

201510092A

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・性成熟疾患群における
診療ガイドラインの作成と普及 XXXXXXXXXX
(H27-難治等 (難) -一般-025)

平成 27 年度 総括・分担研究報告書
研究代表者 緒方 勤

平成 28 年 (2016) 3 月

目次

I. 総括研究報告

- 性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及に関する研究
緒方 勤 1

II. 分担研究報告

1. 性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及
性分化・性成熟疾患を伴う症候群における診療ガイドラインの作成および全ガイドラインの普及に関する研究
緒方 勤 5
2. 性分化・性成熟疾患を伴う症候群における診療ガイドラインの作成および全ガイドラインの普及
視床下部・下垂体疾患群における診療ガイドラインの作成
性腺形成障害疾患群における診療ガイドラインの作成
性ステロイド産生異常疾患群における診療ガイドラインの作成
外性器形成障害およびその他の性分化疾患群における診療ガイドラインの作成
緒方 勤、堀川 玲子、位田 忍、長谷川 奉延、鹿島田 健一 11
3. 尿ステロイドプロフィールによる 21 水酸化酵素欠損症（古典型および非古典型）と P450 酸化還元酵素欠損症の鑑別に関する研究
長谷川 奉延 59
4. 陰嚢型・会陰型尿道下裂に対する一期的形成術の妥当性に関する研究
中井 秀郎 61
5. ガイドライン作成に必要とされる遺伝子診断および症例登録・検体保存に関する研究
深見 真紀 63

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 67

IV. 研究成果の刊行物・別刷 73

I . 総括研究報告

性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及
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、小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連 29 疾患の診療ガイドライン作成と普及である。平成 27 年度は、全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめ、これに基づき、指定難病候補となる 11 疾患（精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、5 α -還元酵素欠損症、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症、アロマターゼ欠損症、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群）の概要、診断基準、重症度分類を作成した。また、遺伝的異質性に富む性分化疾患に正確かつ迅速な診断法を樹立する上で、遺伝子診断ならびに尿ステロイド解析の有用性を確認した。さらに、外科的治療法の検討、検体集積体制の整備を行った。

共同研究者

堀川玲子（国立成育医療研究センター）
位田忍（大阪府立母子保健総合医療センター）
長谷川奉延（慶応義塾大学）
鹿島田健一（東京医科歯科大学）
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、小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連 29 疾患の診療ガイドライン作成である。また、正確かつ迅速な診断法の樹立、難病に必要とされる管理・治療法のまとめと普及、件来・症例登録も重要な課題である。

B. 研究方法

性分化疾患の概要、診断基準、重症度分類：まず、全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめた。次に、指定難病候補となる 11 疾患（精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、5 α -還元酵素欠損症、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症、アロマターゼ欠損症、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群）の概要、診断基準、重症度分類を共同で作成した。
尿ステロイドプロフィール解析の有用性：生下時体重 1,658-4,174g)、NC21OHD 9 例（在胎 37-40 週、生下時体重 2,704-3,408g)、PORD 16 例（在胎 34-41 週、生下時体重 1,018-3,418g)、採尿時の日齢は 0-180 日である。全例 CYP21A2 あるいは POR 遺伝子解析により診断を確定した。なお NC21OHD はマススクリーニング陽性症例のみである。尿中ステロイド代謝物をガスクロマトグラフ質量分析法を用いた尿ステロイドプ

ロフィールにより一斉分析した

遺伝子診断法の検討：われわれの先行研究で得られたデータおよび文献的考察を行い、性分化・性成熟疾患群に対する効率的遺伝子診断システムを構築した。さらに、日本人患者の解析結果を集積し、結果の再現性の確認、精度の向上、解析手技簡略化、解析コスト削減などについて検討した。本研究は、日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「性分化・性成熟領域 38 疾患の診療ガイドライン作成に向けた遺伝子診断法の確立」研究班（代表研究者：深見真紀、分担研究者：緒方勤）および「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点整備」研究班（代表研究者：松原洋一、分担研究者：深見真紀・緒方勤）と連携して行った。次に、上記によって構築した解析システムを用いて、合計 147 件の臨床検体の遺伝子診断を行った。本年度は主として、既知疾患責任遺伝子を搭載した次世代シーケンサー疾患遺伝子パネルを用いた網羅的変異スクリーニングおよび multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) およびアレイ comparative genomic hybridization (CGH) を用いたゲノムコピー数解析と染色体微細構造解析を行った。

治療法の検討：Yoke 法を用いた一次的尿道下裂形成術の連続した自験 6 例を、平成 27 年 4 月を境に、術後尿道留置カテーテルを用いて管理した A 群（平成 27 年 3 月以前）と膀胱瘻カテーテルを用いて管理した B 群（同年 4 月以後）に分け、それぞれの手術成績を検討した。手術方法、合併症、長期予後については、保護者のインフォームドコンセントを十分得た上で、術後経過の説明、合併症への対応と見通しについて、倫理面に配慮した説明を行った。

症例情報登録および検体保存：研究開発法人国立成育医療研究センターに構築済みの成育希少

疾患症例登録システムを活用し、性分化・性成熟疾患患者の臨床情報と遺伝学的データの登録を行った。さらに6ナショナルセンターバイオバンク事業と連携し、サンプルのバンキングを開始した。

(倫理面への配慮)

尿ステロイドプロファイル解析は、慶應義塾大学医学部および慶應義塾大学病院 IRB の承認のもとに行った。またヘルシンキ宣言、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠した。遺伝子診断研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守して施行した。本研究課題に関して、国立成育医療研究センター倫理委員会において、下記の課題が承認されている。

すべての検体は、本人もしくは両親のインフォームドコンセントを得たのち集積された。

- 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)
- 卵巣機能不全の分子基盤の探索(国立成育医療研究センター課題番号646)

C. 研究結果

性分化疾患の概要、診断基準、重症度分類: 全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめ、これに基づき、指定難病候補となる11疾患(精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、5 α -還元酵素欠損症、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症、アロマターゼ欠損症、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群)の概要、診断基準、重症度分類を作成した。そして、この内容を、日本小児内分泌学会の承認を得た後、日本内分泌学会の基本的承認のもと、厚生労働省が推進する「小児慢性特定疾病と指定難病制度」との参考資料として提出した。

尿ステロイドプロファイル解析の有用性:

11 β -hydroxyandrostenedione の尿中代謝物 11 β -hydroxyandrosterone (11OHA_n)と pregnenolone の尿中代謝物 pregnenediol (PD5)の比(11OHA_n/PD5)を用いることで、cutoff 1.0 により 21 水酸化酵素欠損症(古典型および非古典型)と P450 酸化還元酵素欠損症を感度特異度 100% で鑑別できることを見いだした。

遺伝子診断法の検討: 本研究期間では、147検体

の遺伝子診断を行った。第1に、性分化疾患と性成熟疾患の全疾患責任遺伝子を搭載した時差大シーケンサー遺伝子パネルを作成し、変異スクリーニングを行った。これらの疾患患者における既知遺伝子変異陽性者の割合および変異パターンを明らかとした。本年度における代表的成果として、NR5A1遺伝子およびSOX10遺伝子変異陽性患者の新たな臨床像の同定、性分化疾患を招く新規MAMLD1スプライス変異の同定と機能解析が挙げられる。とくに重要な点として、SOX9遺伝子内機能低下変異が骨変形を伴わない46,XY性分化疾患の原因となることを初めて明らかとした。第2に、MLPAおよびアレイCGHを用いてゲノムコピー数解析を行った。これによって、性分化疾患もしくは性成熟疾患を招く染色体微細構造異常を同定した。特記すべき成果として、性成熟異常と副腎機能不全を呈する男児における新規染色体複雑構造異常の同定、生殖機能障害に関与する新規性染色体微細重複の同定、46,XY性腺形成不全を招くSOX9上流微細欠失の同定などが挙げられる。また、従来46,XX性分化疾患の原因として知られているSOX3重複が、単独では疾患発症原因とはならないことを明確とした。

治療法の検討: A群3例、手術時年齢(1歳、2歳2ヶ月、2歳2ヶ月)、形成尿道長(35,48,48mm)、手術時間(3hr57min, 4hr17min, 3hr44min)、入院期間(16,19,17days)で、3例ともに術後合併症を認めた。(遠位形成尿道離開3例、瘻孔1例) B群3例、手術時年齢(1歳2ヶ月、2歳6ヶ月、3歳8ヶ月)、形成尿道長(50,45,55mm)、手術時間(3hr6min, 3hr42min, 4hr20min)、入院期間(16,16,18days)で、3例ともに術後合併症を認めなかった。

症例情報登録および検体保存: 本研究期間では、国内外の医療機関から303の臨床検体を集積し、バンキングした。これには、末梢血、ゲノムDNAのほか、尿道下裂患者の包皮などが含まれる。さらに、患者の臨床情報と遺伝子解析結果をデータベースに登録した。多数の患者の情報が得られた疾患に関する情報は、ホームページ上に公開した。

D. 考察

性分化疾患の概要、診断基準、重症度分類: この基本的考えの提唱は、今回作成した11疾患の概要、診断基準、重症度分類に使用されており、「小児慢性特定疾病と指定難病制度」の推進に大きく貢献すると期待される。また、11疾患(精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、5 α -還元酵素欠損症、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、アン

ドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症、アロマターゼ欠損症、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群)の概要、診断基準、重症度分類の作成は、厚生労働省が推進する小児慢性特定疾病ならびに指定難病事業に大きく貢献すると期待される。

尿ステロイドプロファイル解析の有用性：マススクリーニング陽性のNCを含む21OHDとPORDを生化学的に鑑別診断可能であった。PORDでのみ障害されるCYP17の基質と生成物の尿中代謝物比である11OHA_n/PD5は、11OHA_n単独よりもCYP17活性障害を鋭敏に反映したと考える。

遺伝子診断法の検討：本研究で確立した遺伝子診断システムを用いて、多数の患者の診断を行った。本研究によって、日本人患者における既知遺伝子変異変異パターンが明らかとなった。例えば、出生時に外性器異常を伴う46,XY患者においては、高頻度にAR、NR5A1、もしくはSRD5A2遺伝子機能低下変異が同定されることが見出された。出生時の外性器異常は、社会的緊急性を有する状態である。今後、本年度の成果をもとに、multiplex PCRを用いた迅速スクリーニングなどより再現性が高く簡便な手法の確立を目指す。また、コストの削減について検討する。さらに、本研究で明らかとなった個々の遺伝子異常症の臨床スペクトラムに関する情報発信を行う。同時に、臨床遺伝子診断の倫理基盤、経済的基盤の整備を行い、継続的に遺伝子診断技術を提供するための体制を構築する。

治療法の検討：形成尿道が長い高度尿道下裂の形成術の術後管理では、十分に尿道縫合部が治癒するまでの期間、尿道カテーテル留置が必須であるが、形成尿道に異物（カテーテル）が接していることにより創汚染の機会が増加する。術後早期から通常2週間にわたり、形成尿道に異物が接触することを回避し、異物フリーな状態に置くことは、縫合部の創傷治癒能力を高め、特に高度の尿道下裂形成術の成功率を高めると考えられる。膀胱瘻カテーテルによる2週間程度の術後尿ドレナージは、経皮的留置操作の手間が増えるものの、非常に有用であることが示唆された。

症例情報登録および検体保存：本研究では、性分化疾患と性成熟疾患の臨床検体と情報の集積を行った。これらは希少疾患であるため、個々の医療機関で把握されている患者は少数にとどまる。全国レベルでの症例登録を行い、追跡調査をすることによって、より良いガイドラインの策定が可能となる。また、バンキングされた検体は、将来の我が国における性分化疾患と性成熟疾患研究に活用可能である。

E. 結論

全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめ、これに基づき、指定難病候補となる11疾患（精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巢性性分化疾患、混合性性腺異形成症、5 α -還元酵素欠損症、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症、アロマターゼ欠損症、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群)の概要、診断基準、重症度分類を作成した。また、遺伝的異質性に富む性分化疾患に正確かつ迅速な診断法を樹立する上で、遺伝子診断ならびに尿ステロイド解析の有用性を確認した。さらに、外科的治療法の検討、検体集積体制の整備を行った。これらの成果は、本研究の目的達成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

学術雑誌等での発表
添付資料参照

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及
性分化・性成熟疾患を伴う症候群における診療ガイドラインの作成および全ガイドラインの普及

研究分担者 緒方勤
浜松医科大学小児科・教授

研究要旨：

本研究の目的である小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連29疾患の診療ガイドライン作成と普及のために、全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめた。これに基づき、平成27年度は、指定難病候補となる11疾患について概要、診断基準、重症度分類が作成された。本研究の成果は、厚労省が推進する指定難病制度の再構築に大きく貢献すると期待される。

A. 研究目的

本研究の目的は、小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連29疾患の診療ガイドライン作成と普及である。本年度は、全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめた。

B. 研究方法

現在までに行われた性分化疾患の研究班の成果、詳細な文献検索をもとに、全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者会を対象とする研究や遺伝子診断などを含まないが、一部、過去において実施された内容を含む。そこでは、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されている。すなわち、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た。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った。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

本研究分担者の緒方は、本研究班の研究分担者と合同で、添付する内容に示す「全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考え」をまとめた。そして、この内容を、日本小児内分泌学会の承認を得た後、日本内分泌学会の基本的承認のもと、厚生労働省が推進する「小児慢性特定疾病と指定難病制度」との参考資料として提出した。

D. 考察

この基本的考えは、今回作成した 11 疾患の概要、診断基準、重症度分類に使用されており、

「小児慢性特定疾病と指定難病制度」の推進に大きく貢献すると期待される。

E. 結論

本研究の目的である小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連 29 疾患の診療ガイドライン作成と普及のために、全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nomura R, Miyai K, Okada M, Kajiwaru M, Ono M, **Ogata T**, Onishi I, Sato M, Sekine M, Akashi T, Mizutani S, Kashimada K: A 45,X/46,XY DSD (Disorder of Sexual Development) case with an extremely uneven distribution of 46,XY cells between lymphocytes and gonads. *Clin Pediatr Endocrinol* 24 (1): 11–14, 2015. IF=なし
2. Kagami M, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T, Fukami M, **Ogata T***: Epimutations of the IG-DMR and the *MEG3*-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell syndrome-compatible phenotype. *Eur J Hum Genet* 23 (11): 1488–1498, 2015 doi: 10.1038/ejhg.2014.234. IF=4.225
3. Nakashima S, Kato F, Kosho T, Nagasaki K, Kikuchi T, Kagami M, Fukami M, **Ogata T***: Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving *CDKN1C*. *J Hum Genet* 60 (2): 91–95, 2015. doi: 10.1038/jhg.2014.100. IF=2.53
4. Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, Fukai R, Imagawa E, Ohba C, Kuki I, Makita Y, **Ogata T**, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N*: Detecting copy number variations in whole exome sequencing data using exome hidden markov model - an expectation of “exome-first” approach. *J Hum Genet* 60 (4): 175–182, 2015. doi: 10.1038/jhg.2014.124. Epub 2015 Jan 22. IF=2.53
5. Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, **Ogata T***: Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome). *Eur J Hum Genet* 23 (11): 1488–1498, 2015. doi: 10.1038/ejhg.2015.13. IF=4.225
6. Fujisawa Y, Napoli E, Wong S, Song G, Yamaguchi R, Matsui T, Nagasaki K, **Ogata T**, Giulivi C: Impact of a novel homozygous mutation in nicotinamide nucleotide transhydrogenase on mitochondrial DNA integrity in a case of familial glucocorticoid deficiency. *BBA Clinical* 1 (3): 70–78, 2015. IF=N.D.
7. Sano S, Iwata H, Matsubara K, Fukami M, Kagami M, **Ogata T***: Growth hormone deficiency in monozygotic twins with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b. *Endocr J* 62 (6): 523–529, 2015. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0033. IF=2.019
8. Choi JH, Balasubramanian R, Lee PH, Shaw ND, Hall JE, Plummer L, Buck CL, Kottler ML, Jarzabek K, Wolczynski S, Quinton R, Latronico AC, Dode C, **Ogata T**, Kim HG, Layman LC, Gusella JF, Crowley WF Jr: Expanding the Spectrum of Founder Mutations Causing Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 100 (10): E1378–1385, 2015. doi: 10.1210/jc.2015-2262. IF=なし
9. Nagata E, Haga N, Ohtaka K, Fujisawa Y, Fukami M, Nishimura G, **Ogata T***: Femoral-Tibial-Digital Malformations in a Boy with the Japanese Founder Triplication of *BHLHA9*. *Am J Med Genet A* 167 (12): 3226–3228, 2015 doi: 10.1002/ajmg.a.37290. IF=2.048
10. Ishii T, Matsuo N, Amano N, Hori N, Inokuchi M, Sasaki G, Kamimaki T, Anzo M, Tamai S, **Ogata T**, Sato S, Hasegawa T: Human chorionic gonadotropin stimulation test in prepubertal children with micropenis can accurately predict Leydig cell function in pubertal or postpubertal adolescents. *Horm Res Paediatr* 2015; 84 (5): 305–310, 2015. doi: 10.1159/000439234. IF=1.713
11. Matsubara K, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, **Ogata T**, Yamazawa K*: Exploration of hydroxymethylation in Kagami-Ogata syndrome caused by hypermethylation of imprinting control regions. *Clin Epigenet* 7(1): 90. 2015. doi:10.1186/s13148-015-0124-y IF=6.219
12. Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, **Ogata T***: Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet* 89 (5): 614–619, 2016 doi: 10.1111/cge.12691. 2015. IF=3.652
13. Matsushita R, Isojima T, Takaya R, Satake E, Yamaguchi R, Kitsuda K, Nagata E, Sano S, Nakanishi T, Nakagawa Y, Ohzeki T, **Ogata T**, Fujisawa Y*: Development of waist circumference percentiles for Japanese children and an examination of their screening utility for childhood metabolic syndrome. *BMC Public Health* 15: 1121, 2015. doi: 10.1186/s12889-015-2447-1. IF=2.321
14. Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M,

- Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos F, Garcia S, **Ogata T**, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y*: Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with *RIT1* mutations. *Hum Genet* 135 (2): 209–222, 2016. doi: 10.1007/s00439-015-1627-5. IF=4.522
15. Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Hasegawa T, Homma K, Inoue E, Kubota T, Irahara M, **Ogata T**, Fukami M*: Multiple Androgen Biosynthesis Pathways Are Operating in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 158: 31–37, 2016. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.010. Epub 2016 Feb 10. IF=4.409
 16. Fujisawa Y, Sakaguchi K, Ono H, Yamaguchi R, Kato F, Kagami M, Fukami M, **Ogata T***: Combined steroidogenic characters of fetal adrenal and Leydig cells in childhood adrenocortical carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 159: 86–93, 2016. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.031. IF=4.409
 17. Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Kubota T, Irahara M, **Ogata T**, Fukami M*: Blood allopregnanolone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* (accepted). doi: 10.1111/cen.13080. IF=3.457
 18. Miyamichi D, Asahina M, Nakajima J, Sato M, Hosono K, Nomura T, Negishi T, Miyake N, Hotta Y, **Ogata T**, Matsumoto N*: Novel *HPS6* mutations identified by whole-exome sequencing in two Japanese sisters with suspected ocular albinism. *J Hum Genet* (accepted) IF=2.53.
 19. Luk H-M, Lo F-M I, Sano S, Matsbara K, Nakamura A, **Ogata T***, Kagami M*: Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for *upd(11)mat* identified by buccal cell analysis. *Am J Med Genet A* (accepted). IF=2.048
 20. Sano S, Nagasaki K, Kikuchi T, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Kagami M, **Ogata T***: Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type Ib in a patient with multilocus methylation defects: a female-dominant phenomenon? *J Hum Genet* (accepted). IF=2.53
 1. **Ogata T***, Kagami M: Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable *upd(14)pat* and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *J Hum Genet* 61 (2): 87–94, 2016. doi: 10.1038/jhg.2015.113. IF=2.53
 2. Fukami M*, Seki A, **Ogata T**: *SHOX* Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Non-Syndromic Short Stature. *Mol Syndromol* (accepted). IF=N.D.
 3. **緒方勤**: インプリンティング疾患発症機序について. *脳と発達* 47 (2): 17–22, 2015.
 4. **緒方勤**: 身長性の性差. *チャイルドヘルス* 18 (1) (特集 子どもの体型): 41–45, 2015.
 5. **緒方勤**: 性の分化および生殖発生遺伝学. *産婦人科の実際* 64 (3) (特集 臨床遺伝学の最新知識): 391–396, 2015.
 6. **緒方勤**: ヒトインプリンティング異常症発症機序: Kagami-Ogata syndrome / Temple syndrome を主として. *ホルモンと臨床* 61 (8) (特集 エピジェネティクスと内分泌代謝疾患): 69–78, 2015.
 7. **緒方勤**: 生殖補助医療と小児科とのかかわり. *小児科臨床* 68 (7) (特集 生殖補助医療について考える): 13–20, 2015.
 8. 宮戸真美、宮戸健二、**緒方勤**、深見真紀: MAMLD1: 胎生期精巣におけるステロイドホルモン産生の新規調節因子. *日本生殖内分泌学会雑誌* 20: 19–24, 2015.
 9. **緒方勤**、深見真紀: 遺伝子解析と遺伝カウンセリング. *産婦人科の実際* (いま、性分化とその異常を考える) 64 (10): 1301–1307, 2015.
 10. 小野裕之、**緒方勤**: 軟骨毛髪低形成症. *日本臨床* 36 (別冊免疫症候群、第2版): 228–230, 2016.
2. 学会発表
省略
 - G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
 1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

性分化疾患

○ 概要

1. 概要

性分化疾患は、出生時の外性器異常(性別判定困難)や思春期発来異常を招く極めて多様な病気(60以上)の総称であり、付随症状・合併症状を伴うタイプと伴わないタイプに大別される。多くは適切な社会的性の決定を必要とする新生児期救急疾患であり、かつ、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症などを伴う難病である。

2. 原因

出生時・乳児期の外性器異常: 遺伝的男児における発症原因は、精巣形成障害、性ホルモン産生障害、性ホルモン効果障害、外性器原器形成障害に大別される。精巣形成障害は、*NR5A1 (SF1)* 遺伝子などの変異に起因する。なお、何らかの遺伝子変異が同定されるのは全体の20%以下の症例にとどまる。性ホルモン産生障害は、テストステロンあるいはジヒドロテストステロン産生に関わる酵素の異常による。多くの症例において内分泌的診断や遺伝子診断が可能である。性ホルモン効果障害は、アンドロゲン受容体以降のシグナル伝達異常による。なお、臨床的にアンドロゲン受容体異常症と診断された患者において、当該遺伝子変異が同定されるのは30%以下に過ぎない。外性器原器形成障害は、*HOXA13* 遺伝子変異によるHand-Foot-Genital症候群など、少数の症例で知られている。遺伝的女児における発症原因は、性腺、副腎、胎盤由来の男性ホルモン過剰を含む。各々、卵精巢性性分化疾患、先天性副腎皮質過形成、胎盤アロマトーゼ欠損症・POR異常症が代表的疾患である。

思春期発来異常: 男女共に、ゴナドトロピンや性ホルモン産生低下、あるいは、ゴナドトロピンや性ホルモン産生亢進に起因する。

その他: 先天奇形症候群に伴う性分化疾患では、原因遺伝子や染色体異常が判明しているものが多い。

3. 症状

外性器異常、思春期発来異常、不妊症を中核症状とし、性同一性障害が出現することもある。特に出生時の外性器異常は、社会的性(養育上の性)の決定を困難とする最大の問題である。また、付随症状・合併奇形もしばしば認められる。合併症には、(1) Y染色体を有する性腺形成異常患者における性腺腫瘍発症、(2) 性染色体異常症患者における成長障害、(3) 副腎疾患を伴う患者におけるショックや突然死、(4) 先天奇形症候群を伴う患者における当該症状、(5) 社会心理的問題などが挙げられる。

4. 治療法

ホルモン補充療法(男児のミクロペニスに対するテストステロン投与や男女両性における思春期からの性ホルモン補充)、外性器形態異常を有する患者における外性器形成術、Y染色体を有する性腺異形成患者や社会的性と不一致である性腺を有する患者における性腺摘出術、社会・心理的なサポートなどが挙げられる。

5. 予後

副腎不全によるショックや性腺悪性腫瘍の発症が見られる場合を除き、生命予後は良好である。しかし、妊孕性は通常障害され、性同一性障害を発症することも稀ではない。また、通常、生涯に亘る性ホルモン補充が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

平成21年度実施の全国実態調査(厚生労働科研費、性分化異常症の実態把握と治療指針作成班;H21-難治-一般-043)から10疾患の患者総数約2000人(このうち成人の患者総数約1500人)と推計される。各疾患の患者数は、該当する項目に記載した。

なお、この全国実態調査では、今回対象とする10疾患だけではなく、計61の性分化疾患に関する患者数把握を行っている。その計61疾患の総患者数は、約6500人と推計されている(小児期患者1500人、成人患者約5000人)。

2. 発病の機構

不明(何らかの遺伝子変異は、約20%の患者で同定されるにとどまる。その他、遺伝・環境因子が性分化疾患を招く機序は不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(性ホルモン補充や外性器形成術がなされているが、これらは対症療法であり、病因にたいする原因療法ではない)

4. 長期の療養

必要(性分化疾患は生涯継続する。性ホルモン補充は長期にわたって必要とされることが多く、外性器形成術も不十分な効果にとどまることがあり、手術を繰り返して必要とされることも多い)。

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科研費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

<診断基準>

個々の疾患の項に記載。

<重症度分類>

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

軽症：性分化疾患の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはない、日常生活にも支障がない。

中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、外性器形成術や性腺摘出術を要する。

重症：中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)
- 原疾患に付随する重大な合併症(-2.5 SD以下の成長障害や腎機能障害など)が認められる

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及
性分化・性成熟疾患を伴う症候群における診療ガイドラインの作成および全ガイドラインの普及
視床下部・下垂体疾患群における診療ガイドラインの作成
性腺形成障害疾患群における診療ガイドラインの作成
性ステロイド産生異常疾患群における診療ガイドラインの作成
外性器形成障害およびその他の性分化疾患群における診療ガイドラインの作成

緒方 勤 浜松医科大学小児科・教授

堀川 玲子 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、内分泌代謝科・医長

位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター小児内分泌学・部長

長谷川 奉延 慶應義塾大学・教授

鹿島田 健一 東京医科歯科大学小児科・講師

研究要旨

本研究の目的である小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連 29 疾患の診療ガイドライン作成と普及のために、平成 27 年度は、指定難病候補となる 11 疾患（精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、5 α -還元酵素欠損症、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症、アロマターゼ欠損症、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群）の概要、診断基準、重症度分類を、共同で作成した。本研究の成果は、厚労省が推進する指定難病制度の再構築に大きく貢献すると期待される。

A. 研究目的

本研究の目的は、小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連29疾患の診療ガイドライン作成と普及である。本年度は、指定難病に関連する11疾患について、概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめた。

B. 研究方法

現在までに行われた性分化疾患の研究班の成果、詳細な文献検索をもとに、全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめた。これは、5名の研究分担者が共同でまとめたものである。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者会を対象とする研究や遺伝子診断などを含まないが、一部、過去において

実施された内容を含む。そこでは、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されている。すなわち、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た。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った。なお、本研究に関連する内容は、全て各施設の倫理委員会承認済である。

C. 研究結果

本研究班の研究分担者と合同で、添付する内容に示す「11の性分化疾患の概要、診断基準、重症度分類の基本的考え」をまとめた。そして、この内容を、日本小児内分泌学会の承認を得た後、日本内分泌学会の基本的承認のもと、厚生労働省が推進する「小児慢性特定疾病と指定難病制度」との参考資料として提出した。

D. 考察

11 疾患（精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、5 α -還元酵素欠損症、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症、アロマターゼ欠損症、ター

ナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群)の概要、診断基準、重症度分類の作成は、厚生労働省が推進する小児慢性特定疾病ならびに指定難病事業に大きく貢献すると期待される。

E. 結論

本研究の目的である小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連 29 疾患の診療ガイドライン作成と普及のために、今年度 11 の性分化疾患における概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめた。

論文は、全体のまとめを参照

精巣形成不全

○ 概要

1. 概要

精巣の発生・分化過程の障害により精巣形成不全を来した状態と定義される。

2. 原因

未分化性腺形成過程の障害と、未分化性腺から胎児精巣への分化過程の障害に分けられる。責任遺伝子としては、常染色体優性遺伝疾患 (*NR5A1*、*WT1*、*GATA4*、*DMRT1*、*SOX9*、*CBX2*、*DHH*、*MAP3K1*)、X 染色体連鎖劣性遺伝疾患 (*ARX*、*ATRX*)、Y 連鎖遺伝疾患 (*SRY*) などが報告されている。

3. 症状

男性ホルモン産生障害と精子形成障害が主となる。外性器異常の程度は、尿道下裂、小陰茎、停留精巣、小精巣ないし精巣退縮、曖昧外性器、女性型外性器と様々である。社会上の性別を簡単に決定出来ない症例がありうる。ミューラー管由来構造物(子宮)が退縮せずに、残存することがある。軽症例は、陰茎、精巣、陰毛の発育不良などの思春期の発来遅延や成人期の不妊症で発見されることがある。この不妊症は、男性・女性いずれの社会的性のもとに生活する患者においても、ほぼ例外無く認められる。また、性腺腫瘍の発症も高率に認められる。

その他、性分化疾患以外の随伴症状としては、*WT1* 異常症 (Denys-Drash 症候群や Frasier 症候群) における Wilms 腫瘍や腎不全、*NR5A1* 異常症における副腎不全、*ARX* 異常症 (X-linked lissencephaly with abnormal genitalia, XLAG) における滑脳症、*ATRX* 異常症 (Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked) における α サラセミアや精神発達遅滞、*DHH* 異常症における多発神経障害、*SOX9* 異常症における campomelic dysplasia が知られている。

4. 治療法

外性器形成術と性ホルモン補充療法が主となる。男性として養育された場合、尿道下裂修復術、精巣固定術、男性ホルモン投与が行われる。男性ホルモン治療は、陰茎サイズを大きくするために乳幼児期から思春期前に行われる短期間の少量投与と、思春期年齢に少量から漸増し成人期以降も長期間継続する補充療法に分類される。女性として養育された場合、精巣摘出、外性器形成術を行い、思春期年齢に女性ホルモン補充を行う。子宮が存在するときにはカウフマン療法を行う。これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である 50 歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における不妊症に対しては、精巣成分を保持する男性においては生殖補助医療などが試みられる。また、性腺腫瘍の発生が高率とされることから、特に女兒として養育された患者では、思春期前に摘出術を行うことが推奨されている。これは成人期に発見された患者においても同様である。

上記の中核となる性分化疾患の症状の他に、成人期においても原疾患に伴う随伴症状の治療が必要とされる。特に、副腎不全が見られるときの副腎ホルモン補充、精神発達遅滞に対する継続的サポート、骨症状に対する呼吸器使用を含む全身管理は重要である。

5. 予後

性分化以外の随伴症状、精巣腫瘍の合併がなければ、生命予後は良好である。生殖能力は通常期待できず、特に女性として養育されたときには、ほぼ認められない。性同一性障害やQOLに関しては不明な点が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 260 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされることが多い)
5. 診断基準
あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター 副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科学研究費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

<診断基準>

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

A. 臨床症状

- 1) 男性外性器・性腺の非定型的所見
 - a. 尿道下裂
 - b. 小陰茎
 - c. 停留精巣
 - d. 小精巣ないし精巣退縮
 - e. 非典型的な外性器
 - f. 女性型外性器
- 2) 思春期徴候の遅延
 - a. 14歳以降で精巣容積 <3 mL
 - b. 15歳以降で陰毛なし
 - c. 16歳以降で腋毛なし、髭なし、変声なし

B. 検査所見

- 1) 血清ゴナドトロピン(LHないしFSH)高値
 - a. 随時採血で高値
 - b. ゴナドトロピン遊離ホルモン(GnRH)負荷試験の負荷後採血で高値
- 2) 血清テストステロン低値～基準範囲内
 - a. 随時採血で低値～基準範囲内
 - b. (思春期前)ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)負荷試験の負荷後採血で低値～基準範囲内

<診断基準カテゴリー>

A.の少なくとも一項目の臨床症状が認められ、かつ B. 1)の一項目とB. 2)の一項目の検査所見が共に認められた場合

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症：精巣形成不全の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、外性器形成術や性腺摘出術を要する。

重 症：継続的な内科的治療を要することに加えて、下記により日常生活に制約が存在する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍が認められる。
- 戸籍上の性別変更を要する(性同一性障害が認められる)
- 原疾患に付随する重大な合併症(-2.5 SD以下の成長障害や腎機能障害など)が認められる

※ なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

卵巣形成不全

○ 概要

1. 概要

本疾患は卵巣の発生・分化過程の障害により、卵巣形成不全およびその結果としての機能異常を来した状態と定義される。なお、ターナー症候群は含めない。

2. 原因

未分化性腺形成過程の障害と、未分化性腺から胎児卵巣の分化過程の障害の2つのステップに分けられる。責任遺伝子には、常染色体優性遺伝疾患(*NR5A1*、*FOXL2*)、常染色体劣性遺伝疾患(*WNT4*)などが報告されている。

3. 症状

女性ホルモンと黄体ホルモンの分泌障害と卵子形成障害が主となる。重症例では、思春期の発来欠如・遅延で発見される。具体的には乳房、陰毛の発育不良、原発性無月経である。軽症例では、思春期は自然発来するが、成人期に不妊症、早発閉経で発見される。染色体は46,XXである。この不妊症は、ほぼ例外無く認められる。なお、性腺腫瘍の発症ほとんどは知られていない。

その他、性分化疾患以外の随伴症状として、Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES) I型(*FOXL2*異常症)では眼裂狭小、*WNT4*異常症では多毛と子宮低形成ないし無形成が認められる。

4. 治療法

思春期年齢から女性ホルモンや黄体ホルモンの補充療法を行う。このホルモン補充療法は、健常女性の閉経年齢である50歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における不妊症に対しては、排卵誘発や生殖補助医療などが試みられる。

上記の中核となる性分化疾患の症状の他に、成人期においても原疾患に伴う随伴症状の治療が必要とされる。これには、眼裂狭小に対する眼科的処置などが含まれる。

5. 予後

生命予後が悪化するというデータはない。生殖予後は原因疾患と重症度により多様で、原発性無月経を呈する症例から、妊孕性を保持するものの早発閉経を来す症例まで幅広い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約30人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)