

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、厚生労働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、かつ十分に説明し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行った。なお、本研究に関連する内容は、全て倫理委員会の承認済で

ある。

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

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

C. 研究結果

本研究分担者の緒方は、本研究班の研究分担者と合同で、添付する内容に示す「全ての性分化疾患に共通する概要、診断基準、重症度分類の基本的考え」をまとめた。さらに、プラダーウイリ症候群における成長ホルモン治療のありかたについてシステマチックレビューを行い、提言の資料として作成した。そして、この内容を、日本小児内分泌学会の承認を得た後、日本内分泌学会の基本的承認のもと、厚生労働省が推進する「小児慢性特定疾病と指定難病制度」との参考資料として提出した。

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

- 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* 38 (5): 503–506, 2017. doi: 10.1002/humu.23178. Epub 2017 Feb 3.
- 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* 21 (10): 2623–2626, 2017. doi: 10.1111/jcmm.13146. Epub 2017 Mar 24.
- Nakamura S, Miyado M, Saito K, Katsumi M, Nakamura A, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Okada H, Hata K, Nakabayashi K, Okamura K, Ogata H, Matsubara Y, **Ogata T**, Nakai H, Fukami M: Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations. *Andrology* 5 (4) :824–831, 2017.
- Shozu M*, Ishikawa H, Horikawa R, Sakakibara H, Izumi SI, Ohba T, Hirota Y, **Ogata T**, Osuga Y, Kugu K: Nomenclature of primary amenorrhea: a proposal document of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee for the redefinition of primary amenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res* 43 (11): 1738–1742, 2017. doi: 10.1111/jog.13442.
- Yamoto K, Saitsu H, Nakagawa N, Nakajima H, Hasegawa T, Fujisawa Y, Kagami M, Fukami M, **Ogata T***: *De Novo IGF2* Mutation on the Paternal Allele in a Patient with Silver-Russell Syndrome and Ectrodactyly. *Hum Mutat* 38 (8): 953–958, 2017 May 10. doi: 10.1002/humu.23253. [Epub ahead of print].
- Miyado M, Yoshida K, Miyado K, Katsumi M, Saito K, Nakamura S, **Ogata T**, Fukami M*: Knockout of murine *Mamld1* impairs testicular growth and daily sperm production but permits normal postnatal androgen production and fertility. *Int J Mol Sci* 18 (6) pii: E1300, 2017. doi: 10.3390/ijms18061300.
- Suzuki E, Bo R, Sue K, Awano H, **Ogata T**, Narumi S, Kagami M, Sano S, Fukami M*: *De Novo 50-bp GNAS (Gs-alpha)* Intragenic Duplication in a Patient with Pseudohypoparathyroidism Type 1a. *Cytogenet Genome Res* 153 (3): 125–130, 2017. doi: 10.1159/000485644. Epub 2018 Jan 11
- Sakata S, Okada S*, Aoyama K, Hara K, Tani C, Kagawa R, Utsunomiya-Nakamura A, Miyagawa S, **Ogata T**, Mizuno H, Kobayashi M: Individual Clinically Diagnosed with CHARGE syndrome but with a Mutation in *KMT2D*, a Gene Associated with Kabuki syndrome: A Case Report. *Front Genet (Genetic Disorders Section)* 11; 8: 210, 2017. doi: 10.3389/fgene.2017.00210. eCollection 2017.
- Takasawa K, Gau M, Sutani A, Igarashi M, Ono M, Takemoto A, Takada S, Yamataka A, **Ogata T**, Morio T, Fukami M, Kashimada K*: Phenotypic variation in 46,XX disorders of sex development due to the *NR5A1* p.R92W variant: a sibling case report and literature review. *Sex Dev* 11 (5–6): 284–288, 2017. doi: 10.1159/000485868. Epub 2018 Jan 24.
- Ohsako S*, Aiba T, Miyado M, Fukami M, **Ogata T**, Hayashi Y, Mizuno K, Kojima Y: Expression of Xenobiotic Biomarkers *CYP1* Family in Preputial Tissue of Patients with Hypospadias and Phimosis and Its Association with DNA Methylation Level of *SRD5A2* Minimal Promoter. *Arch Environ Contam Toxicol* 74 (2): 240–247, 2018. doi: 10.1007/s00244-017-0466-x. Epub 2017 Oct 27.
- Yamoto K, Okamoto S, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, **Ogata T***: *FGFR1* Disruption Identified by Whole Genome Sequencing in a Male With a Complex Chromosomal Rearrangement and Hypogonadotropic Hypogonadism. *Am J Med Genet A* 176 (1): 139–143, 2018. doi: 10.1002/ajmg.a.38535. Epub 2017 Nov 21.

12. Shima H, MD*, Koehler K*, Nomura Y, Sugimoto K, Satoh A, **Ogata T**, Fukami M, Schuelke M, Huebner A, Narum S: Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations. *J Med Genet* 55 (2): 81–85, 2018. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105020. Epub 2017 Nov 24.
13. Ono H, Numakura C, Homma K, Hasegwa T, Tsutsumi S, Kato F, Fujisawa Y, Fukami M, **Ogata T***: Longitudinal Serum and Urine Steroid Metabolite Profiling in a 46,XY Infant with Prenatally Identified POR Deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 178: 177–184, 2018. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.12.008. Epub 2017 Dec 28.
14. Nakamura S, Kobori Y, Ueda Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito K, Nakamura A, **Ogata T**, Okada H, Nakai H, Miyado M, Fukami M*: STX2 is a causative gene for non-obstructive azoospermia. *Hum Mutat* 2018 Mar 23. doi: 10.1002/humu.23423. [Epub ahead of print]
15. Ono H, Saitsu H, Horikawa R, Nakashima S, Ohkubo Y, Yanagi K, Nakabayashi K, Fukami M, Fujisawa Y, **Ogata T***: Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene. *Sci Rep* 8 (1): 2287, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-20691-9.
16. 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* (accepted) *Clin Genet* 91 (5) :653–660, 2017. doi: 10.1111/cge.12928.
17. Fukami M*, Suzuki E, Igarashi M, Miyado M, **Ogata T**: Gain-of-Function Mutations in G-protein Coupled Receptor Genes Associated with Human Endocrine Disorders. *Clin Endocrinol* 88 (3): 351–359, 2018 doi: 10.1111/cen.13496..

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

プラダーウィリ症候群:代謝改善を目的とする成長ホルモン治療の文献レビュー

背景

PWS は、15 番染色体短腕 q11-q13 に位置する父由来で発現する複数の遺伝子の作用が消失することにより発症する疾患で、15q11-q13 の父性染色体微細欠失、15 番染色体の母性片側性ダイソミーや刷り込み異常などが原因となる。新生児期に筋緊張低下で発見されることが多く、特異的顔貌、精神運動発達遅滞、哺乳力低下などの臨床症状や遺伝学的検査で診断される。幼児期より過食に伴う肥満が出現し、糖尿病、高脂血症の合併率が高く、生涯にわたる栄養・体重管理が必要である。それ以外にも、低身長、性腺機能低下などの内分泌学的異常をきたす。

PWS では、肥満が出現する以前の乳児期から、体組成の悪化、つまり脂肪量の増加を認め(文献²)、過食とともに肥満となり、更なる体組成の悪化をきたす。体組成の悪化、肥満の進行に伴い糖尿病、高血圧、高脂血症などの合併症が多くなることが報告されており(文献³)、体組成・肥満の管理は PWS 患者の QOL を規定する大きな因子である。しかし、栄養指導や生活習慣指導のみで体組成を維持・改善することは容易ではない。本疾患の原因が染色体異常に起因するため PWS に対する根本的治療はなく、体組成改善効果を期待できる薬物治療としては GH 治療以外有効な治療法がない。つまり、身長を満たさないために GH 治療を施行できない PWS 小児患者は、体組成の改善が容易ではなく、将来的な糖尿病・高脂血症発症の大きなリスクとなり、日常生活に重篤な影響を及ぼすと考えられる。

以上より、PWS では十分な体組成管理・治療が行われなければ、高度肥満、糖尿病、高脂血症などのため日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。

現状

現在の PWS 患者に対する GH 治療の適応は、染色体検査により PWS と確定診断された者で、身長が同姓、同年齢の標準身長の -2SD 以下または年間の成長速度が 2 年以上にわたって標準値の -1.5SD 以下である場合である。本邦において認める身長や成長率の基準は、欧州、オーストラリアやニュージーランドでは認めず、これらの国では遺伝学的な PWS の確定診断をもって GH 治療の適応となる。これは、PWS における GH 治療の目的が、成長率改善作用だけでなく、体組成改善となっているためである。さらに、PWS に対しては身長に関わらず体組成改善目的で GH 治療を行うことが、PWS に対する GH 治療のコンセンサスガイドラインに記載されており ((4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況を参照)、国内においても GH 治療は同様の有用性が期待できる。

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>
<海外における臨床試験等>

PWS における GH 治療に関して、PubMed を用いて以下の検索式で抽出した 70 文献の中から、小児患者を対象として行われた無作為比較試験 10 論文の要約を記載している。

検索式: Prader-Willi syndrome AND growth hormone, Limitation: Clinical Trial

すべての報告で共通している点は、

1. 対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長および成長率による基準は設けていないこと
2. GH 治療は体組成の改善に有効であったこと
3. GH 治療量は、現在本邦で承認されている投与量 (0.245 mg/kg/週) に近い投与量で行われたものであること

の 3 点である。

【GH 治療の体組成への効果を検討した無作為比較試験 10 論文の要約】

1. Lindgren AC, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. Acta Paediatr 87 : 28-31,1998 (文

献⁴⁾

29名のPWS患者(3-12歳)に対して行われた無作為化比較対照試験で、12か月のGH治療が体組成やエネルギー代謝に与える影響を検討している。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量はGH 0.1 IU/kg/day (0.245 mg/kg/week)である。12か月のGH治療は治療開始前と比べ有意に体脂肪率を減少させ、除脂肪体重を増加させたが、コントロール群では体組成に変化を認めなかった。

2. Carrel AL, et al. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 134:215-221, 1999 (文献⁵⁾)

3. Myers SE, et al.: Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-willi syndrome. *J Pediatr* 137:42-49,2000 (文献⁶⁾)

54名のPWS小児患者(平均9.9歳)に対して行われた無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。この2つの論文(文献⁵および⁶)は同じ対象者で行われており、前者は12か月の治療効果を、後者は24か月の治療効果を中心に報告している。GHの投与量は1mg/m²/日(およそ0.245mg/kg/週)である。12か月および24か月のGH治療は、有意に体脂肪率を減少させ、除脂肪体重を増加させた。安静時エネルギー消費量は、コントロール群とGH群で差を認めなかった。

4. Haqq AM, et al. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):2206-12. (文献⁷⁾)

12名のPWS小児患者(4.9±3.0歳)で行われた二重盲検ランダム化臨床比較試験で、GH治療の体組成、呼吸機能、睡眠の質などに与える影響を検討した。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は0.043 mg/kg/日である。GH治療は、体組成を改善させた。睡眠の質や呼吸機能に対しては、GH治療が改善する可能性があることが示唆された。

5. Carrel AL et al. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2004 Dec;145(6):744-9.(文献⁸⁾)

29名のPWS乳幼児(4-37か月)で行われた12か月間のGH治療の体組成、運動面への影響を検討した無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m²/日(およそ0.245mg/kg/weekに相当)であった。GH治療は、体脂肪率を有意に減少させ、除脂肪体重を有意に増加させた。生後18か月以前にGH治療を開始した群では、運動発達が有意に改善していた。

6. Whitman B, et al. : Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17 : 591-600,2004 (文献⁹⁾)

25名のPWS乳幼児(平均年齢15.5か月)に対して行われた無作為化比較対照試験で、6か月のGH治療が体組成に与える影響を検討している。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m²/日(およそ0.245mg/kg/weekに相当)であった。6か月の治療により有意に体組成の改善を認めた。

7. Festen DA et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(3):443-51. (文献¹⁰⁾)

PWS小児におけるGH治療の体組成に与える影響を検討した無作為化比較対照試験で、対

象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。91 名の前思春期 PWS 小児が対象で (42 名の幼児と 49 名の小児)。幼児は GH 治療群 (1mg/m²/日) と非治療群に分け、1 年後からは全員 GH 治療を開始した。小児群は、GH 治療群 (1mg/m²/日) と非治療群に分け 2 年間観察した。

GH 治療は頭囲を乳児 (1 年間の GH 治療) と小児 (2 年間の GH 治療) とともに正常化した。体脂肪率は GH 治療群小児で改善したが、完全には正常化しなかった。除脂肪体重は GH 治療により有意に増加した。

8. de Lind van Wijngaarden RF et al. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulated protein levels in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(4):1758-66.(文献¹¹)

85 名の PWS 小児患者 (4.9±3.0 才) で行われた二重盲検ランダム化臨床比較試験で、GH 治療の脂質プロファイル、体組成に与える影響を検討した。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week) であった。体脂肪率は幼児でも前思春期小児でも増加しており、前思春期小児の 95%以上で+2SD を超えていた。また、脂質代謝異常は幼児の 58%、前思春期小児の 73%で認めた。そして、2 年間の GH 治療は体脂肪率を低下させ、脂質代謝異常も改善した。

9. Reus L et al. Growth Hormone Therapy, Muscle Thickness, and Motor Development in Prader-Willi Syndrome: An RCT. Pediatrics, 2014;134:e1619-e1627(文献¹²)

22 名の PWS 乳幼児 (12.9 ± 7.1 か月) で行われた GH の筋肉量、運動発達への影響を検討した無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week) であった。筋肉の厚みは超音波で、筋力は乳児用筋力測定装置で測定し、運動発達は、Gross Motor Function Measurement (粗大運動能力尺度) を用いて評価した。6 か月の GH 治療 (N=10) は筋肉の厚みを非治療群 (N=12) に比べて有意に増加させ、それに伴って筋力および運動能が有意に改善していた。

10. Bakker NE et al. Dietary energy intake, body composition and resting energy expenditure in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: A randomized controlled trial. Horm Res Paediatr 2015;100(4):1609-18.(文献¹³)

思春期発来前の小児 PWS 患者 47 名を対象に行った無作為化比較対照試験で、GH 治療の体組成に与える影響を検討している。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。(GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week に相当) であった。GH 治療により脂肪量の減少および除脂肪体重の増加を認めた。エネルギー摂取量や安静時エネルギー消費量には GH 治療群と非治療群で有意差を認めなかった。

以下に上記以外の重要論文の要約を記載する

【長期的な GH 治療が脂質プロファイルへ与える影響を報告した論文の要約】

1. Carrel AL, et al. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 95 : 1131-1136,2010 (文献¹⁴)

48 名の PWS 患者 (6-9 歳) で行われた前向き観察研究で、6 年間の GH 治療の効果を GH 未治療の患者データと比較している。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m²/日 (およそ 0.245mg/kg/week) で

あった。6年間のGH治療群では、被治療群に比べLDLコレステロールが有意に低く、HDLコレステロールが有意に高いことを報告している。空腹時血糖値、インスリン値には有意差は認めなかった。

【GH治療の安全性に関して報告した論文の要約】

1. de Lind van Wijngaarden RF, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4205-15. (文献¹⁵)

55名のPWS患者(5.9±3.2歳)を対象に行われた4年間のGH治療の効果、副作用を検討した他施設共同前方視的臨床研究論文。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m²/日(およそ0.245mg/kg/week)であった。4年間のGH治療により、骨成熟、血圧、糖代謝、脂質代謝に副作用は認めなかったと報告されている。

2. de Lind van Wijngaarden RF et al. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1274-80. (文献¹⁶)

91名のPWS患者(2.1-7.4歳)においてGH治療と側彎症との関連性を検討した無作為化比較対照試験。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m²/日(およそ0.245mg/kg/week)あるいは1.5mg/m²/日であった。GH治療を受けた患者における側彎発症年齢は、コントロールと変わらなかった。GH治療の有無、IGF-1値、成長率の改善程度も側彎の発症、進行に影響がなかった。この結果から、GH治療は側彎症発症、進行のリスクではないことが証明された。

3. Berini J et al. Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):E1516-23 (文献¹⁷)

GH治療による中枢性および閉塞性無呼吸への影響を検討した48か月間の縦断的観察研究。75名のPWS患者を対象に行われた。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は0.010から0.030mg/kg/日であった。GH治療によりRDI(呼吸障害指数)、CAI(中枢性睡眠時無呼吸指数)の低下を認めた。OAH(閉塞性無呼吸低呼吸指数)に関しては、GH治療経過で増加し、扁桃腺・アデノイドの肥大と相関があった。本研究は、無作為化比較対照試験ではないため、GH治療OAHとの正確な関連性は不明であるが、GH治療の経過でRDIが悪化していないため、無呼吸や扁桃腺・アデノイドの定期的な評価が必要ではあるが、GH治療は安全に行えると治療であると結論付けられている。

【若年成人において行われた最新の無作為化比較対照試験の要約】

1. Kuppens RJ et al. Beneficial effects of GH in young adults with Prader-Willi Syndrome: A 2-year crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4110-4116.(文献¹⁸)

2. Kuppens RJ et al. Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(2):297-304. (文献¹⁹)

27名の若年成人PWS患者で行われた二重盲検ランダム化臨床比較試験で、対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、若年成人を対象に行われているため身長による基準の選定はない。上記二つの論文は同じ対象をもとに行われている。(0.67mg/m²/day)。GH治療は脂肪量が有意に減少し、除脂肪体重が有意に増加していた。GH治療による副作用は認めなかった。GH治療により、糖代謝、脂質代謝、血圧などに明らかな副作用を認めなかった。

<日本における臨床試験等>

PWSにおけるGH治療の体組成に影響に関する臨床研究の検索は、英文に関してはPubMedを、日本語論文に関しては医中誌を用いて行い、それぞれ70文献および74文献を抽出した。その中から、英文1報、日本語2報を要約する。検索式は以下のとおりである。

検索式

PubMed : Prader-Willi syndrome AND growth hormone, Limitation: Clinical Trial

医中誌 : Prader-Willi 症候群ないしプラダー・ウィリー症候群 AND 成長ホルモン、絞り込み検索 : 原著論文

日本から報告された論文には、無作為化比較対照試験はなく、いずれも後方視的観察研究であった。

1. Obata K et al. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Feb;16(2):155-62. (文献²⁰)

37名の日本人PWS患者におけるGH治療の効果を後方視的に評価した論文。GH治療量は0.175mg/kg/週で、最長5年にわたり経過観察していた。ローレル指数はGH治療開始一年で改善し、その後も悪化することなく維持することができた。

2. 綾部 匡之 他。小児期・思春期プラダー・ウィリー症候群患者への成長ホルモン補充療法が身長、肥満、糖尿病へ与える長期的効果の検討 成長科学協会研究年報 (0386-7617)38号 Page57-64 (2015.08)(文献²¹)

小児期・思春期PWS患者を対象として行われた、GH補充療法が成人身長、肥満、糖尿病の合併頻度に及ぼす長期的効果について検討した後方視的研究である。17歳以上のGH補充歴あり群、男性では体重・肥満度・BMIが有意に低下していたが、女性では有意な差を認めなかった。また、10歳以上の約3割が糖尿病を合併していたが、GH補充歴あり群では糖尿病合併頻度が有意に低かった。小児期・思春期PWSに対するGH補充療法は成人身長の予後改善、体組成の悪化予防に寄与し、その影響はGH補充療法終了後も持続するため、糖尿病発症リスクを低減させると推測された。

3. 綾部 匡之 他 小児期・思春期の成長ホルモン補充療法はプラダー・ウィリー症候群の糖尿病発症頻度を低下させる 日本内分泌学会雑誌 (0029-0661)91巻 Suppl.Update Page55-57(2015.07) (文献²²)

10歳以上のPWS143例を対象とした、後方視的研究である。小児期および思春期にGH治療歴のある43例(A群)、治療歴のない60例(B群)、研究時点で治療中40例(C群)に分類し、糖尿病の合併頻度を検討した。GH投与基準には、身長SDスコアあるいは成長率の低下の要件が含まれている。全体の3割に糖尿病を合併し、A群での糖尿病の合併頻度はB群に比べ有意に低かった。糖尿病発症の中央値は15.9歳であった。約4割が10代前半で糖尿病を発症していた。糖尿病合併例でのBMIは、非合併例より有意に高く、GH治療による肥満の改善が糖尿病発症を低下させる可能性が示唆された。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Peer-reviewed journal の総説

PWSにおけるGH治療の有用性をまとめたレビューを検索した。下記に示す最近4年以内に報告された最新のレビューにおいても、GH治療は、成長率改善効果とともに、体組成を

改善することが記載されている。

1. Grugni G et al., Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec;30(6):785-794. (文献²³)
2. Angulo MA et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015 Dec;38(12):1249-63.(文献²⁴)
3. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? Arch Dis Child. 2014 Feb;99(2):166-70.(文献²⁵)
4. Wolfgram PM et al. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. Curr Opin Pediatr 25, 509-514 (2013).(文献²⁶)

#メタ・アナリシス

Sanchez-Ortiga R et al. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(1):86-93.(文献²⁷)

PWS 成人に対する GH 治療の体組成に与える効果を検討したメタ・アナリシス。134 名（男性 75 名、女性 59 名）の PWS 成人患者の解析。成人 PWS 患者における GH 治療に関する論文や学会抄録を PubMed、EMBASE、Cochrane Register から抽出し、コホート研究を行っていた 8 論文を解析した。12 か月の GH 治療は体脂肪率、内臓脂肪量、皮下脂肪量を減少させ、除脂肪体重を有意に増加させた。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

Williams の Textbook of Endocrinology では、2013 年に J Clin Endocrinol Metab に報告された PWS に対する GH 治療ガイドライン(下記(4))に内容は記載、文献²⁸)を標準治療の根拠として引用している。

<日本における教科書等>

日本小児内分泌学会編による小児内分泌学（改訂第二版）でも、2013 年に J Clin Endocrinol Metab に報告された PWS に対する GH 治療ガイドライン(下記(4))に内容は記載、文献²⁸)が引用されている。GH 治療の体組成への効果も記載されており、体組成改善目的のため GH 治療開始が早期化していることが記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

Deal CL et al. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome J Clin Endocrinol Metab, June 2013, 98(6):E1072–E1087(文献²⁸)

が最新の PWS における GH 治療のガイドラインである。

以下、要点を記載する。

【PWS における GH 治療の根拠に関して】

The therapeutic rationale for the use of recombinant human GH (rhGH) is derived from our understanding of the comorbidities seen in PWS, (中略) (eg, reduced muscle strength, altered body composition, low energy expenditure, and reduced growth, even in the presence of obesity)

GH 治療を行う根拠は、PWS 患者で認める筋肉量の低下、体組成の変化、成長率の低下な

どの合併症の改善である。

【GH 治療の認可の経緯に関して】

Its approval by the Food and Drug Administration in 2000 for use in children with PWS, based on short-term growth data and subsequently for its effects on body composition

GH 治療は、最初は成長に対するデータをもとに、その後は体組成に与える効果に基づき承認された。

【PWS の診断と GH 治療開始に関して】

After genetic confirmation of the diagnosis of PWS, rhGH treatment should be considered and, if initiated, should be continued for as long as demonstrated benefits outweigh the risks.

遺伝的検査で PWS の診断が確定後は、GH 治療は考慮されるべきで、GH の効果が副作用に勝る限りできるだけ長く使用すべきである。GH 開始基準に身長および成長率の記載は認められていない。

【GH 治療量に関して】

Infants and children with PWS should start with a daily dose of 0.5 mg/m² d sc with subsequent adjustments toward 1.0 mg/m²/day every 3–6 mo according to clinical response and guided by maintenance of physiological levels of IGF-I.

PWS の乳児および小児における GH 治療は 0.5mg/m²/day(およそ 0.123mg/kg/week)開始し、3-6 か月ごとに臨床的な反応性をもとに 1.0mg/m²/day(およそ 0.245mg/kg/week)まで増量する。この GH 治療法は、現在日本で行われている GH 治療の方法と同様である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当するガイドラインなし

文献

1. Nagai, T., *et al.* Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* **95**, 130-134 (2000).
2. Eiholzer, U., Blum, W.F. & Molinari, L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr* **134**, 222-225 (1999).
3. Sinnema, M., *et al.* Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* **155A**, 2112-2124 (2011).
4. Lindgren, A.C., *et al.* Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* **87**, 28-31 (1998).
5. Carrel, A.L., Myers, S.E., Whitman, B.Y. & Allen, D.B. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* **134**, 215-221 (1999).
6. Myers, S.E., Carrel, A.L., Whitman, B.Y. & Allen, D.B. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* **137**, 42-49 (2000).
7. Haqq, A.M., *et al.* Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 2206-2212 (2003).
8. Carrel, A.L., *et al.* Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* **145**, 744-749 (2004).
9. Whitman, B., *et al.* Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* **17**, 591-600 (2004).
10. Festen, D.A., *et al.* Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **68**, 919-925 (2008).

11. de Lind van Wijngaarden, R.F., Cianflone, K., Gao, Y., Leunissen, R.W. & Hokken-Koelega, A.C. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 1758-1766 (2010).
12. Reus, L., *et al.* Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics* **134**, e1619-1627 (2014).
13. Bakker, N.E., Siemensma, E.P., Koopman, C. & Hokken-Koelega, A.C. Dietary Energy Intake, Body Composition and Resting Energy Expenditure in Prepubertal Children with Prader-Willi Syndrome before and during Growth Hormone Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Horm Res Paediatr* **83**, 321-331 (2015).
14. Carrel, A.L., Myers, S.E., Whitman, B.Y., Eickhoff, J. & Allen, D.B. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 1131-1136 (2010).
15. de Lind van Wijngaarden, R.F., *et al.* Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 4205-4215 (2009).
16. de Lind van Wijngaarden, R.F., *et al.* Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 1274-1280 (2009).
17. Berini, J., *et al.* Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, E1516-1523 (2013).
18. Kuppens, R.J., *et al.* Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab* **101**, 4110-4116 (2016).
19. Kuppens, R.J., *et al.* Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* **86**, 297-304 (2017).
20. Obata, K., Sakazume, S., Yoshino, A., Murakami, N. & Sakuta, R. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* **16**, 155-162 (2003).
21. 綾部 匡之 他。小児期・思春期プラダー・ウィリ症候群患者への成長ホルモン補充療法が身長、肥満、糖尿病へ与える長期的効果の検討。成長科学協会研究年報 (0386-7617)38 号 Page57-64 (2015.08)
22. 綾部 匡之 他 小児期・思春期の成長ホルモン補充療法はプラダー・ウィリ症候群の糖尿病発症頻度を低下させる 日本内分泌学会雑誌 (0029-0661)91 巻 Suppl.Update Page55-57(2015.07)
23. Grugni, G. & Marzullo, P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **30**, 785-794 (2016).
24. Angulo, M.A., Butler, M.G. & Cataletto, M.E. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* **38**, 1249-1263 (2015).
25. Bridges, N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? *Arch Dis Child* **99**, 166-170 (2014).
26. Wolfgram, P.M., Carrel, A.L. & Allen, D.B. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Pediatr* **25**, 509-514 (2013).
27. Sanchez-Ortiga, R., Klibanski, A. & Tritos, N.A. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* **77**, 86-93 (2012).
28. Deal, C.L., *et al.* GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, E1072-1087 (2013).

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

研究分担者 氏名 位田忍
所属・職位 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

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。そこで昨年度、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た。施設選定は、JAPE評議員施設より中核施設（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）、準中核施設の基準を設定し、自己宣告制にて行った。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。今年度は、中核・準中核施設選定の効果について検討し、いずれの施設も存在しない地域におけるDSD診療の啓発について検討した。中核・準中核施設の不足している東北地方日本海側、北陸、四国、一部中国地方では、それぞれ首都圏または大阪の施設に相談が集中している様子が認められた。一方で、単一施設ではなくネットワークを利用した中核施設共同のカンファレンスは、システム確立が出来ておらず、利用されていない実態が明らかとなった。引き続き、小児内分泌医のみならず小児科・新生児科・産婦人科等、DSD関連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
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、昨年、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た今年度はその効果と医療従事者の利用の現状、今後の啓発活動について検討した。

B. 研究方法

昨年我々は、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を要請した。

その結果、表2, 3に示すように、28中核施設、21準中核施設を設定した。

その結果、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(図1)。

今年度は、中核・準中核施設選定の効果について検討し、いずれの施設も存在しない地域におけるDSD診療の啓発について検討した。

JSPE評議員に対し、DSD診療中核・準中核施設マップの利用について、利用率と評価に関する

質問紙を検討し、マップ公開後1年を経過した時点でのアンケート調査施行を検討した。事前の検討として、患者数の多い中核施設に対し、マップを利用したコンサルテーションの有無を個別に調査した。

(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

主な中核施設への聞き取りでは、中核・準中核施設の不足している東北地方日本海側、北陸、四国、一部中国地方では、それぞれ首都圏または大阪の施設に相談が集中している様子が認められた。これらは、診療マップを参考にしたものではなく、従来の報告や講演等の情報を利用したものであった。一方で、単一施設ではなくネットワークを利用した中核施設共同のコンファランスは、システム確立が出来ておらず、利用されていない実態が明らかとなった。引き続き、小児内分泌医のみならず小児科・新生児科・産婦人科等、DSD関連医療従事者への啓発が必要と思われた。

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。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。

これまで本研究では、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、設定・公開してきた。マップの利用については、さらに啓発が必要であることが示唆された。また、これまでに問題となった地域格差、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点についても、ウェブを利用したコンファランス体制の確立を進める必要などの課題が示された。さらに中核施設間の(ウェブ)コンファランスは進んでおらず、一施設内だけの判断ではない偏りのない国内の診療体制を進める必要があることが示された。

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

中核・準中核施設の不足している東北地方日本海側、北陸、四国、一部中国地方では、それぞれ首都圏または大阪の施設に相談が集中している様子が認められた。一方で、単一施設ではなくネットワークを利用した中核施設共同のコンファランスは、システム確立が出来ておらず、利用されていない実態が明らかとなった。引き続き、小児内分泌医のみならず小児科・新生児科・産婦人科等、DSD関連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)

F. 研究発表

1. Tanaka T, Sato N, Ogasawara A, Noda M, Naiki Y, Horikawa R. The effects of combination treatment of growth hormone and anabolic steroid hormone on adult height in boys with growth hormone deficiency: effects of GH and AH on adult height in GHD. 日本成長学会雑誌 2017; 23(1): 21-30
2. Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H, Ogawa Y, Yokoya S. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age: Five-year treatment outcome and impact on puberty. Clin Pediatr Endocrinol. 2017; 26(2): 63-72. doi: 10.1297/cpe.26.63. Epub 2017 Apr 22.
3. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saitoh S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. Genet Med. 2017;19(12):1356-1366
4. Serizawa K, Ogawa K, Arata N, Ogihara A, Horikawa R, Sakamoto N. Association between low maternal low-density lipoprotein cholesterol levels in the second trimester and delivery of small for

gestational age infants at term: a case-control study of the national center for child health and development birth cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun; 30(12):1383-1387. doi: 10.1080/14767058.2016.1214701. Epub 2016 Sep 8.

5. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, Ida S, Yonekura T, Kinoshita Y, Kanamori Y, Kitagawa H, Shinkai M, Sasaki H, Nio M. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017; 26(3): 127-152
6. Rohrer TR, Horikawa R, Kappelgaard AM: Growth hormone delivery devices: current features and potential for enhanced treatment adherence. *Expert Opin Drug Deliv* 2017
Shozu M, Ishikawa H, Horikawa R, Sakakibara H, Izumi SI, Ohba T, Hirota Y, Ogata T, Osuga Y, Kugu K :
7. Nomenclature of primary amenorrhea: A proposal document of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee for the redefinition of primary amenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Nov;43(11):1738-1742. doi: 10.1111/jog.13442. Epub 2017 Aug 10.

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 鳥根大学 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

* 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

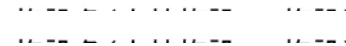
順不同

図 中核・準中核施設マップ

中核施設:28



施設名(中核施設:28施設)



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 3

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

* 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

順不同

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ールを用いた
17 α 水酸化酵素欠損症とP450酸化還元酵素欠損症の生化学的鑑別に関する研究

研究分担者 長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室

研究要旨

17 α 水酸化酵素欠損症（17OHD）とP450酸化還元酵素欠損症（PORD）は臨床症状および生化学的所見が類似する。遺伝学的に確定した17OHD6例、PORD34例を対象とし、尿ステロイドプロフィールを用いて検討したところ、両者の生化学的鑑別が可能であった。第1にコルチコステロン（B）/コルチゾール（F）代謝物比 >1.0 の17OHD全例およびPORDの一部を抽出した。なおB/F代謝物比 <1.0 は全例PORDである。第2に、B/F代謝物比 >1.0 の例に対して、21-deoxycortisone代謝物であるpregnanetriolone <0.3 未満は全例17OHD、 >0.3 は全例PORDであった。今後さらに症例数を増やし、これらカットオフの感度および特異度を算出する予定である。

A. 研究目的

17 α 水酸化酵素欠損症（17OHD）は先天性副腎過形成症の1つで、CYP17A1異常に基づく17 α 水酸化および17,20-切断活性低下により低アンドロゲン、低エストロゲン、高コルチコステロンをきたし、46,XY 外陰部女性化、46,XX 無月経、高血圧を呈する疾患である。臨床症状および生化学的所見が類似する鑑別疾患の代表はP450酸化還元酵素欠損症（PORD）である。すなわち生化学的にとともに17-デオキシステロイド（corticosterone等）高値、17 α 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の尿中コルチコステロン代謝物（B-Ms）/コルチゾール代謝物（F-Ms）比が、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ール）を確立している（Endocr J 50:783-792, 2003）。本研究の目的は尿ステロイドプロフィールを用いて17OHDとPORDの生化学的な鑑別が可能か検討することである。

B. 研究方法

臨床的に17OHDあるいはPORDが疑われた例は41例（日本人：0.5歳から54歳9であった。全例、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、昨年の本研究班の活動により17OHD7例、PORD34例を遺伝学的に確定診断した。このうち、診療目的で尿ステロイドプロフィールを行われた17OHD6例、PORD34例を解析対象とした。尿ステロイドプロフィールの結果のうち、以下

に注目した。

- 4種のコルチコステロン tetrahydro 型代謝物の総和：5 α -tetrahydrocorticosterone、5 β -tetrahydrocorticosterone、5 α -tetrahydro11-dehydrocorticosterone、5 β -tetrahydro11-dehydrocorticosterone の和
 - 4種のコルチゾール tetrahydro 型代謝物の総和：5 α -tetrahydrocortisol、5 β -tetrahydrocortisol、5 α -tetrahydrocortisone、5 β -tetrahydrocortisone の和
 - 21-deoxycortisone 代謝物 (pregnanetriolone;Ptl)
- なおコルチコステロン(B)およびコルチゾール(F)の tetrahydro 型代謝物4種の和からB/F代謝物比を算出した。

（倫理面への配慮）

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

17OHDのB/F代謝物比は全例 >1.0 であった。PORDのB/F代謝物比は1.0の上下に散らばった。であった。さらに、B/F代謝物比1以上の17OHDとPORDについて、Ptl(mg/creatinine)を検討すると、暫定カットオフ値0.3を境に、17OHD（全例 <0.3 ）とPORD（全例 >0.3 ）を鑑別可能であった。

D. 考察

尿ステロイドプロフィールにより17OHDとPORDの生化学的鑑別が可能であった。すな

わち、第 1 に B/F 代謝物比>1.0 の 17OHD 全例および PORD の一部を抽出する。B/F 代謝物比<1.0 は全例 PORD である。第 2 に、B/F 代謝物比>1.0 の例に対して、Ptl<0.3 未満は 17OHD、>0.3 は PORD である。今後さらに症例数を増やし、これらカットオフの感度および特異度を算出する予定である。

E. 結論

尿ステロイドプロファイルにより 17OHD と PORD の生化学的鑑別の可能性を示した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 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

4. なし

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

外性器形成障害およびその他の性分化疾患群における診療ガイドラインの作成
研究分担者 鹿島田 健一 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 講師

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、5 α -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。本研究では主に尿道下裂について行った。

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、社会的な生活などについて、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、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

尿道下裂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. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takasawa K, Igarashi M, Ono M, Takemoto A, Takada S, Yamataka A, Ogata T, Morio T, Fukami M, Kashimada K. Phenotypic Variation in 46,XX Disorders of Sex Development due to the NR5A1 p.R92W Variant: A Sibling Case Report and Literature Review. Sex Dev. 2017;11(5-6):284-288. Epub 2018 Jan 24.
2. A Tsuji-Hosokawa A, Matsuda N, Kurosawa K, Kashimada K, Morio T. A Case of MECP2 Duplication Syndrome with Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty. Horm Res Paediatr. 2017;87(4):271-276.
3. 橋本敦子, 藤川研人, 小西薫, 間下充子, 世良保美, 鹿島田健一. 先天性副腎過形成新生児マスキングにおける

る週数別判定基準の検討. 日本マスキ
リーニング学会誌. 2017 Dec.; 27(3):
57-61.

2. 学会発表

1. 鹿島田健一. 胎生期卵巣における Sfl/NR5a1/Ad4Bp の転写抑制は Notch シグナルを介した卵巣発生の最適化に必須である. 第 17 回日本再生医療学会総会. . 2018 March 26. 横浜.
2. 鹿島田健一. Enforced expression of Nr5a1/Ad4bp/Sfl in mouse fetal ovaries causes premature ovarian insufficiency by dysregulating Notch signaling. 第二回性と生殖の懇談会. 2017 Dec. 13. 名古屋.
3. 酢谷明人, 細川奨, 高澤啓, 島彦仁, 鈴木第 51 回日本小児内分泌学会学術集会. 2017 Sept. 30. 大阪. 江莉奈, 土井庄三郎, 深見真紀, 鹿島田健一, 森尾友宏. CHARGE 症候群様症状を呈した WDR11 変異を有する男児例. 第 51 回日本小児内分泌学会学術集会. 2017 Sept. 30. 大阪.
4. 高澤啓, 五十嵐麻希, 高田修治, 山高篤行, 緒方勤, 深見真紀, 鹿島田健一. NR5A1, p.R92W 変異による 46, XX DSD の多彩な表現型: 本邦同胞例の経験から.
5. 滝島茂, 中島啓介, 野村莉紗, 辻敦美,

松田希, 松原洋平, 小野真, 宮井健太郎, 高澤啓, 森尾友宏, 長谷川行洋, 鹿島田健一. 21-水酸化酵素欠損症において adiposity rebound 時期と出生時体重および BMI に関する・第 2 報. 第 51 回日本小児内分泌学会学術集会. 2017 Sept. 30. 大阪.

6. 鹿島田健一. 分子機能から考える性分化疾患の臨床. 第 51 回日本小児内分泌学会学術集会. 2017 Sept. 28. 大阪.
 7. 鹿島田健一. 卵巣の初期発生における Sfl/Ad4BP/Nr5a1 の転写制御とその役割について. 第 58 回日本組織細胞化学会 総会・学術集会. 2017 Sept. 23. 愛媛.
 8. 鹿島田健一. 性分化、乳腺発生からみた、骨代謝と骨形成. 第 35 回日本骨代謝学会学術集会. 2017 July 27. 福岡.
 9. 中川竜一, 酢谷明人, 辻敦美, 松原洋平, 滝島茂, 高澤啓, 宮井健太郎, 小野真, 大西寿和, 鹿島田健一, 森尾友宏. 21-水酸化酵素欠損症の成人男性において LH, FSH 基礎値は精巣容量の指標となり得る. 第 90 回日本内分泌学会学術集会. 2017 April 20. 京都.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

「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、女兒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

当科で外陰膣形成術の初回手術または追加手術を行った例の長期経過を調査し、追加処置の現状をまとめる

B. 研究方法

2007年から2017年12月までに上記手術を当科で行った症例の術後経過について、診療録を回顧的に検討する。

(倫理面への配慮)

診療録の回顧的検討による調査研究であり、また特定の個人の推定は困難な研究内容であるため、患者や家族の精神的な負担、悪影響は想定されない。

C. 研究結果

症例数の昨年度と同様で、造膣術後10年の女性の膣口狭窄に対する口腔粘膜利用狭窄修復術が1例に行われた。狭窄は改善したが、性交には未だ成功していない。

D. 考察

乳児期早期に行われる尿路生殖器の再建手術の中で、尿生殖洞遺残に対する一期的手術（出口部以外の膣の基本的構造が保持されている疾患に対する手術）の長期経過については、思春期に問題（排尿障害や経血の貯留など）を抱えることはほとんどないが、青年期以後（生殖年齢）に関しては、低頻度と推定されるものの新たな問題（膣口狭窄など）が発生する可能性がなお残るため、その対処（膣拡張など）について婦人科医への引き継ぎが必要と思われた。一方、総排泄腔遺残に対する乳児期の一期的手術（膣本体の基本的構造が保持されていない疾患に対する手術）や造膣術については、青年期以後に膣口狭窄による性交障害が発生する可能性が高

いため、術後長期にわたる集学的治療（精神的なサポートも含め）が必要と考えられた。

E. 結論

乳児期に行われる女兒の外陰膣形成術は長期成績の観点からも有効性の高い術式であるが、青年期にわたる長期経過観察とが必要である。特に総排泄腔遺残や造膣術（結腸利用）症例においては、膣口狭窄の頻度が高いため、生殖年齢での婦人科的追加処置や精神的サポートが不可欠である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. STX2 is a causative gene for nonobstructive azoospermia..

Nakamura S, Kobori Y, Ueda Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito K, Nakamura A, Ogata T, Okada H, Nakai H, Miyado M, Fukami M. Hum Mutat. 2018 Mar 23. doi: 10.1002/humu.23423. [Epub ahead of print]

2. Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations. Nakamura S, Miyado M, Saito K, Katsumi M, Nakamura A, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Okada H, Hata K, Nakabayashi K, Okamura K, Ogata H, Matsubara Y, Ogata T, Nakai H, Fukami M. Andrology. 2017 Jul;5(4):824-831. doi: 10.1111/andr.12378.

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

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、250以上の臨床検体を集積した。これまでに合計700例以上の遺伝子診断を終了した。得られた日本人患者の情報をもとに、46,XY性分化疾患と性成熟疾患の次世代遺伝子診断パネルを開発した。また、継続して遺伝子解析技術を提供するため、技術的および経済的基盤整備を行った。さらに、多嚢胞性卵巣症候群のバイオマーカーとなるステロイドを見出した。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。本研究によって集積された検体と臨床情報は、今後の性分化・性成熟疾患研究の基盤となる。

A. 研究目的

本研究の目的は、日本人性分化・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。本研究では、効率的遺伝子診断システムを構築し、多数の患者の解析を行った。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バイオマーカーとしてのホルモンの有用性について検討した。

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、性分化・性成熟疾患患者の臨床検体を集積した。この検体には、ゲノムDNA、外陰部皮膚などの手術検体、唾液、血清などが含まれる。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。

(2) 遺伝子診断

次世代シーケンサーを用いた網羅的変異スクリーニング、アレイ comparative genomic hybridization (CGH)、Miultiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) などを用いたゲノムコピー数解析を行い、合計700例以上の遺伝子診断を終了

した。次世代シーケンサー解析では、in house データ解析パイプラインを利用して塩基置換の抽出を行った。疾患との関連が否定できない塩基置換は sanger 直接シーケンス法で確認した。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、AMED 難治性疾患実用化研究事業研究班（代表研究者：深見真紀）と連携して行った。

(3) 臨床遺伝子診断システムの運用

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 研究所と連携し、次世代シーケンサー Multiplex PCR パネルを用いた 46XY 性分化疾患と性成熟疾患の迅速遺伝子診断システムを開発した。このシステムを用いて患者の遺伝子診断を行った。

(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 (PCOS) 女性を対象として、LC/MSMS による高精度ステロイド定量を行った。これによって、性ホルモン産生異常の特徴とバイオマーカーとなる血中ステロイドについて検討した。

(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審査委員会において、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) 性分化・性成熟疾患の検体バンキングとデータ集積

本年度新たに約 250 の臨床検体が得られた。先行研究で集積された検体と合わせて 800 以上が集積された。これらの症例の情報は、成育成育希少疾患症例レジストリシステムに登録した。

(2) 遺伝子診断

46,XY 性分化疾患患者と性成熟疾患患者において、多数の既知疾患原因遺伝子変異を同定した。解析結果はデータベースに登録し、さらに主治医を通じて患者に還元した。特記すべき成果として、PROKR2 フレームシフト変異および MKRN3 機能喪失変異が中枢性思春期早発症を招きうること、また、SOX2 半量不全が合併奇形を伴わない性成熟疾患の原因となることをはじめ明らかとした。また、精子形成障害の原因となる STX2 遺伝子変異を同定した。さらにこれまでに遺伝子診断システムが確立していない 46,XX 性分化疾患について迅速遺伝子解析法の検討を行った。

(3) 臨床遺伝子診断システムの運用

かずさDNA 研究所と連携し、multiplex PCR 法および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、46,XY 性分化疾患および性成熟疾患の次世代シーケンサーパネルを作成した。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。パイロットスタディとして、上記の 2 パネルを対象として NPO 法人オープ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。

さらに、解析コストおよび精度について検討し、ライブラリ作成法を multiplex PCR 法からハイブリキャプチャー法へと変更した。今後、継続して遺伝子診断技術の提供をすることを考え、解析施設をオープンネットジャパンからかずさ衛生検

査所に移管した。

(4) バイオマーカーとしてのステロイドの有用性の検討

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、健常女性において複数の男性ホルモン産生経路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方で男性ホルモンが産生されていることを明確とした。さらに 11 oxygenated C19 ステロイドが、PCOS 女性における男性化の指標となる可能性を見出した。

D. 考察

性分化・性成熟疾患の診療では、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。これらをもとに次世代遺伝子診断パネルを開発した。また、継続して遺伝子解析技術を提供するため、技術的および経済的基盤整備を行った。さらに、PCOS のバイオマーカーとなるステロイドを見出した。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。また、本研究によって集積された検体と臨床情報は、今後の性分化・性成熟疾患研究の基盤となる。

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と生化学的解析を行い、診療ガイドライン作成に役立つエビデンスを創出した。本研究によって集積された検体と臨床情報は、今後の性分化・性成熟疾患研究の基盤となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshii K, Naiki Y, Terada Y, Fukami M, Horikawa R. Mismatch between fetal sexing and birth phenotype: a case of complete androgen insensitivity syndrome. *Endocr J*. 65(2):221-225, 2018
2. Katoh-Fukui Y, Yatsuga S, Shima H, Hattori A, Nakamura A, Okamura K, Yanagi K, Iso M, Kaname T, Matsubara Y, Fukami M. An unclassified variant of *CHD7* activates a cryptic splice site in a patient with CHARGE syndrome. *Hum Genome Var*. 5:18006, 2018
3. Miyado M, Muroya K, Katsumi M, Saito K, Kon M, Fukami M: Somatically acquired idic(Y) and mosaic loss of chromosome Y in a boy with hypospadias. *Cytogenet Genome Res* 2018 [Epub ahead of print]

4. Sekiguchi K, Itonaga T, Tomoki M, Fukami M, Yorifuji T, Ihara K. A case of CHARGE syndrome associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *Eur J Med Genet*. 2018 [Epub ahead of print]
5. Nakamura S, Kobori Y, Ueda Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito K, Nakamura A, Ogata T, Okada H, Nakai H, Miyado M, Fukami M. STX2 is a causative gene for non-obstructive azoospermia. *Hum Mutat*. 2018 [Epub ahead of print]
6. Fukami M, Miyado M. Next generation sequencing and array-based comparative genomic hybridization for molecular diagnosis of pediatric endocrine disorders. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 22(2): 90-94. 2017
7. Fukami M, Suzuki E, Igarashi M, Miyado M, Ogata T. Gain-of-Function Mutations in G-protein Coupled Receptor Genes Associated with Human Endocrine Disorders. *Clin Endocrinol*. 88(3):351-359, 2018

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
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及
分担研究報告書

総排泄腔遺残、総排泄腔外反症における診療ガイドラインの普及と発展

研究分担者 窪田 正幸 新潟大学大学院医歯学総合研究科・小児外科・教授

【研究要旨】

H26年から28年にかけて厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）により稀少泌尿生殖器疾患（総排泄腔遺残、総排泄腔外反）の全国調査とスムーズな移行期医療のためのガイドライン作成を行った。作成したガイドラインの普及と啓蒙活動のため、日本小児外科学会とMindsへのホームページ掲載を申請し、承認をうけ掲載された。両疾患関連の家族会やNPO法人へ、ガイドライン配布を行った。

研究目的

総排泄腔遺残、総排泄腔外反症のガイドラインを関連学会や小児科、小児外科、産婦人科、小児泌尿器科などの関連診療科担当医に喧伝し、さらに患者様家族や疾患に関連するNPO法人などにもガイドラインを通じてエビデンスに基づく有益な診療情報を提供することを目的としている。医師がガイドラインを活用することで診療の質が向上し、幼少期から思春期までのスムーズな診療連携が可能となり、患者様のQOLを改善することができる。一方、一般の方々にはエビデンスに基づく疾患情報の提供をうける機会は少なく、疾患への正しい知識と現状での問題点が理解できれば、知識不足による不安が解消され、今後の正しい方向性を認識でき、医療関係者への適切なコンサルトをうけることができるようになる。

A. 研究方法

日本小児外科学会へガイドライン掲載の申請と、Mindsへの認証とガイドライン掲載を依頼する。当科ホームページを通じて、患者家族会やNPO法人にガイドラインが存在することを紹介し、冊子体となったガイドラインの資料提供を行う。国内学会や国際学会においてガイドラインを発表し、国内だけでなく、国際的な喧伝を行う。

B. 研究結果

日本小児外科学会へは、平成29年4月に申請し、平成29年5月にガイドライン承認され、学会ホームページよりダウンロードできるようになった。医療者向けの実用版 (<http://www.jsps.gr.jp/img/member/mjgruv/>)と詳細版 (<http://www.jsps.gr.jp/img/member/m8c50e/>)が掲載されている。

厚生労働省委託事業公益財団法人日本医療機能評価機構の運営するEBM普及推進事業Minds（マインズ）には、平成29年4月に認証依頼を行い、本年4月に認証をうけ、詳細版が掲載されることとなった

(<https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0323/G0000992>)。ガイドラインがMinds掲載に関しては、m3.comに記事として紹介され、関連リンクにダウンロードサイトも紹介された。

(<https://www.m3.com/clinical/news/597743?portalId=mailmag&mmp=EZ180422&mc.l=2>)。

患者様とNPO法人（小児期からの排泄障害を考える会代表安達 隆満）への資料提供を行った。

国内学会では、日本小児泌尿器科学会でのガイドライン紹介を行い、今年の第34回日本小児外科学会秋季シンポジウム（テーマ総排泄腔外反症）において講演を依頼されている。平成29年5月にシアトルで開催された太平洋小児外科学会（PAPS）においてガイドラインが採択され、発表を行い、活発な質疑応答があった。

C. 考察

総排泄腔遺残と総排泄腔外反症は、本邦ではそれぞれ出生7万と15万人に1名発生する稀少泌尿生殖器疾患で、今回作成されたガイドラインは、欧米を含め最初のガイドラインとなった。今回のガイドラインは、2014年に提唱されたMindsのガイドライン作成要項に準拠したもので、患者様の利益と不利益の視点から、エビデンスに基づく推奨を記載したものであった。

従って、患者様の立場にたち、泌尿生殖器障害、結婚・出産を含めた社会的問題を取り扱うことができた。今回、Mindsの認証をうけ、今後もMindsを通じて広く喧伝されることで、思

春期への移行期治療の改善を図ることができ、患者様の QOL の改善に大きく貢献できるものと考えられる。さらに、ガイドラインの英文誌発表を視野に入れ、今後も国内・国際学会を通じて広く喧伝する努力を行う。

D. 結論

今回作成した総排泄腔遺残と総排泄腔外反症の診療ガイドラインは、その質の担保として Minds に認証をうけることができ、今後の本邦のガイドライン喧伝活動を推進するうえで、大きな推進力を戴いた。今後は欧文誌へのガイドライン掲載を行い、国際的な喧伝を継続してゆく。

E. 研究報告

1. 論文発表

窪田 正幸

先天性難治性稀少泌尿器疾患群（総排泄腔遺残症、総排泄腔外反症、MRKH 症候群）におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン

先天性難治性稀少泌尿器疾患群（総排泄腔遺残症、総排泄腔外反症、MRKH 症候群）におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成研究班

東京、メジカルビュー社、2017

窪田 正幸

先天性難治性稀少泌尿器疾患群（総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群）におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成

小児外科 49: 805-809, 2017

松藤 凡、友政 剛、位田 忍、岩井 潤、牛島高介、上野 滋、岡田和子、奥田真珠美、河島尚志、窪田正幸、窪田 満、佐々木美香、清水俊明、高野邦夫、田口智章、田尻 仁、中山佳子、羽鳥麗子、八木 実、渡邊芳夫、

小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン

小児外科 49:769-772, 2017

2. 学会発表

Kubota M

Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy and Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome for the proper transitional care of the patients.

50th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons

2017.5.30 Seattle, USA

Kubota M

Current status of vaginoplasty in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome incidentally diagnosed in childhood due to other diseases.

50th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons

2017.5.30 Seattle, USA

F. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

特許第 6092789 代用気管

出願番号 2013-556226

登録日 平成 29 年 2 月 17 日