

201231149A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

性分化疾患の実態把握と病態解明
ならびに標準的診断・治療指針の作成
(H24-難治等(難) -一般-048)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書
研究代表者 緒方 勤

平成 25 年 (2013) 3 月

目次

I. 総括研究報告	
性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成に関する研究 緒方 勤 -----	1
II. 分担研究報告	
1. 性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成に関する研究 緒方 勤 -----	23
2. 性分化疾患の診療に関する全国アンケート調査と相談医選定についてに関する研究 堀川 玲子 -----	29
3. 性分化疾患の長期予後の解明と性自認の実態把握に関する研究 有阪 治 -----	35
4. 外科的初期対応ならびに長期ケアに関する研究 島田 憲次 -----	39
5. 専門的医師による DSD 外科系診療の実態調査に関する研究 中井 秀郎 -----	43
6. 遺伝子解析による性分化疾患の病態解明に関する研究 深見 真紀 -----	47
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	55
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	61

I. 総括研究報告

性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成に関する研究

研究代表者 緒方勤 浜松医科大学小児科 教授

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疾患における性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成である。本年度において得られた代表的な成果は以下の通りである。(1) 性分化疾患診療の現状分析と集学的医療・医療の均てん化の実現:このために性分化疾患の内科的診療に関する全国アンケート調査、性分化疾患の外科的診療に関する全国アンケート調査、性分化疾患相談医の設置、インターネットを使った多施設合同カンファレンスの試行を行った。(2) 性分化疾患に関する情報発信と啓蒙活動:このために性分化疾患に関する内科的診断・治療の手引き(WEBページ・DVD)の作成、性分化疾患に関する外科的診断・治療の手引き(WEBページ・DVD)の作成、治療法の要約と性腺腫瘍発症リスクのまとめ、資料配布、研究班ホームページの設置を行った。(3) 脳の性分化に関する研究:このために性自認の現状に関する実態調査、思春期・成人期の性自認調査、脳の性分化に関するまとめを行った。(4) 遺伝子解析による病態解明:このために次世代シーケンサーを用いた解析、ゲノムワイドアレイCGH解析、新規男性ホルモン産生経路Backdoor Pathwayの同定と解析を行った。(5) 関連組織との連携:このために関連学会との連携、患者会との連携、他の研究グループとの連携を行った。このような研究成果は、これまで世界的にも類のないものであり、本研究班の研究期間における目的である「性分化疾患の診断・治療指針の作成」に直結するものである。また、中長期的目標である「国内における標準的性分化疾患診断治療指針の普及」および「個々の遺伝的背景を勘案した医療の実現」へと発展すると期待される。

共同研究者

堀川玲子（国立成育医療研究センター）
有阪治（獨協医科大学）
島田憲次（大阪府立母子保健総合医療センター）
中井秀郎（自治医科大学）
深見真紀（国立成育医療研究センター）

A. 研究目的

本研究の目的は、性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成である。これにより、性分化疾患における医療の均てん化に貢献する。なお、本研究班の対象疾患は多岐に亘り、多くの性分化疾患を伴う先天奇形症候群も含む。

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、性分化疾患に従事する研究者、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

本研究班メンバーは、日本小児内分泌学会、日本

小児泌尿器科学会と密接に連携し、以下に示す研究を行った。

（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である。

なお、浜松医科大学倫理委員会および国立成育医療研究センター倫理委員会において下記研究課題が承認されている。

- 性分化疾患・性成熟疾患における遺伝的原因の探索（浜松医科大学第23-110号、平成23年12月12日；国立成育医療研究センター受付番号512、平成23年12月1日）
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索（浜松医科大学第23-112号、平成23年12月12日；国立成育医療研究センター受付番号518、平成23年12月1日）

C. 研究結果

性分化疾患診療の現状分析と集学的医療・医療の均てん化の実現

1. 性分化疾患の内科的診療に関する全国アンケート調査(堀川、緒方):本邦における性分化疾患診療の現状を正しく把握するために、日本小児内分泌学会の性分化委員会と合同で、日本小児内分泌学会評議員約 200 名を対象として実施した。その調査内容は添付資料 1 に示す通りである。現在、調査結果を解析中である。
2. 性分化疾患の外科的診療に関する全国アンケート調査(中井):日本小児泌尿器科学会の性分化委員会と合同で、同学会の性分化疾患相談窓口医 31 名を対象として実施した。現在、調査結果を解析中である。その調査内容と解析結果は添付資料 2 に示す通りである。
3. 性分化疾患相談医の設置(緒方、堀川、島田、中井):性分化疾患患者に遭遇した臨床医の診断・治療方針の相談窓口として、これを、日本小児内分泌学会と日本小児泌尿器科学会においても設置している(添付資料 3)。そして、上記のアンケートを踏まえて、より妥当な施設を選択する予定である。
4. インターネットを使った多施設合同カンファレンスの試行(緒方、堀川、島田、深見):性分化疾患の対応で求められる集学的医療を実践できる施設は極僅かにすぎない。これを補う対策として、患者の外性器写真や臨床データを使ったカンファレンスを、浜松医科大学小児科、国立成育医療研究センター、大阪母子総合医療センター、患者に遭遇した施設の医師により試行した。現在までに、3 回行い、その意義は十分に確認されつつある。

性分化疾患に関する情報発信と啓蒙活動

1. 性分化疾患に関する内科的診断・治療の手引き(WEB ページ・DVD)の作成(緒方、堀川):日本小児内分泌学会の性分化委員会と合同で、性分化疾患の総論、各論、内科的診断・治療法について作成中である。その内容と担当は、以下の通りである。
 - 1) 性分化疾患の基礎 1(性腺の発生、ステロイドホルモン生合成):緒方勤
 - 2) 性分化疾患の基礎 2(性分化疾患の分類と頻度):都研一
 - 3) 症状(新生児期, 小児期, 思春期以降, 身体所見の取り方):石井智弘
 - 4) 診断の手順 1(フローチャート):向井徳男
 - 5) 診断の手順 2(法律上の性決定の原則):堀川玲子
 - 6) 検査とその解釈(内分泌・画像・遺伝子検査):濱島崇
 - 7) 治療(内科的治療, 外科的治療)(確定部分と未確定な部分を明確に記載):位田忍

8) 成人期の予後(性同一性障害の頻度、妊孕性):有阪治

2. 性分化疾患に関する外科的診断・治療の手引き(WEB ページ・DVD)の作成(島田、中井):日本小児泌尿器科学会と連携して、外科的診断・治療法について作成中である。その内容と担当は、以下の通りである。
 - 1) DSDに対する考え方の変遷:松本富美
 - 2) DSDの診断:新生児・乳児期早期における泌尿器科の役割:中井秀郎
 - 3) 女性化外陰部形成術:佐藤裕之
 - 4) 男性化外陰部形成術:吉野薫
 - 5) 外科治療の長期予後:守屋仁彦
1. 治療法の要約と性線腫瘍発症リスクのまとめ(緒方、堀川):基本的な治療法と治療実施時期のまとめ(添付資料4)、および、性分化疾患における重要な問題である性線腫瘍発症リスクについて文献データをまとめた(添付資料5)。
2. 資料配布(緒方、堀川、島田):「性分化疾患初期対応の手引き」「性分化疾患小児期対応の手引き」を日本小児内分泌学会ホームページから発信している。また、初期対応についての英語版DVDを制作し、関連国際学会ならびに施設に配布した。さらに、外科的な対応を主としたDVDを関連の施設に配布した。
3. 研究班ホームページの設置(緒方、深見):下記のホームページを設置した。
(<http://www.nch.go.jp/endocrinology/seibunka/index.html>)

脳の性分化に関する研究

1. 性自認の現状に関する実態調査(緒方、深見):昨年度実施したアンケートの結果を分析し、それを日本小児科雑誌に投稿中である。(大山建司、深見真紀、緒方勤. 性分化疾患の性自認に関する調査研究)(添付資料 6)。また、その要諦は添付資料 2 のとおりである。
2. 思春期・成人期の性自認調査(有阪):性分化疾患患者の精神性発達および性指向を評価するために、Murdoch 小児専門病院で作成され、日本人用アレンジされたアンケート調査(12 のカテゴリー、総計 355 問からなる)を作成した(全 37 ページから成る)。そして、2 名の臨床心理士により、先天性副腎皮質過形成症(CAH)の成人女性 4 名における調査が実施された(現在、新たに CAH 1 名でアンケート実施中)。その要諦は添付資料 7 のとおりである。
3. 脳の性分化に関するまとめ(緒方):近年、社会的性の決定において、脳の性分化状態が重要であることが明確になってきている。特に、社会的性の決定で脳の性分化状態を重視すべき「5 α 還元酵素 2 型欠損症」において、残存酵素活性と性線摘出の観点から本邦の症例と徹底的な文献解析を行い 1 アレルでも残存酵素活性が存在するときには性腺保持を前提として男性を

選択し、両アレル共に無機能変異の場合には乳児期の性腺摘出を前提として女性を選択することが推奨されるというエビデンスを得つつある(添付資料8)。また、と「重症型副腎皮質過形成(21水酸化酵素欠損症)」においても、全国調査と患者会のデータから、重度の男性化を呈する患者では、遺伝的女児においても男性を選択することが良いことがあるというデータを集積しつつある。

遺伝子解析による病態解明

1. 次世代シーケンサーを用いた解析(深見): DSD患者142例において、既知DSD責任遺伝子と候補遺伝子計120を対象とするターゲットエンリッチメント解析と既知責任遺伝子11を対象とするアンプリコンシーケンス解析を行った(添付資料9)。ターゲットエンリッチメントでは、62種類の遺伝子変異が同定され、変異の約80%が直接塩基配列決定で再現可能であった。7例において病的意義が明確な既知遺伝子変異(*AR*, *SFI*, *SOX9*, *BNC2*)が、20例で候補遺伝子の変異が同定され、アンプリコンシーケンスでは、5例の尿道下裂患者で既知遺伝子変異が検出された(添付資料9: この成果の記載は最新の内容であり、スライドの内容は班会議開催時のもので、患者数や解析遺伝子数に若干の不一致がある)。
2. ゲノムワイドアレイCGH解析(緒方、深見): 1例で2番染色体と20番染色体微小欠失、2例で*DMRT1*を含む9番染色体微小欠失が検出された(添付資料9)。さらに、ゲノム疾患としてのアロマターゼ過剰症・*POR*異常症・*SOX9*異常症を同定すると共に、*BHLHA9*遺伝子がホルモン非依存性外性器形成に関与することを見出した。
3. 新規男性ホルモン産生経路Backdoor Pathway(緒方、深見): これが生理的状态では精巣で作動し、男児外性器の形成に寄与し、病的状態では、胎児副腎・永久副腎の協調作用で女児外性器の男性化を招くことを見出した。現在、Backdoor Pathway特有の*AKR1C2-4*遺伝子変異・欠失を解析中である。これらについては、臨床的に最も頻度が高い不完全型アンドロゲン受容体異常症と診断された患者において、アンドロゲン受容体遺伝子にほとんど変異が検出されないことから(変異陽性率10%程度)、この病態解明を重視して進めている。

関連組織との連携

1. 関連学会との連携(全員): 本研究班は、その発足時から、日本小児内分泌学会性分化委員会および日本小児泌尿器科学会性分化疾患相談窓口医委員会と密接に連携して、活動を続けている。これは、学会承認の「性分化疾患の診断・治療指針の作成」に必須である。

2. 患者会との連携(堀川、島田): 従来から進めている「患者・家族の会(先天性副腎皮質過形成患者の会)(お月さまのえくぼの会)」との連携のほかに、先天性副腎過形成(CAH)患者と家族の会が発足し、大阪府立母子保健総合医療センターにおいて、「母子センターCAHの会」が開催された(2012年7月28日)。さらに、小児内分泌ならびに小児泌尿器を扱う医療者(医師、看護師、臨床心理士、大学教師など)を対象とする「DSDセミナー in Osaka」が大阪国際会議場において開催された(2012年9月29日)。
3. 他の研究グループとの連携(緒方、深見): 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業、新学術領域研究、成育疾患研究開発事業などと連携して活動を進めている

D. 考察

各研究項目は、以下の意義を有すると考えられる。

性分化疾患診療の現状分析と集学的医療・医療の均てん化の実現: この内容は、性分化疾患診療の集約化と均てん化を両立させる取り組みであり、本邦における性分化疾患診療全体の向上に繋がるものである。また、インターネットカンファレンスの試みは、今後のIT環境の向上により、さらに改善すると期待される。

性分化疾患に関する情報発信と啓蒙活動: この内容は、性分化疾患の正しい理解や、診断・治療法を発信する上で、極めて有用な取り組みであると考えられる。WEBページとすることで、経費がほとんどかからず更新が容易である。また、国際比較が可能な状態になったことで、社会的背景の違いを勘案しながら性分化疾患への対応をすることへの重要性の認識にもつながる。

脳の性分化に関する研究: この内容は、近年、社会的性の決定において、脳の性分化状態が重要であることが明確になってきていることから、大きな臨床的インパクトを持つと考えられる。また、将来の性同一性障害を回避する上でも、大きく貢献すると期待される

遺伝子解析による病態解明: この次世代遺伝子解析技術を用いた臨床遺伝子診断は、日本人特異的変異パターンの解明や新たな疾患成立機序の解明に役立つものであり、学術的観点から極めて有用である。特に、臨床的多様性や遺伝的異質性という重要な課題の解明に大きく貢献する。また、適切な遺伝相談の実施や、原因遺伝子変異に特徴的な合併症や予後予測に極めて有用である。この分野は、解析技術の進歩に伴い、大きな発展性を秘めている。

関連組織との連携: これは、本研究の社会的・医学的意義を高めるものである。

E. 結論

性分化疾患における性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成を目指して

研究を遂行し、以下の成果が得られた。(1) 性分化疾患診療の現状分析と集学的医療・医療の均てん化の実現:このために性分化疾患の内科的診療に関する全国アンケート調査、性分化疾患の外科的診療に関する全国アンケート調査、性分化疾患相談医の設置、インターネットを使った多施設合同カンファレンスの試行を行った。(2) 性分化疾患に関する情報発信と啓蒙活動:このために性分化疾患に関する内科的診断・治療の手引き(WEB ページ・DVD)の作成、性分化疾患に関する外科的診断・治療の手引き(WEB ページ・DVD)の作成、治療法の要約と性線腫瘍発症リスクのまとめ、資料配布、研究班ホームページの設置を行った。(3) 脳の性分化に関する研究:このために性自認の現状に関する実態調査、思春期・成人期の性自認調査、脳の性分化に関するまとめを行った。(4) 遺伝子解析による病態解明:このために次世代シーケンサーを用いた解析、ゲノムワイドアレイ CGH 解析、新規男性ホルモン産生経路 Backdoor Pathway の同定と解析を行った。(5) 関連組織との連携:このために関連学会との連携、患者会との連携、他の研究グループとの連携を行った。このような研究成果は、これまで世界的にも類のないものであり、本研究班の研究期間における目的である「性分化疾患の診断・治療指針の作成」に直結するものである。また、中長期的目標である「国内における標準的性分化疾患診断治療指針の普及」および「個々の遺伝的背景を勘案した医療の実現」へと発展すると期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

学術雑誌等での発表

緒方 勤：研究代表者

1. 論文発表

- Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Kimura C, Kangawa N, Itakura M, Ogata T, Ito Y, Fujieda K: Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 76 (1): 78–87, 2012.
- Sugihara S*, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Y, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic characteristics on HLA-class II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families. *Pediatr Diabetes* 13 (1): 33–44, 2012.
- Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* 20 (9): 928–932, 2012.
- Oto Y*, Obata K, Matsubara K, Kozu Y, Tsuchiya T, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Ogata T, Nagai T: Growth hormone secretion and its effect on height in pediatric patients with different genotypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 158A (6): 1477–1480, 2012.
- Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* 158A (2): 465–468, 2012.
- Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz J-M, Deladoëy J, Samuels ME, Ogata T, Deal CL*: 46, XY gonadal dysgenesis: new *SRY* point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism. *Clin Genet* 82 (6): 505–513, 2012.
- Abe Y, Aoki Y*, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y: Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A* 158A (5): 1083–1094, 2012.
- Koyama Y*, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Hasegawa T, Murata M: Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using uUrinary Pregnenetriolone / Tetrahydrocortisone Ratio and 11 β -hydroxyandrosterone by Gas chromatography - mass spectrometry. *Clin Chem* 58 (4): 741–747, 2012.
- Sekii K*, Itoh H, Ogata T, Iwashima S: Deterioration of myocardial tissue Doppler indices in a case of fetal hydrothorax as a promising indication for clinical intervention before the development of nonimmune hydrops fetalis. *Arch Gynecol Obstet* 286 (4): 1079–1080, 2012.
- Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Audran F, Pienkowski C, Weill G, Pinto C, Manouvrier S, Polak M, Ogata T, C Sultan C*: Screening of *MAMLD1* mutations in 70 Children with 46,XY DSD: Identification and functional analysis of two new mutations. *PLoS One* 7 (3): e32505, 2012.
- Qin X-Y, Miyado M, Kojima Y, Zaha H, Akanuma H, Zeng Q, Yoshinaga J, Yonemoto J, Fukami M, Ogata T, Sone H*: Identification of novel low-dose bisphenol A targets in human foreskin

- fibroblast cells derived from hypospadias patients. *PLoS ONE* 7 (5): e36711, 2012.
12. Sekii K*, Ishikawa T, Ogata T, Itoh H, Iwashima S: Fetal myocardial tissue Doppler indices before birth physiologically change in proportion to body size adjusted for gestational age in low-risk term pregnancies. *Early Hum Dev* 88 (7): 517–523, 2012.
 13. Fukami M*, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T: Complex genomic rearrangements in the *SOX9* 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula. *Am J Med Genet A* 158A (7): 1529–1534, 2012.
 14. Ogata T*, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y: Haplotype analysis of *ESR2* in Japanese patients with spermatogenic failure. *J Hum Genet* 57 (7): 449–452, 2012.
 15. Qin X-Y, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Massart F, Spinelli C, Zaha H, Okura M, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Ogata T, Sone H*: Association of variants in genes involved in environmental chemical metabolism and risk of cryptorchidism and hypospadias. *J Hum Genet* 57 (7): 434–441, 2012.
 16. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T*: Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 27 (8): 2541–2548, 2012.
 17. Nagasaki K, Iida T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T*, Fukami M: *PRKARIA* mutation affecting cAMP-mediated G-protein-coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 97 (9): E1808–1813, 2012.
 18. Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T*: Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations. *Epigenetics* 7 (10): 1142–1150, 2012.
 19. Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K, Takaya R, Takemoto K, Minamitani K, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Itakura M, Ogata T, Sugihara S, Amemiya S: Identification of *INS* and *KCNJ11* gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 yr of age. *Pediatr Diabetes*
 20. Suzuki-Suwanai A, Ishii T, Haruna H, Yamataka A, Narumi S, Fukuzawa R, Ogata T, Hasegawa T*: A report of two novel *NR5A1* mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression. *Clin Endocrinol* (accepted).
 21. Miyado M, Nakamura M, Miyado K, Morohashi K, Sano S, Nagata E, Fukami M, , Ogata T*: *Mamld1* deficiency significantly reduces mRNA expression levels of multiple genes expressed in mouse fetal Leydig cells but permits normal genital and reproductive development. *Endocrinology* (accepted).
 22. Sekii K*, Itoh H, Ogata T, Iwashima S*: Possible contribution of fetal size and gestational age to myocardial tissue Doppler velocities in preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (accepted).
 23. Nagasaki K*, Tsuchiya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type Ib diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Endocr J* (accepted).
 24. Ohishi A*, Ueno D, Matsuoka, H, Kawamoto, F, Ogata T: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and adrenal hemorrhage in a Filipino neonate with hyperbilirubinemia. *Am J Perinatol Reports* (in press).
 25. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Tamazawa K, Ogata T*: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS ONE* (accepted).
 26. Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M*: Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion. *Am J Med Genet A* (accepted).
 27. Fukami M*, Shozu M, Ogata T: Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *Int J Endocrinol* 2012: 584807, 2012.
 28. Ogata T*, Sano S, Nagata E, kato F, Fumaki M: *MAMLD1* and 46,XY disorders of sex development. *Semi Reprod Med* 30 (5): 410–416, 2012.
 29. Fukami M, Homma K, Hasegawa T, Ogata T*: Backdoor pathway for dihydrotestosterone biosynthesis: implications for normal and abnormal human sex development. *Dev Dyn* 2012 Oct 16. doi: 10.1002/dvdy.23892. [Epub ahead of print].
2. 学会発表
省略
- 堀川玲子：研究分担者
1. Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Y, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K,

Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic characteristics on HLA-class II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 (1): 33–44.

2. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. National wide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birth-weight infants in Japan. *Pediatr Int* 2012; 54 (2):177-81.

有阪治：研究分担者

1. ○島田由紀子, 堀川玲子, 有阪治。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。ホルモンと臨床 58 特集小児内分泌学の進歩 2010.1107-1110,2012
2. ○Hagisawa S, Shimura N, Arisaka O. Effect of excess estrogen on breast and external genitalia development in growth hormone deficiency. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 25:e61-63, 2012.
3. Imataka G, Arisaka O. Chromosome analysis using spectral karyotyping (SKY). *Cell Biochem Biophys*. 62:13-7,2012
4. Arisaka O, Kariya K, Ichikawa G. Fasting non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein particle size. *J Pediatr* (in press)
5. Nitta A, Hisamatsu S, Fukuda H, Kurosawa H, Arisaka O. Cardiopulmonary Arrest on Arrival in an Infant due to Ruptured Hepatoblastoma. *J Pediatr*. 2011 Oct 11. [Epub ahead of print]

中井秀郎：研究分担者

1. ○Watanabe T, Matsubara S, Ikeda T, Kawai S, Nakamura S, Nakai H. Labial adhesion causing voiding but not sexual problems in a married woman. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Jul 6. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01934.x. [Epub ahead of print]

深見真紀：研究分担者

1. Fukami M, Homma K, Hasegawa T, Ogata T: Backdoor pathway for dihydrotestosterone biosynthesis: implications for normal and abnormal human sex development. *Dev Dyn* (in press).
2. ○Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Hasegawa T, Murata M: Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using Urinary Pregnenetriolone/Tetrahydrocortisone Ratio and 11 β -hydroxyandosterone by Gas chromatography - mass spectrometry. *Clin Chem*

58 (4): 741–747, 2012.

3. ○Qin X-Y, Miyado M, Kojima Y, Zaha H, Akanuma H, Zeng Q, Yoshinaga J, Yonemoto J, Fukami M, Ogata T, Sone H: Identification of novel low-dose bisphenol a targets in human foreskin fibroblast cells derived from hypospadias patients. *PLoS ONE* 7 (5): e36711, 2012.
4. ○Fukami M, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T: Complex genomic rearrangements in the SOX9 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula. *Am J Med Genet A* 158A (7): 1529–1534, 2012.
5. ○Ogata T, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y: Haplotype analysis of ESR2 in Japanese patients with spermatogenic failure. *J Hum Genet* 57 (7): 449–452, 2012.
6. Nagasaki K, Iida T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: PRKAR1A mutation affecting cAMP-mediated G-protein-coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 97 (9): E1808–1813, 2012.
7. Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T: Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations. *Epigenetics* 7 (10): 1142–1150, 2012.
8. ○Fukami M, A Commentary on Association of variants in genes involved in environmental chemical metabolism and risk of cryptorchidism and hypospadias *J Hum Genet* 57: 405-406;2012
9. ○Miyado M, Nakamura M, Miyado K, Morohashi K, Sano S, Nagata E, Fukami M, Ogata T: Maml1 deficiency significantly reduces mRNA expression levels of multiple genes expressed in mouse fetal Leydig cells but permits normal genital and reproductive development. *Endocrinology* (in press).
10. Nagasaki K, Tsuchiya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type 1b diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Endocr J* (in press).
11. ○Fukami M, Shozu M, Ogata T: Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 584807.
12. ○Ogata T, Sano S, Nagata E, Kato F, Fukami M: MAMLD1 and 46,XY disorders of sex development. *Semi Reprod Med* 30 (5): 410–416, 2012.

学会等での講演、発表ならびに専門医、一般医等医療従事者への情報提供
(一般演題発表は除外)

1. Ogata T: Disorders of sex development: Shrinking black box. In: Disorders in gonadal differentiation and development. The 14th International Congress of Endocrinology. March 25–28, 2010. Kyoto, Japan.
2. Sato N, Terada M, Sekihara M, Sakamoto A, Okamoto S, Tanaka T, Ogata T, Seo M: Kallmann syndrome: a one amino-acid insertion mutation of the fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) acid box may affect neuronal extension in an FGF-dependent manner. In: Normal and Abnormal Pubertal Development. The 14th International Congress of Endocrinology. March 25–28, 2010. Kyoto, Japan.
3. Dateki S, Fukami M, Ogata T: OTX2 and Hypopituitarism. In: Young Investigator Symposium. The International Symposium on Pediatric Endocrinology. March 31–April 1, 2010. Tokyo, Japan.
4. Ogata T: Genetic causes of POF. In: POF (Premature Ovarian Failure). FertiLink and International Ovarian Conference. October 16–17, 2010. Kyoto, Japan.
5. Ogata T: Endocrine Disruptors – the environment and its impact on paediatric endocrinology. In: Hot Topic Session. The 6th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrinology. November 17–20, 2010. Xi'an, China.
6. Ogata T: Genetic susceptibility to endocrine disruptors: Estrogen receptor polymorphisms. Plenary Lecture. In: 6th Copenhagen Workshop on Endocrine Disruptors (COW 2011). April 26–29, 2011. Copenhagen, Denmark.
7. Ogata T: Genetics of DSD (Disorders of sex development). In: Disorders of sex development. The 15th International and 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE). May 5–9, 2012. Florence, Italy.
8. Horikawa R, Yoshida R, Ogata T: Noonan Syndrome. In: Diagnosis and Management Challenges Symposium. The 5th Asia Pacific Paediatric Endocrine Society Meeting. October 29–November 1, 2008. Seoul, Korea.
9. Ogata T, Shozu M, Fukami M: Aromatase Excess Syndrome as a Model for Genomic Disorder: Identification of Molecular Bases and Phenotypic Determinants. In: Kaichi Kida Session. The 7th Asia Pacific Paediatric Endocrine Society Meeting. November 14–17, 2012. Baki, Indonesia.
10. Ogata T: Genetic susceptibility to endocrine disruptors: Estrogen receptor polymorphisms. In: Hamamatsu DOHaD Conference. July 8, 2011. Hamamatsu, Japan.
11. Ogata T: ART in reproductive disorders. FIGO Workshp. December 8, 2011, Tokyo, Japan.
12. 緒方勤: 性分化疾患の発症機序: 遺伝-環境相互作用の観点から. 第 249 回日本小児科学会東海地方会特別講演. 2010 年 5 月 16 日, 名古屋.
13. 緒方勤: 性分化疾患研究の最前線. 日本アンドロロジー学会第 29 回学術大会・第 16 回精子形成・精巣毒性研究会共同開催学会特別講演. 2010 年 7 月 30–31 日, 東京.
14. 緒方勤: 性分化異常症 (性分化疾患) の臨床. 第 20 回臨床内分泌代謝 Update (日本内分泌学会主催) 内分泌代謝領域: 最新の進歩 6. 2011 年 1 月 28–29 日, 札幌.
15. 緒方勤: 性ホルモン産生異常と性分化. 第 84 回日本内分泌学会学術総会教育講演. 2011 年 4 月 21–23 日, 神戸.
16. 緒方勤: 中枢性性腺機能低下症の基礎と臨床. 静岡産科婦人科学会春季学術集会. 2011 年 6 月 5 日, 静岡.
17. 緒方勤: ターナー症候群を招く分子基盤. 日本人類遺伝学会第 56 回大会共催セミナー. 2011 年 11 月 10–12 日, 千葉.
18. 緒方勤: 性分化疾患の分子基盤と臨床的対応. 第 117 回日本小児科学会甲信地方会. 2011 年 11 月 20 日, 甲府.
19. 緒方勤: 性分化疾患の基礎と臨床. 第 58 回愛媛県小児科医会特別講演. 2012 年 9 月 2 日, 松山.
20. 緒方勤: エコチル調査における遺伝医学研究. 日本人類遺伝学会第 55 回大会シンポジウム: 小児環境疫学 (エコチル) 調査と遺伝医学. 2010 年 10 月 27–30 日, 大宮.
21. 緒方勤: 生殖補助医療とインプリンティング異常. 日本人類遺伝学会第 55 回大会シンポジウム: 臨床遺伝学のプロフェッショナルは、生殖補助医療—とくに着床前診断—にどうかかわればよいのか? 2010 年 10 月 27–30 日, 大宮.
22. 緒方勤: 性分化疾患の臨床像と新規遺伝子 MAMLD1 の同定. 第 28 回日本医学会総会シンポジウム: 内分泌疾患—病態解明と治療の進歩. 2011 年 4 月 8–10 日, 東京 (東日本大震災のため DVD 収録で配布).
23. 緒方勤: 脳の性分化に関する最近の知見. 第 84 回日本内分泌学会学術総会シンポジウム: 性分化疾患の診断・治療戦略. 2011 年 4 月 21–23 日, 神戸.
24. 緒方勤: 性分化疾患の発症機序. 第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会: 性分化疾患の新生児期管理. 2011 年 11 月 13–15 日, 東京.
25. 緒方勤: 生殖補助医療におけるインプリンティング疾患発症リスクについて. 第 56 回日本生殖医学会総会教育講演: 生殖医療の新たな展開—最終成果について考える. 2011 年 12 月 8–9 日, 東京.
26. 緒方勤: 胎児期における環境化学物質と先天奇形の発症. 第 115 回日本小児科学会学術集会: 子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) と小児内分泌代謝疾患. 2012 年 4 月 20–22 日, 福岡.
27. 緒方勤: 第 35 回日本分子生物学会学術集会ワークショップ: 哺乳類の性分化・性成熟の新知

- 見:性腺機能を制御する遺伝子ネットワークとその破綻による疾患:バックドア経路:テストステロンを経由しないジヒドロテストステロン産生経路. 2012年12月11-14日, 福岡.
28. 緒方勤:性分化疾患における最近の臨床的・分子遺伝学的進歩. 10th Asahikawa Winter Conference on Molecular Medicine. 2010年1月30日, 旭川.
 29. 緒方勤:子どもを取り巻く環境と健康. 浜松小児科医会. 2011年7月27日, 浜松.
 30. 緒方勤:性分化疾患研究の進歩. 第81回京都内分泌同好会. 2011年9月3日, 京都.
 31. 緒方勤:性分化疾患の分子基盤. 第3回岐阜小児内分泌学術講演会. 2011年9月15日, 岐阜.
 32. 緒方勤:性分化疾患の分子基盤:update. 第12回山陰内分泌研究会. 2011年9月16日, 米子.
 33. 緒方勤:若手臨床医と研修医のための小児臨床遺伝学:性分化・性成熟疾患. 2011年9月12日, 磐田.
 34. 緒方勤:第14染色体父性ダイソミー症候群の発症機序と出生前診断. 第18回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 学術集会. 2011年10月1日, 佐賀.
 35. 緒方勤:若手臨床医と研修医のための小児臨床遺伝学:小児成長・発達疾患. 2011年9月29日, 磐田.
 36. 緒方勤:子どもを取り巻く環境と小児の健康. 第40回 Medical Photonics Seminar. 2011年10月14日, 浜松
 37. 緒方勤:若手臨床医と研修医のための小児臨床遺伝学:社会環境変化と小児の健康. 2011年10月20日, 磐田.
 38. 緒方勤:先天奇形症候群とゲノムインプリンティング. 第2回生殖医療研究会. 2011年11月5日, 東京.
 39. 緒方勤:ターナー症候群を招く分子基盤. 第7回北関東遺伝診療フォーラム. 2011年12月9日, 大宮.
 40. 緒方勤:生殖補助医療における遺伝的安全性の検討. 浜松市医師会生涯教育研修会. 2012年1月26日, 浜松.
 41. 緒方勤:ゲノムインプリンティングと個体・胎盤成長発達. 第42回九州小児内分泌懇話会. 2012年2月4日, 福岡.
 42. 緒方勤:小児内分泌関連疾患におけるインプリンティングにかかわる最近の話題. JCR 研修会. 2012年2月17日, 芦屋.
 43. 緒方勤:日本人1型糖尿病の遺伝素因について. 第11回静岡県小児糖尿病・脂質代謝研究会. 2012年2月18日, 浜松.
 44. 緒方勤:性の分化・発達と小児医療. 第188回浜松市小児科医会研究会. 2012年3月7日, 浜松.
 45. 緒方勤:性分化疾患とゲノム異常. 第15回宮崎代謝内分泌研究会. 2012年4月11日, 宮崎.
 46. 緒方勤:インプリンティング疾患研究アップデート. 第45回新潟小児内分泌懇話会. 2012年6月8日, 新潟.
 47. 緒方勤:小児の成長と成長障害. 浜松市健康増進課研修会. 2012年7月25日, 浜松.
 48. 緒方勤:ゲノム異常としての性分化疾患. 第11回熊本内分泌代謝フォーラム. 2012年8月17日, 熊本.
 49. 緒方勤:ヌーナン症候群とからだの成長. 厚生労働科研費ヌーナン症候群シンポジウム. 2012年8月18日, 東京.
 50. 緒方勤:成長障害と遺伝子異常. 第11回東海小児内分泌セミナー. 2012年10月27日, 名古屋.
 51. 深見真紀、五十嵐麻希、阿部修司、山本幸代、金城さおり、緒方勤 男性における乳房腫大(女性化乳房)。第46回小児内分泌学会 とっておきの症例 2012年9月27-29日、大阪
 52. 深見真紀 POR 異常症とは。第12回大阪小児内分泌勉強会 2012年11月22日、大阪
- 患者、家族、患者会や一般市民への情報提供**
1. 緒方勤:子どもの健康と環境ホルモン. 松葉のダイオキシン調査2010実行委員会. 2010年1月25日, 東京. (市民団体)
 2. 緒方勤:乳幼児期および思春期の性について. 第1回乳幼児発達指導研究会. 2011年7月25日, 浜松. (一般市民)
 3. 緒方勤:子どもを取り巻く環境と健康. 浜松小児科医会. 2011年7月27日, 浜松.
 4. 緒方勤:乳幼児期および思春期の性について. 第1回乳幼児発達指導研究会. 2011年7月25日, 浜松. (一般市民を含む)
 5. 緒方勤:環境ホルモン物質の子どもへの影響. 松葉のダイオキシン調査実行委員会研修会. 2012年10月29日, 東京. (市民団体)
 6. 「母子センターCAHの会」の開催:DSD基礎疾患で最も頻度の高い先天性副腎過形成(CAH)患者と家族の会を分担研究者施設で発足 2012年7月28日 大阪府立母子保健総合医療センター(患者会)
 7. 「DSDセミナー in Osaka」の開催:小児内分泌ならびに小児泌尿器を扱う医療者(医師、看護師、臨床心理士、大学教師など)を対象にセミナーの開催 2012年9月29日 大阪国際会議場(患者会)
- 研究成果の周知のために実施した活動(開設したホームページのアドレスや内容等)**
 日本小児内分泌学会ホームページ(<http://jspe.umin.jp/>):手引きと相談医師の記載
 日本小児泌尿器学会ホームページ(<http://jspu.jp/>):相

談医師の記載

研究班ホームページ

(<http://www.nch.go.jp/endocrinology/seibunka/index.html>): 研究の概要、性分化疾患とは、ヒト胎児の性分化、原因、発生頻度、全国疫学調査、研究成果(手引きを含む)、班員名簿、リンク(本年度中に改定する予定)。

マスコミへの発表

有阪治: 境界を生きる: 性分化疾患. 毎日新聞(全

国版). 10月19日, 2011年

さらに情報量を増やして毎日新聞社が出版を計画中

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

2012年7月

性分化疾患（DSD）診療の現状把握のためのアンケート調査
ご協力をお願い

小児科・新生児科
ご担当先生 各位
日本小児内分泌学会
評議員 各位

日本小児内分泌学会性分化委員会
委員長：国立成育医療研究センター

内分泌代謝科 堀川玲子
担当：福岡市立こども病院・感染症センター
内分泌代謝科 都研一
あいち小児保健医療総合センター
内分泌代謝科 濱島崇

謹啓 盛夏の候、皆様には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、現在、日本小児内分泌学会性分化委員会では、性分化疾患のよりよい診療を目指し、初期対応施設やコンサルタント施設の体系化について検討を行っております。性分化疾患の診療においては、地域の事情に応じ、それぞれ様々な対応を行われていることと思います。そこで、コンサルタント施設体系化の第一歩として現状把握のため、全国の大学病院、小児専門病院、小児内分泌学会評議員を対象に、全国アンケート調査を企画させていただきました。

つきましては、ご多忙のところ大変恐縮ですが、添付のアンケート調査にお答え頂けますと大変幸甚に存じます。貴施設で依頼が重複した際には、代表者の方お一人がご回答いただきますようお願いいたします。また、恐縮ですが、ご回答は8月20日までによりしくお願いいたします。

なお、中部地区、九州地区の小児内分泌学会評議員の先生方には、パイロット調査として以前にも同様な調査をお願いいたしました。今回、全国調査として再度データを収集したいと思いますので、たいへんお手数ですが、再度のご協力のほど、よろしくお願いいたします。

また、このアンケートは、小児内分泌学会性分化委員会が、厚生労働科研難治性疾患克服研究事業「性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成」研究班（H24-難治一般-048）の支援を受けて行うものです。

皆様のご協力が、本邦における性分化疾患診療の大きな前進力となります。何卒、ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

謹白

性分化疾患（DSD）診療の現状に関する調査（質問のみ抜粋）

1. 貴施設名、診療代表者のお名前をお書きください。
貴施設名
お名前
 2. 貴施設で DSD 患者の診療を行っていますか。
a. はい（→ 3. へ） b. いいえ（→ 5. へ）
 3. 2. で “はい” とお答えになった方にお伺いします。どのような DSD 患者を診療していますか。あてはまるものすべてに○をつけてください。
a. 副腎疾患
b. 非典型的な外性器（ambiguous genitalia）を呈し、性別決定の判断を要する症例
c. 非典型的な外性器を呈し、外科的、泌尿器科的治療が必要な症例
d. 単独の外性器異常のみをもち性別決定を迷わない症例
（例：矮小陰茎、尿道下裂のみなど）
e. その他：具体的に
 4. 2. で “はい” とお答えになった方にお伺いします。DSD の診療で困ったとき、主にどこ（だれ）に相談されますか。
 5. 2. で “いいえ” とお答えになった方にお伺いします。DSD 患者が受診した場合、どこの医療機関に紹介されていますか。受診歴がない場合は“受診歴なし”と記載してください。
- 以下、全ての方におたずねします。
6. 過去5年間に DSD 患者の紹介を受けたことがありますか。
a. はい b. いいえ
 7. a. はい の場合、どこの施設から紹介を受けましたか。
 8. 自施設で DSD 患者に対する外科的、泌尿器科的対応を行っていますか。
a. はい b. いいえ
 9. b. いいえ の場合、外科的、泌尿器科的対応をどこに依頼していますか。
 10. 貴施設には、性決定委員会のような多職種による DSD 診療チーム体制がありますか。
a. はい b. いいえ
 11. 10. で “はい” とお答えになった方にお伺いします。DSD 診療チームの構成メンバーを教えてください。
例：小児内分泌科医、小児泌尿器科医、看護師、臨床心理士など
 12. 関連病院あるいは貴地域で DSD 患者が生じた場合、患者の主な受診/紹介病院など、患者の流れはどのようになりますか。（例：〇〇大学に紹介するなど）
 13. 学会として DSD 患者に対する地域毎の初期対応施設を設定した場合、初期対応施設として登録が可能ですか。
a. はい b. いいえ
 14. さらに、コンサルタント施設（中核施設）を設定した場合、コンサルタント施設（中核施設）として登録が可能ですか。
a. はい b. いいえ
 15. 13、14. で “いいえ” とお答えになった方にお伺いします。その理由は何でしょうか。
 16. その他ご意見、ご要望がありましたらご記載ください。

ご協力ありがとうございました。

添付資料2：性分化疾患の内科的診療に関する全国アンケート調査

研究目的

DSDの治療指針作成を目指す研究では、臨床現場における外科的対応のこれまでの実績を把握する必要がある。小児泌尿器科学会による専門的医師の選定は、自薦に基づいているため、これらの医師の実績を調査することが求められた。最終的には、近い将来に、認定基準を整備することが望まれる。

研究方法

31名の相談窓口医に、以下に示す内容の手術の実績（症例数）を質問した。すなわち、①性腺・内性器に対する外科的検査（腹腔鏡検査・生検）、②性腺に対する外科的治療（腹腔鏡下摘出）、③内性器に対する外科的治療（前立腺小室切除、総排泄腔遺残に対する腔形成）、④外性器に対する外科的治療（停留精巣合併の尿道下裂形成術、外陰腔形成）を調査項目とした。

研究成果

31名の31施設のうち19施設から回答を得た。実績の症例数は一部の施設で、過剰に多いものがあるが、診断基準の相違によるものと思われる。（表参照）

19施設中、3年間にまったく実績を持たない施設が3施設認められた。また表に掲載された19施設を除く、残り12施設からは回答が得られず、その施設では実績が少ない可能性が示唆される。

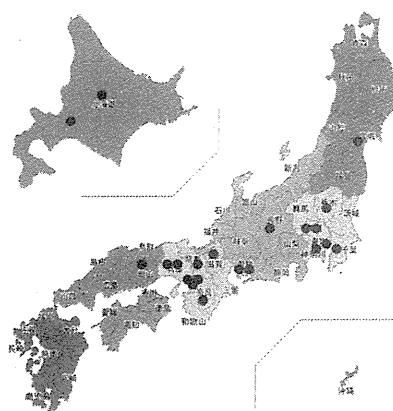
最近3年間の施設別のDSDの外科的対応症例数(19施設)

施設	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	総計
性腺・内性器に対する外科的検査																				
腹腔鏡検査または性腺生検が行われた	0	3	3	2	0	0	10	1	19	19	6	83	9	19	4	2	2	2	0	184
性腺形成異常または性腺機能不全の症																				
性腺に対する外科的治療																				
腹腔鏡下精巣固定術または性腺摘出術	2	3	5	0	2	0	5	1	7	15	2	2	6	7	2	1	2	67	0	129
が行われた性腺形成異常または性腺機能不全の症例数																				
内性器に対する外科的治療																				
拡大前立腺小室切除術が行われた性分化疾患の症例数	0	0	0	0	1	0	3	0	1	0	0	2	4	0	0	0	0	1	2	14
総排泄腔遺残に対する腔形成術が行われた症例数	0	6	0	0	0	0	4	1	1	1	3	0	3	1	0	0	1	2	0	
外性器に対する手術																				
片側または両側性の非触知精巣を合併する尿道下裂に対する形成術	0	0	5	0	1	2	6	1	0	6	3	2	1	2	1	3	4	8	0	45
女兒外陰腔形成術and/or造腔術	4	4	5	1	1	0	11	3	5	5	2	4	20	2	0	1	1	2	0	

国内の分布は、関東地方、関西地方に集中している傾向があり、九州、四国、中国、甲信越、東北地方には、回答した相談窓口医が過少であった。

臨床現場への研究成果の活用

集計結果を小児泌尿器科学会理事会、小児内分泌学会DSD委員会に公表した。今後の専門医認定方法や外科的治療の標準化の開発に向けて活用することになった。



添付資料3：性分化疾患相談医

小児内分泌学会

向井徳男（旭川厚生病院）
 有阪治（独協医科大学小児科）
 石井智弘（慶應大学医学部小児科）
 堀川玲子（国立成育医療研究センター 内分泌代謝科）
 緒方勤（浜松医大小児科）
 濱島崇（あいち県立こども医療センター）
 依田忍（大阪府立母子保健総合医療センター消化器内分泌科）
 都研一（福岡市立こども病院）

小児泌尿器科学会

青木 勝也	奈良県立医科大学	泌尿器科
井川 靖彦	東京大学	泌尿器科
大塩 猛人	国際医療福祉大学病院	小児外科
大島 一寛	弘医会 福岡鳥飼病院	泌尿器科
柿崎 秀宏	旭川医科大学	泌尿器科
兼松 明弘	京都大学大学院医学研究科	泌尿器科
鯉川 弥須宏	福岡市立こども病院・感染症センター	泌尿器科
後藤 隆文	国立病院機構 岡山医療センター	小児外科
坂井 清英	宮城県立こども病院	泌尿器科
坂本 亘	大阪市立総合医療センター	泌尿器科
佐藤 裕之	東京都小児総合医療センター	泌尿器科
島 博基	兵庫医科大学	泌尿器科
島田 憲次	大阪府立母子保健総合医療センター	泌尿器科
上仁 数義	国立法人 滋賀医科大学	泌尿器科
杉多 良文	兵庫県立こども病院	泌尿器科
杉本 周路	豊仁会三井病院	泌尿器科
宋 成浩	獨協医科大学越谷病院	泌尿器科
武田 正之	山梨大学医学部	泌尿器科
多田 実	埼玉県立小児医療センター	泌尿器科
辻 克和	社会保険中京病院	泌尿器科
中井 秀郎	自治医科大学 とちぎ子ども医療センター	泌尿器科
野々村 克也	北海道大学大学院医学研究科	泌尿器科
西澤 秀治	長野市民病院	泌尿器科
林 祐太郎	名古屋市立大学大学院医学研究科	泌尿器科
本間 澄恵	千葉県こども病院	泌尿器科
松井 太	大阪府立母子保健総合医療センター	泌尿器科
松本 富美	大阪府立母子保健総合医療センター	泌尿器科
山口 孝則	福岡市立こども病院・感染症センター	泌尿器科
山崎 雄一郎	神奈川県立こども医療センター	泌尿器科
山高 篤行	順天堂大学医学部	小児外科
吉野 薫	愛知県立あいち小児保健医療総合センター	泌尿器科

添付資料4：泌尿器科・内科治療の実際（原疾患の治療は除く）

時期	泌尿器科の治療	内科的治療
~6~12ヶ月	外陰部形成術（尿道形成術、女性化外陰部形成術） 性腺生検・性腺摘除術（必要に応じて）	男児：テストステロン療法（エナルモンデポー®、T/DHT軟膏*3）
~1歳半	外陰部形成術（尿道形成術・陰形成術） 性腺生検・性腺摘除術（必要に応じて）	
小児期	男児 外陰部形成術	
思春期 年齢	男児 ~15歳 外陰部形成術	性ホルモン補充療法：テストステロン(エナルモンデポー®)、HCG・FSH(ゴナトロピン®、ゴナールエフ®)、塩酸メテノロン(プリモボラン®)、T/DHT軟膏
	女児 ~14歳 膣内視鏡・尿道鏡（全麻下で行うこと）、陰形成術	性ホルモン補充療法：エストロジェン(プレマリン®、ジュリナ®、エストラーナ®など)、カウフマン療法
成人期*1	(必要に応じて)外陰部形成術、泌尿器科の治療(尿失禁等に対し)	HRT継続 挙児希望の場合のLHRH療法(ヒポクライン®)、HCG・FSH療法は産婦人科・泌尿器科にて行う*2。

*1 思春期以降は成人内科、成人泌尿器科、産婦人科への移行を考慮する。

*2 女性のFSH療法は多胎妊娠等の問題がある。

*3 T/DHT軟膏：テストステロン/ジヒドロテストステロン軟膏。テストステロン軟膏は市販薬有り。いずれの軟膏も、ワセリンを基質にして高純度化学薬品2.5~5%(重量%)の院内調剤が可能である。各病院の薬局と相談すること

解説

性分化疾患 小児期の診療について

1. 小児科外来フォロー

幼児期及び小児期（思春期前まで）には、副腎疾患や腎疾患及び合併症を有する症例以外は、投薬などの「内科的治療」は必要なくなるため、フォローが途絶えてしまうケースがある。

しかしながら、半年に一回程度の外来フォローは以下の点で必要である。

- A) 成長発達の観察： 成長発達に問題はないか、定期的に観察する
- B) 社会生活における心理的問題： 2歳頃には性の自認が確立すると考えられている。特に、集団生活が始まると、自認した性と社会的に選択した性との間で葛藤が生じる可能性がある。また、このような葛藤の結果が言動となって現れた場合、家族にも葛藤が生じる可能性がある。児の社会的性の再考、本人及び家族に対する心理的・社会的サポートが必要となる場合もあり、それらに適切な時期に迅速に介入することができるように、定期的フォローが必要である。
- C) 二次性徴の適切な時期での導入： 性腺機能不全の場合、暦年齢、身長、本人の希望などを考慮して、開始時期を考える。（具体的導入時期・方法については「思春期の対応」に記載予定）

2. 泌尿器科的（外科的）治療

外科的治療についてはさまざまな意見があるが、現在最も一般的に施行されている方法と時期を示した。

- A) 男児： 表1に示したように、外陰部形成術・尿道形成術が必要となることもある。
- B) 女児： 幼児期早期を除き、それまでに治療が一時終了していれば、小児期には外陰部の形成術、検査は行わなくてよい。特に膣内視鏡や膀胱鏡、膀胱造影は行わず、陰形成術後の膣拡張のためのブジーも行わない。思春期を迎えた時に、すべての処置を全麻下で行うことが望ましい。

添付資料 5 : 性腺の悪性腫瘍のリスクと取り扱い

リスク分類	疾患	悪性疾患危険度	推奨処置	報告数	報告患者数
高	性腺異形成(+Y)* ³ 腹腔内性腺	15-35 %	性腺摘除* ¹	12	>350
	部分型アンドロゲン不応症、腹腔内性腺	50	性腺摘除* ¹	2	24
	フレイジャー症候群	60	性腺摘除* ¹	1	15
	デニスードラシュ症候群(+Y)	40	性腺摘除* ¹	1	5
中等	ターナー症候群(+Y)	12	性腺摘除* ¹	11	43
	17-β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	28	注意深く経過観察	2	7
	性腺異形成(+Y)* ³ 陰嚢内性腺	不明	生検・放射線治療? * ²	0	0
	部分型アンドロゲン不応症 陰嚢内性腺	不明	生検・放射線治療? * ²	0	0
低	完全型アンドロゲン不応症	2	生検・???* ²	2	55
	卵精巢性分化疾患	3	精巣組織除去?	3	426
	ターナー症候群(-Y)	1	無処置	11	557
リスク無し(?)	5α還元酵素欠損症	0	未解決	1	3
	ライディッヒ細胞低形成	0	未解決	1	2

* 1 性腺摘除：診断したらすぐに行う。

* 2 生検・放射線治療?：思春期に少なくとも 30 個以上の精細管を検索。OCT3/4 免疫組織染色に基づく検索が望ましい。

* 3 性腺異形成(+Y)：TSPY(testis-specific protein Y encoded)遺伝子を含む GBY 領域陽性の場合。

全文は長いので、本文のみ掲載

性分化疾患の性自認に関する調査研究

大山建司¹⁾、深見真紀²⁾、緒方勤³⁾

山梨大学大学院医学工学総合研究部（小児科）¹⁾
国立成育医療研究センター分子内分泌研究部²⁾
浜松医科大学小児科³⁾

緒言

男性胎児では胎生 7 週頃に精巣が形成され、胎盤性ゴナドトロピンの刺激でアンドロゲンを分泌し、12 週頃に内性器、外性器の男性化が完成する。その後胎児下垂体からのゴナドトロピンの分泌増加により胎生 15 週から 25 週頃にかけて高濃度のアンドロゲンが産生され、これに暴露された脳が自己を男性と認識する、いわゆる脳の性分化がおこると考えられている。アンドロゲン受容体は脳内に広く分布しており、脳の解剖学的性差にも関与していると推測されているが(1,2)、その詳細は不明である。

1950 年以前、性分化疾患の性別は、外性器の性状、性腺（卵巣または精巣）、性染色体核型を基準に判定されていた(true sex policy)。1950 年以降、Money らは性分化疾患患者のフォローアップ研究から、性同一性は養育性に依存することを明らかにし、将来の性行動、生殖能を考慮して self-image が出来上がる 24 ヶ月までに、養育性に合致した外性器形成を終了すべきであると主張し (optimal gender policy)、これが性判定の主流となった(3,4,5)。1990 年代に入って、妊娠母体の血中アンドロゲン濃度測定などから、ヒトでも胎児期のアンドロゲン暴露が、将来の gender role behavior（性役割・行動）に関連することが報告され、胎児期のアンドロゲンと脳の性分化の関係が注目されるようになった(6,7,8)。

46, XX 21-水酸化酵素欠損症では、性格、行動などの性差に関連した検討が古くから報告されており(9,10,11)、また男性として生活している症例、男性への性転換を希望する症例等の報告もある(12,13,14)。最近では、多数例の調査研究から養育性女性の中に性同一性障害例が存在することが明らかになっている(12,15,16,17,18)。また、養育性女性の 46, XY 5 α -還元酵素欠損症の多くが男性への性転換を実施または強く希望していることが明らかになっている(19)。しかし、我が国では性同一性、性役割、性指向に関する問題は長く隠蔽され易い風土があり、性分化疾患においてもこれらの問題に焦点を当てた検討は殆ど行われて来なかったのが現状である(20)。最近、性同一性障害の性転換手術が認められ、社会的関心が高まる中で、性分化疾患の性同一性、性指向等の問題も注目されるようになって来た。

本研究では、性分化疾患のなかで、胎児期のアンドロゲン効果に明らかな異常が想定されている 5 疾患に焦点を当てて、性自認に関する調査を行った。

対象

2009 年に実施した性分化疾患の実態調査にもとづき(21)、調査対象疾患を診ていると思われる 155 施設の小児内分泌学会員あるいは小児泌尿器科学会委員に調査用紙を配布した。この調査は性分化疾患患者を診ている担当医を対象として行ったもので、直接患者を対象としたものではない。65 施設から回答があり、症例数は 211 例、そのうち今回の対象疾患に該当しない症例が 17 例あり、対象疾患症例数は 194 例であった。対象疾患は、46, XY 完全型アンドロゲン受容体異常症、46, XY 5 α -還元酵素欠損症、46, XX 21-水酸化酵素欠損症、46, XY StAR 異常症、46, XX POR 異常症、の 5 疾患である。

46, XY 完全型アンドロゲン受容体異常症は、テストステロン、デヒドロテストステロン (DHT) 分泌は亢進しているものの、その効果が全く発揮されない疾患で外性器は女性型である。46, XY 5 α -還元酵素欠損症はテストステロンの効果は発揮されるものの DHT 産生は障害されるため外性器は女性型から男性型まで多様である。46, XX 21-水酸化酵素欠損症は胎児副腎由来のアンドロゲンから転換される DHT、46, XX P450 oxidoreductase (POR)異常症ではそれに加えて胎盤由来テストステロンから転換される DHT による外性器の男性化がおこる。46, XY StAR 異常症は全てのステロイドホルモンの産生が障害され、外性器は女性型となる。これら 5 疾患の症例数、調査時の年齢分布、養育性を表 1 に示す。

方法

この調査では、対象疾患患者の思春期前の自己の性に関する認識を、担当医がどのように把握していたかを調査した。調査内容は、養育性（戸籍上の性）、外性器の性状（小陰茎、尿道下裂、停留精巣）、プラダー分類（正常、I-V 度）、米国精神医学会が作成した小児に適応されている性同一性障害の診断基準（DSM-IV-TR）の和訳（表 2）を用いた性自認に関する調査の 4 項目である。調査用紙を患者にわたすことなく、思春期前の状

態を、担当医がカルテを振り返るか、新たに問診する方法により確認することを明記して、調査を依頼した。なお、今回対象とした性分化疾患の性同一性に関しては、基礎疾患のない性同一性障害との混同をさけるため、性同一性と同義である性自認を用いた。

この調査は山梨大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

結果

以下、疾患ごとに調査結果を示す。

表1 対象疾患患者の症例数、年齢分布と養育性

	症例数	2-12歳	13-19歳	20歳以上	養育性女性
46, XY 完全型アンドロゲン受容体異常症	26	10	6	10	26
46, XY 5 α 還元酵素欠損症	7	5 *	1	1	2
46, XX 21水酸化酵素欠損症	142	66	27	49	142
46, XX POR 異常症	7	4	3	0	6
46, XX StAR 異常症	13	3	4	6	13

*: 2例養育性女性

1) 46, XY 完全型アンドロゲン受容体異常症

アンドロゲン受容体機能が完全に消失しており、26例全例が外性器は女性型で、養育性は女性である。性自認に関しては、1例で1項目（反対の性の遊び友達になることを強く好む）に該当した以外は、全て該当なしで、全例性自認は女性と判断された。

2) 46, XY 5 α -還元酵素欠損症

7例中2例が養育性女性（8歳、10歳）で、5例は養育性男性であった。養育性女性の性自認に関する調査結果と外性器のプラダー分類を表3に示す。この2例は反対の性に対する強く持続的な同一感に該当する項目が見られたが、自分の性に対する持続的（6カ月以上）な不快感、またはその性の役割についての不適切感には該当項目が見られなかった。養育性男性の5例中4例が小陰茎、1例が尿道下裂であった。性自認に関しては該当する項目はなく、5例全例性自認は男性と判断された。

3) 46, XX 21-水酸化酵素欠損症

142例、全例養育性は女性である。性自認調査で1項目以上に該当した症例は27例（19%）あり、とくにA-1を含む4項目以上に該当する症例が5例（3.5%）存在した。この5例の該当項目を表3に示す。5例中4例はAの5項目全てに該当していた。A-1は該当せず、該当項目が3項目以下であった22例では、Aの1項目該当7例、Aの2項目該当8例、Bの2項目該当6例、Aの2項目とBの1項目該当1例であった。全142例で、座って排尿するのを拒絶する（B-1）に該当する症例は認めなかった。外性器のプラダー分類は1-5度に分布し、性自認調査で該当項目なしの112例（記載のない3例を除く）の平均は2.8度であった。1項目以上該当した27例も1-5度に分布し、平均は2.6度で、該当項目なしの群と有意差を認めなかった（student t-test）。前述した5症例のプラダー分類は2, 2, 3, 3, 4度であった。

4) 46, XX POR 異常症

7例全例養育性は女性である。全例で陰核肥大を認め、プラダー分類1, 1, 2, 2, 3, 3, 4度であった。性自認調査では、該当項目を認めず、性自認は女性と判断された。

5) 46, XY StAR 異常症（リポイド副腎過形成症）

13例全例養育性は女性である。外性器は女性型で陰核肥大はなく、1例で痕跡性腺を認めた。性自認調査で該当項目はなく、性自認は全例女性と判断された。

考察

今回の調査では、思春期前の性自認の判定にDSM-IV-TRを用いた。この質問項目への該当は性同一性障害を診断するものではないが、該当項目が多数存在する症例は、思春期以降に性自認の問題がさらに明確になる可能性があると考えている。

46, XY 完全型アンドロゲン受容体異常症は、胎児期にアンドロゲン効果が消失しているため、アンドロゲンによる脳の男性化はおこらない。今回の調査で外性器が完全女性型の26例全例が性自認は女性と判断され、養育性と一致していた。Jurgensenらの報告でも、2-12歳の5例で養育性、性自認、性役割・行動は女性であった(22)。12歳以上の46, XY 完全型アンドロゲン受容体異常症の性自認をまとめた報告でも、98例全例が養育性、性自認とも女性であった(19)。これらの結果から、外性器が完全女性型の46, XY アンドロゲン受容体異常症は出生時に精巣が確認されても、基本的に養育性は女性とするのが適切であると考えられる。

今回は調査対象から除外したが、アンドロゲン受容体機能が一部残存している46, XY 部分型アンドロゲン受容体異常症の外性器は男性型からambiguousまで多様であり、養育性も男性/女性に二分されている。de Vriesらは、過去の報告をまとめて、養育性女性46例中5例、養育性男性35例中5例で性自認に深刻な問題を生じ