

日本小児内分泌学会性分化委員会

性分化異常症の管理に関する合意見解
 Consensus statement on management of intersex disorders
 LWPES/ESPE Consensus Group

2006年、性分化異常症について国際会議が開かれ、統一した国際命名法や、患者の取り扱いについてのコンセンサスが発表されました。小児内分泌学会の性分化委員会において、このコンセンサス内容の翻訳と、日本における簡単な管理指針や留意事項をまとめました。

日本小児内分泌学会性分化委員会

抄訳：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（理事長）

インターセックスを呈する患児の誕生では、家族と多数の専門家の連携による長期管理戦略の確立が急務となる。生殖器奇形は、出生4,500例に1例の頻度で発生すると推定される。診断、外科手技、社会心理学的問題の理解、および患者擁護の認識と受容には大きな進展がみられる。Lawson Wilkins小児内分泌学会(LWPES)および欧州小児内分泌学会(ESPE)は、いまこそ、インターセックス疾患の管理について広範な視点から考察し、長期アウトカムデータのレビューを実施し、今後の研究への提言をまとめる時期であると考えた。その方法として、当該分野の国際的専門家50名から選出した会員によるいくつかのワーキンググループを設立した。このグループは、文献的エビデンスのレビューから浮かび上がる一連の明確な疑問に前以って書面で回答した。その後、参加者が集合した機会において、合意資料(文書)の枠組みが承認された。本稿はその最終版である。

命名と定義

性分化異常症の分子遺伝学的原因の同定が進歩すると共に、倫理的問題や患者擁護への懸念に対する認識が高まり、命名法の再検討が必要になっている¹⁾。インターセックス(間性)、仮性半陰陽、半陰陽(雌雄同体)、性転換などの用語は特に論議を呼んでいる。これらの用語は、患者にとっては蔑視的な意味が潜むものと感じられ²⁾、専門家や親にとっては紛らわしいものである。「性分化異常症」(Disorders of Sex Development: DSD)という用語は、染色体、性腺、または解剖学的性が非定型である先天の状態と定義されたものとして提案されている(備考2参照)。

専門用語の変更案は、表1に要約される通りである。性分化の分子遺伝学視点の進歩を統合する新たな用語集が必要である。DSD患者それぞれのアウトカムデータには制約があるため、定義と診断票を適用する際は正確を期すことが必須である³⁾⁴⁾。また、患者の懸念に細やかに配慮した専門用語を使用することが適切である。理想的な命名法は、新たな情報を取り込めるだけの柔軟性を持ち、なおかつ一貫した枠組みを維持できる強固なものであろう。用語は記述的で同時に遺伝学的病因を反映し、また、多様な表現型スペクトラムに対応しうるものでなければなら

表1 提唱された新命名法

旧命名法	新命名法
Intersex	Disorders of sex development (DSD)
Male pseudohermaphrodite	46,XY DSD
Undervirilization of an XY male	
Undermasculinization of an XY male	
Female pseudohermaphrodite	46,XX DSD
Overvirilization of an XX female	
Masculinization of an XX female	
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male or XX sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

表2 性分化異常症分類の1例

性染色体異常に伴う性分化異常症 (Sex chromosome DSD)	46,XY 性分化異常症 (46,XY DSD)	46,XX 性分化異常症 (46,XX DSD)
A) 45,X (Turner 症候群など)	A) 性腺 (精巣) 分化異常 1. 完全型性腺異形成 (Swyer 症候群) 2. 部分型性腺異形成 3. 精巣退縮症候群 4. 卵精巢性 (ovotesticular) DSD	A) 性腺 (卵巣) 分化異常 1. 卵精巢性 (ovotesticular) DSD 2. 精巣発生異常 Testicular DSD (SR _Y +, dupSOX9 など) 3. 性腺異形成症
B) 47,XXY (Klinefelter 症候群など)	B) 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, 5α還元酵素欠損症, StAR 異常症など) 2. アンドロゲン不応症 (CAIS, PAIS) 3. LH 受容体異常 (Leydig 細胞無形成, 低形成) 4. AMH および AMH 受容体異常 (Müller 管遺残症)	B) アンドロゲン過剰 1. 胎児性 (21 水酸化酵素欠損症, 11β 水酸化酵素欠損症など) 2. 胎児胎盤性アンドロゲン過剰 (アロマターゼ欠損症, POR 異常症) 3. 母体性 (Luteoma, 外因性など)
C) 45,X/46,XY (混合性性腺異形成, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD)	C) その他 (重症尿道下裂, 総排泄腔外反など)	C) その他 (総排泄腔外反, 陰閉鎖 MURCS など)
D) 46,XX/46,XY (キメラ, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD)		

ない。臨床医と科学者はその使用を尊重し、患者と家族に理解できるものでなければならない。命名法案が DSD 分類にどのように適用できるかという例を表 2 に示す。

精神的性発達は、伝統的に 3 つの成分に概念化されている。性同一性 (gender identity) とは、ある人の男性または女性としての自己表現である (人によってはどちらか一方のみに識別できないことを付記しておく)。性的役割 (gender role, 性別の典型的行動) とは、一般集団における玩具の好みや身体的攻撃性などに見られる性的二型性を示す心理学的特徴である。性的指向 (sexual orientation) とは、性愛的関心の方向 (異性愛, 両性愛, 同性愛) であり、行動, 空想, 関心を含む。精神的性発達は、アンドロゲン曝露, 性染色体上の遺伝子, 脳構造, ならびに社会環境や家族動態等の多数の因子に影響される。

性別への不満 (gender dissatisfaction) とは、割り振られた社会的性 (法律上の性, 養育上の性) への不快感を意味する。性別への不満の原因は、よく理解されていない。性別への不満は一般集団より DSD 者に多くみられるが、核型, 出生前アンドロゲン曝露, 生殖器男性化の程度, または割り当てられた社会的性別から予測することは困難である^{5)~7)}。出生前アンドロゲン曝露は、他の精神的性発達の側面と明らかに関連している⁸⁾⁹⁾。先天性副腎過形成女児の小児期遊び行動は量依存性であり、より重度の遺伝子変異と著明な外生殖器男性化を有する女児は、男児の玩具で遊ぶことが多い¹⁰⁾。出生前アンドロゲン曝露も、母性的関心や性的指向等の他の心理学的特徴と関連する。性特異的行動, 性的指向, および性同一性が乖離可能であることは強調されるべきである。したがって、DSD 各人における同性愛指向 (養育上の性に対して) や強い異性的関心 (cross-sex interest) は、誤った社会的性決定の指標とはならない。DSD 者における精神的性発達の多様性を理解するためには、脳の性分化および行動にアンドロゲンが著明であるが複雑な作用を及ぼすことを示すヒト以外の種の研究を参照する必要がある。アウトカムは、アンドロゲン曝露の時期, 量, 種類, 受容体の利用可能性, および社会環境による修飾に影響される^{11)~14)}。

げっ歯類の研究データは、性染色体上の遺伝子も脳構造と行動に直接影響する可能性を示唆する¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし、完全型アンドロゲン不応症 (CAIS) 患者の研究からは、データは限られているものの、Y 染色体上の遺伝子が行動に果たす役割は支持されない¹⁷⁾。脳構造の性差は、様々な種で知られており、一部の種では思春期の始まりと時期を同じくすることからホルモン反応性の関与が推測される^{18)~20)}。辺縁系と視床下部は、両者とも生殖に関与し、特定の核において性差を示すが、これらの差がいつ現れるかは明白でない。性差の解釈は、細胞死とシナプス形成が正常な成熟に及ぼす作用, および経験が脳に及ぼす作用により複雑になる。現時点において、脳の構造は社会的性決定にとって有用でない。

DSDの検討と管理

ケアの一般概念

DSD者の最適な臨床管理は下記を含むべきである：

- ・社会的性の決定 (gender assignment) は、専門家による新生児の評価前に行ってはならない
- ・評価と長期管理は、熟練した集学的チームが存在するセンターで行うこと
- ・すべての人が社会的性別の割り当てを受けられること
- ・患者と家族にたいするオープンなコミュニケーションが必須で、彼らの意思決定への参加が推奨される
- ・患者と家族の懸念が尊重され、極秘に扱われること

DSD患児を持つ両親との最初の接触は、このような場の第一印象がしばしば持続するため、重要である。強調すべき重点は、DSD小児が社会の一員として十分適応し、機能する力を有しているということである。プライバシーは尊重されなければならないが、DSDは恥ずべきことではない。両親にたいしては、初めは最良の方策が明らかでない場合もあるが、ヘルスケアチームがその状況において考えられる最良の決定に至るように家族と連携することを説明する。ヘルスケアチームは、初期の段階で家族のメンバーや友人と共有すべき情報が何かという点について、両親と話し合う必要がある。両親には性の分化・発達に関する情報を伝達する必要があり、ウェブによる情報も、内容や情報の焦点がバランスのとれた健全なものであれば有用であろう (<http://www.sickkids.ca/childphysiology/cpwp/genital/genitalintro.html>)。既知の情報を提供すると共に、十分な時間と機会を尽くして継続的な話し合いがなされなければならない¹⁾。

チーム医療

DSD小児の最適なケアには、通常三次医療センターにみられる経験豊富な集学的チーム医療が必要である。理想的には、チーム内に内分泌学、外科または泌尿器科、心理学・精神医学、婦人科、遺伝学、新生児学、および可能であればソーシャルワーク、看護学、医療倫理学を専門分野とする小児科医がいることが望ましい²²⁾。中核になる構成は、DSDの種類、人的資源、発達の前後関係、および地域によって異なろう。家族のプライマリケア医との持続的なコミュニケーションも必須である²³⁾。

そのようなチームは、罹患新生児とその家族の適切な初期管理において、他のヘルスケアスタッフを教育する責務を負う。新しいDSD患者に対して、チームは、診断、社会的性の割り当て、および治療選択肢に関し、いかなる勧告も行う前に、臨床管理計画を作成する必要がある。理想的には、家族との話し合いは適切なコミュニケーションスキルを有する専門家の指導の下に行われるとよい²⁴⁾。移行期におけるケアは、小児と成人の両者の診療に経験豊富な専門家を含めて計画すべきである。サポートグループは、DSD患者と家族にケアを提供する際に重要な役割を果たす²⁵⁾。

臨床的評価

家族歴および出生前既往歴、奇形徴候を網羅した理学的所見、および正常値と比較した生殖器構造の評価が記録されねばならない (表3)。DSDを示唆する基準には以下のものが含まれる：

- ・明瞭な外陰部・生殖器の ambiguity (例、排泄腔外反症)
- ・女性型外陰部・生殖器で、陰核肥大、後部陰唇癒合、または鼠頭部/陰唇塊を伴うもの
- ・男性型外陰部・生殖器で、両側停留精巣、小陰茎、孤立性の会陰部開口型尿道下裂、または停留精巣を合併する軽度の尿道下裂を伴うもの
- ・CAIS等のDSD家族歴
- ・外陰部・生殖器外観と出生前核型の不一致

DSDの原因の多くは新生児期に認識される。小児期後期および若年成人期における症状としては、それまで認識されていなかった外陰部・生殖器の ambiguity、女兒における鼠頭ヘルニア、遅発または不完全な思春期、女兒の男性化、原発性無月経、男児における乳房発達、男児における肉眼的でときに周期的な血尿、が挙げられる。

診断的評価

ヒトの性分化の遺伝学的基盤の理解は大きく進歩したが²⁶⁾、DSD症例において特異的な遺伝子診断が下されているのは約20%に過ぎない。男性化を伴う46,XX乳児の大半はCAHを有する。対照的に、46,XYを有するDSD

表3 Anthropometric measurements of the external genitalia

Sex	Population	Age	Stretched penile length (PL) (cm)	Penile width (cm)	Mean testicular volume (ml)	Reference
M	USA	30 wks GA	2.5			26
M	USA	Full term	3.5 (0.4)	1.1 (0.1)	0.52 (median)	26, 27
M	Japan	Term to 14 years	2.9 (0.4) to 8.3 (0.8)			28
M	Australia	24 ~ 36 weeks GA	PL = 2.27 + (0.16 GA)			29
M	China	Term	3.1 (0.3)	1.07 (0.09)		30
M	India	Term	3.6 (0.4)	1.14 (0.07)		30
M	N America	Term	3.4 (0.3)	1.13 (0.08)		30
M	Europe	10 years	6.4 (0.4)		0.95 to 1.20	27, 31
M	Europe	Adult	13.3 (1.6)		16.5 to 18.2	27, 31
Sex	Population	Age	Clitoral length (mm)	Clitoral width (mm)	Perineal length* (mm)	Reference
F	USA	Full term	4.0 (1.24)	3.32 (0.78)		32
F	USA	Adult nulliparous	15.4 (4.3)			33
F	UK	Adult	19.1 (8.7)	5.5 (1.7)	31.3 (8.5)	34

Values are mean (SD) unless specified.

* Distance from posterior fouchette to anterior ancl margin.

GA, gestational age; PL, penile length.

本邦のデータは下記参照

Fujieda K, Matsuura N. 1987 Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence I: change of testicular volume. Acta Paediatr Jpn. 29: 214—219.

Fujieda K, Matsuura N. 1987 Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence II: change of penile length. Acta Paediatr Jpn. 29: 220—223.

Matsuo N, Anzo M, Sato S, Ogata T, Kamimaki T. Testicular volume in Japanese boys up to the age of 15 years. Eur J Pediatr 159 (11): 843—845, 2000.

横谷進, 加藤和夫, 諏訪セイ三. 未熟児・新生児・乳児・幼児における陰茎および陰核の大きさの計測: 先天性内分泌疾患の早期発見にそなえて. ホルモンと臨床 31 (12): 1215—1220

児で確定診断に至るのは50%に過ぎない³⁶⁾³⁷⁾. 診断アルゴリズムは存在するものの, 症状と診断の幅を考えれば, 単一の診断的評価プロトコルを推奨することはできない. 超音波画像撮影等の一部検査は, オペレータに依存する. ホルモン測定は, 特異的なアッセイの特徴や妊娠週数および暦年齢の正常値と関連付けて解釈する必要がある. 一部症例では連続的な測定が求められる.

新生児の第一選択検査には, XおよびY特異的プローブを用いた核型分析(出生前核型が判明している場合でも), 画像撮影(腹腔骨盤超音波), 17-ヒドロキシprogesteron, テストステロン, ゴナドトロピン, 抗ミューラー管ホルモン(本邦では一般的ではない), 血清電解質の測定, 尿検査, が挙げられる. これらの検査結果は通常48時間以内に判明し(本邦では外注の場合, より時間を要する), 実用的診断を下すには十分である. 意思決定アルゴリズムは, より詳しい検査のガイドとして利用できる³⁸⁾³⁹⁾. より詳しい検査には, 精巣と副腎のステロイド生合成を評価するためのhCGおよびACTH刺激検査, ガスクロマトグラフ質量分析による尿ステロイド解析, 画像撮影, 性腺組織の生検が含まれる. 遺伝子解析の一部は臨床サービス検査機関で行われる. しかし, 現時点において遺伝子診断は, 費用, アクセスのしやすさ, および品質管理の制約を受ける³⁹⁾. 研究検査機関は, 機能解析を含む遺伝学的検査を提供するが, 結果伝達の制約に直面する場合がある⁴⁰⁾.

新生児における社会的性の決定

最初に性別が不明確であることは, 家族にとって不安で精神的重圧となる. 精査と決定を迅速に行うことが求められる. 社会的性決定に影響する因子には, 診断, 外陰部・生殖器の外観, 手術の選択肢, 生涯にわたる代償療法の必要性, 妊孕性の可能性, 家族の意見, およびときに文化的慣行に関連する環境が含まれる. 乳児期に女性として養育された46,XXCAH患者の90%以上⁴¹⁾と46,XYCAISのすべて⁴²⁾が, 女性としての自認を示す. エビデンスからは, CAHを有する著明な男性化を示す46,XX乳児を女性として養育するという現時点の勧告が裏付けられる⁴³⁾. 乳児期に女性として養育されたものの思春期に男性化をきたす(そして全員が男性性を割り当てられる)5α

還元酵素(5 α RD2)欠損患者の約60%は男性として生活している⁵⁾。診断が乳児期に行われる5 α RD2, およびおそらく17 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(17 β HSD3)欠損患者でも、大半の患者における男性としての性自認(male gender identity)と生殖の可能性(5 α RD2では証明されているが17 β HSD3では不明)について、社会的性決定のエビデンスを提供する際に論じる必要がある⁵⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。PAIS, アンドロゲン生合成欠損, および不完全性腺形成不全を有する患者では、男性として育てられた場合でも女性として育てられた場合でも、患者の約25%が養育された性に不満を感じている⁴⁶⁾。入手可能なデータによると、小陰茎症患者は、男性または女性として養育された患者において割り当てられた性別への満足感が等しいこと、手術の必要がないこと、および男性として養育された患者の生殖の可能性を考慮して、すべて男性として養育されることが支持される⁴²⁾。両性腺を有する(ovotesticular)DSD患者における養育上の性決定では、性腺分化と外陰部・生殖器発達に基づき妊孕性について考慮し、選択された性と外陰部・生殖器が一致することまたはそのようにできることを考えるべきである。混合型性腺異形成では、出生前アンドロゲン曝露, 思春期および思春期後の精巣機能, 陰茎發育, および性腺位置が考慮すべき因子である。女性として養育された排泄腔外反症患者は多様な性同一性アウトカムを示すが、65%以上は女性として生活しているように思われる⁶⁾。

外科的管理

外科医は、乳児期から成人期まで、外科的な一連の流れとその後の成り行きの概要を明らかにする責任がある。これらの手順は、小児ケアとDSDの手術に熟練した外科医しか行ってはならない。今日、陰核肥大が軽度の場合、親が手術を選択する傾向は低いように思われる⁴⁷⁾。手術は男性化が著しい場合(Prader III, IV, V)にのみ考慮すべきで、可能であれば共通泌尿生殖洞修復と共に施行する。陰核手術によりオルガスム機能や勃起感覚が障害されることがあるため、手術の手順は解剖学に基づき勃起機能と陰核神経分布を維持する必要がある。厳密な外観の形成より機能的アウトカムが重視される。体系的なエビデンスはないが、一般に、生後一年以内に外形的な理由からなされる手術は親の悲嘆を軽減し、小児と親の愛着を高めると感じられている^{48)~51)}。

今日、膣と尿道の早期分離を却下するに足る機能的解剖学の確立に関連するエビデンスは不十分である⁵²⁾。早期再建の合理的根拠には、米国小児科学会(AAP)の性器手術時期に関するガイドライン⁵³⁾、早期乳児期の組織に対するエストロゲンの有益な作用、および卵管を介した尿路と腹膜の接着による合併症の可能性を回避することが挙げられる。乳児期の外科的再建は思春期に改良しなければならなくなると予想される^{54)~56)}。膣拡大は思春期前に行うべきでない。外科医は、尿生殖洞障害再建にかかわる数種の術法に習熟していなければならない。膣が欠損あるいは低形成である場合、患者の精神的な準備が整い処置に十分な協力が得られれば、思春期に膣形成術を施行する。普遍的に有効な単一の手技があるわけではない。自己拡張(self dilatation)、皮膚あるいは腸を使用する膣形成は、それぞれ固有の長所と短所をする。

尿道下裂を伴うDSD症例⁵⁷⁾では、慎重なテストステロン補充と共に、尿道索矯正、尿道再建などの標準的な外科的修復技法が適用される。初期カウンセリングでは、成人期における陰茎形成の必要量と複雑さについて、もし社会的性決定の成否がこの処置に依存するならば、考慮する必要がある⁵⁸⁾。これは社会的性の決定に影響することがある。ヒト組織工学(再生医療)の利用を含むペニス再建について患者に非現実的な期待を与えてはならない。卵形嚢またはミューラー管遺残などの無症候性で性に不一致な構造物は、将来症状が現れれば外科的切除の適応となり得るが、その予防的切除が必要であるというエビデンスはない。成人期において陰茎形成が成功した男性では、海面性人工器官を挿入しても良いが、問題点も少なくない。

女性として養育されたCAIS³⁵⁾およびPAIS患者の精巣は、成人期に悪性腫瘍をきたさないように摘出すべきである。エストロゲン補充療法が利用できれば、診断時の早期精巣切除が選択肢に入り、関連するヘルニアの発症、精巣の存在による精神的問題、および悪性腫瘍リスクを軽減できる。親による選択の道は、CAISにおいて最も早期に報告された悪性腫瘍が14歳であるため、思春期まで据え置くことができる⁵⁹⁾。男性として養育されたMGD患者の索状性腺は、小児期早期に腹腔鏡下(または開腹術)で摘出すべきである³⁵⁾。性腺異形成とY染色体成分を有する女性(両側索状性腺)では、小児期早期に両側性腺切除を行う。女性として養育されたアンドロゲン生合成欠損患者では、思春期前に性腺を切除すべきである。性腺異形成患者の陰嚢内精巣は悪性腫瘍をきたすリスクがある。最新の勧告では、carcinoma in situ または精細管内生殖細胞腫と呼ばれる前癌病変の徴候を探る思春期の精巣生検が推奨されている。陽性であれば、局所低線量照射前に、精子バンクングを行う選択肢が考えられる⁶⁰⁾。

DSDの外科的管理では妊孕性の保持を推進する選択肢も考慮する。症候性卵形嚢患者では、精管の連続性維持の機会を増大するためには腹腔鏡下の切除が最良の方法である。両側卵巣精巣を有する患者では、機能的卵巣組織に

より生殖可能な場合がある³⁵⁾⁶¹⁾。卵巣と精巣組織の分離は技術的に困難なことがあり、可能である場合には生後早期に施行する必要がある。

性ステロイドホルモン補充

性腺形成不全、性ステロイドホルモン生合成障害、およびアンドロゲン抵抗性を有する患者では、一般的に性腺機能低下症が認められる。思春期導入開始時期は異なりうるが、その時期は、症状について話し合い、治療に対する長期的順守の基盤を築く好機である。思春期のホルモン導入は、精神的性発達成熟のための心理社会的サポートと共に、正常な思春期成熟に即して行うことで、二次性徴、思春期成長スパート、至適骨塩密度を可能とする⁶²⁾。男性では、テストステロン製剤の筋肉内デポ注射が一般的に利用されているが、経口ウンデカン酸テストステロン、経皮製剤も利用できる^{63)~65)}。PAIS患者では、至適な効果を得るために超生理学的用量が必要な場合もある⁶⁶⁾。性腺機能低下症の女性では、二次性徴と月経を誘導するためにエストロゲン補充が必要である。黄体ホルモンは、通常、破綻出血後、またはエストロゲン継続投与から1~2年以内に追加する。周期的な黄体ホルモン追加補充が子宮のない女性に有益というエビデンスはない。

心理社会的管理

専門家を含む精神保健スタッフにより提供されるDSDの心理社会的ケアは、前向きな適応を促すために統合的な管理でなければならない。この専門的技量によって、社会的性の決定・再度の社会的性の決定、手術の時期、性ホルモン補充に関するチームの決定が促進される。小児の医学的状況に対処する際には、不適応リスクがみられる家族を識別する心理社会的スクリーニングが利用できる⁶⁷⁾。当該小児が性同一性の心理学的評価を受けられる程度に成長していれば、社会的性の再考に関する議論にそのような評価も含めるべきである。性同一性の発達は3歳までに始まる⁶⁸⁾、信頼性の高い評価が出来る最低年齢は依然不明である。社会的性変更の年齢期限が18か月という通説は、注意して扱い、慎重に考慮する必要がある。DSD小児では、一般集団より非定型の性役割(gender role)行動がより一般的であるが、これを社会的性変更の適応とみなすべきではない。性別違和感を訴える罹患小児および思春期患者では、総合的な心理学的評価⁶⁹⁾や有資格臨床医と共に性別に関する感情を探る機会が一定の期間にわたって必要である。性別変更の希望が持続する場合、患者の望みを支持し、性別変更の管理に熟練した専門家を投入する必要もあろう。

核型、性腺の状態、および将来の妊孕性に関する事実の開示は、共同で行う継続的作業であり、各個人に合わせた柔軟なアプローチが要求される。これは、診断の時点から両親を加えて計画する必要がある⁷⁰⁾。他の慢性的医学的障害や養子の研究は、開示が心理社会的適応を促すことを示している⁷¹⁾。小児のための医学的教育やカウンセリングは、認知および心理的発達の変化に合わせて、高度な認識を反復的かつ漸増して高める過程となる⁷²⁾。

クオリティ・オブ・ライフ(QOL)には、生物学的性の徴候とは無関係に、恋愛、デート、関心(attraction)、親密な関係構築能力、性的機能、結婚と育児の機会が含まれる。DSD患者が最も頻繁に遭遇する問題は、性的嫌悪と性的興奮能の欠如で、これらは性欲が低いと誤解されることが多い⁷³⁾。ヘルスケアスタッフは、思春期の患者に対し、両親を交えずに密に話し合い、患者が自分の抱く懸念について寛いで論じ合う力を高める特別なサポートグループへの参加を奨励する機会を提供する必要がある。患者によっては親密な関係を避けているため、拒絶への恐れについて言及し、パートナーとの関係構築に助言することが重要である。焦点は対人関係に置くべきで、性的機能や活動に限定してはならない。セックス・セラピーの紹介も必要であろう。医学的写真撮影を含む生殖器の反復検査は、患者にとってひどく恥ずかしい体験となり得る⁷⁴⁾。医学的写真撮影は、記録保持と教育のためのものであるが、できれば常に、適切な合意の下で、患者が何らかの処置のため麻酔下にあるような場合に行うべきである。医学的介入と否定的な性的経験は外傷後ストレス障害の症状を助長する可能性があり、有資格精神衛生専門家への紹介を要する場合もある⁷⁵⁾。

DSDのアウトカム

一般的見解として、DSDでは評価の範囲は限定的である。以下はある種のエビデンスが存在する疾患に基づいている。それらの疾患は、CAH、CAISおよびPAIS、アンドロゲン生合成障害、性腺異形成(完全型と部分型)、および小陰茎である。DSDの長期アウトカムには、外性器および内性器の表現型、妊孕性・性的機能・社会的ならびに精神的性発達適応を含む身体の健康、精神の健康、QOL、社会参加を含める必要がある。DSD患者では、性分化異常症以外の健康問題もある。これらには、他の合併奇形や発達遅延および知的障害等の付随的問題、成長や発達

の遅延, ホルモンが性欲や身体イメージに及ぼす望ましくない作用が含まれる⁷⁶⁾.

外科的アウトカム

いくつかの研究は, 早期手術により満足できるアウトカムが得られることを示唆する⁴³⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁷⁷⁾. とはいえ, 陰核形成のアウトカムは, 性感低下, 陰核組織喪失, 審美的問題に関連する問題の存在を明らかとしている⁷⁸⁾. 陰核形成手術は, 陰口に癒痕を形成する可能性を孕み, 信頼性の高い性的機能が得られるまでに陰入り口に何度も修復を要することがある. 陰造設術は新生物の発生リスクを孕んでいる⁷⁹⁾. 陰核形成によるリスクは, 尿道と陰の合流点の位置によって異なる. 長期アウトカムの解析は, 外科手技と診断カテゴリーの混在で複雑化している⁸⁰⁾. CAIS 女性患者で陰延長術を要する女性はほとんどいない⁸¹⁾.

陰茎を有するが男性化が不足している男性のアウトカムは, 尿道下裂の重症度と勃起組織の量によって決定される. 女性化生殖器形成では, 男性化生殖器形成と異なり, 受容できるアウトカムの達成に要する手術回数が少なく済み, 泌尿器科学的困難に至ることも少ない⁴⁶⁾. 社会的男性患者と同様, 社会的な女性患者における性的機能とQOLに関する長期データには大幅な相違がみられる. 早期手術(生後12か月未満)と後期手術(思春期および成人期)の有効性, あるいは様々な手技の有効性に関する対照臨床試験はない.

性腺腫瘍のリスク

公表されている報告の解釈は, 不明確な用語と正常細胞の成熟遅延のため困難である^{82)~84)}. 腫瘍リスクが最大であったのは, TSPY(testis-specific protein Y encoded)陽性の性腺異形成患者および腹腔内性腺を伴うPAIS患者で, 最小(<5%)であったのは, 卵巣精巢⁸⁵⁾およびCAIS患者であった⁸³⁾⁸⁶⁾. 表4に診断別の腫瘍発生リスクの要約と管理のための勧告を示す.

文化的および社会的要因

DSDは不適切に扱われることがある. 5α還元酵素欠損患者の性的役割には, ホルモンの作用だけでなく社会的・文化的要因が影響するように思われる. 性的役割の変化が生じる速度は社会によって異なり, 社会的要因も性的役割変化の重要な修飾因子と推測される.

ある社会では女性の不妊は結婚の妨げとなり, 雇用見通しにも影響し, 経済的依存性も招く. 宗教や哲学的な考えも, 医学的問題を伴う乳児の誕生に親がどのように反応するかに影響すると思われる. 先天性奇形または遺伝性疾患に関連する運命論および罪悪感も影響する一方, 貧困と非識字(文盲)は保健医療へのアクセスをしにくくする⁸⁷⁾.

今後の研究

DSDの正確な診断を確立することは, 生涯におよぶ影響を伴う慢性疾患と同様, 重要である. 分子遺伝学的研究では相当な進展がみられ, DSDへの関与が知られている遺伝子は表5と6に要約した通りである. 組織特異的動物ノックアウトモデル, 比較ゲノムハイブリダイゼーション, およびマウス泌尿生殖器隆起のマイクロアレイスクリー

表4 胚細胞腫瘍の発症リスク

リスク	疾患	悪性化リスク	推奨される治療	研究数	患者数
高リスク群	性腺異形成(+Y), 腹腔内	15~35	性腺摘出	12	>350
	PAIS 陰囊外	50	性腺摘出	2	24
	Frasier 症候群	60	性腺摘出	1	15
	Dennis-Drash 症候群(+Y)	40	性腺摘出	1	5
中間リスク群	ターナー症候群(+Y)	12	性腺摘出	11	43
	17beta-HSD	28	モニター	2	7
	性腺異形成(+Y), 陰囊内	不明	生検と放射線?	0	0
	PAIS 陰囊内	不明	生検と放射線?	0	0
低リスク群	CAIS	2	生検と?	2	55
	Ovotestis DSD	3	精巣成分除去?	3	426
	ターナー症候群(-Y)	1	なし	11	557
無リスク群?	5alpha-reductase 欠損症	0	未解明	1	3
	ライディッヒ細胞低形成	0	未解明	2	?

表5 性分化異常症に関わる遺伝子異常：46,XY (改変)

遺伝子	座位	遺伝形式	性腺	Müller管	外陰部	疾患・その他の徴候
46,XY DSD						
性腺形成異常：単一遺伝子異常						
WT1	11p13	AD	精巢異形成	+/-	F/A	Wilms腫瘍, 腎疾患, 性腺腫瘍 (WAGR, Denys-Drash, Frasier 症候群)
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	精巢異形成	+/-	F/A	重症型では原発性副腎不全
SRY	Yp11.3	Y	精巢異形成/ ovotestis	+/-	F/A	
SOX9	17q24-25	AD	精巢異形成/ ovotestis	+/-	F/A	Campomelic dysplasia
DHH	12q13.1	AR	精巢異形成	+	F	神経障害
ATRX	Xq13.3	X	精巢異形成	-	F/A/M	αサラセミア, 発達遅滞
ARX	Xp22.13	X	精巢異形成	-	A	頭蓋骨異常, てんかん, 体温調節障害
性腺形成異常：染色体異常に伴う候補遺伝子異常						
DMRT1	9p24.3	モノソミー	精巢異形成	+/-	F/A	発達遅滞
DAX1 (NROB1)	Xp21.3	dupXp21	精巢異形成/ 卵巢	+/-	F/A	
WNT4	1p35	dup1p35	精巢異形成	+	A	発達遅滞
ホルモン合成・作用の障害						
LHGCR	2p21	AR	精巢	-	F/A/矮小陰茎	Leydig細胞低(無)形成
DHCR7	11q12-13	AR	精巢	-	様々	Smith-Lemli-Opitz 症候群
STAR	8p11.2	AR	精巢	-	F	先天性リポイド副腎過形成症
CYP11A1	15q23-24	AR	精巢	-	F/A	先天性副腎過形成症
HSD3B2	1p13.1	AR	精巢	-	A	先天性副腎過形成症
CYP17	10q24.3	AR	精巢	-	F/A/矮小陰茎	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	精巢	-	M/A	複合型ステロイド合成酵素機能低下症, Antley-Bixler 症候群
HSD17β3	9q22	AR	精巢	-	F/A	思春期の部分男性化
SRD5A2	2p23	AR	精巢	-	A/矮小陰茎	思春期の部分男性化
AMH	19p13.3-					
	13.2	AR	精巢	+	正常男性	Müller管遺残症候群, 両側停留精巢
AMHR2	12q13	AR	精巢	+	正常男性	
AR	Xq11-12	X	精巢	-	F/A/矮小陰茎/ 正常男性	完全型一部分型

遺伝形式 AR：常染色体劣勢性, AD：常染色体優性, X：X染色体伴性, Y：Y染色体伴性
外陰部 M：男性型 A：中間型 F：女性型

表6 性分化異常症に関わる遺伝子異常：46,XX (改変)

遺伝子	座位	遺伝形式	性腺	Müller管	外陰部	疾患・その他の徴候
46,XX DSD						
性腺(卵巢)形成異常						
SRY	Yp11.3	転座	精巢/ovotestis	-	M/A	
SOX9	17q24	dup17q24	検索なし	-	M/A	
アンドロゲン過剰						
HSD3B2	1p13	AR	卵巢	+	陰核肥大	先天性副腎過形成症
CYP21A2	6p21-23	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症
CYP11B1	8q21-23	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	卵巢	+	A	複合型ステロイド合成酵素機能低下症, Antley-Bixler 症候群
CYP19	15q21	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症
Glucocorticoid-R	5q31	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症

遺伝形式 AR：常染色体劣勢性, AD：常染色体優性, X：X染色体伴性, Y：Y染色体伴性
外陰部 M：男性型 A：中間型 F：女性型

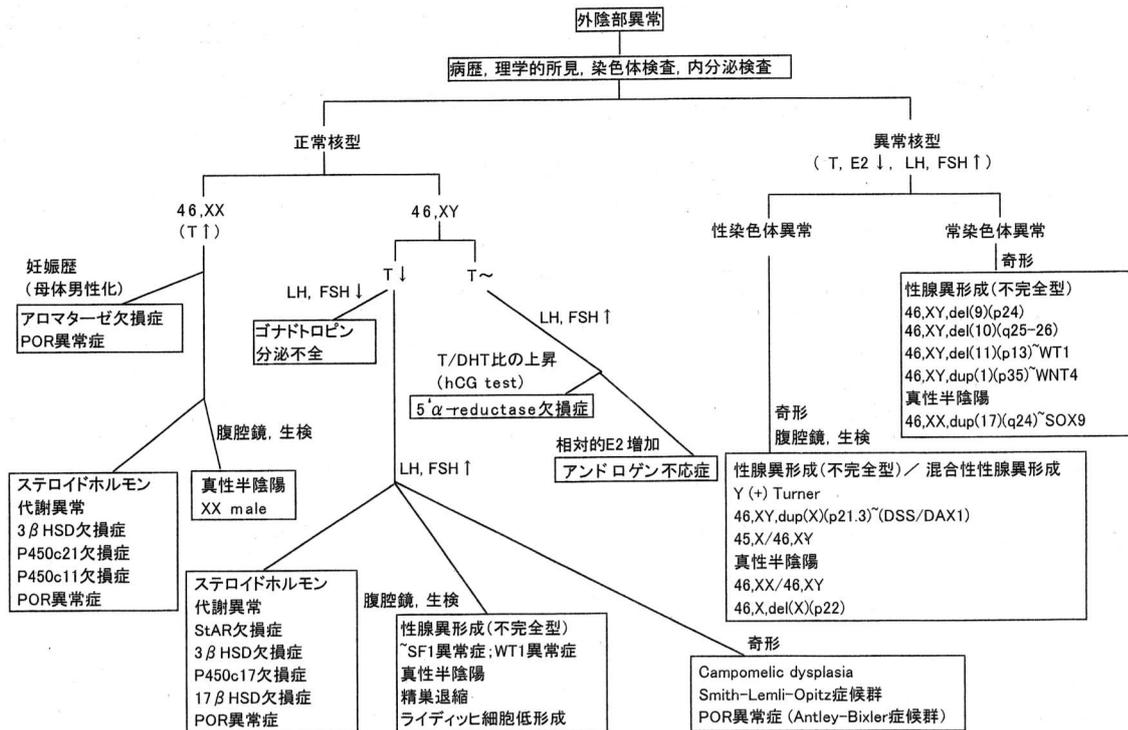


図1 診断フローチャート

ンの使用は、DSDを引き起こす新しい遺伝子の同定に有用と思われる⁸⁹⁾。この作業に国際的に協力して取り組む機運を維持することが不可欠である。

DSDにおける性同一性の決定因子については、依然として解明すべきことが多い。今後の研究では、考察すべき決定因子が複数存在すること、性同一性が成人期に向かって変化しうることを認識しながら、代表的なサンプリングにより性同一性の慎重な評価を行う必要がある。心理学的管理の観点では、時期と内容に関する情報管理の有効性を評価する研究が求められる。DSDにおける外科処置のパターンは、手術の時期と用いられる手技に関して変化しつつある。常に進展する臨床行為により課せられる困難を認識しながら、全体的に早期手術と後期手術の効果を比較評価することは必須である。

長期アウトカムに関する情報が著しく不足していることについては明白な合意が達成された。今後の研究では、アウトカムを標準的な方法で評価し⁶⁸⁾⁶⁹⁾、すべての慢性症状に関連するガイドラインを考慮した適切な手段を用いる必要がある (<http://www.who.int/classifications/icf/en/>)。これらは本来前方視的で選択バイアスを回避するようにデザインされていることが望ましい。いくつかの国はすでにDSD症例登録制度を有しているが、明確に定義された多数の症例で実施される前方視的な多施設共同研究に基づく資料の蓄積による利益が加わることになる。これに関連して、DSDの家族のケアを提供する専門家が確実に責任を果たすことができるように適切な訓練を受ける教育プログラムがなければならない。

謝辞 LWPESおよびESPEは、Pfizer Endocrine Care, Novo Nordisk, Ferring, および Organon 各社からのコンセンサス会議のための無制限の教育助成金支援に心より謝意を表す。会議準備における Alan Rogol, Joanne Rogol, Pauline Bertrand, Pam Stockham 各氏のご協力にも心より御礼申し上げます。

備考：

1. 日本からは藤枝憲二理事長が、このコンセンサスミーティングに出席した。
2. 性分化“異常症”という用語の妥当性は、今後検討が必要であり、性分化疾患とすべきかもしれない。しかし、現在、性分化“異常症”が広く使われているため、ここではこの用語を使用することとした。
3. 心理社会的管理で言及されているシステムや専門家は、本邦では見られないものであり、その整備が望まれる。
4. 現在、本邦における遺伝子診断システムを整備中である。

CONSENSUS GROUP

The following participants contributed to the production of the Consensus document : John Achermann (London, UK), Faisal Ahmed (Glasgow, UK), Laurence Baskin (San Francisco, USA), Sheri Berenbaum (University Park, USA), Sylvano Bertelloni (Pisa, Italy), John Brock (Nashville, USA), Polly Carmichael (London, UK), Cheryl Chase (Rohnert Park, USA), Peggy Cohen-Kettenis (Amsterdam, Netherlands), Felix Conte (San Francisco, USA), Patricia Donohoue (Iowa City, USA), Chris Driver (Aberdeen, UK), Stenvert Drop (Rotterdam, Netherlands), Erica Eugster (Indianapolis, USA), Kenji Fujieda (Asahikawa, Japan), Jay Giedd (Bethesda, USA), Richard Green (London, UK), Melvin Grumbach (San Francisco, USA), Vincent Harley (Victoria, Australia), Melissa Hines (London, UK), Olaf Hiort (Lubeck, Germany), Ieuan Hughes (Cambridge, UK), Peter Lee (Hershey, USA), Leendert Looijenga (Rotterdam, Netherlands), Berenice Mendonca (Sao Paulo, Brazil), Heino Meyer-Bahlburg (New York, USA), Claude Migeon (Baltimore, USA), Yves Morel (Lyon, France), Pierre Mouriquand (Lyon, France), Anna Nordenstrom (Stockholm, Sweden), Phillip Ransley (London, UK), Robert Rapaport (New York, USA), William Reiner (Oklahoma City, USA), Hertha Richter-Appelt (Hamburg, Germany), Richard Rink (Indianapolis, USA), Emilie Rissman (Charlottesville, USA), Paul Saenger (New York, USA), David Sandberg (Buffalo, USA), Justine Schober (Erie, USA), Norman Spack (Boston, USA), Barbara Thomas (Rottenburgam Neckar, Germany), Ute Thyen (Lubeck, Germany), Eric Vilain (Los Angeles, USA), Garry Warne (Melbourne, Australia), Amy Wisniewski (Des Moines, USA), Jean Wilson (Dallas, USA), Christopher Woodhouse (London, UK), Kenneth Zucker (Toronto, Canada).

REFERENCES

- 1) Frader J, Alderson P, Asch A, et al. Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 ; 158 : 426—9.
- 2) Conn J, Gillam L, Conway G. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ* 2005 ; 331 : 628—30.
- 3) Dreger AD, Chase C, Sousa A, et al. Changing the nomenclature/taxonomy for intersex : A scientific and clinical rationale. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 ; 18 : 729—33.
- 4) Brown J, Warne G. Practical management of the intersex infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 ; 18 : 3—23.
- 5) Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46, XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005 ; 34 : 399—410.
- 6) Meyer-Bahlburg HF. Gender identity outcome in female-raised 46, XY persons with penile agenesis, cloacal extrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav* 2005 ; 34 : 423—38.
- 7) Zucker KJ. Intersexuality and gender identity differentiation. *Annu Rev Sex Res* 1999 ; 10 : 1—69.
- 8) Cohen-Bendahan CCC, van de Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior : methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2005 ; 29 : 353—384.
- 9) Meyer-Bahlburg HF. Gender and sexuality incongenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001 ; 30 : 155—71.
- 10) Nordenström A, Servin A, Bohlin G, et al. Sex-typed toy play behavior correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endo Metab* 2002 ; 87 : 5119—24.
- 11) Goy RW, Bercovitch FB, McBair MC. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. *Horm Behav* 1988 ; 22 : 552—71.
- 12) Wallen K. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in human primates. *Front Neuroendocrinol* 2005 ; 26 : 7—26.
- 13) Moore CL. The role of maternal stimulation in the development of sexual behavior and its neural basis. *Ann NY Acad Sci* 1992 ; 662 : 160—77.
- 14) Wallen K. Nature needs nurture : the interaction of hormonal and social influences on the development of behavioral sex differences in rhesus monkeys. *Horm Behav* 1996 ; 30 : 364—78.
- 15) De Vries GJ, Rissman EF, Simerly RB, et al. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 9005—14.
- 16) Skuse DH, James RS, Bishop DVM, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997 ; 387 : 705—8.
- 17) Hines M, Ahmed F, Hughes IA. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* 2003 ; 32 : 93—101.
- 18) Arnold AP, Rissman EF, DeVries GJ. Two perspectives on the origin of sex differences in the brain. *Ann NY Acad Sci*

- 2003 ; 1007 : 176—88.
- 19) Luders E, Narr K, Thompson PM, et al. Gender differences in cortical complexity. *Nature Neurosci* 2004 ; 7 : 799—800.
 - 20) Paus T. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci* 2005 ; 9 : 60—8.
 - 21) Consortium on the Management of Disorders of Sex Differentiation. Clinical guidelines : for the management of disorders of sex development in childhood. 2006 (www.dsdguidelines.org).
 - 22) Lee PA. A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004 ; 17 : 133—40.
 - 23) American Academy of Pediatrics. Council on Children with Disabilities. Care coordination in the medical home : integrating health and related systems of care for children with special health care needs. *Pediatrics* 2005 ; 116 : 1238—44.
 - 24) Cashman S, Reidy P, Cody K, et al. Developing and measuring progress toward collaborative, integrated, interdisciplinary health teams. *J Interprof Care* 2004 ; 18 : 183—96.
 - 25) Warne G. Support groups for CAH and AIS. *Endocrinologist* 2003 ; 13 : 175—8.
 - 26) Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975 ; 86 : 395—8.
 - 27) Schonfield WA, Beebe GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol* 1942 ; 48 : 759—77.
 - 28) Fujieda K, Matsuura N. Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence. II Change of penile length. *Acta Paediatr Japon* 1987 ; 29 : 220—3.
 - 29) Tuladhar R, Davis PG, Batch J, et al. Establishment of a normal range of penile length in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1998 ; 34 : 471—3.
 - 30) Cheng PK, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Horm Res* 2001 ; 55 : 278—81.
 - 31) Zachmann M, Prader A, Kind HP, et al. Testicular volume during adolescence : cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta* 1974 ; 29 : 61—72.
 - 32) Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, et al. Clitoral size in full-term infants. *Am J Perinatol* 1989 ; 6 : 453—54.
 - 33) Verkauf BS, Von Thron J, O'Brien WF. Clitoral size in normal women. *Obstet Gynecol* 1992 ; 80 : 41—4.
 - 34) Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, et al. Female genital appearance : "normality" unfolds. *BJOG* 2005 ; 112 : 643—6.
 - 35) Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In : Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, editors. *Williams textbook of endocrinology*, 10th edition. Philadelphia : WB Saunders, 2003 : 842—1002.
 - 36) Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 658—65.
 - 37) Morel Y, Rey R, Teinturier C, et al. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity : a collaborative study. *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : 49—59.
 - 38) Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004 ; 89 : 401—7.
 - 39) Quillin JM, Jackson-Cook C, Bodurtha J. The link between providers and patients : how laboratories can ensure quality results with genetic testing. *Clin Leadership Manag Rev* 2003 ; 17 : 351—7.
 - 40) Pagon RA, Tarczy-Hornoch P, Baskin PK, et al. Gene Tests-Gene Clinics : genetic testing information for a growing audience. *Hum Mut* 2002 ; 19 : 501—9.
 - 41) Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005 ; 32 : 389—97.
 - 42) Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav* 2005 ; 34 : 411—21.
 - 43) Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Speisser PW, ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res* 2002 ; 58 : 188—95.
 - 44) Nicolino M, Bendelac N, Jay N, et al. Clinical and biological assessments of the undervirilized male. *BJU Int* 2004 ; 93 (suppl 3) : 20—5.
 - 45) Mendonca BB, Inacio M, Costa EMF, et al. Male pseudohermaphroditism due to 5alpha-reductase 2 deficiency : outcome of a Brazilian Cohort. *Endocrinologist* 2003 ; 13 : 202—4.
 - 46) 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* 2002 ; 110 : e31.
 - 47) Lee PA, Witchel SF. Genital surgery among females with congenital adrenal hyperplasias : Changes over the past five decades. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 ; 15 : 1473—7.
 - 48) Rink RC, Adams MC. Feminizing genitoplasty : state of the art. *World J Urol* 1998 ; 16 : 212—18.
 - 49) Farkas A, Chertin B, Hadas-Halpren I. 1-Stage feminizing genitoplasty : 8 years of experience with 49 cases. *J Urol* 2001 ; 165 : 2341—6.
 - 50) Baskin LS. Anatomical studies of the female genitalia : surgical reconstructive implications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004 ; 17 : 581—7.
 - 51) Crouch NS, Minto CL, Laio LM, et al. Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia : a pilot study. *BJU Int* 2004 ; 93 : 135—8.
 - 52) Meyer-Bahlburg HF, Migeon CJ, Berkovitz GD, et al. Attitudes of adult 46, XY intersex persons to clinical manage-

- ment policies. *J Urol* 2004 ; 171 : 1615—19.
- 53) American Academy of Pediatrics. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia. *Pediatrics* 1996 ; 97 : 590—4.
 - 54) Eroglu E, Tekant G, Gundogdu G, et al. Feminizing surgical management of intersex patients. *Pediatr Surg Int* 2004 ; 20 : 543—7.
 - 55) Alizai N, Thomas DFM, Lilford RJ, et al. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia : what happens at puberty? *J Urol* 1999 ; 161 : 1588—91.
 - 56) Bailez MM, Gearhart JP, Migeon CG, et al. Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt wasting adrenal hyperplasia. *J Urol* 1992 ; 148 : 680—4.
 - 57) Mouriquand PD, Mure PY. Current concepts in hypospadiology. *BJU Int* 2004 ; 93 (suppl 3) : 26—34.
 - 58) Bettocchi C, Ralph DJ, Pryor JP. Pedicled phalloplasty in females with gender dysphoria. *BJU Int* 2005 ; 95 : 120—4.
 - 59) Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, et al. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 161 : 530—1.
 - 60) Rorth M, Rajpert-DeMeyts E, Andersson L, et al. Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000 ; 205 : 166—86.
 - 61) Nihoul-Fekete C. The Isabel Forshall Lecture. Surgical management of the intersex patient : an overview in 2003. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39 : 144—5.
 - 62) Warne GL, Grover S, Zajac JD. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions : protocol for use. *Treat Endocrinol* 2005 ; 4 : 19—29.
 - 63) Rogol AD. New facets of androgen replacement therapy during childhood and adolescence. *Expert Opin Pharmacother* 2005 ; 6 : 1319—36.
 - 64) Ahmed SF, Tucker P, Mayo A, et al. Randomized, cross over comparison study of the short-term effect of oral testosterone undecanoate and intramuscular testosterone depot on linear growth and serum bone alkaline phosphatase. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004 ; 17 : 941—50.
 - 65) Mayo A, Macintyre H, Wallace AM, et al. Transdermal testosterone application : pharmacokinetics and effects on pubertal status, short-term growth, and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 681—7.
 - 66) Weidemann W, Peters B, Romalo G, et al. Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid binding domain of the androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 83 : 1173—81.
 - 67) Kazak AE, Cant MC, Jensen MM, et al. Identifying psychosocial risk indicative of subsequent resource use in families of newly diagnosed pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3220—5.
 - 68) Martin CL, Ruble DN, Szkrybalo J. Cognitive theories of early gender development. *Psychol Bull* 2002 ; 128 : 903—33.
 - 69) Zucker KJ. Measurement of psychosexual differentiation. *Arch Sex Behav* 2005 ; 34 : 375—88.
 - 70) Carmichael P, Ransley P. Telling children about a physical intersex condition. *Dialogues Pediatr Urol* 2002 ; 25 : 7—8.
 - 71) Committee on Paediatric AIDS, American Academy of Pediatrics. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 164—6.
 - 72) Money J. Sex errors of the body and related syndromes : a guide to counseling children, adolescents, and their families, 2nd edition. Baltimore : Paul H Brookes Publishing Co, 1994.
 - 73) Basson R, Leiblum S, Brotto L, et al. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered : advocating expansion and revision. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2003 ; 24 : 221—9.
 - 74) Creighton S, Alderson J, Brown S, Minto CL. Medical photography : ethics, consent and the intersex patient. *BJU Int* 2002 ; 89 : 67—71.
 - 75) Ursano RJ, Bell C, Eth S, et al. Work Group on ASD and PTSD ; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guidelines for the treatment of patients with acute stress disorder and post traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 (11 suppl) : 3—31.
 - 76) Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int* 1997 ; 12 : 511—15.
 - 77) Warne G, Grover S, Hutson J, et al. Murdoch Childrens Research Institute Sex Study Group. A long-term outcome study of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 ; 18 : 555—67.
 - 78) Creighton SM. Long-term outcome of feminization surgery : the London experience. *BJU Int* 2004 ; 93 (suppl 3) : 44—6.
 - 79) Steiner E, Woernie F. Carcinoma of the neovagina : case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002 ; 84 : 171—5.
 - 80) Schober JM. Long-term outcomes of feminizing genitoplasty for intersex. In : *Pediatric surgery and urology : long-term outcomes*. London : WB Saunders Co (in press).
 - 81) Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al. Complete androgen insensitivity syndrome : long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 2664—9.
 - 82) Honecker F, Stoop H, de Krijger RR, et al. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol* 2004 ; 203 : 849—57.
 - 83) Cools M, Van Aerde K, Kersemaekers AM, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 5295—303.

- 84) Cools M, Honecker F, Stoop H, et al. Maturation delay of germ cells in trisomy 21 fetuses results in increased risk for the development of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 2006 ; 37 : 101—11.
- 85) Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adults with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993 ; 17 : 1124—33.
- 86) Hannema SE, Scott IS, Rajperts-DeMeyts E, et al. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol* 2006 ; 208 : 518—27.
- 87) Warne GL, Bhatia V. Intersex, East and West. In : Sytsma S, editor. *Ethics and intersex*. Berlin : Springer, 2006 : 183—205.
- 88) Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ, et al. Genetic causes of human reproductive edisease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 2447—54.
- 89) Small CL, Shima JE, Uzumcu M, et al. Profiling gene expression during the differentiation and development of the murine embryonic gonad. *Biol Reprod* 2005 ; 72 : 492—501.
- 90) Martin PL. Moving toward an international standard in informed consent : the impact of intersexuality and the internet on the standard of care. *Duke J Gend Law Policy* 2002 ; 9 : 135—69.
- 91) Department of Health. Reference guide to consent for examination or treatment. London, Do H, 2001 (www.doh.gov.uk/consent).
- 92) SentenciaSU-337/99, May 12, 1999 ; T-551/99, Aug 2, 1999.

付録1 性分化異常症ケアチームによる管理体制試案

1. 性分化異常症ケアチーム結成の目的

性分化異常症における社会的性（法律上の性、養育上の性）の選択、その後の成長・成熟のフォロー、親子の心理的支援等、生直後より長期かつ多岐に亘るサポートを提供することを目的とする。

2. 構成部門・診療科

小児内分泌科、小児泌尿器科、小児精神科、周産期部門（産婦人科、新生児科）、遺伝科を含めて構成されることが望ましい。性分化異常症患者にたいする最初のコンサルテーションは、小児内分泌医師になされるべきである。看護部門、ソーシャルワーカーも家族のサポートのために参加することが望まれる。

3. 性別選択の流れ

●日齢 0（または入院当日）

性分化異常症（と思われる）児の出生・搬送

小児内分泌科（あるいは他のメンバー）からチーム全員に連絡

ケアチーム第1回会合

診察：特に外性器所見

画像診断：超音波、MRIによる性腺・内性器の確認

採血：電解質、血糖、テストステロン（新生児期のテストステロンはRIAでは必ずしも真の値をとらず、しばしば偽高値を示すことに注意）、ゴナドトロピン、染色体を検査する。症状によりACTH・17OHP・cortisol、SRY検査、その他を追加する

外科・副腎疾患の場合には治療を開始する

親への心理的介入を開始する（社会的性が選択されるまで、出生の秘匿という方法もある）

●日齢 5～7（あるいは入院5～7日後）

ケアチーム第2回会合

染色体・ホルモンデータ等の結果確認：この時点で十分なデータが揃っていれば、社会的性の選択を行う。検討が不十分であれば、検査項目を話し合い、この時点では社会的性の選択は保留する。

●日齢 10～12（あるいは入院10～12日後）

ケアチーム第3回会合

社会的性選択保留例について話し合う。判定不能例については更に検討を重ねる。

4. 性分化異常症のフォローアップ体制

性分化異常症では、本人に対しては乳幼児期における外科的治療、小児期における成長発達、思春期における性成熟、生殖年齢における生殖能の評価と治療、そして、幼少時よりの心理的サポートが必要である。親に対しても出生時からの心理的サポートの継続が必要と考えられる。

注1 社会的性の選択は医学的かつ総合的評価の下に行う。

注2 選択した性は、選択理由とともに親に担当医（性分化異常ケアチームの医師）から「提案」の形で伝え、決定は親に委ねるものとする。

注3 社会的性の決定は、出生届の期限の14日以内を目標とするが、拙速に判定し後に性変更等の混乱を来さないよう、慎重に行う。このため、場合によっては性別保留のまま出生届を出すこともやむを得ない。

注4 社会的性決定は、最大1か月以内には完了するようにする。

注5 これらの検討の過程は文書にて保存する。

注6 必要に応じて遺伝子診断を行う。

注7 患者会については、疾患の多様性から難しい点があるが、自然発生的に生まれたものについては、これを支援する。

付録2 新生児テストステロン値のピットフォール

新生児期では、テストステロンを含む種々のホルモン値が胎児副腎由来のステロイド産物の干渉を受け、正確に測定できないことがある。特に、交叉反応のために偽高値を示すことがあり注意を要する。以下はその代表例である。

例：ECLIA法（抽出操作なし）とLCMSMS法（抽出操作あり）の比較

日齢	1	4	6	8	12
ECLIA法 (ng/mL)	12.8	8.13	2.67	3.40	0.09
LCMSMS法 (ng/mL)	0.01	0.03	0	0	0

室谷浩二ほか、新生児血中テストステロン測定のパットフォール、第40回小児内分泌学会発表。

付録3 性同一性障害の頻度（12歳以上）

疾患	核型	養育上の性	総患者数	性同一性障害患者数	頻度
副腎皮質過形成	46,XX	女性	217	10	4.6%
		男性	14	3	21.4%
不完全型アンドロゲン受容体不応症	46,XY	女性	46	5	10.9%
		男性	35	5	14.3%
完全型アンドロゲン受容体不応症	46,XY	女性	98	0	0%
		男性	0
5 α レダクターゼ欠損症	46,XY	女性	117	69	59.0%
		男性	26	0	0%
17 β -HSD-3欠損症	46,XY	女性	51	20	39.2%
		男性	2	0	0%
ミクロペニス	46,XY	女性	8	0	0%
		男性	64	2	3.1%
陰茎切断	46,XY	女性	6	3	50%
		男性	0
無陰茎	46,XY	女性	11	6	54.5%
		男性	10	0	0%
総排泄腔外反症	46,XY	女性	21	6	28.6%
		男性	5	0	0%
膀胱外反症	46,XY	女性	3	2	66.7%
		男性	161	2	1.2%

de Vries ALC, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Disorders of Sex Development and Gender Identity Outcome in Adolescence and Adulthood: Understanding Gender Identity Development and its Clinical Implications. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2007; 4: 343—351
から引用