

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

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
(H27-難治等(難)一般-025)

平成 27~29 年度 総合研究報告書
研究代表者 緒方 勤

平成 30 (2018) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告	
「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 -----	3
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	8
III. 目標・成果物の達成状況を証明する資料集 -----	16

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を目的として行われた。また、診断法の向上や患者登録・検体保存も併せて実施した。主たる成果は以下のとおりである。

- 1) 診療ガイドライン作成と普及：ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群、精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、 17β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、 5α -還元酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症（エストロゲン過剰症）、アロマターゼ欠損症（アンドロゲン過剰症）、46,XX 精巣性性分化疾患の診断基準および重症度分類を、内科的および外科的見地から作成した。さらに、ターナー症候群における成人期の病態に関するデータを収集し、まとめると共に、プラダーウイリ症候群における成長ホルモン使用による体組成改善効果のシステマチックレビューを行った。また、総排泄腔遺残、総排泄腔外反についてもガイドライン作成を行い、その普及と啓発のため、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。
- 2) 尿ステロイド解析の有用性：遺伝子解析で確認された疾患患者の尿ステロイドプロファイル解析を行い、これが簡便かつ信頼性の高い診断法であることを確認した。また、バイオマーカーとしてのステロイドパターンの有用性を確認した。
- 3) 遺伝子診断法の検討：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目的で、かずさ研究所と合同で、網羅的パネル診断法を構築し、その有用性とコストについて検討し、これが廉価かつ親愛度高い検査補であることを確認した。
- 4) 症例情報登録および検体保存：国立成育医療研究センター分子内分泌研究部に構築済みの成育希少疾患症例レジストリシステムを活用し、性分化・性成熟疾患患者の臨床情報と遺伝学的データの登録を行った。

共同研究者

堀川玲子（国立成育医療研究センター）
位田忍（大阪母子医療センター）
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）

性腺異形成症、 17β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、 5α -還元酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症（エストロゲン過剰症）、アロマターゼ欠損症（アンドロゲン過剰症）、46,XX 精巣性性分化疾患の概要、診断基準、重症度分類を共同で作成した。

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である。また、正確かつ迅速な診断法の樹立、症例登録・検体保存も重要な課題として実施した。

尿ステロイドプロファイル解析の有用

性：遺伝子解析により確定された 17α 水酸化酵素欠損症 7 例、P450 酸化還元酵素欠損症 34 例から尿を採取し、ガスクロマトグラフ質量分析法を用いた尿ステロイドプロファイルにより尿中ステロイド代謝物を一斉解析を行った。

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、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群、精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性

遺伝子診断法の検討：初年度に構築した効率的遺伝子診断システムを活用し、次世代シーケンサーを用いたアンプリコンシーケンシングとターゲットエンリッチメント、MLPA、アレイ CGH などを用いた疾患関連遺伝子解析を行

い、500例以上の遺伝子診断を終了した。さらに、日本人患者の解析データを集積し、結果の再現性の確認、精度の向上、解析手技簡略化、解析コスト削減などについて検討した。

外科的治療法の検討：乳児期に臈形成術を受けた女児のうち、思春期年齢に達した症例の現状を検討した。

症例情報登録および検体保存：国立成育医療研究センター分子内分泌研究部に構築済みの成育希少疾患症例レジストリシステムを活用し、性分化・性成熟疾患患者の臨床情報と遺伝学的データの登録を行った。さらに、6ナショナルセンターバイオバンク事業と連携し、臨床サンプルのバンキングを行った。

(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

の作成：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、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群、精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、5α-還元酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症(エストロゲン過剰症)、アロマターゼ欠損症(アンドロゲン過剰症)、46,XX 精巣性性分化疾患の概要、診断基準、重症度分類を共同で作成した。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。さらに、ターナー症候群における成人期の病態に関するデータベースを収集し、まとめた。また、プラダーウイリ症候群における成長ホルモン使用による体組成改善効果のシステムチェックレビューを行った。これにより、成長ホルモンは、低身長より、むしろ体組成改善を目的として行われるべきであることが判明した。

なお、総排泄腔遺残、総排泄腔外反についてもガイドライン作成を行い、その普及と啓発のため、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。

尿ステロイドプロファイル解析の有用

性：17α 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ァイルを用いて検討した、ここで、過去の報告を参考に、以下に注目した。

- 4 種のコルチコステロン代謝物
 - 5α-tetrahydrocorticosterone
 - 5β-tetrahydrocorticosterone
 - 5α-tetrahydro11-dehydrocorticosterone
 - 5β-tetrahydro11-dehydrocorticosterone
- 4 種のコルチゾール代謝物
 - 5α-tetrahydrocortisol
 - 5β-tetrahydrocortisol
 - 5α-tetrahydrocortisone
 - 5β-tetrahydrocortisone)
- 21-deoxycortisone 代謝物

Pregnanetriolone

その結果、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。これにより、副腎疾患の簡便かつ高感度の診断基準が作成された。

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。

遺伝子診断法の検討：

(1) 遺伝子診断：46,XY性分化疾患患者ではAR, NR5A1, SRD5A2変異およびSOX9上流欠失、性成熟疾患患者ではFGFR1、KAL1、CHD7変異を含む多くの疾患関連遺伝子異常を同定した。変異同定率は中枢性思春期遅発症で約25%、中枢性性早熟症で約20%、非症候性尿道下裂症で約10%であった。特記すべき成果として、日本で初めて思春期早発症患者でMKRN3機能喪失変異を同定し、本症の症状の改善にGnRHアナログ投与が有効であることを明らかとしたこと、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くことを明らかとしたこと、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こと、精子形成障害の原因となるSTX2遺伝子変異を同定したことが挙げられる。個々の患者の遺伝子解析結果は主治医に報告し、患者の治療指針決定や遺伝カウンセリングに利用した。また、日本人患者の変異パターンや遺伝子型-表現型関

連について検討し、データベースに登録した。

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

(3) 臨床遺伝子診断システムの開発と試験運用：かずさDNA研究所と連携し、multiplex PCR法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法人オーファンネットジャパンを介した遺伝子診断受託の運営を開始した。

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、解析施設をオーファンネットジャパンからかずさ衛生検査所に移管した。

外科的治療法の検討：

期間内に当科を受診したDSD女性症例は30例で、8例が対象となった。原疾患は先天性副腎皮質過形成(以下CAH)4例、完全型アンドロゲン不応症(以下CAIS)2例、部分型アンドロゲン不応症(以下PAIS)・ターナー症候群が1例ずつであった。CAH症例中3例で外陰陰形成術の既往があった。このうち1例で膣口拡大術を15歳時に施行した。別の1例で16歳時に大陰唇再形成

術を施行、この症例と他の1例に膣自己拡張を18歳、20歳で指導した。手術歴のないCAHの1例とPAIS症例に11歳、12歳で陰核形成術を施行した。CAISの2例、PAIS・ターナー症候群の各例に、28歳・20歳、12歳、17歳で性腺摘除術を施行した。CAIS症例では家族の同意獲得困難のため、婦人科初診から性腺摘除術施行まで5年以上を要した。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。

症例情報登録および検体保存：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、成育希少疾患症例レジストリシステムに登録した。

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、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群、精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、5α-還元酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症（エストロゲン過剰症）、アロマターゼ欠損症（アンドロゲン過剰症）、46,XX 精巣性性分化疾患の概要、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。さらに、ターナー症候群における成人期の状態の整理は、ターナー症候群が指定難病に相応しいか否かを判断する根拠を与える。また、プラダーウィリ症候群における成長ホルモン使用による体組成改善効果のシステムチックレビューは、成長ホルモンが低身長より、むしろ体組成改善を目的として行われるべきであることを示唆する。なお、総排泄腔遺残、総排泄腔外反ガ

イドラインが、日本小児外科学会とMindsへのホームページ掲載の承認をうけ掲載されたことは、本疾患の医療向上に大きく貢献すると期待される。

尿ステロイドプロファイル解析の有用

性：17α水酸化酵素欠損症とP450酸化還元酵素欠損症をもっとも感度・特異度高く鑑別可能な指標が決定されると期待される。尿ステロイドプロファイル解析は、他の先天性副腎疾患の診断においても高度な有用性が示されつつあり、副腎・性分化疾患の診断法としての価値を確立している。

遺伝子診断法の検討：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。

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

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。これらの症例を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、ターナー症候群、マッキューン・オルブライト症候群、精巣形成不全、卵巣形成不全、卵精巣性性分化疾患、混合性性腺異形成症、 17β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、 5α -還元酵素欠損症、アンドロゲン不応症、アロマターゼ過剰症（エストロゲン過剰症）、アロマターゼ欠損症（アンドロゲン過剰症）、 $46,XX$ 精巣性性分化疾患の概要、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

目標・成果物の達成状況を証明する資料集

資料		ページ
	<ul style="list-style-type: none"> ● タイトル 	
1	<ul style="list-style-type: none"> ● 性分化疾患:留意点 ● 性分化疾患:概要・診断基準・重症度分類 	2 3-4
2	<ul style="list-style-type: none"> ● ターナー症候群:概要・診断基準・重症度分類 	5-8
3	<ul style="list-style-type: none"> ● プラダー・ウィリ症候群:概要・診断基準・重症度分類 ● 代謝改善に対する成長ホルモン効果 	9-12 13-23
4	<ul style="list-style-type: none"> ● マッキューン・オルブライト症候群:概要・診断基準・重症度分類 	24-26
5	<ul style="list-style-type: none"> ● スーナン症候群:概要・診断基準・重症度分類 	27-29
6	<ul style="list-style-type: none"> ● 多嚢胞性卵巣症候群:概要・診断基準・重症度分類 	30-31
7	<ul style="list-style-type: none"> ● 精巣形成不全:概要・診断基準・重症度分類 	32-33
8	<ul style="list-style-type: none"> ● 卵巣形成不全:概要・診断基準・重症度分類 	34-35
9	<ul style="list-style-type: none"> ● 卵精巣性性分化疾患:概要・診断基準・重症度分類 	36-37
10	<ul style="list-style-type: none"> ● 混合性性腺異形成症:概要・診断基準・重症度分類 	38-39
11	<ul style="list-style-type: none"> ● 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症:概要・診断基準・重症度分類 	40-41
12	<ul style="list-style-type: none"> ● 5α-還元酵素欠損症:概要・診断基準・重症度分類 	42-43
13	<ul style="list-style-type: none"> ● アンドロゲン不応症:概要・診断基準・重症度分類 	44-45
14	<ul style="list-style-type: none"> ● アロマターゼ過剰症（エストロゲン過剰症）:概要・診断基準・重症度分類 	46-49
15	<ul style="list-style-type: none"> ● アロマターゼ欠損症（アンドロゲン過剰症）:概要・診断基準・重症度分類 	50-51
16	<ul style="list-style-type: none"> ● 46,XX 精巣性性分化疾患:概要・診断基準・重症度分類 	52-53
17	<ul style="list-style-type: none"> ● 総排泄腔遺残（平成 29 年度追加）:概要・診断基準・重症度分類 	54-58
18	<ul style="list-style-type: none"> ● 総排泄腔外反症（平成 29 年度追加）:概要・診断基準・重症度分類 	
19	<ul style="list-style-type: none"> ● 尿道下裂（平成 29 年度追加）:概要・診断基準・重症度分類 	59-60
20	<ul style="list-style-type: none"> ● 先天性副腎過形成全般の尿ステロイドプロフィールによる診断 	61-62
21	<ul style="list-style-type: none"> ● 性分化疾患の遺伝子診断および症例登録・検体保存 	63-65
22	<ul style="list-style-type: none"> ● 性分化疾患における外科的・内科的治療法の検討 	66-69
付録-1	<ul style="list-style-type: none"> ● 性分化疾患の重症度スコアリング構築 	70-71
付録-2	<ul style="list-style-type: none"> ● 成人期の予後（性別違和の頻度、生殖能力）のレビュー 	72-78

性分化疾患（留意点）

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

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

以上、宜しくお願い申し上げます。

性分化疾患(全体のまとめ)

概要

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

原因

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

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

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

症状

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

治療法

ホルモン補充療法(男児の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。

予後

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

<診断基準>

個々の疾患の項に記載。

<重症度分類>

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

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

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

重症：中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 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

ターナー症候群

概要

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

原因

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

症状

代表的な症状は以下の通りである。

- 低身長:ターナー症候群にほぼ必発の症状で、SHOX欠失、GCY欠失、染色体不均衡により生じる。患者の身長パターンは、出生時における正常下限程度の低身長、小児期における成長速度の低下、思春期における成長スパートの欠如により特徴づけられ、45,X女性の平均最終身長は、正常女性のそれより約20cm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：

糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、自己免疫疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎など）の発症率が高い。

治療法

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

成人期では、以下の症状に対して治療介入が勧められる。

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

予後

性腺腫瘍や重度合併症がなければ、長期予後に大きな問題はない。

<診断基準>

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

主要所見

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

確定診断

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

参考所見

- 染色体欠失は、通常の G-banding で同定される大きさである。
- 組織特異的モザイクが存在しうるため、複数の組織の検査を要することがある。
- 末梢血リンパ球染色体分析がもっとも基本的な検査となる。基本的にルーチンの G-バンド法でよい。複雑な構造異常が考えられる場合などでは、高精度分染法を行う。なお、染色体分析には、その精度において一定の限界がある。このため、隣接するバンドの判定の誤りの他に、複雑な構造異常が単純な末端欠失と判定されることがあることを付記する。この頻度は、10-15%程度である。
- 末梢リンパ球以外の染色体分析は、末梢血リンパ球の核型と表現型が不一致であるときに行う。通常、皮膚線維芽細胞や頬粘膜細胞が用いられるが、性腺細胞もしばしば対象となる。これにより組織特異的モザイクが検出され、診断確定に役立つことがある。例えば、典型的なターナー症候群患者において、全てのリンパ球で正常核型が検出され、一方、皮膚線維芽細胞や頬粘膜細胞で 45,X が見いだされ、これにより診断が確定することがある。
- FISH および whole chromosome painting (WCP) 解析は、特定の遺伝子や座位の有無、および、不均衡転座の確認に有用である。特に、低身長とターナー骨格徴候の責任遺伝子である SHOX、知能障害の主原因である活性型ダイソミーに密接に関与する XIST、性腺腫瘍発症の危険因子である Y 染色体確認のための DYZ3、外性器男性化に関与する SRY、非典型的の症状を有する患者における不均衡転座の確認のための WCP は、高い臨床的有用性を有する。

＜重症度分類＞

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

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

重症：中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 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

病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

プラダーウイリ症候群

概要

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

原因

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

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

症状

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

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

治療法

本症は、病因が染色体異常のため根本的治療法はない。かつ、症状が多岐に及ぶため多種の分野の専門家（小児科医、内分泌科医、遺伝科医、精神科医、臨床心理士、栄養士、教職員、理学療法士など）の協力による包括医療の重要性が強調されている。代表的な

治療法は、以下の通りである。

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

予後

患者の生命予後は不明である。死亡原因は、3歳までの乳幼児では、ウイルス感染時の突然死が多い。成人では、肥満、糖尿病に伴う合併症（蜂窩織炎、肺栓塞、腎不全、心不全、

など)などで死亡する。そのため、肥満、糖尿病に罹患しなければ生命予後は比較的良いかもしれない。国内では、少なくとも2名が55歳以上で存命である。

<診断基準>

臨床診断は上記の主要所見が認められたときになされる。しかし、これらは比較的非特異的の症状である。そのため、保険適応されているFISH検査を行うことが推奨される。

特に、皮膚・毛髪の色素低下を伴う患者では、FISHによる微細欠失が通常同定される。確定診断は、保険適応されていないが、第15染色体近位部のインプリンティング領域におけるPWS-ICの過剰メチル化が同定されることである。最も有用な検査は、メチル試験である。これは、父由来の非メチル化DMRが存在しないことを証明する方法であり、普遍的な欠失やDMRを含む微細欠失、母性ダイソミー、エピ変異のスクリーニングとなる。極めて例外的にPWS-ICを含まない第15染色体近位部インプリンティング領域の微細欠失がある

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

診断時年齢 DNA 診断の適応基準

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

<重症度分類>

<重症度分類>

1. 小児例（18才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧。

2) 睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合。

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

・睡眠時無呼吸症候群の定義：一晚(7時間)の睡眠中に30回以上の無呼吸(10秒以上の呼吸気流の停止)があり、そのいくつかはnon-REM期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義する。1時間あたりでは、無呼吸回数が5回以上(AI≥5)で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。

・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類：

睡眠1時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数をAHI (Apnea Hypopnea Index) = 無呼吸低呼吸指数と呼び、この指数によって重症度を分類する。なお、低呼吸 (Hypopnea) とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度 (SpO₂) が3~4%以上低下した状態、もしくは覚醒を伴う状態を指す。

軽症: $5 \leq \text{AHI} < 15$; 中等症: $15 \leq \text{AHI} < 30$; 重症: $30 \leq \text{AHI}$

(成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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

現在、脊椎側彎曲に対する重症度分類を作成中。

プラダーウイリ症候群: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。(0.67 mg/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).

マッキーオン・オルブライト(McCune-Albright)症候群

概要

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

原因

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

症状

10歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は低年齢より間欠的に出現し、性器出血を起こす。線維性骨異形成症により、身体の左右差や変形(特に顔面)、易骨折性を呈する。顔面骨の変形により、頭痛・聴神経の圧迫による難聴などを呈することがある。ホルモン過剰症は種々の臓器に認められ、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、巨人症などを伴うことがある。

治療法

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

予後

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

<診断基準>

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

- 1) 以下の三主徴を有する。(注1)

皮膚カフェオレ斑

線維性骨異形成症

ゴナドトロピン非依存性思春期早発症

- 2) 1) の疑いがあり、他の内分泌腺でホルモン産生過剰症（下垂体成長ホルモン、副腎糖質コルチコイド、副甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン過剰症など）を認める。
- 3) 皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織において、Gs α をコードする遺伝子（GNAS 遺伝子）に活性型変異を認める。（注 2）

診断確実例 以下のいずれかを認めた場合。

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

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

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

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

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

注 2) 末梢血白血球における GNAS 遺伝子変異を参考所見とする。通常の DNA 直接シーケンス法のみでは検出できず、DNA 直接シーケンス法とペプチド核酸法の併用、あるいは次世代シーケンス法とペプチド核酸法の併用で検出可能になる場合が多いので注意を要する。

〈重症度分類〉

軽症：マッキューン・オルブライト症候群の診断はなされているが、継続的な治療を必要とするとはなく、日常生活にも支障がない。

中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、骨合併症等に対する外科的治療を要する。

重症：中等症の項目の他に、下記の要項が存在する。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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

ヌーナン症候群

概要

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

原因

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

症状

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

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

治療法

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

予後

患者の生命予後に大きな問題はない。

<診断基準>

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

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

表. NS*の診断基準

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

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

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

<重症度分類>

<重症度分類>

1. 小児例（18才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

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

NYHA分類

I度 心疾患はあるが身体活動に制限はない。

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

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

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

Ⅲ度 高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。

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

Ⅳ度 心疾患のためいかなる身体活動も制限される。

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

最大酸素摂取量 (peakVO₂)

I 6 METs 以上 基準値の80%以上

II 3.5~5.9 METs 基準値の60~80%

III 2~3.4 METs 基準値の40~60%

IV 1~1.9 METs 以下 施行不能あるいは

基準値の40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応するSAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5-6METs、階段6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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

多嚢胞性卵巣症候群

概要

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

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

原因

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

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

症状

月経異常：月経不順、無排卵性月経

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

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

肥満：日本人では伴わないことが多い。

治療法

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

インスリン抵抗性改善の目的で肥満の改善、メトフォルミン。

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

予後

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

<診断基準>

診断基準

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

註1) I～IIIのすべてを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする。

註2) 月経異常は無月経・稀発月経・無排卵周期症のいずれかとする。

註3) 多嚢胞性卵巣は、超音波断層検査で量側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で2～9mmの小卵胞が10個以上存在するものとする。

註4) 内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に、1cm以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から10日目までの時期は高LHの検出率が低いことに留意する。

註5) 男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。

註6) LH高値の判定は、スパックーSによる測定では $LH \geq 7 \text{ mIU/ml}$ (正常女性の平均値+1x標準偏差)かつ $LH \geq FSH$ とし、肥満者($BMI \geq 25$)では $LH \geq FSH$ のみでも可とする。多の測定系による測定値は、スパックーSとの相違を考慮して判定する。

註7) クッシング症候群、副腎酵素異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

<重症度分類>

軽症：多嚢胞性卵巣の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない

中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、合併症に対する継続的治療を要する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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

精巣形成不全

概要

精巣の発生・分化過程の障害により精巣形成不全を来した状態と定義される。

原因

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

症状

男性ホルモン産生障害と精子形成障害が主となる。外性器異常の程度は、尿道下裂、小陰茎、停留精巣、小精巣ないし精巣退縮、曖昧外性器、女性型外性器と様々である。社会上の性別を簡単に決定出来ない症例がありうる。ミューラー管由来構造物(子宮)が退縮せず、残存することがある。軽症例は、陰茎、精巣、陰毛の発育不良などの思春期の発来遅延や成人期の不妊症で発見されることがある。その他、性分化以外の随伴症状としては、*WT1*異常症 (Denys-Drash 症候群や Frasier 症候群)における Wilms 腫瘍や腎不全、*NR5A1*異常症における副腎不全、*ARX*異常症 (X-linked lissencephaly with abnormal genitalia, XLAG) における滑脳症、*ATRX* 異常症 (Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked)における α サラセミアや精神発達遅滞、*DHH* 異常症における多発神経障害、*SOX9* 異常症における campomelic dysplasia が知られている。

治療法

外性器形成術と性ホルモン補充療法が主となる。男性として養育された場合、尿道下裂修復術、精巣固定術、男性ホルモン投与が行われる。男性ホルモン治療は、陰茎サイズを大きくするために乳幼児期から思春期前に行われる短期間の少量投与と、思春期年齢に少量から漸増し成人期以降も長期間継続する補充療法に分類される。女性として養育された場合、精巣摘出、外性器形成術を行い、思春期年齢に女性ホルモン補充を行う。子宮が存在するときにはカウフマン療法を行う。また、性腺腫瘍の発生は高率とされ、特に女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。

予後

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

<診断基準>

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

A. 臨床症状

1) 男性外性器・性腺の非定型的所見

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

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

<重症度分類>

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下の様である。

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

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

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

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

卵巣形成不全

概要

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

原因

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

症状

女性ホルモンと黄体ホルモンの分泌障害と卵子形成障害が主となる。重症例では、思春期の発来欠如・遅延で発見される。具体的には乳房、陰毛の発育不良、原発性無月経である。軽症例では、思春期は自然発来するが、成人期に不妊症、早発閉経で発見される。染色体は46,XXである。その他、性分化以外の随伴症状として、Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES) I型(*FOXL2*異常症)では眼裂狭小、*WNT4*異常症では多毛と子宮低形成ないし無形成が認められる。

治療法

思春期年齢から女性ホルモンや黄体ホルモンの補充療法を行う。

予後

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

<診断基準>

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

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

A臨床症状

1) 思春期徴候の遅延

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

B. 検査所見

1) 血清ゴナドトロピン(LHないしFSH)高値

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

2) 血清エストラジオール低値～基準範囲内

<重症度分類>

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下の様である。

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

中等症：継続的な内科的治療を要する。

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

卵精巢形成不全

概要

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

原因

多様であり不明な部分が多いが、46,XX/46,XY キメラ、45,X/46,XY モザイク、*SRX* 陰性 46,XX 性分化疾患、*SRX* 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 *SRX* 陰性 46,XX 精巣性分化疾患 (男性) と *SRX* 陰性 46,XX 卵精巢性分化疾患患者が共存し、男性保因者を介した常染色体優性遺伝と考えられる例も存在する。

症状

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

治療法

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

予後

性腺腫瘍が発症しないときの生命予後は良好である。性腺腫瘍の発生率は 2.6%~4.6%と報告されている。本疾患の主要な核型である、46,XX、46,XY、46,XX/46,XY すべてで性腺腫瘍の発生が報告されており、卵精巢、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。

<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>

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下の様である。

軽症：卵精巣性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)

混合性性腺異形成症

概要

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

原因

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

症状

性分化の障害の程度は、正常女性に近い例～あいまいな外性器を持つ例～正常男性に近い例までさまざまである。精巢成分が多い(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(精管や精巢上体)とミューラ管消退、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管構造物(子宮・卵管)、ならびに陰嚢低形成を伴う。また、45,X 細胞が多いときには、低身長、翼状頸などのターナー徴候を有することがある。

治療法

外陰部形成術と性ホルモン補充療法が主となる。男性として養育された場合、尿道下裂修復術、精巢固定術、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・陰嚢形成術を行い、思春期年齢に女性ホルモン補充を行う。子宮が存在するときにはカウフマン療法を行う。また、性腺腫瘍の発生は高率とされ、特に女兒として養育された患者では、思春期前に性腺摘出術を行うことが推奨されている。

予後

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

<診断基準>

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

確定診断:

同一個体内に精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。
- 陰囊(または大陰唇)に左右差を認めることが多い。
- 内性器は、様々な程度に分化したミュラー管由来構造物やウオルフ管由来構造物を認め、左右差を伴うことが多い。
- 低身長、翼状頸、外反肘などターナー症候群に類似した所見が認められることがある

<重症度分類>

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

軽症：混合性性腺異形成症の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

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

重症：中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 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。

17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症

概要

17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症は、46, XY 性分化疾患 (DSD)の1つである。染色体は 46, XY で、性腺は精巣であるが、精巣におけるテストステロン産生が低下するため、外性器が曖昧～女性型である。ミュ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。

原因

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

症状

典型的には出生時の外性器は女児様である。しかし、女性型(無月経)～男性型(矮小陰茎)まで、種々の程度の男性化障害が知られている。精巣は、鼠径管、大陰唇に存在し、ミュ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。

治療法

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

予後

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

<診断基準>

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

以下を全て満足するとき、5α還元酵素欠損症と診断する。

- 外性器異常:女性型(無月経)～男性型(矮小陰茎)まで、種々の程度の男性化障害を呈する。
- 染色体は46,XYで、精巣が存在するが、ミュ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>

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようなものである。

軽症: 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

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

重症: 中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 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)

5 α -還元酵素欠損症

概要

5 α -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。

原因

2p23 に存在する 5 α -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 α -レダクターゼの異常により、テストステロンから、より活性の強い DHT への変換が障害される。

症状

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

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

治療法

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

予後

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

<診断基準>

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

診断基準

以下を全て満足するとき、5 α 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>

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

軽症:5 α -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)

アンドロゲン不応症

概要

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

原因

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

症状

表現型は、(1) 完全型女性型外性器を呈する「完全型」、(2) 曖昧外性器を呈する「不完全型」、(3) 男性型の外性器ではあるが矮小陰茎や尿道下裂などの男性化障害を伴うもの (古典的な Reifenstein 症候群)、(4) 男性不妊を呈するのみなど、幅広い。これらの多様性は変異受容体の残存活性に起因するとされる。いずれの場合もミュ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。

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、必要に応じた陰形成術、外陰部形成術、思春期以降はエストロゲンの補充を行う。なお精巣摘出は腫瘍化リスクを考慮して行うが、アンドロゲンから変換されたエストロゲンが二次性徴 (乳房発育) を誘導するため、思春期前の摘出は避けるとする意見もある。不完全型においては、いずれの社会的性が選択されても、性自認と一致しない可能性がある。

予後

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

<診断基準>

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

以下を全て満足するとき、アンドロゲン不応症と診断する。

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

参考所見

- 精巣が保存されたときに、思春期年齢から自然な乳房発育がある。
- * 残存活性、年齢により、症状、内分泌検査所見には、幅がある。
- * 遺伝子診断により診断が確定される。

<重症度分類>

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

軽症:アンドロゲン不応症の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

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

重症:中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 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)
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

アロマターゼ過剰症

概要

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

原因

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

症状

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

治療法

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

予後

生命予後に問題がなく、妊孕性も通常保持される。

<診断基準>

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

遺伝的男性において、診断項目1)～4)の項目を満たすものを、臨床的に遺伝性女性化乳房と

診断する。同意を得て、末梢血白血球の細胞遺伝学的検査により診断を確定する。1)～3)を満たすが、4)を満たさないものは疑い例とし、遺伝学的検査により診断を確定する。血中ホルモン値は、診断の参考にとどめ、診断基準には含めない。

A. 診断項目

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

B. 参考とする内分泌検査

- 血中エストラジオール(E2): 高値例が多いが、高値を示さない症例も存在する。E2値から本症の可能性を除外することはできない。
- E2/テストステロン (T) 比: TからE2への転換率を反映する。遺伝性女性化乳房症では、E2 [pg/ml] / T [ng/ml] > 10を示す例が多い^{注6)}。
- 血中ゴナドトロピン: FSH低値、LH基準値のことが多い。

C. 細胞遺伝学的検査

末梢血白血球ゲノムDNAを用いてアロマターゼ遺伝子周辺のゲノム構造異常を同定する^{注6)}。乳腺もしくは皮膚より採取した組織から細胞を分離して、アロマターゼ活性を測定することもできる。末梢血単球で代用できることもある。

注記

- 注1) 乳房腫大は進行性である。腫大の程度は遺伝子型と相関しており、遺伝子変異型によっては、乳房腫大が軽度にとどまる家系もある。両側の腫大を示すが、腫大の程度に左右差がある例もある。女性例では、巨大乳房として認識される
- 注2) 思春期、遅くとも20歳までに発症(乳房腫大を自覚または他覚)する。前思春期から、乳房腫大が始まる例がある
- 注3) 二次性女性化乳房(別表)の可能性を除外する。二次性女性化乳房では、それぞれ原疾患の所見や兆候があるのに対し、遺伝性女性化乳房ではエストロゲン高値に基づく乳房腫大・低身長症状以外の症状を示さない
- 注4) 思春期男児には、生理的な一過性で通常両側性の乳房腫大がしばしば見られる。発症時期が思春期である、症状(乳房の増大や疼痛)の進行がおおむね1年以内で止まりその後軽快に向かうなどの所見は、一過性乳房腫大を示唆する。
- 注5) 家系内発生があれば、本症である可能性が高い。父親に女性化乳房がみられる症例が多い。家系発生が確認できない場合でも、本症を確実に否定することはできない。母方の遺伝で巨大乳房が自覚されていない、あるいは新規に発生した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) E2. 絨毛癌 (胃癌、縦隔腫瘍、膀胱癌、精巣腫瘍) E3. 胚細胞性腫瘍 (精巣腫瘍、縦隔腫瘍) E4. エストロゲン産生腫瘍 (胃癌、精巣腫瘍、副腎腫瘍) E5. 肝細胞癌 E6. Peutz-Jeghers症候群 E7. 悪性リンパ腫 E8. 多発性内分泌腫瘍 E9. その他
	F. 内分泌疾患	F1. 甲状腺機能亢進症
		F2. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症
		F3. 高ゴナドトロピン血症
		F4. GH分泌不全症
		F5. ACTH単独欠損症 F6. 高プロラクチン血症 F7. その他
G. 肝疾患	G1. 肝硬変 G2. その他	
H. 腎疾患	H1. 透析 H2. その他	
I. 薬剤性	I1. アルドステロン拮抗薬 I2. 降圧剤 I3. 抗精神薬 I4. 制酸剤 I5. ホルモン剤 I6. 抗HIV薬 I7. 高脂血症薬 I8. 漢方薬 (牛車腎気丸) I9. 牛乳 I10. その他 (male to femaleなどを含む)	
特発性 (原発性)	J. 特定の原因が見あたらないもの (2次性でない)	J1. 家族性・遺伝性がない J2. 家族性・遺伝性がある(推定も含む) J3. 家族歴・遺伝歴が不明 J4. その他

<重症度分類>

性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

軽症：アロマ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。

アロマトーゼ欠損症

概要

アロマトーゼ欠損症は、男性ホルモンを女性ホルモンに変換するアロマト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トーゼ欠損症は、遺伝的女性においてのみ認められる(遺伝的男性では、思春期年齢からの高身長となり、骨年齢の遅れ、骨密度の低下が認められる)。

原因

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

症状

女性では、無月経、多毛、声の低下。二次性徴発来不全が認められる。女性ホルモン治療がなされない場合には、思春期年齢から高身長となり、骨年齢の遅れ、骨密度の低下(骨粗鬆症)が発症する。なお、妊娠中に胎盤由来の男性ホルモンが増加するため、母体男性化が発症する。

治療法

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

予後

生命予後は良いが、生殖能力は低下すると考えられる。

<診断基準>

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

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

A. 診断項目

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

B. 参考とする所見

- 妊娠中の母体男性化

除外診断

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

＜重症度分類＞

性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようなものである。

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

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

重症：中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 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。

46,XX精巣性性分化疾患

概要

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

原因

多くは遺伝的素因に基づく先天性疾患であるが、遺伝的異常が同定されることは稀である。SRYのX染色体への転座、SOX9(特に精巣エンハンサー)を含む微細重複、RSP01変異などが知られている。

症状

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

治療法

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

予後

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

<診断基準>

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

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、RSP01変異など

E. 除外項目

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

*E.を除外した上でA.とB.を認めれば、診断可能。

<重症度分類>

上記性分化疾患全般の分類に従う。本疾患については、以下のようである。

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

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

重症: 中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 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が認められる。

■ 特集 小児にかかわる診療ガイドライン

先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群（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

窪田 正幸*

はじめに

総排泄腔遺残症 (persistent cloaca) と総排泄腔外反症 (cloacal exstrophy) は、小児外科疾患のなかでも鎖肛のほかに泌尿生殖器疾患を有するもっとも重症奇形に属し、肛門形成に関しては、一定のコンセンサスにもとづいた治療により成人期に大きな問題となることは少ないが、泌尿生殖器の外科治療，とくに生殖器治療に関してはいまだに経験的治療の域をでず，成人期における腎障害や生殖器障害の要因になっている。

一方，Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser (MRKH) 症候群は，Müller 管の先天性形成不全のために子宮と腔内側 2/3 を先天性に欠如し，合併奇形のない Type I 症例と直腸肛門奇形などの合併疾患を有する Type II 症例に分類される。Type I 症例は通常成人期に原発性無月経で発見されるが，Type II 症例は合併疾患の精査で偶発的に小児期に発見され，小児期に治療対象となることがあり，小児期に発見された MRKH 症候群症例も今回の対象疾患に含めた。

また，2015 年 1 月に，安定した財源確保のため小児慢性特定疾患と難病に関する法律が制定され，同時に小児慢性特定疾患と難病疾患の見直しも行われ，総排泄腔遺残症と総排泄腔外反症があらたに小児慢性特定疾患と難病に加わった。同時期の厚生労働省の難治性疾患等政策研究事業に，

今回の研究課題「先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群（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」が採択され，2014～2016 年の 3 年間にかけてガイドライン作成のための班研究を行うことができ，2017 年ガイドライン¹⁾を出版することができた。

1. 作成組織と作成ロードマップ

研究班員は，小児外科医，小児泌尿器科医，産婦人科医，腎臓病を専門とする小児科医より構成され（表 1），関連協力学会は，日本小児外科学会，日本小児泌尿器科学会，日本産科婦人科学会，日本周産期・新生児医学会，日本小児腎臓病学会，日本直腸肛門奇形研究会であった。

今回とりあげた 3 疾患は世界的にも全国調査の報告がなく，ガイドラインを作成するにあたり 3 疾患の基礎的情報収集のため，まずわが国における現状調査を 2014 年に行い，この情報を含めて 2015 年と 2016 年にガイドライン作成を行うロードマップとした。

2015 年はガイドライン作成のためのシステムティックレビューチームを新たに立ち上げ（表 2），2015 年にガイドライン案を作成し，2016 年にパブリックオピニオンを関連学会に依頼し外部評価委員による評価を受け，それらを反映させる形で 2016 年末にガイドラインを完成させる手順とした。

Masayuki Kubota

* 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児外科
〔〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757〕

表 1 ガイドライン作成チームリスト

氏名	施設
大須賀 稜 加藤聖子	東京大学大学院医学系研究科/産婦人科 九州大学大学院医学研究院・生殖病態生理 学分野/産科婦人科
石倉健司	国立成育医療研究センター器官病態系内科 部/腎臓・リウマチ・膠原病科
金子一成	関西医科大学/小児科
赤澤宏平	新潟大学医歯学総合病院/医療情報部
荒井勇樹	新潟大学医歯学総合研究科/小児外科
米倉竹夫	近畿大学医学部奈良病院/小児外科
田附裕子	大阪大学大学院医学系研究科・外科学講 座/小児成育外科
家入里志	鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系/小 児外科
藤野明浩	国立成育医療研究センター臓器・運動器病 態外科部/外科
上野 滋 林 祐太郎	東海大学医学部・外科学系/小児外科 名古屋市立大学大学院医学研究科/腎・泌 尿器科
吉野 薫	あいち小児保健医療総合センター/泌尿器 科
矢内俊裕	茨城県立こども病院・小児外科/小児泌尿 器科
岩井 潤 山口孝則	千葉県こども病院/小児外科 福岡市立こども病院・感染症センター/泌 尿器科
天江新太郎 山崎雄一郎 杉多良文 河野美幸 金森 豊	陽光福祉会エコー療育園/診療部医科 神奈川県立こども医療センター/泌尿器科 兵庫県立こども病院/泌尿器科 金沢医科大学/小児外科 国立成育医療研究センター臓器・運動器病 態外科部/外科
尾藤祐子 新開真人 大野康治 木下義晶	神戸大学医学部附属病院/小児外科 神奈川県立こども医療センター/外科 大分こども病院/外科 九州大学病院総合周産期母子医療セン ター/小児外科

表 2 システマティックレビューチームリスト

氏名	施設
青井重善 田原和典	京都府立医科大学/小児外科 国立成育医療研究センター臓器・運動器 病態外科部/外科
荒井勇樹 久松英治	新潟大学医歯学総合研究科/小児外科 あいち小児保健医療総合センター/泌尿器 科
松野大輔 望月響子 宮田潤子 長谷川雄一	千葉県こども病院/泌尿器科 神奈川県立こども医療センター/外科 九州大学大学院医学研究院/小児外科 国立成育医療研究センター臓器・運動器 病態外科部/泌尿器科
金 宇鎮 川上 肇	神奈川県立こども医療センター/泌尿器科 茨城県立こども病院・小児外科/小児泌尿 器科
山内勝治 瓜田泰久 相野谷慶子 秋野なな 江頭活子	近畿大学医学部奈良病院/小児外科 筑波大学臨床医学系/小児外科 宮城県立こども病院/泌尿器科 東京大学大学院医学系研究科/産婦人科 九州大学大学院医学研究院・生殖病態生 理学分野/産科婦人科
(研究協力者)	
大山俊之 甲賀かをり 川野孝文 原田涼子 金子徹治	新潟大学医歯学総合研究科/小児外科 東京大学大学院医学系研究科/産婦人科 鹿児島大学医学部/小児外科 東京都立小児総合医療センター/腎臓内科 東京都立小児総合医療センター/臨床試験科

集が課題であるが、希少疾患のため文献数が少ないことが予想され、2014年に日本図書館協会に3疾患の網羅的文献検索を依頼し、文献を取り寄せ内容を吟味し、文献の一次スクリーニングを行った。2015年にCQ作成後はCQごとの文献検索を日本図書館協会に依頼し、2014年の網羅的文献検索と併せて2次スクリーニングを行い、さらに文献を絞り込む3次スクリーニングを行った。その結果、メタアナリシス、ランダム化・非ランダム化比較試験はなく、すべてが症例集積または症例報告であった。そのため各文献の症例集積をまとめる形式でPICO表を独自に作成し、内容を吟味した。選出した文献をシステマティックレビューチームがエビデンス総体を評価し、その評価をもととしてガイドライン作成チームにより推奨形成を行い、Delphi投票にてコンセンサス形成と結論を導き、evidence based consensus guidelineとした。

II. 作成方針と文献検索

作成方針は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」²⁾に準拠し、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針(2014年12月22日)を遵守し、利益相反(COI)に配慮した透明性の高いガイドラインとし、臨床現場の需要に即し患者の損益を考慮したCQを作成した。

また、ガイドライン策定において適切な文献取

表 3 総排泄腔遺残症ガイドラインサマリー

CQ 番号	CQ と推奨
CQ1 推奨文	腔留水症・子宮留水症・水腎症に対する外科的介入は、慢性腎機能障害を軽減するか？ 腔留水症・子宮留水症・水腎症に対する外科的介入により、慢性腎機能障害を軽減するかどうかのエビデンスは不明であるが、腎機能障害が軽減される可能性もあり、症例に応じた治療介入が提案される。
CQ2 推奨文	病型（共通管長）による術式選択は、月経血流出路障害を改善するか？ CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。 （コメント）改善するとは言いえないが、否定するものではない。
CQ3 推奨文	病型（共通管長）による術式選択は、尿排泄障害を改善するか？ CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。 （コメント）共通管長が 3 cm 以下の症例では術後尿禁制が保たれ、3 cm 超の症例では保たれない傾向は示されたが、病型（共通管長）による初回術式選択が、尿排泄障害を改善するかの明快なエビデンスは得られなかった。
CQ4 推奨文	月経血流出路障害に対して内科的治療は有効か？ 総排泄腔遺残症における月経血流出路障害に対して、外科治療と比較した内科的治療の有効性は不明であったが、これら内科的治療の介入が、必要に応じて適切に施行されるべきであると思われる。
CQ5 推奨文	妊娠・出産は可能か？ 妊娠・出産の報告はあるが、症例ごとに生殖器の状態は大きく異なるため、一概に可能とはいえず、また、妊娠・分娩に際しては厳重な管理が必要である。
CQ6 推奨文	清潔間欠自己導尿は慢性腎機能障害を予防するか？ 清潔間欠自己導尿が慢性腎機能障害を予防するかどうかに関してのエビデンスは不明である。しかし、清潔間欠自己導尿は、尿流出路障害に対して有効な手技であり積極的な導入を提案する。

III. 全国集計結果

2014 年に行った全国集計では、大学病院ならびに小児病院 244 施設に調査依頼を行い、113 施設より総排泄腔遺残症 466 例、総排泄腔外反症 229 例、MRKH 症候群 22 例を集計することができた。このうち、総排泄腔遺残症と総排泄腔外反症の詳細はすでに報告しているが³⁾、要約すると、近年の総排泄腔遺残症と総排泄腔外反症の発生頻度は、出生 10 万人に対しそれぞれ 0.97 人と 0.49 人で、出生前診断で異常が発見されていた割合はそれぞれ 57.6% と 72.7% であった。合併奇形では、総排泄腔外反症の半数にあたる 45.6% が脊髄髄膜瘤を合併し、その後の治療に大きな影響を与えていた。種々の外科治療の結果、膀胱機能障害、間欠清潔自己導尿の割合、永久人工肛門の割合は、総排泄腔遺残症で 32.6%、22.5%、7.3% であるのに対し、総排泄腔外反症では、その割合が増加し 60.7%、28.4%、73.8% であった。月経血流出路障害の頻度は、総排泄腔遺残症で 22.5%、総排泄腔外反症で 48.9% と、やはり総排泄腔外反症で高率で、成人期においても泌尿生殖器治療が必要な症

例が多く存在していた。小児期に発見された MRKH 症候群 22 例のうち、無月経以外で発見された小児例は 16 例で、10 例が合併した直腸肛門奇形の精査過程で発見され、残りの 6 例は他疾患の画像精査の過程で発見されていた。直腸肛門奇形合併の 2 例のうち 1 例が小児期に Ruge 法による腔形成を受け、1 例が直腸前庭瘻の直腸が将来の腔として利用されていた。

IV. ガイドラインの目的と CQ

泌尿生殖機能をできるだけ温存し、性交・妊娠・出産が可能な成人期治療へと円滑に移行させ、患児の健やかな成長と予後の改善を図ることと患児の自立を促すことを目的とし、3 疾患ともに「円滑な成人期医療移行」という共通のタイトルで、総排泄腔遺残症と総排泄腔外反症では、生殖器機能（月経血流出路障害、妊孕性、妊娠・出産）と膀胱機能の改善を、MRKH 症候群では適切な診断、腔形成時期、精神的サポート、妊娠・出産を目的としてとりあげた。総排泄腔遺残症と総排泄腔外反症で各 6 題の CQ（表 3, 4）、MRKH 症候群では 5 題の CQ（表 5）を作成したが、総排

表 4 総排泄腔外反症ガイドラインサマリー

CQ 番号	CQ と推奨
CQ1 推奨文	性の決定は染色体にもとづくべきか？ 性の決定は染色体にもとづいて行われることを提案する。しかし、症例に応じて総意のもとに検討する必要がある。
CQ2 推奨文	早期膀胱閉鎖は膀胱機能の獲得に有効か？ CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。 (コメント) 早期膀胱閉鎖が、膀胱機能（蓄尿機能および排尿機能）の獲得に有効である明確なエビデンスは得られなかった。
CQ3 推奨文	膀胱拡大術・導尿路作成術は QOL の改善に有効か？ 膀胱拡大術・導尿路作成術は、尿禁制において QOL の改善が可能である。
CQ4 推奨文	膣・子宮再建術は第二次性徴が始まった段階で施行すべきか？ CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。 (コメント) 膣・子宮再建術の時期を比較した報告はないが、月経血流出路を確保する目的で、適切な時期に症例に応じて膣・子宮再建術を施行することが提案される。
CQ5 推奨文	男性外性器形成術は QOL を改善するか？ 男性外性器形成術により、外観的な形態の改善が可能だが、機能的回復は困難である。
CQ6 推奨文	女性は妊娠・出産が可能か？ 女性（46XX）における妊娠・出産については、報告もきわめて少なく、非常に困難である。さらに、周産期に消化管や尿路の合併症が生じうるので、より慎重な妊娠・分娩管理を要することも考慮すると、安易な妊娠・出産は勧められない。

表 5 MRKH 症候群ガイドラインサマリー

CQ 番号	CQ と推奨
CQ1 推奨文	確定診断のために腹腔鏡検査は必要か？ CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。 (コメント) 思春期以降の女性の無月経症に対して、MRI 検査によって診断が確定されなかった場合に腹腔鏡検査を施行することを提案する。しかし、思春期以前の小児に関しては、現時点では本 CQ に対する推奨を提示することは難しい。
CQ2 推奨文	鎖肛合併症例（Type II）での小児期の膣形成術は有用か？ CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。 (コメント) 鎖肛合併症例（Type II）での小児期の膣形成術は、選択肢の一つとして考慮されるべき治療法である。
CQ3 推奨文	痕跡子宮は小児期に摘出すべきか？ 痕跡子宮を小児期には摘出しないことを提案する。
CQ4 推奨文	思春期の精神的サポートは必要か？ MRKH 症候群の精神的サポートは有用であり、介入は適切に行われるべきである。
CQ5 推奨文	妊娠・出産は可能か？ CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。 (コメント) 代理懐胎、子宮移植による妊娠・出産の可能性はあるが、現時点において、わが国では両者とも施行できる状況ではない。

泄腔遺残症では CQ2 と CQ3 において、総排泄腔外反症では CQ2 と CQ4 において、MRKH 症候群では CQ1, CQ2, CQ5 において、CQ に対する推

奨文を作成するために必要な文献的エビデンスがなく、推奨文ではなく、有識者のコメントを記載した。

総排泄腔遺残症においては、共通管長の長さは手術治療方針を決定するために重要な因子で、泌尿生殖機能において共通管長が3 cm未満のもののが予後が良好な傾向が認められたが、症例による病型の variation や合併奇形などの要因が複雑に加味されて手術術式が決定されていたため、共通管長による初回術式選択と術後の泌尿生殖機能の因果関係を明らかにすることができなかった。総排泄腔外反症では、早期膀胱閉鎖と腔・子宮再建術の時期による相違に関して明快なエビデンスを導けなかった。また MRKH 症候群に関しては、小児期の腹腔鏡検査の有用性、小児期の腔形成に関するエビデンスの高い文献がなく、妊娠・出産に関しては、わが国においては代理懐胎や子宮移植は施行できる状況ではなく、有識者のコメントとした。

おわりに

今回のガイドライン作成により、3疾患に共通してエビデンスの高い文献が少ないことが明らかとなり、推奨文が作成できなかったCQに対する今後の前向き研究を展開することが予後改善に必要と考えられた。同時に、今回のガイドラインが臨床の場で利用されるように普及啓蒙活動を行う必要性も認識され、ガイドラインは5年ごとの見

直しが必要なため、そのための組織作りや全国症例登録システムの構築なども重要課題と認識された。

また、総排泄腔遺残症は、鎖肛の一病型として総排泄腔遺残とよばれることも多いが、ほかの鎖肛と異なり泌尿生殖器の治療が必要で、本文のごとく総排泄腔遺残症と“症”をつけ、総排泄腔外反症と同様に独立した疾患として対応していくことも今後の課題と考えられた。

文 献

- 1) 先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(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研究班：先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(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、メジカルビュー社、東京、2017
- 2) 福井次矢、山口直人(監修)：森實敏夫、他(編)：Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014、医学書院、東京、2014
- 3) Kubota M: The current profile of persistent cloaca and cloacal exstrophy in Japan: the results of a nationwide survey in 2014 and a review of the literature. *Pediatr Surg Int* **33**: 505-512, 2017

論文作成 ABC

うまいケースレポート 作成のコツ

好評



著者 松原 茂樹 自治医科大学教授

「専門医取得にケースレポート作成が必須でせっぱつまっている人」「後輩の論文添削をしているが、基本をおさらいしたい人」を対象

A5判 2色刷 288頁 定価(本体 3,000円+税)

うまい 論文作成 ABC
ケースレポート
作成の
コツ

松原茂樹 著



ISBN978-4-88563-230-3

東京医学社 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5 東久ビル 3階
 TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
 URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> e-mail hanbai@tokyo-igakusha.co.jp

尿道下裂

○ 概要

1. 概要

尿道下裂とは先天的な男の子の陰茎の形態異常である。頻度は軽度のものを含めると数百人に1人程度である。尿の出口が陰茎の先端(亀頭先端)で開口せず、その手前に出口が開いている場合を指す。軽度の場合は亀頭部手前のくびれあたり、高度になると陰茎起始部や陰嚢に開口し、結果陰茎が下を向く。

2. 原因

一般に発生学的に陰茎の形成の過程の問題によるものと、陰茎を形成する胎生期のアンドロゲンの作用不足によるものに大別される。ただし、これらを明確に区別することは困難である。また胎内の発生における問題については、その原因は不明であることが大半である。ただし一部の染色体異常や、遺伝子異常、奇形症候群に合併することがある。こうした場合、父親や兄弟に高度な尿道下裂が認められる場合、発生頻度は通常より高くなるといわれているが、その場合でも原因となる遺伝子が見つかることは少ない。

一方アンドロゲン作用不足によるものは、アンドロゲン作用不足をきたしうる全ての疾患が鑑別に入り得る。ただこうした場合には、尿道下裂の重症度が高く、また他の男性外性器の形成異常、例えば二分陰嚢や、矮小陰茎を合併する事が多い。

なお近年、その可能性が懸念されている環境ホルモンの影響については、現時点のところ不明であり、明らかな関与があるとは言えない状況である。

3. 症状

重症度は、尿の出口の位置によって、近位型(会陰、陰嚢に出口があるもの)と遠位型(陰茎、冠状溝、亀頭に出口があるもの)、もしくは、上部型(亀頭に開口)、中部型(陰茎に開口)、下部型(陰茎起始部~陰嚢に開口)に分類される。

一般に問題としては、立位での排尿が困難であるため、男性便器が使えないこと、また重症なものでは陰茎が下を向いてしまうため、審美的な問題に加え、成人期、性交に困難を来す事がある。

4. 治療法

外科的治療が一般的である。治療の目的は、

1:陰茎をまっすぐにする事

2:尿の出口(尿道口)を亀頭の先端部にもってこること

の二つである。これにより、美容上の問題は解決され、排尿および性生活が支障なく行えるようになる。手術は一般的には1歳から2歳で行うが、重症度によっては一期的に治療を終えることが困難な場合もある。一般的な疾患でありながら、手術の難易度は高く、現在200以上の術式が考案されている。このため、手術は熟練した小児外科医によって慎重かつ丁寧になされる必要がある。術後の合併症として、尿道の瘻孔、尿道狭窄、陰茎の屈曲などが挙げられる。

性腺形成不全や、酵素以上などによるDSDの合併などにより、男性ホルモン作用不全によって

生じた場合には、術前に男性ホルモンを投与し、陰茎のサイズを大きくすることがある。また手術後の思春期以降に陰茎の発育が不良となる場合もあり、このような場合にはホルモン療法を追加で行うことがある。

5. 予後

本疾患の長期生命予後は良いと考えられる。しかし、外性器の問題は羞恥心を伴うことが多く、軽度のものでは適切な治療を受けずに成人になっているものも一定数いることが考えられる。また上述のように外科的治療の難易度が高いため適切な治療を受けられていない場合には、性交不能などの問題を障害に渡って抱えるケースがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

軽度のもので含めると 250 人に1人程度であり、比較的頻度の高い疾患であるが、重症度が高く、DSD あるいは他臓器の合併症を伴う事が多い後部型は、報告にもよるが、尿道下列の10~20%であり、頻度は 1000 人に1人以下である。

2. 発病の機構

殆どは不明である。仮に遺伝子異常が同定される場合も、その遺伝子異常が尿道下列を招く機序は不明である。

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

必要である(重症度が高い場合には、一期的に外科的治療が終わることは少なく、また治療が終了したあとも定期的な観察、必要に応じたアンドロゲン補充療法が必要である。DSDを合併している場合にはそれらの治療に準じた生涯にわたる治療が必要となる)。また、性腺腫瘍の発症について経過観察が必要である。

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重症を対象とする

○ 情報提供元

東京医科歯科大学 発生発達病態学
鹿島田 健一

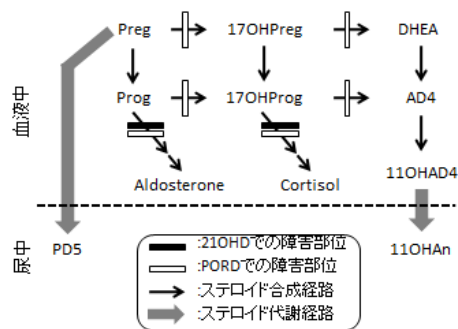
尿ステロイド分析の有用性の検討

液体クロマトグラフ-タンデム質量分析法を用いた尿ステロイド分析は、100以上のステロイド代謝産物の一斉分析を可能とする方法であり、代謝産物の比の検討から21水酸化酵素欠損症をはじめとする多数の性分化疾患を伴う先天性性副腎酵素欠損症の診断が可能となっている。本研究班では、以下の2つの検討を行い、十分な成果を成果を得た。

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

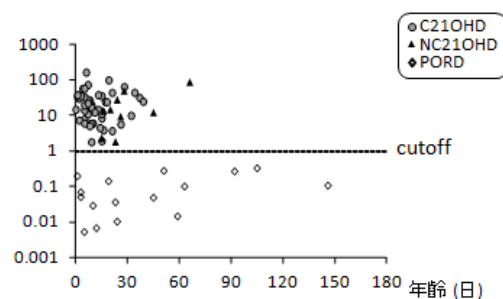
を生化学的に鑑別可能か検討した。古典型21水酸化酵素欠損症55例、非古典型21水酸化酵素欠損症9例、P450酸化還元酵素欠損症16例の尿中ステロイド代謝物をガスクロマトグラフ質量分析法を用いた尿ステロイドプロファイルにより一斉分析した。その結果、11 β -hydroxyandrostenedioneの尿中代謝物11 β -hydroxyandrosterone (11OHAn)とpregnenoloneの尿中代謝物pregnenediol (PD5)の比(11OHAn/PD5) cutoff 1.0により、21水酸化酵素欠損症（古典型および非古典型）とP450酸化還元酵素欠損症を感度特異度100%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

図1 ステロイド合成・代謝経路マップ



*Preg: pregnenolone, Prog: progesterone, AD4: androstenedione, 11OHAD4: 11 β -hydroxyandrostenedione, PD5: pregnenediol, 11OHAn 11 β -hydroxyandrosterone

図2 11OHAn/PD5



尿ステロイドプロフィールにより診断可能な疾患、病態のリスト作成

上記のような解析を全ての性分化疾患を伴う副腎・性腺共通の酵素欠損症に対して実施し、尿ステロイドプロフィールにより診断可能な疾患、病態のリストを作成した。簡便の尿検査（通常1回の検査で診断は確定する）で診断可能な疾患が確定したことは、疑いなく、今後の臨床診断に大きく貢献する。

尿ステロイドプロフィールにより診断可能な疾患、病態				
疾患名（酵素欠損症）	指標	診断可能年齢	検証済みの鑑別疾患	備考
21-水酸化酵素欠損症 (21OHD)	PtI ↑ 11OHA/PD5 ↑	出生時～	vs PORD, 一過性高 17OHP 血症, 3βHSDD	塩喪失型、単純男性型、非古典型は重複する。 早産児で肝代謝酵素未熟のとき、PTLの上昇遅い。
P450 酸化還元酵素欠損症 (PORD)	PtI ↑ 11OHA/PD5 ↓	出生時～	vs 21OHD, 一過性高 17OHP 血症, 17αOHD, 3βHSDD	残存活性の低い PORD と残存活性の高い 17αOHD は重複する可能性あり
リポイド副腎過形成症	Δ5 ステロイド ↓ cortisol → ↓	出生時～	vs 先天性副腎低形成, ACTH 不応症（鑑別困難）	ACTH 値高値
5α-還元酵素欠損症 (5αRD)	5αTHE/5βTHE ↓	生後 21 日～	vs 5αRD 以外の 46, XY DSD	出生後の肝 5α-reductase 活性増加は修正週数に依存(早産児診断可能時期遅れる)。軽症 5αRD と重症甲状腺機能低下症 (5α-reductase/5β-reductase 活性比低下) は重複する可能性あり。
11β-水酸化酵素欠損症 (11βOHD)	THS ↑ THDOC ↑	新生児～		経験あり
3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症 (3βHSDD)	17OHP5 ↑ PT5 ↑	新生児～ (生後 4 カ月～)	vs 21OHD, PORD, vs 一過性高 17OHP 血症,	ACTH 値高値
17α-水酸化酵素欠損症 (17αOHD)	ΣB-Ms/ΣF-Ms ↑ PTL ↓	生後 6 カ月～ 成人	vs PORD、vs corticosterone 産生副腎腫瘍	新生児・乳児期 (Δ5 ステロイド高値) は、B-Ms 定量困難。Isolated 17OHD、軽症 17OHD 未経験

遺伝子解析の有用性の検討

背景ならびに必要性

性分化疾患・性成熟疾患は、極めて遺伝的異質性に富む疾患群であり、臨床診断からその遺伝的原因を推測することは極めて困難である。例えば、臨床的アンドロゲン不応症においてアンドロゲン受容体遺伝子に変異が同定される頻度は約 20%にすぎない。したがって、遺伝子診断に基づく正確な遺伝相談やカウンセリング、ならびに合併症や予後の予測は大多数の症例においてなしえない。これを克服するには、網羅的遺伝子診断システムの構築が必須である。本研究班では、この課題に取り組み、以下の成果を挙げている。

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約 600 の性分化・性成熟疾患の臨床検体を集積した。集積した検体には、ゲノム DNA、外陰部皮膚などの手術検体、唾液などが含まれる。患者の遺伝学的データおよび臨床情報は、国立成育医療研究センター内に構築済みの成育希少疾患データベースに登録し、継続的に情報集積を行っている。検体は、ナショナルセンターバイオバンクと連携して管理している。これらは、我が国における性分化・性成熟疾患研究の基盤となる。

遺伝子診断

次世代シーケンサーを用いたアンプリコンシーケンスとターゲットエンリッチメント、multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA)、アレイ comparative genomic hybridization (CGH) などを用いた疾患関連遺伝子解析を行い、国立成育医療研究センターでは約 450 例（班全体として約 650 例）の遺伝子診断を終了した。46,XY 性分化疾患患者では AR, NR5A1, SRD5A2 変異および SOX9 上流欠失、性成熟疾患患者では FGFR1, KAL1, CHD7 変異を含む多くの疾患関連遺伝子異常を同定した。変異同定率は、中枢性思春期遅発症で約 25%、中枢性性早熟症で約 20%、非症候性尿道下裂症で約 10%であった。重要な成果として、非症候性尿道下裂が oligogenic disorder として生じることを明らかとし、SOX10 変異と SOX9 変異の新たな表現型スペクトラムを見出した。また、日本で初めて思春期早発症患者で MKRN3 機能喪失変異を同定し、本症の症状の改善に GnRH アナログ投与が有効であることを明らかとした。

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

新規発症機序の解明

既知遺伝子変異陰性患者を対象として、エクソーム解析や全ゲノムシーケンズ解析を含む網羅的遺伝子解析を行った。その結果、性分化疾患の新たな発症機序を解明した。特に重要な成果として、性分化疾患を含む先天奇形症候群患者において SAMD9 変異を同定し、

「MIRAGE 症候群」という新たな疾患概念を確立した。また、46,XX 精巢性/卵精巢性性分化疾患患者において NR5A1 ミスセンス変異を同定し、NR5A1 遺伝子機能異常が未分化 46,XX 性腺の精巢化を生じることを初めてあきらかとした。また、NR0B1 機能喪失変異が副腎機能

不全を伴わない性早熟を招くことを見出した。

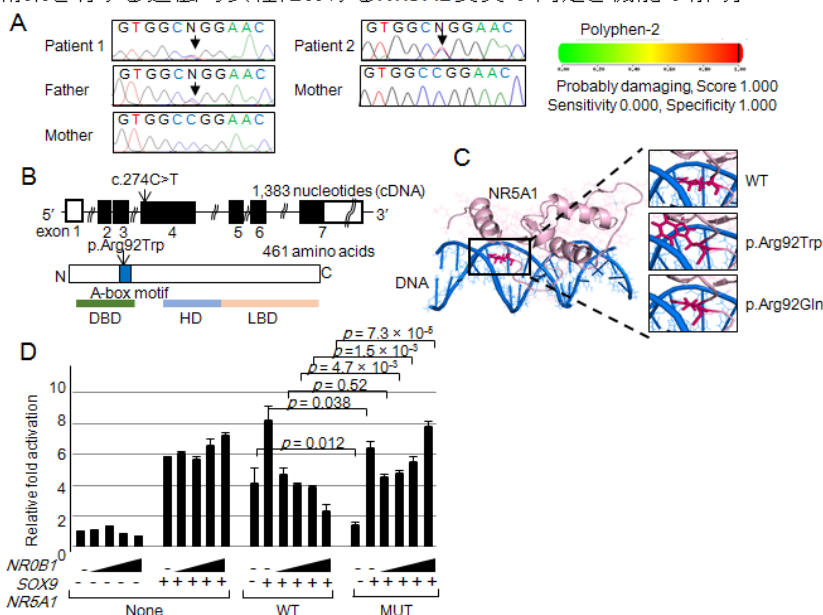
臨床遺伝子診断システムの開発と試験運用

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

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

遺伝子診断

精巣を有する遺伝的女性における NR5A1 変異の同定と機能の解明

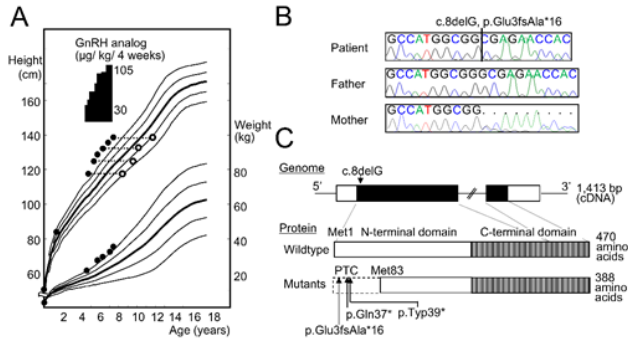


Miyado et al. Biol Sex Differ 2016
Igarashi et al. Hum Mutat 2017

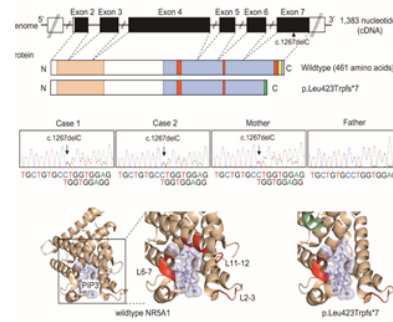
性分化疾患を招く新たな遺伝子異常を発見した

遺伝子診断

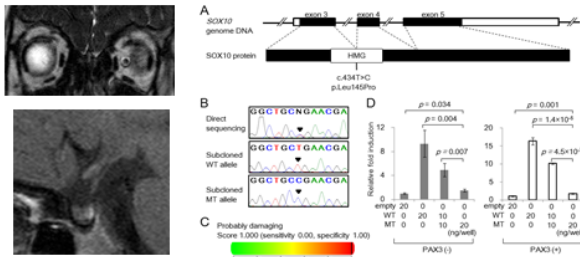
思春期早発症男児における *NROB1* 変異の同定



性腺機能不全双胎における *NR5A1* 変異の同定



思春期遅発症患者における *SOX10* 変異の同定



Izumi et al. Endocrine 2015
 Suzuki et al. Horm Res Pediatr 2015
 Shima et al. Sex Dev 2016
 Katoh-Fukui et al. Mol Genet Genom Med 2016
 Hattori et al. Hum Genome Variat (in press)

既知疾患原因遺伝子変異の新たな表現型を見出した

- **症例登録**：成育希少疾患データベースに登録(国立成育医療研究センター内に設置。成育研究開発事業として運営中)

検体データ編集

検体番号: (1) 3065

医療機関: (2) [---]

主治医: (3) [---]

メールアドレス: (4) [---]

疾患: (5) [(選択なし)]

家族検体: (6) 本人 家族

種類: (7) [(選択なし)]

解析依頼受付日: (8) [---]

依頼責任者: (9) [---]

依頼の目的: (10) [---]

特記事項: (11) [---]

情報ファイル番号: (12) [---]

受取状送付日: (13) [---]



- **検体バンキング**：成育バイオバンクで管理(6ナショナルセンターバイオバンク事業の一環として運営中)

治療のまとめ (内科的治療, 外科的治療)

A. 外科治療

DSD に対する外科治療は複雑で治療対象となる症例も決して多くないこと、また性分化過程の問題が個々の症例で異なることから、集学的なチームでのサポート体制をもち、症例数の多い専門施設での治療が望ましい。また、DSD 個人が判断できるまで外科的手術を待つようにとの欧米での患者団体からの要望がある現状を知っておく必要がある。

外科的アプローチと治療には

- 1) 性腺摘出術および性腺生検
- 2) 女性外陰部形成術とフォロー: 主として先天性副腎過形成症 (CAH)、混合性性腺異形成での陰核形成術と膣形成術
- 3) 男性化外陰部形成術: ①精巣固定術、②尿道下裂修復術、③陰嚢形成術、④Müller 管遺残組織摘出術、⑤偽精巣挿入術などがある。

1. 外科治療の基本

1) 手術時期

性別の自覚が生じる 1 歳半までに、性別判定に基づいた形成手術を行う。CAH でステロイド補充が行われている場合は補充量が安定する 6 か月以降とする。

2) 外来フォロー

術者による定期的な外来フォローで、家族と本人が身体構造や解剖について知りたいと望んだ時に最も適切に対応するためである。

3) 告知

患者の年齢病態に応じた告知を行う。性分化の過程、男女の違いの説明をしたうえで、病態の説明を年齢理解度に応じて行っていく。そのために両親と話し合い、まず両親への病態の説明を繰り返し理解を促し、次に本人へ染色体の結果も含めて、いつどのように本人に伝えるかを話し合い、本人へ伝えていく。

2. 女性化外陰部形成術

外科手術の目的は肥大した陰核の形成と膣形成にある。主として CAH 女児における外陰部の形成がこれに当たる。外陰部の男性化の強さは Prader 分類で示され、尿道と膣の合流点がどこあるか(尿生殖洞の長さ)を評価したうえで手術を行うことになる。陰核形成術と膣形成術がある。

陰核形成術は男児での亀頭部に相当する陰核及び亀頭(陰核)への神経血管束を温存し陰核海綿体の部分切除手術が行われる。この陰核肥大が患者の性自認に本当に悪影響をすのか、この手術により性的感覚を低下させる可能性もあり、議論のあるところである。膣と尿道の合流点が尿道括約筋の近位にある場合には、膣を尿生殖洞から切り離し、膣全体を会陰部に引き下ろすプルスルー法を検討する。膣自体が低形成で会陰部まで引き下ろせない場合は消化管ないしは腹膜を用いた造膣術を選択する。膣形成術の目的は、①月経血の流出路を確保することと、②性交渉のためである。術後の合併症として膣狭窄があるが、初潮までは問題は起こらないことから、思春期に入って全身麻酔下で検査し、その上で拡張を行う。このような処置で心理的ダメージがないよう配慮が必要である。しかし、性交渉経験の前に検査をする、あるいは本人に病態の説明を十分にして、準備をしておく必要もある。また膣形成後、膣腔を保つためには日々ダイレーターなどによる処置が必要であることから、膣形成術は本人がその意味を十分理解したうえで行う。

3. 男性化外陰部形成術

これに含まれるものは①精巣固定術、②尿道下裂修復術、③陰嚢形成術、④Müller 管遺残組織摘出術、⑤性腺摘出術などがある。

養育性を男児に選んだ場合、Müller 管遺残組織摘出術をするかどうかは、症例数も少なく結論は出ていない。しかし、尿道下裂修復術後に尿道抵抗が強くなり Müller 管遺残組織への尿の逆流による尿路感染を起こすことや拡張した Müller 管遺残組織による膀胱圧迫による排尿障害を起こし、さらに水腎症や腎盂腎炎など起こす危険性がある場合には、Müller 管遺残組織摘出が検討される。勿論、将来本人が女性への性別変更を希望する場合に備えて子宮を温存する考え方もあるが、上記理由から感染を繰り返す場合には、温存は難しい。年長での手術は負担が大きいこともあり、尿道下裂修復術を1歳-1歳6か月で行う半年前、あるいは、実際に尿道下裂修復術後に Müller 管遺残組織が大きくなって尿路感染を起こした時に Müller 管遺残組織摘出術を行う。ただし、DSD 個人が判断できるまで外科的手術を待つようにとの欧米での患者団体からの要望がある現状を知っておく必要がある。

4. 疾患による治療

1) Turner 症候群

Y 染色体のモザイクの場合、腹腔内にある索状性腺から gonadoblastoma が 10-30 % にみられる。Gonadoblastoma は良性腫瘍であるが、その 60% が浸潤性の dysgerminoma あるいは悪性生殖腺腫瘍を発生しうることから性腺摘出術の適応と考えられている。

2) 混合性性腺異形成

典型的な例では 45,X/46,XY のモザイクとキメラの両方の可能性がある。表現型は片側の陰嚢内の精巣と対側の腹腔内の索状性腺を示すことが多いが、両側索状性腺であることもある。内性器も左右非対称で、索状性腺側に様々な程度の Müller 管遺残組織が発育している。養育性の選択は困難であり、時間をかけて両親と話あう。結果的には男性女性半々に決定されている。選択性に合わせて乳児期に手術を行う。

3) 卵精巣 (ovotesticular) DSD

精巣と卵巣の両方が存在する病態で、両側性腺が卵精巣 (ovotestis) であるか、片側が卵巣で対側が精巣である場合が多い。出生時に判別不明性器 (ambiguous genitalia) を呈する代表的な疾患であるが、養育性の決定は容易ではない。性腺生検を要することが多い。治療は養育性に合わせて内科的・外科的治療を行う。

4) 46, XY DSD

精巣の形成異常か、精巣形成は正常であるが精巣で産生されるホルモン (T, AMH, INSL3) およびジヒドロテストステロン (DHT) の産生や効果の障害により外性器は完全型から不完全型までの幅広い男性化障害が生じる病態である。養育性が女兒の場合は精巣の摘出と思春期年齢以降の女性ホルモンの補充、陰形成術を行う。養育性が男児の場合は男性化形成術と男性ホルモンの補充を要する場合もある。

4-1) 精巣分化異常

① 完全型性腺異形成 (Swyer 症候群) : 両側性腺は索状で、外性器は完全女性型で思春期の遅れで見つかることが多い。性腺に関連した特徴以外認められない。性腺の悪性化の頻度が高いため性腺摘出し、女性ホルモンの補充を行う。

② WT1 遺伝異常 : Frasier 症候群と Denys-Drash 症候群 (DDS) がある。Frasier 症候群は進行性腎疾患 (巣状糸球体硬化症) で、索状性腺で腫瘍化のリスクが高い。表現型は女性で無月経の精査の中で診断されることが多い。腎疾患は透析や腎移植が必要となる。性腺の摘出と女性ホルモンの補充、陰形成術が必要である。DDS の表現型は男性型で ambiguous genitalia を示し早期に進行する腎疾患があり、異なる腫瘍発生リスク (Wilms 腫瘍) がある。男性化形成術と腫瘍のフォローアップが必要。

4-2) アンドロゲン合成障害・作用異常

① アンドロゲン生合成障害 (17β-HSD 欠損症、3β-HSD 欠損症、17α-水酸化酵素欠損症、POR 異常症、5α-還元酵素欠損症)、② アンドロゲン不応症 (完全型、部分型)、③ LH 受容体異常症 (Leydig 細胞低形成) ④ AMH および AMH 受容体異常症 (Müller 管遺残症)、④ コレステロール合成障害 (Smith-Lemli-Opitz 症候群)

5α-還元酵素欠損症は、テストステロンから高活性の DHT への変換ができないため、胎生期の男性化障害を起こす。一方で思春期にはテストステロンが十分分泌されるため、男性二次性

徴が生じる。女性として養育された患者の 2/3 の性自認が男性との報告もある。女兒で養育された場合には、思春期で男性化が起こる前に性腺摘出と女性ホルモンの補充、臍形成術が必要になる。性腺摘出は、本人・家族に病態を告知し、性別を男性に変更する方向への集学的アプローチも行ったうえで慎重に検討されるべきである。

アンドロゲン不応症はアンドロゲン受容体異常のため、アンドロゲン作用が障害され外性器が完全女性型から *ambiguous genitalia* を示す。X 染色体長腕上の *AR* 遺伝子異常により 46,XY の個体に発症する。完全型ではアンドロゲン作用がないため、男性内・外性器が発達しない。一方で *AMH* が分泌されるため子宮が分化しない。外性器は完全女性型で、無月経が主訴で医療機関を受診することが多い。また鼠径ヘルニアの手術時に判明することもある。性自認は女性である。性腺の悪性化を考慮しいずれ摘出が推奨されているが、思春期を迎えて、自然に乳房発育が見られた後まで待つこともある。両親と十分に話し合い、本人への告知をしっかりと行って、本人の意思を尊重する考え方もある。臍形成術も必要であるが、これも本人の希望に従う。

コレステロール合成障害 (*Smith-Lemli-Opitz* 症候群) ではコレステロール (日局) 5g の内服あるいは卵黄 1 日 3 個 (コレステロール約 5g 含有) を摂取することで血中コレステロールを上げることができる。その他、胆汁酸の合成もできないために、ウルソデオキシコール酸を 100 mg 内服する。

B. DSD の内科治療

1. 女性化治療

- ①性腺機能低下に対して、Turner 症候群のエストロゲン補充療法に準ずる治療を行う。
- ②hCG/hMG 療法が必要な場合は婦人科・不妊治療に委ねる
- ③CAH の治療はガイドラインにしたがって副腎皮質ホルモンを補充する

1) 女性ホルモン補充療法 (Turner 症候群にけるエストロゲン補充療法ガイドライン. 日児誌 2008; 112: 1048-1050)

Turner 症候群をはじめとする原発性性腺機能不全、性腺摘出後の女性化治療として用いる。目的は二次性徴を誘導維持、月経発来を促し、女性としての性自認の確立、骨密度を保ち骨粗しょう症を予防し、脂質異常を改善し、QOL を上げることである。一般的な閉経年齢までは治療を続ける。

開始時期は骨年齢 11 歳 (第一指種子骨の出現) 以降で 12-15 歳の間で、身長が 140 cm になった時点で、少量エストロゲンから補充を開始する。エストラジオール貼付剤 (エストラーナ) を 0.09 mg → 0.18 mg → 0.36 mg → 0.72 mg まで漸増する。貼付剤は隔日で交換する。内服薬としては結合型エストロゲン製剤 (プレマリン) があり、1 日 1 回 1/10 錠の内服からはじめて、6-12 か月ごとに 1/4 錠 → 1/2 錠 → 1 錠 (0.625 mg) 漸増する。エストラジオール貼付剤 0.72 mg ないし結合型エストロゲン製剤 0.625 mg を半年以上投与し、子宮の成長を超音波検査で認めれば、プロゲステロン製剤 (ルトラールやプロベラなど) を加えてカウフマン療法に移行する。エストロゲンのみでは発がん性や血栓症が報告されているが、カウフマン療法はこれらのリスクを増加させるとい報告はない。

2. 男性化治療

1)-①原発性性腺機能低下に対する男性ホルモン療法

女兒同様に男児においても、少量の男性ホルモンを適切な時期から開始する。12-15 歳で身長が 150 cm を超えたところで、テストステロンエステル製剤 (エナルモンデポ) 25 mg の筋注を 1/1-2 月から開始して 6 か月ごとに漸増する。50 mg → 75 mg → 125 mg → 250 mg と成人量に達したら月 1 回ないし 3-4 週に 1 回で維持継続する。身長や骨年齢をモニターしながら注射の間隔は調整する。

1)-②CAH の内科治療 (初期、維持期) (21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン (2014 年改定版))

初期治療: 副腎が過形成されている初期はヒドロコルチゾンを 25-100 mg/m²/日を分3 (約 8 時

間毎)で経口投与し、1-2週ごとに減量して4週後に維持量に持っていく。血中のナトリウムが下がるようであればフルドコルチゾン0.025-0.2 mg/日 分2-分3経口投与する。母乳や育児用粉ミルクが栄養の主体の時期はナトリウム摂取が少ないので食塩(NaCl)を体重1 kgあたり0.1-0.2g/日併用する。離乳食が完了すれば中止する。フルドコルチゾンは成人期に達するまで同量で維持するが、成人以降必要量が減少し、中止できる場合もある。

コーチゾル維持治療:目安は、乳児期10-20 mg/m²/日、幼児期10-15 mg/m²/日、学童期10-15 mg/m²/日

思春期は通常維持量の1.5倍から2倍必要になってくる。その理由は不活性コルチソンを活性コルチゾールに変換する11β-HSD1型活性が阻害されることによる。GHとIGF-1は11-βHSD1型活性を抑制するが、思春期にはGHとIGF-1が増加しており低コルチゾール血症に傾く。思春期の21-水酸化酵素欠損症では、コルチゾールの消失が早く、思春期前、思春期後の患児より2倍のクリアランスとなる。コントロールのため合成ステロイド(プレドニゾンやデキサメサゾン)を使用する場合もあるが、作用時間が長く過剰になり身長の伸びを妨げることがあり、一般的には使用しない。

ストレス時の対応:感冒などに伴う発熱、熱傷、大きな外傷などのストレス時には通常の3-4倍量の糖質コルチコイド(もしくは、ヒドロコルチゾン換算で50-100 mg/m²/日)を投与する。嘔吐、下痢によって薬が飲めない時は点滴で糖質コルチコイドを補充する。

しかし糖質コルチコイド増量しても全身状態が改善しない時には、急性腎不全に準じた治療が必要となる。ヒドロコルチゾン50 mg/m²(乳幼児25 mg、学童50 mg、成人100 mg) 静注後、ヒドロコルチゾン100 mg/m²/日を24時間均等に点滴静注するか3回に分けて静注し、副腎不全をきたした原因疾患に対する治療を行い、状態改善したら維持療法へ戻す。

外科手術のときは、手術前に50 mg/m²のヒドロコルチゾンを静注し、手術中もヒドロコルチゾン100 mg/m²/日を点滴静注する。経口摂取が可能となったら数日かけて減量し、維持治療に戻す。

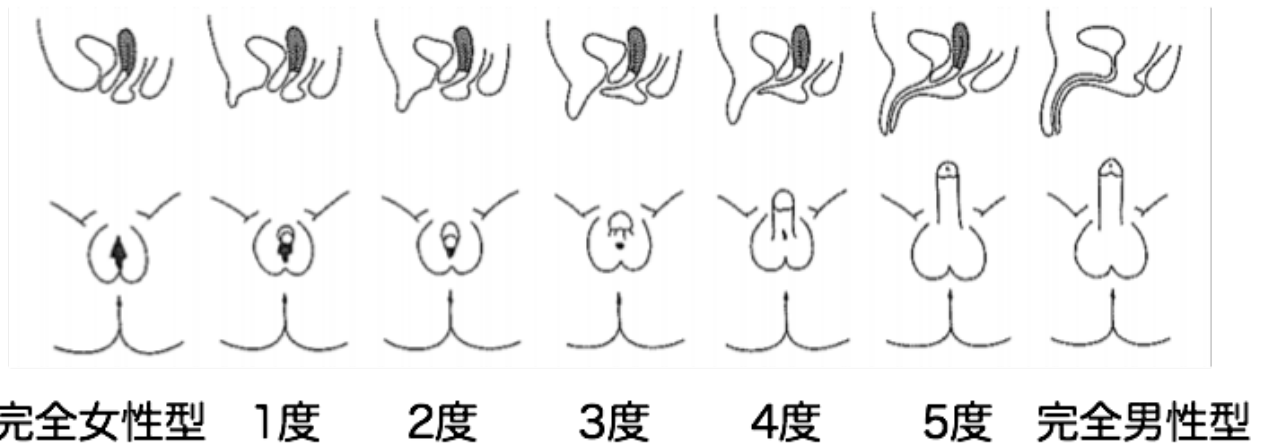
文献

1. 日本小児内分泌学会性分化委員会:性分化疾患初期対応の手引き. 日児誌 2011; 115: 5-12.
2. Hughes JA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006; 91: 554-562.
3. Achermann JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. (Eds. Melmed S, et al.) Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011: 868-934.
4. 性分化疾患ケースカンファレンス(位田忍、島田憲次 編). 診断と治療社、2014.
5. 小児泌尿器疾患診療ガイドブック(島田憲次 編). 診断と治療社、2015.
6. ターナー症候群にけるエストロゲン補充療法ガイドライン. 日児誌 2008; 112: 1048-1050.
7. Ishii T, Anzo M, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K, Harada S, Horikawa R, Minagawa M, Minamitani K, Mizuno H, Yamagami Y, Fukushi M, Tajima T. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol 2015; 24: 77-105.

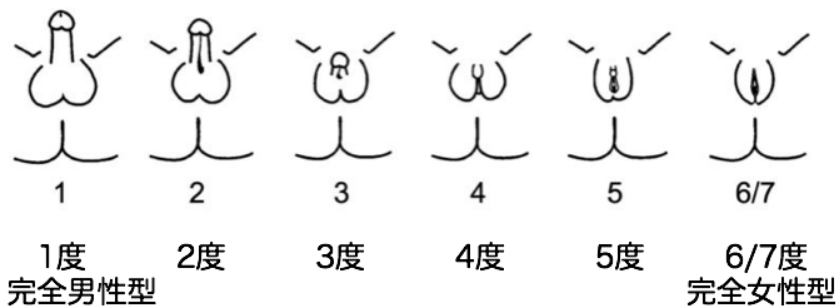
性分化疾患の重症度スコアリング構築

背景ならびに必要性

性分化疾患・性成熟疾患は、変異の重症度と症状の重症度が必ずしも一致しない。例えば、アンドロゲン不応症では、軽症患者は男性として、重症の無機能型変異患者は女性として適応するが、中間の低機能型変異を有する患者は曖昧な（不十分な）内・外性器や脳の性分化を呈し、臨床的にはもともと重症となる。しかし、外性器の性分化状態の評価では、Prader 分類や Quigley 分類が知られているが、これらは主観的評価法である。また、脳の性分化状態を客観的に評価する方法は知られていない。したがって、本研究班では、この客観的評価法の確立に取り組み、以下の成果を挙げている（次ページ）。



Prader 分類



Quigley 分類（恥毛発育ありが 6 度、恥毛発育なしが 7 度）

外性器性分化状態のスコアリング

現在、唯一使用されている外性器男性化指数は EMS (external masculinization score) 法である。これは、陰嚢融合、ペニスサイズ、外尿道口、精巣位置、ミューラー管遺残物、ウォルフ管構造物の状態を 12 満点でスコアリングするものである。われわれは、正常男児・女児、性分化疾患患者の外性器状態をこの EMS 法で評価し、男児として適合しているときの EMS スコアが 9 点以上であることをみいだした。また、女児から男児へと性別変更した臨床的アンドロゲン受容体不応症 (アンドロゲン受容体遺伝子のコード領域に変異無し) 患者の EMS スコアが 9 点であることを見出した。したがって、EMS スコア 9 点以上は男児を選択する目安となると思われる。

Table 1 The masculinization score based on points allocated to a variety of anatomical features. The EMS is based on external genital features and the IMS on internal sexual organs

<i>Feature</i>	<i>Score for Yes/No or condition</i>
<i>EMS</i>	
Scrotal fusion	3/0
Micropenis	0/3
<i>Urethral meatus</i>	
Normal	3
Glandular	2
Penile	1
Perineal	0
<i>Right and left gonad (score for each)</i>	
Scrotal	1.5
Inguinal	1
Abdominal	0.5
Absent	0
<i>IMS</i>	
Uterus	0/3
Fallopian tube (right and left score each)	0/2
Epididymis (right and left score each)	2/0
Vas deferens (right and left score each)	2/0

(性別違和の頻度、生殖能力)

性分化疾患(DSD)の長期予後には、外性器および内性器の表現型、生殖能力・性的機能、社会的ならびに精神的性発達適応を含む身体・精神的健康、QOL、社会的参加を含める必要がある¹⁾。本項では、DSDの長期予後のうち、精的・性的性発達と性機能・生殖能力を中心に述べる。

A. 精神的性発達と性別違和

ヒトの精神的性成達は、性の自己意識である性自認(gender identity)、男性的あるいは女性的であるとみなされる行為である性役割(gender role)、および恋愛や性愛の対象である性別を指す性指向(sexual orientation)(異性愛 heterosexuality、同性愛 homosexuality、両性愛 bisexuality)の3つの構成要素からなる。

性同一性とは、性自認に一貫性と持続性のあることである。一方、自己の性別に違和感を感じ、強く自分とは反対の性別を求めるようになった場合には、性別違和(gender dysphoria:GD)という。また、自らの身体的性別に対する意識や認知は、固定的ではなく、とくに思春期年齢では揺れ動くこともある。

なお、性自認と性役割・性指向には相関があるが、両者は別の概念である。従って、女性なのに行動が男性的である(性役割が男性)、女性なのに性愛の対象が女性である(同性愛)からといって、性自認に異常がある(性自認が男性である)ということではない²⁻⁴⁾。

精神的性成達の基盤にある脳の性分化には、遺伝情報や性ホルモンであるアンドロゲンといった生物学的な因子と、生後の社会心理的な環境要因の両者の影響があると考えられる⁵⁻⁷⁾。

B. DSDにおける性別違和の頻度

DSDに起こる性別違和の頻度は8.5~20%と報告されている⁸⁾。女性として生活している先天性副腎皮質過形成(CAH)に起こる性別違和の頻度は、一般女性の頻度が0.005%であるのに対して、CAHでは5.2%と報告されている⁹⁾。CAH以外のDSDにおける性別違和の実態は、1998年にSlijperにより初めて報告された¹⁰⁾。

DSDの性別違和の頻度に関する国外からの報告を、表1にまとめて示した^{9,11-13)}。本邦では大山らがDSD 194例に関して、性自認の調査を実施している¹⁴⁾。

C. DSDと精神的性発達と生殖能力

DSDは、46,XY DSD、46,XX DSD、および性染色体性DSDの3つのサブグループに分類される。

1. 46,XY DSD

1) 精神的性成達の基盤となる病態

胎生期のアンドロゲン不足あるいは作用不全により、出生時に男児として非典型的な外性器を呈する。原因は、性腺形成不全、テストステロン産生不全、テストステロン作用不全である。性腺形成不全としては、46,XY 性腺異形成と混合性性腺異形成などである。テストステロン産生不全としては、17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素(17β-HSD)欠損症である。テストステロン作用不全としては、5α-還元酵素欠損症とアン

表1 様々なDSDにおいて、社会的性を女性(F)あるいは男性(M)に変わりたいと考えている(gender dysphoria)あるいは実際に社会的性を変更(gender change)した頻度(%)

疾患	F to M	M to F	文献
46, XX CAH	5.2	12.1	9
46, XY, 5α-RD2-D	63-66	0	11
46, XY, 17β-HSD3-D	64	0	11
46, XY CAIS	0	0	12
46, XY PAIS	7	14	12
46, XY micropenis	0	3	12
46, XY nonhormonal DSD ^a	35	0.3	13

5α-RD2-D: 2型5α還元酵素欠損症

17β HSD3-D: 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素3型

CAIS: 完全型アンドロゲン不応症

PAIS: 部分型アンドロゲン不応症

a. 総排泄腔外反症、外傷による陰莖損失など

ドロゲン不応症である。

精神的性発達とDSDの病態との関係においては、胎生期の脳へのアンドロゲン暴露の程度、外陰部形成手術の結果、および出生後の性ホルモンの環境(ホルモン治療など)が、患児の性自認、性役割、および性指向の形成に影響すると考えられる^{5,6)}。

2) 46,XY DSD の長期予後

Kohlerら¹⁵⁾は、46,XY DSDの成人57例において、外性器形成手術の結果や性生活への満足度について調査している。調査対象疾患を表2に示した。

表2 調査対象となったXY, DSDの診断と、アンドロゲンの作用状態による分類

XY, DSD-CF (n=17)	XY, DSD-PF (n=30)	XY, DSD-PM (n=10)
完全型性腺異形成症(n=6) 完全型アンドロゲン不応症(n=11)	部分型/混合性性腺異形成症(n=6) 部分型アンドロゲン不応症(n=6) 5 α 還元酵素(2型)欠損症(n=4) 17 β -ヒドロキシステロイド3欠損症(n=3) LH受容体欠損(n=1) 全陰茎欠損(n=1) 分類不能(n=1)	部分型/混合性性腺異形成症(n=3) 陰囊陰茎尿道下裂(n=3) 陰茎尿道下裂+小陰茎(n=1) 尿道上裂(n=1) XY男女中間型外性器(46,XY hermaphroditism) 分類不能(n=1)

XY, DSD-CF: 女性として養育されているが、男性ホルモンの作用は認められない
XY, DSD-PF: 女性として養育されているが、男性ホルモンの作用が部分的に認められる
XY, DSD-PM: 男性として養育されているが、男性ホルモンの作用は部分的である

(1) 外性器形成手術への満足度(表3)

XY DSD-PF(社会的に女性であるが外性器の男性化を伴っている)で外性器形成手術を受けた半数例以上(57.9%)が、術後の外性器の形態や陰核の性感に不満を持っており、性的興奮を得にくい(47.1%)と回答し、受けた手術回数が多いほどその傾向が顕著であった。また、回答内容は世代間で同じ傾向であったことから、形成手術の技術的進歩には影響されていないと考えられた。一方、同じXY DSD-PFであっても、形成手術を受けていない場合には外性器の形態への不満や、快感を得にくいと回答する頻度は低かった。

表3 XY, DSD-PF 女性の性生活上の問題と外性器形成手術の有無、回数との関係

	外性器形成手術未実施	外性器形成手術実施	手術回数2回以下	手術回数2回以上
性生活への満足度				
満足	n=10 5 (50.0%)	n=19 5 (26.4%) *	n=9 2 (22.2%)	n=10 3 (30.0%)
あまり満足でない	n=4 4 (40.0%)	n=11 3 (15.8%)	n=1 1 (11.1%)	n=2 2 (20.0%)
不満	n=1 1 (10.0%)	n=11 11 (57.9%)	n=6 6 (66.7%)	n=5 5 (50.0%)
性欲減退	n=9 3 (33.3%)	n=17 8 (47.1%)	n=8 4 (50.0%)	n=9 4 (44.4%)
性的興奮を得にくい	n=10 3 (30.3%)	n=18 8(47.1%)	n=8 2 (25.0%)	n=10 6 (60.0%)
オルガスムスに到達しにくい	n=10 5 (50.0%)	n=15 7 (46.7%)	n=7 2 (28.6%)	n=7 5 (62.5%)
性交困難	n=8 1 (12.5%)	n=16 3 (18.8%)	n=11 0	n=9 3(33.3%) *

(2) 性生活全般に対する不満足度

性生活全般に対する不満足度は、XY DSD-PM(50.0%) > XY DSD-PF(41.3%) > XY DSD-CF(23.5%) > 対照健常女性(11.5%)であった。

[略語説明 PM: 社会的男性・外性器に男性化障害がある、PF: 社会的な女性・外性器の男性化を認める、CF: 社会的な女性・外性器に男性ホルモン作用は認められない(アンドロゲン不応症)]。

(3) XY DSD 女性、XY DSD 男性、および対照女性の性的活動と性的問題(表4)

性指向に関しては、XY DSD-PFでは性指向が女性に向いている同性愛の頻度が高く、胎生期のアンドロゲンの精神的性発達への影響(アンドロゲンの脳の男性化作用)が推測された。一方、XY DSD-CF(完全型アンドロゲン不応症)では、性指向は93.3%が異性愛であり、遺伝学的にY染色体の存在は性指向に影響しないと考えられた。

((1)~(3)の結果は、XY DSD で

表4 XY, DSD 女性、XY, DSD男性、および対照女性の性的活動と性的問題

	XY, DSD-CF	XY, DSD-PF	XY, DSD-PM	Control females
年齢(平均と年齢幅)	27(18-49)	25(18-62)	19.5 (18-50)	27 (18-57)
現在の性的パートナーの有無	n=17 12 (70.6%) 5 (29.4%)	n=30 15 (50.0%) * 15 (50.0%)	n=10 1 (10%) 9 (90.0%)	n=145 101 (69.7%) 44 (30.3%)
これまでの性的パートナー	n=15 男性のみ 14 (93.3%) 女性のみ 0 両性 1 (6.7%) いない 0	n=22 15 (68.2%) * 2 (9.1%) 4 (18.2%) 1 (4.5%) 0	n=6 0 5 (83.3%) 0 1 (16.7%) 0	n=145 127 (87.6%) 7 (4.8%) 11 (7.6%) 0
マスターベーション経験年齢	16歳 (16-33)	13.5 (8-24)	14 (7-16)	14 (4-7.6)
産性交の経験	n=15 15 (100%) 0	n=23 17 (73.9%) * 6 (21.1%)	n=6 4 (66.7%) 2(33.3%)	n=145 144 (99.3%) 1 (0.7%)
性行為への恐れ	n=16 6 (37.5%)	n=27 18 (66.7%) *	n=9 4 (44.4%)	n=137 19 (13.9%)

XY, DSD-CF: 社会的な女性、男性ホルモンの作用は認められない
XY, DSD-PF: 社会的な女性、男性ホルモンの作用が部分的に認められる
XY, DSD-PM: 社会的な男性、男性ホルモンの作用は部分的である
* 統計学的に有意差あり

は、外性器の女性化形成手術を受けて女性として生活する場合のほうが、手術結果や性生活全般に対する不満の頻度が高いことを示している。

(4) 46,XY DSD の生殖能力

女性として生活している完全型アンドロゲン不応症(CAIS)には妊孕能はない。部分型アンドロゲン不応症(PAIS)の場合には、表現型に大きなバリエーションがあり、成人患者の生活に関する情報が少なく、とくに生殖能力については不明な点が多い¹⁶⁾。PAIS が男性として社会生活を送る場合には生殖能力を持つ可能性はあるが^{17,18)}、一方、PAIS 成人男性 15 例においてペニスをを用いた膣性交の経験がないという報告もある¹⁹⁾。

5 α -還元酵素欠損症は、精子形成能は保たれており、男性としての生殖能力はある²⁰⁾。高容量の男性ホルモン投与により生殖能力は改善するとされる²¹⁾。女性として養育された 5 α -還元酵素欠損症では、適正な膣形成が行われれば、満足する性交を行うことが可能である²²⁾。17 β -HSD 欠損症は、男性として生活している場合には、正常な性機能と生殖能力が認められる²³⁾。

2. 46,XX DSD

1) 精神的性発達の基盤となる病態

胎生期のアンドロゲン作用により外性器が男性化することである。精神的性発達への影響としては、胎生期における脳へのアンドロゲン作用が、性自認の確立と形成、性役割、性指向に影響することである^{5,6)}。46,XX DSD の原因としては CAH が最も多い。

2) 46,XX DSD の長期予後

(1) CAH 成人女性の性機能・生殖能力に関する調査

北米における、21-水酸化酵素欠損症による CAH 成人女性 54 例の、性機能、生殖能力に関する調査結果を表 5

に示す²⁴⁾。その結果、単純男性化型および非古典型 CAH の 90% 以上に異性のパートナーとの性体験があったに

対して、塩喪失型の 57% にしか異性のセックスパートナーがいなかった。性的活動のある CAH 女性のうち、妊娠率は塩喪失型が、単純男性化型と非古典型に比較して低かった。月不順の頻度は、古典型、非古典型 CAH で差がなかったが、副腎性ホルモンである 17 α -ヒドロキシプロゲステロン(17OHP) およびアンドロステンジオン高値と関係しており、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR や多毛との相関はなかった。多毛は、むしろ非古典型に高頻度に認められた。結論として、単純男性化型 CAH に比べて塩喪失型 CAH 女性の性的活動は有意に低かった。これらの結果は、1987 年の Johns Hopkins 大学の Mulaikal ら²⁵⁾による CAH 女性 80 例での調査結果と同様である。

スウェーデンからの、CAH 女性(62 例)の遺伝子型、臨床型と性機能・生殖能力・妊娠の

表5 CAH (CYP21) 成人女性54例の性発達・性体験・妊娠

CAH病型	性体験がある	妊娠 (性体験があるもの の内)	月経不順	多毛
塩喪失型 平均29.5歳 n=14	57%	12.5%	1/3	32%
単純男性化型 平均34.2歳 n=11	91%	50%	1/3	
非古典型 平均33.9歳 n=14	96%	48%	1/3	39%

表6 CAHの遺伝子型、臨床型と性経歴との関係

	Null/null	12 splice	単純男性化型	非古典型
患者数 (30歳未満の数)	14 (8)	15 (7)	27 (12)	6 (3)
子供がいる患者数	0 (0%)	2 (13%)	9 (33%)	3 (50%)
異性との 性体験がない	10 (71%)	8 (53%)	5 (19%)	2 (33%)
性経歴年齢(患者数)	17.5 (n=12)	20.6 (n=8)	19.0 (n=25)	16.4 (n=5)

表7 CAH女性と対照女性の性生活、妊娠の実態の比較

	CAH (n=62)	対照(n=62)	p
平均年齢(歳)(範囲)	30 (18-63)	31 (19-63)	-
初経年齢(歳)	13.1(8-20)	12.8 (10-16)	NS
性交開始年齢(歳)	18.7	16.6	<0.0094
決まった性行為の パートナーがいない	24 (39%)	11 (18%)	<0.031
月経不順	11/39 (28%)	9/32 (28%)	NS
妊娠経験がない	46 (74%)	21 (34%)	<0.001
最初の妊娠年齢(範囲)	30 (21-39)	27.7 (19-42)	< 0.001
妊娠したことがある	16	41	< 0.0001
総妊娠回数	31	76	< 0.0001
満期まで継続	25	54	< 0.0056
流産	2	4	NS
人工妊娠中絶	4	16	< 0.004

実態との関係に関する報告を表 6 および表 7 に示す²⁶⁾。

以上の3つの調査の共通の結論として、CAH 女性で性的活動性が低下している理由としては、外性器の男性化の程度や形成手術の結果への満足度ではなく、胎児期のアンドロゲン作用による精神的性発達の変化が、性的活動への消極性により影響しているとしている。

(2) 完全男性化型 CAH の性決定

遺伝的に女性である CAH の場合、出生時に外性器が完全男性化型 (Prader 分類での V 度) を呈しているにもかかわらず、女性として養育するのが原則である²⁷⁾。大山らは¹⁴⁾、小児に適応されている性同一性障害 (現在の性別違和) の診断基準 (DSM-IV-TR) と外性器の男性化度の指標である Prader 分類を用いて、本邦 CAH 女性 142 例において胎生期のアンドロゲンの精神的性発達への影響を検討した結果、DSM-IV-TR 該当有り例となし例で Prader 分類の平均値に差を認めなかったことから、従来どおり CAH 女性は女性として養育することが基本であると結論している。

一方、完全男性化型 CAH 女性例で男性として養育された場合でも、将来精神的性発達に問題が起こらない例や、女性として養育された場合に性違和を訴え性同一性の障害が出現する例のあることから、完全男性化型 CAH 女性の性決定の方針については、まだ結論は出ていないとする見解がある^{28,29)}。

(3) CAH 女性の生殖能力

21-水酸化酵素欠損による CAH の妊娠率は、1980 年代の調査では塩喪失型で 6.7%、単純男性化型で 33~60% と報告された²⁵⁾。妊娠率の低い理由としては、外性器形成手術の結果が不良のための性的活動性の低下、高アンドロゲン血症のコントロールが不十分なための月経異常などがあげられる^{26,30)}。一方、Cateras らは 106 人の CAH 女性における最近の調査で、挙児を希望して積極的にグルココルチコイド投与法を適正化して血中アンドロゲン濃度を正常化できた例や、妊娠に向けて産科的介入を行った例では、塩喪失型で 88.9%、単純男性化型で 92.9% が妊娠できたと報告している³¹⁾。両側の過形成副腎を腹腔鏡的に摘出した後に、妊娠、出産したという報告もある³²⁾。

非古典型 CAH (Nonclassical CAH) に関しては、挙児を希望した 95 人中 85 人が妊娠可能であったことから、非古典型 CAH 女性の生殖能力低下はきわめて軽度といえる³³⁾。なお、多毛を呈する多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) では、最大 30% 程度に非古典型 CAH が見つかることされ、CAH による高アンドロゲン血症は PCOS 様病態を引き起こすと考えられる³⁴⁾。

(4) CAH 男性の生殖能力

CAH 男性で父親になっている頻度は、年齢をマッチさせた対象男性の約 1/5 と極めて低頻度であったとする報告がある^{35,36)}。その理由は、高濃度の血中アンドロゲンおよびアンドロゲンから転換されたエストロゲンが、下垂体からの黄体化ホルモン分泌を低下させることにより、精巣のライディッヒ細胞の機能や精子形成能が障害されるためとされる³⁶⁾。

一方、フランスにおける成人 CAH 男性 219 人 (18-79 歳、平均 32.1 歳) の調査において、65% が配偶者を持つ女性パートナーがおり、そのうちの 51% が 1 人以上の挙児を得ていたと報告されている。この集団での 71 人の精子数検査では、正常 34%、中等度減少 24%、高度減少 30%、無精子 12% であった。さらに、精巣エコー検査では 57% が精巣容量と構造が正常であったが、副腎残存腫瘍 (adrenal rest tumor) が 56% (79% が両側性) に認められ、血中 FSH 高値およびインヒビン B 低値を伴い精子数減少と関連していた³⁷⁾。最近、男性 CAH において挙児獲得を目的として積極的にホルモンコントロール状況を改善した結果、88% (17 人中 15 人) に挙児が得られたとする報告がある³⁸⁾。

3. 性染色体性 (Chromosomal) DSD

混合性性腺異形成症 (MGD) における精神的性発達に関する検討において、Reiner³⁹⁾ は、女性として養育されていた 11 例中の 6 例 (55%) が、社会的性を男性に変更することを希望した

と報告している。また、Szarras-Czapnik⁴⁰⁾は、男性として養育されている MGD10 例の性自認は男性であり、うち 7 例が女性と性交経験があったが、一方、女性として養育されている MGD9 例のうち 2 例は女性としての性自認はなく、女性として養育された MGD の多くは男性との性体験に乏しいと報告している。Ocal ら⁴¹⁾も、13 歳で外性器の男性化手術を行って、社会的性を女性から男性に変更した MGD 例を報告している。

文献

1. 緒方勤、堀川玲子、長谷川奉延、位田忍、向井徳男、安達昌功、有阪治、藤枝憲二：性分化異常症の管理に関する合同見解。日児誌 2008; 112: 565-76.
2. 山内俊雄：性同一性の障害の診断。性同一性障害の基礎と臨床 改訂版(山内俊雄編)。新興医学出版社、2004: 39-53.
3. Steensma TD, Kreukels BP, de Vries AL, et al. Gender identity development in adolescence. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. Horm Behav 2013; 64: 288-97.
4. 佐々木掌子：性同一性障害の具体的な性自認機序。日本医事新報 2014; 4682: 68-69.
5. 有阪治：脳の性分化と性ホルモン。日児誌 2000; 104: 1073-1076.
6. Meyer-Bahlburg HF. Sex steroids and variants of gender identity. Endocrinol Metab Clin North Am 2013; 42: 435-452.
7. McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. Nat Neurosci 2011; 14: 677-683.
8. Furtado PS, Moraes F, Lago R, et al. Gender dysphoria associated with disorders of sex development. Nat Rev Urol 2012; 9: 620-627.
9. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav 2005; 34: 389-397.
10. Slijper FM, Drop SL, Molenaar JC, et al. Long term psychological evaluation of intersex children. Arch Sex Behav 1998; 27: 25-44.
11. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. Arch Sex Behav 2005; 34: 399-410.
12. Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. Arch Sex Behav 2005; 34: 411-421.
13. Meyer-Bahlburg HF. Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. Arch Sex Behav 2005; 34: 423-438.
14. 大山建司、深見真紀、緒方 勤：性分化疾患の性自認に関する調査研究。日児誌 2013; 117: 1403-1408.
15. Köhler B, Kleinemeier E, Lux A, et al. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study. DSD Network Working Group. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 577-588.
16. Wisniewski AB, Mazur T. 46,XY DSD with female or ambiguous external genitalia at birth due to androgen insensitivity syndrome, 5 alpha-reductase-2 deficiency, or 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: A review of quality of life outcomes. Int J Pediatr Endocrinol. 2009; 2009: 567430. doi: 10.1155/2009/567430. Epub 2009 Sep 10.
17. Gooren L. Improvement of spermatogenesis after treatment with the antiestrogen tamoxifen in a man with the incomplete androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 1207-1210.
18. Giwercman A, Kledal T, Schwartz M, et al. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2253-2259.
19. Bouvattier C, Mignot B, Lefevre, H, et al. Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3310-3315.

20. Katz MD, Kligman I, Cai LQ, et al. Paternity by intrauterine insemination with sperm from a man with 5alpha-reductase-2 deficiency. *N Engl J Med* 1997; 336: 994-997.
21. Price P, Wass JA, Griffin JE, et al. High dose androgen therapy in male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase deficiency and disorders of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1984; 74: 1496-1508.
22. Costa EMF, Arnold IJP, Inacio M, et al. Normal bone density in male pseudohermaphroditism due to 5alpha-reductase 2 deficiency. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2001; 56: 139-142.
23. Mendonca BB, Inacio M, Arnhold IJ, et al. Male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 299-309.
24. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4429-4438.
25. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987; 316: 178-182.
26. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23: 1607-1613.
27. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133-4160.
28. Woelfle J, Hoepffner W, Sippell WG, et al. Complete virilization in congenital adrenal hyperplasia: clinical course, medical management and disease-related complications. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 231-238.
29. Houk CP, Lee PA. Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4501-4508.
30. Jääskeläinen J, Hippeläinen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 687-692.
31. [Casteràs A1](#), [De Silva P](#), [Rumsby G](#), [Conway GS](#). Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 833-837.
32. Dagalakis U, Mallappa A, Elman M, et al. Positive fertility outcomes in a female with classic congenital adrenal hyperplasia following bilateral adrenalectomy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;10. doi: 10.1186/s13633-016-0028-4. Epub 2016 May 20.
33. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1182-1190.
34. Reichman DE, White PC, New MI, et al. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2014; 101: 301-309.
35. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5110-5121.
36. Gooren L. Androgens and estrogens in their negative feedback action in the hypothalamo-pituitary-testis axis: site of action and evidence of their interaction. *J Steroid Biochem* 1989; 33: 757-761.
37. Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, et al. Clinical outcome, hormonal status, gonadotrope axis, and testicular function in 219 adult men born with classic 21-hydroxylase deficiency. A French National Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2303-2313.
38. King TF, Lee MC, Williamson EE, Conway GS. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 2016; 84: 830-836.

39. Reiner WG. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 549-553.
40. Szarras-Czapnik M, Lew-Starowicz Z, Zucker KJ. A psychosexual follow-up study of patients with mixed or partial gonadal dysgenesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 333-338.
41. Ocal G, Berberoğlu M, Siklar Z, et al. Gender dysphoria and gender change in an adolescent with 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 301-304.

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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

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, Ogata T, Onishi I, Satoh 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.	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>	24 (1)	11-14	2015
Kagami M, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T, Fukami M, Ogata T	Epimutations of the IG-DMR and the <i>MEG3</i> -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, Ogata T*	Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving <i>CDKN1C</i> .	<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, 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.	<i>J Hum Genet</i>	60 (4)	175-182	2015
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).	<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, Ogata T, Giulivi C	Impact of a novel homozygous mutation in nicotinamide nucleotide transhydrogenase on mitochondrial DNA integrity in a case of familial glucocorticoid	<i>BBA Clinical</i>	1 (3)	70–78	2015
Sano S, Iwata H, Matsubara K, Fukami M, Kagami M, Ogata T	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, Ogata T, Kim HG, Layman LC, Gusella JF, Crowley WF Jr	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, Ogata T*	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, 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.	<i>Horm Res Paediatr</i>	84 (5)	305–310	2015
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.	<i>Clin Epigenet</i>	7(1)	90	2015
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	<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, Ogata T, 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
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 <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, Ogata T, 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, Ogata T*	Combined steroidogenic characters of fetal adrenal and Leydig cells in childhood adrenocortical	<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, Ogata T, Fukami M*	Blood allopregnanolone levels in women with polycystic ovary syndrome.	<i>Clin Endocrinol</i>	85	151-152	2016
Miyamichi D, Asahina M, Nakajima J, Sato M, Hosono K, Nomura T, Negishi T, Miyake N, Hotta Y, Ogata T, 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, Ogata T*, 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, Ogata T*	Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type Ib in a patient with multilocus methylation defects: a female-dominant	<i>J Hum Genet</i>	(accepted)		

Ogata T*, 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, Ogata T	<i>SHOX</i> Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Non-Syndromic Short Stature.	<i>Mol Syndromol</i>	(accepted)		
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 <i>SRY</i> Are Not Associated with the Risk of Hypospadias.	<i>Sex Dev</i>	10 (1)	12-15	2016
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.	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>	25(2)	37-44	2016
Miyoshi Y*, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K	Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists.	<i>Clin Pediatr Endocrinol</i>	25(2)	45-47	2016
Fujisawa Y, Fukami M, Hasegawa T, Uematsu A, Muroya M, Ogata T	Long-term clinical course in three patients with <i>MAMLD1</i> mutations.	<i>Endocr J</i>	63(9)	835-839	2016
Naiki Y*, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M	Extra-Adrenal Induction of <i>Cyp21a1</i> Ameliorates Systemic Steroid Metabolism in a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia.	<i>Endocr J</i>	63(10)	897-904	2016

Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Narumi S, Fukami M*	<i>NROB1</i> frameshift mutation in a boy with idiopathic central precocious puberty.	<i>Sex Dev</i>	10(4)	205-209	2016
Miyado M, Inui M, Igarashi M, Katoh-Fukui Y, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Kashimada K, Miyado K, Tamano M, Ogata T, Takada S, Fukami M*	The p.R92W variant of <i>NR5A1/Nr5a1</i> induces testicular development of 46,XX gonads in humans, but not in mice: Phenotypic comparison of human patients and mutation-induced mice.	<i>Biol Sex Differ</i>			2016
Fukami M, Suzuki E, Shima H, Toki M, Hanew K, Matsubara K, Kurahashi H, Narumi S, Ogata T, Kamimaki T	Complex X-chromosomal rearrangements in two women with ovarian dysfunction: implications for chromothripsis/chromoanaphase-dependent and -independent origins of complex genomic	<i>Cytogenet Genome Res</i>	150(2)	86-92	2016
Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, Ogata T, Kashimada K, Fukami M*	Identical <i>NR5A1</i> missense mutations in two unrelated 46,XX individuals with testicular tissues.	<i>Hum Mutat</i>	38(1)	39-42	2017
Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Kurokawa-Seo M, Fukami M, Ogata T*	<i>FGFR1</i> Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region.	<i>Hum Mutat</i>	38(5)	503-506	2017

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.	<i>J Cell Mol Med</i>	21(10)	2623-2626	2017
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,	Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations.	<i>Andrology</i>	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.	<i>J Obstet Gynaecol Res</i>	43(11)	1738-1742	2017
Yamamoto K, Saito H, Nakagawa N, Nakajima H, Hasegawa T, Fujisawa Y, Kagami M, Fukami M, Ogata T*	<i>De Novo IGF2</i> Mutation on the Paternal Allele in a Patient with Silver-Russell Syndrome and Ectrodactyly.	<i>Hum Mutat</i>	38(8)	953-958	2017
Miyado M, Yoshida K, Miyado K, Katsumi M, Saito K, Nakamura S, Ogata T, Fukami M*	Knockout of murine <i>Maml1</i> impairs testicular growth and daily sperm production but permits normal postnatal androgen production and fertility.	<i>Int J Mol Sci</i>	18(6)	pii: E1300	2017
Suzuki E, Bo R, Sue K, Awano H, Ogata T, Narumi S, Kagami M, Sano S, Fukami M*	<i>De Novo</i> 50-bp <i>GNAS</i> (<i>Gs-alpha</i>) Intragenic Duplication in a Patient with Pseudohypoparathyroidism Type 1a.	<i>Cytogenet Genome Res</i>	153(3)	125-130	2017
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 <i>KMT2D</i> , a Gene Associated with Kabuki syndrome: A Case Report.	<i>Front Genet</i> (Genetic Disorders Section)	11	210	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.	<i>Sex Dev</i>	11(5-6)	284-288	2017
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.	<i>Arch Environ Contam Toxicol</i>	74(2)	240-247	2018
Yamamoto K, Okamoto S, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, Ogata T*	<i>FGFR1</i> Disruption Identified by Whole Genome Sequencing in a Male With a Complex Chromosomal Rearrangement and Hypogonadotropic	<i>Am J Med Genet A</i>	176(1)	139-143	2018
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.	<i>J Med Genet</i>	55(2)	81-85	2018
Ono H, Numakura C, Homma K, Hasegawa 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.	<i>J Steroid Biochem Mol Biol</i>	178	177-184	2018
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.	<i>Hum Mutat</i>			2018

Ono H, Saitsu , 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.	<i>Sci Rep</i>	8(1)	2287	2018
Fukami M*, Shima H, Suzuki E, Ogata T, Matsubara K, Kamimaki T	Catastrophic Cellular Events Leading to Complex Chromosomal Rearrangements in the Germline.	<i>Clin Genet</i>	91(5)	653-660	2017
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.	<i>Clin Endocrinol</i>	88(3)	351-359	2018