

性分化疾患対応の手引き（小児期）

日本小児内分泌学会性分化委員会

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 性分化疾患に関する研究班

性分化疾患対応 -小児期 Ver.7 071914

緒言

性分化疾患 (Disorder of Sex Development; DSD) は、性腺、外性器及び内性器の分化が非典型的である状態をいう。生直後から生涯にわたり、内科的・外科的治療に加え、心理的なサポートも必要となる。出生時にこの状態に気付かれた場合は、社会的性の決定に関わる問題であるため、医学的にも、また両親の心理面においても迅速で適切な対応が必要である。しかしながら、稀少疾患が多いこと、専門医がチームで診療できる施設が少ないことから、その対応は必ずしも適切に行われていないのが現状である。そこで日本小児内分泌学会では、本邦における DSD 診療の標準化・均てん化を目的として、出生時から2歳までの新生児・乳児期における初期対応の手引きを2011年に作成した。今回その続編として、小児期における対応の手引きを作成した。この手引きは、主として新生児期・乳児期に診断された子どもたちのフォローアップの手引きである。初期対応の手引きと同様、主要なメッセージとして、「性分化疾患は、その取り扱いについて経験の豊富な施設で扱うべき疾患である」ということを強調したい。

この手引きを日常診療に役立てて頂き、DSD 診療の標準化・均てん化が図れば幸いである。

なお、長じてから DSD を有することに気づかれる例もある。この場合は、「初期対応の手引き」に戻って診療を開始していただきたい。ただし、社会的性がすでに決定されているので、対応は慎重に行われなければならない。性の変更を考慮した方が良い場合もあるが、文献のみで拙速に判断することは避け、個々の症例できめ細かく対応することがのぞまれる。小児期以降に診断された場合の対応と、思春期における対応について、今後手引きを作成していく予定である。

性分化疾患対応の手引き ー小児期

日齢	説明項目	保護者	本人
幼児期 (2歳以降)	長期的診療計画 予後	<ul style="list-style-type: none"> ● 診断・病態理解の確認 ● 予後の説明 ● 外陰形成術の予定 ● 二次性徴：症例により性ホルモン補充療法、性腺摘除術と必要性(解説参照) ● 成人性機能（女児選択の場合）：膣形成、性交、妊孕性についても可能なかぎり説明。(必要に応じ)産婦人科医を紹介 ● 成人性機能（男児選択の場合）：尿道形成、性交、妊孕性についても可能な限り説明。小児泌尿器科医併診の継続。 ● 不確定なことは「不確定である」ときちんと説明するが、希望的側面も話せるとよい。 ● 心理カウンセリング：保護者側からの要望の有無にかかわらず勧める。隠れたニーズを拾い上げることも必要。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 保護者への説明の場に、本人も同席するとよい。病名がさりげなく伝わると良い。 ● 外科的処置に関してはできるだけアセントをとる。 ● 外科的処置に際してはプレパレーションを行う。 ● 心理カウンセリング：できるだけ介入を開始する。性自認の評価も含めて行い、本人の混乱を避けるよう対処を始める。
小児期 (6歳以降)	診療計画	<ul style="list-style-type: none"> ● 診断・病態理解の確認 ● 本人への疾患の説明を徐々に行うよう促す ● 本人に対し、近々に行う治療（今後1～2年）について説明するよう促す。 ● 心理カウンセリング：保護者側からの要望の有無にかかわらず勧める。隠れたニーズを拾い上げることも必要。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 保護者への説明の場に、本人も同席するとよい。基本的に、病名を伝える。 ● 保護者からの説明に合わせて医療者からも近々の治療について説明する。 ● 外科的処置に関してはアセントをとる。 ● 外科的処置に際してはプレパレーションを行う。 ● 心理カウンセリング：できるだけ介入を開始する。性自認の評価も含めて行い、本人の混乱を避けるよう対処を始める。

表1 泌尿器科・内科治療の実際（原疾患の治療は除く）

時期		泌尿器科的治療	内科的治療
~6~12ヶ月		外陰部形成術（尿道形成術、女性化外陰部形成術） 性腺生検・性腺摘除術（必要に応じて）	男児：テストステロン療法（エナルモンデポー®、T/DHT軟膏*3）
~1歳半		外陰部形成術（尿道形成術・膣形成術） 性腺生検・性腺摘除術（必要に応じて）	
小児期	男児	外陰部形成術	
思春期 年齢	男児 ~15歳	外陰部形成術	性ホルモン補充療法：テストステロン(エナルモンデポー®)、HCG・FSH(ゴナトロピン®、ゴナールエフ®)、塩酸メテノロン(プリモボラン®)、T/DHT軟膏
	女児 ~14歳	膣内視鏡・尿道鏡（全麻下で行うこと）、膣形成術	性ホルモン補充療法：エストロジェン(プレマリン®、ジュリナ®、エストラーナ®など)、カウフマン療法
成人期*1		(必要に応じて)外陰部形成術、泌尿器科的治療(尿失禁等に対し)	性ホルモン補充療法継続 拳児希望の場合の LHRH 療法(ヒポクライン®)、 HCG-FSH 療法は産婦人科・泌尿器科にて行う*2。

*1 思春期以降は成人内科、成人泌尿器科、産婦人科への移行を考慮する。

*2 女性のFSH療法は多胎妊娠等の問題がある。

*3 T/DHT軟膏：テストステロン／ジヒドロテストステロン軟膏。テストステロン軟膏は市販薬有り。いずれの軟膏も、ワセリンを基質にして高純度化学薬品2.5~5%(重量%)の院内調剤が可能である。各病院の薬局と相談すること

表2 性腺の悪性腫瘍のリスクと取り扱い (Consensus Statement 2006 より)

リスク分類	疾患	悪性疾患危険度	推奨処置	報告数	報告患者数
高	性腺異形成(+Y)* ³ 腹腔内性腺	15-35 %	性腺摘除* ¹	12	>350
	部分型アンドロゲン不応症、腹腔内性腺	50	性腺摘除* ¹	2	24
	フレイジャー症候群	60	性腺摘除* ¹	1	15
	デニス-ドラシュ症候群(+Y)	40	性腺摘除* ¹	1	5
中等	ターナー症候群(+Y)	12	性腺摘除* ¹	11	43
	17-β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	28	注意深く経過観察	2	7
	性腺異形成(+Y)* ³ 陰嚢内性腺	不明	生検・放射線治療?* ²	0	0
	部分型アンドロゲン不応症 陰嚢内性腺	不明	生検・放射線治療?* ²	0	0
低	完全型アンドロゲン不応症	2	生検・放射線治療?* ²	2	55
	卵精巢性性分化疾患	3	精巣組織除去?	3	426
	ターナー症候群(-Y)	1	無処置	11	557
リスク無し	5α還元酵素欠損症	0	未解決	1	3
(?)	ライディッヒ細胞低形成	0	未解決	1	2

* 1 性腺摘除：診断したらすぐに行う。

* 2 生検・放射線治療?：思春期に少なくとも 30 個以上の精細管を検索。OCT3/4 免疫組織染色に基づく検索が望ましい。

* 3 性腺異形成(+Y)：TSPY(testis-specific protein Y encoded)遺伝子を含む GBY 領域陽性の場合。

解説

性分化疾患 小児期の診療について

1. 小児科外来フォロー

幼児期及び小児期（思春期前まで）には、副腎疾患や腎疾患及び合併症を有する症例以外は、投薬などの「内科的治療」は必要がなくなるため、フォローが途絶えてしまうケースがある。

しかしながら、**半年に一回程度の外来フォローは以下の点が必要である。**

- A) 成長発達の観察： 成長発達に問題はないか、定期的に観察する
- B) 社会生活における心理的問題： 2歳頃には性の自認が確立すると考えられている。特に、集団生活が始まると、自認した性と社会的に選択した性との間で葛藤が生じる可能性がある。また、この様な葛藤の結果が言動となって現れた場合、家族にも葛藤が生じる可能性がある。児の社会的性の再考、本人及び家族に対する心理的・社会的サポートが必要となる場合もあり、それらに適切な時期に迅速に介入することができるように、定期的フォローが必要である。
- C) 二次性徴の適切な時期での導入： 性腺機能不全の場合、暦年齢、身長、本人の希望などを考慮して、開始時期を考える。（具体的導入時期・方法については「思春期の対応」に記載予定）

2. 泌尿器科的（外科的）治療

外科的治療についてはさまざまな意見があるが、現在最も一般的に施行されている方法と時期を示した。

- A) 男児： 表1に示したように、外陰部形成術・尿道形成術が必要となることがある。
- B) 女児： 幼児期早期を除き、それまでに治療が一時終了していれば、小児期には外陰部の形成術、検査は行わなくてよい。特に膣内視鏡や膀胱鏡、膀胱造影は行わず、膣形成術後の膣拡張のためのブジーも行わない。思春期を迎えた時に、すべての処置を全身麻酔下で行うことが望ましい。
- C) 性腺腫瘍と治療： 表2に、2006年の“Consensus Statement”より性腺の悪性腫瘍のリスクと取り扱いについての記載を示した。このStatementでも述べられているように、検討された症例数の少ない疾患も多く、EBMが十分と言えない例もあるため、現時点での参考として取り扱うようにする。
- D) 性腺切除術については、C)の悪性腫瘍のリスク、性腺を残しておくことによる不利益等にてらして考慮するが、さまざまな意見があり、個別の対応が必要である。

参考文献

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA et al., LWPES/ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 91:554-63, 2006.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics. 118(2):e488-500, 2006. (註：文献1と同じ)
3. Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ, et al. Genetic causes of human reproductive disease. J Clin Endocrinol Metab 87:2447-54, 2002.
4. Forest MG. Diagnosis and treatment of disorders of sexual development. Endocrinology. 5th edition. DeGroot LJ, Jameson JL., Edit. Elsevier Saunders, 2004.
5. Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, et al. Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. Pediatrics 110:31-41, 2002.
6. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA; Writing Committee for the International Intersex Consensus Conference Participants. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International Intersex Consensus Conference. Pediatrics. 118(2):753-7, 2006.
7. 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. 95(10):4501-8, 2010.
8. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev. 27(5):468-84 2006.
9. 藤枝憲二 性の分化と成熟異常 メディカルレビュー社 2002
10. 堀川玲子 性分化疾患初期対応 日本小児科学会雑誌 115: 7-12, 2011
11. Crouch NS, Creighton SM. Transition of care for adolescents with disorders of sex development. Nat Rev Endocrinol. 10(7):436-42, 2014.

12. Schober J, Nordenström A, Hoebeke P, Lee P, Houk C, Looijenga L, Manzoni G, Reiner W, Woodhouse C. Disorders of sex development: summaries of long-term outcome studies. *J Pediatr Urol.* 8(6):616-23, 2012.
13. Streuli JC, Köhler B, Werner-Rosen K, Mitchell C. **DSD** and Professionalism from a Multilateral View: Supplementing the **Consensus** Statement on the Basis of a Qualitative Survey. *Adv Urol.* 2012:185787m 2012.
14. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Impact of the **consensus** statement and the new **DSD** classification system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 24:187-95, 2012.
15. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago **consensus** on disorders of sex development (**DSD**): current practices in Europe. *Arch Dis Child.* 95(8):618-23, 2010.

【作成委員】*委員名、所属、専門領域 日本小児内分泌学会性分化委員会(現・性分化疾患・副腎委員会)

委員名	委員所属	専門領域
堀川玲子(委員長)	国立成育医療研究センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科(小児科)専門医
緒方勤(副委員長)	浜松医科大学医学部 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科(小児科)専門医
位田忍	大阪府立母子総合医療センター 消化器内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科(小児科)専門医
向井徳男	旭川厚生病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科(小児科)専門医
石井智弘	慶応大学医学部 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科(小児科)専門医
濱島崇	愛知県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科(小児科)専門医
都 研一	福岡市立こども病院・感染症センター 内分泌・代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科(小児科)専門医

【作成委員の利益相反】 各作成委員に本診断の手引き作成における利益相反について報告を受けたが、それに該当する事実は認められなかった(基準は所属施設あるいは日本小児内分泌学会の示した利益相反基準による)。

【作成のための資金源】 この診断の手引きの作成に要した資金は日本小児内分泌学会の負担によるものである。

【作成の経過】

1. 現状把握の方法: 実態調査、文献検索、学会発表等
2. 外部評価
外部評価として日本小児内分泌学会学会員専用ホームページ上にガイドライン原案を当学会員向け公開し意見聴取を行い、診療ガイドラインとしての妥当性および内容の適否について外部委員を含む当学会ガイドライン委員会において検討され、ガイドライン委員会からの提言(2012年10月11日付け)を受けて、再修正を行い、さらに2014年4月26日付けガイドライン委員会からの「ガイドラインの形式について 第2版」を受けて再度修正を行い、当学会理事会承認を受け公開にいたったものである。
3. その他関連学会との調整 特に行なっていない。日本小児泌尿器科学会に周知を依頼している。
4. 患者団体への意見聴取 今後行う予定である。

【改訂の時期】 本診療の手引きは公開5年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る委員会は日本小児内分泌学会性分化疾患・副腎委員会が担当する。なお、本診療の手引きの内容に重大な影響を与えると考えられるあ

らたな状況が発生し,日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。