

201231069A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 生水 真紀夫

平成 25(2013)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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に関する研究」

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 生水 真紀夫

平成 25(2013)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 遺伝性女性化乳房の実態把握と診断基準の作成に関する研究 1
生水真紀夫

II. 分担研究報告

1. 遺伝性女性化乳房の診断基準案の検討 7
生水真紀夫、原田信広、横田千津子、花木啓一、野口眞三郎、碓井宏和
2. 遺伝性女性化乳房の分子遺伝学的診断法の開発と評価 17
深見真紀
3. 遺伝性女性化乳房症例に関する文献調査 21
碓井宏和、花木啓一、野口眞三郎

III. 研究成果の刊行一覧・別刷

1. 研究成果の刊行の関する一覧表 25
2. Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene *CYP19A1*
in breast cancer 27
3. Molecular Bases and Phenotypic Determinants of Aromatase Excess Syndrome 31
4. アロマターゼ過剰症 6 家系の分子遺伝学的／臨床的解析：
新たな遺伝疾患発症機序とホルモン調節機構の解明 39

IV. その他資料

1. 遺伝性女性化乳房症 診断の手引き案 (2012年度版) 45
2. AromataseとAromatase Excess Syndrome, AEXS (平成25年1月18日講演) 47
3. Structure-Function Relationship of Aromatase Promoters (平成25年2月24日発表) 55
平成24年度第1回班会議 (平成24年7月26日開催) 61

I . 総括研究報告

総括研究報告書

遺伝性女性化乳房の実態把握と診断基準の作成に関する研究

研究代表者 生水 真紀夫 千葉大学大学院医学研究院生殖医学 教授

研究要旨

平成 22 年度の feasibility study 開始以来検討を続けてきた遺伝性女性化乳房症について、本年度は 2011 年度版診断基準案の見直しを実施するとともに、新たに開発してきた *CYP19A1* 近傍領域のゲノム構造異常の細胞遺伝学的検査を継続してその評価を行った。臨床項目のみによる臨床診断による症例の拾い上げと細胞遺伝学的検査による確定診断との組み合わせにより、効率的な診断を可能にするものであることが確認された。エストロゲン高値などの内分泌学的所見は、診断上有用な場合があるものの、見逃しの原因となるリスクを内包していることから、診断基準に含めず、解説を加えて内分泌専門家による診断時の参考所見として使用することを明示し、その旨を注に記載することとした。さらに、系統的細胞遺伝学的検査法のフローを確認して、妥当性の高いものとなっていることを確認した。染色体微細逆位症例において、DNA の切断端の同定に成功した。これにより、従来逆位と考えていた症例が、切断端に複雑な構造異常を有していることが明らかになった。これらの成績から、新たに開発された細胞遺伝学的検査法がゲノム構造異常の検出に有用であることが実証された。また、本年度新たに文献調査等による本症の症例の集計調査を実施し、新たに 3 家系が報告されたことを確認した。今後の研究課題や診断支援のあり方、診断基準の活用方法についての問題についても検討を加えた。

研究分担者

深見真紀	国立成育医療研究センター研究所 部長
原田信広	藤田保健衛生大学医学部 教授
横田千津子	城西大学薬学部薬学科 教授
花木啓一	鳥取大学医学部保健学科 教授
野口眞三郎	大阪大学大学院医学系研究科 教授
碓井宏和	千葉大学大学院医学研究院 講師

な施設がないことなどから、患者の多くが診断・治療を受けられずにいる。したがって、臨床的診断指針を作成し、遺伝子診断システムを整備して、潜在患者の早期発見と治療を可能にすることが急務である。

これまでの研究の流れと平成 24 年度の研究目的：研究代表者は、1991 年にアロマターゼ欠損症を世界で初めて報告し、原田とともにその遺伝子解析を成功させた 1)。これにより、アロマターゼ異常は致死性ではなく、内分泌異常を示す独立疾患であることが明らかとなった。2003 年には、HG がアロマターゼ遺伝子の微細染色体逆位によって発症する疾患であることを世界で初めて明らかにした 2)。その後、他の家系でも染色体微細逆位が原因であることを確認し、HG の疾患概念を確立させた 3)。その後、花木・横田らと研究を続けている。深見は、新たに 15 番染色体遺伝子変異の系統的検出法を開発し、臨床試用を開始した。平成 23 年度までの研究により、わが国においておよそ 20 家系

A. 研究目的

目的と範囲：遺伝性女性化乳房症（HG）についての細胞遺伝学的診断法手順（案）と、臨床診断の手引き（暫定案）についてその妥当性を確認し、関連学会への提案を目指す。

必要性：本症は、高度で反復性の乳房増大・低身長・不妊をきたし、男性の QOL を著しく低下させる。女性では、思春期早発・巨大乳房・不正出血などをきたす。早期に診断し適切な薬物療法を行うことにより、これらの症状を予防できるが、現状では専門とする診療科がない、新しい疾患概念で臨床医に十分認知されていない、系統的遺伝子診断が可能

- 平成22年度 feasibility study
 - 一次アンケート調査
 - 細胞遺伝学的解析法
- 平成23年度
 - 二次アンケート調査
 - 細胞遺伝学的解析
 - 診断基準案の策定
- 平成24年度
 - 診断基準の作成・周知
 - 細胞遺伝学的診断法の評価
 - 最終報告書の作成

図1 平成22-24年度における本研究班での研究概略

程度が存在していることが明らかになり、これまでに6家系についてアロマターゼ遺伝子の変異を同定した。一連の研究から、一部の乳癌患者のなかにアロマターゼ遺伝子の体細胞変異をもつ患者が存在している可能性がでてきたことから、平成24年度にはこれらの患者の一部を細胞遺伝学的診断の対象に加えることとした(図1)。

B. 研究方法

1. 文献調査

前年度に引き続き、医学文献データベース医学中央雑誌およびPubMedデータベースを用いて国内外症例の文献調査を行った。2011-12年に新たに報告された女性化乳房症例の報告(検索語: 女性化乳房/TH or 女性化乳房/AL)を検索し、前年度までの調査成績に追加した。診断基準の妥当性については、内外教科書・成書を中心に文献調査を実施した。

2. 遺伝子解析

これまでのわれわれの検討から、アロマターゼ遺

表1. 女性化乳房症例の邦文での報告症例の集計

薬剤	33	薬剤性	33
		染色体異常	24
先天性	38	酵素欠損症	4
		アンドロゲン受容体関連	10
神経筋疾患	44	神経筋疾患	44
腫瘍	75	腫瘍	75
		高プロラクチン血症	6
ホルモン	31	甲状腺疾患	10
		中枢性ホルモン異常	15
		透析	9
その他	28	肝硬変	6
		その他	13
特発性	39	特発性	39

特発性として報告された症例のうち、本研究班の診断基準2012年案に照らして該当しないと思われた症例は除いて集計している。

伝子およびその近傍の遺伝子変異(微細染色体逆位)が遺伝性女性化乳房症の原因となっていることが判明している。今回の研究では、微細染色体逆位以外の構造異常も検出できるシステムの開発が必要であることから、アロマターゼ遺伝子の存在する15番染色体についてのCGH arrayを新たに作成しており、これを使用して追加症例の検索を実施した。CGH arrayにより検出された遺伝子変異については、long range PCR法などにより個別に変異の種類と位置の確認作業を継続して行った。

3. 表現型解析

個別に収集した臨床データおよび文献データと照合して、解析した。

(倫理面への配慮)

本研究にあたり、研究計画「遺伝性女性化乳房の実態把握と診断基準の作成」について、千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会の審査承認を受けた。

遺伝子解析は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守の下で行い、研究への参加および撤回は自由意志で決定されるよう配慮した。個人情報、研究組織に属さない管理者によって連結可能匿名化と情報の保護が行われた。

C. 研究結果

1. わが国における患者診療の実態把握(表1・2および図2)

1983年以降本年度までの報告例を含めて、文献調査結果を表1に、全国調査の結果を表2に、症例

表2 全国調査による結果のまとめ(患者数の把握)

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 記載なし	あり あり —	20 0	26 0
	b	AEXSの可能性がある(含孤発例)	<25 なし or 不明	—	120	146
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	41
合計					230	304

一次および二次アンケート調査にもとづき、個別調査を実施して作成した。

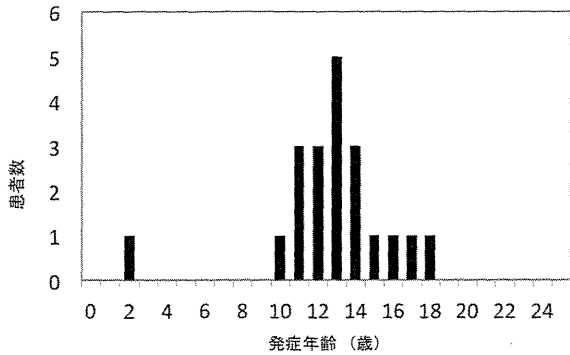


図2. 遺伝性女性化乳房症の発症年齢
2010-2012年に報告された邦文文献では、発症年齢の記載がなかったため、図はそれ以前の集計と同じ数値になっている

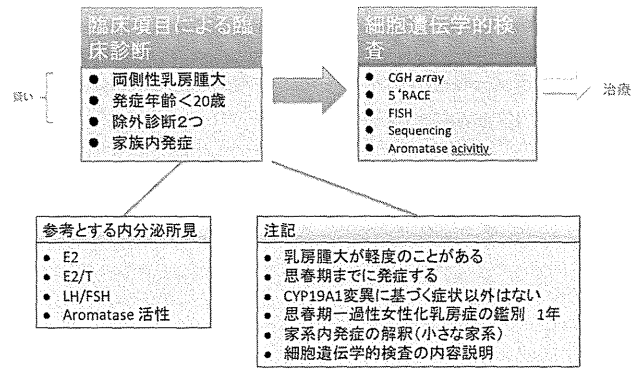


図4 診断基準案(2012年version) 診断フロー図

の発見時の年齢分布を図2に示す。

1983年から2012年までに、(女性化乳房/TH) or (女性乳房/AL) を検索語として医学中央雑誌データベースで検索したところ、ヒットした文献は661件あった。各文献を個別に検討し女性化乳房症症例の報告を含まないものと重複報告例と判断できるものを除いたところ、328件が除かれ、最終的に333件に女性化乳房症症例の記載があった。このうち、2010年以降2012年度までにあらたに本邦で報告されたものは3家系あり、そのうち2家系が本研究班からのものであった。

国外報告例について調査集計を行った。その結果、1977年以降に欧文で発表された本症と思われる症例は、28例20家系であった。このうち、15例9家系は本研究班員からの報告であった。

2. 疾患名称・定義と概念の整理 (図3)

1) 名称:

遺伝性女性化乳房症は、英文の familial gynecomastia に相当する用語である。CYP19A1 変異による疾患であることが明らかとなった後は、

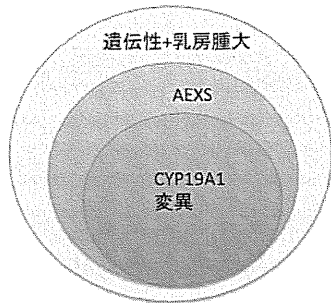


図3 診断基準案(2011年versionより)

aromatase excess syndrome, AEXS と記載されるようになった。直訳すると、アロマトラーゼ (発現) 過剰症となるが、乳がんや子宮内膜症などさまざまな家族性でない疾患を除外するために、遺伝性アロマトラーゼ過剰症 (aromatase excess syndrome, AEXS) と翻訳するのが適切である。

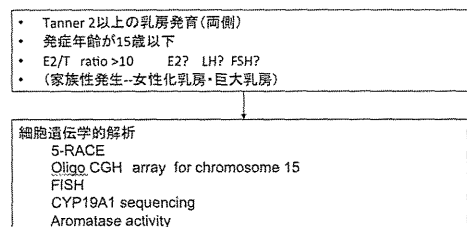
2) 本疾患の定義:

本疾患は、広義には、遺伝性の原因不明女性化乳房症と定義される。かつて「本態性女性化乳房症」と表現された疾患に該当する。

このうち、アロマトラーゼ過剰発現により高エストロゲン血症をきたすものが、aromatase excess syndrome (遺伝性アロマトラーゼ過剰[発現]症) である。

さらに、このうち CYP19A1 変異によるものが、狭義の本疾患である。

AEXS に含まれるが、CYP19A1 以外の遺伝子変異によることが明らかとなった疾患には、Peutz Jeghers 症候群 (LKB1 変異) や先天性副腎過形成



臨床診断の手引きにより、スクリーニングすることで不要な検査を避けるよう配慮した。診断の手引きに以下の通り記載する。

5'-rapid amplification of cDNA ends, 5'RACE (プロモーター逆位)、15番染色体 comparative genomic hybridization (CGH)オリゴプローブアレイ(重複、欠失)、fluorescence in situ hybridization (FISH) 等により変異を検出し、シークエンス等により確定する。

図5 細胞遺伝学的診断の手順(2012案)

(*DAX1* 変異) などがある。

一方、最も広義の遺伝性+乳房腫大を示すグループには、まだ同定されていない遺伝子変異によるアロマターゼ発現症例が含まれる。

3. 診断のフロー (図4)

2011年度の検討結果とその後の追加症例の解析結果をもとに診断フローを改めて整理し、図4に示すように、臨床診断による症例の拾い上げ、その後の細胞遺伝学的検査による確定診断への流れをまとめた。内分泌所見には病態生理学的には大切な所見であるが、エストロゲン高値などの項目を診断項目に加えることにより逆に見逃し例が発生することが予想されることなどの検討をもとに、診断項目から除外することとした。代わりに、参考とする所見として解説を加え、内分泌専門家によって取り扱いが行われることを想定した解説を加えた。

細胞遺伝学的診断法は、確定診断として位置づけられる。これまでの解析から、*CYP19A1* 変異には複数の種類があり、家系ごとに大きく異なっていることが判明している。この変異は単一の検査法では検出できないものであり、すべての変異を見逃すことなくかつできる限り簡便に検出できる系統的手法の開発がより重要となる。

4. 診断基準 (2012年版、別添資料1-1) と付表 (別添資料1-2)

臨床的診断項目による臨床的診断基準について、2011年版をもとに検討した。その結果、1) タナー分類2度以上の両側性乳房発育、2) 発症年齢が20歳以下、3) 2次性女性化乳房と思春期一過性女性化乳房症を除外できる、4) 家系内発症があるの4項目が妥当であることを確認し、1)～3)までを満たした場合を疑い例、1)～4)までを満たした場合を診断確定例とすることとした。改めて、これまでの文献や本研究班での診断例について検討を加え、これらの診断基準でほぼ確実に診断できることを確認した。

診断支援のための解説および注記の文章についても検討し、一部文言の修正を行った。思春期女性化乳房症との鑑別の問題については、困難が予想される症例があることから、再度検討をおこなった。

その結果、後者が一過性であるのに対して、遺伝性女性化乳房症は一様に増悪する疾患であることに注目して鑑別することが妥当と結論された。一過性の判定のための期間には、はっきりした根拠を見いだすことができなかったが、研究班の意見として1年とするのが最も妥当との結論となり、手引きの表現を変更した。

5. 細胞診断学的手順の整理 (図5)

系統的に *CYP19A1* 変異を同定するための系統的な細胞遺伝学的診断方法を図5にまとめた。まず、CGH arrayにより欠失や重複を検出し、検出された構造異常は、ゲノム情報をもとにプライマーを個別に作成した long range PCR法などにより増幅してシーケンスにより切断端を同定する。CGH arrayでは変異が検出されなかった場合には、5'RACEを行って、逆位による新規プロモーターの獲得の可能性を探索する。発見された場合には、切断端配列を含む領域をプローブとする FISH や Southern blotting などにより確認する。最終的には、シーケンスにより確定する。

6. 新たに発見された *CYP19A1* 変異

本年度までの研究により、これまで染色体微細逆位と判断してきた症例のうち3例について切断端の配列が明らかとなった。いずれも断端には遺伝子重複や欠失を伴っており、単純な逆位ではなく複雑な構造異常を有していることが明らかとなった。一方、同様に切断端の同定された重複や欠失では、切断端は単純で複雑な構造異常は伴っていなかった。まだ、切断端を同定できていない逆位家系が2家系あり、今後も引き続き解析を進めることとした。

D. 考察

研究の意義:本症の原因はこれまで不明であった。研究代表者である生水は、本疾患が染色体微細逆位が原因であることを世界で初めて明らかにした。本研究班の研究により、新たに染色体微細欠損、染色体微細重複が原因である家系が初めて同定された。これらは、世界に誇る業績である。また、わが国における今回の解析から、これらの遺伝型と表現型(乳房肥大の程度)とが良く相関することが明らか

となった。とくに、わが国には相対的軽症例が発見されたことから、わが国における臨床医の診断能力の高さが示唆された。一方で、臨床症状が軽いために見逃されている症例が存在している可能性も示唆され、今後の検討課題と考えられる。

臨床的意義:細胞遺伝学的診断法の確率とその支援ファシリティーの提供は、発症前の早期診断を可能にする。これにより、早期の治療介入すなわち発症前予防が可能となる。本研究班で開発した、臨床症状からの拾い上げ（診断の手引き）と併せることにより、実際に患者治療に貢献できるかどうか、実証的研究による評価が今後の課題である。今回の研究成果を実用的なものとするために、今後の実証研究（妥当性評価）が、強く望まれる。平成24年度までの研究と、今後の発展研究の関連について、図6にまとめた。

臨床現場での活用の可能性:今回作成した診断の手引きは臨床的なスクリーニングに活用できるものとなっている。さらに、細胞遺伝学的診断法と組み合わせることで、現状で考えられる限り最も合理的で少ない投資で確定診断が得られるものとなっている。実証が必要ではあるが、十分に臨床応用可能な成果と考えられる。

他の研究分野に波及する可能性:今回発見された遺伝子変異型とその発症機序は新たなものであり、今後他疾患の原因解析に大いに寄与する可能性がある（同様の機序が見いだされてくる可能性がある）。今回開発された、カスタム CGH array は、*CYP19A1* 以外の15番染色体構造異常にも応用できることから、15番染色体関連疾患の解析に寄与する。

行政施策への提言:患者数や診療科の実態把握は、本症の行政的取り扱いについて検討する際の貴重な資料となる。本疾患がわが国において極めて稀な疾患であることが判明した。細胞遺伝学的診断支援（ファシリティー）の提供により、早期診断を行うことで発症予防ができる。今回の研究から、診断支援に要する費用、患者数とその治療に要する費用を見積もることができる。医療者・患者の立場からは、患者への治療介入を兼ねた研究（診断支援）の継続

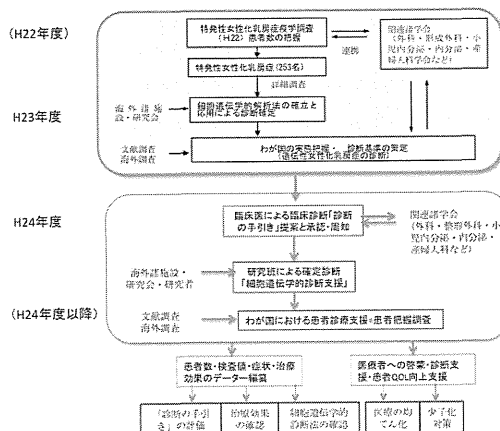


図6. 研究の概略・進捗と今後の計画

を提言したい。

E. 結論

遺伝性女性化乳房症の診断基準と診断手引き2012年度版を作成した。臨床項目に基づく臨床診断により確度の高い拾い上げを行い、系統的細胞遺伝学的検査により診断を確定する診断フローを提案した。系統的細胞遺伝学的検査により、逆位家系のDNA切断端を同定することができた。この結果、逆位はその切断端に複雑な構造異常を有していることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maki Fukami, Junichi Suzuki, Kazuhiko Nakabayashi, Ryo Tsunashima, Tsutomu Ogata, Makio Shozu, Sinzaburo Noguchi. Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene *CYP19A1* in breast cancer. *Breast Cancer* 2013. Published online: 30 April 2013
2. Tsuruoka N, Arima M, Yoshida N, Okada S, Sakamoto A, Hatano M, Satake H, Arguni E, Wang JY, Yang JH, Nishikura K, Sekiya S, Shozu M, Tokuhisa T. ADAR1 Protein Induces Adenosine-targeted DNA Mutations in Senescent Bcl6 Gene-deficient Cells. *J Biol Chem.* 2013; 288(2) : 826-836
3. Ichiro Tatsuno, Takashi Terano, Mitsugu Nakamura, Kiminori Suzuki, Kazuko

- Kubota, Jyunichi Yamaguchi, Tomohiko Yoshida, Sawako Suzuki, Tomaki Tanaka and Makio Shozu. Lifestyle and osteoporosis in middle-aged and elderly women: Chiba bone survey. *Endocr J.* 2013; (in press)
4. Akita S, Mitsukawa N, Rikihisa N, Kubota Y, Omori N, Mitsuhashi A, Tate S, Shozu M, Satoh K. Early diagnosis and risk factors for lymphedema following lymph node dissection for gynecologic cancer. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Feb; 131(2): 283-90
 5. Kazuyoshi Kato, Shinichi Tate, Kyoko Nishikimi, Makio Shozu. Bladder function after modified posterior exenteration for primary gynecological cancer. *Gynecologic Oncology* 2013 Apr; 129(1): 229-33
 6. Ishikawa H, Kiyokawa T, Takatani T, Wang GW, Shozu M. Giant multilocular sex cord tumor with annular tubules associated with precocious puberty. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1) : e14-16
 7. Fukami M, Shozu M, and Ogata T. Molecular Bases and Phenotypic Determinants of Aromatase Excess Syndrome. *Int'l J of Endocrinology*; 2012;584807(8 pages)
 8. T. Miyoshi, Y. Maeno, H. Sago, N. Inamura, S. Yasukochi, M. Kawataki, H. Horigome, H. Yoda, M. Taketazu, M. Shozu, M. Nii, H. Kato, S. Hayashi, A. Hagiwara, A. Omoto, W. Shimizu, I. Shiraiishi, H. Sakaguchi, K. Nishimura, K. Ueda, S. Katsuragi, T. Ikeda. Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A Nationwide survey in Japan. *Circulation Journal* 2012; 76 : 469-476
 9. Furuya M, Okuda M, Usui H, Takenouchi T, Kami D, Nozawa A, Shozu M, Umezawa , Takahashi T, Aoki. Expression of Angiotensin II receptor-like 1 (APJ) in the Placentas of Pregnancy-Induced Hypertension. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31(3): 227-35
 10. Kizaki Shoko, Matsui Hideo, Usui Hirokazu, Shozu Makio, Hanawa Shinsuke, Yamamoto Eiko, and Kikkawa Fumitaka. Normal human Chorionic Gonadotropin Regression Curves in Uneventful Postmolar Patients. *J Reprod Med* 2012; 57(5-6): 243-248
 11. Kihara Maki, Usui Hirokazu, Tanaka Hirokazu, Inoue Hiromi, Matsui Hideo, Shozu Makio. Complicating Preeclampsia as a Predictor of Poor Survival of the Fetus in complete Hydatidiform Mole Coexistent with Twin Fetus. *J Reprod Med* 2012; 57(7-8): 325-328
 12. Mitsuhashi A, Uno T, Usui H, Nishikimi K, Yamamoto N, Watanabe M, Tate S, Hirashiki K, Kato K, Yamazawa K, Shozu M. Daily Low-Dose Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Uterine Cervical Cancer With Emphasis on Elderly Patients: A Phase 2 Trial. *Int J Gynecol Cancer* 2012; Epub ahead of print.
2. 学会発表・講演会
 1. Makio Shozu and Tatsuya Kobayashi. Symposium 2 Non-androgenic steroids in the male : Organisation, function and relationship of aromatase promoters. 10th International Congress of Andrology (ICA), 2013年2月23日～26日、Melbourne
 2. Makio Shozu, Takashi ehara, Akira Mitsuhashi. Metformin, An Old Drug for a New Endocrine Therapy to Endometrial Cancer. 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer. 2012年11月15日～17日、Kanazawa
 3. 生水真紀夫. 胎盤におけるアロマターゼ発現と性差構築. 第4回文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「性差構築の分子基盤」領域会議. 2012年10月15日～17日、和歌山
 4. 生水真紀夫. アロマターゼの進化:なぜ胎盤で発現したか?. 東京医科歯科大学大学院特別講義. 2012年5月18日、東京
 5. 生水真紀夫. エストロゲンと骨—思春期症例から学ぶ. 岐阜産科婦人科研究会. 2012年8月25日、岐阜
 6. 生水真紀夫. 女性のライフサイクルとエストロゲン—アロマターゼとのかかわり—. 第27回日本女性医学学会学術集会. 2012年10月13日、山形
 7. 生水真紀夫. 骨とエストロゲン—思春期の症例に学ぶ—. 埼玉県産婦人科医会平成24年度後期学術集会. 2012年11月10日、埼玉
 - H. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

II. 分担研究報告

分担研究報告書

遺伝性女性化乳房の診断基準案の検討

研究代表者	生水真紀夫	千葉大学大学院医学研究院生殖医学 教授
研究分担者	原田信広	藤田保健衛生大学医学部生化学第一講座 教授
	横田千津子	城西大学薬学部臨床病態学講座 教授
	花木啓一	鳥取大学医学部保健学科母性・小児家族看護学・小児保健学 教授
	野口眞三郎	大阪大学大学院医学系研究科乳腺内分泌外科 教授
	碓井宏和	千葉大学大学院医学研究院生殖医学 講師

研究要旨

遺伝性女性化乳房症は、おもに思春期前の男性に女性化乳房、低身長、性欲の低下をもたらす疾患である。本疾患は、早期診断治療介入により発症予防や症状の軽減が可能な疾患である。今回、早期診断治療をめざし、4項目よりなる臨床的診断基準案2012年度版（診断手順の説明を含む）を作成した。これにより、細胞遺伝学的手法を用いた確定診断を受けるべき患者を効率よく拾い上げることができると思われた。本基準は、臨床検査値を含まず所見・病歴と家族歴から診断する簡便な基準であり、一般医家にとって使いやすいものとなっている。今後、医療者に周知していくことが肝要である。本基準公表後、一定期間においてその妥当性が見直しが望まれる。

A. 研究目的と背景

遺伝性女性化乳房症は、おもに思春期前の男性に女性化乳房、低身長、性欲の低下をもたらす疾患である。容姿上の問題に留まらず、精神的問題を抱えて社会的活動性の低下をもたらす可能性がある。また、女性にも発症し、思春期早発症・巨大乳房・不正性器出血や不妊などの症状を来すことがある。

本疾患患者は、1960年ころからすでに見いだされていたものの、その実態は不明であった。おもに男性患者が発見されていたことから伴性劣性遺伝を示す疾患と理解されていた時代もあった。1990年代に入ってアロマターゼ遺伝子 (*CYP19A1*) がクローニングされ、分子遺伝学的解明が進み多重エキソンI構造が徐々に明らかになってきた。2003年に、われわれは本疾患3家系の分子遺伝学的解析を行い、本疾患が *CYP19A1* のプロモーター変異による常染色体優性遺伝形式をとる単一遺伝子病であることを明らかにした。

本疾患家系の *CYP19A1* では、エキソンI.1の近傍上流で反対鎖 (+鎖) 上にある *CYP19A1* と異なる

遺伝子のプロモーターが逆位を来し、その結果 *CYP19A1* のあらたなプロモーターとして機能したことにより、アロマターゼが全身の臓器・組織で過剰に発現していた。染色体微細逆位による近傍反対鎖上の遺伝子プロモーターのリクルートによる過剰発現は、新たなタイプの gain-of-function mutation の細胞遺伝学的機序であった。

一連の研究成果からそれまで臨床症状から推定されていた遺伝性女性化乳房症は、分子遺伝学的手法によって発症前に診断することが可能になった。また、分子遺伝学的手法により、症状が比較的軽い症例においても診断が可能になった。その結果、本疾患の臨床症状には、表現型に幅があり、臨床症状の比較的軽い症例では診断を確定することが困難な症例が存在することが明らかになった。

一方、1990年代後半から閉経後乳がんを標的としたアロマターゼ阻害剤の臨床応用が始まった。アロマターゼ阻害剤は、臨床投与量で血中および組織内エストロゲンを効率よく低下させること、長期の投与によっても重大な副作用が生じにくいことが

明かにされた。また、閉経前乳がん患者への投与症例の観察から、排卵誘発作用を持つことが示され、排卵障害を示す良性疾患（PCOS）への投与も始まった。そこで、われわれは先に遺伝学的診断を行った症例を対象に、アロマターゼ阻害剤による治療を試みたところ、速やかな血中エストロゲンの低下と乳房の縮小効果を認めた。

このように、細胞遺伝学的診断が可能になり、アロマターゼ阻害剤による治療の可能性が示唆されたことから、遺伝性女性化乳房症の早期診断治療の可能性が現実的となってきた。先にのべたように、本疾患は思春期前に発症し、その後は進行性に症状が進んで再発性・難治療性の乳房腫大や不可逆性低身長などの症状が出現する。したがって、われわれは、発症前に細胞遺伝学的に診断を確定し、発症前の予防的治療を行うことで、患者のQOLの改善を図ることができるものと考えた。

そこで、われわれは、厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）を得て、早期診断法の確立と治療効果の検証を目指した研究を平成22年度より開始した。平成22年度には、文献調査およびアンケート予備調査により、全国調査方法を検討し、平成23年度に本調査・詳細調査を実施して、わが国における本症患者数の把握および診療実態を把握することを試みた。同時に、細胞遺伝学的診断法の開発とその検証を行い、系統的な細胞遺伝学的診断法の確立とそのファシリティーの提供を実施した。これらの一連の作業により症例を集積して、診断基準作成のための基礎的資料を作成して暫定的診断基準（案）を作成した。

平成24年度の研究では、臨床症状による診断基準案の作成とその見直し作業を行うことを目的とした。この基準案は、臨床症状から細胞遺伝学的診断を受けるべき疑い患者を効率よくスクリーニングすることを目的とした。同時に、この診断基準案の提案により、臨床医の本疾患の認知度を上げて見逃しのない医療環境を目指している。細胞遺伝学的診断ファシリティーは世界的にも例がなく、もちろんコマーシャルレベルでの供与も見当たらないことから、研究班での継続した診断支援事業を継続する必要がある。そこで、本年度はスクリーニング対象を一部の乳がん患者にも広げて実施し、今回開発した系統的細胞遺伝学的診断法の妥当性を検証することとした。

B. 研究方法

医学文献データベース医学中央雑誌に基づく国内文献の収集、平成22年度から24年度にかけて実施した国内医療施設を対象とした全国実態調査、PubMed データベースによる欧文文献の調査より収集した症例の遺伝子解析データおよび臨床データを検討対象とした。また、鑑別診断のために、同様にデータベースによる検索を実施した。

（倫理面への配慮）

患者データについては、匿名化したものを使用しており、集計に当たって特に配慮を必要としない。

C. 研究結果

1. 現状把握と問題点の整理

診断基準の目的・意義を定めるために、まずわが国における遺伝性女性化乳房症診療の問題点を改めて整理した。

1. 内分泌腺や乳腺診療を専門とする医師において、独立疾患として十分に認知されていない

本疾患の存在が報告されてすでに50年を経過している。しかし、遺伝子レベルで診断が可能となり、独立した疾患単位であることが明らかになってからはまだ10年あまりである。そのため、本疾患の知名度は医療従事者においてもまだ低く、平成

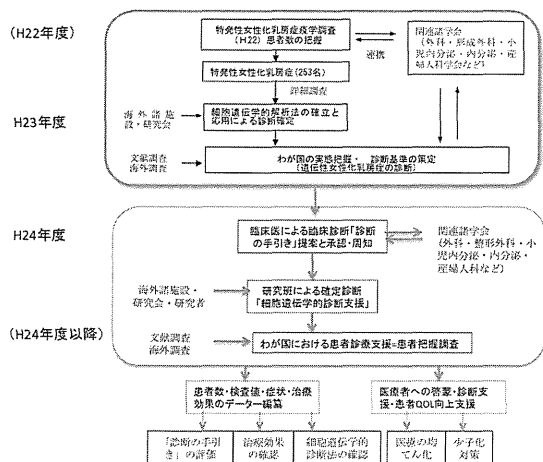


図1. 研究の概略・進捗と今後の計画

22年度に実施されたアンケート調査の際に、初めてその存在を知ったとする回答者も多く存在した。

これまでの調査によれば、本疾患を専門に取り扱う医師はいないものと思われる。患者は、小児科（内分泌）・外科（乳腺）・形成外科・内科・婦人科など様々な診療科を受診している状況にある。また、遺伝子診断を行える施設やコマーシャルラボも、国内外を通じて存在していなかった。本研究班での診断支援が唯一の診断支援を提供していることが確認された。

以上から、本疾患の認知度を上げ、遅滞なく診療（早期診断治療）に結びつけることが喫緊の課題と考えられた。診断基準の策定にあたり、最初に患者を診察するこれら関連診療科の臨床医が、比較的容易に本疾患患者を他の原因による女性化乳房症と区別し、細胞遺伝学的検査による診断確定作業の効率を上げるようにすることが必要と考えられた。

2. 適切な診断基準が存在しない

検索の結果、国内外を通じて本疾患の診断基準として定まったものが存在しないことが明らかとなった。これには、遺伝子診断が可能となった現状より以前においては、本疾患の範疇に属さない症例も一緒に扱われていたことが関与していると思われる。

今回の細胞遺伝学的診断の実施により、確定診断ができた症例を集計・解析対象とすることで、本疾患の臨床像を他原因による2次性女性化乳房症と対比させて、診断基準を作成することが可能となる。この結果を基に、適切な診断基準を作成するこ

とが、診断の精度と効率を高めるために大切と考えられた。この際、臨床医にとって使いやすい診断基準とすることが肝要と考えられた。

3. 治療法のエビデンスがない

本疾患は、ほぼ全身の臓器・細胞でアロマターゼが無調節に発現するために、血中エストロゲン値が上昇する疾患である。このエストロゲンが両側性で進行性の乳腺発育をもたらす。エストロゲン合成の基質は、血中のアンドロゲンであり、男性では副腎や精巣から分泌されるが、前思春期においては adrenarche が gonadarche に先行し、エストロゲン合成期質を供給することになる。したがって、典型例の発症は、前思春期に始まる。

このような病態生理学的理解から、本疾患では前思春期前に診断を確定し、臨床症状が出始める前からアロマターゼ阻害剤を投与することで、発症を予防する戦略が有効と考えられている。しかし、これまでには、成人例への投与の報告しかなく、乳房の縮小効果が確認されているものの最終身長への効果は確認されていない。

本研究班での診断基準が周知され、早期治療の経験例を蓄積して、治療効果のエビデンスを積み上げていく必要があると考えられる。

2. 診断手引き案の位置づけ

前項に挙げた問題点を踏まえ、診断の手引きを「細胞遺伝学的確定診断のための効率的診断を行うための臨床的スクリーニングツール」と位置づけて作成することとした（図2）。

このため、診断基準は、臨床項目のみで診断が可能なものとし、できる限り特殊な検査項目を含めないことを目指して作成することとした。一方で、細胞遺伝学検査は、確定診断と位置づけ、系統的にもれなく *CYP19A1* 変異を検出するようデザインすることとした。

図2に、診断基準と細胞診断学的診断を用いた、本疾患の診断フローの概略を示す。種々の検討の結果、臨床項目のみによる診断においても、かなりの精度をもって遺伝性女性化乳房症の診断が可能であることが明らかとなったため、細胞遺伝学的確定

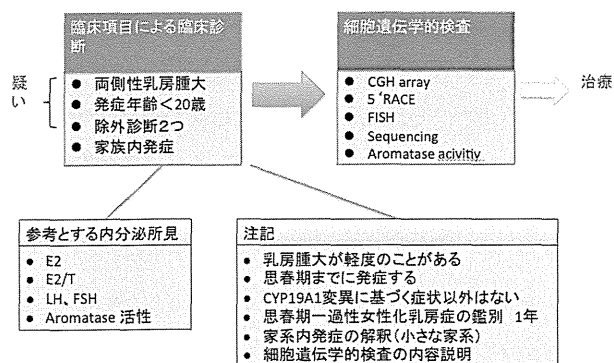


図2 診断基準案(2012年version) 診断フロー図

診断を行っていないなくても遺伝性女性化乳房症の「臨床診断名」を用いてよいと判断した。

3. 検討課題

前項に挙げた問題点を踏まえ、本疾患の早期診断治療のために平成 23 年度に作成した診断手引き案の再検討を行った。

1. 疾患の名称

遺伝性女性化乳房症は、英文の *familial gynecomastia* に相当する用語である。しかしながら、われわれにより *CYP19A1* 変異による疾患であることが明らかとなった後は、*aromatase excess syndrome*, *AEXS* と記載されるようになった。これは、アロマターゼ（発現）過剰症と翻訳すべきである。しかし、このままの訳語では乳がんや子宮内膜症などさまざまな家族性でない疾患も含むことになる。したがって、ここでは、遺伝性アロマターゼ過剰症 (*aromatase excess syndrome*, *AEXS*) と表現することにしたい。

なお、遺伝性とするのか家族性とするのかについても議論があるものの、遺伝子疾患であることを的確に表現していることから、当該研究班の名称である遺伝性を用いることとする。

2. 本疾患の定義

歴史的経緯を踏まえた本疾患の定義は、遺伝性の原因不明女性化乳房症であり、「本態性女性化乳房症」とも表現すべき疾患である。このうち、アロマターゼ過剰発現による高エストロゲン血症によるものが、*aromatase excess syndrome* (遺伝性アロマターゼ過剰[発現]症) に含まれる。さらに、このうち *CYP19A1* 変異によるものが狭義の本疾患

の定義となる。

CYP19A1 以外の遺伝子変異であることが明らかとなったアロマターゼ過剰発現症としては、*Peutz Jeghers* 症候群 (*LKB1* 変異) や先天性副腎過形成 (*DAX1* 変異) ⁽¹⁾ などがある。*DAX1* はオーファン核内受容体である、*SF1* と拮抗してステロイド産生を抑制しているが、その変異は逆に *SF1* の相対的機能亢進からアロマターゼ過剰発現をもたらす。一方、*Peutz Jeghers* 症候群では、*LKB1* 変異から性索間質由来腫瘍 (セルトリ細胞腫瘍) を来す。この性索間質腫瘍のアロマターゼ発現が高いために、血中のエストロゲン値が高まり女性化乳房を来す⁽²⁾。

一方、最も広義の遺伝性+乳房腫大を示すグループには、まだ同定されていない遺伝子変異によるアロマターゼ発現症例が含まれているものと思われる。胚細胞性腫瘍 (*germinoma*) にアロマターゼが過剰に発現していた症例も報告がある⁽³⁾。このように、アロマターゼ発現腫瘍が生殖細胞系列の変異によって生じる場合には、定義上から広義の遺伝性女性化乳房症に含まれることになる。一方で、未だ原因の確定できない症例も多く存在する。個発症例では、遺伝性の判定がなされないため、鑑別診断にすら挙げられていない症例が存在する可能性が残されている。

3. 診断項目

2011 年度案では、1) タナー分類 2 度以上の両側性乳房発育、2) 発症年齢が 20 歳以下、3) 2 次性女性化乳房と思春期一過性女性化乳房症を除外できる、4) 家系内発症がある の 4 項目とすることとし、1-3 までを満たした場合を疑い例、1-4 までを満たした場合を診断確定例とすることになった。改めて、これまでの文献や本研究班での診断例について検討した結果、これらの診断基準でほぼ確実に診断できることが確認された。

このうち、診断上問題となり得る項目が 3) の鑑別疾患である。付表にあげている 2 次性女性化乳房症のほとんどは、それぞれ原疾患の所見や症状があるため、鑑別は容易である。これに対し、思春

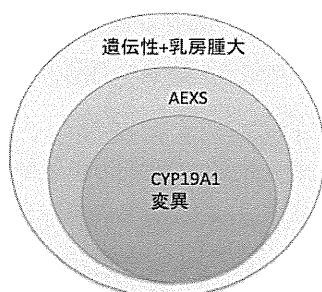


図3 診断基準案 (2011年versionより)

期一過性女性化乳房症の診断は、前向きに行うのは困難な症例が存在することが指摘された。

海外文献や教科書などにも鑑別のための決定的な所見の記載は見当たらなかった。討議の結果、「思春期一過性」であることで遺伝性疾患と鑑別することとした。一過性の基準も客観的なものは見当たらず、討議の結果1年とすることが合理的と考えられるとの結論に至った。そこで、「乳房の増大や疼痛の進行がおおむね1年以内で止まりその後軽快に向かう」と表現して、一過性乳房腫大を診断することとした。また、生理的一過性乳房腫大の発症時期はおおむね思春期であるのに対して、遺伝性女性化乳房症の発症時期は症状の強い症例では前思春期で早い。しかし、軽症例は思春期で初めて気付く例もあるため、思春期発症例は鑑別に使えない。また、わが国の症例では、むしろ思春期以降に発症している症例が多く、比較的臨床症状（女性化乳房の程度）の軽い症例が多いようであるが、その理由は不明である。

4. 参考とする内分泌検査

血中エストロゲン値の診断的意義について改めて追加症例を含め検討を行った。やはり、高値例が多いが、高値を示さない症例も存在することから、診断の要件とはできないことが確認された。しかし、エストロゲン高値例では、診断スクリーニングに有用とも考えられ、「高値例が多いが、高値を示さない症例も存在する。E2値から本症の可能性を除外することはできない」とすることで、スクリーニングからの脱落を防ぐこととした。

なお、脂肪組織など末梢組織では必ずしも17β HSD1の過剰発現とリンクしていないと思われることから、E2値のほかE1値もエストロゲン高値の判断を行う際の手がかりとなることが予想される。しかしながら、現在通常の商業ベースでのエストロゲン測定が不可能であることから、診断項目には盛り込まないこととなった。

アロマターゼ過剰発現により基質であるアンドロゲンが低下し、産物であるエストロゲンが低下することから、E2/T比が診断に有用であることが深

表1 遺伝性女性化乳房症の診断の手引き (2012案)

遺伝性女性化乳房症の診断の手引き (2012案)

遺伝性女性化乳房

遺伝性女性化乳房は、性腺外組織で過剰に産生されたエストロゲンにより男性に女性化乳房・低身長などの症状をもたらす常染色体優性の遺伝性疾患である。これまでに、アロマターゼ遺伝子に病変異常をもつ家系が知られている。アロマターゼ阻害剤投与により症状の発生を抑制できる可能性があることから、早期診断が望まれる。

診断基準

診断項目1)~4)の項目を満たすものを、臨床的に遺伝性女性化乳房と診断する。同意を得て、末梢白血球の細胞遺伝学的検査により診断を確定する。1)~3)を満たすが、4)を満たさないものは疑い例とし、細胞遺伝学的検査により診断を確定する。血中ホルモン値は、診断の参考にとどめ、診断基準には含まない。

A. 診断項目

- 1) タナー分類2度以上の両側性乳房発育¹⁾
- 2) 発症年齢が20歳以下²⁾
- 3) 二次性女性化乳房³⁾と思春期一過性女性化乳房⁴⁾を除外できる
- 4) 家系内発症がある⁵⁾

B. 参考とする内分泌検査

● 血中エストロジオール(E2):

高値例が多いが、高値を示さない症例も存在する。E2値から本症の可能性を除外することはできない。

● E2/Tテストステロン比:

TからE2への転換率を反映する。遺伝性女性化乳房症では、E2[pg/ml]/T[ng/ml](T) >10を示す例が多いが、その他の疾患(クラインフェルター症候群、肝疾患など)でもE2/T >10となることもある。

● 血中ゴナドトロピン:

FSH低値、LH基準値のことが多い。

● アロマターゼ活性

乳腺組織のアロマターゼ活性が、同年齢の健常者に比し高値を示す。乳腺以外の皮下脂肪や血中単球のアロマターゼ活性も、高値を示す例が多い。

C. 細胞遺伝学的検査

末梢白血球ゲノムDNAを用いてアロマターゼ遺伝子の変異を同定する⁶⁾。乳腺もしくは皮膚より採取した組織から細胞を分離して、アロマターゼ活性を測定することもできる。末梢白血球で代用できることもある。

注記

9.1) 乳房腫大は進行性である。腫大の程度は遺伝子型と相関しており、遺伝子変異型によっては、乳房腫大が軽度にとどまる家系もある。両側の腫大を示すが、腫大の程度に左右差がある例もある。女性例では、巨大乳房として認識される。

9.2) 思春期、遅くとも20歳までに発症(乳房腫大を自覚または他覚)する。前思春期から、乳房腫大が始まる例がある。

9.3) 二次性女性化乳房(付表)の可能性を除外する。二次性女性化乳房では、それぞれ原疾患の所見や兆候があるのに対し、遺伝性女性化乳房ではエストロゲン高値に基づく乳房腫大・低身長症状以外の症状を示さない。

9.4) 思春期男児には、生理的な一過性両側性乳房腫大がしばしば見られる。発症時期が思春期である、症状(乳房の増大や疼痛)の進行がおおむね1年以内で止まりその後軽快に向かうなどの所見は、一過性乳房腫大を示唆する。

9.5) 家系内発症があれば、本症である可能性が高い。父親に女性化乳房がみられる症例が多い。家系発症が確認できない場合でも、本症を確実には否定することはできない。母方の遺伝で巨大乳房が自覚されていない、de novoに発生した孤発例などの可能性がある。細胞遺伝学的検査、もしくは乳腺組織のアロマターゼ活性測定により診断を確定する。

9.6) 5'-rapid amplification of cDNA ends, 5'RACE(プロモーター座位)、18番染色体 comparative genomic hybridization (CGH)オリゴプローブアレイ(重複、欠失)、fluorescence in situ hybridization (FISH)等により変異を検出し、シーケンス等により確定する。

見らにより報告されている⁽⁴⁾。

これまでに検討が可能であった症例では、全例で脂肪細胞・末梢血由来不死化細胞（マクロファージ）でのアロマターゼ活性の増加が認められた。これは、*CYP19A1* の新規獲得プロモーターがすべていわゆる *hose keeping gene* 由来であったことによる。しかし、その臓器ごとの発現パターンはかならずしも家系間（症例間）で同一ではなく、リクルートされた遺伝子プロモーターの特性を反映したものとなっていた。今後症例の積み重ねにより、脂肪や末梢血細胞での発現は低いものの、特定の臓器（生理的な発現臓器とは異なる）においてアロマターゼ発現が亢進しているといった症例も発見されてくる可能性がある。したがって、臓器や細胞のアロマターゼ活性を測定して高値であった場合には、診断的意義があるものと考えられるものの、正常であった場合には本症である可能性について肯定も否定もできないことになる。

このように、アロマターゼ活性の測定は、測定組織の問題、判定のために正常値の設定の問題、高値を証明できない場合でも本症が否定できないという問題などが内在しているため、あくまでも参考所見とすべきであると判断した。

5. 細胞遺伝学的検査

細胞遺伝学的検査に用いる DNA 検体は、末梢血単核球、皮膚組織および分離した線維芽細胞、毛根細胞などあらゆる細胞を用いることができる。乳腺組織や線維芽細胞を用いる場合には、同時に活性測定を実施することができる。

診断項目とその内容

これらの検討項目を踏まえて、診断基準（2012年版）を作成した（表1）。

6. 細胞遺伝学的診断法の開発とその評価

本研究班での検討により、本疾患の遺伝子変異には、*CYP19A1* およびその近傍の染色体に種々の構造異常が存在することが明らかとなった。この中には、①微細な逆位、②微細な重複、③微細な欠損などが含まれており、複数の変異が重複した複雑な

構造異常も存在している。いずれも病変が微細なため、従来の染色体分析（分染法）やサザンブロット法による検出は困難である。

そこで、これらの遺伝子異常を効率よく検出するための方法として以下の順で検索をすすめるのが良いと考えられた。まず、15 番染色体 comparative genomic hybridization (CGH) オリゴプローブアレイを行い、重複、欠失を検出する。変異の可能性がある部位については、fluorescence in situ hybridization (FISH) 等により構造異常を確認し、シーケンス等により切断端を確定する。CGH アレイで異常が検出されない場合には、5'-rapid amplification of cDNA ends, 5'RACE を行って、プロモーター逆位の可能性を検討する。これまでの症例では、本法により微細逆位による *de novo promoter* が検出できている。切断端については、逆位情報にもとづいて個別にプライマーを設定して long range PCR を行い、増幅産物をシーケンスして変異を特定する。

最近では、次世代シーケンサーによる全ゲノ

表2 別表 女性化乳房の原因

表2 別表 女性化乳房の原因			
症候性 (2次性)	A. 染色体異常	A1. Klinefelter 症候群 A2. XY 男性, SRY 欠損症 A3. その他	
	B. 酵素欠損症	B1. 3β-HSD 欠損症 B2. 21-hydroxylase 欠損症 B3. 17α-hydroxylase 欠損症 B3. その他	
	C. アンドロゲン受容体関連異常症	C1. アンドロゲン不応症 C2. その他	
	D. 神経筋疾患	D1. 脊骨髄性筋萎縮症 (Kennedy-Alier-Sung 症候群) D2. PEMS 症候群 (Crow-Eukosa 症候群) D3. 筋強直性ジストロフィー D4. ミトコンドリア筋筋症 D5. 筋ジストロフィー D5. その他	
	E. 悪性腫瘍	E1. hCG 産生腫瘍 (肺癌、胃癌、精巣腫瘍、尿路上皮癌など) E2. 絨毛膜 (胃癌、卵巣腫瘍、膀胱癌、精巣腫瘍) E3. 胚性肉腫瘍 (精原腫瘍、神経腫瘍) E4. エストロゲン産生腫瘍 (胃癌、精巣腫瘍、副腎腫瘍) E5. 肝細胞癌 E6. Reiter-Jacobson 症候群 E7. 悪性リンパ腫 E8. 多発性内分泌腫瘍 E9. その他	
	F. 内分泌疾患	F1. 甲状腺機能亢進症 F2. 低コルチゾール血症/性腺機能低下症 F3. 高コルチゾール血症 F4. GH 分泌不全症 F5. ACTH 単独欠損症 F6. 高プロラクチン血症 F7. その他	
	G. 肝疾患	G1. 肝硬変 G2. その他	
	H. 腎疾患	H1. 透析 H2. その他	
	I. 薬剤性	I1. アルドステロン拮抗薬 I2. 降圧剤 I3. 抗精神薬 I4. 副腎薬 I5. ホルモン剤 I6. 抗 HIV 薬 I7. 高脂血症薬 I8. 漢方薬 (牛黄解毒丸) I9. 牛乳 I10. その他 (male to female などを含む)	
	特異性 (原発性)	J. 特定の原因が見あたらないもの (2次性でない)	J1. 家族性・遺伝性がない J2. 家族性・遺伝性がある(推定も含む) 【家系内に女性化乳患者がいる場合など】 J3. 家族性・遺伝性が不明 J4. その他

ムシークエンスが可能となっている。しかし、本疾患は今のところヘテロ変異であり、全ゲノムシークエンスは当面有力な診断法とならない可能性がある。

D. 考察

診断基準案の個別の項目についての検討・考察は、それぞれ検討結果の中に記載した。ここでは、この基準案の個別項目と直接関連しない事項について若干の考察を加える。

1. 本基準の名称について、診断基準とするか診断の手引きとするか

今回提示した表1には、臨床診断基準4項目が明確に示されている。その上で、その適用に当たっての説明が注記されており、この部分および最初の疾患定義は、いわゆる診断の手引きにあたる。すなわち、表1は両者を含んでいる。本研究班会議での検討の結果、診断基準が主であり、本表は当初の予定通り診断基準とするのが適切との判断に至った。

2. 内分泌項目の取り扱いについて

遺伝性女性化乳房症はない分泌異常に基づく疾患である(表3)。診断基準案(2011および2012)は、いずれもホルモン値を加えていない。病態にはエストロゲンが関わっているにもかかわらず、エストロゲン値などがなくまま臨床的確定診断を下すことになる。この点に違和感を覚える臨床医がいるのではないかという危惧や、意図した鑑別疾患以外の疾患が含まれてしまう恐れはないかとの議論があった。診断基準策定にあたり、臨床的スクリーニング、すなわち拾い上げ基準を念頭においてきた。したがって、これまでの検討では本疾患患者がもれなく拾い上げられることは確認してきたが、関連の薄い疾患が含まれる可能性についてはあまり配慮していなかった。そこで、改めて鑑別診断別表(表2)に示された個々の疾患について、この診断基準に照らし合わせて検討を行った。その結果、今回の診断基準によりほぼ確実にこれらの疾患を除外できることが確認された。除外が難しい場合があると考えられた疾患は、結果の項でのべた思春期女性化

乳房(症)であった。

この思春期女性化乳房は、偏側性あるいは時間を変えて一側性に生じることが多いが、ときに両側性のことがある。基本的には、一過性であり、ときに時間をおいて再発性に腫大や疼痛を生じるが、一様に悪化の経過をたどることはない。これらの特徴は、遺伝性女性化乳房症とはかなり異なっているものの、鑑別が困難な症例も存在する。種々検討した結果、後方視的に一時的な腫大と判断できることに重点を置いて鑑別するのが最も確実と判断された。そこで、注記にこの点を記載しておくこととした。本基準の適用後に、一定期間において本表現が鑑別に有用であったか、評価を行い必要であれば見直しを考慮すべき項目と思われる。

3. 学会・臨床医・社会への周知について

今回の診断基準案を、各関連学会に報告する必要がある。日本内分泌学会・日本小児内分泌学会・日本外科学会・日本内分泌外科学会・日本乳癌学会・日本形成外科学会が候補となる学会である。学会員への周知も必要であるが、これについてはウェブ上の掲載が適切と思われた。

4. 患者への診療情報提供

これまでもホームページを通じて患者からの直接の問い合わせがあり、個別に対応してきた。今後、診療施設や医師の紹介をどの範囲まで、具体的にを行うのかなど検討しておく必要があると思われた。治療法の提示範囲や方針についても患者に最も関心のある点であり、現時点で保険適用外の治療であることなども含め、公表範囲や方法についてさら

表3 遺伝性女性化乳房症の内分泌学的特徴

Hormone	Value or response
E1	markedly elevated
E2/T	markedly elevated
E2	normal or variably elevated
T	low or normal
T (hCG stimulation)	Normal T responses
LH	normal
LH (GnRH stimulation)	variably responded
FSH	low
FSH (GnRH stimulation)	Poorly responded
FSH (after preceding GnRH)	Poorly responded

Int J Endocrinol. 2012;2012:584807. Epub 2012 より引用改変

なる検討が必要と思われた。

5. 細胞遺伝学的診断支援ファシリティーの継続

本研究班で、細胞遺伝学的診断支援ファシリティーを提供してきた。この事業は、厚労省の難治性疾患に関連した研究事業として経済的支援を受けて運営してきた。今後、事業見直しなどの中で経済的支援が打ち切られる可能性がある。本事業自体は、需要の多い事業ではないものの代替が存在しないという疾患の特異性からも継続が必要な事業である。今後、どのような形でどのような方法で計測していくのがよいか、行政との交渉も含め検討が必要と思われる。

E. 結論

2011年度に本研究班で作成した遺伝性女性化乳房症の診断基準案を元にして、診断基準案2012年度版を作成した。検討の結果、臨床診断のための基準として妥当な基準と考えられた。各関連学会等に周知し、一定期間後に改めて本基準の妥当性の評価を行い、見直しが必要か検討することが望ましいと考えられる。

(参考文献)

- (1) Wang ZJ, Jeffs B, Ito M, Achermann JC, Yu RN, Hales DB, Jameson JL 2001 Aromatase (Cyp19) expression is up-regulated by targeted disruption of Dax1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:7988-7993
- (2) Lefevre H, Bouvattier C, Lahlou N, Adamsbaum C, Bougneres P, Carel JC 2006 Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 154:221-227
- (3) O'Marcaigh AS, Ledger GA, Roche PC, Parisi JE, Zimmerman D 1995 Aromatase expression in human germinomas with possible biological effects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 80:3763-3766
- (4) Fukami M, Shozu M, Ogata T 2012 Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *International journal of endocrinology* 2012:584807

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maki Fukami, Junichi Suzuki, Kazuhiko Nakabayashi, Ryo Tsunashima, Tsutomu Ogata, Makio Shozu, Sinzaburo Noguchi. Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene *CYP19A1* in breast cancer. *Breast Cancer* 2013. Published online: 30 April 2013
2. Tsuruoka N, Arima M, Yoshida N, Okada S, Sakamoto A, Hatano M, Satake H, Arguni E, Wang JY, Yang JH, Nishikura K, Sekiya S, Shozu M, Tokuhisa T. ADAR1 Protein Induces Adenosine-targeted DNA Mutations in Senescent Bcl6 Gene-deficient Cells. *J Biol Chem*. 2013; 288(2) : 826-836
3. Ichiro Tatsuno, Takashi Terano, Mitsugu Nakamura, Kiminori Suzuki, Kazuko Kubota, Jyunichi Yamaguchi, Tomohiko Yoshida, Sawako Suzuki, Tomaki Tanaka and Makio Shozu. Lifestyle and osteoporosis in middle-aged and elderly women: Chiba bone survey. *Endocr J*. 2013; (in press)
4. Akita S, Mitsukawa N, Rikihisa N, Kubota Y, Omori N, Mitsuhashi A, Tate S, Shozu M, Satoh K. Early diagnosis and risk factors for lymphedema following lymph node dissection for gynecologic cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Feb; 131(2): 283-90
5. Kazuyoshi Kato, Shinichi Tate, Kyoko Nishikimi, Makio Shozu. Bladder function after modified posterior exenteration for primary gynecological cancer. *Gynecologic Oncology* 2013 Apr; 129(1): 229-33
6. Ishikawa H, Kiyokawa T, Takatani T, Wang GW, Shozu M. Giant multilocular sex cord tumor with annular tubules associated with precocious puberty. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1) : e14-16
7. Fukami M, Shozu M, and Ogata T. Molecular Bases and Phenotypic Determinants of Aromatase Excess Syndrome. *Int'l J of Endocrinology*; 2012:584807(8 pages)
8. T. Miyoshi, Y. Maeno, H. Sago, N. Inamura, S. Yasukochi, M. Kawataki, H. Horigome, H. Yoda, M. Taketazu, M. Shozu, M. Nii, H. Kato, S. Hayashi, A. Hagiwara, A. Omoto, W. Shimizu, I. Shiraiishi, H. Sakaguchi, K.

- Nishimura, K. Ueda, S. Katsuragi, T. Ikeda. Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A Nationwide survey in Japan. *Circulation Journal* 2012; 76 : 469-476
9. Furuya M, Okuda M, Usui H, Takenouchi T, Kami D, Nozawa A, Shozu M, Umezawa , Takahashi T, Aoki. Expression of Angiotensin II receptor-like 1 (APJ) in the Placentas of Pregnancy-Induced Hypertension. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31(3): 227-35
 10. Kizaki Shoko, Matsui Hideo, Usui Hirokazu, Shozu Makio, Hanawa Shinsuke, Yamamoto Eiko, and Kikkawa Fumitaka. Normal human Chorionic Gonadotropin Regression Curves in Uneventful Postmolar Patients. *J Reprod Med* 2012; 57(5-6): 243-248
 11. Kihara Maki, Usui Hirokazu, Tanaka Hirokazu, Inoue Hiromi, Matsui Hideo, Shozu Makio. Complicating Preeclampsia as a Predictor of Poor Survival of the Fetus in complete Hydatidiform Mole Coexistent with Twin Fetus. *J Reprod Med* 2012; 57(7-8): 325-328
 12. Mitsuhashi A, Uno T, Usui H, Nishikimi K, Yamamoto N, Watanabe M, Tate S, Hirashiki K, Kato K, Yamazawa K, Shozu M. Daily Low-Dose Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Uterine Cervical Cancer With Emphasis on Elderly Patients: A Phase 2 Trial. *Int J Gynecol Cancer* 2012; Epub ahead of print.
 13. Li R, He P, Cui J., Staufenbiel M., Harada N, & Shen Y. Brain endogenous estrogen levels determine responses to estrogen replacement therapy via regulation of BACE1 and NEP in female Alzheimer's transgenic mice. *Mol. Neurobiol.*, doi:10.1007/s12035-012-8377-3, 2012
 14. Honda S.-I, Kozako T, Shimeno H, Soeda S, & Harada N. LIM-homeodomain transcription factor, Lhx2, is involved in transcriptional control of brain-specific promoter/exon 1f of the mouse aromatase gene. *J Neuroendocrinol.*, 24 (11), 1367-1374, 2012; doi:10.1111/j.1365-2826.2012
 15. Kawashima Y, Nishimura R, Utsunomiya A, Kagawa R, Funata H, Fujimoto M, Hanaki K, Kanzaki S. Leprechaunism (Donohue syndrome): A case bearing novel compound heterozygous mutations in the insulin receptor gene. *Endocr J.* 2013 Jan 31. ; 60(1) : 107-12 (Epub 2012 Oct 9)
 16. Hanada T, Okuno K, Okada S, Fujimoto M, Kuranobu H, Hashida Y, Ueyama J, Murakami J, Hayashi A, Hanaki K, Kanzaki S. Castleman disease in a child with short stature. *Pediatr Int.* 2012 Oct ; 54(5):720-4.
 17. Kawashima Y, Higaki K, Fukushima T, Hakuno F, Nagaishi J, Hanaki K, Nanba E, Takahashi S, Kanzaki S. Novel missense mutation in the IGF-I receptor L2 domain results in intrauterine and postnatal growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Aug;77(2):246-54.
 18. Iwata H, Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Nakamura S, Yanagita Y, Nishimura R, Iwase H, Kamigaki S, Takei H, Tsuda H, Hayashi N, Noguchi S. Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer. *Cancer*, 119(4):704-713, 2013.
 19. Burris H. A., 3rd, Lebrun F, Rugo H S, Beck J T, Piccar M, Neven P, Baselga J, Petrakova K, Hortobagyi G N, Komorowski A, Chouinard E, Young R, Gnant M, Pritchard K I, Bennet, L, Ricci J F, Baully H, Taran T, Sahmoud T, Noguchi S: Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer*, in press. (online 15 Mar. 2013)
 20. Tsunashima R, Naoi Y, Kishi K, Baba Y, Shimomura A, Maruyama N, Nakayama T, Shimazu K, Kim SJ, Tamaki Y, Noguchi S et al: Estrogen receptor positive breast cancer identified by 95-gene classifier as at high risk for relapse shows better response to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer letters* 2012, 324(1):42-47.
 21. Tominaga N, Naoi Y, Shimazu K, Nakayama T, Maruyama N, Shimomura A, Kim SJ, Tamaki Y, Noguchi S: Clinicopathological analysis of GATA3-positive breast cancers with special reference to response to neoadjuvant chemotherapy. *Annals of oncology* 2012, 23(12):3051-3057.
2. 学会発表・講演会
 1. Makio Shozu and Tatsuya Kobayashi. Symposium 2 Non-androgenic steroids in the male : Organisation, function and relationship of aromatase promoters. 10th International Congress of Andrology (ICA), 2013年2月23日～26日, Melbourne