

Webtext : 性分化疾患の診断と治療

作成：日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会

目次

はじめに

第一章 性分化疾患の基礎知識（定義、分類、頻度）

第二章 臨床症状（新生児期、小児期、思春期以降、身体所見の取り方）

第三章 診断の手順（フローチャート）

第四章 法的手続き（社会的性の決定と登録）

第五章 検査とその解釈（内分泌検査、画像検査、遺伝子検査）

第六章 治療（内科的治療、外科的治療）

第七章 成人期の予後（性別違和の頻度、生殖能力）

参考資料 性分化の基礎知識（性腺の発生、ステロイドホルモン生合成）

はじめに

2006年に米国小児内分泌学会 (Lawson-Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES: 現 Pediatric Endocrine Society))とヨーロッパ小児内分泌学会 (European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE))が中心となり、世界の性分化疾患診療の専門家が集まって性分化疾患 (Disorders of sex development; 最近では Difference of sex development) 診療合意文書 (Consensus guideline)が作成された。

これを受け、日本小児内分泌学会性分化委員会 (現 性分化・副腎疾患委員会) ではこの合意文書の邦訳を2008年に完成させた。次のステップとして、同委員会と厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業性分化異常に関する研究班が合同で、初期対応について診療の手引きを作成した。

外性器異常を有する児が出生した時にまず問題となるのは、適切な社会的性の選択と親に対する対応である。本邦では後に述べるように戸籍法が制定されており、男女の性の選択と登録が義務づけられている。また、法制だけでなく、実際の社会生活を送る上で男女の性を選択することが欠かせず、「中間の性」といった社会通念はまだ形成されていない。さらに、一度戸籍に登録された性を変更するには家庭裁判所の判断が必要になり、社会的/文化的に性変更が受容される環境が整っていない場合が多い。これらの事由で、初期の社会的性の決定が適切になされることは重要で、このためには適切な診断と治療方針の策定がなされなければならない。しかし、診断や治療方針の策定などの判断は必ずしも容易ではなく、不確定の部分は存在する。そのような条件の下で診療の標準化を図ることは、性分化疾患の児の予後を改善するための喫緊の課題である。

そこで、日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会では、専門家のみならず一般医家への啓発と、診療の標準化・集約化を図ることを目的として、「初期対応の手引き」「小児期対応の手引き」を作成した。この二つの手引きには、親

への対応など現場で遭遇するであろう様々の問題点を出来るだけ網羅した。一方、この対応の手引きには、実地診療上の細部にわたる医学的に必要な事項、基準値や標準値、検査の選択や結果の解釈などは記載していない。そこで、日本小児内分泌学会の Web ページ上に、これら実地臨床に役立つ情報を掲載し、日常診療に役立ててもらおうと考えた。

性分化・副腎疾患委員会のメンバーが各項目を担当し、作成にあたった。各項目に対するご意見やご質問は随時受け付け、内容を改変していく予定である。忌憚のないご意見を頂きたい。本ページが皆様のお役に立てれば幸いである。

性分化疾患とは

卵巣・精巣や性器の発育が非典型的である状態

性分化疾患を疑う所見

外性器所見が典型的男児／女児とは以下の点で異なる。

1. 性腺を触知するか？：停留精巣など
2. 陰茎あるいは陰核の状態：小陰茎あるいは陰核肥大か？

* 亀頭が露出していれば陰核肥大を疑うが、露出していなくても陰核肥大でないとは言えない。)

3. 尿道口の開口部位：尿道下裂あるいは陰唇癒合がないか？
通常的位置と異なるか？
4. 陰嚢あるいは陰唇の状態：陰嚢低形成あるいは大陰唇の男性化
(肥大し皺がよる) がないか？
5. 膣の状態：膣盲端 (dimple のみの形成もあり) や、泌尿生殖洞
(尿道口と共通になる) はないか？
6. 皮膚色素沈着はないか？

性分化疾患に合併する、早急に確認すべき所見：

急性副腎不全・急性腎不全

1. 血清電解質異常 (低ナトリウム、高カリウム血症)
2. 発症は数日遅れることがある。

性分化疾患は経験の豊富な施設で
扱うべき疾患である。

第一章 性分化疾患の基礎知識

(定義、分類、頻度)

精巣・卵巣や性器の発育が非典型的である状態を性分化疾患 (Disorders of sex development: DSD) とよぶ。性分化疾患は、出生時の外陰部異常を中核症状とし、出生 4,500 例に 1 例の頻度と推定されるが、広義には二次性徴の発来異常も含まれる。

2006 年、性分化疾患についての国際会議が開催され、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た¹⁾。日本小児内分泌学会からは、その翻訳版が発表されている²⁾。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、蔑視的な意味合いから使用が好ましくなく、性分化疾患 (DSD) という用語が、染色体、性腺、解剖学的性が非定型である先天的状态を定義したものとして提案された。また、従来の男性仮性半陰陽は 46, XY DSD、女性仮性半陰陽は 46, XX DSD、真性半陰陽は ovotesticular DSD、XX sex reversal (XX male) は 46, XX testicular DSD、XY sex reversal (XY female) は 46, XY complete gonadal dysgenesis へと提唱された。

性分化疾患では染色体構成をもとにした分類が、広く用いられている (表 1)²⁻⁴⁾。性染色体異常に伴う性分化疾患は、染色体自体の異常により発生する。Turner 症候群 (2,000~2,500 出生に 1 人)、Klinefelter 症候群 (500~1,000 出生に 1 人) などがその代表である。46, XY DSD は、精巣の分化異常や、精巣形成は正常だがアンドロゲンの作用不全のために幅広い男性化障害を生じる病態である。そのほか、尿道下裂など男性化の段階で障害を受けた外性器異常も含まれる。一方、46, XX DSD は、卵巣の分化異常や、卵巣形成は正常だが子宮内アンドロゲンの過剰により女兒の外性器に種々の程度の男性化を生じる病態である。アンドロゲンの過剰は、胎児副腎由来と胎盤由来に分類さ

れ、母体からの過剰な男性ホルモンが胎児へ移行することやホルモン製剤の服用によっても生じうる⁵⁾。46, XY DSD、46, XX DSD に共通しておこりうる性分化疾患としては、性腺無形成症、泌尿生殖系分化異常、卵精巢性 (ovotesticular) DSD のほか、視床下部-下垂体-性腺系の異常などがある。

性分化疾患症例において特異的な遺伝子診断がなされているものは約 20%のみであり、46, XY を有する性分化疾患の児では約 30%が確定診断に至っている。

表 1 性分化疾患の分類 (文献 2-4) より改変)

○性染色体異常に伴う性分化疾患 (Sex chromosomal DSD)	
A)	45, X (Turner 症候群など)
B)	47, XXY (Klinefelter 症候群など)
C)	45, X/46, XY (混合性性腺異形成、卵精巢性 (ovotesticular) DSD)
D)	46, XX/46, XY (キメラ、卵精巢性 (ovotesticular) DSD)
○46, XY 性分化疾患 (46, XY DSD)	
A)	性腺 (精巢) 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.	精巢退縮症候群
4.	卵精巢性 (ovotesticular) DSD
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 (17 β -HSD 欠損症、5 α -還元酵素欠損症、リポイド副腎過形成症など)
2.	アンドロゲン不応症 (完全型、部分型)
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)

5. コレステロール合成障害 (Smith-Lemli-Opitz 症候群)
C) その他 (重症尿道下裂、総排泄腔外反など)
○46, XX 性分化疾患 (46, XX DSD)
A) 性腺 (卵巣) 分化異常
1. 卵精巢性 (ovotesticular) DSD
2. 精巢発生異常 Testicular DSD (<i>SRY</i> 転座、 <i>SOX9</i> 重複など)
3. 性腺異形成症
B) アンドロゲン過剰
1. 胎児性 (21-水酸化酵素欠損症、11 β -水酸化酵素欠損症、POR 異常症など)
2. 胎児胎盤性アンドロゲン過剰 (アロマターゼ欠損症)
3. 母体性 (Luteoma、外因性など)
C) その他 (総排泄腔外反、膣閉鎖、MURCS など)
○46, XY DSD、46, XX DSD に共通しておこりうる性分化疾患
A) 未分化性腺への分化異常
1. 性腺無形成症
2. 泌尿生殖系分化異常 (Denys-Drash 症候群、Frasier 症候群、WAGR 症候群)
B) 卵精巢性 (ovotesticular) DSD
C) 視床下部-下垂体-性腺系の異常 (Kallmann 症候群、複合型下垂体機能低下症、GnRH 受容体異常症、SF1 異常症、DAX1 異常症など)

文献

1. Hughes IA1, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006; 91: 554-563.
2. 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.
3. 緒方勤、室谷浩二、向井徳男、内木康博：性分化・性発達異常に伴う疾患．小児内分泌学（日本小児内分泌学会 編）．診断と治療社、2009：305-323
4. 堀川玲子：非典型的な外性器（外性器異常）．ビギナーのための小児内分泌診療ガイド．中山書店、2014：140-149.
5. 藤枝憲二：性の分化異常症：総論．性の分化と性成熟異常-分子メカニズムから臨床へ-．メデイカルレビュー社、2002：13-19.

第二章 臨床症状

(新生児期、小児期、思春期以降、身体所見の取り方)

A. 新生児期から成人期まで共通

性分化疾患が疑われる全ての症例では、外性器、性腺の表現型を身体所見で確実に評価する必要がある。

1. 外性器

外性器全体の男性ホルモン作用をステージングで評価し、その後個々の病態を客観的に評価する。ステージングとしては、女性外性器の男性化を対象とした Prader 分類¹⁾ (図 1)、男性外性器形成障害を対象とした Quigley 分類²⁾

(図 2) を利用する。個々の病態としては、男性の小陰茎、尿道下裂、陰茎腹面屈曲、尿道上裂、埋没陰茎、陰茎前位陰囊、二分陰囊、襟巻き状陰囊、陰囊低形成、女性の陰核肥大、陰唇癒合、陰唇低形成、共通泌尿生殖洞の有無を検討する(表 1)。性別が容易に判断できない場合には、全ての項目を評価しておく。このうち、小陰茎、陰核肥大、陰唇癒合については、定量的な評価が可能である。

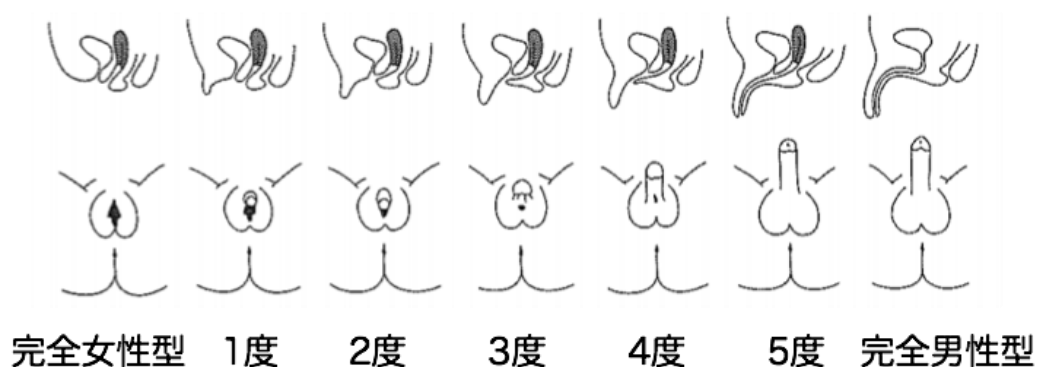


図 1 Prader 分類

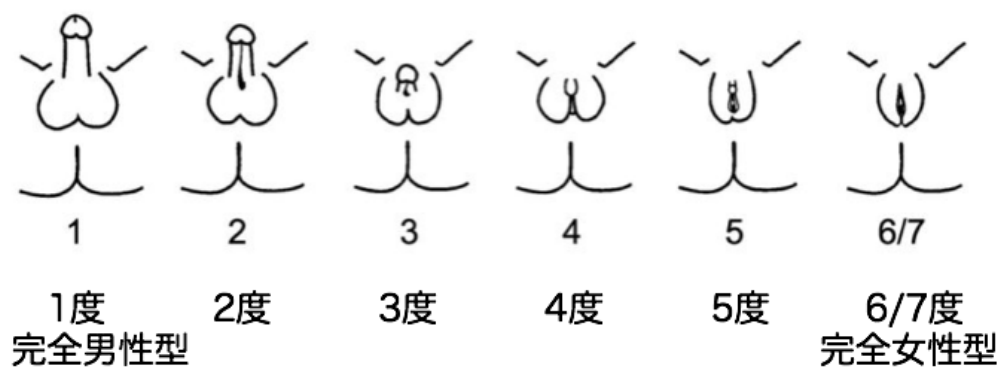


図2 Quigley 分類（恥毛発育ありが6度、恥毛発育なしが7度）

表1 性分化疾患を疑った場合の評価項目と方法

性別	器官	項目	方法
男性	陰茎	伸展陰茎長の計測	メジャー
		尿道口開口部の確認	視診
		腹面屈曲の有無	視診
		包皮の分布異常（背側 v.s. 腹側）の有無	視診
		包茎の有無	触診，視診
		埋没陰茎の有無	触診，視診
	精巣	精巣容積の計測	オルキドメーター
		精巣位置	触診
		精巣硬度	触診
	陰嚢	陰茎前位陰嚢の有無	視診
		二分陰嚢の有無	視診
		襟巻き状陰嚢の有無	視診
		陰嚢低形成の有無	視診
女性	陰核	陰核横径の計測	メジャー

	小陰唇	Anogenital ratio の計測	メジャー
	大陰唇	大陰唇低形成の有無	視診
	膣	膣前庭部の膣口の有無	視診

1) 小陰茎（マイクロペニス）

伸展陰茎長が -2.5 SD 未満で陰茎の構造異常を伴わない場合と定義され、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症によるアンドロゲン合成障害に起因することが多い。日本人では、日齢 1 以降の新生児期で 2.4 cm 未満、6 か月時で 2.6 cm 未満、1 歳 6 か月時で 2.8 cm 未満、3 歳時で 3.0 cm 未満を目安とする³⁾

（図 3、4）。伸展陰茎長は、非勃起時に陰茎を十分に伸展させた状態で恥骨結合から亀頭先端（包皮先端ではない）まで陰茎背面の距離で測定する。測定時

には、恥骨結合や陰茎基部の皮下組織厚による誤差を最小限にするよう努める。

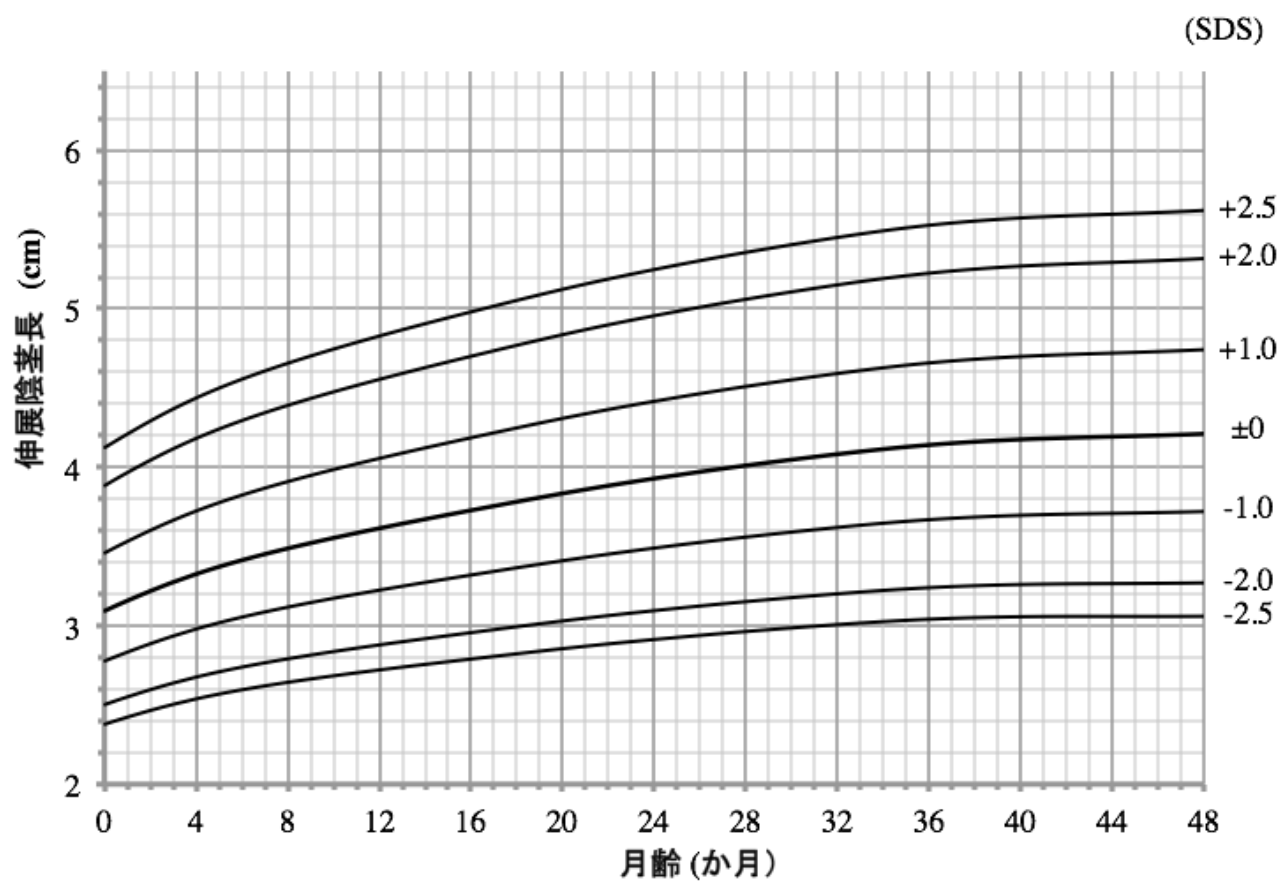


図3 日本人伸展陰茎長横断的成長曲線³⁾ (月齢0-48)

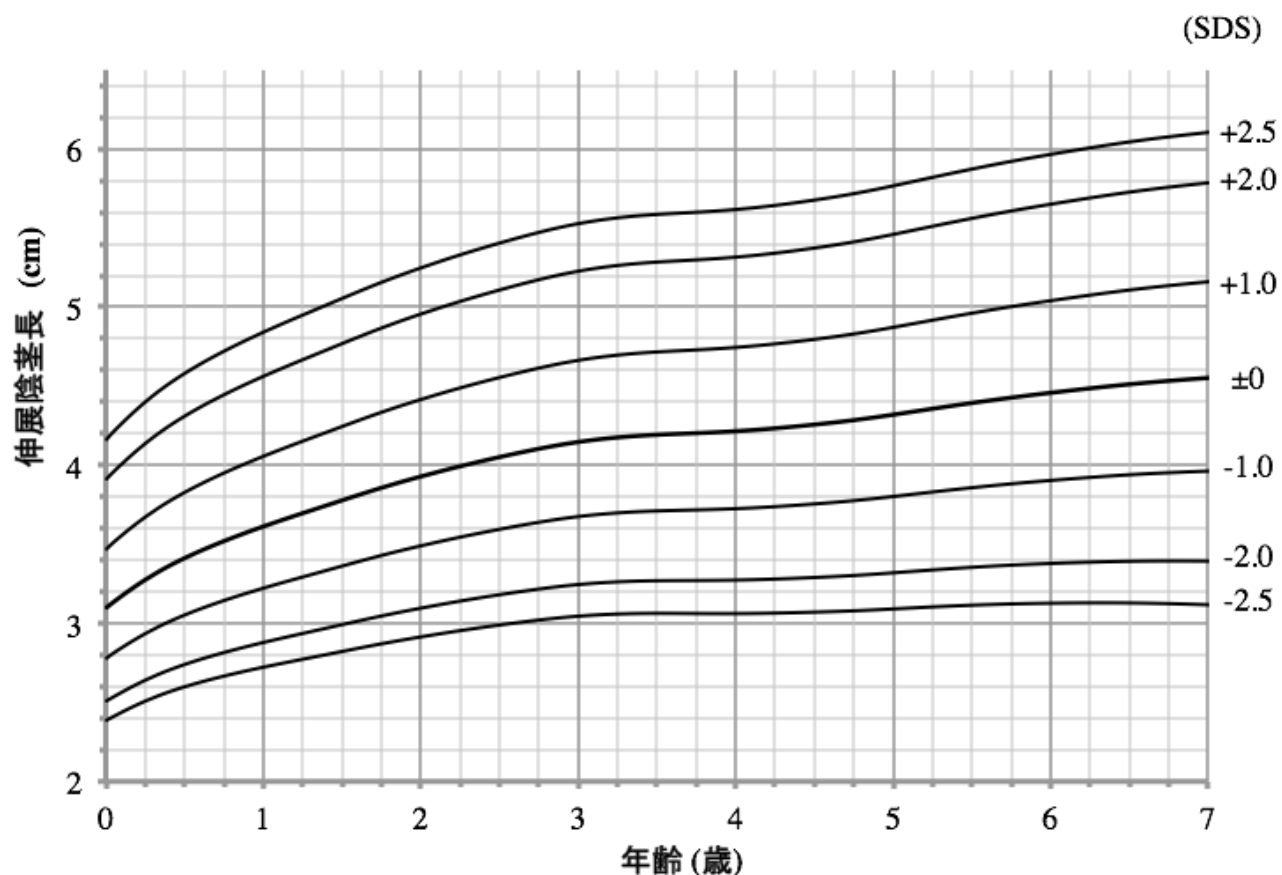


図4 日本人伸展陰莖長横断的成長曲線³⁾ (年齢 0-7)

2) 尿道下裂

尿道口が亀頭先端へスリット状に開口せず、陰茎腹側ないし会陰部に開口した状態の総称で、アンドロゲン合成ないし作用障害を示唆する。亀頭冠状部、陰茎遠位、陰茎近位、陰茎陰嚢境界、陰嚢、会陰と、尿道口がより近位部へ開口するほど重症である。

3) 陰核肥大

包皮を含めた横径を測定し、日本人基準値と比較する(表2)。早産児から3歳まででは、横径7 mm以上の陰核を陰核肥大と判断し、アンドロゲン過剰を疑う。ただし、包皮を含む測定のため、特異度は低く、陰唇癒合など他の男性化徴候も同時に評価して判断する。

表 2 日本人陰核横径の基準値⁴⁾ [平均 (SD)]

年齢	陰核横径 (mm)
3-6 日 (25-32 週)	5.6 (0.8)
3-6 日 (33-36 週)	5.1 (0.9)
3-6 日 (正期産)	4.4 (1.2)
3-28 日	4.5 (1.3)
1 ヶ月	4.6 (1.3)
2 ヶ月	4.3 (1.1)
3 ヶ月	4.0 (1.0)
4-6 ヶ月	4.1 (1.1)
7-12 ヶ月	4.1 (1.1)
3 歳	4.1 (1.1)

4) 陰唇癒合 (labial fusion)

Anogenital ratio で評価する。Anogenital ratio とは、肛門から陰核基部までの距離 (anus to base of the clitoris, AC) と肛門から陰唇小体までの距離 (anus to fourchette, AF) を計測し、AF/AC で算出する (図 5)。基準値 [平均 (SD)] は、乳児では 0.37 (0.07) , 成人では 0.36 (0.07) である⁵⁾。0.5 以上の場合には、いずれの年齢でもアンドロゲン過剰を疑う。陰唇癒着 (labial adhesion) は後天性に生じた小陰唇の結合で、性分化疾患に伴う先天性の所見ではない。膜性の結合で左右の小陰唇の境界が区別できる点、陰核肥大や共通泌尿生殖洞を合併しない点で陰唇癒合と異なる。

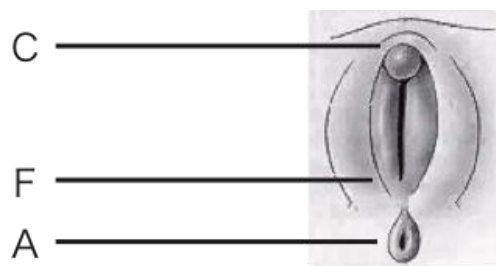


図5 Anogenital ratio

5) 共通泌尿生殖洞

膣前庭部に膣口を同定できない場合には、共通泌尿生殖洞の可能性を考える。アンドロゲン過剰を示唆する所見の一つである。

2. 性腺

卵巣は腹腔内に存在するため、身体所見で触知可能な性腺は精巣であることが多い。精巣の位置やサイズの異常（停留精巣，移動性精巣，小精巣）について評価する（表1）。

1) 小精巣

精巣容積については、オルキドメーターを用いて計測し、日本人成長曲線で評価する（図6）。精巣容積が1 mL未満で、精巣が硬い場合には、いずれの年齢でも精巣分化障害かゴナドトロピン性性腺機能低下症によるアンドロゲン合成障害が示唆される。

2) 停留精巣

腹腔内から陰嚢内への胎生期の精巣の下降に障害を生じた状態の総称である。陰嚢内高位、鼠径管内、腹腔内に分類され、精巣がより高位に停滞するほど重症である。精巣が鼠径部と陰嚢内を自由に移動し、触診で精巣を陰嚢底部に引き下ろすことが可能で、離しても暫く陰嚢底部に留まっているものは移動性精巣と定義され、停留精巣とは区別される。

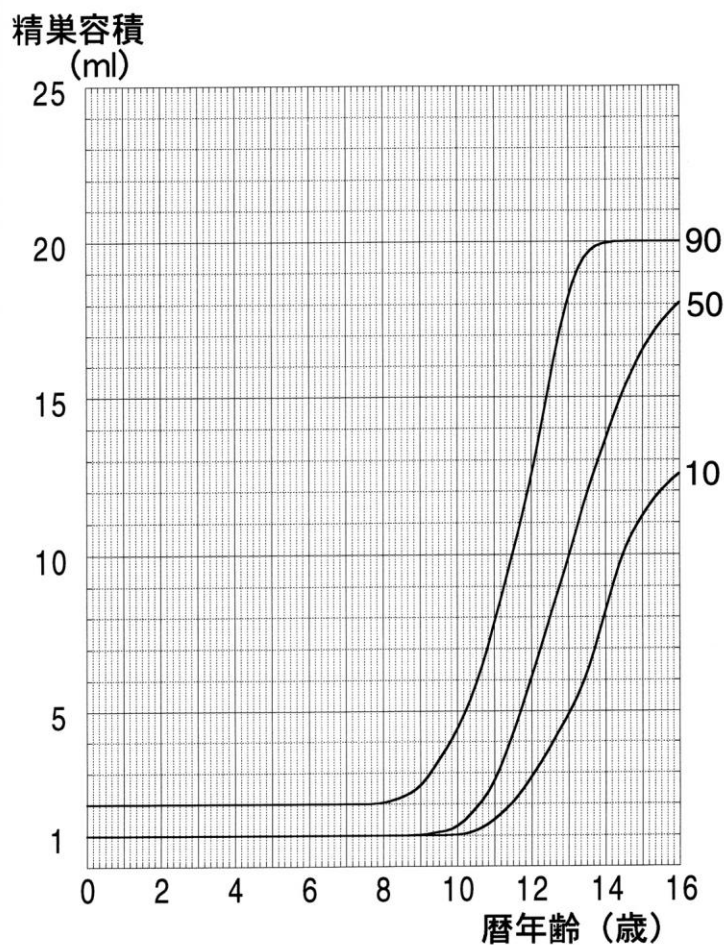


図6 日本人精巣成長曲線⁶⁾ (10、50、90 は各パーセンタイル値を示す)

B. 思春期年齢以降の小児期から成人期

男性で11歳以降、女性で10歳以降では、二次性徴の有無，進行度について評価する。二次性徴の未発来や進行不全は、性分化疾患の臨床症状の1つである。男性では、精巣容積、恥毛/陰毛発育、女性では、乳房発育、恥毛/陰毛発育、初経の有無を評価する。二次性徴の個人差は大きいため、出現年齢が日本人基準値で平均+2.5 SDを上回った場合に遅発と判断する。

1. 精巣

精巣容積については、前述のように、オルキドメーターを用いて計測し、日本人成長曲線で評価する（図 6）。精巣容積 3 mL 以上が、男性の二次性徴の最初の徴候である。日本人の平均出現年齢（SD）は 10.8（1.3）歳⁷⁾なので、14 歳で未出現の場合には遅発の可能性ありと判断する。

2. 恥毛/陰毛

恥毛/陰毛は Tanner 分類⁸⁾で定性的に評価する（表 3、図 7）。日本人の平均出現年齢（SD）は、男性で 12.5（0.9）歳⁷⁾、女性で 11.7（1.6）歳⁷⁾なので、男女ともに 15 歳で未出現の場合には遅発の可能性ありと判断する。

表 3 恥毛/陰毛発育の Tanner 分類

I 度	発育なし
II 度	色の薄い、カールしていない毛を認める
III 度	毛は黒さを増し、硬くカールして、まばらに恥骨結合部に拡大する
IV 度	毛は硬くカールして、量、濃さを増すかが、鼠径部を超えて大腿内側部までは広がっていない
V 度	毛は鼠径部を超えて大腿内側部まで拡かる

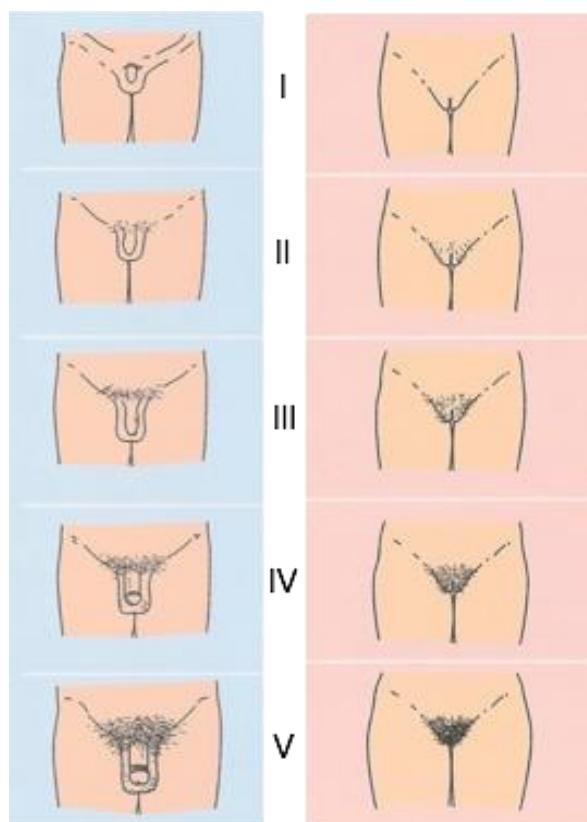


図7 恥毛/陰毛発育の Tanner 分類 左側は男性，右側は女性
(文献8を一部改変)

3. 乳房

乳房は Tanner 分類⁹⁾で定性的に評価する(表4、図8)。日本人の平均出現年齢(SD)は9.8(1.1)歳¹⁰⁾なので、13歳で未出現の場合には遅発の可能性ありと判断する。

表4 乳房発育の Tanner 分類

I 度	発育なし
II 度	乳頭と乳輪がややふくらみ，小さな隆起を作る
III 度	乳房，乳輪はふくらみを増すが，両者は同一平面上にある
IV 度	乳頭，乳輪が乳房の上に第二の隆起を作る
V 度	乳頭の隆起を残し，乳房，乳輪は同一平面となる

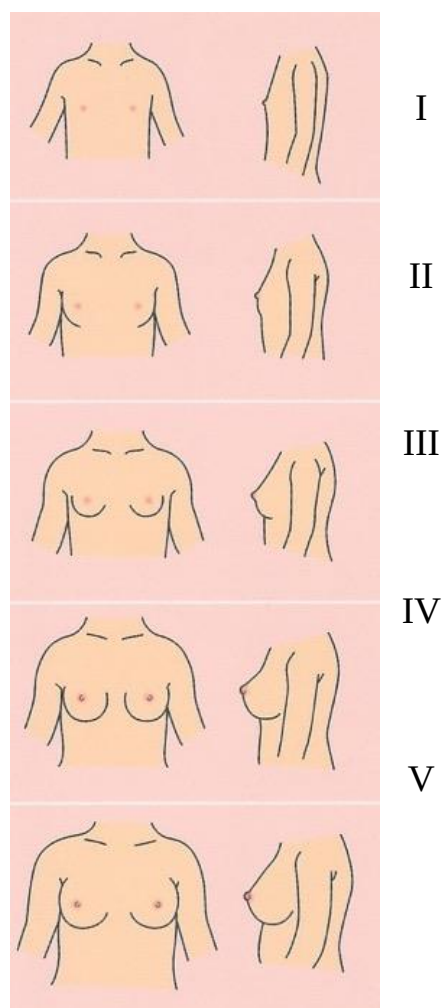


図8 乳房発育の Tanner 分類
(文献8を一部改変)

4. 初経

身体所見ではないが、二次性徴の診察と同時に問診を取る。日本人の平均出現年齢は12.3 (1.3) 歳⁷⁾なので、15歳で未出現の場合には遅発の可能性ありと判断する。

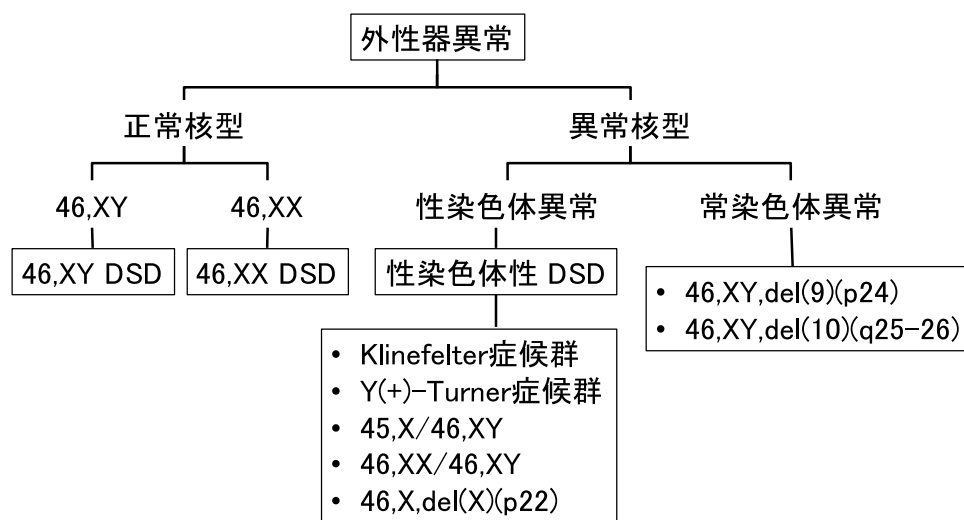
文献

1. Prader A. Der genitalbefund beim ppseudohermaphroditismus femininus der kengenitalen adrenogenitalen syndroms. *Helv Paediatr Acta* 1954; 9: 231-248.
2. Quigley CA, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16: 271-321.
3. Ishii T, Matsuo N, Inokuchi M, Hasegawa T. A Cross-Sectional Growth Reference and Chart of Stretched Penile Length for Japanese Boys Aged 0-7 Years. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 388-393.
4. 横谷進、加藤和夫、諏訪城三：未熟児・新生児・乳児における陰茎及び陰核の大きさの計測. *ホルモンと臨床* 1983; 31: 1215-1220.
5. Callegari C, Everett S, Ross M, et al. Anogenital ratio: Measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr* 1987; 111: 240-243.
6. Matsuo N, Anzo M, Sato S, et al. Testicular volume in Japanese boys up to the age of 15 years. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 843-845.
7. Matsuo N. Skeletal and sexual maturation in Japanese children. *Clin Pediatr Endocrinol* 1993; 2 (suppl 1): 1-4.
8. 諏訪城三：小児の成長障害. 永井書店、1976.
9. Tanner JM. *Growth at adolescence*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1955.
10. 田中敏章：女兒の思春期早発症における年齢基準. *日本生殖内分泌学会雑誌* 2003; 8: 67-69.

第三章 診断の手順

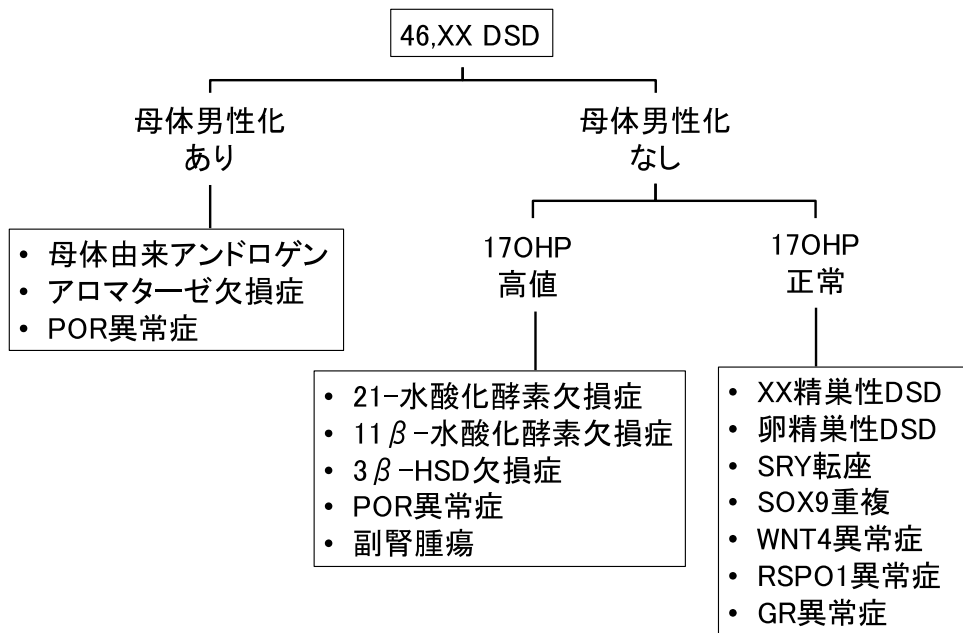
(フローチャート)

性分化疾患診断アルゴリズム



緒方勤.: 性分化異常. 藤枝憲二(編). 小児内分泌疾患鑑別診断チャート. 診断と治療社 2009: 80
 Choi JH, Yoo HW. Differential diagnosis of disorders of sex development (DSD) by molecular genetic analyses. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2012; 17: 137-144

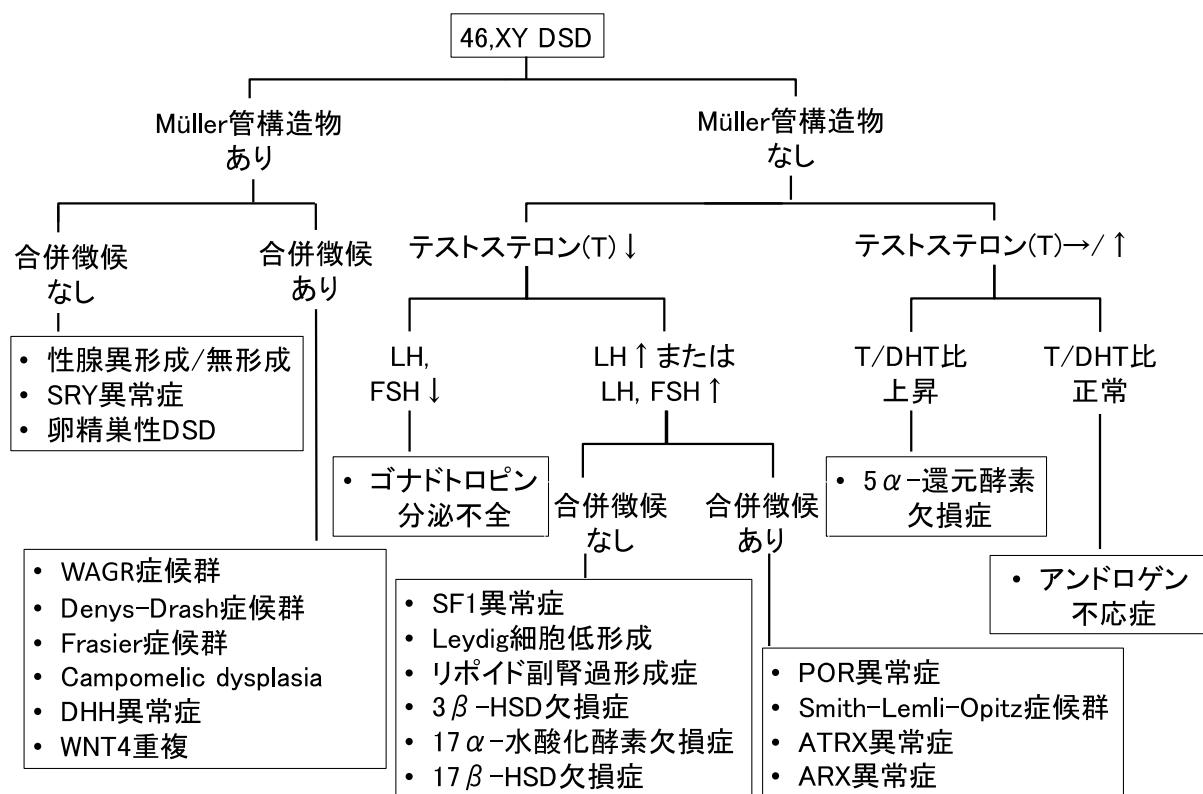
診断アルゴリズム (46,XX DSD)



緒方勤.: 性分化異常. 藤枝憲二(編). 小児内分泌疾患鑑別診断チャート. 診断と治療社 2009: 80

Choi JH, Yoo HW. Differential diagnosis of disorders of sex development (DSD) by molecular genetic analyses. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2012; 17: 137-144

診断アルゴリズム (46,XY DSD)



緒方 勤.: 性分化異常. 藤枝 憲二(編). 小児内分泌疾患鑑別診断チャート. 診断と治療社 2009: 80
 Choi JH, Yoo HW. Differential diagnosis of disorders of sex development (DSD) by molecular genetic analyses. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2012; 17: 137-144

第四章 法的手続き

(社会的性の決定と登録)

一般に、疾患を有する新生児を持った親に対しては、疾患に対する十分な理解が得られるような情報の提供と心理的ケアが必要である。性別がすぐに判定できない状況は、命名の保留につながり、親には混乱が生じる可能性がある。児に対する愛着形成が障害されないよう、親に対する説明に留意し、その時点で最も適当な社会的性についての判断を共有することが大切である。

戸籍法とその解釈、適用

以下に戸籍法と、その解釈を記載する。戸籍法については、出生届における性別、名前の保留が可能であることを明記し、周知するようにした。性同一性障害と性分化疾患は同じではないことを記し、性同一性障害で設けられている事項も参考として記載した。

1. 届出

戸籍法第四章第二節 出生

第四十九条 出生の届出は、十四日以内(国外で出生があったときは、三箇月以内)にこれをしなければならない。

○2 届書には、次の事項を記載しなければならない。

- 一 子の男女の別および嫡出子又は嫡出でない子の別
- 二 出生の年月日時分および場所
- 三 父母の氏名および本籍、父又は母が外国人であるときは、その氏名および国籍
- 四 その他法務省令で定める事項

説明：上記の出生届が原則であるが、以下が可能である。

1) 戸籍の未載について

- ・ 男女性別は未載可、医師の証明書を添付し「追完」できる。
- ・ 名前も未載可、「追完」できる。
- ・ ただし、いずれの場合も「追完」の記録は残る。

2) 届出そのものを遅らせることについて

- ・ 14 日以内が原則であるが、遅れても受理はする。
- ・ ただしその場合、以下の過料が課せられる可能性がある

戸籍法第九章 罰則

第百三十五条 正当な理由がなくて期間内にすべき届出又は申請をしない者は、五万円以下の過料に処する。

2. 戸籍における性の変更について

- ・ 医学的事由があり、妥当と認められる診断書が提出され家庭裁判所で認められれば性の変更は可能。
- ・ 変更の記録が残るが、転籍・結婚で性変更の記録は消える。

注) 性同一性障害と性分化疾患における性同一性障害を伴わない性の変更の異同について

性同一性障害者の性別変更については、厚生労働省令で定める事項が記載された医師の診断書の提出などが定められている。基本的に性同一性障害を伴わない性分化疾患における性の変更(診断の変更など医学的事由による)とは区別して扱うべきである。ただし、完全に別個に扱うことが不可能な事例もあることを認識して対処する。

戸籍法第三章 戸籍の記載

第二十条の四 性同一性障害者の性別の取り扱いの特例に関する法律(平成十五年法律第百十一号)第三条第一項の規定による性別の取り扱いの変更の審判があつた場合において、当該性別の取り扱いの変更の審判を受けた者の戸籍に記載されている者(その戸籍から除かれた者を含む。)が他にあるときは、当該性別の取り扱いの変更の審判を受けた者について新戸籍を編製する。

第五章 検査とその解釈

（内分泌検査、画像検査、遺伝子検査）

性分化疾患（DSD）診断のために必要な検査は、一般血液・尿検査、内分泌系検査、画像検査、外科的検査、染色体検査、分子遺伝学的検査などがあり、症例毎に必要な検査を選択して行う。以下にそれぞれの検査について言及する。また、外性器異常をもつ児に対して推奨される主な検査項目を別に示す（表 1）。

表 1. 外性器異常をもつ児に対して推奨される検査項目

分類	検査
一般血液・尿	電解質（Na、K）、血液ガス、血糖、コレステロール
一般検尿	
内分泌	テストステロン、LH、FSH
	ジヒドロテストステロン*、アンドロステンジオン*、AMH*
	GnRH 負荷試験、hCG 負荷試験、hMG 負荷試験
	17-OHP*、ACTH、コルチゾール、PRA、アルドステロン、その他のステロイドホルモン
	尿ステロイドプロファイル*
画像	超音波、MRI、膀胱尿道造影、膣造影
外科	膀胱鏡、腹腔鏡、性腺生検
染色体	G-banding、SRY（FISH 解析）
分子遺伝	必要に応じ検査可能な研究機関に依頼

*は、未保険検査項目

A. 一般血液・尿検査

血液：電解質 (Na、K)、血液ガス、血糖、総コレステロール

尿：一般検尿

電解質異常（低 Na 血症、高 K 血症）、代謝性アシドーシス、低血糖は、副腎不全を示唆する所見であり、先天性副腎皮質過形成などの副腎疾患を鑑別する必要がある。コレステロールは、Smith-Lemli-Opitz 症候群で低値を示す。タンパク尿などの尿所見異常の存在は、Denys-Drash 症候群や Frasier 症候群を示唆する。

B. 内分泌系検査

血液：性腺系 テストステロン、LH、FSH、

DHT（ジヒドロテストステロン）＊、アンドロステンジオン＊、AMH＊

GnRH 負荷試験、hCG 負荷試験、hMG 負荷試験

副腎系 17-OHP、ACTH、コルチゾール、PRA（ないし ARC）、

アルドステロン、その他のステロイドホルモン

尿：尿ステロイドプロファイル＊

＊ 未保険検査項目

テストステロン (T) の分泌は精巣成分の存在を示唆し、LH、FSH の異常高値は性腺機能低下を示唆する。T、LH、FSH は生後 1-3 ヶ月頃には生理的に思春期相当の値を示すため（図 1）、hCG 負荷試験、GnRH 負荷試験などを行わなくても評価可能なこともある。なお、現在、広く採用されている ECLIA 法による T 測定値は、胎児副腎由来のステロイド産物の多い新生児期では交叉反応のために偽高値を示すことがあり（表 2）、その評価には注意すべきである¹⁾。

AMH は、思春期前のセルトリ細胞機能の指標となり、低値は精巣分化の異常を示唆する。表に基準値の一例を示す（表 3）²⁾。AMH は、正常では思春期以降テストステロンの分泌増加とともに低下してくるため（図 1、2）²⁾、思春期年齢

以降は年齢と性成熟度を考慮して値を評価する必要があり、判断が難しい。

hCG 負荷試験は、hCG 3,000 単位/m²を24時間毎に3日間筋注し、最終投与24時間後（4日目）にTを測定する。新生児期の明確な基準値は存在しないが、T 150 ng/dL 以上：正常、100～150 ng/dL：境界域、100 ng/dL 未満：低値が、おおまかな目安となる。また、明確なカットオフ値は存在しないが、同時にジヒドロテストステロン（DHT）、アンドロステンジオン（A4）を測定しておく、それぞれ5 α -還元酵素欠損症（T/DHT 10 以上）、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症（T/A4 0.8 未満）の診断の参考となる。

女性ホルモン（エストラジオール）は、新生児期には男女とも高値を示し、以後思春期までは卵巣機能が正常な女性においても低値を示すため、DSD 診断のための有用性は低い。hMG 負荷試験でエストラジオールの反応が認められれば卵巣成分の存在が示唆されるが、小児期における基準値は存在しない。

副腎疾患は、緊急治療が必要な場合があるため必ず鑑別しておく必要がある。尿ステロイドプロファイルは、通常は部分尿のみで評価可能であり、21-水酸化酵素欠損症やPOR 異常症の診断、鑑別に有用である。また、すべてのステロイド代謝産物を一度に評価できるため、3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症などの他の先天性副腎皮質過形成、5 α -還元酵素欠損症などの性腺系疾患の診断の参考にもなるたいへん有用な検査である。

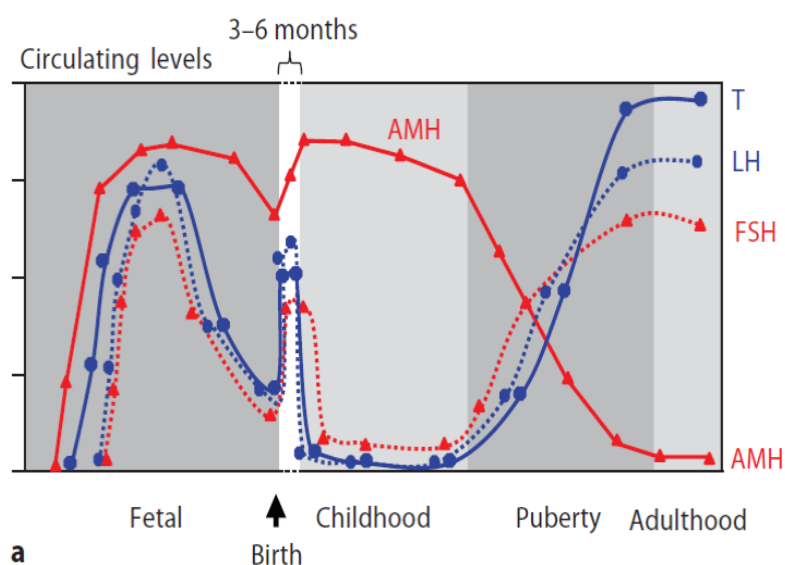


図1 胎児期から成人期の LH、FSH、テストステロン (T)、AMH 値の推移
乳児期早期に T の分泌は上昇するが、この時期はセルトリ細胞でのアンドロゲン受容体発現が乏しいため AMH は抑制されない。

(Grinspon RP et al. Horm Res Paediatr 73: 81-92, 2010 より引用)

表 2. 新生児テストステロン値のピットフォール

日齢	1	4	6	8	12
ECLIA 法 (ng/ml)	12.8	8.13	2.67	3.4	0.09
LCMSMS 法 (ng/ml)	0.01	0.03	0	0	0

ECLIA 法（抽出操作なし）、LCMSMS 法（抽出操作あり）

（室谷浩二ら：新生児期血中テストステロン測定のパットフォール。第 40 回日本小児内分泌学会学術集会，2006 より引用）

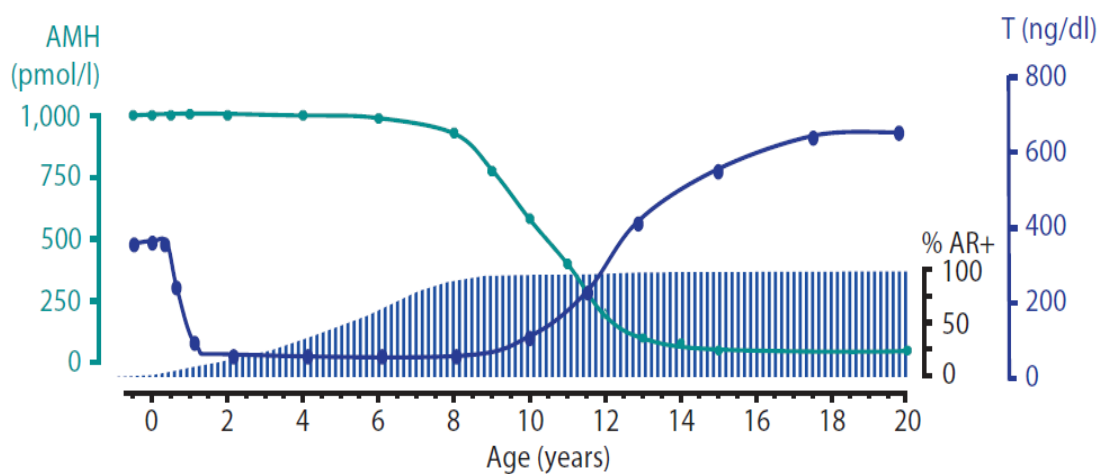


図2 AMH、T、セルトリ細胞における
アンドロゲン受容体発現率 (%AR) の年齢による推移

表 3. AMH 基準値 (AMH/MIS ELISA Beckman-Coulter-Immunotech)

年齢	血清 AMH			
	pmol/l		μ g/l	
	男	女	男	女
日 齡 2	371±168	7. 4±6. 3	52. 0±23. 5	1. 0±0. 9
日 齡 7	397±152		55. 6±21. 3	
日 齡 10	427±127		59. 8±17. 8	
日 齡 20	523±156		73. 2±21. 8	
1 ヶ月～0. 9 歳	793±264	18. 2±21. 3	97. 9±34. 3	2. 5±3. 0
1～4. 9 歳	699±245		111. 1±37. 0	
5－12 歳 :				
Tanner I	516±275	22. 8±19. 6	72. 3±38. 5	3. 2±2. 7
>10 歳				
Tanner II	249±126		34. 9±17. 6	
III	98±65		13. 7±9. 1	
IV、 V /成人	42±38	13. 7±18. 8	5. 9±5. 3	1. 9±2. 6

Grinspon RP, et al. Horm Res Paediatr 73: 81-92, 2010 より引用

C. 画像

超音波、MRI、膀胱尿道造影、膣造影

性腺、内性器の評価を目的に行われる。超音波検査は、被爆がなく侵襲も少ないため第一選択として行われることが多いが、その有用性は術者の熟練度に依存するところが多い。MRI は、より詳細な評価が可能であり、DSD 診断にたいへん有用な検査である。膀胱尿道造影、膣造影は、尿道、共通泌尿生殖洞、膣、男性膣などの確認、評価のために行われる。

女性

卵巣³⁾：超音波検査は、膀胱を尿で充満した状態で評価する。卵巣は、複数の卵胞を有しているため、正常では円形の中に小さな（複数の）無エコー領域をもった構造体として認められる。

MRI では、T2 強調画像において複数の卵胞が高信号として認められるため通常は容易に同定することができる。

子宮³⁾：矢状断で膀胱に尿が充満した状態であると評価が容易である。小児期は管状構造を示すが、女性ホルモンの分泌が増加してくると成人様の洋梨状構造に近づいてくる。新生児期には母体からの女性ホルモンの影響で中央部に高エコーの内膜が認められる。新生児期を過ぎ女性ホルモンの影響が消失すると、高エコーの内膜は認められなくなり子宮も小さくなるが、思春期以降は再び成熟傾向を示す。成熟した子宮では、MRI の T2 強調画像で、中央の高信号域、外側の中等度信号域、その間の低信号域（junctional zone）の 3 層構造が認められる。なお、junctional zone は筋層のうち浅層 1/3 と考えられている。

男性

精巣³⁾：超音波検査では、正常精巣は、実質は均一で軽度低エコーを呈する。中央部に認める線状の高エコーは mediastinum である。

MRI では、T1 強調画像で筋層よりやや高信号、T2 強調画像では高信号を呈する。

D. 外科的検査

内性器や性腺の評価、外科的治療の一環として行われることが多い。内性器や性腺の評価は、画像検査や血液検査のみでは限界があり、確定的な評価のために腹腔鏡や尿道鏡検査を必要とすることも稀ではない。卵精巢性性分化疾患、混合性性腺異形成の確定診断には性腺所見の確認が必須であり、腹腔鏡、性腺生検が必要である。

E. 染色体検査

通常は、G-banding を提出する。Y 染色体の有無を早急に確認したい場合は、*SRY* 遺伝子の FISH 解析を行う。

F. 分子遺伝学的検査

診断の確定、予後の予測などのためには、上述した種々の検査に加え、必要に応じ遺伝子検査を考慮すべきである。46, XY DSD 症例(40 例)をエクソーム解析で評価した報告では、1/3 程度で疾患に関与すると考えられる遺伝子異常を認めたとされている⁴⁾。

表に性分化疾患に関わる代表的な遺伝子異常を示す(表 4、5)。

表 4. 性分化疾患に関わる代表的な遺伝子異常

遺伝子	座位	遺伝形式	性腺	Müller 管構造	外陰部	疾患・その他の 特徴
46,XY DSD						
性腺形成異常：単一遺伝子異常						
<i>WT1</i>	11p13	AD	精巣異 形成	+/-	F/A	Wilms 腫瘍、腎疾 患、性腺腫瘍 (WAGR 症候群、 Denys-Drash 症候 群、Frasier 症候 群)
<i>SF1</i> (<i>NR5A1</i>)	9p33	AD/AR	精巣異 形成	+/-	F/A	重症型では原発性 副腎不全
<i>SRY</i>	Yp11.3	Y	精巣異 形成/卵 精巣	+/-	F/A	
<i>SOX9</i>	17q24- 25	AD	精巣異 形成/卵 精巣	+/-	F/A	Campomelic dysplasia

<i>DHH</i>	12q13.1	AR	精巣異形成	+	F	神経障害
<i>ATRX</i>	Xq13.3	X	精巣異形成	—	F/A/M	α サラセミア、発達遅滞
<i>ARX</i>	Xp22.13	X	精巣異形成	—	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						
<i>DMRT1</i>	9p24.3	モノソミー	精巣異形成	+/-	F/A	発達遅滞
<i>DAX1</i> (<i>NR0B1</i>)	Xp21.3	dupXp21	精巣異形成/卵巣	+/-	F/A	
<i>WNT4</i>	1p35	dup1p35	精巣異形成	+	A	発達遅滞
ホルモン合成・作用の障害						
<i>LHGC</i>	2p21	AR	精巣	—	F/A/矮小陰茎	Leydig 細胞低（無）形成
<i>DHCR7</i>	11q12-13	AR	精巣	—	様々	Smith-Lemli-Opitz 症候群
<i>STAR</i>	8p11.2	AR	精巣	—	F	先天性リポイド過形成
<i>CYP11A1</i>	15q23-24	AR	精巣	—	F/A	先天性副腎過形成症*
<i>HSD3B2</i>	1p13.1	AR	精巣	—	A	先天性副腎過形成症
<i>CYP17</i>	10q24.3	AR	精巣	—	F/A/矮小陰茎	先天性副腎過形成症

<i>POR</i>	7q11.2	AR	精巣	－	M/A	複合型ステロイド合成酵素機能低下症、Antley-Bixler症候群
<i>HSD17B3</i>	9q22	AR	精巣	－	F/A	思春期の部分男性化
<i>SRD5A2</i>	2p23	AR	精巣	－	A/矮小陰茎	思春期の部分男性化
<i>AMH</i>	19p13.3-13.2	AR	精巣	＋	正常男性	ミューラー管遺残症候群、両側停留精巣
<i>AMHR2</i>	12q13	AR	精巣	＋	正常男性	
<i>AR</i>	Xq11-12	Xs	精巣	－	F/A/矮小陰茎/正常男性	完全型～部分型
46,XX DSD						
性腺（卵巣）形成異常						
<i>SRY</i>	Yp11.3	転座	精巣/卵巣	－	M/A	
<i>SOX9</i>	17q24	dup17q24	検索なし	－	M/A	
アンドロゲン過剰						
<i>HSD3B2</i>	1p13	AR	卵巣	＋	陰核肥大	先天性副腎過形成
<i>CYP21A2</i>	6p21-23	AR	卵巣	＋	A	先天性副腎過形成
<i>CYP11B1</i>	8q21-23	AR	卵巣	＋	A	先天性副腎過形成

<i>POR</i>	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
<i>CYP19</i>	15q21	AR	卵巢	+	A	
<i>GR</i> (<i>NR3C1</i>)	5q31	AR	卵巢	+	A	

＜遺伝形式＞ AR：常染色体劣性、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

* 先天性リポイド過形成に含めて分類されることもあるが、STAR 遺伝子異常による先天性リポイド過形成と異なり、これまでの報告例では副腎は低形成をきたすとされている。

（緒方勤：性分化疾患の検査の進め方．小児内科 45(5)：815-820，2013 より引用、
一部改編）

表 5. 46,XX DSD に関わる遺伝子とその表現型

疾患名	責任 遺伝子	座位	遺伝形式	性腺	Mu"ller 管構造	外性 器	その他の 徴候
性腺(卵巣)の分化異常							
SRY 転座	<i>SRY</i>	Yp11.3	転座	精巣/ 卵精巣	—	M/A	
SOX9 重複	<i>SOX9</i>	17q24	dup 17q24 or 調節 領域の欠 失	不明	—	M/A	
SOX3 重複	<i>SOX3</i>	Xq27.1	dup Xq27 or 調節領域 の欠失	精巣	—	M	
RSPO1 異常 症	<i>RSPO1</i>	1p34.3	AR	精巣/ 卵精巣	—	M	Palmar- plantar hyperkerat osis
WNT4 異常 症	<i>WNT4</i>	1p36.1	AR	精巣/ 卵精巣	—	M/A	SERKAL 症候群
アンドロゲン過剰							
3 β -ヒドロキ ステロイ ド脱水素酵 素欠損症	<i>HSD3B2</i>	1p13.1	AR	卵巣	+	陰核 肥大	
21-水酸化酵 素欠損症	<i>CYP21A2</i>	6p21.3	AR	卵巣	+	A	
11 β -水酸化 酵素欠損症	<i>CYP11B1</i>	8q24.3	AR	卵巣	+	A	

POR 異常症	<i>POR</i>	7q11.2	AR	卵巣	+	A/N	Antley-Bixler 症候群、妊娠中母体男性化
アロマターゼ欠損症	<i>CYP19A1</i>	15q21.2	AR	卵巣	+	A	妊娠中母体男性化
グルココルチコイド受容体異常症	<i>NR3C1</i>	5q31.3	AR	卵巣	+	A/N	

AD:常染色体優性遺伝、AR:常染色体劣性遺伝、XR:X 染色体劣性遺伝

M:男性型、A:中間型、N:正常女性型

(Achermann JC, et al.: Pediatric disorders of sex development. In: Melmed S (eds), Williams textbook of Endocrinology. 13th ed, Elsevier, Philadelphia, 915-917, 2015 より一部改変)

文献

1. 室谷浩二、堀 尚明、本間誠次郎、他：新生児期血中テストステロン測定のパットフォール．第 40 回日本小児内分泌学会学術集会、2006.
2. Grinspon RP, Rey RA: Anti-mullerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. Horm Res Paediatr 2010; 73: 81-92.
3. 久住浩美、大熊 潔：性腺の画像診断．小児科診療 2002; 65: 1629-1637.
4. Baxter RM, et al. Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: E333-344.
5. Achermann JC, et al. Pediatric disorders of sex development. In: Williams textbook of Endocrinology, 13th ed. (Ed. Melmed S, et al.) Elsevier, Philadelphia, 2015: 915-917.

6. 石井智弘：性分化疾患．小児疾患診療のための病態生理 2 改訂 5 版（「小児内科」「小児外科」編集委員会 編）．東京医学社、2015： 447-456.

第六章 治療

(内科的治療, 外科的治療)

本章では、医学的診断と性別判定がなされた症例に対する内科的・外科的治療について述べる。

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 女兒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るのか、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) 卵精巢 (ovotesticular) DSD

精巢と卵巢の両方が存在する病態で、両側性腺が卵精巢 (ovotestis) であるか、片側が卵巢で対側が精巢である場合が多い。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

精巢の形成異常か、精巢形成は正常であるが精巢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巢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) 精巢分化異常

- 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)、③LH 受容体異常症 (Leydig 細胞低形成) ④AMH 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、膣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。膣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) 5 g の内服あるいは卵黄 1 日 3 個 (コレステロール約 5 g 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

女児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 $25-100 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 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ロコルチゾン $0.025-0.2 \text{ mg/日}$ 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 $0.1-0.2 \text{ g/日}$ 併用する。離乳食が完了すれば中止する。フルドロ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 $10-20 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、幼児期 $10-15 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、学童期 $10-15 \text{ mg/m}^2/\text{日}$

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 $11\beta\text{-HSD1}$ 型活性が阻害されることによる。GHとIGF-1は $11\beta\text{-HSD1}$ 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（プレドニゾロ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, Fukushima M, Tajima T. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-

hydroxylase deficiency (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol
2015; 24: 77-105.

第七章 成人期の予後

(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・精神の健康、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、精神的性発達と性機能・生殖能力を中心に述べる。

A. 精神的性発達と性別違和

ヒトの精神的性発達は、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⁾。

精神的性発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⁾。

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)に変えたいと考えている (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、5 α -RD2-D	63-66	0	11
46, XY、17 β -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*	35	0.3	13

5 α -RD2-D: 2型5 α 還元酵素欠損症

17 β HSD3-D: 17 β -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, 外傷による陰茎損失など

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) 精神的性発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) 5α 還元酵素(2型)欠損症(n=4) 17β -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

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 あまり満足でない 不満足	n=10 5 (50.0%) 4 (40.0%) 1 (10.0%)	n=19 5 (26.4%) ☆ 3 (15.8%) 11 (57.9%)	n=9 2 (22.2%) 1 (11.1%) 6 (66.7%)	n=10 3 (30.0%) 2 (20.0%) 5 (50.0%)
性欲減退 ある	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 はい	n=10 3 (30.3%)	n=18 8(47.1%)	n =8 2 (25.0)	n=10 6 (60.%)
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%) ☆

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。

(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: 社会的女性・外性器の男性化を認める、CF: 社会的女性・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ということを示している。

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	n=30	n=10	n=145
いる	12 (70.6%)	15 (50.0%) ☆	1 (10.%)	101 (69.7%)
いない	5 (29.4%)	15 (50.0%)	9 (90.0%)	44 (30.3%)
これまでの性的パートナー	n=15	n=22	n=6	n=145
男性のみ	14 (93.3%)	15 (68.2%) ☆	0	127 (87.6%)
女性のみ	0	2 (9.1%)	5 (83.3%)	7 (4.8%)
両性	1 (6.7%)	4 (18.2%)	0	11 (7.6%)
いない	0	1 (4.5%)	1 (16.7%)	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)
膣性交の経験	n=15	n=23	n=6	n=145
ある	15 (100%)	17 (73.9%) ☆	4 (66.7%)	144 (99.3%)
ない	0	6 (21.1%)	2(33.3%)	1 (0.7%)
性行為への恐れ	n=16	n=27	n=9	n=137
ある	6 (37.5%)	18 (66.7%) ☆	4 (44.4%)	19 (13.9%)

XY, DSD-CF: 社会的女性、男性ホルモンの作用は認められない

XY, DSD-PF: 社会的女性、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

(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。月経周期の不順の頻度は、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。

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、臨床型と性経験との関係

	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%)
性経験年齢(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

(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）を呈していても、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%が配偶者を持つか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 pseudo-hermaphroditism 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.

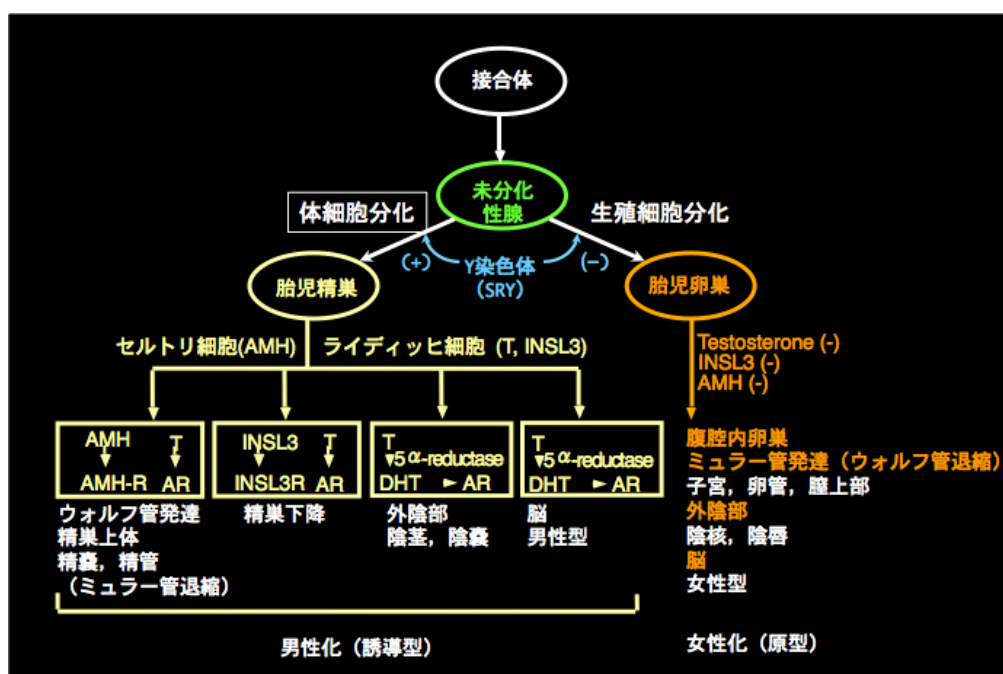
28. Woelfle J, Hoepffner W, Sippell WG, et al. Complete virilization in congenital adrenal hyperplasia: clinical course, medical management and disease-related complications. Clin Endocrinol 2002; 56: 231-238.
29. Houk CP, Lee PA. Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with 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. Dagalakakis 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.

参考資料 性分化の基礎知識

(性腺の発生、ステロイドホルモン合成)

性分化は、個人の性的表現型の分化・発達を規定する遺伝的プログラムの時間的、空間的、階層的な支配の下に進行し、これにより、胎児期に性腺形成、性腺部位決定、性管・外性器分化が終了し、脳の性分化も概ね終了する(図1)¹⁾。この胎児期性分化においては、女性が原型であり、男性は誘導型である。また、女性では生殖細胞分化が先行し、男性では体細胞分化が先行する。ここで、遺伝的に決定される性腺性分化は sex determination と呼ばれ、その後の胎児精巣由来テストステロン (T)、insulin like-3 (INSL3)、抗 Müller 管ホルモン (AMH) 効果に起因する内外性器の性分化は sex differentiation と呼ばれる (sex development は、これらの総称として用いられる)。これらの女性化は、胎児卵巢の有無とは無関係で、精巣由来ホルモン不在下の default として生じる。本章では、このヒトにおける胎児期の性分化機構について概説す



る。

図 1 胎児期正常性分化を示す模式図

A. 性腺形成・分化

1. 未分化性腺形成過程

未分化性腺は、未分化体細胞成分（前駆支持細胞、前駆ステロイド産生細胞、結合組織細胞など）と原始生殖細胞から成る。未分化体細胞成分はホルモン産生細胞の分化や性腺の形態保持に必須であり、この成分の形成障害は、完全な場合には性腺無形成を生じ、不完全な場合にはその後の体細胞分化を障害して様々な程度の性腺形成障害を招く。この過程が男女共通であることに一致して、性腺無形成は XX と XY の同胞発症が報告されている。一方、原始生殖細胞成分は配偶子形成能の獲得に必須であり、この成分の欠落は、体細胞成分のみから成る未分化性腺形成を招き、その結果、男性では体細胞成分の分化を経て生殖細胞を欠く胎児精巣が形成され、女性では卵母細胞への分化およびその後の体細胞成分形成が起こらないため完全性腺異形成となる。

2. 性特異的分化選択過程

未分化性腺の性特異的分化は、哺乳類では *SRY* の有無に依存する。*SRY* の有無（すなわち遺伝的性）により決定される細胞は Sertoli 細胞のみで、他の細胞分化は男性では Sertoli 細胞の誘導作用により、女性では Sertoli 細胞不在下の default pathway として行われる。この過程の障害は、46,XY 性腺異形成を招く。最近、*SRY* が *SF1* と共に、*SOX9* の性腺特異的エンハンサーに結合し、転写活性化作用を有することが明らかとなった。

3. 胎児精巣分化過程

胎児精巣は、精子形成能を欠くがホルモン産生能を持つ Sertoli 細胞や Leydig 細胞を有し、精巣下降、性管・外性器・脳の男性化を引き起こす。したがって、社会的性（外性器）の見地では、性の決定は、卵巣の有無が性管・外性器の分化に関与しないことから、胎児精巣の有無に集約される。この過程の

障害は 46, XY 性腺異形成を招く。そして、この過程が男性特異的であることに一致して、46, XY 性腺異形成の同胞発症は 46, XY 患者のみに限定される。

4. 胎児卵巢分化過程

胎児卵巢は、体細胞成分の分化を欠くためホルモン産生能は持たないが、減数分裂進行を反映する卵母細胞（および原始卵胞）を有する性腺である。この卵母細胞は、相同染色体の対合により特徴づけられ、思春期における卵胞発育およびそれに伴う卵巢体細胞分化に必須である。この過程の障害は 46, XX 性腺異形成を招く。そして、この過程が女性特異的であることに一致して、46, XX 性腺異形成の同胞発症は 46, XX 患者のみに限定される。この過程では、減数分裂開始が必須である。ここでは、X 染色体の再活性化や相同染色体の密接な対合が必須で、相同染色体対合不全は Turner 症候群の性腺異形成を引き起こす。ここで重要な点は、性腺機能障害の程度が、X 染色体上の遺伝子量とは無関係で、対合不全領域の長さに比例することである。

B. 性腺部位および性管・外性器・脳の性分化

1. 性腺部位の性分化

性腺は、腹腔内で発生し、男性では陰嚢に下降し、女性では、腹腔内にとどまる。この精巣下降は、腹腔内移動と鼠径部移動に大別される。そして、原則的に、腹腔内移動は、性分化臨界期における大量の一過性の hCG 刺激により産生された大量のテストステロン（T）による頭側懸垂靱帯の消退と大量の INSL3 によると精巣導帯の発達によりもたらされる（図 2）。

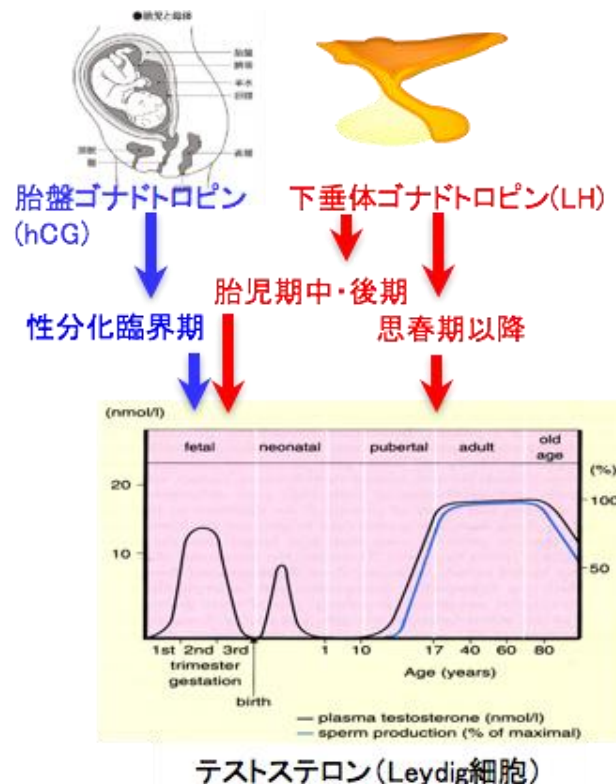


図2 胎盤由来ゴナドトロピン hCG と下垂体由来ゴナドトロピン LH の作用時期と、類似するテストステロンの分泌パターン。

2. 性管の性分化

男性・女性共に、Müller 管と Wolf 管が出現し、その後性腺の性に合致する性管のみが発達し、他方は萎縮する。すなわち、Müller 管は、AMH が存在するとき退縮し、存在しないとき子宮・卵管・膈上部に分化する。Wolf 管は、T が存在するとき精巣上体・輸精管・精嚢に分化し、存在しないとき退縮する。したがって、AMH はアポトーシスを誘導する物質であり、T はアポトーシスを阻害する物質である。

3. 外性器の性分化

外性器は、T から局所の 5α -還元酵素により変換されたジヒドロテストステロン (DHT) が存在するとき陰茎・陰嚢に分化し、存在しないとき陰核・陰唇となる。ここで、男性外性器の分化が大量の一過性の hCG 刺激により産生され

た大量のTに起因し、その後の外性器発達が少量の持続する LH 刺激によるTの効果によりもたらされることを強調したい (図2)。したがって、性分化臨界期における男性ホルモン作用を阻害する病態 (精巣形成不全、男性ホルモン産生障害、 5α -還元酵素異常症、アンドロゲン受容体異常症、胎盤形成不全など) は、女性型外性器から尿道下裂まで様々の外性器の形態異常を伴うが、その後のTの男性ホルモン作用を阻害する病態 (主にゴナドトロピン分泌不全) は、形態異常を伴わないマイクロペニス (および停留精巣) を生じることになる

4. 脳の性分化

脳も、おそらく主に DHT が存在するとき男性型に、存在しないとき女性型に分化する。これは、げっ歯類の脳の男性化が、アロマターゼによるエストロゲン産生に依存することと大きく異なる。同じ哺乳類でも、大きく異なることが注目される。

C. Backdoor pathway

1. 古典的 DHT 産生経路 (frontdoor pathway)

コレステロールからテストステロンを介して DHT を産生する古典的経路 (frontdoor pathway) は古くから知られていた (図3)。この経路は、精巣で営まれる $\Delta 5$ ルート (コレステロール→プレグネノロン→17-ヒドロキシ (17-OH) プレグネノロン→デヒドロエピアンドロステロン (DHEA))、もしくは、 $\Delta 4$ ルート (コレステロール→プロゲステロン→17-OH プロゲステロン→アンドロステンジオン) を介する T 産生 (ヒト胎児では $\Delta 5$ ルートが主要経路) と、外性器皮膚組織で営まれる T から DHT への変換である。

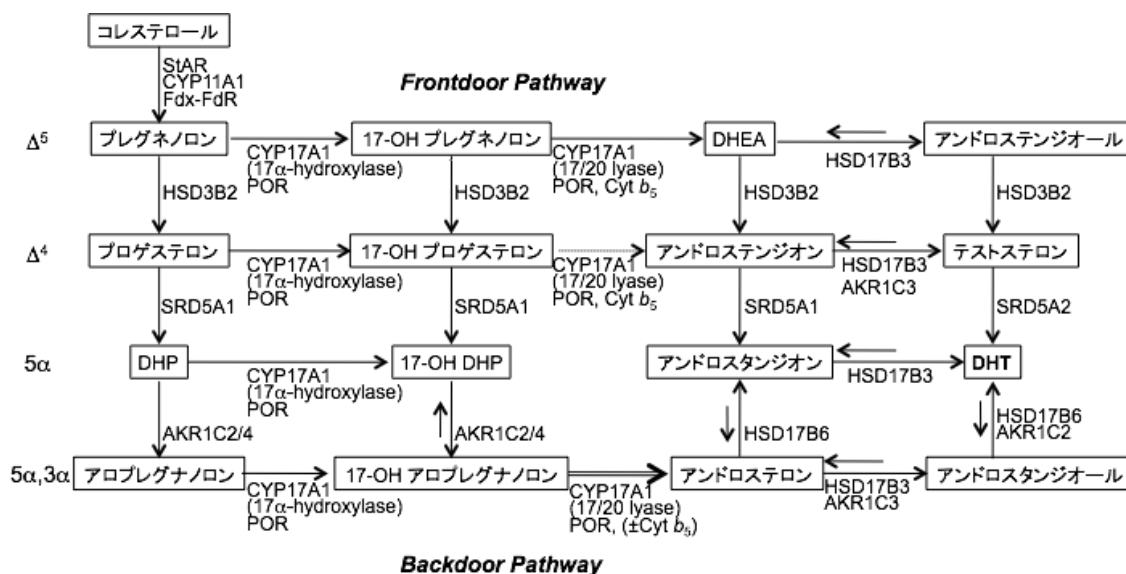


図3 生理的状态における frontdoor pathway (Δ^5 ルートおよび Δ^4 ルート) と backdoor pathway (5α ルートと $5\alpha,3\alpha$ ルート)

Frontdoor pathway では、DHT は主として精巣で産生されたテストステロンを基質として末梢組織で産生される。Backdoor pathway では、DHT は主として精巣で産生されたアンドロスタンジオールを基質として末梢組織で産生される。ヒト CYP17A1 の 17/20 リアーゼ活性は、17-OH プロゲステロンに対しては弱く (点線矢印)、17-OH アロプレグネノロンに対しては強い (二重矢印)。いくつかの酵素反応は可逆的である。短い矢印は、DHT 産生と逆方向の反応を示す (逆方向の反応を触媒する酵素名は省略)。DHEA: デヒドロエピアンドロステロン; DHP: ジヒドロプロゲステロン; DHT: ジヒドロテストステロン; Fdx-FdR: フェレドキシン-フェレドキシンレダクターゼ; POR: チトクローム P450 オキシドレダクターゼ; Cyt b₅: チトクローム b₅

2. 新規 DHT 産生経路 (backdoor pathway)

この経路は、有袋類に属する育児嚢内ワラビー精巣やマウス未熟精巣で同定されたもので、プロゲステロンや 17-OH プロゲステロン (も含まれる可能性あ

り)の 5α 還元化から開始され、Tを介することなく、DHTを産生する(図3)²⁾。このbackdoor pathwayは、多数の酵素が関与する。第1は 5α -還元酵素である。プロゲステロンと17-OHプロゲステロンはどちらも 5α 還元酵素、とくに 5α -還元酵素1型(SRD5A1)の基質となることが知られている。なお、SRD5A1はヒト胎児精巣で明瞭に発現し、成人精巣では比較的低いレベルで発現している。また、少なくとも後述する病的状態において、SRD5A1は胎児副腎および永久副腎で発現していると推測される。第2はCYP17A1である。この酵素は、frontdoor pathwayとbackdoor pathwayの両者に関与する。DHPとアロプレグネロン、17-OHアロプレグネロンは、ヒトCYP17A1の基質となることが知られている。なお、CYP17A1は、SRD5A1が発現しているステロイド産生臓器で発現している。第3はAKR1C2/4, HSD17B3/AKR1C3, AKR1C2/HSD17B6である。なお、還元型AKR1C酵素はステロイド産生臓器に存在しており、HSD17B3とHSD17B6は精巣に発現している。したがって、backdoor pathwayは上記の酵素を発現するステロイド産生臓器で機能していると推測される。

ステロイド代謝におけるfrontdoor pathwayとbackdoor pathwayのバランスは、さまざまな要因で決定される。もっとも重要な因子は、17-OHプロゲステロンとプロゲステロンの代謝方向を決定するCYP17A1とSRD5A1の相対的酵素活性である。また、CYP17A1の17/20リアーゼ活性の程度も重要である。たとえば、育児嚢内ワラビー精巣では17/20リアーゼ活性が低いため、17-OHプロゲステロンがbackdoor pathwayの方向に代謝されやすく、一方、マウス未熟精巣の17/20リアーゼは17-OHアロプレグナノロンよりも17-OHプロゲステロンを効率よく変換するため、frontdoor pathwayが優先的に機能する。

3. Backdoor pathwayの生理的意義

最近の研究から、backdoor pathwayがヒト正常男性性分化に必須の男性ホルモン供給源であることが見出された。これは外性器男性化不全を呈する男性患者2家系においてbackdoor pathway特異的酵素であるHSD17B3/AKR1C3、AKR1C2/HSD17B6の遺伝子変異が同定されたことに基づく。したがって、胎生期

の男性ホルモン産生障害は、frontdoor pathway と backdoor pathway に共通する STAR、CYP11A、HSD3B2、CYP17A1、HSD17B3 などの遺伝子変異常、frontdoor pathway 特異的 SRD5A2 異常、backdoor pathway 特異的 AKR1C2 異常など、3つに分類される。

4. Backdoor pathway の性分化疾患発症への関与

現在、backdoor pathway は、17-OH プログステロンが蓄積している POR 異常症や 21-水酸化酵素欠損症女児の外性器男性化に関与すると考えられている。ここで、胎児副腎が強い CYP17A1 活性と AKR1C 活性を有すること、副腎では 5α 還元酵素が強く発現していることから、永久副腎で産生された 17-OHP が胎児副腎において DHT へと変換される可能性が推測される (図 4)。すなわち、胎児副腎と永久副腎のクロストークにより、backdoor pathway が胎児副腎の存在する時期に限定して機能している可能性がある。事実、これらの疾患における尿ステロイドプロファイル分析は、胎児副腎が存在する乳児期までにおいて、性差がない状態で、backdoor pathway 由来代謝産物の上昇を示している (図 5)。

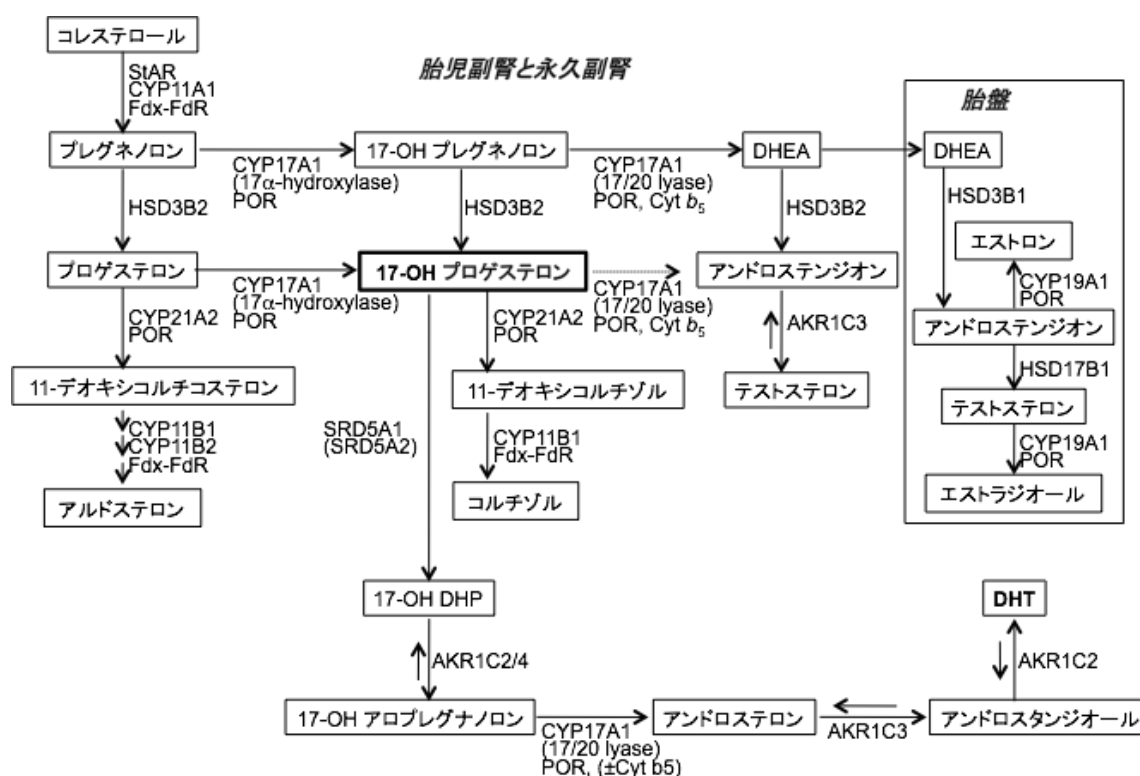
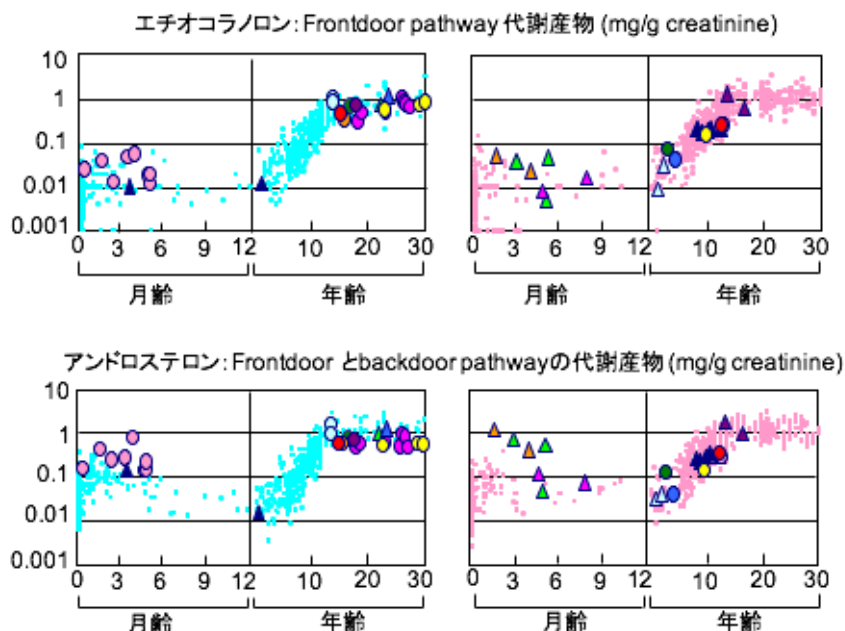


図4 副腎と胎盤におけるステロイド合成経路。

いくつかの酵素反応は可逆的である。短い矢印は、DHT 産生と逆方向の反応を示す(逆方向の反応を触媒する酵素名は省略)。17-OH プロゲステロンの蓄積を生じる病的状態では、backdoor pathway が惹起されて DHT を産生すると推測される。これには、おそらく胎児副腎と永久副腎のクロストークが関与する。胎児精巣 (図 1) と異なり、永久副腎では HSD17B3 と HSD17B6 が発現していないため、これらの酵素が触媒する反応は生じないと予想される。一方、AKR1C3 (HSD17B5) は胎児副腎で発現しているため、胎児副腎と永久副腎の相互作用によってある程度のアンドロステジオンからテストステロンが産生される可能性がある。なお、17-OH プロゲステロンの蓄積を生じる状態では、プロゲステロンから始まる backdoor pathway は生じにくいと考えられる。ここに示す 5 α 還元反応は 5 α 還元酵素 1 型によって触媒される可能性が高い。5 α 還元酵素 2 型の副腎ステロイド合成への関与の有無は不明である。胎盤に関しては、POR が触媒する DHEA からエストラジオールおよびエストロンへの経路を示す。DHEA は胎児から DHEA-サルフェイトの形で胎盤に運ばれ、サルファターゼによ

って DHEA に戻される。この図では 16α -OH DHEA サルフェイトからエストリオ



ールを産生する経路は省略されている。

図5 POR 異常症患者の代表的尿ステロイド代謝産物解析

(左が男性、右が女性)

Frontdoor pathway 代謝産物であるエチオコラノロンと frontdoor と backdoor pathway の両方で産生されるアンドロステロンの値を示す。水色と桃色の点は正常者、三角は残存活性陽性 *POR* 変異 (p. R457H) をホモ接合性に有する患者、丸は p. R457H と無機能変異を複合ヘテロ接合性に有する患者の値を示す。

D. 視床下部—下垂体—性腺系の発生・分化

思春期の発来は、視床下部、下垂体、性腺から分泌されるホルモンの相互作用により調節される。この視床下部—下垂体—性腺系軸の中枢は、視床下部視索前野に存在するゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) ニューロンである。

GnRH ニューロンからの GnRH 分泌パターンは、約 60 分周期の基礎分泌 (パルス

状分泌)と排卵性分泌(サージ状分泌)に大別される。GnRHは、下垂体門脈に分泌され、下垂体前葉細胞に存在するGnRH受容体を介して、ゴナドトロピン(卵胞刺激ホルモン(FSH)と黄体形成ホルモン(LH))の分泌を促す。通常、LH分泌は、GnRH分泌と1対1に対応しており、GnRHパルスとGnRHサージは、それぞれLHパルスとLHサージを招く。FSHは、半減期が長いため、LHほどパルスが明確でない。下垂体からのゴナドトロピン分泌に対応して、性腺における性ホルモンが分泌される。性腺から分泌されたエストロゲンは、視床下部に対して負のフィードバック機構で作用し、GnRHのパルスを抑制する。一方、性成熟期女性においては、エストロゲンは視床下部に対して正のフィードバック機構で作用し、ゴナドトロピンのサージを招く。近年、エストロゲンの正と負のフィードバックに、視床下部キスペプチン(別名、メタスチン)ニューロンが関与することが見いだされた(図6)。視床下部—下垂体—性腺系の機能は、二次性徴の発達や性成熟の制御において必須であり、この内分泌系の異常は、男児における停留精巣や小陰茎(ミクロペニス)、および男女における思春期発来の異常を招く。

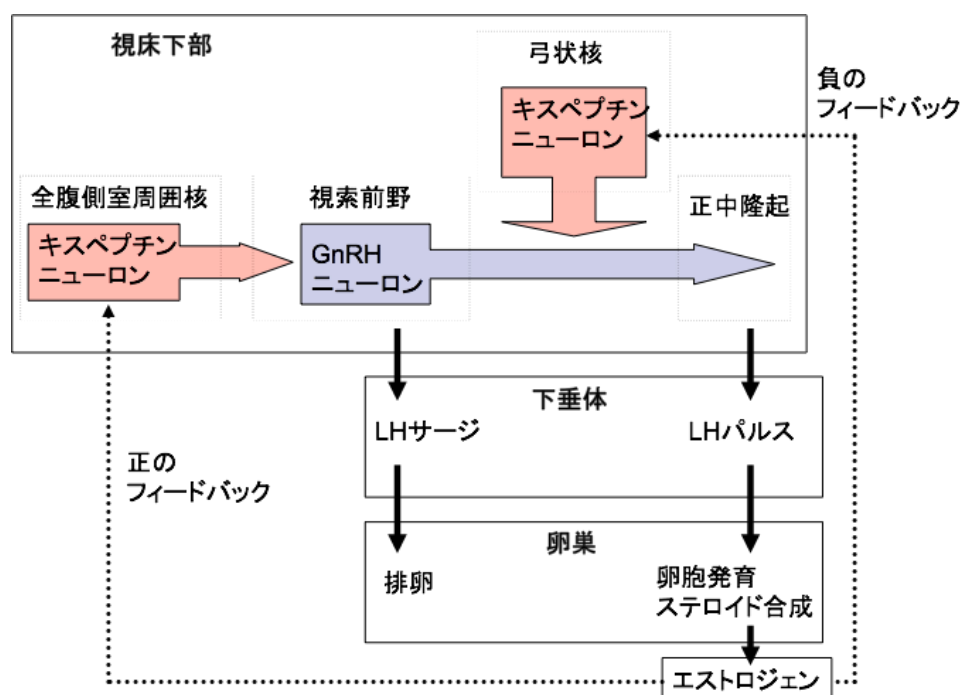
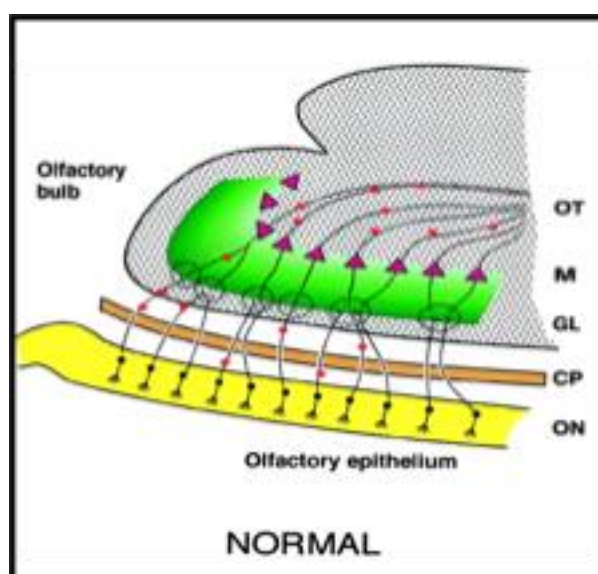


図6 エストロゲンの正・負のフィードバックとキスペプチン

1. GnRH ニューロンの発生、分化

GnRH ニューロンは、嗅原基で発生し、嗅神経とともに脳へ遊走し、最終的に視床下部を中心とする領域に定着する。主たる存在部位は、視索前野であるが、室傍核、扁桃体などを含め、終神経から視床下部に広範囲に分布している。胎生期の GnRH ニューロン遊走には、anosmin-1、FGFR1、PROKR2/PROK2 などが関与しており、これらの蛋白をコードする遺伝子の異常は、中枢性性腺機能低下症と嗅覚障害を中核症状とする Kallmann 症候群をきたすことが知られている（図7）。GnRH ニューロンは、胎児期から GnRH 分泌を開始する。GnRH 分泌は、前述の性ホルモンのフィードバックとキスペプチンのほか、GABA、カテコラミン、CRH、 β エンドルフィン、ニューロペプチドYなどの神経伝達物質による調節を受ける。これらの神経伝達物質は、栄養や運動などにより分泌量の変動する。そのため、思春期の発来は、環境因子によって大きく影響され



る。

図7 嗅粘膜上皮（黄色）から臭球（緑）を経て中枢へと嗅覚神経が進展し、それに伴い GnRH ニューロンが形成される。

2. 下垂体におけるゴナドトロピン産生細胞の発生、分化

下垂体前葉の形成は、口窩外胚葉からのラトケ嚢の発生に始まる。最終的に共通の前駆細胞から、5種類の機能細胞が分化する。その過程では、さまざまな液体因子や転写因子が時間的および空間的に相互作用する（図8）。下垂体の初期発生過程では、原始口腔の時期から転写因子 PITX1/2 が、ラトケ嚢発生・形成時期から HESX1、LHX3/4 が発現する。その後、ACTH 産生細胞以外の細胞系列では PROP1 が、TSH、GH ならびに PRL 産生細胞では POU1F1 が発現し、分化を誘導する。ゴナドトロピン産生細胞の発生は、腹側間葉細胞における BMP2 の発現に依存していると考えられる。この BMP2 は、下垂体腹側部で GATA2 の発現を誘導する。GATA2 と POU1F1 は、下垂体細胞の分化に関して相反する作用を有しており、POU1F1 が発現しない状況下では、GATA2 の作用によりゴナドトロピン産生細胞が形成され、POU1F1 の発現下では、POU1F1 lineage への分化が進むと推測されている。このほか、ゴナドトロピン産生細胞の発生、分化には、NR5A1 (SF1/Ad4BP)、EGR1、NR0B1 (DAX1)、NUPR1、TBX19、PITX2、OTX2 などの転写因子や TGF- β などの液性因子が関与すると推測される。PROP1、HESX1、LHX3、LHX4、SOX2、OTX2 などの遺伝子は、ゴナドトロピン分泌障害を有する患者において、変異が同定されている。

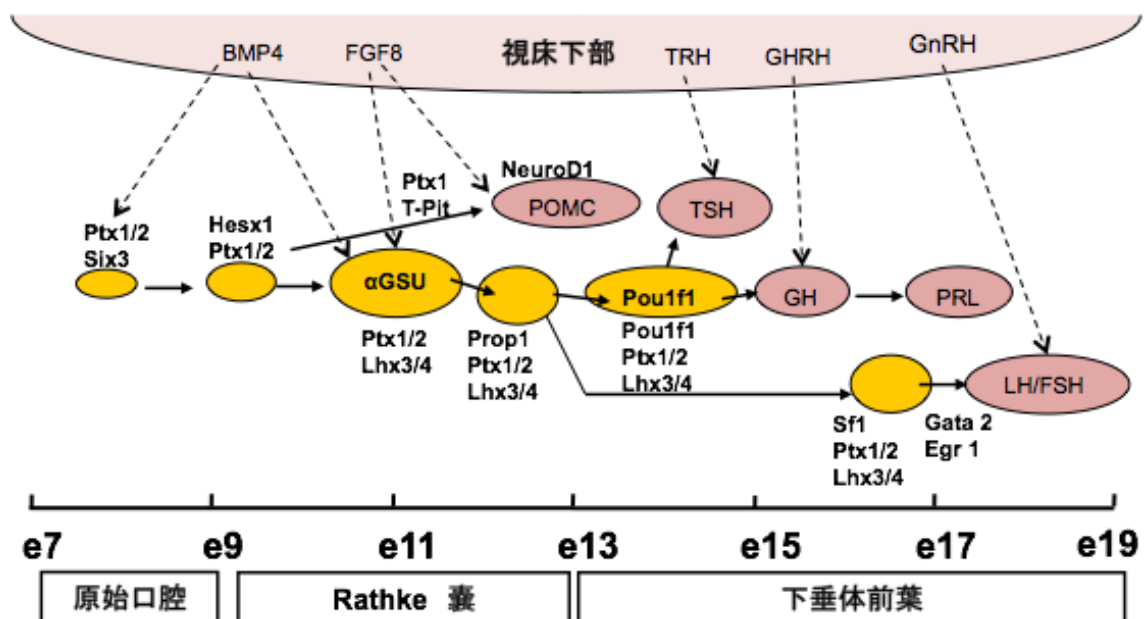


図8 下垂体前葉の発生、分化（文献4から著者改変）

3. 視床下部—下垂体—性腺系の制御機構の発達

視床下部—下垂体—性腺系は、胎児期からホルモン分泌を開始する。すなわち、在胎80日までには、視床下部GnRHニューロンからのGnRH分泌と下垂体からのゴナドトロピンのパルスが出現する。なお、胎児期のGnRH分泌量には性差が存在する。このことは、男児では胎児精巣から産生されるアンドロゲンが負のフィードバック作用を生じるが、女児の胎児卵巣ではホルモン産生が行なわれないためであると推測される。

出生前後には、一過性に視床下部GnRHパルスジェネレーターが活発に活動し、明確なゴナドトロピンパルスを生じる。さらにこれに対応して、性腺からのステロイドの分泌増加が認められる。その後、幼児期から前思春期までの期間には、中枢性の制御により、視床下部のホルモン分泌が抑制される。また、この時期には、負のフィードバック機構において、性ステロイドに対する感受性が亢進する。これら中枢性の抑制と性ステロイドへの感受性亢進の結果、ゴナドトロピンの基礎的パルス分泌パターンは持続するが、分泌量が著明に減少する。そのため、性ステロイドは低値となる。

前思春期後期に入ると、次第に GnRH パルスジェネレーターに対する中枢性の抑制機構や性ステロイドによる負のフィードバック機構の感受性が低下しはじめ、GnRH 分泌量が増加する。また、下垂体ゴナドトロピン産生細胞の GnRH への感受性も高まり、ゴナドトロピン分泌の増加と性ステロイド分泌の増加がみられるようになる。さらに思春期が進むに従い、中枢性の抑制と負のフィードバック機構の感受性がともに低下し続け、次第に成人にみられる GnRH 分泌、ゴナドトロピン分泌のパターンが認められるようになる。これら内分泌学的な変化に呼応し、男児では精巣容積の増大、女児では乳房腫大にはじまる二次性徴の発達がみられるようになる。そして男児では、精子形成がみられるようになる。さらに、女児では、思春期中期から後期にかけて、視床下部に対するエストロゲンの正のフィードバック機構が成立し、周期的 LH サージが生じるようになる。このような LH サージにより、排卵と月経が確立される。これによって男女とも性成熟が完成される。

4. 最新の知見

これまでに、性成熟異常症患者家系の遺伝学的解析、および、動物実験などの基礎研究により、視床下部—下垂体—性腺系の機能に関与する多くの因子が同定されている。とくに、近年、思春期発来の中枢制御機構に関する研究が進展している（図 9）。すなわち、視床下部におけるゴナドトロピン分泌制御因子として、前述のキスペプチンのほか、レプチン、Tachykinin 3 (TAC3) の関与が明確となった。さらに、キスペプチン受容体 (GPR54)、レプチン受容体、TAC3 受容体 (TACR3) が視床下部ニューロンから単離され、これらの因子が GnRH 分泌制御において相互作用するのみならず、エストロゲンによるフィードバック機構にも関与する可能性が見出された。また、鳥類で発見されたゴナドトロピン分泌抑制ホルモン (GnIH) とその受容体が、哺乳類においても存在することが明らかとなり、GnIH がゴナドトロピン分泌抑制を介して性成熟の調節に関与している可能性が見出された。

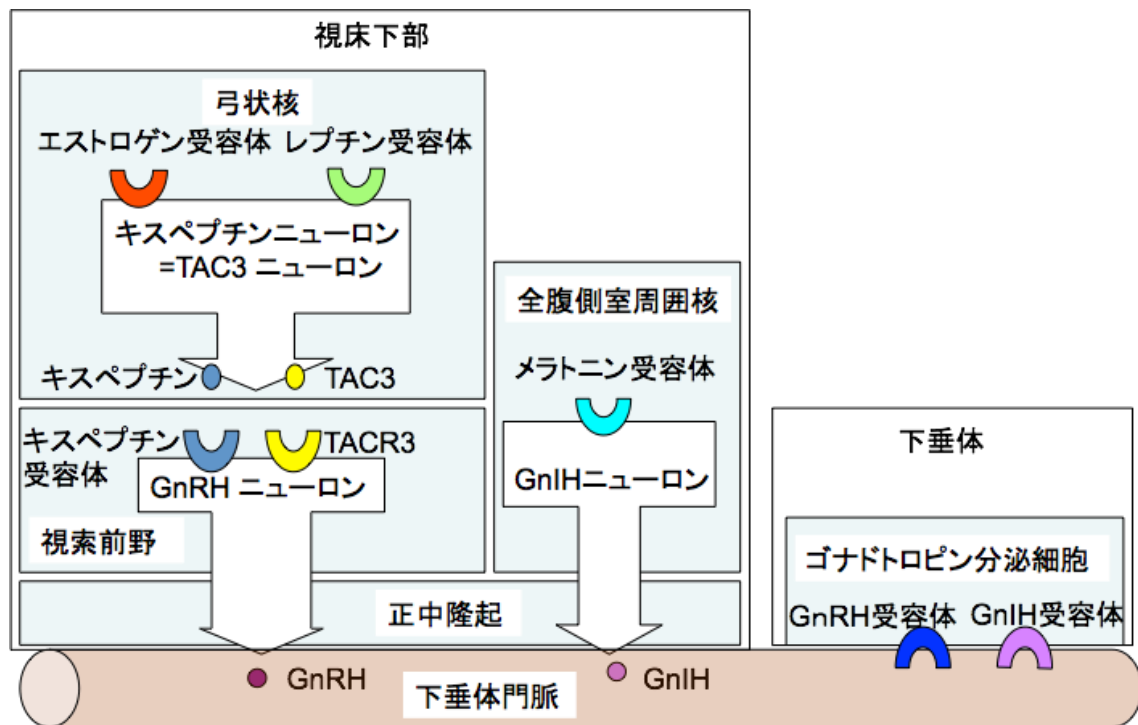


図9 視床下部・下垂体機能の最近の知見

文献

1. Achermann JC, et al. Disorders of sex development. In: Williams textbook of endocrinology, 11th ed. Eds. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsk KS, Larsen PR. Saunders, Philadelphia, 2008: 783-848.
2. Fukami M, et al. Backdoor pathway for dihydrotestosterone biosynthesis: implications for normal and abnormal human sex development. Dev Dyn 2013; 242: 320-329.
3. Stuart A, et al. Minireview: recent progress in gonadotropin-releasing hormone neuronal migration. Endocrinology 2006; 147: 1159-1165.

4. Kelberman D, et al. Hypothalamic and pituitary development: novel insights into the etiology. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: S3-S14.
5. 藤枝憲二：性の分化と性成熟異常－分子メカニズムから臨床へ－. メディカルレビュー社、2002： 93-104.
6. Maeda K, et al. Metastin/kisspeptin and control of estrous cycle in rats. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 21-29.
7. Bhangoo A, Jacobson-Dickman E. The genetics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: unraveling the biology of human sexual development. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009; 6: 395-404.
8. Langman' s Medical Embryology, 9th ed. Ed. Sadler TW. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004: 337-362.

発行

2016 年 12 月 1 日 第 1 版

担当者

日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会

はじめに 国立成育医療研究センター内分泌・代謝科 堀川玲子（委員長）

性分化疾患の基礎知識 福岡市立こども病院内分泌・代謝科 都研一

臨床症状 慶應義塾大学医学部小児科 石井智弘

診断の手順 旭川厚生病院小児科 向井徳男

法的手続き 国立成育医療研究センター内分泌・代謝科 堀川玲子

検査とその解釈 あいち小児保健医療総合センター内分泌代謝科 濱島崇

治療 大阪母子総合医療センター消化器・内分泌科 位田忍

成人期の予後 獨協医科大学小児科 有阪治

性分化の基礎知識 浜松医科大学小児科 緒方勤

校正

国立成育医療研究センター分子内分泌研究部 深見真紀（副委員長）

東北大学大学院環境遺伝医学総合研究センター小児環境医学 藤原幾磨

東京医科歯科大学小児科 鹿島田健一