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

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、指定難病候補となる疾患について概要、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、かつ充分に説明し、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、今回作成した性分化疾患の概要、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. Kon M, Saio K, Mitsui T, Miyado M, Igarashi M, Moriya K, Nonomura K, Shinohara M, **Ogata T**, Fukami M*: Copy-number variations of the azoospermia factor region or *SRY* are not associated with the risk of hypospadias. *Sex Dev* 10 (1): 12–15, 2016. doi: 10.1159/000444938.
2. 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.
3. 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.
4. 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* 85: 151–152, 2016.. doi: 10.1111/cen.13080.
5. Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M,Ikeda K, **Ogata T**, Murata M, Hasegawa T*: Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites. *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (2): 37–44, 2016.
6. Miyoshi Y*, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, **Ogata T**, Ozono K: Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Pediatr Endocrinol* 25 (2): 45–57, 2016.
7. Fujisawa Y, Fukami M, Hasegawa T, Uematsu A, Muroya M, **Ogata T***: Long-term clinical course in three patients with *MAMLD1* mutations. *Endocr J* 63 (9): 835–839, 2016.
8. Naiki Y*, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, **Ogata T**, Fukami M: Extra-Adrenal Induction of *Cyp21a1* Ameliorates Systemic Steroid Metabolism in a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocr J* 63 (10): 897–904, 2016.　doi: 10.1038/ismej.2016.52. Epub 2016 Apr 8.
9. Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, **Ogata T**, Narumi S, Fukami M*: *NR0B1* frameshift mutation in a boy with idiopathic central precocious puberty. *Sex Dev* 10 (4): 205–209, 2016.
10. Miyado M, Inui M, Igarashi M, Katoh-Fukui Y, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Kashimada K, Miyado K, Tamano M, **Ogata T**, Takada S, Fukami M*:The p.R92W variant of NR5A1/Nr5a1 induces testicular development of 46,XX gonads in humans, but not in mice: Phenotypic comparison of human patients and mutation-induced mice. *Biol Sex Differ* 2016 Nov 8;7:56. eCollection 2016.
11. Fukami M, Suzuki E, Shima H, Toki M, Hanew K, Matsubara K, Kurahashi H, Narumi S, **Ogata T**, Kamimaki T: Complex X-chromosomal rearrangements in two women with ovarian dysfunction: implications for chromothripsis/chromoanasynthesis-dependent and -independent origins of complex genomic alterations. *Cytogenet Genome Res* 150 (2): 86–92, 2016. doi: 10.1159/000455026.
12. Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, **Ogata T**, Kashimada K, Fukami M*: Identical *NR5A1* missense mutations in two unrelated 46,XX individuals with testicular tissues. *Hum Mutat* 38 (1): 39–42, 2017. doi: 10.1002/humu.23116. Epub 2016 Sep 21.
13. Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Kurokawa-Seo M, Fukami M, Ogata T*: *FGFR1* Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region. *Hum Mutat* 2017 Jan 13. doi: 10.1002/humu.23178. [Epub ahead of print]
14. Fukami M, Suzuki E, Izumi Y, Torii T, Narumi S, Igarashi M, Miyado M, Katsumi M, Fujisawa Y, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa

A, Matsubara Y, Yamauchi J, **Ogata T**: Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein coupled receptor PROKR2 promotes early puberty. *J Cell Mol Med* 2017 Mar 24. doi: 10.1111/jcmm.13146. [Epub ahead of print]

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、卵精巣性性分化疾患、先天性副腎皮質過形成、胎盤アロマターゼ欠損症・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

性分化疾患（留意点）

性分化疾患の資料作成に当たり、以下の留意点を記載いたします。宜しくお願い申し上げます。

1. 性分化疾患を含み、小児慢性特定疾病のための診断基準は既に作成されております。それを踏まえ、指定難病としての性分化疾患診断基準および重症度分類を主にまとめました。

2. 一般的に診断基準では、客観的なホルモンデータなどを示すことがよいと思われますが、性分化疾患では、多くの場合に、それが該当しません。例えば、アンドロゲン受容体異常症では、遺伝子機能が完全に喪失すると、ホルモンデータの異常は明瞭となり（完全型）、遺伝子機能が残存すると、ホルモンデータの異常は不明瞭となります（不完全型）。しかし、完全型が外性器も脳も正常女性パターンを示すことに対し、不完全型は、外性器も脳も非典型的（曖昧）なパターンを示し、外性器形成術を必要とすることが多く、また、性同一性障害の発症率も高くなります。つまり、内分泌学重症度と臨床的重症度が一致しないことになります。そのため、臨床的な所見を重視した診断内容となっております。なお、アロマターゼ過剰症のように、内分泌学重症度と臨床的重症度が一致する疾患では、ホルモン値を診断基準に盛り込んであります。

以上、宜しくお願い申し上げます。

性分化疾患（全体のまとめ）

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。

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、卵精巣性性分化疾患、先天性副腎皮質過形成、胎盤アロマターゼ欠損症・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。

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。

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。

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。

＜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：中等症の項目の他に、下記が存在するときが該当する。

- 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

＜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：中等症の項目の他に、下記が存在するときが該当する。

- 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

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
鹿島田　健一　東京医科歯科大学小児科・講師

研究要旨
小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連疾患の研究班の診療ガイドライン作成と普及を目的として、ターナー症候群、マッキューン･オルブライト症候群、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、17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、5α-還元酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症（エストロゲン過剰症）、アロマターゼ欠損症（アンドロゲン過剰症）、46,XX精巣性性分化疾患の診断基準および重症度分類を作成これらの疾患の診断基準ならびに重症度分類を作成した。また、遺伝子解析や尿ステロイド分析などの臨床診断における有用性の検討と、是非が定まっていない管理・治療法の評価を行い、よりよい診断・治療を診療ガイドラインに紹介する。その結果、難治性疾患における診断･重症度分類･治療における均てん化の促進、ならびに医療費助成の公平性の担保などの成果が期待される。

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。

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、かつ充分に説明し、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。具体的には以下の通りである。

(1) 達成済み（28 年 11 月）。昨年度作成した疾患のうち、(1) ターナー症候群について再検討し、追加記述を加えた。

(2) 平成27年度と28年度の班会議ならびにメールを用いた研究班内の検討を経て、以下の疾患は、本研究班の主たる対象とはしないこととした。

- 別の研究班が存在し、既に小児慢性特定疾病と指定難病の両者において、診断・治療ガイドラインが作成されている疾患群。 (8) カルマン症候群、(9) 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（小児慢性特定疾病においては個々の疾患名、指定難病においては下垂体前葉機能低下症）。
- 同様に、別の研究班が存在し、既に小児慢性特定疾病と指定難病の両者において、診断・治療ガイドラインが作成されている疾患群。 (16) 21-水酸化酵素欠損症症、(17) P450 酸化還元酵素欠損症、(18) リポイド副腎過形成症、(19) 3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、(20) 11β-水酸化酵素欠損症、(21) 17α-水酸化酵素欠損症、(23)上記以外の先天性副腎過形成（小児慢性特定疾病においては個々の疾患名、指定難病においては先天性副腎皮質酵素欠損症研究班）。なお、(22) 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症は、副腎ではなく性腺における先天性酵素欠損症であるため、本研究班において昨年度作成した。
- 小児期のみが診断・治療対象となる疾患であり（成人期には存在しない疾患である）、既に小児慢性特定疾病の補助対象となっている疾患群。(6) ゴナドトロピン依存性思春期早発症、(7) ゴナドトロピン非依存性思春期早発症。
- ここで、本研究班メンバーは、日本小児内分泌学会の性分化・副腎疾患委員会の大多数を占め、上記の疾患群の小児慢性特定疾病における診断基準や補助対象の書類作成を行ったことを付記する。

(3) 平成 29 年度の目標である (2) プラダー・ウィリ症候群、(4) ヌーナン症候群、(10) 多嚢胞性卵巣症候群について、前倒しで作成した。ここで、プラダー・ウィリ症候群も既に小児慢性特定疾病と指定難病の両者において、診断・治療ガイドラインが作成されている疾患であるが、患者会から脊椎側彎曲が指定難病用件に含まれるべきという意見が多数寄せられたため、再検討すべき疾患と位置づけた（本年度は脊椎彎曲以外をまとめ、脊椎彎曲について患者会ならびに整形外科医師と協議を開始した）。

(4) 上記について、日本小児内分泌学会ならびに日本内分泌学会の承認を得た。

(5) 性分化疾患・性成熟疾患の重症度スコアリングシステムの構築に向けた検討を開始した。このために、(i) 外性器・内性器の男性化状態スコアリング評価法の妥当性の検討、(ii) 正常男女と性分化疾患患者における脳の性分化状態の把握を目的とするfunctional MRI解析、(iii) 性腺腫瘍データの文献解析と国内実態調査を開始している。

成人期を迎えた性分化疾患患者の現状を文献解析によりまとめた。特に、重症度スコアリングシステムの構築に関連する性別違和感と生殖能力についてまとめた。

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、5α-還元酵素欠損症、17β-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、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。

性分化疾患（留意点）

性分化疾患の資料作成に当たり、以下の留意点を記載いたします。宜しくお願い申し上げます。

3. 性分化疾患を含み、小児慢性特定疾病のための診断基準は既に作成されております。それを踏まえ、指定難病としての性分化疾患診断基準および重症度分類を主にまとめました。

4. 一般的に診断基準では、客観的なホルモンデータなどを示すことがよいと思われますが、性分化疾患では、多くの場合に、それが該当しません。例えば、アンドロゲン受容体異常症では、遺伝子機能が完全に喪失すると、ホルモンデータの異常は明瞭となり（完全型）、遺伝子機能が残存すると、ホルモンデータの異常は不明瞭となります（不完全型）。しかし、完全型が外性器も脳も正常女性パターンを示すことに対し、不完全型は、外性器も脳も非典型的（曖昧）なパターンを示し、外性器形成術を必要とすることが多く、また、性同一性障害の発症率も高くなります。つまり、内分泌学重症度と臨床的重症度が一致しないことになります。そのため、臨床的な所見を重視した診断内容となっております。なお、アロマターゼ過剰症のように、内分泌学重症度と臨床的重症度が一致する疾患では、ホルモン値を診断基準に盛り込んであります。

以上、宜しくお願い申し上げます。

性分化疾患（全体のまとめ）

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。

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、卵精巣性性分化疾患、先天性副腎皮質過形成、胎盤アロマターゼ欠損症・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。

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。

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。

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。

＜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：中等症の項目の他に、下記が存在するときが該当する。

- 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

ターナー症候群

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。

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。

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，翼状頚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クエンスと推測される．
- 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
- 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。

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、性ホルモン（女性ホルモンと黄体ホルモン）内服、その他合併症（糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、自己免疫疾患）に対する治療を行う。

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。

＜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%
	頭頸部	高口蓋、短頸、小顎症、中耳炎	35-75%
軟部組織徴候	四肢遠位部	リンパ浮腫、過剰皮膚、爪変形	15-25%
	頭頸部	翼状頸、毛髪線低下、眼瞼下垂	25-40%
内臓徴候	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		
付随的症状	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＞

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が該当する。

- 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

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）。

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。

マッキューン・オルブライト（McCune−Albright）症候群

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。

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 Gsα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。

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。

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、骨変形を来たし、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。

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。

＜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。

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、Gsα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・断続的なエストロジェ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 直接シークエンス法のみでは検出できず、DNA 直接シークエンス法とペプチド核酸法の併用、あるいは次世代シークエ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多いので注意を要する。

＜重症度分類＞

軽症：マッ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、下記の要項が存在する。

- 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
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）。
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。
ただし､症状が寛解と悪化を繰り返す場合は､直近１年間の状況で判断することとする。

精巣形成不全

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。

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。

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。その他、性分化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。

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。また、性腺腫瘍の発生は高率とされ、特に女児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。

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。

＜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

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＞

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下の様である。
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

卵巣形成不全

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（別掲）。

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。

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。その他、性分化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。

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。

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。

＜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.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）の検査所見が共に認められた場合

A臨床症状

1）思春期徴候の遅延

a. 13歳以降で乳房発育なし
b. 14歳以降で陰毛なし、腋毛なし
c. 15歳以降で月経なし

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）血清エストラジオール低値～基準範囲内

＜重症度分類＞

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下の様である。

軽症：卵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。

重症：継続的な内科的治療を要することに加えて、原疾患に付随する重大な合併症（眼裂狭小など）により日常生活に制約が存在する。

卵精巣形成不全

概要

卵精巣性性分化疾患（ovotesticular DSD、以前の呼称では真性半陰陽）は、同一個体に卵巣組織と精巣組織が同側あるいは対側に存在する状態と定義される。異なる性腺の組み合わせは多様で、一側が精巣で対側が卵巣のタイプが 20%、一側が精巣または卵巣で対側が卵巣精巣のタイプが約 50%、両側ともに卵巣精巣のタイプが約 30%と報告されている。核型は、人種によって差を認めるが、本邦における検討では、46,XX が 61.6%、46,XY が 12.8%、46,XX/46,XY が 14.4%であったと報告されている。

原因

多様であり不明な部分が多いが、46,XX/46,XY キメラ、45,X/46,XY モザイク、*SRY* 陰性 46,XX 性分化疾患、*SRY* 体細胞変異、*SOX9*（特に精巣エンハンサー）重複、X 染色体短腕部分欠失、22 番染色体部分重複などが報告されている。同一家系内に *SRY*陰性 46,XX 精巣性性分化疾患（男性）と SRY 陰性 46,XX 卵精巣性性分化疾患患者が共存し、男性保因者を介した常染色体優性遺伝と考えられる例も存在する。

症状

外性器の状態は、正常女性に近い例から正常男性に近い例までさまざまである。性腺は、腹腔内、鼠径部、外陰部とさまざまな部位に存在する。一般的に精巣成分を含む性腺は下降しやすい。性管は、原則的に性腺に対応した分化を呈する。すなわち、精巣成分を有する性腺と同側ではウォルフ管の分化が、精巣成分を欠く性腺と同側ではミュラー管の分化が生じやすい。卵精巣の場合は、性管の分化は様々であるが子宮はほぼ全例において種々の程度で認められる。思春期では、社会的男性における女性化乳房と社会的女性における男性化徴候が認められることがある。月経は社会的女性の約半数で認められる。

治療法

決定された社会的性別により必要とされる外陰形成術を行い、性別と異なる性腺・性管、異形成が認められる性腺は、通常摘出され。男児で小陰茎を有する場合にはテストステロン治療を行うことがある。思春期以降は必要に応じ性ホルモン補充療法を行う。また、性腺腫瘍にたいしては外科的手術や必要な化学療法を行う。

予後

性腺腫瘍が発症しないときの生命予後は良好である。性腺腫瘍の発生率は 2.6%～4.6%と報告されている。本疾患の主要な核型である、46,XX、46,XY、46,XX/46,XY すべてで性腺腫瘍の発生が報告されており、卵精巣、卵巣、精巣のどの性腺においても腫瘍の発生が報告されている。性腺腫瘍が診断された年齢は 14 か月～80 歳であり、平均診断年齢は 25.5 歳であったとの報告がある。妊孕性に関しては、卵子形成と排卵は稀ではないが、精子形成は生じにくいとされている。女性においては挙児を得た例が複数報告されているが（ほとんどは 46,XX 症例）、男性では非常に稀である。

＜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

同一個体内に卵巣組織と精巣組織が同側あるいは対側に存在することが、肉眼的あるいは組織学的に確認されたときに卵精巣性分化疾患と診断する。

他の重要な臨床所見および検査所見

- 非典型的外性器と46,XX/46,XY核型（キメラ）を有するときには、卵精巣性性分化疾患が強く示唆さ

れる。

- 非典型的外性器を呈し、hCG負荷試験におけるテストステロンの反応とhMG負荷試験におけるエストラジオールの反応が同時に認められる場合には、卵精巣性性分化疾患が強く示唆される。最終診断には、卵巣組織と精巣組織が共存することを確認する。
- 外性器は、正常女性に近い外観～非典型的外性器～正常男性に近い外観まで様々である。

＜重症度分類＞

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下の様である。

軽症：卵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ならびに合併奇形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が該当する。

- 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）

混合性性腺異形成症

概要
同一個体において精巣成分と索状性線が共存する状態であり、それに起因する内外性器の分化異常がみられる病態である。代表的な核型は、45,X/46,XY のモザイクであるが、45,X/46,X,rea(Y)、45,X/47,XYY、45,X/46,XY/47,XYY のモザイク核型も報告されている。Y 染色体 (SRY)を有する性腺部分が精巣に、有しない性腺部分が索状性線となる。

原因
モザイクは有糸分裂の際の正常あるいは構造異常を伴う Y 染色体の不分離などに起因するとされている。

症状
性分化の障害の程度は、正常女性に近い例～あいまいな外性器を持つ例～正常男性に近い例までさまざまである。精巣成分が多い（全て）性腺は、性腺を停留精巣あるいは陰嚢内精巣として触知されることが多く、また、同側のウォルフ管構造物（精管や精巣上体）とミュラー管消退、ならびに陰嚢発達を伴う。索状成分が多い性腺は、通常腹腔内に存在し、同側のウォルフ管消退とミュラー管構造物（子宮・卵管）、ならびに陰嚢低形成を伴う。また、45,X 細胞が多いときには、低身長、翼状頸などのターナー徴候を有することがある。

治療法
外陰部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、陰核・陰唇・膣形成術を行い、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。また、性腺腫瘍の発生は高率とされ、特に女児として養育された患者では、思春期前に性腺摘出術を行うことが推奨されている。

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。

＜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。

確定診断:
同一個体内に精巣成分と索状性線が同側あるいは対側に存在することが、肉眼的あるいは組織学的に確認されたときに混合性性腺異形成と診断する。

他の重要な臨床所見および検査所見

- 核型は45,X/46,XYのモザイクを有する例が半数以上を占める。
- 外性器は、正常女性に近い外観～非典型的外性器～正常男性に近い外観まで様々である。
- 陰嚢（または大陰唇）に左右差を認めることが多い。
- 内性器は、様々な程度に分化したミュラー管由来構造物やウォルフ管由来構造物を認め、左右差を伴うことが多い。

- 低身長、翼状頸、外反肘などターナー症候群に類似した所見が認められることがある

＜重症度分類＞

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

軽症：混合性性腺異形成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、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が該当する。

- 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。

17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症

概要

17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症は、46, XY 性分化疾患 (DSD)の1つである。染色体は 46, XY で、性腺は精巣であるが、精巣におけるテストステロン産生が低下するため、外性器が曖昧～女性型である。ミュラー管由来構造物（子宮）は存在しない。遺伝子異常によるホルモンの合成障害が原因である。

原因

9q22 に存在する 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 III 型遺伝子（*HSD17b3*）の異常により発症する。常染色体劣性遺伝である。17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素の異常により、アンドロステンジオンからのテストステロンの産生が障害される。

症状

典型的には出生時の外性器は女児様である。しかし、女性型（無月経）～男性型（矮小陰茎）まで、種々の程度の男性化障害が知られている。精巣は、鼠径管、大陰唇に存在し、ミュラー管由来構造物（子宮）は存在しない。思春期には陰茎が増大するなど男性化が進行する。なお、成人期において、女性から男性への性別変更（戸籍上の性の変更）を高率に引き起こすことが知られている。酵素障害をもつ 46,XX 女性は無症状で、妊孕性も認められる。

治療法

社会的男性の場合、男児への外性器形成術および思春期以降アンドロゲンの補充を行う。社会的女性の場合、女児への外性器形成術および精巣が残存すれば思春期以降に男性化が進行することから精巣摘出を行い、思春期以降エストロゲンの補充を行う。社会的女児が思春期以降男性として戸籍の再登録を行うことが多いことから（男性としての gender identity を獲得する）、本症の 46, XY 患者は、男性として育てられることが推奨される。

予後

残存酵素活性により、症状、内分泌検査所見には幅がある。男性として養育された場合、精巣の腫瘍化リスクがあるため注意深い観察が必要である。妊孕性は低い。

＜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。

以下を全て満足するとき、5α還元酵素欠損症と診断する。

- 外性器異常：女性型（無月経）～男性型（矮小陰茎）まで、種々の程度の男性化障害を呈する。
- 染色体は46,XYで、精巣が存在するが、ミュラー管由来構造物（子宮）は存在しない。
- 内分泌検査：LH・FSH上昇、テストステロン低下、アンドロステンジオン上昇、アンドロステンジオン/テストステロン比上昇（必要に応じてhCG負荷試験を行う）。

参考所見

- 様々な程度の乳房発育が出現することがある。
- 思春期に男性化が進行する。

＊ 残存活性、年齢により、症状、内分泌検査所見には、幅がある。
＊ 遺伝子診断により診断が確定される。

＜重症度分類＞

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

軽症：17β−ヒドロキシステロイド脱水素酵素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、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が該当する。
- 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）

5α−還元酵素欠損症

概要

5α−還元酵素欠損によって生じる 46,XY 性分化疾患(DSD)の1つである。本酵素は外性器で発現し、精巣より産生されるテストステロンをより活性の強いジヒドロテストステロン (DHT)に変換する。DHT は胎生期における外性器の男性化を担うため、本酵素が欠損した場合、46,XY 患者では外性器の男性化が不十分となり、外性器は、完全女性形～曖昧外性器~男性型を示す。ミュラー管由来構造物（子宮・卵管）は存在しない。

原因

2p23 に存在する 5α−レダクターゼ II 型遺伝子（*SRD5A2*）の欠失、機能喪失変異により発症する常染色体劣性遺伝疾患である。上述の如く、5α−レダクターゼの異常により、テストステロンから、より活性の強い DHT への変換が障害される。

症状

新生児期の非定型的な外性器とそれによる男女の性別判定が困難な形で気づかれることが多い。出生時外性器がほぼ完全女性型で、女性として養育され、その後二次性徴の未発来などで気づかれる症例もある。性腺は精巣に分化し、内性器は完全男性型である。ミュラー管由来構造物（子宮）は存在せず、膣様構造物は盲端に終わる。

男性として養育された患者では、非定型的な外性器、停留精巣、前立腺低形成、不妊の可能性（多くの症例は不妊とされる）が、女性として養育された患者では、非定型的な外性器、不妊、二次性徴の欠如（全例）、脳の男性化とそれに伴う性同一障害（約 60%の患者）が認められる。

治療法

治療法は養育性によって異なる。近年の報告では新生児期より女性として養育しても高率（約 60%）に脳が男性化を起こすことが知られており、積極的に養育性として男性を選ぶ傾向にある。すでに養育性が決定された後発見された場合には、原則はその性に準じて治療を考慮するが、性別変更も考慮する。養育性が男性の場合には、外性器の状態に応じて、テストステロンの補充や形成外科的な治療を行う。可能であれば、ジヒドロテストステロンクリームが使用される。停留精巣などがあれば、それらについても外科的に治療を行う。養育性が女性の場合には、精巣摘出、二次性徴期以降の性ホルモン補充療法（エストロゲン投与）が行われる。また、性同一障害が生じた場合、それに対する心理学的・内科的・外科的治療を行う。稀に精巣腫瘍が発症する。

予後

本疾患の長期生命予後は良いと考えられる。男性として養育された場合には、外性器の問題より性交不能な事も多く、また不妊傾向にあるため、体外受精が必要なることが多い。女性として養育された場合には、二次性徴期以降は性腺補充療法が成人期以降継続的に必要となる。体外受精も含め妊孕性は期待できない。成人期以降に性同一障害が顕在化する可能性が高い。残存酵素活性により、症状、内分泌検査所見には幅がある。思春期年齢での男性化、精子形成能、男性としての gender identity を考慮すると、本症の 46,XY 患者は、男児として育てられることが推奨される。

＜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

以下を全て満足するとき、5α還元酵素欠損症と診断する。

1. 外性器異常：女性型（無月経）～男性型（矮小陰茎）まで、種々の程度の男性化障害を呈する。
2. 染色体は46,XYで、精巣が存在するが、ミュラー管由来構造物（子宮）は存在しない。
3. 内分泌検査：LH・FSH上昇、テストステロン正常～上昇、ジヒドロテストステロン低下、テストステロン

/ジヒドロテストステロン比上昇（必要に応じてhCG負荷試験を行う）。

参考所見
1. 乳房発育は通常認められない。
2. 思春期に部分的に男性化する。
3. 女性として養育されたとき、性同一性障害を高率に伴う。

注1） 残存活性、年齢により、症状、内分泌検査所見には、幅がある。
注2） 遺伝子診断により診断が確定される

＜重症度分類＞

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

軽症：5α−還元酵素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、継続的な内科的治療の他に、外性器形成術や性腺摘出術ならびに合併奇形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が該当する。

- 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）

アンドロゲン不応症

概要

アンドロゲン不応症は、アンドロゲン受容体（AR）異常によるアンドロゲン作用不全で発症する。精巣を有する 46,XY 個体では、外性器の男性化、あるいは男性としての二次性徴などはいずれもアンドロゲンの作用によってもたらされる。アンドロゲン不応症では、これらがアンドロゲン受容体遺伝子の機能低下により種々の程度で障害される。46,XY においてのみ発症し、性分化疾患（DSD）の代表的なものの一つである。古典的に「精巣性女性化症」や「Reifenstein 症候群」と呼ばれていたものは、いずれも本疾患に含まれる。

原因

Xq11-12 に存在するアンドロゲン受容体遺伝子（*AR*）異常により発症する。X 連鎖劣性遺伝であるため、患者同胞の女性の 50%が無症状キャリアである可能性があり、遺伝カウンセリングが重要である。

症状

表現型は、(1)完全型女性型外性器を呈する「完全型」、(2) 曖昧外性器を呈する「不完全型」、(3) 男性型の外性器ではあるが矮小陰茎や尿道下裂などの男性化障害を伴うもの（古典的な Reifenstein 症候群）、(4) 男性不妊を呈するのみなど、幅広い。これらの多様性は変異受容体の残存活性に起因するとされる。いずれの場合もミュラー管由来構造物（子宮）は存在しない。患者が発見される契機は様々である。完全女性型患者の場合には、女性として養育され、無月経を契機に発見されることが多いが、新生児期に鼠径部に腫瘤を触知することが契機となることもある。一方、不完全型は男女の判別が困難な、いわゆる曖昧外性器をもち、新生児期に診断されることが多い。また矮小陰茎や尿道下裂、男性不妊の原因精査の中で見つかる場合もある。本疾患の社会的男性では、非定型的な外性器、停留精巣、精巣腫瘍のリスク、女性化乳房、不妊、養育性と性自認の不一致（不完全型で問題となる）が、社会的女性では、非定型的な外性器、不妊、無月経（全例）、精巣腫瘍のリスクが、臨床上問題となる。また、不完全型では、性同一性障害が問題となる。

治療法

治療法は社会的性によって異なる。社会的性は一般に、外性器の形態により決定されることが多い。社会的男性は一部の不完全型および軽微な男性化障害をもつ場合に選択され、必要に応じて、外陰形成術や乳房縮小術を行う。精巣が陰嚢外にある場合には腫瘍化リスクを考慮して摘出を検討する。不完全型では、二次性徴期以降、テストステロンの補充が必要になることがある。社会的女性は、完全型、また一部の不完全型で選択され、精巣摘出、必要に応じた膣形成術、外陰部形成術、思春期以降はエストロゲンの補充を行う。なお精巣摘出は腫瘍化リスクを考慮して行うが、アンドロゲ ンから変換されたエストロゲンが二次性徴（乳房発育）を誘導するため、思春期前の摘出は避けるとする意見もある。不完全型においては、いずれの社会的性が選択されても、性自認と一致しない可能性がある。

予後

一般に生命予後は良好である。ただし、妊孕性は、社会的性では期待できない場合が多く、社会的女性では期待できない。さらに、成人期以降も継続的に性ホルモン補充療法が必要となる。また不完全型における性同一性障害（養育性と性自認の不一致）は 25%程度に出現するとされ、患者の社会的、精神的予後に大きく影響する。

＜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。

以下を全て満足するとき、アンドロゲン不応症と診断する。

- 外性器異常：女性型～男性型まで多様である。
- 染色体は46,XYで、精巣が存在するが、ミュラー管由来構造物（子宮）は存在しないか痕跡程度である。
- 内分泌検査：LHの上昇（FSHは通常正常値内）、血中テストステロン正常（健常成人男性レベル）、T/DHT比正常（<10~20)。

参考所見
- 精巣が保存されたときに、思春期年齢から自然な乳房発育がある。

＊ 残存活性、年齢により、症状、内分泌検査所見には、幅がある。
＊ 遺伝子診断により診断が確定される。

＜重症度分類＞

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

軽症：アンドロゲン不応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、継続的な内科的治療の他に、外性器形成術や性腺摘出術などの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が該当する。
- 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）

戸籍上の性変更を要する（性同一性障害が認められる）

アロマターゼ過剰症

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・甲状腺中毒症・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。

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。

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。

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。

予後

生命予後に問題なく、妊孕性も通常保持される。

＜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）家系内発生があれば、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弧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＞

性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

軽症：アロマタ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（アロマターゼ阻害薬など）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が該当する。

- 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

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）。

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。

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。

治療法

乳児期に外性器形成術を行う。二次性徴の欠如の症例には女性ホルモンの補充療法を行う。骨成熟、骨密度の正常化のために女性ホルモン治療を行う。

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。

＜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＞

性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

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が該当する。

- 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。

46,XX精巣性性分化疾患

概要
性分化疾患（DSD）の分類のうち、核型が 46,XX で精巣が形成され、その結果、外性器の男性化を有するもの。

原因
多くは遺伝的素因に基づく先天性疾患であるが、遺伝的異常が同定されることは稀である。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* 変異などが知られている。

症状
46,XX であるにも関わらず、精巣が形成され、曖昧外性器からほぼ完全な男性型外性器まで多様な男性化を認める。女性化乳房がみられることもある。

治療法
内科的治療としてテストステロン投与を行うことがある。また、外性器形成術ならびに女性化乳房にたいする手術が行われることがある。

予後
46,XX 精巣性性分化疾患の生命予後は良好とされる。しかし、思春期以降のホルモン分泌が不十分となることが多く、二次性徴の進展も通常不十分に終わるため、思春期年齢以降は適切な性ホルモン補充が必要となる。また、不妊症もほぼ必発である。性腺腫瘍の発生も報告されている。

＜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

*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＞

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

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、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が該当する。
- 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が認められる。

ターナー症候群（平成28年度修正版）

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。

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。

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，翼状頚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クエンスと推測される。
- 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：
  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。

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。

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。

＜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%
	頭頸部	高口蓋、短頸、小顎症、中耳炎	35-75%
軟部組織徴候	四肢遠位部	リンパ浮腫、過剰皮膚、爪変形	15-25%
	頭頸部	翼状頸、毛髪線低下、眼瞼下垂	25-40%
内臓徴候	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		
付随的症状	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＞

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が該当する。

- 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

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）。

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。

プラダーウイリー症候群

概要

プラダーウイリー症候群（PWS）は、1956 年内分泌科医のプラダーと神経科医のウイリーが報告した疾患である。内分泌学的異常には肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全などが、神経学的異常には発達遅滞、筋緊張低下、特異な性格障害・行動異常などが含まれる。

原因

PWS は、最初にみつかったインプリンティング疾患として有名である。遺伝子は、通常、親由来にかかわらず同様に働くが、例外的に、父親由来のときのみ働く遺伝子（父性発現遺伝子）や母親由来のときのみ働く遺伝子（母性発現遺伝子）が存在する。ここで、インプリントとは、遺伝子の発現を抑制するマーキングのことであり、ゲノム配列の変化ではなく、CpG 配列（CpG islands)のメチル化などの可変的な修飾によるものであり、このためにエピジェネティクス（エピ：後成的）という用語が用いられる。ここでは、SNRPN 遺伝子上流のメチル化可変領域（DMR: differentially methylated region）が、インプリンティングセンターとして作用し、この DMR は父由来のとき非メチル化状態、母由来のときメチル化包帯で存在する。このメチル化状態がインプリンティングの維持に必須であるため、この DMR はインプリンティングセンターとも呼ばれる。

ＰＷＳは、染色体 15q11-13 領域の父性発現遺伝子が作用しなくなるで発症する。約７５％が欠失（上記インプリンティング領域の欠失で、２つの欠失がほとんどの症例で同定されている)、約 20%が母性片親性ダイソミー（１対の第 15 染色体が共に母親に由来する状態）に起因し、残る少数例は、エピ変異（上記の父由来 DMR がメチル化された状態)、稀な小さい欠失やインプリンティング遺伝子変異で発症する。そして、片親性ダイソミーは、trisomy rescue、gamete complementation、monosomy rescue、postfertilization error により発症し、高齢出産は第一減数分裂の不分離に起因する trisomy rescue 発症リスクとなる。

症状

症状は多岐にわたり、かつ年齢に応じて変化する。新生児期は、筋緊張低下、色素低下、外性器低形成を３大特徴とする。筋緊張低下が顕著で哺乳障害のため経管栄養となることが多い。色素低下の顕著な患者では頭髪は金髪様となり白皮症と誤診される場合もある（この色素低下は、欠失タイプ遺伝子特徴的であり、これは、両親性発現をする色素に関連する遺伝子が欠失することによる)。外性器低形成として、男児では停留精巣やミクロペニスが 90%以上に認められるが、女児では陰唇あるいは陰核の低形成は見逃されやすい。3〜4 歳頃から過食傾向が始まり、幼児期には肥満、低身長が目立ってくる。学童期には、学業成績が低下し、性格的にはやや頑固となってくる。思春期頃には、二次性徴発来不全、肥満、低身長、頑固な性格からパニック障害を示す人がいる。思春期以降、肥満、糖尿病、性格障害・行動異常などが問題となる。とりわけ、性格障害・異常行動は、患者本人あるいは家族が一番悩まされる事象である。性格は、年齢を経るに従い、可愛いから、しつこい、頑固、パニック、暴力へとエスカレートすることがあり、行動異常では、万引き、嘘を言うなどの反社会的行動が目立ち、社会の中で上手くやっていけない場合がある。その原因は、不明であるが、多くの患者が酷似した性格傾向を示すことから、遺伝的背景の関与が示唆される。

　このように症状は多彩であるが、その病因は間脳の異常に集約される。間脳には、種々の中枢が存在し、食欲中枢（過食、肥満の原因)、呼吸中枢（中枢性無呼吸や昼間の過度の睡眠の原因)、体温中枢（冬場の低体温、夏場の高体温)、情緒の中枢（性格障害との関連)、性の中枢（二次性徴発来不全の一因)、など間脳の異常に起因した多彩な症状の説明が可能である。

治療法

本症は、病因が染色体異常のため根本的治療法はない。かつ、症状が多岐に及ぶため多種の分野の専門家（小児科医、内分泌科医、遺伝科医、精神科医、臨床心理士、栄養士、教職員、理学

療法士など）の協力による包括医療の重要性が強調されている。代表的な治療法は、以下の通りである。

1. 食事療法：本症では終生誰かが管理する必要のある一番大切で基本的治療法である。食事制限は２歳頃までは健常児と同じ、３～４歳頃から身長１ｃｍあたり 10 Kcal を目安に摂取カロリーの制限を行う必要がある。成人ＰＷＳ患者の最終身長が約 150 ㎝ あたりのため、成人での摂取カロリーは 1500 kcal が目安となる。大切なことは、彼らの手の届く所に安易に食べ物を放置しない事である。また、彼らは、摂取カロリーが多くなくても肥満になり易い傾向があることを周囲が良く認知し（体脂肪の動員が下手で、基礎代謝率も低い）、彼らの肥満に対して偏見を持たないようすることが不可欠である。
2. 運動療法：体重維持に予想以上に貢献する。彼らが、捻挫などで通常の運動が不可能なとき、驚くほど短期間に体重が増加することは良く経験される事実である。彼らは、元来筋緊張低下があり運動は不得意であるが、現在まで多くの患者が水泳を取り入れることで運動療法が比較的成功している。脂肪の多い彼らの体組成は、水泳には向いていると考えられる。運動を強要するのではなく、一緒に運動に付き合うことも大切である。
3. 成長ホルモン補充療法：現在世界的に実践されている治療法であり、本治療法がＰＷＳ患者の自然歴を大きく改善させてきている。成長ホルモンによる身長促進、体組成改善、筋力向上などは、すでに周知のこととなっている。今や世界中の関心は、成長ホルモン療法が直接あるいは間接的に知能や性格に及ぼす可能性に注目してきているが、それらの客観的評価は未だ難しい。成長ホルモン治療に伴って危惧されてきている問題点は３つである。糖質代謝、呼吸障害、側弯症の３点に集約される。糖質代謝では、本症への成長ホルモ認可以前から成長ホルモンが糖尿病誘発する可能性が危惧されたが、実際は成長ホルモン治療で筋肉量増加、活動性向上のためインスリン感受性が改善しむしろ血糖が低下するといったデータのみが報告されており、現在、基本的食事療法が良好維持されている条件下では糖尿病誘発可能性はないと考えられている。呼吸障害に関しては、成長ホルモンは間脳にある呼吸中枢には好影響（中枢の酸素や二酸化炭素濃度への感受性を改善する）が、閉塞性障害を悪化する恐れがあることが報告されている。すなわち、成長ホルモンは、水分貯留傾向やリンパ組織の増大を惹起し、上気道の狭窄症状を起こす可能性が危惧されている。その為、成長ホルモン開始初期、とりわけ使用開始４ヵ月位は呼吸症状に注意し、狭窄症状出現あるいは増悪時は、成長ホルモンの中止あるいは減量が推奨される。側弯症に関する報告はまだ少ないが、本治療法により側弯症の頻度増加、あるいは、増悪が危惧されている。われわれが行った 72 名の患者を対象にした検討では、成長ホルモン療法は、側弯症の頻度を増加させないと言う結果であったが、今後の検討が必要である。そのため、成長ホルモン開始前からの側弯症の継続的検査が不可欠である。
4. 性ホルモン補充療法：本症患者全員が持っている性腺機能不全に対する治療であるが、現実的には種々の理由で実施されていないのが実際である。特に男性では、男性ホルモン補充が、患者の攻撃性を増加する、行動異常を増悪することが、危惧され未だ世界中が躊躇している。しかし、この様な危惧を指示する報告はなく、学問的根拠はない。われわれの経験では、患者を十分選択し、信頼関係を確立した後での治療では、過激製の増悪はなく、むしろパニック障害の減少を認めている。本治療の目的は二次性徴発来不全に対するのみではなく、骨密度改善、さらには彼らの精神的効果が大きいと考えられる。男性ではエナルモン 125―250 mg/dose/月、女性ではカウフマン療法が行われ
5. インスリン治療：プラダーウイリー症候群患者は、10 歳頃から思春期にかけて糖尿病をしばしば発症する。このようなとき、経口糖尿病治療薬のみでコントロールすることは困難で、インスリンを必要とすることが多い。
6. 向精神薬：欧米では、積極的に精神科から向精神薬の投与が行われているが、まだまだ推奨可能な処方はない。現在 SSRI（選択的セロトニン再吸収阻害剤）が比較的広く使用されており、一部の患者で効果を発揮している。また、パニック時にはリスパダールがしばしば有用である。

予後

患者の生命予後は不明である。死亡原因は、3 歳までの乳幼児では、ウイルス感染時の突然死が

多い。成人では、肥満、糖尿病に伴う合併症（蜂窩織炎、肺栓塞、腎不全、心不全、など）などで死亡する。そのため、肥満、糖尿病に罹患しなければ生命予後は比較的良いかもしれない。国内では、少なくとも 2 名が 55 歳以上で存命である。

＜診断基準＞

臨床診断は上記の主要所見が認められたときになされる。しかし、これらは比較的非特異的症状である。そのため、保険適応されている FISH 検査を行うことが推奨される。
特に、皮膚・毛髪の色素低下を伴う患者では、FISH による微細欠失が通常同定される。確定診断は、保険適応されていないが、第 15 染色体近位部のインプリンティング領域における PWS-IC の過剰メチル化が同定されることである。最も有用な検査は、メチル試験である。これは、父由来の非メチル化 DMR が存在しないことを証明する方法であり､普遍的な欠失や DMR を含む微細欠失、母性ダイソミー、エピ変異のスクリーニングとなる。極めて例外的に PWS-IC を含まない第 15 染色体近位部インプリンティング領域の微細欠失がある

なお、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。

診断時年齢 DNA 診断の適応基準

- 出生～2 歳
  1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下
- 2～6 歳
  1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下
  2. 全般的な発達遅延
- 6～12 歳
  1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往（筋緊張低下はしばしば持続）
  2. 全般的な発達遅延
  3. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満（適切な管理がなされない場合）
- 13 歳～成人
  1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞
  2. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満（適切な管理がなさ　　れない場合）
  3. 視床下部性性腺機能低下、そして／もしくは、典型的な行動の問題（易怒性や強迫症状など）

〈重症度分類〉

＜重症度分類＞
１．小児例（18 才未満）
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
２．成人例
１）～２）のいずれかに該当する者を対象とする。
１）コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧。
２）睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合。
・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、コントロール不能な高血圧は、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。
・睡眠時無呼吸症候群の定義：一晩（7 時間）の睡眠中に30 回以上の無呼吸（10 秒以上の呼吸気流の停止）があり、そのいくつかはnon-REM期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義す

る。1 時間あたりでは、無呼吸回数が5 回以上（AI≧5）で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。
・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類：
睡眠1 時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数をAHI（Apnea Hypopnea Index）＝無呼吸低呼吸指数と呼び、この指数によって重症度を分類する。なお、低呼吸（Hypopnea）とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度（SpO2）が3～4%以上低下した状態、もしくは覚醒を伴う状態を指す。
軽症:5 ≦ AHI＜15；中等症：15 ≦ AHI＜ 30；重症： 30 ≦ AHI
（成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005）

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項
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）。
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。
ただし、症状が寛解と悪化を繰り返す場合は、直近１年間の状況で判断することとする。
現在、脊椎側彎曲に対する重症度分類を作成中。

ヌーナン症候群

概要
ヌーナン症候群は，低身長，思春期遅発，心奇形，特徴的外表奇形（眼間乖離，翼状頚，外反肘など）により特徴づけられる先天奇形症候群である．知能低下，難聴，出血性素因，男児外性器形成障害もしばしば認められ，胎児水腫や白血病（特に juvenile myelomonocytic leukemia，JMML）、さらには固形腫瘍もときに出現する．発症頻度は出生 1000-2500 名に 1 人とされ，多くは孤発例であるが，常染色体優性遺伝形式の家系例も報告されている．家系例では罹患女性を介して伝達されることが多く，これは，罹患男性の妊孕性が停留精巣や外陰部低形成により低下するためと推測される．

原因
RAS/MAPK シグナル伝達経路の賦活化に起因する疾患であり、PTPN11 をはじめとして、このシグナル伝達経路を構成する多数の分子の構造遺伝子に機能亢進変異が同定されている。現在９個の責任遺伝子が知られているが、これらの遺伝子変異は患者の約６０％で認められているに過ぎない。

症状
特徴的顔貌は，ヌ-ナン症候群の診断基準であり，全例に認められる．身長は，出生時および小児期共に，変異陽性群と陰性群で同等で，平均値は-2 SD をやや下回る程度である．さらに，小児期身長と target height の間に相関は見られず，これは，Noonan 症候群の成長障害の程度が変異により異なることを示唆する．心疾患は変異陽性群と陰性群で異なり，肺動脈狭窄と心房中隔欠損が変異陽性群に有意に多く，心筋症が変異陰性群に特徴的である．その他の症状は概ね変異陽性群と陰性群で同等であったが，出血傾向や JMML などの血液疾患は変異陽性群に特徴的である．出血傾向は，変異陰性患者でも稀に報告されているが，JMML は変異陽性患者にのみ認められている．

　また、各遺伝子変異に特徴的な臨床像も、いくつか見出されている。PTPN11 変異では、低身長や肺動脈弁狭窄・心房中隔欠損が高頻度で、肥大型心筋症は低頻度であり、SOS1 変異では、低身長や認知遅滞が低頻度で、RAF1 変異では、極めて高頻度に心筋症が発症する。

治療法
心疾患などは基本的に対症療法が行われる。なお、低身長に対し，成長ホルモン投与が試みられている．その最終身長増加効果は，男児が 9.5～13 cm、女児が 9.0～9.8 cm されている。しかし、現在成長ホルモン療法は、ヌーナン症候群の診断だけでは認められていない。

予後
患者の生命予後に大きな問題はない。

＜診断基準＞
臨床診断：Ineke van der Burgt らが提唱したクライテリアが広く使用されている（表）。このクライテリアは、本邦の小児内分泌・小児遺伝を主とするメンバーで検討され、本邦においても使用しうることが確認されている。ここで、2 つのことを強調したい。第 1 は、中核的所見が典型的・示唆的顔貌という曖昧で主観的なものにとどまっていることである。したがって、臨床診断は、眼間乖離を伴う疾患特徴的徴候（これをゲスタルトと呼ぶ）を呈する患者では容易であるが、これらの所見が曖昧な患者では困難である。事実、NS という疾患名は、低身長を伴う奇形症候群患者にしばしば広く使用されている。第 2 は、これらの臨床像（特に診断上最も参考となる眼間乖離を伴う特徴的顔貌）が、年齢とともに変化し、乳幼児期に明瞭に現れ、年齢と共に曖昧となってくることである 。したがって、臨床診断は、年長児ではしばしば困難である。なお、表

１の所見の他に、思春期遅発、翼状頚，外反肘、難聴，出血性素因などがしばしば認められること，胎児水腫や白血病（特に juvenile myelomonocytic leukemia，JMML）、固形腫瘍がときに出現することも知られている。なお、この中で、血性素因、JMML、固形腫瘍は PTPN11 変異患者に多く認められる。また、ヌーナン症候群の JMML は類白血病反応であり、乳児期一過性で自然寛解することが多いことを付記する。

表． NS*の診断基準

症状	A＝主症状	B＝副次的症状
1 顔貌	典型的な顔貌	示唆的な顔貌
2 心臓	肺動脈狭窄および／または典型的な心電図所見	その他の異常
3 身長	3 パーセンタイル未満	10 パーセンタイル未満
4 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5 家族歴	第 1 度近親者に確実な NS あり	第 1 度近親者に NS の可能性
6 その他	次の全てを満たす（男性）：精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち 1 つ

＊ 確実なNS：1Aと、2A～6Aのうち1項目、または2B～6Bのうち2項目；1Bと、2A～6Aのうち2項目または2B～6Bのうち3項目。

遺伝子診断：上記のRAS/MAPKシグナル伝達経路に存在する遺伝子の変異解析を行う。しかし、上記のように約４０%の患者では変異が同定されていないことから、遺伝子解析で変異があればヌーナン症候群と確定できるが、変異が同定されないときにヌーナン症候群が否定される訳ではない。

〈重症度分類〉

＜重症度分類＞

１．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

２．成人例

先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度 心疾患はあるが身体活動に制限はない。

日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生じない。

Ⅱ度 軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。

日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。

Ⅲ度 高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。

日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。

Ⅳ度 心疾患のためいかなる身体活動も制限される。

心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類 身体活動能力（Specific Activity Scale; SAS）

最大酸素摂取量（peakVO$_2$）

I 6 METs 以上 基準値の80%以上

II 3.5～5.9 METs 基準値の60～80%

III 2～3.4 METs 基準値の40～60%
IV 1～1.9 METs 以下 施行不能あるいは
基準値の40%未満
※NYHA 分類に厳密に対応するSAS はないが、
「室内歩行2METs、通常歩行3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5-6METs、階段6-7METs」をおおよその目安として分類した。
※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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）。

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。

ただし、症状が寛解と悪化を繰り返す場合は、直近１年間の状況で判断することとする。

多嚢胞性卵巣症候群

概要

1935 年に、両側卵巣の多嚢胞性腫大と肥満・男性化徴候を伴う月経異常を主徴とするStein-Leventhal 症候群が報告され、以後、成人においては排卵障害を伴う症候群として一般化したが、必ずしも特徴的徴候を有さない PCOS 症例が増加し、基準が曖昧となっていた。海外では1990 年に NIH が排卵障害と高アンドロゲン血症の二つを必ず満たすという診断基準を作成し、2003 年に ESHRE/ASRM の、いわゆる Rotterdam Criteria が策定され、排卵障害、高アンドロゲン血症、卵巣の PCO 所見のうち二つを満たすものとし、これが世界的には最も多く使用されている。2009 年には AES（Androgen Excess Society）が高アンドロゲン血症を認めない PCOS の存在に疑問を呈し、未だ議論は継続している。

一方本邦では、欧米との表現型が異なることが指摘されており、特に肥満を伴う例が少ないこと、東アジア系では高アンドロゲン血症でも多毛を来さない例が多いことから、欧米の定義をそのまま当てはめることには無理があった。そこで日本産婦人科学会は、1993 年に生化学データを盛り込み、排卵障害、高 LH、卵巣の PCO 所見の 3 つを必ず満たすという基準を設定した。しかし、LH 測定系の問題などが明らかとなって、2007 年にはこれを改定し、月経異常（排卵障害）、高 LH または高アンドロゲン、卵巣の PCO 所見の 3 つを必ず満たす、という基準を設定した。　成人生殖年齢女性の 6～8%が多嚢胞性卵巣を有するとされているが、小児思春期での有病率は不明。日本では欧米と異なり、肥満に伴う多嚢胞性卵巣症候群の頻度は少ない

原因

基本的な病因は、卵巣内の高アンドロゲン血症である。高アンドロゲン血症が、卵巣原発であるか、下垂体 LH 分泌増加が原発性の問題であるかは議論がある。卵巣の LH に対する感受性亢進が、卵巣内のステロイド合成に異常を来すと考えられているが、Fibrillin3,POMC など特定の遺伝子多型の関与も報告されており、遺伝学的背景の存在が示されている他、胎生期の栄養状態と胎児発育との関連も示されている。

卵巣内高アンドロゲンは、卵巣内での主席卵胞の成熟を抑制し莢膜細胞と顆粒膜細胞の早期黄体化を促進して、多くの小卵胞を産生する。このことにより，卵巣は多嚢胞性となり、月経周期は障害される。

症状

月経異常：月経不順、無排卵性月経

男性化徴候：低音声，陰核肥大，喉頭隆起の突出，骨格筋の発達などをきたす。日本人では軽度であることが多い。

皮膚症状：多毛(Ferriman-Gallway の多毛スコア参照)、座瘡、男性型脱毛(頭頂部・後頭部)、黒色棘細胞腫(インスリン抵抗性の徴候、首、腋下、鼠径部にみられる黒色びまん性の色素沈着と粗な皮膚所見)

肥満：日本人では伴わないことが多い。

治療法

無月経等月経異常、不妊に対してクロミフェン、HCG-FSH 療法、腹腔鏡下卵巣多孔術、生殖補助医療など。

インスリン抵抗性改善の目的で肥満の改善、メトフォルミン。

多毛に対し、低用量ピル、スピロノラクトンなど。薬物療法は効果出現までに時間がかかる。

予後

肥満に因るところが大きい場合、減量のみで改善する。挙児のためには、生殖補助医療やホルモン療法が必要となることもある

＜診断基準＞

診断基準

- Ⅰ　月経異常
- Ⅱ　多嚢胞性卵巣
- Ⅲ　血中男性ホルモン高値　またはLH基礎値高値かつFSH基礎値正常

註１）Ⅰ～Ⅲのすべてを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする。
註２）月経異常は無月経・稀発月経・無排卵周期症のいずれかとする。
註３）多嚢胞性卵巣は、超音波断層検査で量側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で２～９㎜の小卵胞が10個以上存在するものとする。
註４）内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に、1ｃｍ以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から10日目までの時期は高LHの検出率が低いことに留意する。
註５）男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。
註６）LH高値の判定は、スパックーS による測定ではLH≧７ｍIU/ml（正常女性の平均値＋1ｘ標準偏差）かつＬＨ≧ＦＳＨとし、肥満者（ＢＭＩ≧25）ではＬＨ≧ＦＳＨのみでも可とする。多の測定系による測定値は、スパックーＳとの相違を考慮して判定する。
註７）クッシング症候群、副腎酵素異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

〈重症度分類＞

軽症：多嚢胞性卵巣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、合併症に対する継続的治療を要する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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）。
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。
ただし、症状が寛解と悪化を繰り返す場合は、直近１年間の状況で判断することとする。

なお、多嚢胞性卵巣については、日本小児内分泌学会を含む国際ガイドライン作成が行われ、まもなく公表される。その要約は次のスライドに示すとおりである。来年度、これを取り込んだ修正案を提示したい。

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

「性分化疾患診療の手引き作成と診療体制の確立」

研究分担者　氏名　堀川玲子
所属・職位　国立成育医療研究センター内分泌代謝科・医長

研究要旨　性分化疾患（DSD）は、経験が豊富なDSDの専門チーム医療が確立している施設に集約して診療されるべきであると考えられている。特に社会的性の判定はこのような診療中核施設で行うか、少なくともコンサルトを行うことが必要である。そこで、日本におけるDSD診療の集約化・標準化を目的として、日本小児内分泌学会（JSPE）性分化・副腎委員会と共同で日本におけるDSD診療の中核施設・準中核施設を決定し、それを一般医療従事者に公開して利用してもらう方法を検討した。ＪＳＰＥ評議員施設より自己申告制にて中核施設（DSDチーム医療（外科系を含む）が確立している、年間の本疾患新患数が一定以上，等)、準中核施設を設定した。中核施設は28，準中核施設は21施設が自己申告およびその後の協議で設定された。この結果、本邦におけるDSD診療の地域差が明らかとなった。すなわち、東北地方日本海側、北陸、四国、一部中国地方で核となる診療施設の不足がみられた。また、設定にあたっては、事前アンケート調査に基づき自己申告制としたが、DSD診療のチーム医療の必要性の理解が不十分であり、一部施設は実際に中核施設の機能があるかは不明であった。今後の医療従事者への啓発が必要と思われた。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
位田忍　大阪府立母子総合医療センター　消化器・内分泌科　科長・副院長
都研一　福岡こども病院　内分泌代謝科　医長
濱島崇　愛知県立小児医療センター　内分泌代謝科　医長

A．研究目的

性分化疾患（DSD）は、経験が豊富でDSDの専門チーム医療が確立している施設に集約して診療されるべきであると考えられている。特に社会的性の判定はこのような診療中核施設で行うか、少なくともコンサルトすることが必要である。本邦のDSD診療は拡散しており、専門医へのコンサルト体制も確立しておらず、診療の標準化・レベルの均てん化がなされていないのが、現状である。

そこで、日本におけるDSD診療の集約化・標準化を目的として、日本小児内分泌学会　性分化・副腎委員会と共同で日本におけるDSD診療の中核施設・準中核施設を決定し、それを一般医療従事者に公開して利用してもらう方法を検討した。

B．研究方法

以前我々は、日本小児内分泌学会（JSPE）性分化・副腎委員会と共同で、JSPE 評議員（施設）に対し、以下の項目に関しアンケート調査を行った。
１．過去５年間の性分化疾患新規患者数
２．外科的治療の実績
３．小児内分泌医、小児泌尿器科（外科）医、遺伝診療医、心療内科・精神科医あるいは心理士などのチーム医療体制があるか。
４．

以上の結果を元に、DSD 診療中核施設、準中核施設を表１のように定義し、JSPE 評議員施設に、JSPE 会員（後に一般医師）への公開を前提として自己申告してもらい、特に中核施設の申告については委員会で

確認・検討した。一部施設は中核施設としての要件を満たしていなかったため、当該施設と協議の上、循中核施設など適切な分類に変更してもらった。

(倫理面への配慮)
本研究では患者個人の情報を収集することはなく、施設の診療実績の報告を利用したものであり、倫理審査は不要である。

C．研究結果
28施設が中核施設、21施設が準中核施設として登録された（表２，３）。当初は34施設が中核施設と申告したが、協議の結果28施設となった。都道府県分布を図に示す（表4，図1-3）。地域間格差がないよう、各地域からの選定を目指したが、関東、中京、関西圏に施設が集中し、東北地方日本海側、北陸、四国、一部中国地方には診療可能な施設はほとんどないことが明らかとなった。
同時に行った自由記載による意識調査では、診療の集約化と共に、各地域に拠点施設があるべき、という、均てん化の要望もみられた。

D．考察
DSDは、経験が豊富でDSDの専門チーム医療が確立している施設に集約して診療されるべきであると考えられている。集約化が必要な最も重要な理由は、新生児の社会的性の判定を適切に行う必要があることである。これまでに、新生児期の誤った判断により、社会的性の変更を余儀なくされた症例が数多く報告されている。社会的性の変更は、やむを得ない場合もあるが、適切な書記の判断により防げる場合も多い。従って、特に社会的性の判定はこのような診療中核施設で行うか、少なくともコンサルトすることが必要である。また、熟練した外科医による外性器の外科的治療は、形態的にも機能的にも良好な結果が得られることから、より良い自己評価の獲得につながる。さらに、多職種・複数の専門家によるチーム医療を行うことで、心理面も含めた長期的なサポートが可能となり、本人及び家族のQOL改善に資する。
欧米では診療の集約化が進み、診断や治療技術の進歩に伴い、DSD診療は発展しつつある。また、疾患レジストリーも進んでいる。一方で、本邦のDSD診療は拡散しており、専門医へのコンサルト体制も確立しておらず、診療の標準化・レベルの均てん化がなされていないのが現状である。
今回本研究では、日本小児内分泌学会の性分化・副腎委員会と共同で、日本におけるDSD診療の中核施設・準中核施設を決定し、それを一般医療従事者に公開して利用してもらう方法を検討した。これまでの調査および今回の自己申告制の中核施設・準中核施設を募ったところ、以下の問題点が明らかとなった。すなわち、１）地域格差　２）DSDを診療するためのチーム医療の必要性が浸透していない、ということである。
地域格差は、特に東北地方日本海側、北陸地方、四国に中核施設～準中核施設の空白があった。これに対しては、ウェブを使用したカンファランス体制の充実により、あるいは早期の患者移送により、解決できる点もあると思われた。
また、社会的性の判定にも小児泌尿器科医の判断が加味されるべきであることから、中核施設はDSD診療経験の豊富な小児泌尿器科医（外科医）の存在が必須であるが、中核施設に申告した施設の中には、これに当てはまらない施設も散見された。当初本邦の中核施設は、日本小児泌尿器科学会との協議でも約10施設程度と考えられていたが、実際には当初34施設の申告があった。協議の後、28施設に減少したが、それでも予想の10施設は大きく上回った。今回の判定は強制力のあるものではないため、申請者と協議をしても中核施設としての希望が強ければそのまま記載せざるを得ず、集約化としては不十分な結果になった。
今後、このマップの有用性と改善点を検証するために、フォローアップのアンケート調査を行うこと、また疾患レジストリーの確立を進めていく予定である。

E．結論
DSD 診療の集約化・均てん化を目的として、JSPE 評議員施設から DSD 診療中核施設・準中核施設を設定した。本邦における DSD 診療の地域差が明らかとなった。選定にあたっては、事前アンケート調査に基づき自己申告制としたが、DSD 診療のチーム医療の必要性の理解が不十分であり、今後の医療従事者への啓発が必要と思われた。

F．研究発表
日本小児内分泌学会ホームページ
性分化疾患診療中核施設・準中核施設一覧（http://jspe.umin.jp/medical/files/map2_170104.pdf）

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし。

表１

施設の定義

- **中核施設**：　本邦におけるDSD診療の拠点となり、すべてのDSDに対して診断、治療が可能であり、以下の要件をすべて満たす施設。
  ① 社会的性別決定が可能
  ② 性腺、副腎等の内科的診断、治療が可能
  （自施設での遺伝子診断の可、不可は問わない）
  ③ 外科的対応が可能
  ④ 多職種によるDSD診療体制がある
  ⑤ 24時間、365日対応が可能

- **準中核施設**：　上記の②（内科的診断、治療）が可能であり、①、⑤に関しても概ね対応可能な施設。自施設で対応困難な場合には、中核施設と連絡をとり、助言を受けたり、必要に応じて中核施設に患者を紹介する施設。

表２

施設名（中核施設：28施設）

北海道(2)：　旭川医科大学　小児科、北海道大学　小児科
東北(1)：　宮城県立こども　泌尿器科
関東(10)：　国立成育医療研究センター　内分泌代謝科★、慶応義塾大学　小児科★
東京医科歯科大学　小児科★、東京大学　小児科
順天堂大学　小児科、都立小児総合医療センター　内分泌代謝科
千葉子ども病院　内分泌科、神奈川県立こども医療センター　内分泌代謝科
埼玉小児医療センター　代謝内分泌科
自治医科大学　とちぎ子ども医療センター　小児泌尿器科
甲信越(1)：　新潟大学　小児科
東海(2)：　あいち小児保健医療総合センター　内分泌代謝科★、名古屋市立大学　小児科
近畿(7)：　大阪府立母子保健総合医療センター　消化器・内分泌科★、大阪警察病院　小児科
大阪市立総合医療センター　小児代謝・内分泌内科、兵庫医科大学　小児科
兵庫県立こども病院　代謝内分泌科、京都大学　小児科、滋賀医科大学　小児科
中国(3)：　島根大学　小児科、山口大学　小児科、広島大学　小児科
九州・沖縄(2)：　福岡市立こども病院　内分泌・代謝科★、琉球大学　小児科

順不同

★ 日本小児内分泌学会　性分化・副腎疾患委員会委員所属施設

施設名（準中核施設：21施設）

北海道(1)：　旭川厚生病院　小児科★
東北(3)：　東北大学　小児科★、岩手医科大学　小児科、山形大学　小児科
関東(3)：　獨協医科大学　小児科★、北里大学　小児科
東京慈恵会医科大学　小児科
甲信越(3)：　山梨大学　小児科、新潟市民病院　小児科、長野県立こども病院　小児科
東海(3)：　浜松医科大学　小児科、岐阜大学　小児科
名古屋市立西部医療センター　小児科
近畿(1)：　大阪大学　小児科
中国(1)：　呉医療センター　小児科
四国(1)：　四国こどもとおとなの医療センター　小児内分泌内科
九州・沖縄(5)：　久留米大学　小児科、産業医科大学　小児科、宮崎大学　小児科
熊本大学　小児科、鹿児島大学　小児科

順不同

★ 日本小児内分泌学会　性分化・副腎疾患委員会委員所属施設

表３
表４

地域別候補施設数

	中核	準中核
北海道	2	1
東北	1	3
関東	10	3
北陸	0	0
甲信越	1	3
東海（静岡含む）	2	3
近畿	7	1
中国	3	1
四国	0	1
九州・沖縄	2	5
合計	28	21

図１　中核施設マップ

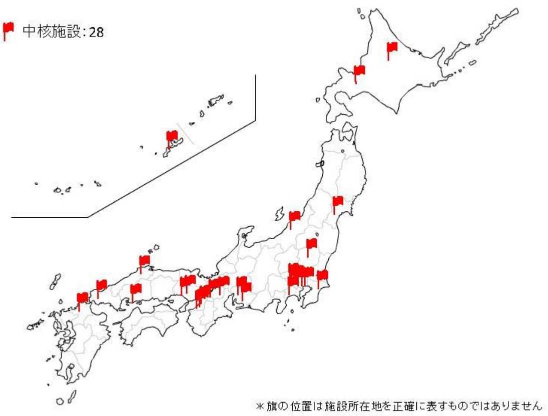
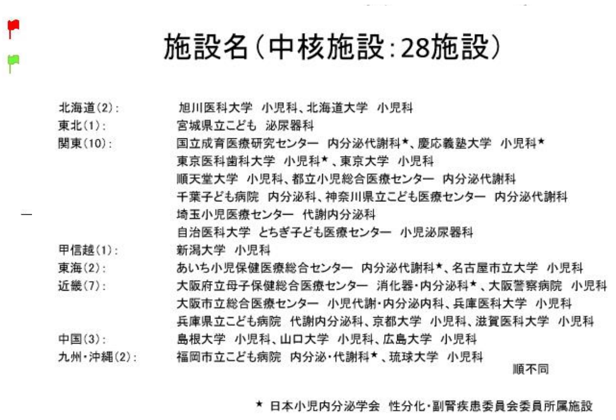


図２　準中核施設マップ

図３　中核・準中核施設マップ



施設名（中核施設：28施設）

北海道(2)：	旭川医科大学　小児科、北海道大学　小児科
東北(1)：	宮城県立こども　泌尿器科
関東(10)：	国立成育医療研究センター　内分泌代謝科★、慶応義塾大学　小児科★ 東京医科歯科大学　小児科★、東京大学　小児科 順天堂大学　小児科、都立小児総合医療センター　内分泌代謝科 千葉子ども病院　内分泌科、神奈川県立こども医療センター　内分泌代謝科 埼玉小児医療センター　代謝内分泌科 自治医科大学　とちぎ子ども医療センター　小児泌尿器科
甲信越(1)：	新潟大学　小児科
東海(2)：	あいち小児保健医療総合センター　内分泌代謝科★、名古屋市立大学　小児科
近畿(7)：	大阪府立母子保健総合医療センター　消化器・内分泌科★、大阪警察病院　小児科 大阪市立総合医療センター　小児代謝・内分泌内科、兵庫医科大学　小児科 兵庫県立こども病院　代謝内分泌科、京都大学　小児科、滋賀医科大学　小児科
中国(3)：	島根大学　小児科、山口大学　小児科、広島大学　小児科
九州・沖縄(2)：	福岡市立こども病院　内分泌・代謝科★、琉球大学　小児科

順不同

★ 日本小児内分泌学会　性分化・副腎疾患委員会委員所属施設

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

DSD患者の自立と成人診療科への移行のための教育プログラムと多職種による集学的支援体制の確立及び長期予後の検討。

研究分担者　氏名　位田忍
所属・職位　大阪母子医療センター・副院長

研究要旨
性分化疾患（DSD）は、性腺、性器の発育が非典型的である状態と定義され、臨床的には男女が不明瞭な外性器異常を呈することが多い。DSD において、初期対応として、医学的診断に加えて性別判定への提言が必要で、社会的緊急疾患である。性別判定は科学的であると同時に患者や家族の気持ちに寄り添った慎重かつ迅速な対応が求められる。当院では全国に先駆けて、1991 年より集学的チームによる性別判定会議を作り活動している。集学的チームには小児内分泌医、小児泌尿器科医、小児婦人科医、新生児医、産科医、こころの診療科医に加えて、看護師、臨床心理士、MSW、助産師が含まれる。当院での DSD 診療は 25 年間に蓄積された資産であり、わが国では突出した診療・ケアの実績がある。近隣の医療機関から母親とともに新生児搬送で当院へ転院して精査を行う症例も多い。西日本全域(沖縄、熊本、宮崎、大分、四国、島根、福井、石川、富山、愛知、京都、兵庫、北海道、秋田など）から患者が診断と性別判定のために紹介されてきている。
一方で、長期フォローも集学的チームによるものが望ましい。本人への告知の時期や疾患理解を深めるための教育プログラムの樹立、自立支援しトランジションを行っていくなどフォローアップ体制を確立していく必要がある。そのために集学的な DSD 外来を立ち上げた。月 1 回外来と、事前のカンファレンス事後のカンファレンスで多職種で症例を検討し、病態の説明を行った。混合型性腺異形成４例、アンドロゲン府応症４例、Y を含むターナー症例３例、5αレダクテース症例 2 例、先天性副腎過形成女児３例、４６、XY　Prader 病１例、卵精巣性 DSD　2 例でそれぞれ対応を行った。疾患に多様性があることから、個別の対応も大事である。看護は、年少児からの教育プログラムの確立を目指す。さらに、アウトカムの検討も行う必要がある。①性同一性（脳の性分化、性自認）②社会的な適応　性腺機能を含めた予後調査　③腫瘍の発生などの検討である。また、成人診療科（内分泌医）へのトランスファーへ向けての連携も図っていく必要がある。

A．研究目的
DSD患者の自立と成人診療科への移行のための年齢に応じた教育プログラムと多職種による集学的支援体制の確立及び長期予後の検討。

B．研究方法
月 1 回外来と、事前のカンファレンス事後のカンファレンスを行い多職種で症例を検討し、病態の説明を行う。対象は 10-24 歳の DSD で今年度は混合型性腺異形成　4 例、アンドロゲン府応症４例、Y を含むターナー症例３例、5αレダクテース症例 2 例、先天性副腎過形成女児 3 例、４６、XY Prader 病１例、卵精巣性 DSD　2 例、ロキタンスキー1 例であった。各症例ごとに特異性があることから、個別の対応も大事で、年少児からの教育プログラムの確立を目指す。さらに、アウトカムの検討も行う必要がある。①性同一性（脳の性分化、性自認）②社会的な適応　性腺機能を含めた予後調査　③腫瘍の発生などの検討である。

(倫理面への配慮)
応対設営や告知は一般診療の一環で行っているが、予後調査は倫理委員会の承認と書面による本人家族の同意を取り、個人情報には十分配慮して行う。

C．研究結果
対面した患者と家族の病態理解が増加して、治療に積極的になっている。予後調査はまだ行っていない。

D．考察
DSD 患者の病態理解の上に立つ疾患受容と自立の支援体制確立の為、幼少時からの教育プロ義ラムと成人の専門科へのトランスファーを含めた長期フォーアップ体制を確立してゆく必要がある。

E．結論
DSD 患者について多職種による集学的な DSD 外来によるフォローアップ体制を立ち上げた。

F．研究発表

1. 論文発表
長谷川真理、位田忍他卵精巣性性分化疾患 12 例の臨床的検討、日本小児科学会雑誌、２０１５：119；566-572
位田忍他カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2016 日本小児科学会雑誌、2017：121；9-13
位田忍他厚労省研究　難治性疾患等政策研究事業　分担研究報告、先天性吸収不全班、２０１６．３
位田忍（分担）．疾患と内分泌異常・小児内分泌の成人診療へのトランジション．小児内分泌学、診断と治療社、2016：8 改訂第２版
1.　　位田忍．内分泌障害．重症心身障害療育マニュアル、医歯薬出版、2016：４

2. 学会発表
DSD セミナ in Osaka 主催、2016.12.4 開催

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
無
2. 実用新案登録
無
3. その他
無

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

「尿ステロイドプロフィルによる17α水酸化酵素欠損症とP450酸化還元酵素欠損症の鑑別」

研究分担者　長谷川奉延
慶應義塾大学医学部小児科教室・教授

研究要旨
17α水酸化酵素欠損症とP450酸化還元酵素欠損症を尿ステロイドプロフィルにより生化学的に鑑別可能か検討する。第一段階として、遺伝子解析により17α水酸化酵素欠損症7例、P450酸化還元酵素欠損症34例の診断を確定した。これらのうち協力の得られる対象から尿を採取し、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ルにより尿中ステロイド代謝物を一斉解析する。尿中ステロイド代謝物において、17α水酸化酵素欠損症とP450酸化還元酵素欠損症をもっとも感度・特異度高く鑑別可能な指標を決定予定である。

研究連携者
本間桂子　慶應義塾大学病院中央臨床検査部
小山雄平　三菱化学メディエンス株式会社

A．研究目的

本研究では性ステロイド産生異常疾患群のうち、17α水酸化酵素欠損症(17OHD)とP450酸化還元酵素欠損症（PORD）に注目した。17OHDおよびPORDは、高血圧、低カリウム血症、46,XY外陰部異常、46,XX原発性無月経などをきたすことがあり、臨床的にオーバーラップする。生化学的にはともには17-デオキシステロイド（corticosterone等）高値、17α水酸化ステロイド（cortisol等）低値を呈する疾患である。Idkowiakら(2008年)は、17OHDの尿中corticosterone代謝物(B-Ms)/cortisol代謝物(F-Ms)比が、P450酸化還元酵素欠損症（PORD）に比し有意に高値と報告しているが、診断カットオフ値については言及していない。我々はガスクロマトグラフ質量分析法を用いた尿中ステロイド代謝物解析方法（以下尿ステロイドプロフィル）を確立している(Reference values for urinary steroids in Japanese newborn infants: gas chromatography/mass spectrometry in selected ion monitoring. Endocr J 50;783-792, 2003)。

本研究の最終目的は17OHDとPORDを尿ステロイドプロフィルにより鑑別可能か検討することである。その第一段階として、本年度は臨床的に17OHDあるいはPORDを疑われた患者に対し遺伝子解析を行い、診断を確定したうえで、尿ステロイドプロフィルによる検討を加える研究対象を設定することである。

B．研究方法

研究対象は日本人0.5歳から54歳の計41例である。全例臨床的に、高血圧、低カリウム血症、46,XY外陰部異常、46,XX原発性無月経などを有し、17OHDあるいはPORDが疑われた。既報の方法に基づき、全例の遺伝子解析をおこなった。

(倫理面への配慮)
本研究は慶應義塾大学医学部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。

C．研究結果

17OHD7例、PORD34例を遺伝学的に確定診断した。

D．考察

尿ステロイドプロフィルによる検討を加える研究対象41例を設定した。
今後、上記41例を対象に尿ステロイドプロフィル分析を行う。過去の報告を参考に、以下に注目する予定である。
・4種のコルチコステロン代謝物
（5α-tetrahydrocorticosterone、5β-tetrahydrocorticosterone、5α-tetrahydro11-dehydocorticosterone、5β-tetrahydro11-dehydocorticosterone）
・4種のコルチゾール代謝物
（5α-tetrahydrocortisol、5β-tetrahydrocortisol、5α-tetrahydrocortisone、

5β-tetrahydrocortisone）
・ 21-deoxycortisone 代謝物(pregnanetriolone;Ptl)

E．結論

17α水酸化酵素欠損症 7 例、P450 酸化還元酵素欠損症 34 例を遺伝学的に確定診断した。今後この対象に対して尿ステロイドプロフィル分析を行い、もっとも感度・特異度高く 2 つの疾患を鑑別可能な指標を決定する。

F．研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

「外性器形成障害疾患群の診療ガイドラインの作成」

研究分担者　氏名　鹿島田　健一
所属・職位
東京医科歯科大学　発生発達病態学

研究要旨
本研究は小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成を目的としており、特に本分担研究においては、外性器形成障害疾患群の診療ガイドラインの作成を行うことを目的とし、5α−還元酵素欠損症、アンドロゲン不応症について、診断基準と重症度分類を作成した。

A．研究目的
上記疾患における全国共通で使用しうる「診断基準」、「重症度分類」、「標準的管理・治療法」の整備を目的とする。さらに性分化疾患・性成熟疾患の重症度スコアリングシステムの構築のため、臨床経過や遺伝学的解析の結果などを合わせて検証を行う。本研究では主に5α−還元酵素欠損症、アンドロゲン不応症についてについて行った。

B．研究方法
ガイドラインの作成は、主に文献を参考に素案を作成、その上で研究分担者間での協議を行い最終決定をする。
ガイドラインの検証は、分担研究者の施設で発症した、あるいは継続的に診療されている患者情報(含む遺伝学的解析結果)などをもとに性自認、妊孕性、社会的生活などについて、検証を行った。

(倫理面への配慮)
遺伝子解析については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して施行する。解析を行う成育医療センター、浜松医科大学、慶応義塾大学ではいずれも倫理委員会で承認されている。

C．研究結果
上記疾患についての診療ガイドラインの作成を行った。作成した実際の症例と照らし合わせてた結果、「診断基準」、「重症度分類」、「標準的管理・治療法」いずれにもいて妥当であると考えられた。

D．考察
性分化疾患の場合、その予後を図るスケールが定量しづらく、数値化しづらいという問題がある。特に性自認は本人の主観的な部分に負うところが大きく、客観的に評価していくことが難しい。
さらにこうした問題は長期間の患者のフォローアップによって初めて明らかになる事であり、診断ガイドラインの有用性を厳密に評価できるようになるには、時間を要するという問題がある。
今回の検証では症例数が多くなく、今後も引き続きそれらについて行って行く必要がある。

E．結論
5α−還元酵素欠損症、アンドロゲン不応症を含む外性器形成障害疾患群において、臨床上有用であると考えられる診療ガイドラインの作成を行った。

F．研究発表
1．論文発表
1: The p.R92W variant of NR5A1/Nr5a1 induces testicular development of 46,XX gonads in humans, but not in mice: phenotypic comparison of human patients and mutation-induced mice.
Miyado M, Inui M, Igarashi M, Katoh-Fukui Y, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Kashimada K, Miyado K, Tamano M, Ogata T, Takada S, Fukami M.
Biol Sex Differ. 2016 Nov 8;7:56

2: Identical NR5A1 Missense Mutations in Two Unrelated 46,XX Individuals with Testicular Tissues.
Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, Ogata T, Kashimada K, Fukami M.
Hum Mutat. 2017 Jan;38(1):39-42.
3: A 45,X/46,XY DSD (Disorder of Sexual Development) case with an extremely uneven distribution of 46,XY cells between lymphocytes and gonads.
Nomura R, Miyai K, Okada M, Kajiwara M, Ono M, Ogata T, Onishi I, Sato M, Sekine M, Akashi T, Mizutani S, Kashimada K.

Clin Pediatr Endocrinol. 2015 Jan;24(1):11-4.
4: TALEN-Mediated Gene Disruption on Y Chromosome Reveals Critical Role of EIF2S3Y in Mouse Spermatogenesis.
Matsubara Y, Kato T, Kashimada K, Tanaka H, Zhi Z, Ichinose S, Mizutani S, Morio T, Chiba T, Ito Y, Saga Y, Takada S, Asahara H.
Stem Cells Dev. 2015 May 15;24(10):1164-70
[O1]

2．学会発表

1: 五十嵐麻希，高澤啓,箱田明子，菅野潤子，高田修治，乾雅史，宮戸真美，福井由宇子，田島敏広，秦健一郎，中林一彦，松原洋一，緒方勤，鹿島田健一，深見真紀．NR5A1 は、46,XX 精巣性性分化疾患の新規発症責任遺伝子である．第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 2016.12.09 東京[O2]
2: Maki Igarashi, Kei Takasawa, Akiko Hakoda, Junko Kanno, Shuji Takada, Mami Miyado, Toshihiro Tajima, Ryohei Sekido, Tsutomu Ogata, Kenichi Kashimada, Maki Fukami. Identical NR5A1 Missense Mutations in Two Unrelated 46, XX Individuals with Testicular Tissues. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Endocrine Society/ The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology 2016.11.17 Tokyo, Japan
3: 鹿島田健一．小児内分泌ガイドラインから学ぶ：多嚢胞性卵巣症候群診断ガイドライン．第 50 回日本小児内分泌学会学術集会 2016.11.16 東京
鹿島田健一．性分化疾患の臨床．第 21 回小児内分泌専門セミナー 2016.08.27 兵庫
野村莉紗，辻敦美，松原洋平，滝島茂，高澤啓，松田希，宮井健太郎，小野真，大西寿和，鹿島田健一．21 水酸化酵素欠損症(21-OHD)女性患者における月経異常の臨床像の検討．第 89 回日本内分泌学会総会 2016.04.21 京都
4: Kenichi Kashimada. CAH newborn screening in Japan. ISNS-9th Asia Pacific Regional Meeting 2015.12.18 Penang, Malaysia
5: 鹿島田健一．性分化疾患(DSD)の診断と治療．第 4 回 DSD セミナー in 大阪 2015.12.12 大阪
6: 鹿島田健一．性分化疾患 (DSD)の臨床、その考え方．臨床内分泌代謝 Update（Update2）（シンポジウム）2015.11.27 東京
7: 五十嵐麻希，鹿島田健一，箱田明子，高澤啓，菅野潤子，宮戸真美，加藤朋子，乾雅史，関戸良平，高田修治，緒方勤，深見真紀．SRY 陰性 46,XX 精巣性性分化疾患患者２例に共通する NR5A1 ミスセンス変異の同定．第 60 回日本人類遺伝学会 2015.10.16 千葉
中谷久恵，辻敦美，高澤啓，石黒利佳，小野真，鹿島田健一，森尾友宏．「PCR 法を用いた SRY の検索は非定型的な外性器を有する新生児の性別判定に有用である」．第 49 回日本小児内分泌学会 2015.10.08 東京
8: 五十嵐麻希，鹿島田健一，箱田明子，高澤啓，菅野潤子，宮戸真美，加藤朋子，乾雅史，関戸良平，高田修治，緒方勤，深見真紀．SRY 陰性 46,XX 精巣性性分化疾患患者２例に共通する NR5A1 ミスセンス変異の同定．第 49 回日本小児内分泌学会 2015.10.08 東京
9: 鹿島田健一，Alexander Quinn, Josephine Bowles, Peter Koopman. FLT-FRT 組み換によるトランスジェニックマウスを用いた Sry cis 制御領域同定の試み．日本内分泌学会 2015.04.23 東京
10: 鹿島田健一．性分化疾患の診断と治療．日本内分泌学会　（シンポジウム 19） 2015.04.23 東京
11: Takasawa K, Kashimada K, Pelosi E, Takagi M, Morio T, Asahara H, Schlessinger D, Mizutani S, Koopman P. FOXL2 transcriptionally represses Sf1 expression by antagonizing WT1 during ovarian development in mice.. 7th International Symposium on Vertebrate Sex Determination 2015.04.13 Hawaii
12: 鹿島田健一．性が分化するということ．第 6 回信越・北関東小児内分泌セミナー　 2015.02.14 新潟

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1．特許取得
なし
2．実用新案登録
なし
3．その他
なし
健康危険情報があるようでしたら記載ください。
特になし

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

「性分化疾患の外科的治療」

研究分担者　氏名　中井秀郎
所属・職位　自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児泌尿器科　教授

研究要旨
性分化疾患の発生病態は様々であり、各疾患の個々の病態に対して行われる外科的治療は多様である。乳児期早期に行われる尿路生殖器の再建手術の中でも、女児外陰膣形成術の長期成績は、十分に明らかにされていないため、思春期に達した症例の現状を検討した結果、外陰部手術の追加、在宅指導など、様々な治療が必要なこと、また精神的な面からも全人的な細やかな対応が必要なことが判明した。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
川合志奈　自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児泌尿器科

A．研究目的
性分化疾患女性患者が思春期以後に必要とする泌尿器科医療を明らかにする。

B．研究方法
２００８年1月～２０１３年１２月に、１０歳以上の性分化疾患の女性症例に当科が提供した医療を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)
研究成果の発表に際して、個人の特定が不可能な方法を採用した。

C．研究結果
期間内に当科を受診したＤＳＤ女性症例は３０例で、８例が対象となった。原疾患は先天性副腎皮質過形成（以下ＣＡＨ）４例、完全型アンドロゲン不応症（以下ＣＡＩＳ）２例、部分型アンドロゲン不応症（以下ＰＡＩＳ）・ターナー症候群が１例ずつであった。ＣＡＨ症例中３例で外陰膣形成術の既往があった。このうち１例で膣口拡大術を１５歳時に施行した。別の１例で１６歳時に大陰唇再形成術を施行、この症例と他の１例に膣自己拡張を１８歳、２０歳で指導した。手術歴のないＣＡＨの１例とＰＡＩＳ症例に１１歳、１２歳で陰核形成術を施行した。ＣＡＩＳの２例、ＰＡＩＳ・ターナー症候群の各例に、２８歳・２０歳、１２歳、１７歳で性腺摘除術を施行した。ＣＡＩＳ症例では家族の同意獲得困難のため、婦人科初診から性腺摘除術施行まで５年以上を要した。

D．考察
思春期以後に性分化疾患の女性患者が必要とする医療は、追加外陰部手術・在宅指導・性腺摘除術など様々である。思春期もしくは若年成人女性という未成熟なことが多い対象なので、全人医療的な細やかな対応が必要である。

E．結論
性分化疾患は、乳児期手術が終了した後も、思春期から青年期に及ぶ、継続的な経過観察が泌尿器外科的観点からも重要である。

F．研究発表
1. 論文発表
なし

2. 学会発表
第16回アジア太平洋小児泌尿器科学会にて発

表

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

健康危険情報があるようでしたら記載ください。研究代表者の方でまとめて総括報告書に記載いたします。

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

「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」

研究分担者　氏名・深見真紀
所属・職位　研究開発法人国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部・部長

研究要旨
本研究の目的は、性分化・性成熟疾患患者の遺伝子診断を行い、多数の患者の遺伝学的データと臨床情報を集積することによって、診療ガイドライン作成に役立つエビデンスを創出することである。本年度は、600以上の臨床検体を集積し、500例以上の遺伝子診断を終了した。これにより、日本人患者における既知疾患責任遺伝子変異の頻度が明らかとなった。さらに、既知遺伝子異常の新規表現型スペクトラムが解明され、新たな性分化疾患責任遺伝子変異が同定された。また本年度は、臨床遺伝子診断技術を継続して提供するための遺伝子パネルの開発と試験運用を開始し、さらに性分化疾患診療における性ホルモン測定の注意点を明確とした。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
五十嵐麻希・国立成育医療研究センター分子内分泌研究部研究員； 福井由宇子・国立成育医療研究センター分子内分泌研究部特任研究員

A. 研究目的
本研究の目的は、性分化・性成熟疾患患者の遺伝子診断を行い、個々の患者の遺伝学的データと臨床情報を集積することによって、診療ガイドライン作成に役立つエビデンスを創出することである。さらに本研究では、症例登録と検体保存、および継続的遺伝子診断技術の提供とホルモン測定法について検討する。

B. 研究方法
（1） 性分化・性成熟疾患の検体バンキングとデータ集積
国内の連携医療機関から、600以上の性分化・性成熟疾患の臨床検体を集積した。集積した検体には、ゲノムDNA、外陰部皮膚などの手術検体、唾液などが含まれる。

（2） 遺伝子診断
初年度に構築した効率的遺伝子診断システムを活用し、次世代シークエンサーを用いたアンプリコンシークエンスとターゲットエンリッチメント、MLPA、アレイ CGH などを用いた疾患関連遺伝子解析を行い、500 例以上の遺伝子診断を終了した。さらに、日本人患者の解析データを集積し、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）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。

（3） 症例情報登録および検体保存
国立成育医療研究センター分子内分泌研究部に構築済みの成育希少疾患症例レジストリシステムを活用し、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、臨床サンプルのバンキングを行った。

（4） 臨床遺伝子診断システムの開発と試験運用
継続的遺伝子診断技術の提供を目指して、公益法人かずさ DNA 研究所と NPO 法人オーファンネットジャパンと連携し、次世代パネルを用いた性分化・性成熟疾患の迅速診断システムを開発し、パイロットスタデイを開始した。

（5） ホルモン測定法の検討

正常月経女性および多嚢胞性卵巣症候群女性の血中ステロイド解析を行い、性ホルモン産生異常の特徴と診断における内分泌学的検査法について検討した。

(倫理面への配慮)
本研究は、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。
1.性分化疾患・性成熟疾患・生殖機能障害における遺伝的原因の探索; 国立成育医療研究センター課題番号 512）
2.先天奇形症候群における遺伝的原因の探索（国立成育医療研究センター課題番号 518）
3.性分化疾患・性成熟疾患・生殖機能障害における遺伝的原因の探索（国立成育医療研究センター課題番号 512）
4.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

（1）遺伝子診断
46, XY 性分化疾患患者では AR, NR5A1, SRD5A2 変異および SOX9 上流欠失、性成熟疾患患者では FGFR1、KAL1、CHD7 変異を含む多くの疾患関連遺伝子異常を同定した。変異同定率は中枢性思春期遅発症で約 25%、中枢性性早熟症で約 20%、非症候性尿道下裂症で約 10%であった。また、日本で初めて思春期早発症患者で MKRN3 機能喪失変異を同定し、本症の症状の改善に GnRH アナログ投与が有効であることを明らかとした。

個々の患者の遺伝子解析結果は主治医に報告し、患者の治療指針決定や遺伝カウンセリングに利用した。また、日本人患者の変異パターンや遺伝子型-表現型関連について検討し、データベースに登録した。

（2）新規発症機序の解明
既知遺伝子変異陰性患者を対象として、エクソーム解析や全ゲノムシークエンス解析を含む網羅的遺伝子解析を行った。その結果、性分化疾患の新たな発症機序を解明した。特に重要な成果として、性分化疾患を含む先天奇形症候群患者においてSAMD9変異を同定し、「MIRAGE症候群」という新たな疾患概念を確立した。また、46,XX 精巣性/卵精巣性性分化疾患患者において NR5A1 ミスセンス変異を同定し、NR5A1 遺伝子機能異常が未分化 46,XX 性腺の精巣化を生じることを初めてあきらかとした。また、NR0B1 機能喪失変異が副腎機能不全を伴わない性早熟を招くことを見出した。

（3）臨床遺伝子診断システムの開発と試験運用
かずさDNA研究所と連携し、multiplex PCR法を利用した効率的既知疾患責任遺伝子変異スクリーニングシステムを開発した。これまでに集積した日本人患者の変異情報をもとに解析すべき遺伝子を選択し、次世代シークエンサーパネルを作成した。本研究期間に構築したパネルの対象疾患は、46,XY 性分化疾患および性成熟疾患である。試験的にすでに変異が同定された患者のサンプルを解析し、すべての変異がこのパネルで同定されることを確認した。このパネルを用いた場合、従来のサンガー法に比べてコストは 1/2 から 1/3 程度、必要 DNA 量は 1/5 以下、解析時間は 1/10 以下である。変異同定率は従来法と同等かやや高いと推測される。

さらに、継続して遺伝子解析技術を提供するため、倫理基盤、技術基盤、経済基盤の整備を行った。パイロットスタデイとして、上記の 2 パネルを対象としてオーファンネットジャパンを介した遺伝子診断受託の運営を開始した。このシステムを使うことによって、全国の医師が遺伝子診断技術の提供を受けることが可能となる。現在、患者のデータを集積し、診断システムの精度向上と効率化を進めている。

（4）ホルモン測定法の検討
正常月経女性および多嚢胞性卵巣症候群女性の血中ステロイド解析を行った。これにより、健常女性において非古典的男性ホルモン産生経路（backdoor pathway）が機能していること、PCOS 患者では古典的および非古典的経路の両者で男性ホルモンが産生されていることを明確とした。また、従来法と液体クロマトグラフィー解析(LC/MSMS)で測定した血中ステロイドの値に乖離が存在することを見出した。これは従来法におけるステロイド代謝産物の交差反応によって説明可能である。この知見に基づき、性ホルモン産生異常症患者の診断ではタンデムマス解析によるステロイド測定を行うことを提唱した。

D. 考察

性分化・性成熟疾患は、遺伝的異質性を有する病態である。これらの疾患の診療では、個々の患者の発症機序に基づいた治療法の選択が必須である。本研究では、網羅的遺伝子解析を行い、日本人患者における既知遺伝子変異の頻度を明らかとした。本研究で、既知遺伝子異常の新規表現型スペクト

ラムが解明され、さらに新たな疾患責任遺伝子変異が同定された。また、継続して遺伝子解析技術を提供するため、基盤整備を行った。さらに、性分化疾患におけるホルモン評価上の注意点を明確とした。これらの知見は、性分化・性成熟疾患の診療ガイドライン策定に役立つ。

E. 結論
多数の性分化・性成熟疾患患者の網羅的遺伝子解析を行い、診療ガイドライン作成に役立つエビデンスを創出した。

F. 研究発表
1. 論文発表

1. Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Kubota T, Irahara M, Ogata T, Fukami M. Blood allopregnanolone in patients with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol. 85(1): 151–152, 2016
2. Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Murata M, Hasegawa T. Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites. Clin Pediatr Endocrinol. 25(2): 37–44, 2016
3. Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K, Tanaka Y, Fukuzawa R, Miyako K, Kinjo S, Ohga S, Ihara K, Inoue H, Kinjo T, Hara T, Kohno M, Yamada S, Urano H, Kitagawa Y, Tsugawa K, Higa A, Miyawaki M, Okutani T, Kizaki Z, Hamada H, Kihara M, Shiga K, Yamaguchi T, Kenmochi M, Kitajima H, Fukami M, Shimizu A, Kudoh J, Shibata S, Okano H, Miyake N, Matsumoto N, Hasegawa T. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. Nat Genet. 48(7): 792–797, 2016
4. Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M. Extra-Adrenal Induction of Cyp21a1 Ameliorates Systemic Steroid Metabolism in a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia. Endocr J. 63(10): 897–904, 2016
5. Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Narumi S, Fukami M. NR0B1 Frameshift Mutation in a Boy with Idiopathic Central Precocious Puberty. Sex Dev. 10(4): 205–209, 2016
6. Suzuki E, Shima H, Toki M, Narumi S. Ogata T. Kamimaki T, Fukami M. Complex X-chromosomal rearrangements in two women with ovarian dysfunction: Implications for chromothripsis/chromoanasynthesis-dependent and -independent origins of complex genomic alterations. Cytogenet Genome Res. 150(2): 86-92, 2016
7. Nagai K, Shima H, Kamimura M, Kanno J, Suzuki E, Ishiguro A, Narumi S, Kure S, Fujiwara I, Fukami M. Xp22.31 microdeletion due to microhomology-mediated break-induced replication in a boy with contiguous gene deletion syndrome. Cytogenet Genome Res 2017 [Epub ahead of print]
8. Miyado M, Inui M, Igarashi M, Katoh-Fukui Y, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Kashimada K, Miyado K, Tamano M, Ogata T, Takada S, Fukami M. The p.R92W variant of NR5A1/Nr5a1 induces testicular development of 46,XX gonads in humans, but not in mice: Phenotypic comparison of human patients and mutation-induced mice. Biol Sex Differ. 7: 56, 2016
9. Miyado M, Miyado K, Nakamura A, Fukami M, Yamada G, Oda SI. Expression patterns of Fgf8 and Shh in the developing external genitalia of Suncus murinus. Reproduction. 2016 [Epub ahead of print]
10. Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, Ogata T, Kashimada K, Fukami M. Identical NR5A1 Missense Mutations in Two Unrelated 46,XX Individuals with Testicular Tissues. Hum Mutat 38(1): 39–34, 2017
11. Hattori A, Zukeran H, Igarashi M, Toguchi S, Toubaru Y, Inoue T, Katoh-Fukui Y, Fukami M. A novel C-terminally truncating *NR5A1* mutation in dizygotic twins. Hum Genome Variat. 4:17008, 2017
12. Saito K, Miyado K, Yamatoya K, Kuwahara A, Inoue E, Miyado M, Fukami M, Ishikawa T, Saito T, Kubota T, Saito H. Increased incidence of post-term delivery and Cesarean section after frozen-thawed embryo transfer during a hormone replacement cycle. J Assist Reprod Genet. 2017 [Epub ahead of print]
13. Fukami M, Suzuki E, Izumi Y, Torii T, Narumi S, Igarashi M, Miyado M , Katsumi M, Fujisawa Y, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Matsubara Y, Yamauchi J,

Ogata T Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein coupled receptor PROKR2 promotes early puberty. J Cell Mol Med 2017 [Epub ahead of print]

14. Fukami M, Shima H, Suzuki E, Ogata T, Matsubara K, Kamimaki T, Catastrophic Cellular Events Leading to Complex Chromosomal Rearrangements in the Germline. Clin Genet 2016 (in press)
15. 齊藤和毅, 深見真紀.　多嚢胞性卵巣症候群患者のステロイド代謝　日本生殖内分泌学会学会誌　21 巻　2016

2. 学会発表

1. Miyado M, Yoshida K, Miyado K, Katsumi M, Saito K, Nakamura S, Ogata T, Fukami M. Genetic knockout of Mamld1 reduces testicular size but permits normal fertility in adult male mice. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, Tokyo, 2016.11.18
2. Katoh-Fukui Y, Shindo M, Natsume R, Sakimura K, Tsumura H, Fukami M. Mouse Polycomb Cbx2 Functions in Skeletal Lineage. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, Tokyo, 2016.11.18
3. Saito K, Matsuzaki T, Miyado M, Katsumi M, Nakamura S, Irahara M, Ogata T, Fukami M. Androgen measurement in women with polycystic ovary syndrome: Comparison between immunoassays and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, Tokyo, 2016.11.18
4. Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Tajima T, Sekido R, Ogata T, Kashimada K, Fukami M. Identical NR5A1 Missense Mutations in Two Unrelated 46,XX Individuals with Testicular Tissues. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, Tokyo, 2016.11.18
5. Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Ogata T, Narumi S, Fukami M. NR0B1 Frameshift Mutation in a Boy with Precocious Puberty and Normal Adrenal Function. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, Tokyo, 2016.11.18
6. Nagai K, Shima H, Kamimura M, Kanno J, Fujiwara I, Suzuki E, Narumi S, Ishiguro A, Fukami M. X chromosomal deletion due to microhomology-mediated break-induced replication in a boy with Xp22.3 contiguous gene deletion syndrome: Implications for novel genomic defects leading to Kallmann Syndrome. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, Tokyo, 2016.11.18
7. 宮戸真美.　シンポジウム　MAMLD1 : マウスの分娩開始時期を支配する新たな因子. 第 39 回日本分子生物学会年会,　神奈川, 2016.11.30

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他