化酵素欠損症が新生児マススクリーニングの対象疾患であり、診断率が高いことから、藤枝班の報告例はかなり実態を反映していると推測される。POR異常症は藤枝班の一次調査で38例が報告されており、これは国立成育医療センター深見の報告したPOR異常症確定診断例38例（2例は死亡）に相当している。38例は現在の日本の診断確定例のほぼ全例である。POR異常症の今回の報告例が21例（そのうち2例は38例に含まれない症例）で、これをもとに回収率を計算すると53%となる。これらの結果を総合的に判断し、副腎疾患を内部標準とすれば、今回の報告例が全体のほぼ50-60%を占めていると推測できる。

一方、現在報告されている小児慢性特定疾患の中で今回の調査に該当する疾患の申請例数を表2-5の右端に示した。これを見ると表2-4では実際の症例数より申請例がかなり少ないことがわかる。これは無治療で経過観察している症例が多いためと推測される。一方、表5の副腎疾患は治療が必要なため、今回の調査例数を上回る例数（1041例）が申請されている。藤枝の報告には成人例も含まれており、小児領域では、小児慢性特定疾患申請例がほぼ実態を表していると考え、今回の調査では85%を占めていると推定される。

以上の検討から、今回の回収率を60-80%と推定し、これを基準にすると、20歳以下に限れば、性分化疾患は約1834-1458人と推定される。20歳未満に限ると、2009年度で人口は23092000人であり、10000人に対して

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

0.79-0.63 人となる。ターナー症候群を除外していることから、この結果は合同会議の報告から大きく外れてはいないと考えられる。

性分化疾患の多くは生殖能力を欠いており、症例数が増加する可能性は少なく、常に稀少疾患として存在する。性分化疾患を専門に扱う医療機関、医療体制の確立と、出産に立ち会う産科医、新生児医の適格な対応が必要となる。性分化疾患の多くは、性の判定、成長過程における自己の性の認識等、生涯多くの問題を抱えて生きていかなければならない疾患である。未解決の問題が多く残されているが、特に出生時の初期対応は生涯にわたって大きな影響を及ぼすため、適格な対応が求められる。現在検討を行っている初期対応マニュアルの作成は、緊急の課題である。

#### 結論

小児内分泌学会・小児泌尿器科学会員を対象として、日本で初めて性分化疾患の実態調査を行った。副腎疾患を除くと、性腺の発生分化に関連する疾患が 294 例と最も多く、次いで 46XY 性分化疾患 260 例であった。46XX は 40 例であった。疾患別では、性染色体異常（ターナー症候群を除く）が最も多く、次いで胎児期精巣退縮症候群、アンドロゲン受容体異常症、精卵巣性性分化疾患（真性半陰陽）DAX-1 異常症の順であった。

#### 参考文献

- 1) Williams Textbook of Endocrinology. Edition 11.
- 2) 緒方勤、他（訳） 性分化異常症に管理に関する合併見解. 日児誌 112: 565-578、2008
- 3) 小児内分泌学（日本小児内分泌学会編）2009.

表1 性分化疾患実態調査の調査票

性分化異常症 実態調査(1次調査)

御施設名( )  
 記入者御氏名( )  
 所属学会 小児内分泌 小児泌尿器

記号	大分類	疾患名	疾患名補足(旧病名、主な原因遺伝子など)	症例数
A	性腺形成障害			
A-1		性腺形成障害(原因不明)	性腺形成障害が強く疑われ、診断確定していない症例	
A-2		真性半陰陽		
A-3		XY性腺形成異常症	XY pure gonadal dysgenesis (Swyer症候群)	
A-4		XX性腺形成異常症	XX pure gonadal dysgenesis	
A-5		XX男性(SRY+)		
A-6		XX男性(SRY-)		
A-7		XY女性(SRY異常あり)		
A-8		XY女性(SRY異常なし)		
A-9		上記以外の性染色体異常(ターナー症候群を除く)		
A-10		WT1異常症	WAGR, Denys-Drash and Frasier症候群	
A-11		SF1異常症		
A-12		DAX1異常症		
A-13		SOX9異常症		
A-14		DHH(desert hedgehog)異常症		
A-15		9p 欠失	(DMRT1 haploinsufficiency)	
A-16		ARX異常症(XLAG)		
A-17		ATRX	Xq13.3異常症(XH2, XNP)	
A-18		ATR-16	16p異常症(SOX8異常症)	
A-19		10q25-Cter欠失		
A-20		WNT4/RSP01過剰発現	46, XY(1p35duplication)	
A-21		WNT4異常症		
A-22		RSP01異常症		
A-23		高次脳機能障害を伴う性分化異常症		
A-24		小脳失調を伴う性分化異常症	小脳低形成(萎縮)、性腺、内性器形成障害	
B	46XY性分化異常			
B-1		原因不明の46XY性分化異常	男性仮性半陰陽が強く疑われ、診断確定していない症例	
B-2		GnRH受容体異常症		
B-3		GPR54異常症		
B-4		LH異常症		
B-5		FSH異常症		
B-6		LH受容体異常症	ライディヒ細胞低形成	
B-7		アンドロゲン受容体異常症	精巢性女性化症, アンドロゲン不応症	
B-8		Smith-Lemli-Opitz症候群	DHCR7異常症	
B-9		Aaskog-Scott症候群		
B-10		Robinow症候群		
B-11		胎児期精巣退縮症候群	Vanishing testis syndrome, 精巣欠損, 精巣形成不全	
B-12		ミューラー管遺残症候群	AMH異常症, AMH受容体異常症, 原因不明	
B-13		右記遺伝子異常による尿道下裂	CXorf6, BMP4, BMP7, HOXA4, HOXB6, HOXA13	
C	46XX性分化異常			
C-1	(外性器女性型を含む)	原因不明の46XY性分化異常	女性仮性半陰陽が強く疑われ、診断確定していない症例	
C-2		卵巣形成不全、無形成		
C-3		子宮形成不全、無形成	Mayer-Rokitansky-Kuster (MRK)症候群	
C-4			MURCS(Mullerian, renal, cervical spine)	
C-5			MODY5に合併	
C-6			その他	
C-7		膈形成不全	McKusick-Kaufman症候群(BBS6)	
C-8			hand-foot-genital症候群(HOXA13)	
C-9			その他	
D	性ステロイド合成の異常			
D-1		先天性副腎過形成症(下記以外または詳細不明)		
D-2		StAR異常症		
D-3		コレステロール側鎖切断酵素(P450 <sub>scc</sub> )欠損		
D-4		先天性リポイド副腎過形成症	StAR異常とP450 <sub>scc</sub> 欠損の鑑別不明	
D-5		3β-水酸化ステロイド脱水素酵素(HSD3B2)欠損		
D-6		17α-水酸化酵素(CYP17)欠損(17,20-lyase欠損)		
D-7		POR(P450 oxidoreductase)欠損		
D-8		17β-水酸化ステロイド脱水素酵素(HSD17B3)欠損		
D-9		5α-還元酵素(SRD5A2)欠損		
D-10		21-水酸化酵素(CYP21A2)欠損		
D-11		11β-水酸化酵素(CYP11B1)欠損		
D-12		アロマトラーゼ(CYP19)欠損		
D-13		IMAe症候群		
E	上記以外の性分化異常と思われる疾患			

表2 性腺の発生分化に関連する性分化疾患

疾患名	小児科領域		小児泌尿器科領域		合計		2006年 小慢申請例
	確診	疑い	確診	疑い	確診	疑い	
性腺形成障害(原因不明)	10	16	1	0	11	16	
真性半陰陽	21	1	22	0	43	1	14
XY性腺形成異常症	7	2	2	1	9	3	1
XX性腺形成異常症	3	1	0	0	3	1	
XX男性(SRY+)	4	2	5	0	9	2	2
XX男性(SRY-)	6	0	3	0	9	0	
XY女性(SRY異常あり)	6	0	0	0	6	0	10
XY女性(SRY異常なし)	6	1	0	0	6	1	
上記以外の性染色体異常(ターナー症候群を除く)	70	2	21	0	91	2	
WT1異常症	19	3	10	0	29	3	
SF1異常症	5	0	0	0	5	0	
DAX1異常症	33	2	0	1	33	3	
SOX9異常症	3	1	1	0	4	1	
DHH(desert hedgehog)異常症	0	0	0	0	0	0	
9p欠失	0	0	0	0	0	0	
ARX異常症(XLAG)	0	0	0	0	0	0	
ATRX	2	1	0	0	2	1	
ATR-16	0	0	0	0	0	0	
10q25-Cter欠失	0	1	0	0	0	1	
WNT4/RSP01過剰発現	0	0	0	0	0	0	
WNT4異常症	0	0	0	0	0	0	
RSP01異常症	0	0	0	0	0	0	
高次脳機能障害を伴う性分化異常症	2	1	0	0	2	1	
小脳失調を伴う性分化異常症	4	0	0	0	4	0	
合計	201	34	65	2	266	36	27

表3 46,XY性分化疾患

疾患名	小児科領域		小児泌尿器科領域		合計		2006年 小慢申請例
	確診	疑い	確診	疑い	確診	疑い	
原因不明の46XY性分化異常	26	21	11	2	37	23	16
GnRH受容体異常症	0	0	0	2	0	2	
GPR54異常症	0	0	0	0	0	0	
LH異常症	0	0	0	1	0	1	
FSH異常症	0	0	0	1	0	1	
LH受容体異常症	2	0	1	1	3	1	
アンドロゲン受容体異常症	39	18	16	8	55	26	14
Smith-Lemli-Opitz症候群	3	0	2	0	5	0	
Aaskog-Scott症候群	1	3	0	0	1	3	
Robinow症候群	1	2	1	0	2	2	
胎児期精巣退縮症候群	21	9	51	9	72	18	9+8(1)
ミューラー管遺残症候群	2	2	4	2	6	4	
尿道下裂(CXorf6, BMP4, BMP7, HOXA4, HOXB6, HOXA13異常)	3	0	0	0	3	0	
合計	98	55	86	26	184	81	47

(1) 睾丸形成不全+睾丸欠損

表4 46,XX性分化疾患

疾患名	小児科領域		小児泌尿器科領域		合計		2006年 小慢申請例
	確診	疑い	確診	疑い	確診	疑い	
原因不明の46XX性分化異常	1	1	1		2	1	2
卵巣形成不全、無形成	7	0	0	0	7	0	11
子宮形成不全、無形成Mayer-Rokitansky-Kuster (MRK)症候群	8	3	3	6	11	9	
子宮形成不全、無形成MURCS (Mullerian, renal, cervical spine)	0	0	0	0	0	0	
子宮形成不全、無形成MODY5に合併	0	0	0	0	0	0	
子宮形成不全、無形成その他	2	0	1	0	3	0	
陰形成不全McKusck-Kaufman症候群 (BBS6)	0	0	1	0	1	0	
陰形成不全hannd-foot-genital症候群 (HOXA13)	0	0	0	0	0	0	
陰形成不全その他	2	1	3	2	5	3	
合計	20	5	9	8	29	13	13

表5 性ステロイド合成系にかかわる性分化疾患、その他

疾患名	小児科領域		小児泌尿器科領域		合計		2006年 小慢申請例
	確診	疑い	確診	疑い	確診	疑い	
先天性副腎過形成症(下記以外または詳細不明)	95	15	20	1	115	16	91
StAR異常症	26	1	0	0	26	1	
コレステロール側鎖切断酵素 (P450 <sub>scc</sub> )欠損	1	0	0	0	1	0	
先天性リポイド副腎過形成症	12	2	1	0	13	2	245
3β-水酸化ステロイド脱水素酵素 (HSD3B2) 欠損	7	1	1	0	8	1	10
17α-水酸化酵素 (CYP17) 欠損 (17,20-lyase欠損)	5	1	1	0	6	1	5
POR (P450 oxidoreductase) 欠損	21	2	0	0	21	2	
17β-水酸化ステロイド脱水素酵素HSD17B3) 欠損	0	0	2	0	2	0	
5α-還元酵素 (SRD5A2) 欠損	7	2	0	1	7	3	
21-水酸化酵素 (CYP21A2) 欠損	618	25	46	0	664	25	681
11β-水酸化酵素 (CYP11B1) 欠損	10	4	6	0	16	4	9
アロマターゼ (CYP19) 欠損	0	0	0	1	0	1	
IMAge症候群	2	2	0	0	2	2	
それ以外の性分化異常と思われる疾患	6	2	2	0	8	2	
合計	810	57	79	3	889	60	1041

## 性分化疾患初期対応の手引き作成に関する研究

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科 医長

### 研究要旨

性分化疾患（Disorder of Sex Development; DSD）は、性腺、外性器及び内性器の分化が非典型的である状態をいう。生直後にこの状態に気付かれた場合は、社会的性の決定に関わる問題であるため、医学的にも、また両親の心理面においても迅速で適切な対応が必要であり、初期対応は「医学的社会的緊急性」が高いと考えられる。本研究では、本邦における DSD 診療の原則の啓発と初期対応の標準化・均てん化を目的とし、診療の手引きを作成した。

今回作成した診療の手引きでは医学的判断に必要な所見のとり方・検査の進め方を具体的に時系列で示した。また、経験豊富な施設への症例の集約が必要であることも随所で強調した。一方、両親に対する初期対応として、面談上の注意点を具体的な「表現」で示した。初期対応は特に社会的性の決定とその受容に関わる過程であり、これらは患児の一生を左右する重要な事項であること、医学的判断には専門領域の異なる複数の専門家による総合的判断が必要であることから、経験豊富な施設でのチーム医療による診療が望ましい。本研究で検討した初期対応の手引きにより、性分化疾患診療の集約化が促進されることが期待される。

### 共同研究者

位田 忍（大阪府立母子総合医療センター）

### A. 研究目的

性分化疾患（Disorder of Sex Development; DSD）は、性腺、外性器及び内性器の分化が非典型的である状態をいう。生直後にこの状態に気付かれた場合は、社会的性の決定に関わる問題であるため、医学的にも、また両親の心理面においても迅速で適切な対応が必要である。従って、DSD の初期対応は「医学的社会的緊急性」が高い疾患と考えられる。また、副腎疾患や腎疾患、外科的緊急性を要する疾患など、重篤な合併症を有していることもあるため、この点においても早期的確な診断が必要である。

社会的性の確定については多分野の専門家からなるチームによる総合的判断が必要と考えられており、自ずと診療施設の集約化が必要である。現在日本では、一部の専門施設でチームによる取り組みがなされているものの、一般小児科・新生児科・産科医の「医学

的社会的緊急性」に対する認識は低く、適切な対応がなされずにおかれているのが現状である。

そこで、本研究では、本邦における DSD 診療の原則の啓発と初期対応の標準化・均てん化を目的とし、診療の手引きを作成した。

### B. 研究方法

DSD について、診療経験豊富でチーム医療を実践している施設の医師（研究協力者）と共同で、以下の方法で手引きを作成した。

1) 臨床経験に基づく、医学的判断・社会的判断の時系列化を図る。

2) 文献および海外における診療の手引き（LWPES/ESPE による Consensus Statement ; Arch Dis Child. 2006 91(7):554-63）を参照し、適切であるか検討した。

3) 法的問題については法務省東京法務局戸籍課、泌尿器科的処置については当研究班分担研究者および小児泌尿器科医師に協力を仰いだ。

#### （倫理面への配慮）

本研究においては、患者の個人情報や実際の診療に関わる事項は基本的に含んでいない。特殊な症例について議論が必要な場合は、診療録二次利用の規定に則って本人/家族の同意を得た上で院内診療録二次利用委員会の承認を経て行うものとした。

#### C. 研究結果

1) 以下の内容からなる「性分化疾患初期対応の手引き」（邦文）を作成した。

- 性分化疾患とは
- 性分化疾患を疑う所見
- 性分化疾患に合併する、早急に確認すべき所見：  
急性副腎不全・急性腎不全
- 性分化疾患初期対応
  - ・ 診断・治療
  - ・ 医療者間
  - ・ 保護者への対応
    - ・ 説明時の表現・しておきたいこと
    - ・ 避けたい表現・行動
- 血液尿検査項目
- 泌尿器科/内科治療の実際
- 外陰部以上の時に対する診療フローチャート
- （附）戸籍の届け出・戸籍法について

2) Guidance on Initial Response to Disorders of Sex Development（性分化疾患初期対応の手引き 英訳版）

#### D. 考察

性分化疾患は医学的社会的緊急性が高い疾患であるが、実際にはそのような対応がなされていないことが多い。出生後社会的性の決定がなされるまでには、医学的対応として診断の確定とそれに基づいた社会的性別の判定がなされ、社会的には社会的性の選択が行われなければならない。同時に、出生直後に性別の判定ができない状況において、親の心理的ケアも必要である。

今回作成した診療の手引きでは医学的判断に必要な所見のとり方・検査の進め方を具体的に時系列で示した。また、経験豊富な施設への症例の集約が必要で

あることも随所で強調した。一方、両親に対する初期対応として、面談上の注意点を具体的な「表現」で示した。初期対応は特に社会的性の決定とその受容に関わる過程であり、これらは患児の一生を左右する重要な事項であること、医学的判断には専門領域の異なる複数の専門家による総合的判断が必要であることから、経験豊富な施設でのチーム医療による診療が望ましい。本研究で検討した初期対応の手引きにより、性分化疾患診療の集約化が促進されることが期待される。

#### E. 結論

性分化疾患の出生時から診断確定、社会的性決定等の診療過程での対応を「初期対応の手引き」としてまとめた。性分化疾患が、専門領域の異なる複数の経験豊富な専門家によるチーム医療で扱われるべき疾患であることを示した。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文・総説

1. Fukami M, Nishimura G, Hommma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency: Identification and Characterization of Biallelic Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 35 Japanese Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94(5):1723-1731, 2009
2. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T. New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome. *Pediatr Int*. 51(5):709-14, 2009.

3. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T. Inconsistent determination of overweight by two anthropometric indices in girls with Turner syndrome. *Acta Paediatr.* 98(3):513-8,2009.
4. 堀川玲子 早産児の二次性徴、生殖機能 周産期医学 39(5):609-614,2009.
5. 堀川玲子 思春期と内分泌 小児疾患診療のための病態生理 小児内科・小児外科 22-31:,2009.
6. 堀川玲子 思春期における身体成熟 小児科 50(11):1681-1689,2009.
6. シルバーラッセル症候群 88 例における第 7 番染色体母性片親性ダイダイソミーの発症頻度および表現型の検討 佐藤智子,山澤一樹,鏡雅代,堀川玲子,鎌崎穂高,小川正道,長崎啓祐,菊地透,長谷川奉延,緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮,2009 年 11 月 2 日)
7. 新しい対面式身長イメージ評価尺度の開発 花木啓一,西村直子,田中敏章,有阪治,堀川玲子,鴨井美由紀,嶋有紀,長石純一,神崎晋 第 43 回日本小児内分泌学会 (2009 年 10 月 2 日)
8. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症女性における Tachykinin 受容体 3 変異の同定と臨床像の解析 深見真紀,丸山哲夫,伊達木澄人,佐藤直子,堀川玲子,緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮,2009 年 10 月 2 日)
9. 胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討(第 2 報) 島田由紀子,市川剛,志村直人,小山さとみ,堀川玲子,有阪治 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮,2009 年 10 月 3 日)

### 学会発表

1. マスクリーニングで発見された非古典的 21 水酸化酵素欠損症の遺伝子解析 勝又規行,田苗綾子,小笠原敦子,望月弘,堀川玲子 第 82 回日本内分泌学会学術総会(前橋,2009 年 4 月 23 日)
2. ターナー症候群の新しい標準成長曲線の作成 磯島豪,横谷進,伊藤純子,内木康博,堀川玲子,田中敏章 第 43 回日本小児内分泌学会(宇都宮,2009 年 10 月 1 日)
3. チトクローム P450 オキシドレダクラーゼ異常症:日本人患者 35 例における全変異の同定と遺伝子型・表現型解析 深見真紀,本間桂子,西村玄,長谷川奉延,田島敏広,花木啓一,沼倉周彦,藤原幾磨,長谷川行洋,石井智宏,鈴木絵理,中長摩利子,本村克明,春名英典,澤田浩武,上松あゆ美,小和瀬貴律,大橋十也,安達昌功,堀川玲子,永井敏郎,藤枝憲二,緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会(宇都宮,2009 年 10 月 1 日)
4. 片方のみが Silver-Russell 症候群と H19-DMR の低メチル化を呈した一卵性双胎女児 松原圭子,山澤一樹,中林一彦,内木康博,堀川玲子,緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮,2009 年 11 月 2 日)
5. シルバーラッセル症候群の表現型とモザイクターナー症候群の核型を有する雌性単為生殖キメラ症例 山澤一樹,鏡雅代,松原圭子,肥塚直美,堀川玲子,緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮,2009 年 10 月 2 日)
- F. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

性分化疾患初期対応の手引き

小児内分泌学会性分化委員会

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 性分化異常症に関する研究班

Ver5 030310