

39. 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)

40. 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多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

41. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

42. 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

精巣の存在：通常陰嚢内あるいは鼠径部に性腺を触知する。

外陰部男性化：非典型的な外性器からほぼ完全な男性型外性器まで多様である。

B. 検査所見

染色体検査：46,XX

内分泌検査：テストステロンが健常男性のレベルあるいは軽度低値で測定される。

C. 参考所見

陰嚢内に性腺を触知

D. 遺伝子診断

SRYのX染色体への転座、SOX9(特に精巣エンハンサー)を含む微細重複、RSPO1変異など

E. 除外項目

- 先天性副腎過形成症(3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β-水酸化酵素欠損症、21-水酸化酵素欠損症、P450酸化還元酵素欠損症)
- 卵精巣性性分化疾患

<診断カテゴリー>

E.を除外した上で、AとBを認めれば、診断可能。

<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：46,XX精巣性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、比較的簡単な外科的治療と継続的な内科的治療を要する。

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)

※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。

アロマターゼ過剰症

○ 概要

1. 概要

アロマターゼ過剰症は、男性に乳房の発育を認める疾患である。加齢や肝疾患・甲状腺中毒・薬剤服用などにより後天的に発生する続発性女性化乳房症と、小児期より発症し先天性ないし遺伝性と考えられるアロマターゼ過剰症(遺伝性女性化乳房症)がある。アロマターゼ過剰症(遺伝性女性化乳房症)は、思春期前に発症し高度で反復性の乳房増大、低身長などをきたす。女性では、巨大乳房症、不正出血などを呈することがある。これらの症状は、エストロゲン過剰により生じ、過剰なエストロゲン産生を抑制することにより発症や再発を防止できる可能性がある。しかし、本症は稀で本症を専門に診断・治療を行う診療科はなく、ほとんどの患者が適切な診断や治療を受けられずにいると推定される。

2. 原因

遺伝性女性化乳房症の原因は長く不明であったが、2003年にエストロゲン合成酵素(アロマターゼ)遺伝子(*CYP19A1*)のプロモーター領域の染色体微細逆位が原因となった2家系が報告された。染色体逆位により、*CYP19A1*の反対鎖上の別遺伝子のプロモーターが*CYP19A1*上流に移動し、あらたに*CYP19A1*のプロモーターとして働くようになったことが発現亢進の原因であった。これにより、常染色体優性の遺伝形式を示す。その後、同様の微細逆位が原因となっている家系のほか、微細染色体欠失や微細重複が原因と推定される家系が同定されている。

3. 症状

エストロゲンが持続的に高値となるため、男性では乳房増大、低身長、性欲低下、精巣機能低下が生じる。本症の女性では、巨大乳房、低身長、不正性器出血などが発症する。高度の女性化乳房は、男性患者のQOLを著しく損なう。精神的な問題が発生し、社会的活動も制限される。乳房縮小手術を受けた場合でも、術後に適切な補助療法が行われないと女性化乳房が再発することがある。また、性欲の低下などもみられる。女性では、高エストロゲン血症のために、乳癌や子宮体癌が発生することが懸念される。不妊症の原因となることもある。

4. 治療法

従来は手術療法(乳房縮小術)が唯一の治療法であった。しかし、アロマターゼ阻害剤が試みられるようになり、乳房縮小、身長増加が報告されている。また、手術後の再発予防にも有効であることが確かめられつつある。アロマターゼ阻害剤は、低身長に対しても、有用であると考えられる。

成人男性における治療は限定的であり、上記のアロマターゼ阻害剤や、必要に応じた乳房縮小術が使用される。不妊症発症はほとんど見られないと思われる。

5. 予後

生命予後に問題がなく、妊孕性も通常保持される。

○ 要件の判定に必要な事項

- 43. 患者数
約 140 人
- 44. 発病の機構
不明(発病の機構は不明)
- 45. 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)
- 46. 長期の療養
必要(アロマターゼ阻害薬は長期にわたって必要とされる多く、乳房縮小術を複数回行うこともある)
- 47. 診断基準
あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)
- 48. 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

厚生労働科学研究費補助金「遺伝性女性化乳房(アロマターゼ過剰症)の実態把握と診断基準の作成に関する研究班」

研究代表者 千葉大学 教授 生水真紀夫

<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。

遺伝的男性において、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、末梢血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、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、診断基準には含めない。

A. 診断項目

- 1) Tanner分類2度以上の両側性乳房発育^{注1)}
- 2) 発症年齢が20歳以下^{注2)}
- 3) 続発性女性化乳房症^{注3)}と思春期一過性女性化乳房症^{注4)}を除外できる
- 4) 家系内発症がある^{注5)}

B. 参考とする内分泌検査

- 血中エストラジオール(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/テストステロン (T) 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] > 10を示す例が多い^{注6)}。
- 血中ゴナドトロピン: FSH低値、LH基準値のことが多い。

C. 細胞遺伝学的検査

末梢血白血球ゲノムDNAを用いてアロマターゼ遺伝子周辺のゲノム構造異常を同定する^{注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。末梢血単球で代用できることもある。

注記

- 注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
- 注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
- 注3) 二次性女性化乳房(別表)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
- 注4) 思春期男児には、生理的な一過性で通常両側性の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。
- 注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。家系発生が確認できない場合でも、本症を確実に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、あるいは新規に発生した孤発例などの可能性がある。

- 注6) クラインフェルター症候群や肝疾患でも認められることがある。

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. XX男性、Swyer症候群 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. 球脊髄性筋萎縮症 (Kennedy-Alter-Sung症候群) D2. POEMS症候群 (Crow-Fukase症候群) D3. 筋強直性ジストロフィー D4. ミトコンドリア脳筋症 D5. 筋ジストロフィー D6. その他
	E. 悪性腫瘍	E1. hCG産生腫瘍 (肺癌、胃癌、精巣腫瘍、尿路移行上皮癌など) E2. 絨毛癌 (胃癌、縦隔腫瘍、膀胱癌、精巣腫瘍) E3. 胚細胞性腫瘍 (精巣腫瘍、縦隔腫瘍) 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. Peutz-Jeghers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. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 F3. 高ゴナドトロピン血症 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. 制酸剤 I5. ホルモン剤 I6. 抗HIV薬 I7. 高脂血症薬 I8. 漢方薬 (牛車腎気丸) I9. 牛乳 I10. その他 (male to femaleなどを含む)
特発性 (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) J3. 家族歴・遺伝歴が不明 J4. その他

<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：アロマトラーゼ過剰症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（アロマトラーゼ阻害薬など）を要する。あるいは、外科的治療と継続的な内科的治療を要する。

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
- 著しい成長障害(-2.5 SD以下)を伴う。

※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。

アロマターゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

アロマターゼ欠損症は、男性ホルモンを女性ホルモンに変換するアロマターゼ酵素の活性低下のため、女性ホルモン低下と男性ホルモン過剰を招く疾患である。なお、男性においても本疾患は海外から報告されているが、性分化疾患としてのアロマターゼ欠損症は、遺伝的女性においてのみ認められる(遺伝的男性では、思春期年齢からの高身長となり、骨年齢の遅れ、骨密度の低下が認められる)。

2. 原因

男性ホルモンを女性ホルモンに変換するアロマターゼ酵素の活性低下により発症する。

3. 症状

女性では、無月経、多毛、声の低下。二次性徴発来不全が認められる。女性ホルモン治療がなされない場合には、思春期年齢から高身長となり、骨年齢の遅れ、骨密度の低下(骨粗鬆症)が発症する。

なお、妊娠中に胎盤由来の男性ホルモンが増加するため、母体男性化が発症する。

4. 治療法

乳児期に外性器形成術を行う。二次性徴誘発、骨成熟、骨密度の正常化のために女性ホルモン治療、および、それに引き続き女性ホルモンと黄体ホルモンによるカウフマン治療を行う。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、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、生殖補助医療などが試みられる。

5. 予後

生命予後は良いが、生殖能力は低下すると考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

49. 患者数

約100人未満

50. 発病の機構

不明(発病の機構は不明)

51. 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)

52. 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多い)

53. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

54. 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。

遺伝的女性において、診断項目1)～4)の項目を満たすものを、臨床的にアロマターゼ欠損症と診断する。同意を得て、末梢血白血球の細胞遺伝学的検査により診断を確定する。

A. 診断項目

- 1) 生下時からの外性器男性化
- 2) 二次性徴発来不全と思春期以降の無治療時における高身長と骨粗鬆症
- 3) 血中エストラジオール(E2)低値、テストステロン高値、E2/T比の低下、ゴナドトロピン高値

B. 参考とする所見

- 妊娠中の母体男性化

除外診断

POR異常症: POR異常症は、例外なく副腎ステロイド代謝異常を伴い、また、高頻度に骨奇形を伴う。

<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: アロマターゼ欠損症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、外科的治療と継続的な内科的治療を要する。

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
- 重度の骨粗しょう症が認められる

※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。

ターナー症候群

○ 概要

1. 概要

45,X を代表とする性染色体異常症で、X染色体モノソミーの他に、i(Xq), Xp-などの構造異常、および、種々のモザイクなどが含まれる。これらに共通することは、45,X のセルラインの存在あるいはX染色体短腕遠位部を含むモノソミーの存在である。臨床的には、低身長、性腺異形成、特徴的奇形徴候を伴い、また、高度の流産率も知られている。現在、ターナー症候群の正確な定義はないが、通常の染色体検査で認識される性染色体異常と上記の臨床症状の少なくとも1つが存在するとき、ターナー症候群と診断される。特に、後述のようにターナー症候群発症の責任遺伝子はX染色体短腕とY染色体短腕に存在するため、性染色体短腕欠失と特徴的臨床症状の組み合わせは診断特異的である。この文脈からSHOXを含む染色体検査で検出できる性染色体短腕の微小欠失はターナー症候群と診断されるが、性染色体異常症が存在しても臨床症状が見られないとき(例:X染色体長腕欠失)や、臨床症状が存在しても染色体異常が見られないとき(例:SHOXを含む極微小欠失)には、ターナー症候群という診断は避けるべきで、前者はX染色体長腕欠失による原発性無月経、後者は、SHOX異常症と診断する。

2. 原因

ターナー症候群の表現型は、(1)3種類の遺伝子、すなわち短腕擬常染色体領域の成長決定遺伝子SHOX、Y染色体長腕近位部の成長決定遺伝子GCY、X染色体短腕とY染色体短腕に共有されるリンパ管形成遺伝子の量効果、(2)卵母細胞への分化を運命づけられた生殖細胞における減数分裂時の相同染色体対合不全の程度、(3)染色体不均衡による非特異的な広汎的発達障害の程度、という3つの因子により主に決定されると推測されている。

3. 症状

代表的な症状は以下の通りである。

- 低身長:ターナー症候群にほぼ必発の症状で、SHOX欠失、GCY欠失、染色体不均衡により生じる。患者の身長パターンは、出生時における正常下限程度の低身長、小児期における成長速度の低下、思春期における成長スパートの欠如により特徴づけられ、45,X女性の平均最終身長は、正常女性のそれより約20 cm低い。両親平均身長と児の最終身長の相関係数は、正常女性のそれと同等である。
- 性腺異形成:卵母細胞の早期死滅による卵胞形成不全が原因である。卵母細胞が思春期前にほぼ全て消失したときは原発性無月経となり、思春期年齢を過ぎて40歳前に消失したときは続発性無月経となる。45,Xでは、20%程度の患者が続発性無月経を示す。稀に、妊娠・分娩した患者が報告されている。性腺異形成の程度は、減数分裂時の相同染色体対合不全の程度に相関する。
- 奇形徴候:外反肘や第4中手骨短縮などの骨格徴候、翼状頸やリンパ浮腫などの軟部組織徴候、大動脈縮窄や馬蹄腎などの内臓奇形に大別される。表現型は年齢と共に変化し、重症

度は患者間で極めて多様である。骨格徴候はSHOXのヘテロ欠失に起因し、軟部組織徴候と内臓奇形徴候はリンパ管低形成によりもたらされた奇形シーケンスと推測される。

- 精神発達遅滞: 稀に認められる。これは、XISTが欠失した環状X染色体による活性型ダイソミーが主因である。また、高頻度流産、認知能力低下、自己免疫関連疾患などの発症率の増加などが認められる。
- 成人期に問題となりやすい症状:
- 合併症: 糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、自己免疫疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎など)の発症率が高い。

4. 治療法

小児期では、低身長に対する成長ホルモン治療、性線異形成にたいする女子ホルモンおよびカウフマン療法、Y染色体成分を有する患者における外性器形成術や予防的あるいは発症後の性線摘出、心大血管や腎奇形の手術などが中心的となる。

成人期では、以下の症状に対して治療介入が勧められる。

- 卵巣機能不全: ホルモン補充療法(女性ホルモンと黄体ホルモンによるカウフマン治療)を50歳ころまで継続する。
- 骨粗鬆症: 上記ホルモン治療の他に十分なカルシウム摂取を心がける
- 甲状腺疾患: 橋本病の頻度が20-30%と高いため、定期的なフォローと共に、甲状腺機能低下が生じたときには速やかに甲状腺ホルモンの内服を開始する。
- 糖尿病: 一般女性の2-4倍の発症率とされており、定期的なフォローと共に、食事・運動に留意する。糖尿病を発症したときには、経口糖尿病薬や必要に応じてインスリン注射を行う。
- 高脂血症: 高コレステロール血症や高トリグリセライド血症の頻度が高く、ホルモン補充療法、定期的なフォロー、食事・運動の留意を継続する。必要に応じて内服を行う。
- 高血圧: 一般女性の3倍の発症率とされており、ホルモン補充療法、食事・運動に留意する。必要に応じて降圧剤内服を行う。
- 心血管系疾患: 成人期では、大動脈拡張などは生じやすい。定期的なフォローと共に、異常がみられたときには、治療介入を行う。
- 消化器疾患: クローン病や潰瘍性大腸炎の発症が知られている。また、肝酵素の上昇も起こりやすく、この時には女性ホルモンとして貼薬が推奨される。
- 腎疾患: 馬蹄腎などの影響で、尿路感染症や高血圧が生じやすい。定期的フォローと共に、尿路感染症に対する抗菌薬治療を行う。
- 耳鼻科的疾患: 中耳炎や難聴がしばしば認められる。40歳のターナー症候群患者の聴力は一般女性の80歳相当とされ、定期的な聴力検査と共に、必要に応じて、補聴器などの使用が推奨される。

5. 予後

性腺腫瘍や重度合併症がなければ、長期予後に大きな問題はない。

○ 要件の判定に必要な事項

55. 患者数
16,000-40,000 人
56. 発病の機構
不明(性染色体異常がターナー症候群を招く機序は不明)
57. 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)
58. 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)
59. 診断基準
あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)
60. 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。

主要所見

成長障害			>95%
性腺異形成			>90%
特徴的奇形徴候			
骨格徴候	四肢遠位部	外反肘、中手骨・中足骨短縮	35-45%
		Madelung 変形・中肢骨短縮	7%
軟部組織徴候	頭頸部	高口蓋、短頸、小顎症、中耳炎	35-75%
	四肢遠位部	リンパ浮腫、過剰皮膚、爪変形	15-25%
内臓徴候	頭頸部	翼状頸、毛髪線低下、眼瞼下垂	25-40%
	心・大血管	大動脈縮窄	55%
	腎・尿路	馬蹄腎	35-40%
その他	色素性母斑など		
付随的症狀	性腺腫瘍、知能障害、高度の流産率		
内分泌検査:	LH・FSH 上昇、エストラジオール低値		

確定診断

上記の少なくとも1つの症状を有し、かつ、染色体検査により、45,X のセルラインの存在あるいは X 染色体短腕遠位部を含むモノソミーが同定されること。

参考所見

- 染色体欠失は、通常の G-banding で同定される大きさである。
- 組織特異的モザイクが存在しうるため、複数の組織の検査を要することがある。
- 末梢血リンパ球染色体分析がもっとも基本的な検査となる。基本的にルーチンの G-バンド法でよい。複雑な構造異常が考えられる場合などでは、高精度分染法を行う。なお、染色体分析には、その精度において一定の限界がある。このため、隣接するバンドの判定の誤りの他に、複雑な構造異常が単純な末端欠失と判定されることがあることを付記する。この頻度は、10-15%程度である。
- 末梢リンパ球以外の染色体分析は、末梢血リンパ球の核型と表現型が不一致であるときに行う。通常、皮膚線維芽細胞や頬粘膜細胞が用いられるが、性腺細胞もしばしば対象となる。これにより組織特異的モザイクが検出され、診断確定に役立つことがある。例えば、典型的なターナー症候群患者において、全てのリンパ球で正常核型が検出され、一方、皮膚線維芽細

胞や頬粘膜細胞で 45,X が見いだされ、これにより診断が確定することがある。

- FISH および whole chromosome painting (WCP) 解析は、特定の遺伝子や座位の有無、および、不均衡転座の確認に有用である。特に、低身長とターナー骨格徴候の責任遺伝子である SHOX、知能障害の主原因である活性型ダイソミーに密接に関与する XIST、性腺腫瘍発症の危険因子である Y 染色体確認のための DYZ3、外性器男性化に関与する SRY、非典型的症状を有する患者における不均衡転座の確認のための WCP は、高い臨床的有用性を有する。

<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：ターナー症候群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、心奇形、腎奇形、外性器異常のために外科的治療を要する。

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。
- 原疾患に付随する重大な合併症(心大血管や腎臓病変)が認められる
- コントロール不良な糖尿病あるいは高血圧

コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていても HbA1c (NGSP 値) > 8.0% が、コントロール不能な高血圧とは、適切な治療を行っていても血圧 > 140/90mmHg が 3 ヶ月以上継続する状態を指す。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

※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。

マッキーオン・オルブライト症候群

○ 概要

1. 概要

皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする疾患群。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。10歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。皮膚カフェオレ斑は出生時より認める。

2. 原因

多くのホルモン受容体であるGタンパク結合受容体(GPCR)において、細胞内情報伝達を担うGs α タンパクの活性型変異により起こる。変異は胎生期の体細胞変異であるため、変異を有した細胞の分布により、上記三主徴以外にも様々な内分泌腺の機能亢進を起こしうる。また、徴候の左右差もこのような理由で生じる。

3. 症状

10歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。

皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は低年齢より間欠的に出現し、性器出血を起こす。線維性骨異形成症により、身体の左右差や変形(特に顔面)、易骨折性を呈する。顔面骨の変形により、頭痛・聴神経の圧迫による難聴などを呈することがある。ホルモン過剰症は種々の臓器に認められ、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、巨人症などを伴うことがある。

4. 治療法

皮膚カフェオレ斑は、皮膚科治療は困難である。線維性骨異形成症は易骨折性、骨変形を来し、進行性のことが多い。整形外科的治療が必要となる場合もある。骨痛にはビスフォスフォネートがある程度有効である。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は、間欠的に出現し、治療の対象とならない場合もある。内分泌腺の機能亢進症に対しては、外科的治療が必要となる場合が多い。

5. 予後

ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は、自然な二次性徴発来以後はほとんど問題とならなくなるが、時に月経不順の原因となる。骨病変の進行の程度が予後を大きく左右する。内分泌腺の機能亢進症は、治癒するものから難治のものまで有り、難治性の乳児クッシング症候群では予後不良例(死亡例)の報告がある。

○ 要件の判定に必要な事項

61. 患者数

約 100 人未満

62. 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)

63. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

64. 長期の療養

必要(特に頭蓋・顔面骨の線維性骨異形成症は、慎重な経過観察が必要)

65. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

66. 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 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子

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」

研究分担者(当該疾病担当) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子

厚生労働科学研究費補助金「機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型スペクトラムに関する研究班」

研究代表者(当該疾患担当) 慶應義塾大学医学部小児科学教授 長谷川奉延

<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。

診断基準

- 1) 以下の三主徴を有する。(注1)
 - 皮膚カフェオレ斑
 - 線維性骨異形成症
 - ゴナドトロピン非依存性思春期早発症
- 2) 1)の疑いがあり、他の内分泌腺でホルモン産生過剰症(下垂体成長ホルモン、副腎糖質コルチコイド、副甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン過剰症など)を認める。
- 3) 皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織において、Gs α をコードする遺伝子(GNAS遺伝子)に活性型変異を認める。(注2)

診断確実例 以下のいずれかを認めた場合。

- 1) 診断基準1)の三主徴の二項目以上を有する。
- 2) 診断基準1)の一項目および3)の遺伝子変異を認める。
- 3) 診断基準2)および3)の遺伝子変異を認める。

疑い例 診断確実例には当てはまらないが、以下の場合はマッキューン・オルブライト症候群が強く疑われ、暫定的な臨床的診断は可能である。さらに精査・経過観察を進める。

- 1) 診断基準1)の三主徴の一項目を有する。
- 2) 診断基準2)を認める。

注1) 以下の徴候は順次出現することもあり、三主徴のいずれか一つでも典型的所見を認めた場合は、注意深く経過観察を行う。

- カフェオレ斑: 辺縁不整なミルクコーヒー色の色素沈着を、複数個認める。体の左右どちらかに偏在することが多く、体幹や大腿部に好発するが、顔面等他の部位にも見られる。
神経線維腫症に伴うカフェオレ斑と鑑別する。
- 線維性骨異形成症: 骨レントゲン単純撮影、放射性テクネシウムによる骨シンチグラムにて確認する。骨病変により四肢等に左右差を生ずることもある。
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症: 診断は同症の診断基準によるが、加えて、多くは早発月経のみを認め、初期には乳房腫大や成長率の上昇、骨年齢の促進を伴わないこともある。これは卵巣からの不規則・断続的なエストロゲン分泌によって起こるため、症状は持続しないこともあり、血中ホルモン値の上昇を捉えられないことも多い。

注2) 末梢血白血球におけるGNAS遺伝子変異を参考所見とする。通常のDNA直接シーケンス法のみでは検出できず、DNA直接シーケンス法とペプチド核酸法の併用、あるいは次

世代シーケンス法とペプチド核酸法の併用で検出可能になる場合があるとされるが、一般的検査方法として確立はされていない。

<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： マツキューン・オルブライト症候群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、骨合併症等に対する外科的治療を要する。

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。

- ホルモン産生腫瘍等の複数回の外科的介入を必要とする
- 骨病変に伴う複数回の骨折と変形・運動障害、視聴覚障害、重篤な片頭痛・骨痛などを有する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

3. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
4. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6カ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

※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。