

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

**性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及に関する研究  
(H27-難治等(難)-一般-025)**

平成 27 年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 緒方 勤

平成 28 ( 2016 ) 年 3 月

# 目次

---

## I . 総括研究報告

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

## II . 分担研究報告

1. 性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及  
性分化・性成熟疾患を伴う症候群における診療ガイドラインの作成および全ガイドラインの普及に関する研究  
緒方 勤 -----
2. 性分化・性成熟疾患を伴う症候群における診療ガイドラインの作成および全ガイドラインの普及  
視床下部・下垂体疾患群における診療ガイドラインの作成  
性腺形成障害疾患群における診療ガイドラインの作成  
性ステロイド産生異常疾患群における診療ガイドラインの作成  
外性器形成障害およびその他の性分化疾患群における診療ガイドラインの作成  
緒方 勤、堀川 玲子、位田 忍、長谷川 奉延、鹿島田 健一 ---
3. 尿ステロイドプロフィールによる 21 水酸化酵素欠損症（古典型および非古典型）と P 450 酸化還元酵素欠損症の鑑別に関する研究  
長谷川 奉延 -----
4. 陰嚢型・会陰型尿道下裂に対する一期的形成術の妥当性に関する研究  
中井 秀郎 -----
5. ガイドライン作成に必要とされる遺伝子診断および症例登録・検体保存に関する研究  
深見 真紀 -----

## III . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----

## IV . 研究成果の刊行物・別刷 -----

## 性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及

研究代表者 緒方勤 浜松医科大学小児科 教授

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

### 共同研究者

堀川玲子（国立成育医療研究センター）  
位田忍（大阪府立母子保健総合医療センター）  
長谷川奉延（慶応義塾大学）  
鹿島田健一（東京医科歯科大学）  
中井秀郎（自治医科大学）  
深見真紀（国立成育医療研究センター）

### A. 研究目的

本研究の目的は、小児慢性特定疾病対象とされた性分化・性成熟関連 29 疾患の診療ガイドライン作成である。また、正確かつ迅速な診断法の樹立、難病に必要とされる管理・治療法のまとめと普及、件来・症例登録も重要な課題である。

### B. 研究方法

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

### ロフィルにより一斉分析した

遺伝子診断法の検討：われわれの先行研究で得られたデータおよび文献的考察を行い、性分化・性成熟疾患群に対する効率的遺伝子診断システムを構築した。さらに、日本人患者の解析結果を集積し、結果の再現性の確認、精度の向上、解析手技簡略化、解析コスト削減などについて検討した。本研究は、日本医療研究開発機構「難治性疾患実用化研究事業「性分化・性成熟領域 38 疾患の診療ガイドライン作成に向けた遺伝子診断法の確立」研究班（代表研究者：深見真紀、分担研究者：緒方勤）および「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点整備」研究班（代表研究者：松原洋一、分担研究者：深見真紀・緒方勤）と連携して行った。次に、上記によって構築した解析システムを用いて、合計 147 件の臨床検体の遺伝子診断を行った。本年度は主として、既知疾患責任遺伝子を搭載した次世代シーケンサー疾患遺伝子パネルを用いた網羅的変異スクリーニングおよび multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) およびアレイ comparative genomic hybridization (CGH) を用いたゲノムコピー数解析と染色体微細構造解析を行った。治療法の検討：Yoke 法を用いた一次的尿道下裂形成術の連続した自験 6 例を、平成 27 年 4 月を境に、術後尿道留置カテーテルを用いて管理した A 群（平成 27 年 3 月以前）と膀胱瘻カテーテルを用いて管理した B 群（同年 4 月以後）に分け、それぞれの手術成績を検討した。手術方法、合併症、長期予後については、保護者のインフォームドコンセントを十分得た上で、術後経過の説明、合併症への対応と見通しについて、倫理面に配慮した説明を行った。症例情報登録および検体保存：研究開発法人国立成育医療研究センターに構築済みの成育希少

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

#### (倫理面への配慮)

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

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

- 性分化疾患・性成熟疾患における遺伝的原因の探索(浜松医科大学第23-110号、平成23年12月12日;国立成育医療研究センター受付番号512、平成23年12月1日)
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索(浜松医科大学第23-112号、平成23年12月12日;国立成育医療研究センター受付番号518、平成23年12月1日)
- 卵巣機能不全の分子基盤の探索(国立成育医療研究センター課題番号646)

#### C. 研究結果

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

尿ステロイドプロファイル解析の有用性:

11 $\beta$ -hydroxyandrostenedione の尿中代謝物

11 $\beta$ -hydroxyandrosterone (11OHAn)と

pregnenolone の尿中代謝物 pregnenediol (PD5)の

比(11OHAn/PD5)を用いることで、cutoff 1.0 により21水酸化酵素欠損症(古典型および非古典型)とP450酸化還元酵素欠損症を感度特異度100%で鑑別できることを見いだした。

遺伝子診断法の検討:本研究期間では、147検体

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

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

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

#### D. 考察

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

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

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

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

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

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

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

学術雑誌等での発表  
添付資料参照

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 緒方勤  
浜松医科大学小児科・教授

**研究要旨：**

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

**A．研究目的**

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

**B．研究方法**

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

(倫理面への配慮)

本研究は、患者会を対象とする研究や遺伝子診断などを含まないが、一部、過去において実施された内容を含む。そこでは、ヒト検体を使用する際には、文部科学・厚生労働・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施されている。すなわち、ヒト検体を採取する際には、試料等提供者のプライバシーの保護、検体提供の任意性、研究参加者の利益および不利益、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に充分説明したうえで、文書により同意を得た。また、試料等の提供を求める際に、説明文書を用いて分かりやすく、かつ十分に説明し、必要に応じて遺

伝カウンセリングを行った。なお、本研究に関連する内容は、全て倫理委員会の承認済である。

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

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

**C．研究結果**

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

**D．考察**

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

「小児慢性特定疾病と指定難病制度」の推進に大きく貢献すると期待される。

## E . 結論

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

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

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

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

# 性分化疾患

## 概要

### 1. 概要

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

### 2. 原因

出生時・乳児期の外性器異常: 遺伝的男児における発症原因は、精巣形成障害、性ホルモン産生障害、性ホルモン効果障害、外性器原器形成障害に大別される。精巣形成障害は、*NR5A1 (SF1)* 遺伝子などの変異に起因する。なお、何らかの遺伝子変異が同定されるのは全体の20%以下の症例にとどまる。性ホルモン産生障害は、テストステロンあるいはジヒドロテストステロン産生に関わる酵素の異常による。多くの症例において内分泌的診断や遺伝子診断が可能である。性ホルモン効果障害は、アンドロゲン受容体以降のシグナル伝達異常による。なお、臨床的にアンドロゲン受容体異常症と診断された患者において、当該遺伝子変異が同定されるのは30%以下に過ぎない。外性器原器形成障害は、*HOXA13* 遺伝子変異による Hand-Foot-Genital 症候群など、少数の症例で知られている。遺伝的女児における発症原因は、性腺、副腎、胎盤由来の男性ホルモン過剰を含む。各々、卵精巣性性分化疾患、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(男児のマイクロペニスに対するテストステロン投与や男女両性における思春期からの性ホルモン補充)、外性器形態異常を有する患者における外性器形成術、Y染色体を有する性腺異形成患者や社会的性と不一致である性腺を有する患者における性腺摘出術、社会・心理的なサポートなどが挙げられる。

### 5. 予後

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

## 要件の判定に必要な事項

## 1. 患者数

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

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

## 2. 発病の機構

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

## 3. 効果的な治療方法

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

## 4. 長期の療養

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

## 5. 診断基準

あり

## 6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

< 診断基準 >

個々の疾患の項に記載。

< 重症度分類 >

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

軽症: 性分化疾患の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、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に該当する。

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

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

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

緒方 勤 浜松医科大学小児科・教授  
堀川 玲子 国立研究開発法人国立成育医療研究センター、内分泌代謝科・医長  
位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター小児内分泌学・部長  
長谷川 奉延 慶應義塾大学・教授  
鹿島田 健一 東京医科歯科大学小児科・講師

## 研究要旨

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

## A．研究目的

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

## B．研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

実施された内容を含む。そこでは、ヒト検体を使用する際には、文部科学・厚生労働・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施されている。すなわち、ヒト検体を採取する際には、試料等提供者のプライバシーの保護、検体提供の任意性、研究参加者の利益および不利益、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に充分説明したうえで、文書により同意を得た。また、試料等の提供を求める際に、説明文書を用いて分かりやすく、かつ十分に説明し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行った。なお、本研究に関連する内容は、全て各施設の倫理委員会承認済である。

### **C . 研究結果**

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

### **D . 考察**

11 疾患（精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、5 $\alpha$ -還元酵素欠損症、17 $\beta$ -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、アロマトラーゼ過剰症、アロマトラーゼ欠損症、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<sup>29</sup> 疾患の診療ガイドライン作成と普及のために、今年度 11 の性分化疾患における概要、診断基準、重症度分類の基本的考えをまとめた。**

論文は、全体のまとめを参照

# 精巣形成不全

## 概要

### 1. 概要

精巣の発生・分化過程の障害により精巣形成不全を来した状態と定義される。

### 2. 原因

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

### 3. 症状

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

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

### 4. 治療法

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

上記の中核となる性分化疾患の症状の他に、成人期においても原疾患に伴う随伴症状の治療が必要とされる。特に、副腎不全が見られるときの副腎ホルモン補充、精

神発達遅滞に対する継続的サポート、骨症状に対する呼吸器使用を含む全身管理は重要である。

#### 5. 予後

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

#### 要件の判定に必要な事項

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

#### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

< 診断基準 >

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

A. 臨床症状

1) 男性外性器・性腺の非定型的所見

- a. 尿道下裂
- b. 小陰茎
- c. 停留精巣
- d. 小精巣ないし精巣退縮
- e. 非典型的な外性器
- f. 女性型外性器

2) 思春期徴候の遅延

- a. 14歳以降で精巣容積 <3 mL
- b. 15歳以降で陰毛なし
- c. 16歳以降で腋毛なし、髭なし、変声なし

B. 検査所見

1) 血清ゴナドトロピン(LHないしFSH)高値

- a. 随時採血で高値
- b. ゴナドトロピン遊離ホルモン(GnRH)負荷試験の負荷後採血で高値

2) 血清テストステロン低値～基準範囲内

- a. 随時採血で低値～基準範囲内
- b. (思春期前)ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)負荷試験の負荷後採血で低値～基準範囲内

< 診断基準カテゴリー >

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

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

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

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

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

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

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

## 卵巣形成不全

### 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

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

#### 4. 治療法

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

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

#### 5. 予後

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

### 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約30人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

#### 3. 効果的な治療方法

- 未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされることが多い)
  5. 診断基準  
あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)
  6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

情報提供元
-------

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

< 診断基準 >

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

A 臨床症状

1) 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

< 診断カテゴリー >

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

< 重症度分類 >

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症: 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。

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

# 卵精巢性性分化疾患

## 概要

### 1. 概要

卵精巢性性分化疾患 (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。

### 2. 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 卵精巢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。

### 3. 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ー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。

### 4. 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、ならびに異形成が認められる性腺は、通常摘出される。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。これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である 50 歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。

なお、本疾患においては、性分化疾患の症状の他に、成人期において大きな問題となる随伴症状は知られていないが、それらが認められたときには、適切な対症療法が必要である。

## 5. 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。女性においては拳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。

### 要件の判定に必要な事項

#### 13. 患者数

約380人

#### 14. 発病の機構

不明(染色体異常や遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

#### 15. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

#### 16. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

#### 17. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

#### 18. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

#### < 診断基準 >

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

#### 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

- 非典型的な外性器と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。
- 非典型的な外性器を呈し、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～非典型的な外性器～正常男性に近い外観まで様々である。

#### < 重症度分類 >

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症: 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に該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

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

# 混合性性腺異形成症

## 概要

### 1. 概要

同一個体において精巢成分と索状性腺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巢に、有しない性腺部分が索状性腺となる。

### 2. 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 染色体の不分離に起因するとされている。

### 3. 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。精巢成分が多い(全て)性腺は、性腺を停留精巢あるいは陰嚢内精巢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(精管や精巢上部)とミューラー管消退、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ーラー管構造物(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。軽症例は、陰茎、精巢、陰毛の発育不良などの思春期の発来遅延や成人期の不妊症で発見されることがある。この不妊症は、男性・女性いずれの社会的性のもとに生活する患者においても、ほぼ例外無く認められる。また、性腺腫瘍の発症も高率に認められる。

### 4. 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、精巢固定術、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、精巢摘出、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。これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である 50 歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。また、性腺腫瘍の発生が高率とされることから、特に女兒として養育された患者では、思春期前に摘出術を行うことが推奨されている。これは成人期に発見された患者においても同様である。

上記の中核となる性分化疾患の症状の他に、特に、ターナー症候群の性質を強く有する患者では、成人期において以下の治療介入が勧められる。(1) 骨粗鬆症にたいして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。(2) 甲状腺疾患として

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。(3) 糖尿病の定期的なフォローと共に、食事・運動に留意し、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。(4) 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・運動療法を継続し、必要に応じて内服を行う。(5) 高血圧のリスクに対し、ホルモン補充療法、食事・運動に留意すると共に、必要に応じて降圧剤内服を行う。(6) 心血管系疾患として、大動脈拡張などの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。(7) その他、消化器疾患として、クローン病や潰瘍性大腸炎、腎疾患として馬蹄腎などの影響による尿路感染症や高血圧、耳鼻科的疾患として難聴にリスクが高いことから、定期的なフォローとともに、必要に応じて治療介入を行う。

## 5. 予後

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

### 要件の判定に必要な事項

19. 患者数  
約630人
20. 発病の機構  
不明(染色体異常が同定される場合も、発病の機構は不明)
21. 効果的な治療方法  
未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)
22. 長期の療養  
必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)
23. 診断基準  
あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)
24. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

#### < 診断基準 >

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

#### 確定診断:

同一個体内に精巢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～非典型的な外性器～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ー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 >

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症: 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に該当する。

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

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

## 5 -還元酵素欠損症

### 概要

#### 1. 概要

5 -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。ミューラー管由来構造物(子宮・卵管)は存在しない。

#### 2. 原因

2p23 に存在する 5 -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、5 -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。

#### 3. 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。ミューラー管由来構造物(子宮)は存在せず、腔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。

#### 4. 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。

これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である50歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における社会的男性における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。性同一性(性自認)障害にたいしては、心理的ケアを行う。

#### 5. 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。

#### 要件の判定に必要な事項

25. 患者数  
約 70 人
26. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)
27. 効果的な治療方法  
未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)
28. 長期の療養  
必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)
29. 診断基準  
あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)
30. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

#### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

### < 診断基準 >

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

### 診断基準

以下を全て満足するとき、5 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、ミューラー管由来構造物(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 >

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症: 5 -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に該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

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

## 17 -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症

### 概要

#### 1. 概要

17 -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。ミューラー管由来構造物(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。

#### 2. 原因

9q22 に存在する 17 -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。17 -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。

#### 3. 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、ミューラー管由来構造物(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。

#### 4. 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男性ホルモンの補充を行う。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。

これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である50歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における社会的男性における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。性同一性(性自認)障害にたいしては、心理的ケアを行う。

#### 5. 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。

### 要件の判定に必要な事項

#### 31. 患者数

約12人

32. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

33. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

34. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

35. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

36. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

### < 診断基準 >

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

以下を全て満足するとき、5 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、ミューラー管由来構造物(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 >

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症: 17 $\beta$ -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に該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

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

# アンドロゲン不応症

## 概要

### 1. 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。

### 2. 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。

### 3. 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ーラー管由来構造物 (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。

### 4. 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。精巣が陰囊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。

これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である50歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における社会的男性における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。性同一性(性自認)障害にたいしては、心理的ケアを行う。

## 5. 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。

### 要件の判定に必要な事項

#### 37. 患者数

約400人

#### 38. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

#### 39. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

#### 40. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

#### 41. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

#### 42. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

#### < 診断基準 >

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

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、ミューラー管由来構造物(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 >

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症:ア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に該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

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

## 46,XX 精巢性性分化疾患

### 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 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 (特に精巢エンハンサー) を含む微細重複、RSPO1 変異などが知られている。

#### 3. 症状

46,XX であるにも関わらず、精巢が形成され、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。

#### 4. 治療法

治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。これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間必要である。なお、成人期における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられるが、その効果は極めて限定的である (クラインフェルター症候群と同等)。

上記の中核となる性分化疾患の症状の他に、成人期においても原疾患に伴う随伴症状の治療が必要とされる。特に、RSPO1 変異における皮膚症状 (角化症や皮膚腫瘍) にたいする管理は重要である。

#### 5. 予後

46,XX 精巢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。

### 要件の判定に必要な事項

#### 43. 患者数

約 140 人

#### 44. 発病の機構

不明 (遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

#### 45. 効果的な治療方法

未確立 (外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

#### 46. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

47. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

48. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

### < 診断基準 >

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

#### A. 臨床症状

精巣の存在:通常陰嚢内あるいは鼠径部に性腺を触知する。

外陰部男性化:非典型的な外性器からほぼ完全な男性型外性器まで多様である。

#### B. 検査所見

染色体検査:46,XX

内分泌検査:テストステロンが健常男性のレベルあるいは軽度低値で測定される。

#### C. 参考所見

陰嚢内に性腺を触知

#### D. 遺伝子診断

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

#### E. 除外項目

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

### < 診断カテゴリー >

E.を除外した上で、AとBを認めれば、診断可能。

### < 重症度分類 >

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症:46,XX精巣性性分化疾患の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはない、日常生活にも支障がない。

中等症:継続的な内科的治療を要する。あるいは、比較的簡単な外科的治療と継続的な内科的治療を要する。

重 症:中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

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

# アロマターゼ過剰症

## 概要

### 1. 概要

アロマターゼ過剰症は、男性に乳房の発育を認める疾患である。加齢や肝疾患・甲状腺中毒症・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。

### 2. 原因

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

### 3. 症状

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

### 4. 治療法

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

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

### 5. 予後

生命予後に問題なく、妊孕性も通常保持される。

#### 要件の判定に必要な事項

- 49. 患者数  
約 140 人
- 50. 発病の機構  
不明(発病の機構は不明)
- 51. 効果的な治療方法  
未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)
- 52. 長期の療養  
必要(アロマターゼ阻害薬は長期にわたって必要とされる多く、乳房縮小術を複数回行うこともある)
- 53. 診断基準  
あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)
- 54. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

#### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

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

研究代表者 千葉大学 教授 生水真紀夫

### < 診断基準 >

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

遺伝的男性において、診断項目1)～4)の項目を満たすものを、臨床的に遺伝性女性化乳房と診断する。同意を得て、末梢血白血球の細胞遺伝学的検査により診断を確定する。1)～3)を満たすが、4)を満たさないものは疑い例とし、遺伝学的検査により診断を確定する。血中ホルモン値は、診断の参考にとどめ、診断基準には含めない。

#### A. 診断項目

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

#### 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<sup>注6)</sup>。
- 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<sup>注6)</sup>。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孤発例などの可能性がある。

- 注6) クラインフェルター症候群や肝疾患でも認められることがある。

別表. 女性化乳房の原因

症候性 (2次性)	A. 染色体異常	A1. Klinefelter症候群 A2. XX男性、Swyer症候群 A3. その他
	B. 酵素欠損症	B1. 3β-HSD欠損症 B2. 21-hydroxylase欠損症 B3. 17α-hydroxylase欠損症 B3. その他
	C. アンドロゲン 受容体関連異常症	C1. アンドロゲン不応症 C2. その他
	D. 神経筋疾患	D1. 球脊髄性筋萎縮症 (Kennedy-Alter-Sung症候群) D2. POEMS症候群 (Crow-Fukase症候群) D3. 筋強直性ジストロフィー D4. ミトコンドリア脳筋症 D5. 筋ジストロフィー D6. その他
	E. 悪性腫瘍	E1. hCG産生腫瘍 (肺癌、胃癌、精巣腫瘍、尿路移行上皮癌など) E2. 絨毛癌 (胃癌、縦隔腫瘍、膀胱癌、精巣腫瘍) E3. 胚細胞性腫瘍 (精巣腫瘍、縦隔腫瘍) E4. エストロゲン産生腫瘍 (胃癌、精巣腫瘍、副腎腫瘍) E5. 肝細胞癌 E6. Peutz-Jeghers症候群 E7. 悪性リンパ腫 E8. 多発性内分泌腫瘍 E9. その他
	F. 内分泌疾患	F1. 甲状腺機能亢進症
		F2. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症
		F3. 高ゴナドトロピン血症
		F4. GH分泌不全症
		F5. ACTH単独欠損症 F6. 高プロラクチン血症 F7. その他
G. 肝疾患	G1. 肝硬変 G2. その他	
H. 腎疾患	H1. 透析 H2. その他	
I. 薬剤性	I1. アルドステロン拮抗薬 I2. 降圧剤 I3. 抗精神薬 I4. 制酸剤 I5. ホルモン剤 I6. 抗HIV薬 I7. 高脂血症薬 I8. 漢方薬 (牛車腎気丸) I9. 牛乳 I10. その他 (male to femaleなどを含む)	
特発性 (原発性)	J. 特定の原因が見あたらないもの (2次性でない)	J1. 家族性・遺伝性がない J2. 家族性・遺伝性がある(推定も含む) J3. 家族歴・遺伝歴が不明 J4. その他

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症:アロマトラーゼ過剰症の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

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

重 症:中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 著しい成長障害(-2.5 SD以下)を伴う。

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

# アロマターゼ欠損症

## 概要

### 1. 概要

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

### 2. 原因

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

### 3. 症状

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

なお、妊娠中に胎盤由来の男性ホルモンが増加するため、母体男性化が発症する。

### 4. 治療法

乳児期に外性器形成術を行う。二次性徴誘発、骨成熟、骨密度の正常化のために女性ホルモン治療、および、それに引き続き女性ホルモンと黄体ホルモンによるカウフマン治療を行う。これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、健常女性の閉経年齢である50歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。

### 5. 予後

生命予後は良いが、生殖能力は低下すると考えられる。

## 要件の判定に必要な事項

#### 55. 患者数

約100人未満

#### 56. 発病の機構

不明(発病の機構は不明)

#### 57. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

#### 58. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多い)

#### 59. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

60. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

### < 診断基準 >

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

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

#### A. 診断項目

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

#### B. 参考とする所見

- 妊娠中の母体男性化

#### 除外診断

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

### < 重症度分類 >

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症: アロマターゼ欠損症の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症: 継続的な内科的治療を要する。あるいは、外科的治療と継続的な内科的治療を要する。

重 症: 中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 重度の骨粗しょう症が認められる

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

# ターナー症候群

## 概要

### 1. 概要

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

### 2. 原因

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

### 3. 症状

代表的な症状は以下の通りである。

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

因し、軟部組織徴候と内臓奇形徴候はリンパ管低形成によりもたらされた奇形シーケンスと推測される。

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

#### 4. 治療法

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

成人期では、以下の症状に対して治療介入が勧められる。

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

#### 5. 予後

性腺腫瘍や重度合併症がなければ、長期予後に大きな問題はない。

要件の判定に必要な事項
-------------

#### 61. 患者数

16,000-40,000 人

62. 発病の機構

不明(性染色体異常がターナー症候群を招く機序は不明)

63. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

64. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされることが多い)

65. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

66. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

< 診断基準 >

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

主要所見

成長障害			> 95%
性腺異形成			> 90%
特徴的奇形徴候			
骨格徴候	四肢遠位部	外反肘、中手骨・中足骨短縮	35-45%
		Madelung 変形・中肢骨短縮	7%
	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		
付随的徴候	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、非典型的な症状を有する患者における不均衡転座の確認のための WCP は、高い臨床的有用性を有する。

#### < 重症度分類 >

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

**軽 症:** ターナー症候群の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

**中等症:** 継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、心奇形、腎奇形、外性器異常のために外科的治療を要する。

**重 症:** 中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 原疾患に付随する重大な合併症(心大血管や腎臓病変)が認められる
- コントロール不良な糖尿病あるいは高血圧  
コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていても HbA1c (NGSP 値) > 8.0% が、コントロール不能な高血圧とは、適切な治療を行っていても血圧 >140/90mmHg が 3 ヶ月以上継続する状態を指す。

#### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

## マッキーオン・オルブライト症候群

### 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

10歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

### 要件の判定に必要な事項

#### 67. 患者数

約100人未満

#### 68. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

69. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

70. 長期の療養

必要(特に頭蓋・顔面骨の線維性骨異形成症は、慎重な経過観察が必要)

71. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

72. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

#### 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

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

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

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

研究代表者(当該疾患担当) 慶應義塾大学医学部小児科学教授 長谷川奉延

### < 診断基準 >

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

### 診断基準

- 1) 以下の三主徴を有する。(注1)
  - 皮膚カフェオレ斑
  - 線維性骨異形成症
  - ゴナドトロピン非依存性思春期早発症
- 2) 1)の疑いがあり、他の内分泌腺でホルモン産生過剰症(下垂体成長ホルモン、副腎糖質コルチコイド、副甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン過剰症など)を認める。
- 3) 皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織において、Gs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、以下の場合にはマッキューン・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、顔面等の部位にも見られる。  
神経線維腫症に伴うカフェオレ斑と鑑別する。
- 線維性骨異形成症：骨レントゲン単純撮影、放射性テクネシウムによる骨シンチグラムにて確認する。骨病変により四肢等に左右差を生ずることもある。
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症：診断は同症の診断基準によるが、加えて、多くは早発月経のみを認め、初期には乳房腫大や成長率の上昇、骨年齢の促進を伴わないこともある。これは卵巣からの不規則・断続的なエストロゲン分泌によって起こるため、症状は持続しないこともあり、血中ホルモン値の上昇を捉えられないことも多い。

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

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

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症：マッキューン・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、下記が存在するときに該当する。

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

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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ァイルによる21水酸化酵素欠損症（古典型および非古典型）と  
P450酸化還元酵素欠損症の鑑別」

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**

21水酸化酵素欠損症（古典型および非古典型）とP450酸化還元酵素欠損症を生化学的に鑑別可能か検討した。古典型21水酸化酵素欠損症55例、非古典型21水酸化酵素欠損症9例、P450酸化還元酵素欠損症16例の尿中ステロイド代謝物をガスクロマトグラフ質量分析法を用いた尿ステロイドプロファイルにより一斉分析した。11 $\beta$ -hydroxyandrostenedioneの尿中代謝物11 $\beta$ -hydroxyandrosterone (11OHAn)とpregnenoloneの尿中代謝物pregnenediol (PD5)の比(11OHAn/PD5)は、cutoff 1.0により21水酸化酵素欠損症（古典型および非古典型）とP450酸化還元酵素欠損症を感度特異度100%で鑑別した。

**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、21水酸化酵素欠損症(21OHD)とP450酸化還元酵素欠損症(PORD)に注目した。21OHDとPORDは共通の臨床症状（46,XX個体における外陰部男性化など）を有するため、鑑別に苦慮することが少なくないからである。

すでに、古典型21OHD(N21OHD)とPORDを、11 $\beta$ -hydroxyandrostenedione (11OHAD4)の尿中代謝物11 $\beta$ -hydroxyandrosterone (11OHAn, 図1参照)により感度特異度100%で生化学的に診断出来ることを報告した(Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using urinary pregnanetriolone / tetrahydrocortisone ratio and 11 $\beta$ -hydroxyandrosterone by gas chromatography - mass spectrometry. Clin Chem 58;741-747, 2012.)

本研究の目的は非古典型(NC)も含む21OHD (C+NC21OHD)とPORDを生化学的に鑑別可能か検討することである。

**B . 研究方法**

研究対象は日本人 C21OHD 55 例（在胎 35-41 週、生下時体重 1,658-4,174g） NC21OHD 9 例

（在胎 37-40 週、生下時体重 2,704-3,408g） PORD 16 例（在胎 34-41 週、生下時体重 1,018-3,418g） 採尿時の日齢は 0-180 日である。全例 CYP21A2 あるいは POR 遺伝子解析により診断を確定した。なお NC21OHD はマススクリーニング陽性症例のみである。尿中ステロイド代謝物をガスクロマトグラフ質量分析法を用いた尿ステロイドプロファイルにより一斉分析した (Reference values for urinary steroids in Japanese newborn infants: gas chromatography/mass spectrometry in selected ion monitoring. Endocr J 50;783-792, 2003)。

**(倫理面への配慮)**

本研究は慶應義塾大学医学部および慶應義塾大学病院 IRB の承認のもとに行った。またヘルシンキ宣言、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠した。

**C . 研究結果**

尿中ステロイド代謝物を(mg/g creatinine)で表記した。

尿中ステロイド代謝物のうち、過去にC21OHDとPORDの鑑別に用いた11OHAnは、NC21OHDとPORDにオーバーラップを認めた(0.16-22 vs.

0.007-0.22)。一方、11OHA<sub>n</sub>とpregnenoloneの尿中代謝物pregnenediol (PD5, 図1参照)の比(11OHA<sub>n</sub>/PD5)は、cutoff 1.0によりC+NC21OHDとPORDを感度特異度100%で鑑別可能であった(図2参照 1.8-160 vs. 0.005-0.32)

#### D. 考察

マススクリーニング陽性のNCを含む21OHDとPORDを生化学的に鑑別診断可能であった。PORDでのみ障害されるCYP17の基質と生成物の尿中代謝物比である11OHA<sub>n</sub>/PD5は、11OHA<sub>n</sub>単独よりもCYP17活性障害を鋭敏に反映したと考える。

#### E. 結論

尿ステロイドプロフィールによりマススクリーニング陽性のNCを含む21OHDとPORDを生化学的に鑑別診断可能である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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 (2016, in press)

##### 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

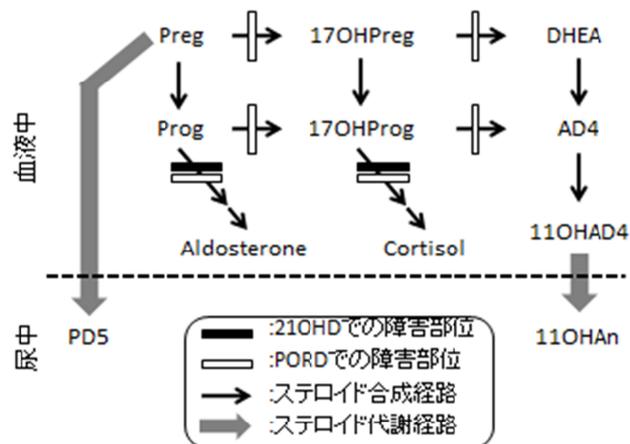
##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

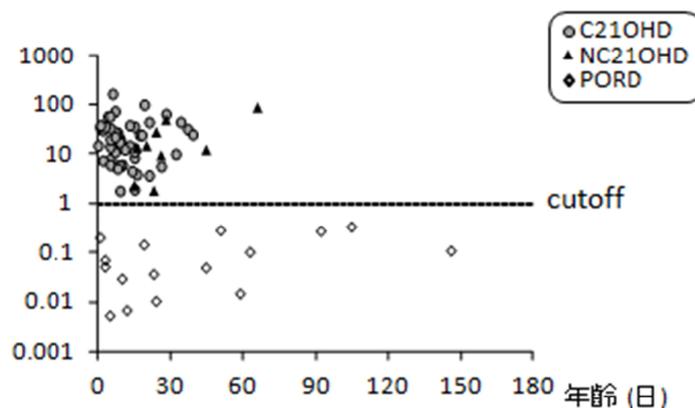
なし

図1 ステロイド合成・代謝経路マップ



\*Preg: pregnenolone, Prog: progesterone, AD4: androstenedione, 11OHAD4: 11β-hydroxyandrostenedione, PD5: pregnenediol, 11OHA<sub>n</sub> 11β-hydroxyandrosterone

図2 11OHA<sub>n</sub>/PD5



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

「陰嚢型・会陰型尿道下裂に対する一次的形成術の妥当性」

研究分担者 氏名 中井秀郎  
所属・職位 自治医科大学・小児泌尿器科教授

**研究要旨**

性分化疾患における男性化手術の中核をなす会陰型・陰嚢型尿道下裂形成術の術式について、様々な議論がある中で、一次的に行うべきか二次的に行うべきかの治療選択は、最も重要な問題のひとつである。一次的手術の治療成績が向上すれば、患児・家族の身体的、経済的、精神的負担が軽減するが、現在はその不十分な成績から、二期手術を選択すべきとの意見も多い。本研究では、周術期管理としての尿ドレナージ方法を換えることで一次的手術の成績が向上するかどうか検討した。

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

**A．研究目的**

性分化疾患（以下DSD）に対する泌尿器科アプローチの中で、女児外陰腔形成術（保険未収載）と尿道下裂形成術は、それぞれ女性化手術、男性化手術として、外科的治療の双壁である。

DSDに対する尿道下裂形成術は、必然的に外尿道口が会陰部や陰嚢部に開口する高度なタイプを対象とすることが多く、高度な技術を要する。治療成績の安定化のために最近は積極的に二次的な手術を行うことを奨励する意見が多い。しかし、われわれは、入院回数の減少、トータルな入院期間の短縮、医療費の軽減を可能ならしめる一次的手術については、治療成績を安定させるために、術式や術後管理を工夫する余地がまだ残されていると考え、自験例の工夫と結果を回顧的に検討した。

**B．研究方法**

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

**C．研究結果**

A群3例、手術時年齢（1歳、2歳2ヶ月、2歳2ヶ月）、形成尿道長（35,48,48mm）、手術時間（3hr57min, 4hr17min, 3hr44min）、入院期間（16,19,17days）で、3例ともに術後合併症を認めた。（遠位形成尿道離開3例、瘻孔1例）

B群3例、手術時年齢（1歳2ヶ月、2歳6ヶ月、3歳8ヶ月）、形成尿道長（50,45,55mm）、手術時間（3hr6min, 3hr42min, 4hr20min）、入院期間（16,16,18days）で、3例ともに術後合併症を認めなかった。

**D．考察**

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

**E．結論**

対象症例数が少ないため確定的ではないが、男性化手術、すなわち高度尿道下裂の一次的形成術の成績向上のためには、膀胱瘻カテーテルの術後積極利用などの工夫が有益である。

3. その他

#### **F . 研究発表**

1. 論文発表 本年度の当該テーマに関する発表なし
2. 学会発表 同上

#### **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

**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 深見真紀

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究所分子内分泌研究部・部長

**研究要旨**

本研究の目的は、患者の遺伝子診断と臨床検体と情報集積の面から、性分化・性成熟疾患診療ガイドライン作成に貢献することである。本年度は第1に、性分化疾患と性成熟疾患の全既知疾患責任遺伝子を搭載した次世代シーケンサー疾患遺伝子パネルを作成し、合計147の患者検体の変異スクリーニングを行った。また、ゲノムコピー数解析を行い、疾患発症に關与する染色体微細構造異常の同定を行った。これによって、日本人患者における既知責任遺伝子変異パターンが明らかとなり、新たな疾患発症機序が解明された。さらに、既知遺伝子異常症の新たな表現型と遺伝子型 表現型関連が明らかとなった。第2に、国内外の医療機関から合計303の性分化・性成熟疾患患者の臨床検体を集積し、バンキングした。また、患者の臨床情報と遺伝子解析結果をデータベースに登録し、一部をホームページ上に公開した。これらは、今後の性分化・性成熟疾患研究の基盤となる。

研究協力者: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貢献することである。さらに本研究では、症例登録と検体保存について検討する。

平成27年度においては、われわれの先行研究で行われた遺伝学的情報の整理と文献的検討による性分化・性成熟疾患群の効率的遺伝子診断システムの構築と運営、ガイドライン作成に必要とされる遺伝子診断の実施、臨床検体の遺伝子解析結果に基づく新規発症機序と臨床スペクトラムの解明、成育希少疾患データベースおよびナショナルセンターバイオバンク事業を活用して症例登録および検体保存を行った。

**B. 研究方法**

遺伝子診断法の検討:われわれの先行研究で得られたデータおよび文献的考察を行い、性分化・性成熟疾患群に対する効率的遺伝子診断システムを構築した。さらに、日本人患者の解析結果を集積し、結果の再現性の確認、精度の向上、解析手技簡略化、解析コスト削減などについて検討した。本研究は、日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化

研究事業「性分化・性成熟領域 38 疾患の診療ガイドライン作成に向けた遺伝子診断法の確立」研究班(代表研究者:深見真紀、分担研究者:緒方勤)および「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点整備」研究班(代表研究者:松原洋一、分担研究者:深見真紀・緒方勤)と連携して行った。

遺伝子診断の実施:上記によって構築した解析システムを用いて、合計147件の臨床検体の遺伝子診断を行った。本年度は主として、既知疾患責任遺伝子を搭載した次世代シーケンサー疾患遺伝子パネルを用いた網羅的変異スクリーニングおよび multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) およびアレイ comparative genomic hybridization (CGH) を用いたゲノムコピー数解析と染色体微細構造解析を行った。

症例情報登録および検体保存:研究開発法人国立成育医療研究センターに構築済みの成育希少疾患症例登録システムを活用し、性分化・性成熟疾患患者の臨床情報と遺伝学的データの登録を行った。さらに6ナショナルセンターバイオバンク事業と連携し、サンプルのバンキングを開始した。

(倫理面への配慮)

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

遺伝子診断法の検討と実施:本研究期間では、147の検体の遺伝子診断を行った。第1に、性分化疾患と性成熟疾患の全疾患責任遺伝子を搭載した時差大シーケンサー遺伝子パネルを作成し、変異スクリーニングを行った。これらの疾患患者における既知遺伝子変異陽性者の割合および変異パターンを明らかとした。本年度における代表的成果として、NR5A1遺伝子およびSOX10遺伝子変異陽性患者の新たな臨床像の同定、性分化疾患を招く新規MAMLD1スプライス変異の同定と機能解析が挙げられる。とくに重要な点として、SOX9遺伝子内機能低下変異が骨変形を伴わない46,XY性分化疾患の原因となることを初めて明らかとした。

第2に、MLPAおよびアレイCGHを用いてゲノムコピー数解析を行った。これによって、性分化疾患もしくは性成熟疾患を招く染色体微細構造異常を同定した。特記すべき成果として、性成熟異常と副腎機能不全を呈する男児における新規染色体複雑構造異常の同定、生殖機能障害に関与する新規性染色体微細重複の同定、46,XY性腺形成不全を招くSOX9上流微細欠失の同定などが挙げられる。また、従来46,XX性分化疾患の原因として知られているSOX3重複が、単独では疾患発症原因とはならないことを明確とした。

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

### D. 考察

遺伝子診断法の検討と実施:本研究で確立した遺伝子診断システムを用いて、多数の患者の診断

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

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

### E. 結論

性分化疾患と性成熟疾患のガイドライン策定の基盤となる遺伝子診断を行った。今後、本年度の成果に基づき、継続的に臨床遺伝子診断を行うための体制整備を行う。また継続して症例登録、検体バンク、データ集積を行い、今後の研究に活用する。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A. Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having Waardenburg syndrome due to a *SOX10* mutation. *Endocrine*. 49(2): 553–556, 2015
2. Igarashi M, Wada Y, Kojima Y, Miyado M, Nakamura M, Muroya K, Mizuno K, Hayashi Y, Nonomura K, Kohri K, Ogata T, Fukami M. Novel Splice Site Mutation in MAMLD1 in a Patient with Hypospadias. *Sex Dev*. 9(3): 130-135 2015
3. Igarashi M, Mikami H, Katsumi M, Miyado M, Izumi Y, Ogata T, Fukami M. *SOX3* Overdosage Permits Normal Sex Development in Females with Random X Inactivation. *Sex Dev*. 9(3): 125–129, 2015
4. Katsumi M, Ishikawa H, Tanaka Y, Saito K, Kobori Y, Okada H, Saito H, Nakabayashi K, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Miyado M.

- Microhomology-Mediated Microduplication in the Y Chromosomal Azoospermia Factor a (AZFa) Region in a Male with Mild Asthenozoospermia. *Cytogenet Genome Res.* 144(4): 285–289, 2015
5. Ruiz-Arana IL, Hübner A, Cetingdag C, Krude H, Grüters A, Fukami M, Biebermann H, Köhler B. A Novel Hemizygous Mutation of MAMLD1 in a Patient with 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis. *Sex Dev.* 9(2): 80–85 2015
  6. Yagi H, Takagi M, Kon M, Igarashi M, Fukami M, Hasegawa Y. Fertility preservation in a family with a novel NR5A1 mutation. *Endocr J.* 62(3): 289–295, 2015
  7. Okuno M, Ogata T, Nakabayashi K, Urakami T, Fukami M, Nagasaki K. Endocrinopathies in a Boy with Cryptic Copy-number Variations on 4q, 7q, and Xp. *Hum Genome Variat.* [Epub ahead of print]
  8. Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nagasaki K, Horikawa R, Nagai T, Tsuchiya T, Suzuki E, Miyado M, Hata K, Nakabayashi K, Hayashi K, Matsubara Y, Baba T, Morohashi K, Igarashi A, Ogata T, Takada S, Fukami M. Testicular Dysgenesis/Regression without Campomelic Dysplasia in Patients Carrying Missense Mutations and Upstream Deletion of SOX9. *Mol Genet Genom Med.* 3(6): 550–557, 2015
  9. Miyado M, Miyado K, Katsumi M, Saito K, Nakamura A, Shihara D, Ogata T, Fukami M. Parturition failure in mice lacking Mamld1. *Sci Rep.* 5:14705, 2015
  10. Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, Ogata T. Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet.* [Epub ahead of print]
  11. Kon M, Saito K, Mitsui T, Miyado M, Igarashi M, Moriya K, Nonomura K, Shinohara N, Ogata T, Fukami M. Copy-Number Variations of the Azoospermia Factor Region or SRY Are Not Associated with the Risk of Hypospadias. *Sex Dev.* [Epub ahead of print]
  12. Kon M, Fukami M. Submicroscopic copy-number variations associated with 46,XY disorders of sex development. *Mol Cell Pediatr.* 2(1):7, 2015
  13. 深見真紀 停留精巣とホルモン環境 小児外科 47(8) : 793-795, 2015
  14. 五十嵐麻希, 宮戸真美, 和田友香, 中村美智子, 緒方勤, 深見真紀: MAMLD1 遺伝子異常と尿道下裂. ホルモンと臨床 特集 小児内分泌学の進歩 2014 医学の世界社, 59-63, 2015
  15. 宮戸真美, 宮戸健二, 緒方勤, 深見真紀: MAMLD1: 胎生期精巣におけるステロイドホルモン産生の新規調節因子. 日本生殖内分泌学会雑誌 20:19-23, 2015
  16. 深見真紀: Sohval-Soffer 症候群 小児科診療増刊号 79 小児の症候群 診断と治療社 2015
  17. 深見真紀: Turner 症候群 小児疾患診療のための病態生理 2
2. 学会発表
    1. Igarashi M, Izumi Y, Kon M, Kato-Fukui Y, Suzuki E, Wada Y, Miyado M, Ogata T, Fukami M: Systematic mutation analysis of patients with disorders of sex development. Seventh international symposium in the biology of vertebrate sex determination, Hawaii, 2015.4.15
    2. 深見真紀: 性分化疾患の遺伝子診断. 第 88 回日本内分泌学会学術集会 シンポジウム, 東京, 2015.4.25
    3. 五十嵐麻希, 今雅史, 泉陽子, 福井由宇子, 鈴木江莉奈, 和田友香, 宮戸真美, 緒方勤, 深見真紀: ヒト性分化疾患の網羅的遺伝子変異解析. 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015.4.25
    4. 深見真紀: 性分化疾患の遺伝子診断と遺伝カウンセリング. 第 68 回福井臨床遺伝研究会, 福井, 2015.7.27
    5. 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学術集会, 東京, 2015.10.8
    6. 鈴木江莉奈, 泉陽子, 千葉悠太, 堀川玲子, 緒方勤, 内木康博, 深見真紀: 難聴と虹彩色素脱出を伴う Kallmann 症候群患者における SOX10 機能喪失変異の同定. 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会, 東京, 2015.10.8
    7. 勝見桃理, 石川博通, 田中葉子, 齊藤和毅, 小堀善友, 岡田弘, 中林一彦, 緒方勤, 深見真紀, 宮戸真美: 精子無力症 1 例における azoospermia factor a 領域重複の同定. 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会, 東京, 2015.10.8
    8. 深見真紀: Year Book 性分化疾患. 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会, 東京, 2015.10.9
    9. 齊藤和毅, 松崎利也, 勝見桃理, 宮戸真美, 苛原稔, 齊藤英和, 久保田俊郎, 緒方勤, 深見真紀: 多嚢胞性卵巣症候群のアンドロゲン

過剰には、複数のステロイド産生経路が寄与する。第49回日本小児内分泌学会学術集会、東京、2015.10.9

10. 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精巢性分化疾患患者2例に共通するNR5A1ミスセンス変異の同定。日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015.10.15
11. 齊藤和毅, 勝見桃理, 宮戸真美, 岡田弘, 小堀善友, 吉田淳, 田中葉子, 石川博通, 緒方勤, 齊藤英和, 久保田俊郎, 深見真紀: 無精子症・乏精子症リスクに関するAzoospermia Factor領域コピー数多型の同定。日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015.10.16

**G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
緒方勤	こどもの病気 遺伝について聞かれたら	松原洋一、呉繁夫、左合治彦(編)	性分化疾患	診断と治療社		2015	88-89
中島信一、 <u>緒方勤</u>	アンドロゲン不応症(精巢性女性化症)	吉川史隆、倉智智久、平松祐司(編)	産婦人科疾患 最新の治療	南江堂		2016	347-348
堀川玲子	思春期早発症	五十嵐隆	小児科診療ガイドライン第3版	総合医学社	東京	2016	442-446

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nomura R, Miyai K, Okada M, Kajiwara M, Ono M, <u>Ogata T</u> , et al.	A 45,X/46,XY DSD (Disorder of Sexual Development) case with an extremely uneven distribution of 46,XY cells between lymphocytes and gonads.	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>	24 (1)	11-14	2015
Kagami M, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T, Fukami M, <u>Ogata T</u> *	Epimutations of the IG-DMR and the MEG3-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell syndrome-compatible phenotype.	<i>Eur J Hum Genet</i>	23 (11)	1488-1498	2015
Nakashima S, Kato F, Kosho T, Nagasaki K, Kikuchi T, Kagami M, Fukami M, <u>Ogata T</u> *	Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving CDKN1C.	<i>J Hum Genet</i>	60 (2)	91-95,	2015
Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, Fukai R, Imagawa E, Ohba C, Kuki I, Makita Y, <u>Ogata T</u> , et al.	Detecting copy number variations in whole exome sequencing data using exome hidden markov model - an expectation of "exome-first" approach.	<i>J Hum Genet</i>	60 (4)	175-182	2015

Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, <u>Ogata T*</u>	Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome).	<i>Eur J Hum Genet</i>	23 (11)	1488–1498	2015
Fujisawa Y, Napoli E, Wong S, Song G, Yamaguchi R, Matsui T, Nagasaki K, <u>Ogata T</u> , Giulivi C	Impact of a novel homozygous mutation in nicotinamide nucleotide transhydrogenase on mitochondrial DNA integrity in a case of familial glucocorticoid deficiency.	<i>BBA Clinical</i>	1 (3)	70–78	2015
Sano S, Iwata H, Matsubara K, Fukami M, Kagami M, <u>Ogata T</u>	Growth hormone deficiency in monozygotic twins with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib.	<i>Endocr J</i>	62 (6)	523–529	2015
Choi JH, Balasubramanian R, Lee PH, Shaw ND, Hall JE, Plummer L, Buck CL, Kottler ML, Jarzabek K, Wołczynski S, Quinton R, Latronico AC, Dode C, <u>Ogata T</u> , et al.	Expanding the Spectrum of Founder Mutations Causing Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	100 (10)	E1378–1385	2015
Nagata E, Haga N, Ohtaka K, Fujisawa Y, Fukami M, Nishimura G, <u>Ogata T*</u>	Femoral-Tibial-Digital Malformations in a Boy with the Japanese Founder Triplication of <i>BHLHA9</i> .	<i>Am J Med Genet A</i>	167 (12)	3226–3228	2015
Ishii T, Matsuo N, Amano N, Hori N, Inokuchi M, Sasaki G, Kamimaki T, Anzo M, Tamai S, <u>Ogata T</u> , et al.	Human chorionic gonadotropin stimulation test in prepubertal children with micropenis can accurately predict Leydig cell function in pubertal or postpubertal adolescents.	<i>Horm Res Paediatr</i>	84 (5)	305–310	2015
Matsubara K, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, <u>Ogata T</u> , Yamazawa K*	Exploration of hydroxymethylation in Kagami-Ogata syndrome caused by hypermethylation of imprinting control regions.	<i>Clin Epigenet</i>	7(1)	90	2015
Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, <u>Ogata T*</u>	Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat.	<i>Clin Genet</i>	89 (5)	614–619	2016

Matsushita R, Isojima T, Takaya R, Satake E, Yamaguchi R, Kitsuda K, Nagata E, Sano S, Nakanishi T, Nakagawa Y, Ohzeki T, <u>Ogata T</u> , Fujisawa Y*	Development of waist circumference percentiles for Japanese children and an examination of their screening utility for childhood metabolic syndrome.	<i>BMC Public Health</i>	15	1121	2015
Yaota M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Santos F, Garcia S, <u>Ogata T</u> , Aoki Y*, et al	Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with <i>RIT1</i> mutations.	<i>Hum Genet</i>	135 (2)	209–222	2016
Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Hasegawa T, Homma K, Inoue E, Kubota T, Irahara M, <u>Ogata T</u> , Fukami M*	Multiple Androgen Biosynthesis Pathways Are Operating in Women with Polycystic Ovary Syndrome.	<i>J Steroid Biochem Mol Biol</i>	158	31–37	2016
Fujisawa Y, Sakaguchi K, Ono H, Yamaguchi R, Kato F, Kagami M, Fukami M, <u>Ogata T</u> *	Combined steroidogenic characters of fetal adrenal and Leydig cells in childhood adrenocortical carcinoma.	<i>J Steroid Biochem Mol Biol</i>	159	86–93	2016
Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Kubota T, Irahara M, <u>Ogata T</u> , Fukami M*	Blood allopregnanolone levels in women with polycystic ovary syndrome.	<i>Clin Endocrinol</i>	(accepted)		
Miyamichi D, Asahina M, Nakajima J, Sato M, Hosono K, Nomura T, Negishi T, Miyake N, Hotta Y, <u>Ogata T</u> , Matsumoto N*	Novel <i>HPS6</i> mutations identified by whole-exome sequencing in two Japanese sisters with suspected ocular albinism.	<i>J Hum Genet</i>	(accepted)		
Luk H-M, Lo F-M I, Sano S, Matsbara K, Nakamura A, <u>Ogata T</u> *, Kagami M*	Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd(11)mat identified by buccal cell analysis.	<i>Am J Med Genet A</i>	(accepted)		
Sano S, Nagasaki K, Kikuchi T, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Kagami M, <u>Ogata T</u> *	Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type Ib in a patient with multilocus methylation defects: a female-dominant phenomenon?	<i>J Hum Genet</i>	(accepted)		
<u>Ogata T</u> *, Kagami M	Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region.	<i>J Hum Genet</i>	61 (2)	87–94	2016
Fukami M*. Seki A, <u>Ogata T</u>	<i>SHOX</i> Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Non-Syndromic Short Stature.	<i>Mol Syndromol</i>	(accepted)		

緒方勤	インプリンティング疾患発症機序について .	脳と発達	47 (2)	17-22	2015
緒方勤	身長性の差 .	チャイルドヘルス	18 (1)	41-45	2015
緒方勤	性の分化および生殖発生遺伝学	産婦人科の実際	64 (3)	391-396	2015
緒方勤	ヒトインプリンティング異常症発症機序 : Kagami-Ogata syndrome / Temple syndrome を主として .	ホルモンと臨床	61 (8)	69-78	2015
緒方勤	生殖補助医療と小児科とのかわり .	小児科臨床	68 (7)	13-20	2015
宮戸真美、宮戸健二、緒方勤、深見真紀	MAMLD1 : 胎生期精巣におけるステロイドホルモン産生の新規調節因子	本生殖内分泌学会雑誌	20	19-24	2015
緒方勤、深見真紀	遺伝子解析と遺伝カウンセリング	産婦人科の実際 (いま、性分化とその異常を考える)	64 (10)	1301-1307	2015
小野裕之、緒方勤	軟骨毛髪低形成症	日本臨床	36 (別冊免疫疫症候群、第2版)	228-230	2016
Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibanez L, Pena A, Horikawa R, Gomez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, Garcia Rudaz C, Lee PA.	The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence.	Horm Res Paediatr.	83	376-389	2015
Tanaka T, Igarasi Y, Oono K, Ohyama K, Ogawa M, Osada H, Onigata K, Kanzaki S, Kohno H, Seino Y, Takahashi H, Tajima T, Tachiana K, Tanaka H, Nishi Y, Hasegawa T, Fujita K, Yorifuji T, Horikawa R, Yokoya S.	Frequencies of spontaneous breast development and spontaneous menarche in Turner syndrome in Japan.	Clin Pediatr Endocrinol.	24(2)	167-173	2015
長谷川真理、位田忍他8名	卵精巣性分化疾患12例の臨床的検討	日本小児科学会雑誌	119	566-572	2015
位田忍	Turner 症候群	小児内科	47	1760-1764	2015

鹿島田健一	Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study.	BMC Pediatrics	15	209.	2015
鹿島田健一	Clinical, biochemical, and genetic features of non-classical 21-hydroxylase deficiency in Japanese children.	Endocr Journal	62	277-82	2015
鹿島田健一	TALEN-Mediated Gene Disruption on Y Chromosome Reveals Critical Role of EIF2S3Y in Mouse Spermatogenesis.	Stem Cells Development.	24	1164-70	2015
鹿島田健一	卵巣発生において卵巣特異的転写因子 FOXL2 は WT1 による Sfl の発現を抑制する	日本生殖内分泌学会雑誌	20	47-51	2015
鹿島田健一	先天性副腎過形成(CAH)精査機関での診断のポイント ~17-OHP 高値をとる CAH の病型診断と遺伝学的検査について~	日本マススクリーニング学会誌	25	251-259	2015
Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, <u>Fukami M</u> , Ohtake A	Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having Waardenburg syndrome due to a <i>SOX10</i> mutation.	Endocrine	49(2)	553-556	2015
Igarashi M, Wada Y, Kojima Y, Miyado M, Nakamura M, Muroya K, Mizuno K, Hayashi Y, Nonomura K, Kohri K, Ogata T, <u>Fukami M</u>	Novel Splice Site Mutation in <i>MAMLD1</i> in a Patient with Hypospadias.	Sex Dev	9(3)	130-135	2015
Igarashi M, Mikami H, Katsumi M, Miyado M, Izumi Y, Ogata T, <u>Fukami M</u>	<i>SOX3</i> Overdosage Permits Normal Sex Development in Females with Random X Inactivation.	Sex Dev	9(3)	125-129	2015
Katsumi M, Ishikawa H, Tanaka Y, Saito K, Kobori Y, Okada H, Saito H, Nakabayashi K, Matsubara Y, Ogata T, <u>Fukami M</u> , Miyado M	Microhomology-Mediated Microduplication in the Y Chromosomal Azoospermia Factor a (AZFa) Region in a Male with Mild Asthenozoospermia.	Cytogenet Genome Res	144(4)	285-289	2015
Ruiz-Arana IL, Hübner A, Cetingdag C, Krude H, Grüters A, <u>Fukami M</u> , Biebermann H, Köhler B	A Novel Hemizygous Mutation of <i>MAMLD1</i> in a Patient with 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis.	Sex Dev	9(2)	80-85	2015

Yagi H, Takagi M, Kon M, Igarashi M, <u>Fukami M</u> , Hasegawa Y	Fertility preservation in a family with a novel NR5A1 mutation.	Endocr J	62(3)	289–295	2015
Okuno M, Ogata T, Nakabayashi K, Urakami T, <u>Fukami M</u> , Nagasaki K	Endocrinopathies in a Boy with Cryptic Copy-number Variations on 4q, 7q, and Xp. Hum Genome Variat.	Hum Genome Variat [Epub ahead of print]			
Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nagasaki K, Horikawa R, Nagai T, Tsuchiya T, Suzuki E, Miyado M, Hata K, Nakabayashi K, Hayashi K, Matsubara Y, Baba T, Morohashi K, Igarashi A, Ogata T, Takada S, <u>Fukami M</u>	Testicular Dysgenesis/Regression without Campomelic Dysplasia in Patients Carrying Missense Mutations and Upstream Deletion of SOX9.	Mol Genet Genom Med	3(6)	550–557	2015
Miyado M, Miyado K, Katsumi M, Saito K, Nakamura A, Shihara D, Ogata T, <u>Fukami M</u>	Parturition failure in mice lacking Maml1.	Sci Rep	5	14705	2015
Kon M, Saito K, Mitsui T, Miyado M, Igarashi M, Moriya K, Nonomura K, Shinohara N, Ogata T, <u>Fukami M</u>	Copy-Number Variations of the Azoospermia Factor Region or SRY Are Not Associated with the Risk of Hypospadias.	Sex Dev [Epub ahead of print]			
Kon M, <u>Fukami M</u>	Submicroscopic copy-number variations associated with 46,XY disorders of sex development.	Mol Cell Pediatr	2(1)	7	2015
<u>深見真紀</u>	停留精巣とホルモン環境	小児外科	47(8)	793–795	2015
五十嵐麻希, 宮戸真美, 和田友香, 中村美智子, 緒方勤, <u>深見真紀</u>	MAMLD1 遺伝子異常と尿道下裂	ホルモンと臨床 特集 小児内分泌学の進歩 2014 医学の世界社	61	59–63	2015
宮戸真美, 宮戸健二, 緒方勤, <u>深見真紀</u>	MAMLD1: 胎生期精巣におけるステロイドホルモン産生の新規調節因子	日本生殖内分泌学会雑誌	20	19–23	2015
<u>深見真紀</u>	Sohval-Soffer 症候群	小児科診療増刊号 79 小児の症候群 診断と治療社	79		2015
<u>深見真紀</u>	Turner 症候群	小児疾患診療のための病態生理 2	2		2015