

表3 特発性女性化乳房症のアンケート調査

カテゴリー	AEXSの可能性	発症年齢	家族歴	推定原疾患	数		
					2005以降	全期間	
1	a	遺伝性AEXSの可能性がある	<25	あり	—	23	26
	b	AEXSの可能性がある(含孤発例)	<25	なし or 不明	—	132	154
2	AEXSの可能性が否定できない	≥ 25	Any	記載なし		78	84
3	ほぼ否定できる(2次性など)	Any	なし	肝硬変など		7	9
X	情報不十分	記載なし	家族歴なし or 記載なし			4	41
合計						244	314

平成 23 年 8 月 16 日

厚生労働科学研究費補助金 生水班
研究分担者 各位

第1回班会議開催通知

拝啓

残暑の候、ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、当研究班における第1回班会議を下記日程にて開催いたします。ご多忙中とは存じますが、ご出席くださいますようお願い申し上げます。

敬具

記

- ・日 時： 平成 23 年 9 月 7 日(水) 14:00～17:00
- ・場 所： 東京国際フォーラム G ブロック5階(G509)
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3-5-1(ガラス棟 5F)
TEL 03-5221-9040 Fax 03-5221-9233
- ・議 題： 1. 昨年度の研究内容総括
(予定) 2. 本年度の活動内容
3. 診断基準の策定

以上

難治性疾患克服研究事業

「遺伝性女性化乳房の実態把握と診断基準の作成研究」班

研究代表者：生水真紀夫/shozu@faculty.chiba-u.jp

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学大学院医学研究院生殖機能病態学

TEL:043-226-2121/FAX:043-226-2122

(事務担当：岡田とよみ)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「遺伝性女性化乳房の実態把握と診断基準の作成」

平成 23 年度 第 1 回班会議 議事録

日 時：平成 23 年 9 月 7 日(水) 14：00～17：00

場 所：東京国際フォーラム G ブロック 5 階 (G509)

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3-5-1(ガラス棟 5F)

TEL 03-5221-9040 Fax 03-5221-9233

出席者：生水、碓井、深見、横田、原田、花木（敬称略）

報告事項：

1. 昨年度の研究内容総括

(碓井) 一次調査結果・二次調査結果（資料 1）

(深見) 解析済み家系の報告 6 家系について報告があった。

- ・原因のわかっていない家系あり
- ・AR 変異の家系の報告
- ・AEXS 症例におけるホルモン解析（エストロゲンによるネガティブフィードバックは下垂体における FSH 選択的な抑制と考えられた。）

2. 本年度の研究計画

(1) 診断基準の策定—遺伝性女性化乳房症の診断基準について議論

暫定診断の手引き・診断基準

- 1) Tanner 2 以上の乳房発育（両側）（2 とする。3 だと拾えない症例がこれまでの例からある。）
- 2) 発症年齢が 20 歳以下（一致した。）
- 3) E2/T ratio >10 E2? LH? FSH?

ホルモンデータを入れるか。E2 の測定値の問題。mass のデータを臨床に応用するのは難しい。

(生水) E2/T が高値となる疾患は他にもある。肝疾患、クラインフェルター。

(深見) FSH 有意の産生障害が 6 家系に共通に見られた。

インヒビンは特に差がなかった。

- ・E2/T ratio >10 いかす
- ・E2 高値は必ずしも参考にはならないことがあることを併記する。

- 4) 家族性発生--女性化乳房・巨大乳房：必須
- 5) 2次性でないこと（2次性をきたす疾患のリスト表を1枚）

乳房腫大の持続期間（一過性の定義）、1年以上：文献・教科書を確認する。注釈で。

各項目の重み付けについて1)、2)、5)は必須。

細胞遺伝学的診断基準（ヘパリン化採血）

- ・ 5-RACE
- ・ 15番染色体 CGH オリゴプローブアレイ
- ・ CYP19A1 sequencing
- ・ Aromatase Activity（皮膚では差が出るが、リンパ球では差が出にくい）

E2、Tの基準値を健常？ボランティアで決めるのはどうか？

->診断基準におけるホルモン検査の位置づけからは必要ないであろう。

(2) 症例集積の状況と見込みについて（碓井）

遺伝性症例が今後急速に蓄積される可能性は少ない。

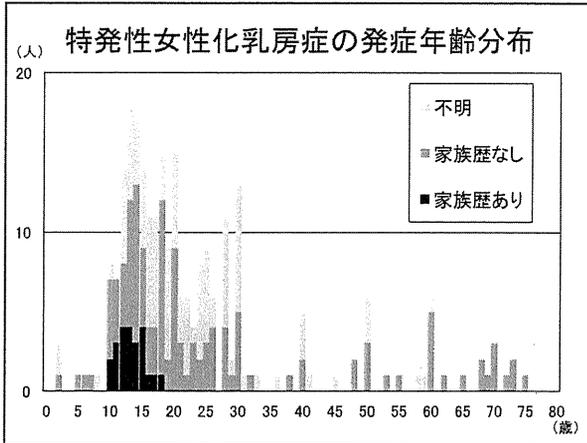
Ib症例で、コンタクト可の症例は深見先生に依頼する。

(3) その他（診療支援、患者支援など）

患者からの問い合わせに対する対応について

- ・ 医師からの問い合わせには応じる。
- ・ 個別の患者からの問い合わせには応じない。

以上



1次調査：カテゴリ別の報告症例数

カテゴリ	AEXSの可能性	発症年齢	家族歴	推定原疾患	数	
					2005以降	全期間
1	a 遺伝性AEXSの可能性がある	<25	あり	—	19	22
	b AEXSの可能性がある(含孤発例)	<25	なし or 不明	—	118	144
2	AEXSの可能性が否定できない	≥25	Any	記載なし	78	84
3	ほぼ否定できる(2次性など)	Any	なし	肝硬変など	7	9
X	情報不十分	記載なし	家族歴なし or 記載なし		5	42
合計					230	304

2次調査の対象

カテゴリ	AEXSの可能性	発症年齢	家族歴	推定原疾患	数	
					2005以降	全期間
1	a 遺伝性AEXSの可能性がある	<25	あり	—	19	22
	b AEXSの可能性がある(含孤発例)	<25	なし or 不明	—	118	144
2	AEXSの可能性が否定できない	≥25	Any	記載なし	78	84
3	ほぼ否定できる(2次性など)	Any	なし	肝硬変など	7	9
X	情報不十分	記載なし	家族歴なし or 記載なし		5	42
合計					230	304

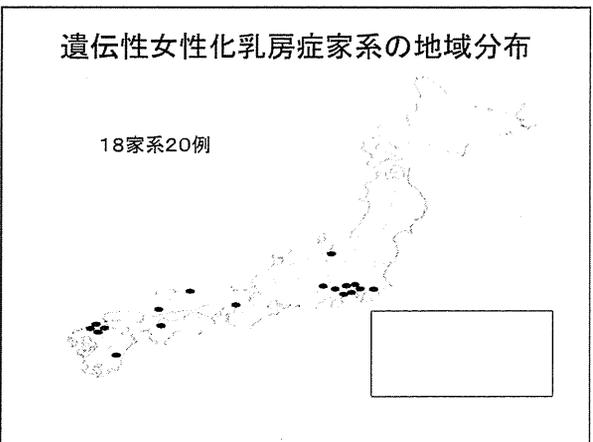
2次調査

カテゴリ1a
深見先生

カテゴリ1b
カテゴリX
遺伝性症例の確認

個別調査（2次調査）

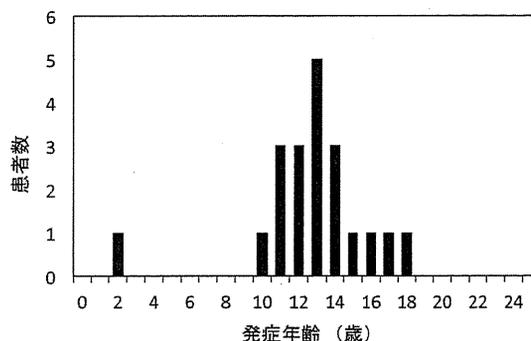
発送数	157
カテゴリ1b 返信数	53
家族歴ありの症例	2
発送数	42
カテゴリX 返信数	12
家族歴ありの症例	1
遺伝性女性化乳房症 追加症例	3例



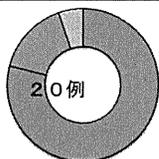
遺伝性女性化乳房症(1a症例)

愛媛	1
宮崎	1
九州	5
広島	1
山梨	9
新潟	1
神奈川	2
千葉	1
大阪	1
鳥取	1
東京	3
計	26症例(のべ)

遺伝性女性化乳房症の発症年齢

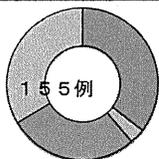


カテゴリー1aの担当診療科



- 小児科
- 外科
- 形成外科

カテゴリー1b例の担当診療科



- 小児科
- 内科
- 外科
- 形成外科

アンケート調査のまとめ

- 国内に18家系20例の遺伝性女性化乳房症例が存在することが明らかになった
- 遺伝性女性化乳房症はすべて思春期に症状が発現していた
- 担当診療科は小児科が大半を占めていた

本年度の研究計画

- (遺伝性)女性化乳房症の診断基準の策定
 - 拾い上げ基準
 - 確定基準
 - 系統的細胞分子学的診断手順
 - 作成手順(学会への照会など、公開方法)
- 症例集積の状況と見込みについて
- その他 (診療支援・患者支援)
 - 患者からの問い合わせに対する対応など

診断の手引き・基準

- Tanner 2以上の乳房発育(両側)
- 発症年齢が20歳以下
- E2/T ratio >10 E2? LH? FSH?
- (家族性発生-女性化乳房・巨大乳房)
- 2次性でないこと

へパリン化全血・組織

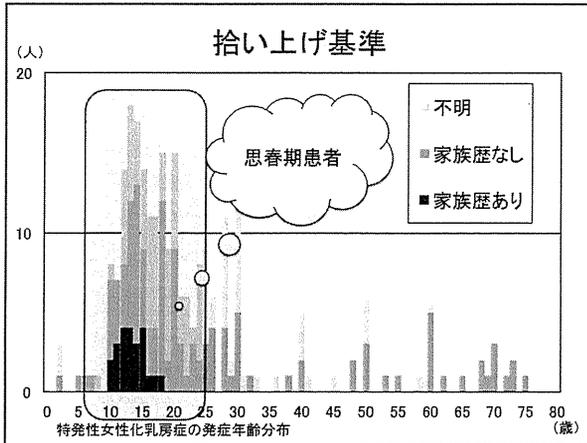
細胞遺伝学的解析(成育)

S-RACE

Oligoarray CGH for chr. 15

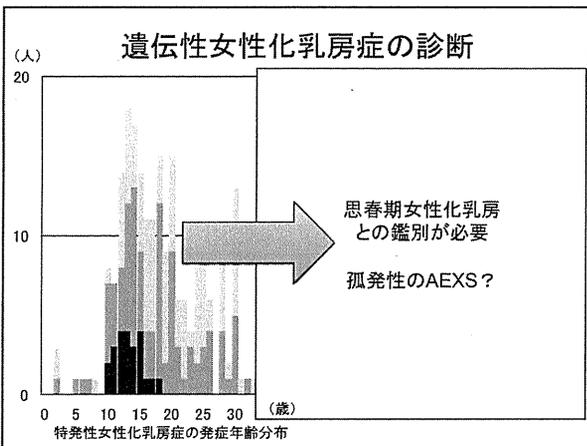
CYP19A1 sequencing

Aromatase Activity



診断基準:臨床検査

- Estradiol
- Testosterone
- Free testosterone
- E2/T



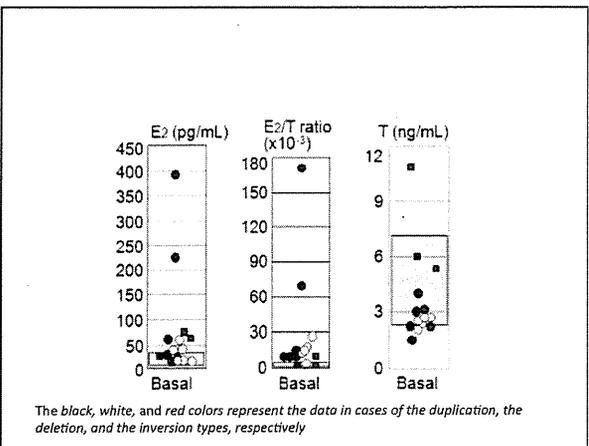
ホルモン検査

- 思春期男児
- 思春期女性化乳房症男児
- AEXS患者

のホルモン値分布が必要

思春期男児のE2/Tに関する文献調査

- 思春期男児のE2/Tの標準分布の報告はない
- 男性のE2/T系統的報告は少ない
- 思春期男児のE2の標準分布をえるには、高感度E2測定系が必要である



E2/Tの報告

- E2/Tを系統的に調査した報告は少ない

日尿尿誌, 82巻, 2号, 1991年: 204-209

高 (estradiol/testosterone) 比の乏精子症に対する testolactone (aromatase inhibitor) の治療効果

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

伊藤 直樹 熊本 悦明 丸田 浩 塚本 泰司
高木 良雄 三船 直人 南部 明民 立木 仁

THERAPEUTIC EFFICACY OF TESTOLACTONE (AROMATASE INHIBITOR) TO OLIGOZOOSPERMIA WITH HIGH ESTRADIOL/TESTOSTERONE RATIO

Naoki Itoh, Yoshiaki Kumamoto, Hiroshi Maruta, Taiji Tsukamoto, Yoshio Takagi, Naohito Mikuma, Akihito Nanbu and Hitoshi Tachiki
Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. Kumamoto)

Elevated Serum Estradiol/Testosterone Ratio in Men With Primary Varicose Veins Compared With a Healthy Control Group

Kendler M., MD, Blendinger Ch., MD, and Haas E., MD

The role of sex hormones in men with varicose veins remains unclear. Therefore, we set up a prospective pilot-study. In 34 men, venous blood was sampled during morning hours, for the determination of serum estradiol (E2), dehydroepiandrosterone, androsten diol, and free testosterone (FT). Serum E2:FT ratio was calculated. The study protocol also included patient history, physical examination, color duplex ultrasound of both limbs, and assignment of CEAP clinical stage (C) classification. About 21 symptomatic varicose men (VM [C ≥ 2] mean age of 40.3 ± 6.9 years) and 13 healthy men (HM [C ≤ 1] mean age of 38.4 ±

7.4 years) were analyzed. The serum E2:FT ratio (VM 2.83 ± 0.79 and HM 2.32 ± 0.63) was significantly different ($P < .05$) between the two groups. No major differences were seen in the serum levels of the sex hormones. In summary, our results demonstrate a changed serum E2:FT ratio among men with varicose veins compared to healthy men. By the fact of a small study sample, the interpretability of this result is limited.

keywords: varicose veins; sex hormones in men; chronic venous disease

Angiology / Vol. 60, No. 3, July 2009

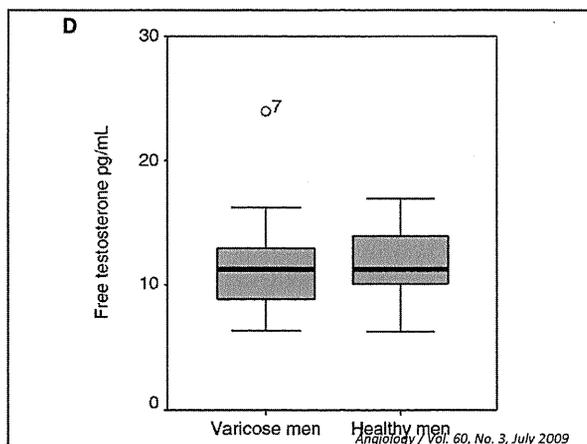
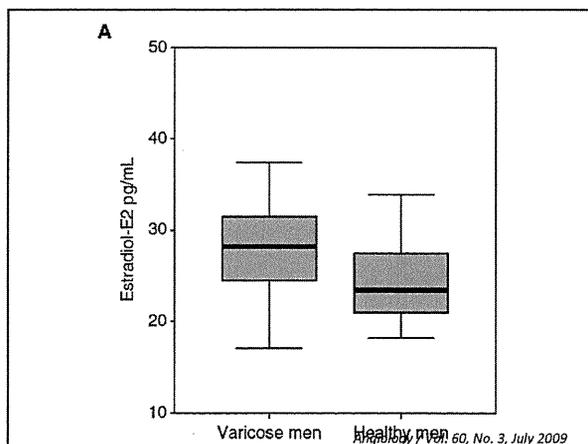
286 Angiology / Vol. 60, No. 3, July 2009

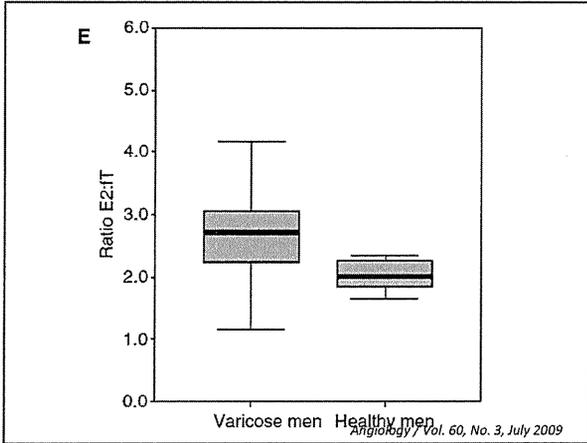
Table 2. Baseline Characteristics of Varicose Men (n = 21) and Healthy Men (n = 13)

	Varicose Men (Mean ± SD)	Healthy Men (Mean ± SD)
General characteristics		
Age (years)	40.29 / 6.91	38.15 / 7.44
BMI (kg/m ²)	26.54 / 3.77	25.20 / 4.30
Serum sex hormone concentrations		
Free testosterone (pmol/L)	40.11 / 14.82	40.27 / 9.62
Androstenedione (nmol/L)	4.23 / 1.56	4.19 / 0.92
Estradiol-2 (pmol/L)	110.97 / 32.09	89.12 / 17.02
DHEAS (µmol/L)	70.19 / 23.46	93.56 / 44.20
Estradiol-2/free testosterone ratio (pmol/L)	2.83 / 0.79	2.32 / 0.63
Hypertension (n)	2	0
Allergy (n)	2	2
Current smoking (n)	4	2
Depression (n)	1	0

NOTES: BMI = body mass index; DHEAS = dehydroepiandrosterone.

Angiology / Vol. 60, No. 3, July 2009





9023-9237-2519-2525
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol. 92, No. 7, July 2005
Copyright © 2005 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/0.2005-0428

Serum Estrogen, But Not Testosterone, Levels Differ between Black and White Men in a Nationally Representative Sample of Americans

Sabine Rohmann, William G. Nelson, Nader Rifkin, Terry R. Brown, Adrian Dobos, Norma Kanarek, James D. Yager, and Eberhard A. Platz

Division of Cancer Epidemiology (S.R.), German Cancer Research Center, D-69120 Heidelberg, Germany; Departments of Oncology, Pathology, Pharmacology and Molecular Sciences, Radiation Oncology and Molecular Biology, Sciences (W.G.N.); the James Buchanan Brady Urological Institute (W.G.N., E.A.P.); and the Division of Endocrinology and Metabolism (A.D.), Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland 21205; the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (W.G.N., A.D., N.K., J.D.Y., E.A.P.), Baltimore, Maryland 21205; Department of Laboratory Medicine (N.R.), Harvard Medical School and Children's Hospital, Boston, Massachusetts 02115; and Departments of Biochemistry and Molecular Biology (T.R.B.), Environmental Health Sciences (N.K.), and Epidemiology (E.A.P.) and Division of Toxicology (J.D.Y.), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland 21205

J Clin Endocrinol Metab, July 2007, 92(7):2519–2525

- The lowest detection limits of the assays
 - testosterone, 0.02 ng/ml
 - Estradiol, 5 pg/ml
- J Clin Endocrinol Metab*, July 2007, 92(7):2519–2525

Estimation of • Estrogen and Testosterone Levels in Black and White Men *J Clin Endocrinol Metab*, July 2007, 92(7):2519–2525

TABLE 2. Serum concentrations of sex steroid hormones and SHBG by race/ethnicity within age strata, NHANES III (Phase 1, 1988–1991)

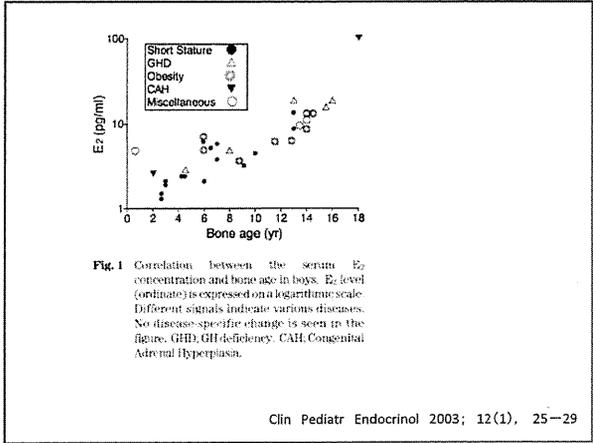
Age strata and Percentiles	Estimated mean concentrations (95% confidence intervals)					
	Testosterone (ng/dl)	Free testosterone (ng/dl)	SHBG (nmol/l)	Estradiol (pg/ml)	Estrone (pg/ml)	SHBG (nmol/l)
Young adult men (18–29 yr)	211 (127.1–300.8)	0.129 (0.078–0.210)	0.287 (0.261–0.317)	12.507 (11.59–13.44)	15.857 (14.71–17.07)	3.857 (3.69–4.01)
MA	186 (102.82–264.7)	0.120 (0.058–0.181)	0.229 (0.211–0.247)	10.609 (12.22–12.05)	12.25 (10.66–14.04)	4.32 (3.92–4.72)
NHW	208 (122.27–296)	0.116 (0.071–0.159)	0.255 (0.237–0.274)	10.688 (12.05)	14.62 (12.96–16.50)	3.70 (3.52–3.88)
Middle-aged men (30–49 yr)	221 (140.40–341.0)	0.200 (0.122–0.312)	0.165 (0.148–0.182)	11.20 (10.71–11.70)	14.39 (13.70–15.08)	3.41 (3.24–3.57)
MA	191 (102.40–281.0)	0.120 (0.061–0.212)	0.159 (0.141–0.176)	10.18 (11.55–11.56)	12.90 (11.13–15.07)	3.62 (3.46–3.78)
NHW	249 (127.29–374.7)	0.180 (0.091–0.312)	0.146 (0.131–0.161)	11.18 (12.61–12.65)	14.99 (13.21–16.89)	3.25 (3.10–3.40)
Older men (50–69 yr)	164 (101.13–252.0)	0.087 (0.071–0.103)	0.129 (0.113–0.145)	11.28 (9.73–12.82)	14.25 (13.29–15.21)	3.18 (3.03–3.34)
MA	141 (82.17–211.0)	0.077 (0.074–0.081)	0.100 (0.073–0.126)	9.85 (10.44–10.25)	10.21 (11.17–10.95)	3.00 (2.87–3.13)
NHW	198 (121.12–281.0)	0.116 (0.091–0.141)	0.126 (0.122–0.131)	11.18 (12.80–12.24)	14.22 (12.71–15.71)	3.18 (3.03–3.34)

The systematic mean concentration was adjusted for age, percent body fat, cigarette smoking, alcohol consumption, and moderate-to-vigorous physical activity. MA, Mexican-American; NHW, non-Hispanic white; NHW, non-Hispanic black; NHW, non-Hispanic white.

• MA vs. NHW, *P < 0.05; †P < 0.01.
• NHW vs. MA, †P < 0.05; ‡P < 0.01.

J Clin Endocrinol Metab, July 2007, 92(7):2519–2525

- ## 思春期のE2レベル
- 高感度E2測定が必要



LC-MS/MSはこれまで測れなかった低濃度E2を測定できる

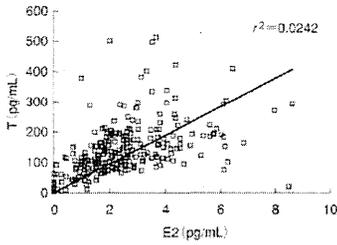


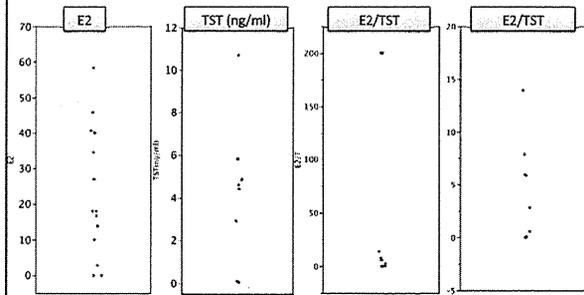
図2 閉経後日本人女性におけるE2濃度とT濃度の分布 (n=272)

Osteoporosis Japan vol. 17 no. 2 20

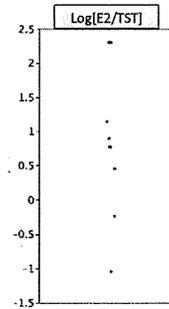
2次調査の返信から

乳房腫大 発症年齢	タナー	家族歴	初診 年齢	備考	E2	FSH	LH	TST (ng/ml)	コンタクト
15	IV	なし	15		45.8	1.7		5.82	可触
14	III	なし	14	2000両側乳房切除 46,XY(20)	13.8			4.87	可触
13	III	なし	14		34.5	6.2	2.2	5.81	可触
6	III	なし	6	多すぎ(0.2pg/ml)	10	2.45	0.25	0.05	可触
1	III	なし	1	1-11歳リネプリン 現在経過観察	16.7	7.1	1.4		可触
7	I	なし	8	アクリメテックス(200mg/デー) 今は閉経中	18	0.25	<0.10	0.09	可触
15	III	なし	18		27		2.7	4.6	可触
13	III	不明	18		40			4.41	可触
15	III	なし	20		18				可触
10	不明	なし	11	46,XY,t(7;10) (p11.2;q11.2)[20]	<7	0.9	<0.1	0	可触
2	III	あり:父	2	ホルモンは2歳時	<10.0	<0.10	<0.10	10.7	可触
10	III	なし	18		40.6	6.9	4.1	2.91	可触
15	III	不明	15	小児期GH療法	2.8			4.84	可触
18	II	なし	18	freeTST:10.0pg/ml	58.3	2.7	6.1		可触

2次調査:ホルモン値分布



2次調査:ホルモン値分布



診断基準の策定に向けて

- AEXSの診断基準としてE2/Tの基準を設定するには
 - 思春期男児(正常ボランティア)におけるE2/Tのデータ
 - AEXS群、思春期女性化乳房群、2次性群でのE2/T測定
 - ステロイド高感度測定法と通常のELISAの比較
 - (1-10pg/ml?の範囲で)(あすか製薬)

