性分化疾患（DSD）の診療ガイドライン

（2025 年版）

【作成】

性分化疾患の診療ガイドライン作成委員会

【協力】

一般社団法人　日本小児内分泌学会（性分化・副腎疾患委員会）

一般社団法人　日本内分泌学会

日本小児泌尿器科学会

日本生殖内分泌学会

日本 GI（性別不合）学会

厚生労働省難治性疾患政策研究事業（成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群の診療水準向上を目指す調査研究）

日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業（先天性リポイド副腎過形成症の診療ガイドライン作成に向けた患者レジストリ構築とリアルワールドエビデンス創出研究）

原案完成：2024 年 11 月 15 日
最終案完成：2025 年 1 月 12 日
公開：2025 年 3 月 1 日
第二版：2025 年 6 月 7 日
第三版：2025 年 7 月 18 日
第四版：2025 年 10 月 23 日
第五版：2026 年 9 月 15 日

【序文】

性分化疾患（Differences of Sex Development、以下 DSD）は染色体、性腺、内性器、外性器が大部分の男性や女性と異なり非典型的である先天的状態で定義される疾患群です。DSD は単一の疾患ではなく、46,XY DSD、46,XX DSD、性染色体 DSD の 3 つの主要カテゴリーに分類され、各カテゴリーには多様な疾患が含まれています。DSD の症例は様々な年代で様々な症状で医療機関を受診します。新生児期には非典型的な外性器、思春期には二次性徴の発来遅延、成人期には不妊など、小児科、内科、泌尿器科、産婦人科など様々な診療科に受診する可能性があります。DSD では当事者や保護者の心理社会的ストレスに加え、生命予後や発達予後に影響する合併症などが起こりうるため、経験豊富な専門家チームによる診療が望ましいと考えられています。一方で、DSD に精通した専門家チームは限られていて、必ずしも全国的に均質な医療が提供されていない現状があります。DSD の診療の質を向上させ、患者様方の QOL を向上させることを目的として、この診療ガイドラインを作成しました。本ガイドラインは DSD を持つ患者様方の多様なニーズのすべてを網羅するものではありませんが、比較的頻度の高い DSD 症例に対する標準的な医療を提案する包括的な診療指針となっています。この診療ガイドラインが全国の DSD 診療の質の向上に寄与し、患者と家族の皆様がより良い医療を受けられるための一助となることを願っています。

2025 年 1 月

性分化疾患の診療ガイドライン作成委員長
一般社団法人 日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員長
石井智弘
（慶應義塾大学医学部 小児科）
（慶應義塾大学病院 性分化疾患センター）

【第五版の刊行にあたって】

第五版では、公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 Minds 事業（以下 Minds）による AGREE II（Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II）評価の指摘を受けて、作成過程の記載を補足した。推奨文、推奨の強さ、エビデンスレベルおよび解説文は第四版から変更していない。

2026 年 9 月

性分化疾患の診療ガイドライン作成委員長
一般社団法人 日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員長
石井智弘
（現施設 東京都立小児総合医療センター内分泌・代謝科）

【診療ガイドライン作成の目的】

本診療ガイドラインは性分化疾患の診療に携わる医療従事者に最新のエビデンスに基づく診断･治療法を提示し支援するとともに、医療の均てん化に貢献し、性分化疾患を持つ患者の QOL のさらなる向上を目指すことを目的として作成された。本ガイドラインに記載された診療方針は医療従事者の診療行為を絶対的あるいは一律に拘束するものではなく、標準的かつ一般的な指針を提示するものである。個々の患者の診療方針の決定に際しては、本ガイドラインを参考にしつつ、患者の状態に応じた適切な判断が求められる。

【本ガイドラインが取り扱う健康上の課題】

本ガイドラインは、DSD の診療において判断が求められる 9 つの領域（新生児期の初期対応と法律上の性別決定、新生児・乳幼児期および思春期・成人期の診断、内科的治療、外科的治療、メンタルヘルス、性腺腫瘍、生殖医療、成人移行支援、領域横断的課題）を重要臨床課題として取り上げ、31 個の clinical question（CQ）を設定した。31 個の CQ のうち 25 個は、介入や検査の是非を問う foreground question として設定した。残る 6 個（CQ6、CQ22、CQ23、CQ25、CQ29、CQ30）は疾患の背景知識を整理する background question（BQ）であり、推奨の強さとエビデンスレベルを付与せず、解説文として記述した。

【対象とする疾患】

本ガイドラインの対象は、染色体、性腺、内性器あるいは外性器の発達が非典型的である先天的状態として定義される DSD であり、Chicago consensus（2006 年）の分類に基づく 46,XY DSD、46,XX DSD、性染色体 DSD を含む。対象集団は、新生児期から成人期までの DSD を有する患者、DSD が疑われる患者、およびその家族である。DSD のうち、21-水酸化酵素欠損症、Turner 症候群、総排泄腔遺残症・総排泄腔外反症については、既に個別の診療ガイドラインが公開されているため、本ガイドラインでは性別決定、性ホルモン補充療法、性腺腫瘍、生殖医療、心理支援、成人移行支援など DSD に共通する課題の範囲で扱い、疾患固有の診断や治療は各ガイドラインを参照されたい。DSD を伴わない性別不合、および後天性の性腺機能低下症は本ガイドラインの対象としない。

【ガイドラインの利用者】

1. 性分化疾患の患者を診療する医療従事者
2. 性分化疾患の患者およびその家族

主な利用者は、小児科、内科、泌尿器科、産婦人科、精神科の医師、ならびに看護師、心理職、遺伝カウンセラーなど、DSD の診療に関わる医療従事者である。中核施

設・準中核施設の専門家チームにとどまらず、DSD を初めて診療する一般の医療機関において、初期対応と専門施設への紹介の判断に利用されることを想定している。患者とその家族には、治療の選択肢とその根拠を理解し、医療者と話し合う際の参考資料として利用されることを想定している。

【推奨を適用するためのリソース】

性分化疾患に特化した専門医は存在しない。一般社団法人日本小児内分泌学会によって、性分化疾患診療の中核施設・準中核施設が公開されている（http://jspe.umin.jp/medical/files/map_ver.3_240725.pdf、2026 年 9 月 15 日確認）。

【推奨の適用における促進要因と阻害要因】

推奨の適用を促進する要因として、上記の中核施設・準中核施設の公開、関連 5 学会による承認、および患者会との協力関係が挙げられる。一方、阻害要因として、DSD に精通した専門家チームが地域的に偏在していること、内分泌、泌尿器科、産婦人科、精神科、心理職、遺伝カウンセラーからなる多職種チームを常置できる施設が限られること、および成人期の受け皿となる診療科が定まっていないことが挙げられる。これらの阻害要因に対しては、【CQ 一覧】と各 CQ 冒頭の推奨文をクイック・リファレンスとして活用することにより、非専門施設でも初期対応と専門施設への紹介の判断ができるように配慮した。

【推奨の適用に伴う資源と医療費】

本ガイドラインの推奨には、保険診療の範囲で実施できるものと、保険適用外の検査や適応外使用の薬剤を含むものがある。前思春期における抗ミュラー管ホルモン（AMH）測定、一部の遺伝学的検査は保険適用外、ヒト閉経期ゴナドトロピン（hMG）製剤の負荷試験への使用は適応外であり、その旨は該当する CQ の【解説】に記載した。保険適用の有無や専門施設の偏在などの資源に関する事項は、推奨の強さを決定する際の検討項目に含めた（【推奨文、推奨の強さ、エビデンスレベルの設定】参照）。

【ガイドラインの普及とモニタリング・監査のための基準】

本ガイドラインは、日本小児内分泌学会をはじめとする関連学会のウェブサイトおよび学術集会を通じて周知し、Minds ガイドラインライブラリへの掲載を申請する。普及の程度は、公開後 3 年を目安に、中核施設・準中核施設および関連学会会員を対象とした利用状況アンケートで評価する。推奨の適用状況を評価するクオリティ・インディケーター（quality indicator：QI）として、以下の指標を提案する。

1. 非典型的外性器を呈する新生児のうち、法律上の性別決定前に中核施設・準中核施設の専門家チームへ紹介された割合（CQ1、CQ7）
2. 非典型的外性器を呈する新生児における、出生から法律上の性別決定までの日数（CQ1、CQ4）
3. 性腺機能低下症を有する DSD 患者のうち、二次性徴誘導のための性ホルモン補充療法が適切な時期に開始された割合（CQ10、CQ11）
4. 性腺腫瘍の高リスク群のうち、定期的なサーベイランスまたは性腺摘除の方針が診療録に記録されている割合（CQ16、CQ26）
5. 思春期以降の DSD 患者のうち、心理支援の提供と成人移行支援計画の作成が記録されている割合（CQ21、CQ31）

これらの指標は、厚生労働省難治性疾患政策研究事業ないし日本医療研究開発機構の研究班が運用する患者レジストリと連携して測定することを想定している。

【用語と略号】

本ガイドラインでは、断り書きのない「男性」「女性」は原則としてジェンダーアイデンティティと法律上の性別が一致した概念として使用している。これらが一致しない方、男性や女性以外のジェンダーアイデンティティをもつ方などには、本ガイドラインが必ずしも適用できないことがある。

1. 用語の説明

用語	説明
性分化疾患（differences of sex development、DSD）	染色体、性腺、解剖学的な性（内性器、外性器）の発育が非定型的である先天的状態
ジェンダーアイデンティティ	男性としての、女性としての、あるいはそのどちらとも規定されないものとしての、個人の統一性、一貫性、持続性
性役割	特定の文化や社会において、性別に基づいて期待される行動様式、態度、職業選択などの社会的役割の総体
性別不合	実感する性別と指定された性別との間の不一致
性腺異形成	性腺（精巣・卵巣）の発生・分化が不完全な状態
共通泌尿生殖洞	尿道と膣が合流して一つの管となっている状態
GCNIS（germ cell neoplasia in situ）	胚細胞腫瘍の前駆病変
イルネス・アンサーテンティ	病気に関する不確実性
Mini-puberty	生後数ヶ月間にみられる一過性の性腺刺激ホルモンの上昇期
AYA世代	Adolescents and Young Adults（思春期・若年成人）世代
成人移行支援	小児期医療から成人期医療への計画的な移行を支援するプロセス

2. 略号

DSD：性分化疾患（differences of sex development）
MGD：混合性性腺異形成症（mixed gonadal dysgenesis）
GnRH：性腺刺激ホルモン遊離ホルモン（gonadotropin-releasing hormone）
LH：黄体形成ホルモン（luteinizing hormone）
FSH：卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone）
T：テストステロン（testosterone）
DHT：ジヒドロテストステロン（dihydrotestosterone）
E2：エストラジオール（estradiol）
EE2：エチニルエストラジオール（ethynyl estradiol）

CE：結合型エストロゲン（conjugated estrogen）
hCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin）
hMG：ヒト閉経期ゴナドトロピン（human menopausal gonadotropin）
AMH：抗ミュラー管ホルモン（anti-Müllerian hormone）
LC-MS/MS：液体クロマトグラフ-タンデムマス質量分析法（liquid chromatograph-tandem mass spectrometry）
US：超音波検査（ultrasonography）
MRI：磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging）
GCNIS：germ cell neoplasia *in situ*
AYA：若年成人（adolescents and young adults）
AFP：αフェトプロテイン（αfetoprotein）
VUS：病的意義不明のバリアント（variant of unknown significance）
CNV：コピー数多型（copy number variation）
PCR：ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction）
FISH：蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション （fluorescence *in situ* hybridization）
ICSI：顕微授精（intracytoplasmic sperm injection）
TESE：精巣内精子採取術（testicular sperm extraction）
micro-TESE：顕微鏡下精巣内精子採取術(micro-testicular sperm extraction)
CI：信頼区間（confidence interval）
EGS：external genitalia score

【CQ 一覧】

＜新生児期の初期対応＞

CQ1　出生後早期に性別を決定することは推奨されるか？
CQ2　法律上の性別決定前の遺伝子検査は推奨されるか？
CQ3　性別決定が困難な児が出生した場合、家族にはどのような説明が推奨されるか？
CQ4　どのような非典型的な外陰部所見の場合に、法律上の性別決定の保留が推奨されるか？

＜診断＞

CQ5　性分化疾患の診断において、内分泌学的負荷試験、遺伝学的検査、腹腔鏡検査、性腺生検は推奨されるか？
CQ6　性分化疾患の原因と有病率は？（BQ）
CQ7　新生児・乳幼児期の非典型的な外性器に対しては、どのような診断アプローチが推奨されるか？
CQ8　思春期発来遅延に対しては、どのような診断アプローチが推奨されるか？
CQ9　初経遅延や原発性無月経に対しては、どのような診断アプローチが推奨されるか？

＜内科的治療＞

CQ10　男性の二次性徴誘導のために、男性ホルモン補充療法は推奨されるか？
CQ11　女性の二次性徴誘導のために、女性ホルモン補充療法は推奨されるか？
CQ12　成人男性への男性ホルモン補充療法は推奨されるか？
CQ13　成人女性への女性ホルモン補充療法は推奨されるか？
CQ14　注意すべき成人期合併症とその対策は？

＜外科的治療＞

CQ15　男性外陰部形成術前に男性ホルモン投与は推奨されるか？
CQ16　腹腔内性腺など腫瘍リスクのある性腺では、いつ頃にどのような性腺を摘除することが推奨されるか？
CQ17　女性の陰核肥大・陰唇癒合・共通泌尿生殖洞に対する外性器形成術や、腟無形成・腟低形成に対する腟形成術はいつ頃にどのような術式が推奨されるか？
CQ18　成人期のセクシュアルヘルスを改善させるために、陰核肥大・陰唇癒合・共通泌尿生殖洞に対する外性器形成術や腟無形成・腟低形成に対する腟形成術は推奨されるか？

CQ19　患者本人が意思決定できる年齢まで待ってから外科的治療を行うことは推奨されるか？

＜メンタルヘルス＞

CQ20　本人へいつ頃にどのように情報を開示することが推奨されるか？
CQ21　QOL を改善するために、心理支援は推奨されるか？
CQ22　新生児期の保護者に説明した時や、その後の子の成長において、どのような家族の心理的負担・精神的合併症が生じうるのか？（BQ）
CQ23　性別に対する違和感や精神疾患はどのくらい合併するのか？（BQ）

＜性腺腫瘍＞

CQ24　性腺腫瘍のリスク評価のために、性腺生検は推奨されるか？
CQ25　性腺腫瘍のリスク因子、悪性度を示唆する指標は何か？（BQ）
CQ26　性腺腫瘍の高リスク群に対する定期的なサーベイランスは推奨されるか？

＜生殖医療＞

CQ27　精子形成障害に対する生殖補助医療、妊孕性温存療法は推奨されるか？
CQ28　早発卵巣不全に対する生殖補助医療、妊孕性温存療法は推奨されるか？
CQ29　精子形成能はどの程度維持されるか？（BQ）
CQ30　卵子形成能はどの程度維持されるか？（BQ）

＜成人移行支援＞

CQ31　生殖予後、生命予後、QOL を改善するために、成人移行支援は推奨されるか？

CQ1　出生後早期に性別を決定することは推奨されるか？

推奨　必要な医学的検索を実施し、出生後早期に性別を決定することを提案する

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 59%、強い推奨 41%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

性分化疾患（DSD）は、新生児期・乳児期における非典型的な外性器で発見されることがある。出生時に性別が決定できないという事実は、保護者に大きな心理的負担を与える。そのため、社会的緊急性が高い病態として対応を行う。戸籍法では、出生後 14 日以内（日齢 13 まで）に氏名とともに男女の性別の選択と登録が義務づけられている。また，社会生活を送るうえで男女の性別を選択しないといった社会通念はまだ本邦では十分形成されていない。そのため、必要な精査を行い、可及的早期に法律上の性別を決定することを推奨する。ただ、性別の最終的な判断は本人にゆだねられるべきであり、出生時に選択された性別が将来変わりうることを説明する必要がある。家族に医療情報を説明する際には、DSD に対する知識不足と過剰な情報提供が家族の意思決定の障壁となるという報告が存在する[1)]。両親が選択肢のリスクおよび利益を理解し、専門家チームと相談や共有ができる環境を提供することが大切である[1)]。

【引用文献】

1) Suorsa-Johnson KI, Gardner MD, Brinkman W et al. A survey of healthcare professionals' perceptions of the decisional needs of parents with an infant born with a disorder/difference of sex development. J Pediatr Urol. 2023;19:39-49.

【文献検索】

	Key word（英語）	Language	Species	PubMed	他のリソース（　　）
1	(disorders of sex development [Title] OR disorder of sex development [Title] OR differences of sex development [Title] OR difference of sex development [Title] OR disorder/difference of sex development [Title] OR disorders/differences of sex development [Title] OR DSD [Title]) AND (shared decision making [All Fields] OR gender assignment [All fields]) AND (1990:2023[pdat]) AND (hasabstract) AND (English [LA]) NOT (case reports[publication type])	English	Human	70	

CQ2　法律上の性別決定前の遺伝子検査は推奨されるか？

推奨　遺伝的機序の同定は一部の疾患・病態において有用な可能性があるため、そのような疾患・病態では遺伝子検査を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 81%、強い推奨 12%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

性分化疾患（DSD）を有する新生児における法律上の性別の決定は、患者および保護者双方に長期的な心理社会的適応に影響を与える重要な課題である。この決定プロセスにおいて、遺伝子検査の役割が近年急速に拡大している[1-3]。従来の身体所見、内分泌学的検査、染色体検査に加えて、遺伝子検査を早期に取り入れることで、より適切な選択につながる可能性がある一方で、倫理的側面などの課題も存在する。

法律上の性別決定は通常、新生児期から乳児期早期に行われ、染色体や遺伝子検査のみならず、内外性器（特に外性器）の性的分化・発達の状態を総合的に評価して判断される。ここで重要なのは、将来のジェンダーアイデンティティを予測することである。これには DSD の疾患原因の同定が有用な場合がある。例えば、完全型アンドロゲン不応症候群では、外性器は女性型で、女性としてに違和感を生じる割合は 2%と低く[4]、女性が推奨される。血清黄体形成ホルモン（LH）高値とテストステロン（T）高値が内分泌学的特徴であるが、新生児期の診断精度は限定的である[5]。5α-還元酵素欠損症や 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症では、完全女性型ないしは女性型に近い重度の男性外性器の形成障害を呈することがある。しかし、思春期に男性化が起こり、女性を選択された 5α-還元酵素欠損症の 13%、17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症の 15%が性別を男性に変更する[6-8]。5α-還元酵素欠損症ではヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）負荷後の血清 T/ジヒドロテストステロン（DHT）比高値、17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症では hCG 負荷後の血清 T/アンドロステンジオン比低値やアンドロステンジオール/DHEA 比低値が内分泌学的特徴であるが[9-11]、新生児期の診断精度は限られている[12,13]。完全女性型外性器の乳児では、そもそも性分化疾患が疑われることはないため、このような症例において生化学的検査、画像診断、遺伝学的検査が検討されることはないという議論もある。しかしながら、精巣様の鼠径部腫瘤が同定されて、CAIS、5α 還元酵素欠損症、17β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症が疑われる症例もある[14]。よって、完全女性型ないしは女性型に近い 46,XY DSD で子宮の同定されない症例においては、迅

速な遺伝子検査によりアンドロゲン不応症候群、5α−還元酵素欠損症、17β−ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症の可能性を評価することは法律上の性別決定に際して有用と考えられる。

一方、その他の病態や疾患では、法律上の性別決定前の遺伝子検査の有用性は不明である。例えば、部分型アンドロゲン不応症候群患者は外性器もジェンダーアイデンティティも多様である。AR 遺伝子の病的バリアントは、完全型アンドロゲン不応症候群では 90−95%の患者で認められるが、部分型アンドロゲン不応症候群では 56%に過ぎず、遺伝的多様性も知られている[15]。よって、法律上の性別決定が遺伝子検査結果に依存することはなく、個々の症例の性的表現型の総合的な判断に基づく。また、SRY 異常症などの 46,XY DSD で子宮の同定される症例では、疾患特異的なジェンダーアイデンティティの傾向が明らかになっておらず、法律上の性別決定が遺伝子検査結果に依存することは少ない。21−水酸化酵素欠損症の 46,XX 症例では、残存酵素活性の程度により様々な程度の外性器男性化が生ずるが、女性として違和感を生じる割合は 4%と相対的に低く[4]、女性が推奨されている[16]。CYP21A2 遺伝子型は残存活性や臨床症状と相関するが、内分泌学的検査による診断精度は高く、遺伝子検査は必ずしも必須ではない。これらの DSD においては、長期的予後や合併症を理解する上で遺伝子検査を法律上の性別決定の前に行う意義は低い。

疾患や病態によっては遺伝子検査による疾患原因の同定が法律上の性別決定に大きく影響しうるため、その課題を理解することは重要である。本ガイドライン発出時点では、アンドロゲン不応症候群、5α−還元酵素欠損症、17β−ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症などの遺伝子検査は保険適用外で、研究レベルで参考所見として行われているにすぎない。法律上の性別決定前の迅速解析という目的からはできる限り早期に結果を確認するのが理想的であるが、各施設の人的資源に依存するため結果判明まで時間を要する。また、遺伝子検査の感度は 100%ではなく、病的バリアントが同定できなくても、疾患は否定できない。さらには、ジェンダーアイデンティティの形成には遺伝要因だけでなく環境要因も関与することが示されており[17]、遺伝子検査により個々の症例の将来のジェンダーアイデンティティを完全に予測することはできない。以上の複数の課題を認識した上で、遺伝子検査を法律上の性別決定の一助として利用することが求められる。

法律上の性別を決定する前の迅速な遺伝子検査は、一部の病態や疾患では将来のジェンダーアイデンティティの予測に有用な情報を提供し得る重要なツールである。しかし、現時点では遺伝子検査の有用性を示す高質なエビデンスはなく、専門家の意見や経験に基づく推奨にとどまる。その結果の解釈には慎重を期す必要があり、他の臨床情報と併せて総合的に診断することが重要である。

【引用文献】

1) Délot EC, Vilain E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. Nat Rev Genet. 2021;22:588–602.

2) Kyriakou A, Dessens A, Bryce J, et al. Current models of care for disorders of sex development – results from an International survey of specialist centres. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:155.

3) O'Connell MA, Atlas G, Ayers K, et al. Establishing a Molecular Genetic Diagnosis in Children with Differences of Sex Development: A Clinical Approach. Horm Res Paediatr. 2023;96:128–143.

4) Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol. 2021;17:39–47.

5) Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al. Androgen insensitivity syndrome. Lancet 2012;380:1419–1428.

6) Maimoun L, Philibert P, Cammas B, et al. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5α-reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:296–307.

7) Yang Z, Ye L, Wang W, et al. 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency: Three case reports and a systematic review. J. Steroid Biochem. Mol Biol. 2017;174:141–145.

8) Meyer-Bahlburg HFL, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, et al. Gender Assignment, Reassignment and Outcome in Disorders of Sex Development: Update of the 2005 Consensus Conference. Horm Res Paediatr. 2016;85:112–118.

9) Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, et al. Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: Implications for hormonal diagnosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023;234:106403.

10) Jukier L, Kaufman M, Pinsky L, et al. Partial androgen resistance associated with secondary 5 alpha-reductase deficiency: identification of a novel qualitative androgen receptor defect and clinical implications. J Clin Endocrinol Metab. 1984;59:679–688.

11) Abacı A, Çatlı G, Kırbıyık Ö, et al. Genotype–phenotype correlation, gonadal malignancy risk, gender preference, and testosterone/dihydrotestosterone ratio in steroid 5-alpha-reductase type 2 deficiency: a multicenter study from Turkey. J Endocrinol Invest 2019;42:453–470.

12) Konishi A, Ida S, Matsui F, et al. Male assignment in 5α-reductase type 2 deficiency with female external genitalia. Pediatr Int. 2021;63:592-594.

13) Bertelloni S, Scaramuzzo RT, Parrini D, et al. Early diagnosis of 5alpha-reductase deficiency in newborns. Sex Dev. 2007;1:147-151.

14) 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;85:658-665.

15) Lucas-Herald, A, Bertelloni S, Juul A, et al. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:3959-3967.

16) Ishii T, Kashimada K, Amano N, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31:116-143.

17) Hines M. Gender development and the human brain. Annu Rev Neurosci. 2011;34:69-88.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"Disorders of sex development" AND "gender assignment"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	79	
2	"Disorders of sex development" AND "genetic" AND "neonate"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	6	
3	"Disorders of sex development" AND "genetic test"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	4	
4	"Disorders of sex development" AND "genetic diagnosis"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	69	

CQ3　性別決定が困難な児が出生した場合、家族にはどのような説明が推奨されるか？

推奨　最も可能性のある性別を安易に告げず、家族の心理状態に配慮し、避けるべき表現や行動に注意した上で、DSD の可能性と適切な性別決定の必要性について説明することを推奨する。

【推奨の強さ：強】
（投票結果：強い推奨 73%、弱い推奨 27%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

性別決定が困難な児が出生した場合の家族への説明の仕方に関する報告は、ランダム化比較試験やコントロールを伴うコホート研究は存在せず、エキスパートオピニオンに限定される。

性別決定が困難な児が出生した場合、家族には、「外性器が十分に発育していない」、などと話し、性分化疾患（DSD）の可能性があることを説明する。子どもが DSD（の疑い）であると診断された保護者の衝撃は大きく、その心的外傷後ストレス症状は小児がんの診断を受けた子どもの親の割合とほぼ同じとの報告がある[1)]。DSD の説明をする際には、疾患を表す“disorders”よりも、体質や個人差を意味する“differences”や“variations”という用語を用いた方が家族は受け入れやすいかもしれないとの報告がある[2)]。「異常」、「不完全」、「男か女か分からない」、「半陰陽」など、負のイメージを抱きがちな表現は避けるなど、家族の心理状態に十分配慮した表現を選択すべきである。また、児の問題が性の分化に関わることだけであれば（副腎・腎臓などの合併症がなければ）、他は健常であることを積極的に伝えるように努める[3)]。

次に、「性別を決めるためには検査が必要なので、少し時間を下さい」と説明する。その場で最も可能性のある性別を安易に告げることは避けるべきである。説明は、両親が揃った状態で、プライバシーが確保された場所で行われることが望ましい。その際、診断までの期間など、初期の見通しを説明する。また、DSD 診療の専門家チームがある場合は、チームとして関わっていくことを説明する。検査結果は小出しにせず、性別の選択に必要なデータが揃った後、専門家チーム内で議論し性別に対して統一した意見が得られた段階で、家族に説明・提案することが望ましい。法律上の性別に関しては、両親・家族の思いを傾聴し、医療者側から決定事項として伝えるのではなく、共有意思決定の形を取るべきである。多くの場合、出生届の期限である生後 14 日目までには性別決定が可能であるが、やむを得ず 14 日目を過ぎてしまう場合

でも、出生届（性別・名前）は期限延長が可能であることを説明する（ただし、追完の記録が残る場合がある）。出生届の手続きなどに関しては、医療ソーシャルワーカーなどを介してあらかじめ説明しておくと良い。なお、出生日（日齢 0）が 1 日目とカウントされるため、日齢 13 が 14 日目になることには注意すべきである。

DSD は、その取り扱いについて経験の豊富な施設で扱うべき疾患であるとされており[3)]、多職種によるチーム医療が推奨されている。DSD の診療は理想的には小児内分泌科医が家族への説明の中心となり、必要に応じて他の職種が家族と直接関わっていく形が望ましいとの報告がある[2)]。DSD 診療に慣れていない施設の場合は、日本小児内分泌学会が提案している中核施設や準中核施設と連携するか、早期からの専門施設への転院も検討されるべきである。

【引用文献】

1) Suorsa KI, Mullins AJ, Tackett AP, et al. Characterizing early psychosocial functioning of parents of children with moderate to severe genital ambiguity due to disorders of sex development. J Urol. 2015;194:1737-1742.

2) Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). Clin Endocrinol. 2016;84:771-788.

3) 性分化疾患初期対応の手引き. 日本小児内分泌学会性分化委員会　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業性分化疾患に関する研究班. 平成 23 年 1 月.

【文献検索】

	Key word（英語）	Language	Species	PubMed	他のリソース（　　）
1	"ambiguous genitalia"	English	Human	29,161	
2	"newborn"	English	Human	490,991	
3	"newborn" AND "ambiguous genitalia" AND "parents" AND "informed"	English	Human	74	
4	"newborn" AND "ambiguous genitalia" AND "parents" AND "family" AND "informed"	English	Human	39	

CQ4　どのような非典型的な外陰部所見の場合に、法律上の性別決定の保留が推奨されるか？

推奨　性腺の位置、陰茎/陰核の大きさ、外尿道口の開口部位、陰嚢形成/陰唇癒合の程度、腟口の有無の点で典型的男児/女児と異なる外陰部の場合には、法律上の性別決定を保留することを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 75%、強い推奨 25%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

性分化疾患（DSD）を有する新生児における法律上の性別決定は、患者および保護者の長期的な心理社会的適応に影響を与えうる。このため、一定の重症度で DSD が疑われる新生児では、法律上の性別決定を保留し、性腺、外性器、内性器に関する情報を収集し、病因を精査してから性別を決定することが推奨される。出生届の期限である生後 14 日以降の性別保留は可能な限り避けるべきであるが、諸検査の結果が生後 14 日までに得られない場合も少なくない（CQ3 参照）。どのレベルの重症度の表現型で保留すべきかについては、エビデンスレベルの高い研究はなく、疫学データも限られている。

法律上の性別決定の主な目的は、選択した性別とジェンダーアイデンティティの一貫性を最大限に高めることである[1)]。性別に違和感を生じる割合は DSD の原因疾患によって異なる（表 1）[2,3)]。46,XY 女性のうち、5α-還元酵素欠損症と 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症ではリスクが高く、完全型アンドロゲン不応症候群患者では性別に違和感を生じる可能性が低い[3-5)]。一方、21-水酸化酵素欠損症の 46,XX 女性では、性別に違和感を生じる割合は低い[3)]。チトクローム P450 酸化還元酵素欠損症の 46,XX 症例では違和感を生じる割合は不明であるが、21-水酸化酵素欠損症に準じて、女性を選択することが推奨される。外性器男性化障害ないし外性器男性化の重症度と性別の違和感は必ずしも相関せず、原因疾患によって異なる。したがって、DSD の新生児で非典型的な外性器を持つ場合、これらの原因疾患をスクリーニングした後に法律上の性別を決定すべきである。

非典型的な外陰部所見とは、性腺の位置、陰茎/陰核のサイズ、外尿道口の位置、陰嚢形成/陰唇癒合の程度、腟口の位置が典型的な男児/女児と異なる場合を指す（表 2）。伸展陰茎長、陰核横径はいずれも日本人の基準値が報告されている[6,7)]。陰唇癒合を評価する際には、anogenital ratio を用いる[8,9)]。ただし、評価の結果により、それぞれの症例で法律上の性別の決定を保留にすべきかどうかについては、

エキスパートオピニオンでも一定の基準は設けられない。一般論としては、亀頭型や冠状溝型などの軽症の尿道下裂のみ、片側の停留精巣のみ、などで他の外陰部に非典型的な所見を認めない場合には、保留する必要はない。一方で、Quigley 分類[10]（図 1）の 1-2 度で男性型に近い外性器で両側の性腺が触知できない場合、3-5 度の場合、6/7 度に女性型に近い外性器で両側の性腺が触知できる場合には、保留が奨められる。外陰部の形態が左右非対称な場合には、混合性性腺異形成症の可能性が考えられ、保留が奨められる。現在日本で利用可能な高解像度胎児超音波検査により、胎児期において性分化疾患の疑いが生じる可能性がある。このような症例では、出生後の診断・管理を円滑にし、適切な出生前遺伝カウンセリングを提供するために、出生前評価・管理を開始することが不可欠である[11]。

出生前診断の染色体核型と外陰部所見にきわめて大きな解離を認める場合にも、保留が奨められる。External genitalia score（EGS）[12]（表 3）による評価では、0.5-10.0 点に該当する正期産児は精査対象とすべきと報告されている[13]。性分化疾患を有する極低出生体重児や超低出生体重児では、基準値の不足や身体診察の限界により、外性器の評価が困難となる。このような症例では、性急な結論を避け、多分野連携により時間をかけて評価する必要がある。法律上の性別の決定を適切に保留するためには、外陰部所見の正確な評価が重要となる。

本 CQ に対する推奨文では、一定の重症度の非典型的な外陰部を持つ新生児の法律上の性別の決定を保留することを提案し、評価方法を提示している。ただし、評価の解釈が定まっていないため、保留にすべきかどうかの判断は個々の症例に応じて対応すべきである。日本小児内分泌学会が公表している DSD 診療の中核施設や準中核施設との連携を検討すると良い（http://jspe.umin.jp/medical/files/map_ver.3_240725.pdf、2024 年 12 月 18 日確認）。

表 1　性別に違和感を生じる割合（ND はデータなし）[3-5]

疾患名	性染色体	男性（%）	女性（%）
総排泄腔外反症	46,XY	0	55
5α-還元酵素欠損症	46,XY	0	13, 54
17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症	46,XY	ND	15, 53
完全型アンドロゲン不応症候群	46,XY	ND	2
21-水酸化酵素欠損症	46,XX	15	4

表 2　非典型的な外陰部の評価方法

	器官	具体的な評価項目	方法
男性型に近い場合	陰茎	伸展陰茎長	メジャー
		外尿道口の位置	視診
	精巣	精巣容積	オーキドメーター
		精巣の位置	触診、画像検査
	陰嚢	陰嚢低形成の有無	視診
女性型に近い場合	陰核	陰核横径	メジャー
	陰唇	Anogenital ratio	メジャー
	膣口	膣口の位置	視診

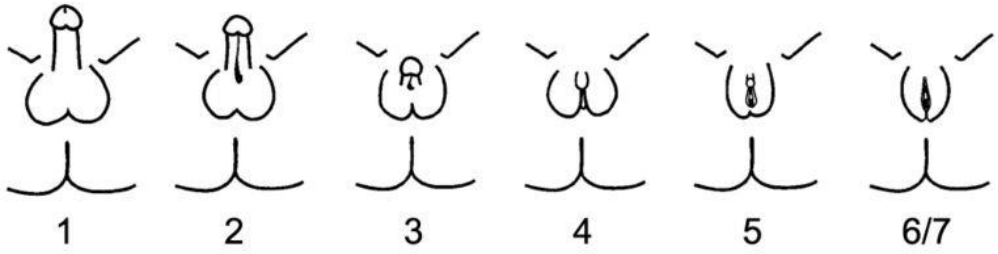


図 1　Quigley 分類（6 度は恥毛あり、7 度は恥毛なし）

表 3　External genitalia score（EGS）

点数	陰唇/陰嚢の癒合	陰茎/陰核の伸展長（cm）	外尿道口の位置	右性腺の位置	左性腺の位置
3	完全に癒合あり	≧3.1	陰茎/陰核の先端		
2.5		2.6-3.0	亀頭部ないし冠状溝付近		
2			冠状溝より近位で陰茎/陰核の腹側		
1.5	肛門側の癒合あり	2.1-2.5	陰茎/陰核の根元	陰唇/陰嚢部	陰唇/陰嚢部
1		1.0-2.0	陰唇/陰嚢部	鼠径部と陰唇/陰嚢部の間	鼠径部と陰唇/陰嚢部の間
0.5				鼠径部	鼠径部
0	癒合なし	<1.0	会陰部		

【引用文献】

1) Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, et al. Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis. Radiographics. 2012;32:1599-1618.

2) Furtado PS, Moraes F, Lago R, et al. Gender dysphoria associated with disorders of sex development. Nat Rev Urol. 2012;9:620-627.

3) Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with

differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol. 2021;17:39-47.
4) Maimoun L, Philibert P, Cammas B, et al. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5α-reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:296-307.

5) Yang Z, Ye L, Wang W, et al. 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency: Three case reports and a systematic review. J. Steroid Biochem. Mol Biol. 2017;174:141-145.

6) Ishii T, Matsuo N, Inokuchi M, et al. 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.

7) 横谷進, 加藤和夫, 諏訪城三. 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. 1983;31:1215-1220.

8) Castets S, Nguyen KA, Plaisant F, et al. Reference values for the external genitalia of full-term and pre-term female neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021;106:39-44.
9) 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.
10) Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. Endocr Rev. 1995;16:271-321.
11)
12) van der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:e222-223.
13) Nanda PM, Yadav J, Dayal D, et al. Applicability of the External Genitalia Score (EGS) in Indian neonates and children up to 2 years of age. J Pediatr Endocrinol Metab. 2024;37:811-819.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"disorders of sex development"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	4284	
2	"ambiguous genitalia"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	1027	
3	"Newborn Social Gender"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	3653	
4	"ambiguous genitalia" AND "disorders of sex development"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	493	
5	"ambiguous genitalia" OR "disorders of sex development"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	4818	
6	#5 AND #3	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	67	
17	"Sex Assignment "	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	197	
18	#5 AND #17	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	122	
19	#18 AND "Meta-Analysis"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	1	
20	#18 AND "Systematic Reviews"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	1	
21	#18 AND ("Practice Guidline" OR "Consensus Development Conference")	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	0	
22	#18 AND "Review"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	33	
23	#19 OR #20 OR #21 OR#22	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	33	
24	#18 AND "Randmized Controlled"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	1	
25	#18 AND ("Clinical Trial" OR "Observational Study")	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	6	
26	(#24 OR #25)NOT #23	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	6	
27	#18 AND "Retrospective study"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	3	
28	#27 NOT (#23 OR #26)	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	3	

CQ5　性分化疾患の診断において、内分泌学的負荷試験、遺伝学的検査、腹腔鏡検査、性腺生検は推奨されるか？

推奨 1　性分化疾患の診断では、想定される疾患や病態に応じて内分泌学的負荷試験や遺伝学的検査を行うことを推奨する。

【推奨の強さ：強】

（投票結果：強い推奨 75%、弱い推奨 25%）

【エビデンスレベル：C】

推奨 2　性分化疾患の診断では、腹腔鏡検査や性腺生検の有用性は限定的であり、想定される疾患や病態に応じて慎重に適応を検討することを提案する。

【推奨の強さ：弱】

（投票結果：弱い推奨 76%、強い推奨 24%）

【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

1. 内分泌学的負荷試験

性分化疾患（DSD）の診断で有用と報告されている内分泌学的負荷試験は hCG 負荷試験と hMG 負荷試験である。それぞれ、有用と判断された病態や目的は限られていること、負荷試験のプロトコール（負荷量や負荷後の採血のタイミング）や対象年齢が報告により異なることに注意する。時期としては、新生児期や思春期前の小児期に行うことが多く、mini-puberty 期や思春期以降などゴナドトロピンの生理的上昇を伴う時期の有用性は明らかではない。

hCG 負荷後のテストステロン（T）とジヒドロテストステロン（DHT）の比は 5α-還元酵素欠損症の診断に有用で、T/DHT 比 >10（尿由来 hCG 負荷後）、>30（リコンビナント hCG 負荷後）は 5α-還元酵素欠損症を示唆する[1,2]。また、カットオフ値に議論はあるものの、負荷後の T/アンドロステンジオン比やアンドロステンジオール/デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）比が 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症の診断に有用な可能性が示唆されている[3-5]。しかし、いずれも診断精度は限られ、遺伝子検査が可能であることから、診断のための hCG 負荷試験の有用性は限られる。hCG 負荷試験は T 分泌能の評価や精巣組織の存在を検出する目的でも実施される。前思春期を対象とする尿由来 hCG 負荷後の T（免疫学的測定法）が 1.1-1.5 ng/mL 未満の場合、低反応とみなすと報告されている[6]。46,XY DSD19 人（部分型アンドロゲン不応症候群 5 人[2-13 歳]、5α-還元酵素欠損症 4 人[1-10 歳]、未分類 10 人[0-10 歳]）を対象とするブラジルの研究では、リコンビナント hCG 負荷 7 日後の T(LC-MS/MS 法)>0.89 ng/mL が正常 T 分泌のカットオフ値と報告されている[2]。精

巣組織の有無を評価する目的では、現在では保険適用外の抗ミュラー管ホルモン（AMH）測定にとってかわられている[7-9]。実際に、AMH やインヒビン B の基礎値は hCG 負荷試験後の T や DHT と有意に相関する（それぞれ、r = 0.64、0.52、0.62、0.44）[9]。よって、5α-還元酵素欠損症、17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症など特定の疾患を疑う場合、T 分泌能を評価する場合に、hCG 負荷試験を検討する。

hMG 負荷試験も卵巣組織の検出に用いられることがある。非典型的な外性器を持つ乳児 11 人を対象とした研究では、卵巣組織の存在を示唆する hMG 負荷後のエストラジオール（E2）カットオフ値は>80 pg/mL と報告されている[10]。卵精巣性 DSD7 人と病因不明の DSD13 人を対象とした研究では、卵精巣性 DSD では E2 とインヒビン A が hMG 負荷後有意に上昇し、卵巣組織の存在を示唆するカットオフ値は E2 で 54 pg/mL、インヒビン A で 20.0 pg/mL と報告されている[11]。hMG 製剤は適応外であり、hMG 負荷試験の卵精巣性 DSD 以外での有用性は確立していない。

2. 遺伝学的検査

遺伝学的検査は DSD の診断では重要な役割を示す。G 分染法による染色体検査や SRY 遺伝子の fluorescence *in situ* hybridization（FISH）は多くの DSD 症例で適応となる。DSD 患者 267 人を対象とした前方視的研究[12]では、G 分染法または SRY-FISH により、46%が 46,XY DSD、39%が 46,XX DSD、14%が性染色体 DSD に分類される。その他の 200 人以上を収集した後方視的研究[13-16]では、46-68%が 46,XY DSD、22-39%が 46,XX DSD、8-29%が性染色体 DSD に分類される。46,XX DSD では、先天性副腎皮質過形成症が 32-60%と最多を占める[13-16]。46,XY DSD は疾患多様性に富み、多様なコホートで次世代シーケンサーによる遺伝子検査が行われ、34-59%で原因疾患が同定される[17,18]。法律上の性別決定前においては、一定以上の重症度の男性外性器形成障害の 46,XY DSD で子宮の同定されない症例で遺伝子検査が有用と考えられる（CQ2 参照）。保険適用外であるものの、法律上の性別決定前で特定の疾患の有無を評価する目的、臨床的に診断困難な症例の疾患原因を同定する目的では、46,XY DSD に対する遺伝子検査は一定の意義はある。

3. 腹腔鏡検査、画像検査

腹腔鏡検査は侵襲的なため、可能な限り避けるべきである。腹部超音波検査（US）や腹部磁気共鳴画像（MRI）で見つけられない非触知精巣やミュラー管構造の探索目的で行われることがあるが、DSD の診断における有用性は限定的である。

US や MRI は腹腔鏡検査に比して低侵襲であり、DSD の診断では、性腺の性状評価の目的、ミュラー管構造の有無の評価目的で多用される。性腺に嚢胞構造がみられる場合には卵巣成分の存在、充実性構造がみられる場合には精巣成分の存在が

考えられる。ミュラー管構造の有無は 46,XY DSD の病態解明に有用である。子宮が同定された場合には精巣分化障害、子宮が同定されない場合にはアンドロゲン産生障害ないし作用障害が疑われる。ただし、US や MRI では性腺や思春期前の子宮の評価が難しい場合があることには留意する。

4. 性腺生検

性腺生検は卵精巣性 DSD などの一部の DSD 症例の診断で有用となる。内分泌学的検査などから診断に至らず、画像検査や遺伝学的検査から卵精巣または性腺異形成の可能性がある症例で検討される[19]。韓国からの報告では、卵精巣性 DSD が疑われた 23 人で性腺生検や性腺摘除が行われ、57%は卵精巣性 DSD、22%は混合性性腺異形成症、22%はその他の疾患であった[20]。

【引用文献】

1) Sheikh WH, Asif N, Haroon ZH, et al. Diagnostic accuracy of human chorionic gonadotropins (HCG) stimulation test in XY-disorders of sex development (XY-DSD) presented in Armed Forces Institute of Pathology. J Pak Med Assoc. 2019;69:1090-1093.

2) de Oliveira LR, Longui CA, Guaragna-Filho G, et al. Suggested Cutoff Point for Testosterone by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) after Stimulation with Recombinant Human Chorionic Gonadotropin. Sex Dev. 2022;16:266-269.

3) Baidya A, Basu AK, Bhattacharjee R, et al. Diagnostic approach in 46, XY DSD: An Endocrine Society of Bengal (ESB) consensus statement. J Pediatr Endocrinol Metab. 2023;36:4-18.

4) Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, et al. Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: Implications for hormonal diagnosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023;234:106403.

5) Sato T, Nakano S, Honda M, et al. Letter to the Editor regarding "Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: Implications for hormonal diagnosis." J Steroid Biochem Mol Biol. 2024;239:106484.

6) Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GI. Human chorionic gonadotropin test: Old uncertainties, new perspectives, and value in 46,XY disorders of sex development. Sex Dev. 2018;12:41-49.

7) Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL, et al. Measurements of serum Müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. N Engl J Med. 1997;336:1480–1486.
8) Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:627–631.
9) Hafez M, El Dayem SM, El Mougy F, et al. The role of anti-Mullerian and inhibin B hormones in the evaluation of 46,XY disorders of sex development. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014;27:891–899.
10) Mendez JP, Schiavon R, Diaz-Cueto L, et al. A reliable endocrine test with human menopausal gonadotropins for diagnosis of true hermaphroditism in early infancy. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3523–3526.
11) Steinmetz L, Rocha MN, Longui CA, et al. Inhibin A production after gonadotropin stimulus: a new method to detect ovarian tissue in ovotesticular disorder of sex development. Horm Res. 2009;71:94–99.
12) Miclea D, Alkhzouz C, Bucerzan S, et al. Molecular and Cytogenetic Analysis of Romanian Patients with Differences in Sex Development. Diagnostics (Basel). 2021;11:2107.
13) Man E, Mushtaq I, Barnicoat A, et al. A Single-Center, Observational Study of 607 Children and Young People Presenting With Differences of Sex Development (DSD). J Endocr Soc. 2022;7:bvac165.
14) Ata A, Özen S, Onay H, et al. A large cohort of disorders of sex development and their genetic characteristics: 6 novel mutations in known genes. Eur J Med Genet. 2021;64:104154.
15) Ganie Y, Aldous C, Balakrishna Y, et al. Disorders of sex development in children in KwaZulu-Natal Durban South Africa: 20-year experience in a tertiary centre. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017;30:11–18.
16) Juniarto AZ, van der Zwan YG, Santosa A, et al. Hormonal evaluation in relation to phenotype and genotype in 286 patients with a disorder of sex development from Indonesia. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85:247–257.
17) Gomes NL, Batista RL, Nishi MY, Lerário AM, Silva TE, de Moraes Narcizo A, et al. Contribution of Clinical and Genetic Approaches for Diagnosing 209 Index Cases With 46,XY Differences of Sex Development. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:e1797–e1806.

18) Mazen I, Mekkawy M, Kamel A, et al. Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. Am J Med Genet A. 2021;185:1666-1677.
19) Aaronson IA, Aaronson AJ. How should we classify intersex disorders? J Pediatr Urol. 2010;6:443-446.
20) Kim HI, Lee I, Kim SH, et al. Ovotesticular Disorder of SexDevelopment in Korean Children: A Single-Center Analysis over a 30-Year Period. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2021;34:626-630.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	("differences in sex development"[tiab] OR "difference in sex development"[tiab] OR "differences of sex development"[tiab] OR "difference of sex development"[tiab] OR "disorder of sex development"[tiab] OR "disorders of sex development"[tiab] OR "disorder of sexual differentiation"[tiab] OR "disorders of sexual differentiation"[tiab]) AND ("provocation test"[tiab] OR "stimulation test"[tiab] OR "genetic test"[tiab] OR "laparoscopy"[tiab] OR "biopsy"[tiab] OR "histopathology" [tiab]) AND ("1990/1/1"[Date - Publication] :"2023/9/1"[Date - Publication]) AND (hasabstract) AND (English [LA]) NOT (case reports[publication type])	English		78	

CQ6　性分化疾患の原因と有病率は？

推奨　性分化疾患の原因は、性染色体や遺伝子のバリアント、環境要因など様々である。原因が同定されない場合も多い。海外では、出生時に非典型的外性器を呈する割合は 0.02 から 0.13%、46,XY 性分化疾患と 46,XX 性分化疾患の頻度はそれぞれ 10 万人あたり 6.4 および 3.5-4.7 人である。本邦における性分化疾患の有病率は不明である。

【推奨の強さ：なし】
【エビデンスレベル：なし】

【解説】

性分化疾患（DSD）は性染色体に基づき分類される（表 1）[1)]。その原因は、性染色体の異常、性分化過程に関わる遺伝子・アンドロゲンの産生やシグナル伝達に関わる遺伝子のバリアント、環境化学物質をはじめとする環境要因など様々である。希少内分泌疾患に関する欧州レファレンス・ネットワーク（European Reference Network on Rare Endocrine Conditions, Endo-ERN）の医療提供者を対象とした調査では、次世代シーケンスによる遺伝子検査を行った DSD 患者 6,720 人（先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2,956 人を含む）のうち、病的バリアントが見つかるのは 7-60%、解析対象とする遺伝子数 150 以上の施設では 40-60%である [2)]。

46,XX DSD におけるもっとも頻度の高い原因遺伝子は、21-水酸化酵素欠損症の原因遺伝子である CYP21A2 遺伝子である。一方、46,XY DSD の責任遺伝子は多岐にわたる。日本における Quigley3 度以上の非典型的な外性器を持つ 46,XY DSD の原因遺伝子を包括的に検討した報告では、26%で単一遺伝子疾患が同定されている [3)]。中国からの大規模検討では、ステロイドホルモン合成や作用にかかわる AR 遺伝子や SRD5A2 遺伝子、精巣の発生にかかわる NR5A1 遺伝子の頻度が高い [4-6)]。

本邦で DSD の有病率を検討した報告はない。海外からの報告では、出生時に非典型的外性器を呈する割合は 0.02 から 0.13%である [7-9)]。デンマークにおける 1968 年以降のデータを用いた後方視的全国調査では、46,XY DSD 女性の頻度は 10 万人あたり 6.4 人（アンドロゲン不応症候群 10 万人あたり 4.1 人、性腺異形成 10 万人あたり 1.5 人）[10)]、46,XX DSD 男性の頻度は 10 万人あたり 3.5-4.7 人 [11)]と報告されている。

表 1　性分化疾患の分類

性染色体異常に伴う性分化疾患	46,XY 性分化疾患	46,XX 性分化疾患
(Sex chromosome DSD)	(46,XY DSD)	(46,XX DSD)
A：45,X (Turner症候群など)	A：性腺(精巣)分化障害	A：性腺(卵巣)分化障害
	1.完全型性腺異形成(Swyer症候群)	1. 卵精巣性(ovotesticular)DSD
	2.部分型性腺異形成	2. 精巣発生異常 Testicular DSD(SRY+, dupSOX9など)
	3.精巣退縮症候群	3. 性腺異形成症
	4.卵精巣性(ovotesticular)DSD	
B：47, XXY(Klinefelter症候群など)	B：アンドロゲン合成障害・作用	B：アンドロゲン過剰
	1:アンドロゲン生合成障害	1：胎児性
	1.先天性リポイド過形成症	1. 21水酸化酵素欠損症
	2.17α水酸化酵素欠損症	2. 11β水酸化酵素欠損症
	3.3β-HSD欠損症	3. 3β-HSD欠損症
	4.POR異常症	2:胎児胎盤性
	5.SLO症候群	1. アロマターゼ欠損症
	6.5α還元酵素欠損症	2. POR異常症
	7. 17βHSD欠損症	3:母体性(Luteoma, 外因性)
	2:アンドロゲン作用障害	
	1.アンドロゲン不応症(完全型、部分型)	
	3:LH受容体異常症(ライディッヒ細胞低形成・無形成)	
	4:AMHおよびAMH受容体異常症(ミュラー管遺残症候群)	
C：45,X/46,XY (混合性性腺異形成、卵精巣性(ovotesticular)DSD	C：その他	C：その他
	1.尿道下裂、総排泄腔外反症	1. MRKH症候群、MURCS、総排泄腔外反症、膣閉鎖
D：46,XX/46,XY(キメラ、卵精巣性(ovotesticular)DSD)	2.その他	2. その他

【引用文献】

1) Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006 Jul;91(7):554-63.

2) Persani L, Cools M, Ioakim S, et al. The genetic diagnosis of rare endocrine disorders of sex development and maturation: a survey among Endo-ERN centres. Endocr Connect. 2022;14;11:e220367.

3) Hayashi M, Narumi S, Sato T, et al. Genetic and clinical characteristics of 185 Japanese children with 46,XY differences of sex development. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109 (in press).

4) Wang H, Zhang L, Wang N, et al. Next-generation sequencing reveals genetic landscape in 46, XY disorders of sexual development patients with variable phenotypes. Hum Genet. 2018;137:265-277.
5) Xie QG, Luo P, Xia K, et al. 46,XY disorders of sex development: the use of NGS for prevalent variants. Hum Genet. 2022;141:1863-1873.
6) Zhang W, Mao J, Wang X, et al. The genetic spectrum of a Chinese series of patients with 46, XY disorders of the sex development. Andrology. 2024;12:98-108.
7) Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, et al. Epidemiology and Initial Management of Ambiguous Genitalia at Birth in Germany. Horm Res. 2006;66:195-203.
8) Rodie ME, Ali SR, Jayasena A, et al. A Nationwide Study of the Prevalence and Initial Management of Atypical Genitalia in the Newborn in Scotland. Sex Dev. 2022;16:11-18.
9) Aydin BK, Saka N, Bas F, et al. Frequency of Ambiguous Genitalia in 14,177 Newborns in Turkey. J Endocr Soc. 2019;3:1185-1195.
10) Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, et al. Incidence, Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:4532-4540.
11) Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, et al. Incidence, prevalence, diagnostic delay, morbidity, mortality and socioeconomic status in males with 46,XX disorders of sex development: a nationwide study. Hum Reprod. 2017;1;32:1751-1760.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	(disorders of sex development [Title] OR disorder of sex development [Title] OR differences of sex development [Title] OR difference of sex development [Title] OR disorder/difference of sex development [Title] OR disorders/differences of sex development [Title] OR DSD [Title]) AND (incidence [All Fields] OR prevalence [All fields]) AND (1990:2023[pdat]) AND (hasabstract) AND (English [LA]) NOT (case reports [publication type])	English	Human	127	
2	(disorders of sex development [Title] OR disorder of sex development [Title] OR differences of sex development [Title] OR difference of sex development [Title] OR disorder/difference of sex development [Title] OR disorders/differences of sex development [Title] OR DSD [Title]) AND (pathogenesis [Title] OR pathology [Title] OR gene [Title] OR genetic [Title]) AND (1990:2023[pdat]) AND (hasabstract) AND (English [LA]) NOT (case reports[publication type])	English	Human	93	

CQ7　新生児・乳幼児期の非典型的な外性器に対しては、どのような診断アプローチが推奨されるか？

推奨　外性器の視診・触診、染色体検査、内分泌学的検査ならびに超音波検査・MRIなどの画像検査、専門家チームによる包括的な評価を推奨する。

【推奨の強さ：強】
（投票結果：強い推奨 75%、弱い推奨 25%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

性分化疾患（DSD）はしばしば非典型的な外性器を伴う。非典型的な外性器の診断アプローチに関してエビデンスレベルの高い研究は少なく、疫学データも限られている。

海外からの報告では、非典型的な外性器の罹患率は 0.02 から 0.13%とされている（CQ6 参照）。出生届に性別の記載が必要である本邦では、法律上の性別決定を可能な限り早く行うことが提案される（CQ1 参照）。そのため、まずは性別の決定に必要な評価を行うこととなる。従来から、ほとんどの専門家は、家族歴の問診（母親の妊娠中の男性化徴候など）、身体所見（特に外性器）、染色体検査（核型の確認）、内分泌学的検査、画像検査をできる限り行うことを提案しており、内分泌学、外科学、泌尿器科学、心理学、精神医学、放射線医学、看護学、臨床遺伝学などの多職種からなる専門家チームによる対応を理想的としてきた[1)]。加えて、個別化された管理や遺伝カウンセリング、生殖能力の予後予測や腫瘍発生リスクの予測のためには、診断を確定することは非常に重要である。性分化疾患は原発性副腎皮質機能低下症を伴う場合があり、生後数日で副腎クリーゼを引き起こす可能性がある[2)]。したがって、非典型的な外性器を呈するすべての症例において、副腎皮質機能の迅速評価が不可欠である。近年では分子遺伝学的診断法（網羅的遺伝子解析、全エクソーム解析、全ゲノム解析など）が進歩し、診断確定に大きく貢献している。しかし、非典型的な外性器への診断アプローチに関するエビデンスレベルの高い研究はないため、いずれもエキスパートオピニオンにとどまっている。

様々な評価を組み合わせた診断アプローチによると、非典型的な外性器における 46,XX DSD、46,XY DSD、性染色体 DSD の比率は、それぞれ 18–30%、51–81%、1–8%と報告されている[1,3,4)]。46,XX DSD では、先天性副腎皮質過形成症が 65–74%と最多を占める[1,3,5)]。一方、46,XY DSD の患者で最終診断に至るのは 24%[3)]ないし 59%[4)]である。

1. 身体所見

外陰部の表現型を詳細かつ正確に評価することが重要である。性腺の位置、陰茎/陰核の長さと幅、尿道口の位置、陰嚢/陰唇の状態、膣の開口部の有無、色素沈着の状態を確認する。なかでも、性腺が触知可能かどうかは重要で、性別の決定に寄与する[3)]。Prader 分類や Quigley 分類は男性ホルモン作用の程度を評価することは可能であるが、選択すべき性別を予測することはできない。外性器をより客観的に記述できるスコアとして、2000 年に external masculinization score（EMS）[6,7)]、2020 年に external genitalia score（EGS）[7)]が提唱されている。陰茎長、陰核横径はいずれも日本人の基準値が報告されている[8,9)]。陰唇癒合を評価する際には、anogenital ratio を用いる[10,11)]。

2. 染色体検査

DSD の病因は性染色体により分類され、診断に染色体検査は不可欠である。通常は、G 分染法を提出する。G 分染法による核型分析では、染色体の構成を明らかにでき、2 つ以上の細胞集団が存在することも検出可能である（例：モザイクやキメラ）[12)]。核型を検査する際は、SRY 遺伝子の蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)解析やポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を同時に提出してもよい[13)]。これは、FISH や PCR の方が G 分染法よりも早く結果が得られるためである。FISH では低頻度（<10%）のモザイクを検出できる[14,15)]。

3. 内分泌学的検査（CQ5 参照）

血清黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、テストステロン（T）基礎値を測定する。出生直後の基礎値は年齢別基準で評価する[3,16,17)]。エストラジオール(E2)は新生児期において男女ともに高値であり、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 の診断のための有用性は低い[18)]。ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）負荷試験や血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）測定を病態に応じて行う[3,19,20)]。AMH は保険適用外であるが、精巣機能の評価に優れたマーカーである[21,22)]。46,XX DSD（もしくは、性腺が非触知で、ミュラー管構造がある症例）では、21-水酸化酵素欠損症の鑑別が必要であるため、血清 17α-ヒドロキシプロゲステロン高値の有無を確認する。21-水酸化酵素欠損症を除外できるまで、血清電解質を 24-48 時間毎に測定すべきである。新生児早期の T 値は免疫学的測定法では偽高値になりやすく、評価に限界がある。尿ステロイドプロファイルは副腎疾患、性腺疾患の診断に有用であるが[23,24)]、現在国内では測定できない。

4. 画像検査（CQ5 参照）

主にミュラー管構造の有無と性腺の位置・性状の評価のために骨盤・そけい部・陰

唇/陰嚢部の超音波検査（US）は必須である[25–29]。性腺が非触知で、US でも同定できていない症例では、骨盤磁気共鳴画像（MRI）検査を行う[30,31]。

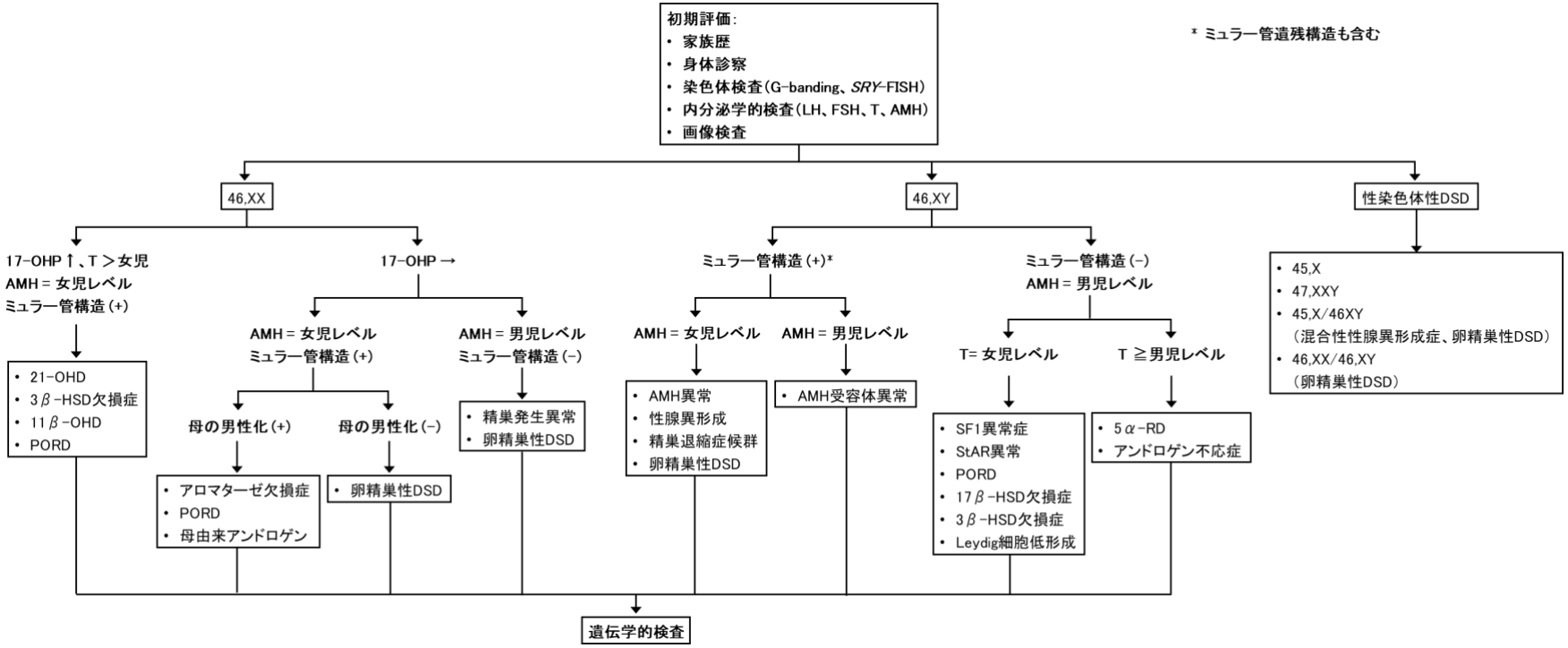


図 1. 非典型的な外性器をもつ新生児・乳児の診断アプローチ

LH, 黄体形成ホルモン; FSH, 卵胞刺激ホルモン; T, テストステロン; AMH, 抗ミュラー管ホルモン; DSD, 性分化疾患; 17-OHP, 17α-ヒドロキシプロゲステロン; 21-OHD, 21 水酸化酵素欠損症; 3β-HSD, 3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素; 11β-OHD, 11β-水酸化酵素; PORD; P450 酸化還元酵素欠損症; 17β-HSD, 17βヒドロキシステロイド脱水素酵素; 5α-RD, 5α-還元酵素欠損症

【引用文献】

1) van Zoest M, Bijker EM, Kortmann BBM, et al. Sex Assignment and Diagnostics in Infants with Ambiguous Genitalia – A Single-Center Retrospective Study. Sex Dev. 2019;13:109-117.

2)

3) Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, et al. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. Horm Res. 2006;66:195-203.

4) De Paula GB, Barros BA, Carpini S, et al. 408 Cases of Genital Ambiguity Followed by Single Multidisciplinary Team during 23 Years: Etiologic Diagnosis and Sex of Rearing. Int J Endocrinol. 2016;2016:4963574.

5) Al-Mutair A, Iqbal MA, Sakati N, et al. Cytogenetics and etiology of ambiguous genitalia in 120 pediatric patients. Ann Saudi Med. 2004;24:368-372.

6) Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. BJU Int. 2000;85:120-124.

7) van der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:e222-223.

8) Ishii T, Matsuo N, Inokuchi M, et al. 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.

9) 横谷進, 加藤和夫, 諏訪城三. 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. 1983;31:1215-1220.

10) Castets S, Nguyen KA, Plaisant F, et al. Reference values for the external genitalia of full-term and pre-term female neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021;106:39-44.

11) 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.

12) Alhomaidah D, McGowan R, Ahmed SF. The current state of diagnostic genetics for conditions affecting sex development. Clin Genet. 2017;91:157-162.

13) Yatsenko SA, Witchel SF. Genetic approach to ambiguous genitalia and disorders of sex development: What clinicians need to know. Semin Perinatol. 2017;41:232-243.

14) Queipo G, Zenteno JC, Pena R, et al. Molecular analysis in true hermaphroditism: demonstration of low-level hidden mosaicism for Y-derived sequences in 46,XX

cases. Hum Genet. 2002;111:278-283.
15) Wiktor A, Van Dyke DL. FISH analysis helps identify low-level mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. Genet Med. 2004;6:132-135.
16) Bergada I, Milani C, Bedecarras P, et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Mullerian hormone in normal newborn males during the first month of life. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4092-4098.
17) Kulle AE, Riepe FG, Melchior D, et al. A novel ultrapressure liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone in pediatric blood samples: age- and sex-specific reference data. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2399-2409.
18) 日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会. Webtext：性分化疾患の診断と治療. http://jspe.umin.jp/medical/files/webtext_170104.pdf. Accessed 30, June., 2024
19) Forest MG. Pattern of the response of testosterone and its precursors to human chorionic gonadotropin stimulation in relation to age in infants and children. J Clin Endocrinol Metab. 1979;49:132-137.
20) Rey RA, Belville C, Nihoul-Fekete C, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimullerian hormone measurement. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:627-631.
21) Aksglaede L, Sorensen K, Boas M, et al. Changes in anti-Mullerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:5357-5364.
22) Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, et al. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human foetuses and children: pattern and clinical interest. Mol Cell Endocrinol. 2003;211:55-63.
23) Koyama Y, Homma K, Fukami M, et al. Two-step biochemical differential diagnosis of classic 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by GC-MS measurement of urinary pregnanetriolone/tetrahydroxycortisone ratio and 11beta-hydroxyandrosterone. Clin Chem. 2012;58:741-747.
24) Homma K, Hasegawa T, Takeshita E, et al. Elevated urine pregnanetriolone definitively establishes the diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency in term and preterm neonates. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:6087-6091.
25) Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, et al. Accuracy of ultrasonography and

magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. Int J Urol. 2005;12:668-672.
26) Steven M, O'Toole S, Lam JP, et al. Laparoscopy versus ultrasonography for the evaluation of Mullerian structures in children with complex disorders of sex development. Pediatr Surg Int. 2012;28:1161-1164.
27) Mansour SM, Hamed ST, Adel L, et al. Does MRI add to ultrasound in the assessment of disorders of sex development? Eur J Radiol. 2012;81:2403-2410.
28) Alaniz VI, Kobernik EK, Dillman J, et al. Utility of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Disorders of Sex Development Who Undergo Prophylactic Gonadectomy. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29:577-581.
29) Tasian GE, Copp HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2011;127:119-128.
30) Fazal K, Hussain S, Khan F, et al. To determine the sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI in localization of non-palpable undescended testes taking laparoscopic findings as the gold standard: A cross-sectional study from Pakistan. Ann Med Surg (Lond). 2022;73:103161.
31) Krishnaswami S, Fonnesbeck C, Penson D, et al. Magnetic resonance imaging for locating nonpalpable undescended testicles: a meta-analysis. Pediatrics. 2013;131:e1908-1916.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	("ambiguous genitalia") AND (diagnosis OR evaluation OR algorithms) AND (infant OR newborn)	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	493	
2	("Disorders of sex development") AND (diagnosis OR evaluation OR algorithms) AND (infant OR newborn)	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	849	

CQ8　思春期発来遅延に対しては、どのような診断アプローチが推奨されるか？

推奨　二次性徴の認められない 15 歳以上の男性や 13 歳以上の女性に対しては、血清ゴナドトロピン、性ホルモン、必要に応じて GnRH 負荷試験、hCG 負荷試験、子宮・卵巣あるいは下垂体の画像検査、染色体検査を行うことを推奨する。

【推奨の強さ：強】
（投票結果：強い推奨 53%、弱い推奨 47%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

1. 男児

思春期の開始は二次性徴の発現で判断され、男子では精巣容量の増大、それに続いて陰茎増大、陰毛出現へと進む。片側の精巣容量が 3 mL 以上となった時点を思春期開始と判断した場合の日本人男児の思春期発来年齢（平均値±SD）は 10.8 歳±1.3 歳である[1)]。思春期開始年齢の+2 SD は 13.4 歳、+2.5 SD は 14.1 歳であり、体質性思春期遅発症が男児に多い[2)]ことを考慮し、15 歳を超えても二次性徴が認められない場合には、精査を考慮すべきである。原因として体質性思春期遅発症が最も多いが、他には高ゴナドトロピン性性腺機能低下症や低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が鑑別として挙げられる。先天性高ゴナドトロピン性性腺機能低下症で最も多い Klinefelter 症候群は 1 万人に 195–254 人[3)]、先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の Kallmann 症候群は 10 万人に 1.2–10 人と報告されている[4)]。

a. 家族歴

同胞や家系内で体質性思春期遅発症や低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の有無を確認する。Kallmann 症候群では同胞例も報告されており、表現型が軽い場合もあるため注意を要する[5)]。

b. 既往歴

本児の妊娠について生殖補助医療技術の有無も確認する。また尿道下裂、停留精巣の既往を確認する。Kallmann 症候群では無嗅症・低嗅症、腎形成異常、難聴、口唇口蓋裂、鏡像運動などの合併が知られており、中枢性副腎皮質機能低下症など下垂体前葉機能低下症が合併する場合もある[4,5)]。

c. 身体所見

身長と体重の成長曲線と外性器の所見を評価する。二次性徴が認められない場

合、思春期の成長スパートは認められず、暦年齢相当の身長 SD スコアが徐々に低下する。外性器においては、外尿道口は亀頭先端に開口しているか、もしくは尿道下裂はないか、二分陰嚢はないか、精巣は陰嚢内に触知するか、精巣の触感は正常か、精巣容量は 3 mL 以上あるか、陰毛、色素沈着の有無を確認する。また嗅覚の有無、女性化乳房の有無、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴を確認する[6,7]。消耗性疾患や神経性やせ症による低栄養状態においては原疾患の治療を優先する。

d. 血液検査

随時採血で血清黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、テストステロン(T)を測定する。インヒビン B は精巣の Sertoli 細胞機能の評価に有用なマーカーであるが、国内では測定できない。よって保険適用外ではあるが、抗ミュラー管ホルモン(AMH)を Sertoli 細胞機能の評価目的で測定する[7]。

e. 染色体検査

思春期が未発来で高ゴナドトロピン性性腺機能低下症が疑われる児においては、染色体検査は必須である。G 分染法による核型分析で性染色体の構造異常やモザイクの有無を確認する。ただし、検査組織に依存する場合があり、白血球を用いた場合と頬粘膜などの組織を用いた場合とではモザイク比率が異なる場合がある[8]

f. 負荷試験

ゴナドトロピン、特に FSH が著しく高値であれば高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を示唆し、必要に応じて hCG 負荷試験によって精巣の Leydig 細胞機能を評価する[9]。逆にゴナドトロピンが年齢相当～低値であれば、体質性思春期遅発症と低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を鑑別する目的で GnRH 試験を行う[10,11]。GnRH 負荷試験につづいて hCG 負荷試験を行う事は体質性思春期遅発症と低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の鑑別に有効であるが[12]、鑑別が困難な場合も少なくない。

g. 画像検査

骨年齢を評価する[13]。思春期未発来であれば骨年齢は暦年齢に比べ著しく遅延する。外性器に関して、陰嚢内もしくは鼠径部に精巣を触知する場合は、超音波検査(US)によって内部エコー像を確認する[14]。陰嚢内や鼠径部に性腺を触知しなければ腹部核磁気共鳴画像(MRI)の拡散強調像によって性腺および内性器の有無と位置を確認する[15]。さらに尿道下裂と腹腔内精巣を合併する場合は腹部 MRI によってミュラー管構造の有無を確認する。画像による同定が困難な場合は腹腔鏡下で生検を考慮する。嗅覚が確認できない場合や GnRH 負荷試験によってゴナドトロピンの反応低下を認めた場合は、頭部 MRI によって嗅球や嗅溝の有無を確認する。ただし

GnRH に対するゴナドトロピンの軽度の反応低下と MRI による軽度の嗅球低形成は体質性思春期遅発症を完全には否定できない [16]。

2. 女児

女児の思春期は乳房腫大から始まり、陰毛出現、初経へと進む。乳房発育が Tanner 分類Ⅱ度になった時点を思春期開始と判断した場合の日本人女児の思春期発来年齢の平均値±SD は 9.5 歳±1.1[17]ないし 10.0 歳±1.4 歳 [1]である。思春期開始年齢の+2 SD は 11.7 歳ないし 12.8 歳、+2.5 SD は 12.3 歳ないし 13.5 歳であることから、13 歳を超えても二次性徴がまったく認められない場合には、精査を考慮すべきである。女児においても思春期発来遅延の鑑別で体質性思春期遅発症は重要であるが、男児と比べると頻度は少ない [2]。一方、女児においては Turner 症候群による性腺機能低下症があるため、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症の頻度は男児より高い [2]。やせ、急激な体重減少、過度な運動などを認める際には機能性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を鑑別として考える。

a. 家族歴

同胞や家系内で無月経や二次性徴未発来の有無を確認する。アンドロゲン不応症候群では、同胞の診断を契機に姉あるいは妹が同疾患であることが判明することも稀ではない。

b. 既往歴

出生時の体格など周産期の情報を確認する。Turner 症候群では、出生時の体格はやや小柄であり、日本人 Turner 症候群では出生時身長（平均値±SD）46.8±2.7 cm、出生体重（平均値±SD）2.68±0.44 kg と報告されている [18]。また、反復性中耳炎、馬蹄腎などは、Turner 症候群で比較的多く認められる合併症である。鼠径ヘルニア（とくに両側）の既往があるときは、アンドロゲン不応症候群の可能性も念頭におく。

c. 身体所見

身長と体重の成長曲線、乳房や乳頭部の発育、陰毛や腋毛の発育を Tanner 分類で評価する。外陰部や鼠径部に性腺を触知しないか確認する。Turner 徴候（翼状頸、外反肘、盾状胸など）の有無を評価する。陰核肥大、多毛、ざ瘡などの男性化徴候の有無についても確認しておく。

d. 血液検査

随時採血で血清 LH、FSH、エストラジオール（E2）を測定する。DSD 女性の性腺機

能低下の多くは高ゴナドトロピン性であるため、10 歳以降ではゴナドトロピンは高値を示すことが多く、GnRH 負荷試験が必要となることは稀である。Turner 症候群において、自然かつ周期的な月経を生じている症例は 12 歳時の FSH（随時採血）が 10 mIU/mL 未満であったとの報告がある[19]。AMH は卵巣予備能を評価するのに有用な検査であるが、保険適用は不妊症の患者に対する卵巣機能の評価および治療方針の決定に限定されている。

e. 染色体検査

思春期が未発来で高ゴナドトロピン性性腺機能低下症が疑われる児においては、末梢血の G 分染法で核型を確認する。G 分染法が 46,XX でも、明らかな Turner 徴候を認める場合には、解析細胞数を増やす、頬粘膜の間期核 FISH 解析を行うなど、低頻度モザイク Turner 症候群の可能性を考えて検査を追加すべきである。

f. 画像検査

骨盤 US や MRI 検査で、性腺や内性器（子宮）の評価を行う。ただし、思春期前では、子宮が存在しても MRI などの画像上では同定できないことがある[20]。

【引用文献】

1) Matsuo N. Skeletal and sexual maturation in Japanese children. Clin Pediatr Endocrinol. 1993;2(Suppl):1-4.
2) Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1613-1620.
3) Herlihy AS, Halliday JL, CocK ML, et al. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Austrarian comparison. Med J Aust. 2011,3;194:24-28
4) 小児慢性特定疾病情報センター　対象対象疾病 61:カルマン症候群. https://www.shouman.jp/disease/details/05_29_061/
5) Sato N, Katsumata N, Kagami M, et al. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (*KAL1*) and fibroblast growth factor receptor 1 (*FGFR1*, or *KAL2*) in five females and 18 sporadic patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;86:1079-1088.
6) Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:707-718.
7) Gravholt CH, Chng S, Wallentin M, et al. Klinefelter syndrome: Integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. Endocr Rev.2018;39:389-423.
8) Coutant R, Biette-Demeneix E, Buovattier C, et al. Baseline inhibin B and anti-

Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:5225-5232.
9) Audi L, Ahmed SF, Krone N, et al. Approach to molecular genetic diagnosis in the management of difference/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet' Eur J Endocrinol 2018;179:R197-206.
10) Dunkel L, Perheentupa J, Virtanen M, et al. GnRH and HCG tests are both necessary in differential diagnosis of male delayed puberty. Am J Dis Child 1985;139:494-498.
11) Segal TY, Mehta A, Anazodo A, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation test in differentiating from those with constitutional delay of growth and puberty. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:780-785.
12) Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnositic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2811-2818.
13) Spadoni GL, Cianfani S. Bone age assessment in the workup of children with endocrine disorders. Horm Res Paediatr 2010;73:2-5.
14) Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. Int J Urol 2005;12:668-672.
15) Maki D, Watanabe Y, Nagayama M, et al. Diffusion-weighted management resonance imaging in the detection of testicular torsion: feasibility study. J Magne Imag 2011 ;4 :1137-1142.
16) Wei C, Crowne EC. Resent advances in the understanding and management of delayed puberty. Arch Dis Child 2016;101:481-488
17) 田中敏章、今井敏子. 縦断的検討による女児の思春期の成熟と初経年齢の標準化. 日児誌. 2005;109:1232-1242.
18) Isojima T, Yokoya S, Ito J, et al. New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome. Pediatr Int. 2009;51:709-714.
19) Aso K, Koto S, Higuchi A, et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. 2010;57:909-913.
20) Michala L, Aslam N, Conway GS, et al. The clandestine uterus: or how the uterus escape detection prior to puberty. BJOG. 2010;117:212-215.

【文献検索】

1. 男児

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"delayed puberty" AND "boys"	English	Human	740	
2	"delayed puberty" AND "boys" AND "diagnosis"	English	Human	458	
3	"delayed puberty" AND "boys" AND "diagnosis" NOT "management"	English	Human	398	
4	"delayed puberty" AND "boys" AND "diagnosis" NOT "management" AND "approach"	English	Human	14	

2. 女児

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"delayed puberty" AND "girls"	English	Human	247	
2	"delayed puberty" AND "girls" AND "diagnosis"	English	Human	88	
3	"delayed puberty" AND "girls" AND "diagnosis" AND "approach"	English	Human	7	

CQ9　初経遅延や原発性無月経に対しては、どのような診断アプローチが推奨されるか？

推奨　初経の認められない 15 歳以上の女性に対しては、身体所見（乳房、恥毛など）、血清ゴナドトロピン、エストラジオール、子宮・卵巣あるいは下垂体の画像検査、染色体検査を行うことを推奨する。

【推奨の強さ：強】
（投票結果：強い推奨 67%、弱い推奨 33%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

初経遅延は 15 歳以上、原発性無月経は 18 歳以上の女性で月経がない場合に定義される。原因としては、視床下部−下垂体−卵巣系の異常、性腺の異常、他の内分泌腺の異常、先天性の子宮・膣の異常などが含まれる。診断アプローチには身体所見、内分泌検査、画像診断、染色体検査が必要である[1)]。

1. 身体所見

乳房や恥毛の発育について Tanner 分類で評価する。乳房発育の存在は、エストロゲン（女性ホルモン）が作用しているか、少なくとも作用したことを示唆する[1)]。乳房発育に加えて外性器を調べることによって、エストロゲン作用をさらに評価する。エストロゲン作用については、処女膜が厚くなり、薄いピンク色になることで判断する。外性器については、陰唇の色素沈着、陰唇の癒合、共通泌尿生殖洞の存在、陰核の肥大についても評価する。また、皮膚に多毛やざ瘡がないかを評価する[2)]。

乳房および外性器の診察は、明示的なインフォームドコンセントを取得後に、プライバシーへ配慮し、発達段階や自律性を尊重した上で繊細かつ慎重に行うべきである。この点は、思春期女性において特に重要である。思春期女性では、女性医療従事者による診察に対する抵抗感がより少ない傾向がある。外性器の詳細な診察が必要な場合、特に陰唇を広げて観察する際には、診断精度を確保し、本人の心理的安全性を優先するため、産婦人科医への紹介が適切である。

2. 血液検査

乳房発育を伴う初経遅延や原発性無月経の場合には妊娠を除外する必要がある。初経遅延や原発性無月経の最初の内分泌学的検査は、甲状腺機能、プロラクチン、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール（E2）になる。LH や FSH が低値であれば、視床下部・下垂体機能異常（体質性思春期遅発症、慢性

疾患、先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、機能性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、下垂体腫瘍など）が鑑別に挙がり、視床下部・下垂体の画像検査を行う。LH や FSH が高値であれば卵巣機能の低下（Turner 症候群や一部の先天性副腎皮質過形成症など）が疑われ、子宮・卵巣の画像検査や染色体検査が必要となる[1,3]。

初経遅延や原発性無月経における抗ミュラー管ホルモン（AMH）測定は、保険適用外であるものの、二次性徴発来前の Turner 症候群患者の卵巣機能評価として有用である[4]。健康若年女性の研究に基づくと、AMH が感度未満あるいは<-2 SD なら、卵巣機能の低下が示唆される[5]。そして、二次性徴発来前の Turner 症候群患者で AMH <0.1 ng/mL なら月経発来は期待できず[6]、逆に AMH が測定できれば、感度未満の患者と比較して自然月経発来の可能性が 19 倍高くなる[7]。Turner 症候群の国際合同ガイドラインでは、適切な生殖機能温存時期を逸しないために、8-9 歳から 11-12 歳まで年 1 回 AMH を測定することが推奨されている[8]。

3. 染色体検査

初経遅延や原発性無月経においては、全例で染色体検査を考慮する[12]。トルコの後ろ向き観察研究では、原発性無月経の 94 人のうち 37%が染色体異常を持っており、そのうちの 12 人は 46,XY と報告されており[13]、Turner 症候群を含めた DSD の診断に有用な場合がある。

4. 画像検査

ほとんどの場合超音波検査（US）で内性器を評価することができる[9]。磁気共鳴画像（MRI）検査でさらに有用な情報が得られる場合がある。外科的治療を要したミュラー管構造異常 14 人（Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群 9 人、腟横中隔 3 人、処女膜閉鎖 1 人、子宮頸部無形成 1 人）のすべてで MRI 所見と手術所見が合致していた[10]。MRI はミュラー管構造異常の非侵襲的評価を可能にし、患者の診断用腹腔鏡検査を省略できる[11]。また、血清ゴナドトロピン低値など低ゴナドトロピン性性腺機能低下を疑う時には視床下部・下垂体 MRI 検査を考慮する[1]。

【引用文献】

1) Seppä S, Kuiri-Hänninen T, Holopainen E, et al. Management of endocrine disease: Diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. Eur J Endocrinol. 2021;184:R225-R242.

2) Naroji S, Gomez-Lobo V, Finlayson C. Primary Amenorrhea and Differences of Sex Development. Semin Reprod Med. 2022;40:16-22.

3) Yatsenko SA, Witchel SF, Gordon CM. Primary Amenorrhea and Premature

Ovarian Insufficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2024; 53:293-305.
4) Hagen CP, Fischer MB, Mola G, et al. AMH and other markers of ovarian function in patients with Turner syndrome - a single center experience of transition from pediatric to gynecological follow up. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1173600.
5) Hagen CP, Fischer MB, Wohlfahrt-Veje C, et al. AMH concentrations in infancy and mid-childhood predict ovarian activity in adolescence: A long-term longitudinal study of healthy girls. EClinicalMedicine. 2023;55:101742.
6) Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, et al. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:E1030-1038.
7) Visser JA, Hokken-Koelega AC, Zandwijken GR, et al. Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. Hum Reprod. 2013; 28:1899-1907.
8) Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2024; 190:G53-G151.
9) Paltiel HJ, Phelps A. US of the pediatric female pelvis. Radiology. 2014; 270:644-657.
10) Reinhold C, Hricak H, Forstner R, et al. Primary amenorrhea: evaluation with MR imaging. Radiology. 1997; 203:383-390.
11) Imai A, Furui T, Matsunami K, et al. Magnetic resonance evaluation of uterine malformation with corpus agenesis. J Med. 1997;28:223-227.
12) Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2019;100:39-48.
13) Geckinli BB, Toksoy G, Sayar C, et al. Prevalence of X-aneuploidies, X-structural abnormalities and 46,XY sex reversal in Turkish women with primary amenorrhea or premature ovarian insufficiency. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;182:211-215.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"primary amenorrhea"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	865	
2	"primary amenorrhea" diagnosis	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	434	
3	"primary amenorrhea" "differential diagnosis"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	62	
4	"primary amenorrhea" diagnosis limited to review	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	68	
5	"primary amenorrhea" "differential diagnosis" limited to review	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	14	

CQ10　男性の二次性徴誘導のために、男性ホルモン補充療法は推奨されるか？

推奨　性腺機能低下症の男性では、二次性徴誘導のために男性ホルモン補充療法を行うことを推奨する。

【推奨の強さ：強】
（投票結果：強い推奨 75%、弱い推奨 25%）
【エビデンスレベル：C】

【解説】

性腺機能低下症の男性では、二次性徴誘導のための男性ホルモン補充療法を行うことを推奨する。男性ホルモンは、二次性徴の誘導、成人男性としての適切な体組成（骨量や筋肉量）の獲得、身体的・社会的健全性を得るために必要であり[1)]、社会情緒や認知面の発達においても重要な役割を担っている[2)]。なお、男性ホルモン補充療法開始前には、ジェンダーアイデンティティと選択された性別が一致しているかを評価する[1)]。

1. 治療開始年齢

性腺機能低下のリスクを有するすべての男児では、9 歳頃から思春期の評価を開始しつつフォローしていくことが提案されている[1)]。早期から思春期のモニタリングを行うことで、患者・家族への病態説明や治療法の共有意思決定支援を行うための時間的猶予が得られる。

内分泌学的検査などから性腺機能低下の存在が強く考えられる男児では、平均的な思春期開始年齢に近い 12 歳までの治療開始を推奨する報告がある。思春期開始の遅れが、不安障害やうつ病のリスク[3)]、心血管代謝疾患のリスク[4)]と関連することを示した報告があり、平均的年齢での二次性徴獲得を目指した治療が望ましいのかもしれない。しかし、性腺機能低下症ハイリスク児において二次性徴誘導治療の開始年齢を比較検討した報告はなく、治療の至適開始年齢は確立されていない。性腺機能低下の重症度の判断が困難で、自然な二次性徴発来の可能性も考えられる場合は、14-15 歳程度まで治療開始を遅らせることもある。治療開始年齢は、身長予後、精神的成熟度なども考慮して個別に検討されるべきである。

2. 二次性徴発来の可能性（病態別）

Klinefelter 症候群：二次性徴は平均的な年齢で発来することが多いが、小さくて硬い精巣、ゴナドトロピン高値、比較的低いテストステロン（T）値など性腺機能低下を示唆する所見を有することが多い[5,6)]。T 値は思春期開始初期には上昇しても、15 歳ま

でに低下し始め、成人例（47,XXY）の約 80%で基準値未満となるため、継続的なフォローが重要である[7,8]。

45,X/46,XY モザイク（男性）：80%で自然に二次性徴の発来を認めたとの報告があるが、新生児期に非典型的外性器を認めた場合は自然な二次性徴発来の可能性は低くなる。外性器異常や低身長などを契機に早期に診断された群では思春期に T 治療を必要としたのが 50%以上であるのに対し、不妊の精査などで成人期に診断された群では 15%である[9]。

卵精巣性 DSD（男性）：性腺（精巣成分）からの T 産生能に依存するため、症例毎に異なる。

3. 投与製剤

DSD の性腺機能低下症の多くは高ゴナドトロピン性であるため、二次性徴誘導治療は T で行う。T には複数の製剤や剤形が存在するが、ある製剤や剤形が他より優れているという明確なエビデンスは存在しない。本邦では、デポ型エナント酸テストステロンの筋肉注射が保険適用として広く使用されている。

4. 投与方法

T は少量から開始して段階的に増量していく。6-12 ヶ月毎に増量し、2-3 年かけて成人量まで増量していくことが多い。具体的には、デポ型エナント酸テストステロンを 25-50 mg（4 週毎）で開始し、6-12 ヶ月毎に 50-100 mg ずつ増量し、2-3 年かけて成人量である 150-250 mg（2-4 週毎）まで増量していく[10,11]。エナント酸テストステロン 100 mg/月で治療開始した群は 250 mg/月で開始した群と比較して、Δ骨年齢/Δ暦年齢が有意に低く、身長増加量が 2 倍多い[12]。また、100 mg/月で治療を開始すると外性器の Tanner Ⅳ-Ⅴ度までの進行期間が自然の思春期に比べて有意に短くなる[13]。このため、より多くの身長獲得を重視した場合は少量から開始して時間をかけて増量し、より早く二次性獲得を目指す場合は多めの量から開始して増量ペースも早くするのが良いと考えられる。段階的増量のペースに関しても、身長、精神成熟度、年齢などにより個別に検討していくべきである。

【引用文献】

1) Nordenström A, Ahmed SF, van den Akker E, et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. 2022;186 G9-G49.

2) Eisenegger C, Hushofer J, Fehr E. The role of testosterone in social interaction.

Trends Cogn Sci. 2011;15:263–271.
3) Graber JA. Pubertal timing and the development of psychopathology in adolescence and beyond. Horm Behav. 2013;64:262–269.
4) Day FR, Elks CE, Murray A, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. Sci Rep. 2015;5:11208.
5) Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:239–250.
6) Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, et al. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. Endocr Rev. 2018; 39(4): 389–423.
7) Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. Lancet. 2004;364:273–283.
8) Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, et al. Pituitary–gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. Pediatr Res. 1985;19:82–86.
9) Ljubicic ML, Jorgensen A, Acerini C, et al. Clinical but not histological outcomes in males with 45,X/46,XY mosaicism vary depending on reason for diagnosis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:4366–4381.
10) Mason KA, Schoelwer MJ, Rogol AD. Androgens during infancy, childhood, and adolescence: physiology and use in clinical practice. Endocr Rev. 2020;41:bnaa003.
11) Bertelloni S, Baroncelli GI, Garofalo P, et al. Androgen tehrapy in hypogonadal adolescent males. Horm Res Paediatr. 2010;74:292–296.
12) Bourguignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. Endcr Rev. 1988;9:467–488.
13) Bourguignon JP, Vandeweghe M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, et al. Pubertal growth and final height in hypopituitary boys: a minor role of bone age at onset of puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:376–382.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"pubertal induction"	English	Human	245	
2	"pubertal induction" AND "boys"	English	Human	60	
3	"pubertal induction" AND "boys"AND"testosterone therapy"	English	Human	32	
5	"pubertal induction" AND "boys"AND"testosterone therapy" NOT"hypogonadotropic hypogonadism	English	Human	**16**	
6					
7	"pubertal induction" AND "boys" AND "testosterone therapy" AND "disorders of sex development"	English	Human	**3**	
8					
9	"pubertal induction" AND "boys" AND "testosterone therapy" AND "differences of sex development"	English	Human	**10**	
10					

CQ11　女性の二次性徴誘導のために、女性ホルモン補充療法は推奨されるか？

推奨　性腺機能低下症の女性では、二次性徴誘導のために女性ホルモン補充療法を行うことを推奨する。

【推奨の強さ：強】
（投票結果：強い推奨 89%、弱い推奨 11%）
【エビデンスレベル：A】

【解説】

性腺機能低下症の女児における二次性徴の誘導は、十分な成長スパートと成人身長の獲得、子宮の成熟、月経周期の確立、適切な認知機能の発達、適切な骨量獲得といった、身体的および心理的発達の点で生理的な思春期を模倣することを目的とする。二次性徴誘導のための女性ホルモン補充療法の有効性は示されているが[1-9]、その多くは Turner 症候群を対象とするものであることに留意する必要がある。また、身長をアウトカムとする研究は Turner 症候群を対象としているものしか報告されていない。近年では生殖補助医療の進歩により、性腺機能低下症の女性が挙児を得ることもできるため、子宮の成熟も治療目標に組み入れ、将来の妊娠の機会を提供することは重要である。また、女性ホルモン補充療法開始までにジェンダーアイデンティティについて評価をする必要がある[10]。できるだけ早い段階で本人にどのように知らせるかを保護者と話し合い、年齢に応じた継続的なアプローチで病状を説明していくことが重要である[11]。

二次性徴の誘導を行う上で、臨床上重要な課題は、治療開始の時期、用量の設定、製剤の選択の 3 つである。

1. 女性ホルモン補充療法の開始の時期について

二次性徴が認められない 13 歳以上の女性では性腺機能の評価が推奨される（CQ8 参照）。そこで性腺機能低下症と診断された場合には女性ホルモン補充療法を開始する。新生児・乳幼児期に性分化疾患（DSD）と診断されている場合、性腺機能低下のリスクを 13 歳以前に評価できることがある。Turner 症候群における報告では、6-10 歳で FSH 6.7 mIU/mL 未満である場合は自然に初経が発来し[12]、10-12 歳で FSH 10 mIU/mL 未満である場合は規則的な月経周期が来ることが予測できる[13]。また、保険適用外であるが、前思春期での抗ミュラー管ホルモン（AMH）が年齢基準値の-2 SD 未満の場合、自然な二次性徴の発来は困難である[14]。より生理的な二次性徴誘導を目指すときには、日本人女児の一般集団における二次性徴開始年齢（平均±SD）である 9.5 歳±1.1 歳[15]ないし 10.0 歳±1.4 歳[16]を目安として 10-12

歳で早期に女性ホルモン補充療法を開始することを考慮してよい。早期の女性ホルモン補充療法開始は骨成熟を促進する可能性があるため、成人身長の獲得に不利と危惧されていた。しかし、Turner 症候群において早期開始（10-12 歳）と後期開始（12 歳以降）での成人身長を比較したメタ解析では、早期開始群と後期開始群の成人身長に有意差はなく（差 -1.0 cm、95% CI: -4.0～1.9 cm）[10]、早期開始による身長予後への悪影響は否定的である。

2. 用量の設定

エストロゲン製剤の初回投与量は低く抑える必要があり（成人量の 1/8-1/4 量）、成人女性の基準範囲に相当する血清エストラジオール（E2）濃度[17]まで、6-12 か月ごとに 2-2.5 年かけて投与量を増やしている報告が多い[2-5,8,9]。多くのガイドラインで、12 歳より早期に開始する場合は、より低用量（成人量の 1/24-1/16 量）で開始し、漸増することが推奨されている[10,18,19]（図1）。女性ホルモン補充療法の目標は、生理的な二次性徴を模倣することであり、乳房の Tanner 分類や骨年齢、子宮体積を経時的に評価しながら補充量の調整を行う。投与量や増量にかける期間は個別化することが望ましいと考えるが、両者を固定したプロトコールと体重により個別化したプロトコールとで、二次性徴の経過に差はない[7]。

プロゲスチン製剤導入の時期については、前向き研究はないが、一般的には破綻出血が起きたとき、エストロゲン補充開始後 2-3 年経過したとき、超音波検査（US）で子宮の成熟と子宮内膜の肥厚がある時とされている[10,18,19]。

3. エストロゲン製剤の選択

E2 製剤は、エストロゲンの生理学的薬剤であり、血清濃度のモニタリングも行えることから、最も好ましい選択肢とされる。経口投与と経皮投与の選択については、経口投与における肝臓での初回通過効果による凝固因子産生による血栓症のリスク増大や脂質代謝への影響や、閉経後女性での乳がん発生リスクとの関連[20]から、経皮投与がより望ましい。二次性徴の誘導効果においても、経口結合型エストロゲン製剤、経口 E2 製剤、経皮 E2 製剤を比較した研究では[4,8]、経皮 E2 製剤が他の製剤に比べ、乳房 Tanner III 度の到達率、骨密度、子宮長径、子宮体積、子宮成熟度において有意に高かったと報告されている。

皮膚トラブルがあり経皮製剤が使用できない場合は経口製剤を選択せざるを得ない。また、海外の報告で用いられている製剤は、日本国内では使用できないものも多く、現状に合わせた製剤選択が必要となる（表 1）。

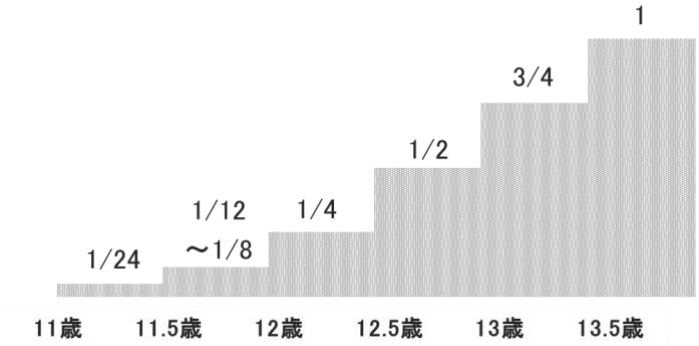


図1. エストロゲン漸増の一例
上の数字は、エストロゲン製剤の成人量を 1 とした時の投与量を示す。

表 1. エストロゲン製剤の比較

種類	投与経路	商品名	規格	特徴
CE	経口	プレマリン®	0.625 mg/錠	• 妊馬尿から抽出、 • 10種類のエストロゲンを含む
E2	経口	ジュリナ®	0.5 mg/錠	• 思春期年齢で保険適用外
E2	経皮	エストラーナ®	0.09, 0.18, 0.36, 0.72 mg/枚	• 肝臓での初回通過効果がない
EE2	経口	プロセキソール®	0.5 mg/錠	• 保険適用外 • GHを介したIGF-1合成阻害作用がE2よりも強い

CE, 結合型エストロゲン；E2, エストラジオール；EE2, エチニルエストラジオール

【引用文献】

1) van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1119-1125.
2) Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, et al. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3241-3247.
3) Bannink EM, van Sassen C, van Buuren S, et al. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70:265-273.

4) Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, et al. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2009–2014.
5) Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. N Engl J Med. 2011;364:1230–1242.
6) Taboada M, Santen R, Lima J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17beta estradiol in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3502–3510.
7) Labarta JI, Moreno ML, López-Siguero JP, et al. Individualised vs fixed dose of oral 17β-oestradiol for induction of puberty in girls with Turner syndrome: an open-randomised parallel trial. Eur J Endocrinol. 2012;167:523–529.
8) Shah S, Forghani N, Durham E, et al. A randomized trial of transdermal and oral estrogen therapy in adolescent girls with hypogonadism. Int J Pediatr Endocrinol. 2014;2014:12.
9) Rodari G, Federici S, Todisco T, et al. Towards an individualized management of pubertal induction in girls with hypogonadism: insight into the best replacement outcomes from a large multicentre registry. Eur J Endocrinol. 2023;188:467–476.
10) Nordenstrom A, Ahmed SF, van den Akker E, et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. 2022;186:G9–G49.
11) Goddings AL, Beltz A, Peper JS, et al. Understanding the Role of Puberty in Structural and Functional Development of the Adolescent Brain. J Res Adolesc. 2019;29:32–53.
12) Hankus M, Soltysik K, Szeliga K, et al. Prediction of Spontaneous Puberty in Turner Syndrome Based on Mid-Childhood Gonadotropin Concentrations, Karyotype, and Ovary Visualization: A Longitudinal Study. Horm Res Paediatr. 2018;89:90–97.
13) Aso K, Koto S, Higuchi A, et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. Endocr J. 2010;57:909–913.
14) Hamza RT, Mira MF, Hamed AI, et al. Anti-Müllerian hormone levels in patients with turner syndrome: Relation to karyotype, spontaneous puberty, and replacement therapy. Am J Med Genet A. 2018;176:1929–1934.
15) 田中 敏, 今井 敏. 縦断的検討による女児の思春期の成熟と初経年齢の標準化. 日児誌. 2005;109:1232–1242.
16) Matsuo N. Skeletal and Sexual Maturation in Japanese Children. Clini Pediatr

Endocrinol. 1993;2(Supple1):1-4.
17) Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen SE, et al. Sex-specific Estrogen Levels and Reference Intervals from Infancy to Late Adulthood Determined by LC-MS/MS. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:754-768.
18) Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017;177:G1-G70.
19) Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, et al. Clinical Practice Guidelines for the Care of Girls and Women with Turner Syndrome. Eur J Endocrinol. 2024;190:G53-G151.
20) Mauras N, Torres-Santiago L, Santen R, et al. Impact of route of administration on genotoxic oestrogens concentrations using oral vs transdermal oestradiol in girls with Turner syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;90:155-161.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	論文レビュー候補	他のリソース( )
1	(pubertal induction) AND (estrogen) AND (effectiveness)	English	Human	69		
2	(pubertal induction) AND (estrogen) AND (effectiveness) article type Clinical Trial or Randomized Controlled Trial or Systematic Review	English	Human	12	6	
3	(Disorder of sex development) OR (Differences of sex development)) AND (hormone replacement) AND (pubertal induction)	English	Human	29		
	(((Disorder of sex development) OR (Differences of sex development)) AND (hormone replacement) AND (pubertal induction)) NOT (testosterone)) NOT (male)	English	Human	14	6	
4	(((pubertal induction) AND (estrogen) AND Effectiveness))	English	Human	70		
5	(((pubertal induction) AND (estrogen) AND Effectiveness)) article type Clinical Trial or Randomized Controlled Trial or Systematic Review	English	Human	12	7	
	(((DSD) OR (intersex)) AND (pubertal induction))	English	Human	71		
	(((DSD) OR (intersex)) AND (pubertal induction)) article type Clinical Trial or Randomized Controlled Trial or Systematic Review	English	Human	13	9	
	Publication date: from 2003-2023					
6	("Disorders of sex development/therapy*"[MeSH] OR "Differences of sex development"[title] OR "intersex"[title]) AND ("Estrogen Replacement Therapy"[MeSH] OR "Estradiol/therapeutic use"[MeSH] OR "gonadal hormone"[All fields] OR "Estrogens"[MeSH]) AND (female[MeSH])AND("puberty"[All fields] OR Adolescent [All fields] OR "Child"[MeSH] OR "Young Adult"[MeSH]) AND (2003:2023[pdat]) AND (hasabstract)	English	Human	155		
7	("Disorders of sex development/therapy*"[MeSH] OR "Differences of sex development"[title] OR "intersex"[title]) AND ("Estrogen Replacement Therapy"[MeSH] OR "Estradiol/therapeutic use"[MeSH] OR "gonadal hormone"[All fields] OR "Estrogens"[MeSH]) AND (female[MeSH])AND("puberty"[All fields] OR Adolescent [All fields] OR "Child"[MeSH] OR "Young Adult"[MeSH]) AND (2003:2023[pdat]) AND (hasabstract) Article type Clinical trial	English	Human	40	10	
8	("Disorders of sex development/therapy*"[MeSH] OR "Differences of sex development"[title] OR "intersex"[title]) AND ("Estrogen Replacement Therapy"[MeSH] OR "Estradiol/therapeutic use"[MeSH] OR "gonadal hormone"[All fields] OR "Estrogens"[MeSH]) AND (female[MeSH])AND("puberty"[All fields] OR Adolescent [All fields] OR "Child"[MeSH]) AND (2003:2023[pdat]) AND (hasabstract) RCT	English	Human	30	8	

CQ12　成人男性への男性ホルモン補充療法は推奨されるか？

推奨 1　性腺機能低下症の成人男性では、性機能や QOL の維持に有効であるため、男性ホルモン補充療法を行うことを推奨する。

【推奨の強さ：強】

（投票結果：強い推奨 80%、弱い推奨 20%）

【エビデンスレベル：C】

推奨 2　性腺機能低下症の成人男性では、骨密度の改善および維持に有効な可能性があるため、男性ホルモン補充療法を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱】

（投票結果：弱い推奨 75%、強い推奨 25%）

【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

1. 性機能や QOL の維持

本邦の「男性の性腺機能低下症ガイドライン」では、一般男性において「筋肉注射あるいは経皮的塗布によるテストステロン（T）補充療法は、勃起機能低下、患者報告アウトカムによる生活の質の低下、内臓脂肪の増加、筋肉量の低下および糖尿病を伴う性腺機能低下症に推奨される（エビデンスレベル A）」、と記載されている[1)]。加齢男性性腺機能低下症では、その診断基準に含まれている血清総 T 値（午前中）<2.50 ng/mL, 遊離 T 値<7.5 pg/mL は、いずれも T 補充療法の適応を判断する上での必須項目ではなく、あくまで加齢男性性腺機能低下症の症状および徴候を中心とした上で T 補充療法の適応を判断するとされている[2)]。性分化疾患（DSD）の中で最も頻度が高い Klinefelter 症候群の不妊治療以降の成人期の T 補充療法については、その有効性を示す多くのエビデンスが存在し、一般的な加齢男性性腺機能低下症と同様な対応が行われる[3)]。T 補充療法については、本邦においてはエナント酸テストステロンの筋肉注射（250 mg、3-4 週に 1 回）が一般的であり、OTC 薬としての軟膏も存在する。

一方で、Klinefelter 症候群以外の成人期の DSD 症例に対する T 補充療法の適応および投与法についての報告は極めて少ない。加齢男性性腺機能低下症の場合と異なり、対象年齢が若年であるため、外性器の発育や男性化の維持、骨代謝を含めた成長、精神発達について考慮しなければならない。つまり、QOL 評価の内容において、倦怠感や性欲などの改善を主な目的とする加齢男性性腺機能低下症とは異なり、症例ごとに治療目的が異なり、同一症例においてもライフサイクルに応じた変化が存在する。成人期の QOL について、Dutch Study Group からの報告によれば、

DSD 患者 14 人（平均年齢 27 歳）について、Male Sexual Health Questionnaire を用いた QOL 評価を行い、コントロール群と比較し、陰茎長、外陰部の形態、射精機能にコンプレックスを持ち、その結果性的活動の低下を来すことが報告されている[4]。欧州を中心とした dsd-LIFE 研究の報告によると、T 補充療法が施行された DSD197 人のうちの 78.1%は治療に満足していると回答している[5]。つまり T 補充療法による外性器の発育の維持および T による性機能の改善が、患者 QOL の向上に寄与していると考えられる。

成人男性 DSD 患者の QOL は性機能の観点から議論されることが多く、一般男性より低下しているが、T 補充療法により改善する[6]。一方で、男性 DSD 患者では、パートナーを持つ頻度が少ないため、性機能の評価が全体的な QOL の評価とはならないことも指摘されている[6]。T 補充療法については、より包括的な QOL に基づく評価や検討が必要である。

2. 骨密度の改善や維持

男性の T はエストラジオール（E2）を介して骨の成長・維持にも重要な役割を果たしている。一般的な性腺機能低下症の成人男性では、T の低下が骨密度の低下を惹起し、T の補充により腰椎と大腿骨の骨密度が増加（海綿骨>皮質骨）することがランダム化比較試験によって報告されている[7]。一方で、T の補充によって骨折のリスクが減少するかについては、現時点ではエビデンスレベルの高い研究がない[8]。

性腺機能低下症を伴う DSD 成人男性に関しては、高質なエビデンスはないものの、T の補充が骨密度の維持に有効であることが報告されており、海外では T 補充療法が推奨されている[6,9]。Klinefelter 症候群の 42.5%で骨粗鬆症/骨量低下が合併する[10]。Klinefelter 症候群に伴う性腺機能低下症の患者では、腰椎と大腿骨の骨密度が健常人と比較して有意に低下しており、3 年間の T 投与[11]、あるいは 48 週間の T 投与により[12]、腰椎の骨密度が有意に増加する。一方で、T 補充によっても骨量は完全には改善しないともいわれており、その理由として最大骨量獲得が不十分であること[13]、ビタミン D 欠乏を合併していること[14]が推測されている。低ゴナドロピン性性腺機能低下症と Klinefelter 症候群を対象にした観察研究では、若年（18 歳以下）からの T 補充療法の開始の方が、19 歳以上からの開始よりも、有意に骨密度が増加する[15]。

以上より、十分なエビデンスは得られていないものの、DSD の患者全体においても男性ホルモンの投与は骨密度の改善および維持に有効な可能性がある。DSD に伴う性腺機能低下症の患者においては、生殖能力については議論が必要であるが、骨密度の維持の観点からは出来る限り早期に男性ホルモン補充療法を開始することを提案する。

【引用文献】

1) 日本内分泌学会、日本メンズヘルス医学会. 男性の性腺機能低下症ガイドライン 2022. 日本内分泌学会雑誌 2022;98(Suppl.):133-137.

2) 日本泌尿器科学会、日本メンズヘルス医学会. LOH 症候群診療の手引き. 医学図書出版 2022:52-55.

3) Shiraishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. Reprod Med Biol 2019;18:140-150.

4) van der Zwan YG, Callens N, van Kuppenveld J, et al. Long-term outcomes in males with disorders of sex development. J Urol 2013;190:1038-1042.

5) Nordenström A, Röhle R, Thyen U, et al. Hormone therapy and patient satisfaction with treatment, in a large cohort of diverse disorders of sex development. Clin Endocrinol 2018;88:397-408.

6) Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, et al. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. Endocr Rev 2019;40:1547-1572.

7) Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. JAMA Intern Med 2017;177:471-479.

8) Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. Clin Endocrinol 2022;96:200-219.

9) Birnbaum W, Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development. Endocr Dev 2014;27:149-159.

10) Ferlin A, Schipilliti M, Vinanzi C, et al. Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:E739-745.

11) Tahani N, Nieddu L, Prossomariti G, et al. Long-term effect of testosterone replacement therapy on bone in hypogonadal men with Klinefelter Syndrome. Endocrine 2018;61:327-335.

12) Jo DG, Lee HS, Joo YM, et al. Effect of testosterone replacement therapy on bone mineral density in patients with Klinefelter syndrome. Yonsei Med J 2013;54:1331-1335.

13) Stagi S, Di Tommaso M, Manoni C, et al. Bone Mineral Status in Children and Adolescents with Klinefelter Syndrome. Int J Endocrinol 2016;2016:3032759.

14) Ferlin A, Selice R, Di Mambro A, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D

supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome. Osteoporos Int 2015;26:2193-2202.
15) Ostertag A, Papadakis GE, Collet C, et al. Compromised Volumetric Bone Density and Microarchitecture in Men With Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2021;106:e3312-e3326.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"Disorders of sex development" and "testosterone replacement"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	7	2と重複か不適論文のみ
2	"Disorders of sex development" and "hormone replacement therapy"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	39	
3	"Disorders of sex development" and "sex hormone replacement"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	3	2と重複か不適論文のみ
4	"Disorders of sex development" and "hormone replacement"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	47	2と重複か不適論文のみ
5	"Disorders of sex development" and "hormone therapy"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	23	2と重複か不適論文のみ
6	"klinefelter syndrome" and "hormone replacement therapy"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	87	
7	"kallmann syndrome" and "hormone replacement therapy"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	32	

CQ13　成人女性への女性ホルモン補充療法は推奨されるか？

推奨 1　骨密度の改善および維持に有効であるため、Turner 症候群および性腺摘出後の完全型アンドロゲン不応症候群の成人女性へ女性ホルモン補充療法を行うことを推奨する。

【推奨の強さ：強】
（投票結果：強い推奨 94%、弱い推奨 6%）
【エビデンスレベル：A】

推奨 2　その他の性分化疾患の成人女性では明確なエビデンスはないが、卵巣機能低下症を認める場合には、女性ホルモン補充療法を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 61%、強い推奨 39%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

成人期の性分化疾患（DSD）では骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、性腺腫瘍、精神疾患、QOL 低下などが認められる。女性ホルモン補充療法によりこれらの合併症が改善するエビデンスは限定的である[1)]。

Turner 症候群では性腺機能低下に伴い骨粗鬆症のリスクが高まる[1,2)]。一般的には 12 歳から 15 歳までの間でエストロゲン製剤の補充が開始されるが、エストロゲンは骨密度の維持および改善に有効であり、成人期においても使用が推奨される[3,4)]。なお、エストロゲン製剤を単独使用すると子宮体癌のリスクが高まるため、エストロゲン製剤の投与量が成人量に達した時点でプロゲスチン製剤を併用する[5)]。Turner 症候群ではインスリン抵抗性や耐糖能異常のリスクが高まるが、これらについては女性ホルモン補充療法でも改善しない[6)]。また別の解析では、Turner 症候群に対する女性ホルモン補充療法により、内分泌異常、高血圧、血管障害は改善する可能性があるものの、死亡率は改善しなかった[7)]。

完全型アンドロゲン不応症候群の血中エストロゲン濃度は正常成人女性に比べて低値であり、これにアンドロゲン作用の欠如が加わることで骨粗鬆症のリスクが高まる[8)]。そのため性腺摘除の有無にかかわらず定期的な骨密度測定が必要となる。性腺摘除後は骨密度が低下するが、エストロゲン製剤の補充により増加する[9)]。エストロゲン製剤の代わりに T を補充することで、骨密度の維持だけでなく性的満足度を維持できるとの報告もあるが、これについてはより長期的な検討が必要とされている

[10,11]。なお、短期間での検討であるが、アンドロゲン不応症候群に対するエストロゲン補充および T 補充はともに脂質代謝を悪化させる可能性が報告されている[12]。

Turner 症候群と完全型アンドロゲン不応症候群以外の DSD についての報告は少ないが、いずれにおいても性腺機能が低下している場合は骨密度の維持のため女性ホルモン補充療法を提案する[1]。Turner 症候群の場合と同様、子宮を有する場合はエストロゲン製剤の投与量が成人量に達した時点でプロゲスチン製剤を併用する。47,XXX は通常診断されないことが多いが、早発卵巣不全をきっかけとして診断に至った症例が報告されている[13]。また、48,XXXX は極めてまれで、早発卵巣不全や続発性無月経の報告があるがその合併頻度は不明である。Y 染色体成分を有する患者（46,XY、45,X/46,XY など）における性腺異形成では、性腺腫瘍を発症しやすい。また青年後期～成人早期、停留性腺、特定の遺伝的素因（SRY 遺伝子や WT1 遺伝子の病的バリアント）では性腺腫瘍発生リスクが高いことが知られており、そのため性腺摘除が検討される[1, 11]。性腺摘除後には女性ホルモン補充療法が必要となる。

閉経期女性に対する女性ホルモン補充療法では、いくつかの利益が認められる一方で、血栓塞栓症、心血管障害、乳がん、子宮体がんなどのリスクが増加する可能性が知られている。DSD に対する長期間ホルモン補充療法の問題点は不明であるが、同様のリスクを念頭に置く必要があると思われる。

【引用文献】

1) Cools M, Nordenstrom A, Robeva R, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:415-429.

2) Suganuma N, Furuhashi M, Hirooka T, et al. Bone mineral density in adult patients with Turner's syndrome: analyses of the effectiveness of GH and ovarian steroid hormone replacement therapies. Endocr J. 2003;50:263-269.

3) Szybiak W, Kujawa B, Miedziaszczyk M, et al. Effect of growth hormone and estrogen replacement therapy on bone mineral density in women with Turner syndrome: a meta-analysis and systematic review. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16:1320.

4) Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017;55:366-375.

5) Gomez-Lobo V, Amies Oelschlager AM. Disorders of sexual development in adult women. Obstet Gynedol. 2016;128:1162-1173.

6) Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism,

and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. Diabetes Care. 1998;21:1062-1070.
7) Viuff MH, Berglund A, Juul S, et al. Sex hormone replacement therapy in Turner syndrome: impact on morbidity and mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:dgz039.
8) Hewitt J, Zacharin M. Hormone replacement in disorders of sex development: Current thinking. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29:437-447.
9) Mizunuma H, Soda M, Okano H, et al. Changes in bone mineral density after orchidectomy and hormone replacement therapy in individuals with androgen insensitivity syndrome. Hum Reprod. 1998;13:2816-2818.
10) Birnbaum W, Marshall L, Werner R, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:771-780.
11) Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, et al. Management of 46,XY differences/disorders of sex development (DSD) throughout life. Endocr Rev. 2019;40:1547-1572.
12) Auer MK, Birnbaum W, Hartmann MF, et al. Metabolic effects of estradiol versus testosterone in complete androgen insensitivity syndrome. Endocrine. 2022;76:722-732.
13) Ladjouze A, Donaldson M. Primary gonadal failure. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33:101295.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"Turner syndrome" AND "hormone replacement" AND "meta analysis"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human		
	"disorders of sex development" AND "sex hormone replacement"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1				
3	"androgen insensitivity syndrome" AND "hormone replacement"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/2			85	
4	"DSD" AND "hormone replacement"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/3			38	
5	"disorders of sex development" AND "sex hormone replacement" AND "estrogen" AND "adulthood"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/4			29	

CQ14　注意すべき成人期合併症とその対策は？

推奨　注意すべき成人期合併症は、骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、性腺腫瘍、精神疾患、QOL 低下である。これらの合併症を念頭においたケアプランを個別に立てて、検査や治療方針を決定することを推奨する。

【推奨の強さ：強】
（投票結果：強い推奨 60%、弱い推奨 40%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

成人期の性分化疾患（DSD）では性腺機能低下症、不妊症、心理社会的適応などの本質的な問題に加えて、骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、性腺腫瘍、精神疾患、QOL 低下など種々の合併症がみられる[1,2]。成人診療科（内分泌内科、産婦人科、泌尿器科、精神科など）の医師は、これらの合併症を十分に理解して正しく対処することが求められる。

DSD では性ホルモン欠乏を原因とする骨密度低下が問題となる。Turner 症候群では性腺機能が低下するため、骨粗鬆症のリスクが高い。エストロゲンは腰椎の骨密度の維持および改善にも有効であり、成人期も女性ホルモン補充療法の継続が推奨される[3]。エストロゲン製剤単独では子宮体がんのリスクが高まるため、エストロゲン製剤が成人量に達した時点でプロゲスチン製剤を併用する[4]。Klinefelter 症候群でも同様に骨密度低下がみられ、腰椎の骨量維持にはテストステロン（T）補充療法が有効である[5]。完全型アンドロゲン不応症候群においても骨密度低下が認められ、性腺摘除後さらに増悪するため、エストロゲン補充療法が行われる[6]。その他の DSD でも骨密度改善のために性ホルモン補充療法が提案される。

21-水酸化酵素欠損症では、肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症など代謝合併症（メタボリックシンドローム）がみられ、心血管疾患は明らかに増加する[7]。この要因は DSD の病態や治療とは直接関連せず、アンドロゲン過剰を抑制するためのグルココルチコイド過量補充と考えられる。Turner 症候群においてもメタボリックシンドロームおよび心血管疾患の増加が観察され、女性ホルモン補充療法によりこれら合併症の一部は改善するものの、死亡率は改善しない[8]。Klinefelter 症候群でも同様にメタボリックシンドロームがみられ、適切な対処が必要である[9]。

Y 染色体を有する患者（46,XY、45X/46,XY など）における性腺異形成では、性腺腫瘍を発症しやすい。また停留性腺、特定の遺伝的素因（SRY 遺伝子や WT1 遺伝子の病的バリアント）では性腺腫瘍が発生しやすく、青年後期～成人早期では性腺腫瘍発生リスクが高まると考えられている。早期発見に有用な腫瘍マーカーや画像診

断法はないことから、性腺の生検や摘除が検討される[1,2]（CQ24、25 参照）。

DSD では不安障害やうつ病などをきたしやすく、心理支援は極めて重要である[10]（CQ21 参照）。21-水酸化酵素欠損症では何らかの精神疾患、ストレス関連疾患のリスクが高く、診断時年齢、治療成績、グルココルチコイド製剤の種類などに依存する[11,12]。46,XY DSD ではアンドロゲン効果の喪失により、うつ病、依存症、摂食障害などの発生リスクが高まると考えられる[13]。Turner 症候群では、うつ病の発症率が高く、QOL や自尊心の低下がみられ[14]、Klinefelter 症候群では、統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症（ADHD）のリスクが高い[15]。

DSD は複雑かつ多様な問題を内包しており、QOL の最適化は不十分と考えられる。ほとんどの研究は様々な DSD の集合体を対象としているために、疾患毎の QOL 評価は十分に行われていない。いくつかの報告では身体的領域ではなく、心理社会的領域における QOL の低下が示唆されている[16,17]。

成人期 DSD には上記のように多様な合併症がみられる。DSD は希少であるために未だ臨床研究は不十分であるが、これらの合併症を念頭においたケアプランを症例ごとに立てて、検査や治療方針を決定することが推奨される。

【引用文献】

1) Cools M, Nordenstrom A, Robeva R, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:415-429.

2) Nowotny HF, Reisch N. Challenges waiting for an adult with DSD. Horm Res Paediatr. 2023;96:207-221.

3) Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017;55:366-375.

4) Gomez-Lobo V, Amies Oelschlager AM. Disorders of sexual development in adult women. Obstet Gynecol. 2016;128:1162-1173.

5) Pizzocaro A, Vena W, Condorelli R, et al. Testosterone treatment in male patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2020;43:1675-1687.

6) Hewitt J, Zacharin M. Hormone replacement in disorders of sex development: Current thinking. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29:437-447.

7) Falhammar H, Frisen L, Hirschberg AL. Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:3520-3528.

8) Viuff MH, Berglund A, Juul S, et al. Sex hormone replacement therapy in Turner syndrome: impact on morbidity and mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:dgz039.
9) Gravholt CH, Jensen AS, Host C, et al. Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. Acta Paediatr. 2011;100:871-877.D
10) de Vries ALC, Roehle R, Marshall L, et al. Mental health of a large group of adults with disorders of sex development in six European countries. Psychosom Med. 2019;81:629-640.
11) Falhammar H, Butwicka A, Landen M, et al. Increased psychiatric morbidity in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E554-560.
12) Verhees MJM, Engels M, Span PN, et al. Quality of life in men with congenital adrenal htperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Front Endocrinol. 2021;12:626646.
13) Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, et al. Management of 46,XY differences/disorders of sex development (DSD) throughout life. Endocr Rev. 2019;40:1547-1572.
14) Liedmeier A, Jendryczko D, van der Grinten HC, et al. Psychosocial well-being and quality of life in women with Turner syndrome. Psychoneuroendocrinology. 2020;113:104548.
15) Cederlof M, Ohlsson Gotby A, Larsson H, et al. Klinefelter syndrome and risk of psychosis , autism and ADHD. J Psychiatr Res. 2014;48:128-130.
16) Amaral RC, Inacio M, Brito VN, et al. Quality of life of patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development. Clin Endocrinol. 2015;82:159-164.
17) Bennecke E, Thyen U, Gruters A, et al. Health-related quality of life and psychological well-being in adults with differences/disorders of sex development. Clin Endocrinol. 2017;86:634-643.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"DSD" AND "management" AND "adult"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	114	
2	"DSD" AND "complications" AND "adult"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	104	
3	"DSD" AND "bone" AND "adult"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	17	
4	"DSD" AND "cancer" AND "adult"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	35	

CQ15　男性外陰部形成術前に男性ホルモン投与は推奨されるか？

推奨　陰茎サイズを増大させ、手術の着手を早められる可能性があるため、ミクロファルスを有する症例に尿道下裂手術を施行する前には、男性ホルモンを投与することを提案する。手術成績の向上に好影響と悪影響の双方の報告があり、対象、投与方法、副作用、手術合併症、再手術率について明確なエビデンスはない。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 84%、強い推奨 16%）
【エビデンスレベル：D】

【解説】

性分化疾患（DSD）における男性外陰部形成術は、主に尿道下裂に対する形成術である。尿道下裂とは、陰茎尿道の発生過程の障害により、正常では亀頭の先端に存在する外尿道口が陰茎の腹側に存在するもので、DSD においてもよく見られる徴候の一つである。症例によって外尿道口の位置は様々なバリエーションがあり、亀頭に認めるものから陰茎や陰嚢・会陰部に認めるものがある。尿道下裂は陰茎弯曲、包皮形成不全を伴うが、特に陰茎そのもののサイズが小さい「ミクロファルス（microphallus）」であることは DSD でよく認められ、手術の難易度が高くなるため、男性ホルモン投与が考慮される。男性ホルモンにより陰茎サイズ、特に亀頭幅が大きくなることにより、手術条件が改善することが期待される。

今回文献検索して得られた論文の中で、比較的エビデンスレベルが高い前方視的研究やシステマティックレビュー、メタ解析は存在しているものの [1-10]、成績、合併症、再手術率、副作用についての包括的な評価がなされておらず、またその適応や投与方法は報告によってさまざまである。

最近の 4,094 人の患者を含む 25 論文を対象としたシステマティックレビューでは、術前男性ホルモン投与の適応基準はさまざまであるが、術前の陰茎長が短いことが重要な要素である。最も多く報告されたテストステロン（T）筋肉内投与のレジメンでは、投与量は 2 mg/kg または毎月 25 mg のいずれかであり、投与期間は術前 2-3 か月である。T 筋肉内投与は陰茎長の発育に有意に有効であり、その変化は 2-3 か月でピークに達する。合併症や副作用に及ぼす影響については、報告によってさまざまであるため議論の余地がある。その理由としては、ホルモン感受性、尿道下裂の程度、手術手技、投与方法などが異なることが考えられる [1]。

統計学的有意性の頑強性（ロバスト性）を評価する指標である fragility index を用いて、現存する尿道下裂修復術における術前男性ホルモン投与と術後合併症発生率への影響に関する論文の質について評価した報告がある。本報告によると、これら

の論文は統計的または方法論的観点から欠陥を認めるため、現存する論文に基づいて術前男性ホルモン投与が尿道下裂修復の結果に与える影響について、結論を適切に導き出すことはできないと結論付けられている[2)]。

現在のところ、尿道下裂術前に男性ホルモンを投与する場合の、適応基準、投与量、投与方法に一定した基準がない。したがって、本 CQ に対する推奨としては、術前に男性ホルモンを投与することによって、陰茎サイズ増加の効果が得られ、経験的に手術の難易度が改善され、手術の着手を早められる可能性があるため、ミクロファルスを有する症例に尿道下裂手術を施行する前に男性ホルモンを投与することを「提案する」とした。手術成績の向上に好影響と悪影響の双方の報告があり、対象、投与方法、合併症・再手術率・副作用についての明確なエビデンスはないため、今後適切にデザインされたランダム化比較試験で、術前男性ホルモン投与の真の効果を評価する必要がある。

【引用文献】

1) Di H, Wen Y, Li Y. Preoperative hormone therapy in single-stage repair of hypospadias: A comprehensive systematic review. J Pediatr Urol. 2023;19::250-260.
2) Li B, Kong I, McGrath M, et al. Evaluating the literature on preoperative androgen stimulation for hypospadias repair using the fragility index - can we trust observational studies? J Pediatr Urol. 2021;17:661-669.
3) Chua ME, Gnech M, Ming JM, et al. Preoperative hormonal stimulation effect on hypospadias repair complications: Meta-analysis of observational versus randomized controlled studies. J Pediatr Urol. 2017 Oct;13(5):470-480.
4) Babu R, Chakravarthi S. The role of preoperative intra muscular testosterone in improving functional and cosmetic outcomes following hypospadias repair: A prospective randomized study. J Pediatr Urol. 2018;14:29.e1-29.e6. ″
5) de Andrade EC, de Castro Paiva KC, da Silva Guedes S, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular mass index in children with hypospadias after hormonal stimulation with topical testosterone: A randomized controlled trial. J Pediatr Urol. 2017;13:352.e1-352.e7.″
6) Menon P, Rao KLN, Handu A, et al. Outcome of urethroplasty after parenteral testosterone in children with distal hypospadias. J Pediatr Urol. 2017;13:292.e1-292.e7.
7) Paiva KC, Bastos AN, Miana LP, et al. Biometry of the hypospadic penis after hormone therapy (testosterone and estrogen): A randomized, double-blind controlled trial. J Pediatr Urol. 2016;12:200.e1-6.

8) Chen C, Gong CX, Zhang WP. Effects of oral testosterone undecanoate treatment for severe hypospadias. Int Urol Nephrol. 2015;47:875-80.
9) Nerli RB, Koura A, Prabha V. Comparison of topical versus parenteral testosterone in children with microphallic hypospadias. Pediatr Surg Int. 2009;25:57-9.
10) Kaya C, Bektic J, Radmayr C, et al. The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: a prospective, controlled, randomized study. J Urol. 2008;179:684-8

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	hypospadias AND preoperative AND hormone	English	Human	63	

CQ16　腹腔内性腺など腫瘍リスクのある性腺では、いつ頃にどのような性腺を摘除することが推奨されるか？

推奨　性腺腫瘍の発症リスクが高い性分化疾患に対しては、定期的超音波検査などの選択肢に加え性腺生検や性腺摘除を考慮することを提案する。予防的性腺摘除の適応や時期に明確な基準はない。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 70%、強い推奨 30%）
【エビデンスレベル：D】

【解説】

1. 性腺摘除術

性分化疾患（DSD）では、疾患によって性腺腫瘍のリスクが増加するとされているが、その自然経過についてはわかっていない。性腺摘除術時の germ cell neoplasia *in situ*（GCNIS）または胚細胞腫瘍のリスクは年齢とともに増加し、性腺腫瘍のリスク分類に関係なく、15–20 歳でその発症率は加速する[1)]。GCNIS を有する患者の 5 年無再発生存期間および全生存期間は、GCNIS/胚細胞腫瘍を有さない患者と同等であるが、胚細胞腫瘍を有する患者では悪化する[1)]。

DSD に含まれる疾患が多様であり、疾患によって性腺腫瘍の発症リスクは異なるため、最近では疾患ごとに腫瘍リスクが分類されている[2,3)]。

表 1. 性分化疾患における悪性性腺腫瘍のリスク

疾患	悪性化リスク(%)
高リスク群	
● Y染色体を有する性腺異形成症の腹腔内性腺	15-35
● 陰嚢内に性腺が存在しない部分型アンドロゲン不応症候群	50
● Frasier症候群	60
● Denys-Drash症候群	40
中間リスク群	
● Y染色体を有するTurner症候群	12
● Y染色体を有する性腺異形成症	
● 陰嚢内に性腺が存在する部分型アンドロゲン不応症候群	
低リスク群	
● 完全型アンドロゲン不応症候群	2-5
● 卵精巣性性分化疾患	3
● Y染色体を有しないTurner症候群	1
● 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症	5
リスクなし	
● 5α-還元酵素欠損症	
● Leydig細胞低形成	

しかし、これらリスク分類は治療方針を決定するうえで参考にされるものの、十分なエビデンスとは言えず、選択された性別によっても治療方針が異なるため、性腺摘除の適応や時期は明確ではない[3)]。また、患者年齢(高年齢で発症リスクが高い)、人種(白人で発症リスクが高い)、性腺の位置(腹腔内で発症リスクが高い)、生殖器の表現型、妊孕性、性腺のホルモン分泌能(二次性徴の可能性)、セルフチェックできる

かどうか、手術のリスク、ホルモン補充療法の副作用、患者の理解度や協力の有無、患者のジェンダーアイデンティティなど、あらゆることを考慮に入れて、性腺摘除術を行うどうかを決定する必要がある[2,4-7]。

最近小児泌尿器学会(Societies for Pediatric Urology)の小児泌尿器腫瘍ワーキンググループ(Pediatric Urologic Oncology Working Group)は、手術を受けた DSD 患者 83 人の GCNIS と胚細胞腫瘍の発生率や長期転帰を報告している。14 人(16.9%)が性腺生検を受け、71 人(85.5%)が性腺摘除術を受けていた(50/71 人が両側性腺摘除術)。8/83 人(9.6%)に GCNIS または胚細胞腫瘍が認められた(GCNIS7 人、胚細胞腫瘍 1 人)。手術時年齢の中央値は、GCNIS/胚細胞腫瘍を認めない患者で 2.95 歳、GCNIS/胚細胞腫瘍を認めた患者で 14 歳であった。GCNIS/胚細胞腫瘍患者 8 人全員が高リスクまたは中リスクの DSD の診断を受けていた。高リスク患者のうち、8/54 人(15%)が GCNIS/胚細胞腫瘍であった。術後補助療法を受けた患者、再発した患者はなく、全例が生存していた(平均追跡期間 6.4 年)。すなわち、性腺摘除術を受けた DSD 患者のほとんどは悪性腫瘍の病理所見を認めず、GCNIS/胚細胞腫瘍を認めた患者はすべて高/中リスクであり、再発することなく手術のみで治療が完結する[3]。

2. 画像検査

予防的性腺摘除術を受けた DSD 患者では、超音波検査(US)と磁気共鳴画像(MRI)検査により 40-50%の性腺が同定される[8]。ただし、いずれの画像診断法でも前癌病変は検出されず[8]、定期的な US などの画像検査による経過観察はある程度有効であるものの、限界は存在する。

3. 性腺生検(CQ24 参照)

性腺機能が温存できるため、性腺生検は性腺腫瘍の評価のオプションの一つである。しかし、性腺生検は必ずしも性腺全体の組織像を反映しているわけではなく、GCNIS や胚細胞腫瘍の存在を見逃す可能性がある[9]。

以上のことから、本ガイドラインでは、腹腔内性腺など性腺腫瘍の発症リスクが高い DSD に対しては、定期的な US などの選択肢に加え、性腺生検や性腺摘除を考慮することを提案することとした。しかしながら、予防的性腺摘除の適応や時期に明確な基準はなく、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

【引用文献】

1) Morin J, Peard L, Vanadurongvan T, et al. Oncologic outcomes of pre-malignant and invasive germ cell tumors in patients with differences in sex development - A

systematic review. J Pediatr Urol. 2020;16:576-582.
2) Morin J, Peard L, Saltzman AF. Gonadal malignancy in patients with differences of sex development. Transl Androl Urol. 2020;9:2408-2415
3) Peard LM, Morin J, Flores V, et al. Gonadal tumors in a contemporary cohort of patients with differences in sex development undergoing surgery - A multi-site study from the Pediatric Urologic Oncology Working Group of the societies for pediatric urology. J Pediatr Urol. 2023;19:399.e1-399.e8.
4) Lucas-Herald AK, Bryce J, Kyriakou A, et al. Gonadectomy in conditions affecting sex development: a registry-based cohort study. Eur J Endocrinol. 2021;184:791-801.
5) Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, et al. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. Endocr Dev. 2014;27:185-196.
6) Spoor JA, Oosterhuis JW, Hersmus R, et al. Histological Assessment of Gonads in DSD: Relevance for Clinical Management. Sex Dev. 2018;12:106-122.
7) Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86:621-627
8) Alaniz VI, Kobernik EK, Dillman J, et al. Utility of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Disorders of Sex Development Who Undergo Prophylactic Gonadectomy. J Pediatr Adolesc Gynecol 2016;29:577-581.
9) Guerrero-Fernández J, González-Peramato P, Rodríguez Estévez A, et al. Consensus guide on prophylactic gonadectomy in different sex development. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2022;69:629-645.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	gonadectomy AND disorder of sex development AND cancer	English	Human	397	

CQ17　女性の陰核肥大・陰唇癒合・共通泌尿生殖洞に対する外性器形成術や、腟無形成・腟低形成に対する腟形成術はいつ頃にどのような術式が推奨されるか？

推奨 1　女性の外性器形成術や腟形成術については、保護者や患者本人に十分な情報を提供し、専門家チームと相談のうえ手術時期を決定する個別のアプローチを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 60%、強い推奨 40%）
【エビデンスレベル：D】

推奨 2　女性の外性器形成術の主な術式としては、神経血管束を温存した陰核形成術、陰核周囲皮膚を利用した陰唇形成術、会陰部皮弁を併用した泌尿生殖洞の授動術、腟形成術の主な術式としては、腹膜や腸管を利用した代用腟などによる再建を提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 63%、強い推奨 37%）
【エビデンスレベル：D】

【解説】

性分化疾患（DSD）における女性の外性器形成術や腟形成術の時期については議論が続いている。従来、心理社会的側面を考慮すると乳幼児期の早期手術が最適であると考えられてきたが[1)]、近年では、不可逆的な手術を患者本人が意思決定できる年齢まで待機すべきであるという意見がみられる[2)]。

早期手術を受けた若年成人（AYA）世代の DSD 患者を対象とした調査では、保護者が早期手術を受けると決定したことに大多数の患者が理解を示しており、機能的および整容的な満足度が向上したと述べていたが、一部の患者は手術に関する意思決定プロセスへの関与を望んでいた[3)]。乳児期に手術を受けた DSD 患者では、組織が柔軟なため治癒が早い、外性器の外観に関する保護者と患者の不安が和らぐ、ジェンダーアイデンティティに好影響を及ぼすという点で有効であると報告されている[4)]。早期手術の欠点として、遠隔期にジェンダーアイデンティティの違和感や陰核の感覚障害が生じることがある。術後腟狭窄に対して腟再形成術を要する頻度が高いことを指摘する意見もあるが、幼少期に手術を受けた症例と手術を受けなかった症例を比較した長期成績を示したデータはない[4,5)]。16 歳以上の DSD 患者 459 人を対象とした欧州の大規模調査では、手術時期に関する患者の意見は多様であることが示

されており、21-水酸化酵素欠損症の女性は早期手術を好む傾向がみられ、46,XY DSD の女性は待機手術を好む傾向にあった[6]。また、乳幼児期に手術を受けた 21-水酸化酵素欠損の女性における検討では、手術時年齢や男性化の重症度に関わらず早期手術のリスクが低く、満足する結果が得られたと報告している[1]。個々の患者の最善の利益を考える立場にある保護者が小児期の手術に関して決定する際には、専門家チームが早期手術の長所と短所を十分に説明すべきである[2,7]。

一方、国内外の一部の DSD 患者支援団体は「患者が意思決定に積極的に参加できるようになるまでは生殖器の手術を避けるべきである」と求めており[7]、支援団体と連携した患者と保護者はより晩期の手術を望むことが多い[6]。手術を延期する利点は患者が意思決定プロセスに参加できることであり、思春期の手術に関しては専門家チームが患者本人や保護者に十分な情報を提供して検討すべきである[4]。ただし、患者が意志決定できる年齢はさまざまであり、小児期に手術を受けないまま成長する心理社会的影響も慎重に考慮したうえで個別に手術時期を決める必要がある[4]。なお、青年期以降の陰核形成術では出血や創部離開のリスクが高くなるといわれている[5]。

DSD における女性の陰核肥大・陰唇癒合・共通泌尿生殖洞に対する外性器形成術としては、神経血管束を温存しつつ海綿体組織を切除する陰核形成術、陰核周囲皮膚を利用した陰唇形成術、共通泌尿生殖洞のカットバック、会陰部皮弁(後方皮弁や側方皮弁)を併用した泌尿生殖洞の授動術、余剰な共通尿生殖洞組織による腟前壁形成術などが行われている[1,8]。DSD における女性の腟無形成・腟低形成に対する腟形成術の術式としては、腹膜や腸管を利用した代用腟などによる再建が行われている[9,10]。術後合併症としては、腟狭窄、後出血、創部離開、尿路感染症、尿閉、尿道腟瘻、直腸損傷、陰唇アテロームなどが生じうる[1,5,8,9]。

手術成績として重要な点は将来の患者の満足度である[1]。性器または乳房の手術を受けた 16 歳以上の DSD 患者 500 人を対象とした報告では、機能(腟狭窄や陰核・亀頭の性感覚など)および整容性に対する不満が約 20%にみられた[11]。小児期の腟形成術の術後に腟狭窄を呈した AYA 世代の DSD 患者を対象とした検討では、腟再形成術により十分なサイズの腟が確保でき、パートナーがいる患者では正常な性交が可能になったと報告している[9]。術後腟狭窄に対しては会陰部皮弁を併用した泌尿生殖洞の授動術が有用であるが、腟の瘢痕化や高位狭窄に対しては腸管を利用した代用腟による再建術が考慮される。

【引用文献】

1) Kudela G, Gawlik A, Koszutski T. Early feminizing genitoplasty in girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH): analysis of unified surgical management. J

Steroid Biochem Mol Biol. 2017;174:141–145.
2) Johnson EK, Whitehead J, Cheng EY. Differences of sex development: current issues and controversies. Urol Clin North Am. 2023;50:433–446.
3) Flewelling KD, De Jesus Ayala S, Chan YM, et al. Surgical experiences in adolescents and young adults with differences of sex development: a qualitative examination. J Pediatr Urol. 2022;18:353.e1–353.e10.
4) Bangalore Krishna K, Kogan BA, Mazur T, et al. Individualized care for patients with intersex (differences of sex development): part 4/5. Considering the Ifs, Whens, and Whats regarding sexual–reproductive system surgery. J Pediatr Urol. 2021;17:338–345.
5) Weidler EM, Grimsby G, Garvey EM, et al. Evolving indications for surgical intervention in patients with differences/disorders of sex development: implications of deferred reconstruction. Semin Pediatr Surg. 2020;29:150929.
6) Bennecke E, Bernstein S, Lee P, et al. Early genital surgery in disorders/differences of sex development: patients' perspectives. Arch Sex Behav. 2021;50:913–923.
7) Sandberg DE, Gardner M. Differences/disorders of sex development: medical conditions at the intersection of sex and gender. Annu Rev Clin Psychol. 2022;18:201–231.
8) Baskin A, Wisniewski AB, Aston CE, et al. Post-operative complications following feminizing genitoplasty in moderate to severe genital atypia: results from a multicenter, observational prospective cohort study. J Pediatr Urol. 2020;16:568–575.
9) Ellerkamp V, Rall KK, Schaefer J, et al. Surgical therapy after failed feminizing genitoplasty in young adults with disorders of sex development: retrospective analysis and review of the literature. J Sex Med. 2021;18:1797–1806.
10) Bianchi S, Berlanda N, Brunetti F, et al. Creation of a neovagina by laparoscopic modified Davydov vaginoplasty in patients with partial androgen insensitivity syndrome. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24:1211–1217.
11) Rapp M, Duranteau L, van de Grift TC, et al. Self-and proxy-reported outcomes after surgery in people with disorders/differences of sex development (DSD) in Europe (dsd-LIFE). J Pediatr Urol. 2021;17:353–365.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"differences of sex development" AND ("timing" OR "technique" OR "genital surgery" OR "genitoplasty")	1990/1/1 - 2023/9/1	English	Human	30	
2	"differences of sex development" AND "female" AND ("timing" OR "technique" OR "genital surgery" OR "genitoplasty")	1990/1/1 - 2023/9/1	English	Human	22	

CQ18　成人期のセクシュアルヘルスを改善させるために、陰核肥大・陰唇癒合・共通泌尿生殖洞に対する外性器形成術や腟無形成・腟低形成に対する腟形成術は推奨されるか？

推奨　外性器形成術や腟形成術によって成人期のセクシュアルヘルスに関する満足度が向上する傾向があるため、女性の外性器形成術や腟形成術を行うことを提案する。外性器や腟の外観や機能への不満に対しては、本人の要望に応じて、専門家チームによる継続的なサポートと情報提供を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 80%、強い推奨 20%）
【エビデンスレベル：D】

【解説】

乳幼児期に外性器形成術や腟形成術を受けた若年成人（AYA）世代の性分化疾患（DSD）患者 37 人を対象とした報告では、大多数の患者において機能的および整容的に満足していた[1)]。性器または乳房の手術を受けた 16 歳以上の DSD 患者 500 人を対象とした調査では、整容性に対する不満が 22%、機能（腟狭窄や陰核・亀頭の感覚鈍麻など）に対する不満が 20%にみられ、両者とも非常に不満である割合は 13%であったが、外科的処置によって生活に支障が生じたことはなく好影響をもたらしたという回答が多かった[2)]。

21-水酸化酵素欠損症の女性 95 人を対象とした報告では、陰核肥大を自認した 53 人の半数以上が不安や自尊心の低下を感じ、ジェンダーアイデンティティやボディイメージに関してネガティブとなる傾向がみられている[3)]。また、16 歳以上の DSD 459 人を対象とした調査では、手術時期に関する患者の意見は多様であるものの、21-水酸化酵素欠損症の女性では早期手術および陰核形成術を望む傾向がみられる[4)]。外性器形成術や腟形成術を受けた 21-水酸化酵素欠損症の女性についてのシステマティックレビュー/メタアナリシスによると、多くの患者が性交渉を行っており手術を受けたことに満足しているが、性生活に満足しているのは約半数に過ぎない[5)]。陰核の感覚鈍麻、性交困難、性交の頻度が少ないことに悩んでいる患者も少なくない[5)]。手術合併症としては腟狭窄が 27%でみられ、瘻孔形成、尿失禁、尿路感染症などは少ない[5)]。

de Neve-Enthoven らは DSD の女性 99 人(17-60 歳)と一般の女性 589 人(18-68 歳)の性的自己概念と性機能の関係を比較している[6)]。DSD の女性では、性生活への関心が薄く、性交渉が少なく、外性器に対する満足度が低く、対照女性に比して性的自己概念と性機能が低い[6)]。一方、性交渉を行っている DSD の女性では性的自己

概念が高く、認知行動カウンセリングによるセックスセラピーによって DSD 女性の性生活が改善する[6]。AYA 世代の DSD 患者を対象とした報告では、年齢を重ねるにつれて患者が情報を欲しており、医療従事者が固定観念にとらわれずに性の多様性について認識し、継続的なサポートと情報提供を行うことが必要であると述べている[7]。

【引用文献】

1) Flewelling KD, De Jesus Ayala S, Chan YM, et al. Surgical experiences in adolescents and young adults with differences of sex development: a qualitative examination. J Pediatr Urol. 2022;18:353.e1-353.e10.
2) Rapp M, Duranteau L, van de Grift TC, et al. Self-and proxy-reported outcomes after surgery in people with disorders/differences of sex development (DSD) in Europe (dsd-LIFE). J Pediatr Urol. 2021;17:353-365.
3) Szymanski KM, Kokorowski P, Braga LH, et al. Growing up with clitoromegaly: experiences of North American women with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Urol. 2022;18:775.e783.
4) Bennecke E, Bernstein S, Lee P, et al. Early genital surgery in disorders/differences of sex development: patients' perspectives. Arch Sex Behav. 2021;50:913-923.
5) Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:4089-4096.
6) de Neve-Enthoven NGM, Callens N, van Kuyk M, et al. Sexual self-concept in women with disorders/differences of sex development. Arch Sex Behav. 2022;51:2213-2229.
7) Callens N, Kreukels BPC, van de Grift TC. Young voices: sexual health and transition care needs in adolescents with intersex/differences of sex development: a pilot study. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2021;34:176-189.e2.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"differences of sex development" AND ("sexual health" OR "genital surgery" OR "genitoplasty")	1990/1/1 - 2023/9/1	English	Human	26	
2	"differences of sex development" AND "female" AND ("sexual health" OR "genital surgery" OR "genitoplasty")	1990/1/1 - 2023/9/1	English	Human	20	

CQ19　患者本人が意思決定できる年齢まで待ってから外科的治療を行うことは推奨されるか？

推奨　外科的治療については、保護者の意思決定に従った場合と患者本人が意思決定できる年齢まで待った場合のいずれかを推奨する明確なエビデンスはない。早期手術と待機手術の利害を検討し、いずれの場合においても、専門家チームと相談のうえ、共有意思決定のプロセスを経て決めることを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 77%、強い推奨 23%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

性分化疾患（DSD）における外性器形成術などの外科的治療の適切な時期については、長年にわたり議論が続いている[1,2)]。従来は、法律上の性別に適合した外性器外観の獲得、心理社会的発達の促進などを目的として、乳児期早期の手術が推奨されてきた[1,2)]。この背景には、組織の柔軟性や治癒力の高い乳児期に手術を行うことで良好な結果が得られやすいこと、保護者の不安や心理的ストレスが軽減されること、児の心理的なトラウマが少なく、その後のジェンダーアイデンティティの発達が妨げられにくいこと、尿路感染症などの合併症リスクが低減されること、などの利点が挙げられる[1,3)]。近年、患者の自己決定権の尊重、性別に違和感が生じた場合の不可逆的な手術の回避などの観点から、患者本人が意思決定できる年齢まで不可逆的な手術を待機すべきであるという意見がみられる[1,2,4,5)]。一方で、手術の延期による心理社会的影響についても考慮が必要であり、思春期のボディイメージや自尊心への影響、親の不安や罪悪感が子どもとの愛着形成に影響する可能性が危惧されている[1,6)]。したがって、現在の国際的なガイドラインでは、個々の症例に応じて慎重に判断することが推奨され、外科的介入の決定に際して、機能的予後と心理社会的予後のバランスを取ることの重要性が強調されている[7,8)]。

手術時期の決定において重要なのは、患者、保護者、専門家チームによる共有意思決定のプロセスである[1,7,9,10)]。このプロセスには、専門家チームによる包括的なサポートのもと、患者への診断と予後に関する詳細な情報提供、手術の潜在的なリスクと利益の説明、手術を延期した場合に影響される点の検討、患者と保護者の価値観や要望の理解、心理支援の提供、長期的なフォローアップ計画の策定などが含まれる[1,9,11)]。患者や保護者に十分な情報と時間を提供し理解度を確認すること、心理支援を含めた包括的なケアを提供すること、患者の年齢や発達段階に応じて意思決定プロセスへの参加を促すこと、定期的に治療方針を見直し必要に応じて修正するこ

と、長期的なフォローアップと支援を行うことなど、患者や保護者の価値観や要望を尊重しながら決定していくことが重要となる。

現時点では、早期手術と待機手術のいずれが優れているかを明確に示すエビデンスは不十分である。近年では多くの専門家が症例に応じた個別化アプローチを推奨している[1,2,8]。とくに、不可逆的な手術については慎重な検討が必要である。一方で、尿道下裂など機能的な問題に対する手術や、悪性腫瘍のリスクが高い場合の性腺摘除術など、医学的に早期介入が望ましいケースもある。459 人の DSD 患者を対象とした欧州の大規模調査では、手術時期に関する患者の意見は多様であることが示されている[12]。21-水酸化酵素欠損症の女性、46,XY DSD の男性は早期手術を好む傾向がみられるが、46,XY DSD の女性の意見は分かれ、膣形成については待機手術を好む傾向にある。近年、DSD の診断や管理における遺伝子検査の重要性が指摘されている[7]。全エクソーム解析や全ゲノム解析などの新しい技術により、より正確な診断が可能になり、それに基づいた個別化された治療方針の決定が可能になると期待される[7]。これらの研究結果を踏まえると、外科的治療のタイミングについて一律の基準を設けることは困難であり、個々の症例に応じた柔軟な対応が必要である。本ガイドラインでは、外科的治療の時期について明確な推奨を行うのではなく、共有意思決定プロセスを通じて個別に判断することを提案する。

DSD における外科的治療の時期は、個々の患者の状況、診断、保護者の価値観、利用可能な医療資源などを総合的に考慮して慎重に決定すべきである。早期手術と待機手術のそれぞれに長所と短所があり、現時点では一方を明確に推奨するエビデンスは不十分である。したがって、専門家チームによる包括的なアプローチと患者・保護者との共有意思決定プロセスを通じて、最善の選択を模索していくことが重要である。

【引用文献】

1) Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. Curr Opin Pediatr. 2019;31:570-574.

2) Harris RM, Chan YM. Ethical issues with early genitoplasty in children with disorders of sex development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2019;26:49-53.

3) Rapp M, Duranteau L, van de Grift TC, et al. Self- and proxy-reported outcomes after surgery in people with disorders/differences of sex development (DSD) in Europe (dsd-LIFE). J Pediatr Urol. 2021;17:353-365.

4) Flewelling KD, De Jesus Ayala S, Chan YM, et al. Surgical experiences in adolescents and young adults with differences of sex development: A qualitative examination. J Pediatr Urol. 2022;18:353.e1-353.e10.

5) Sandberg DE, Gardner M. Differences/disorders of sex development: Medical conditions at the intersection of sex and gender. Annu Rev Clin Psychol. 2022;18:201-231.

6) Ernst M, Liao LM, Baratz AB, et al. Disorders of sex development/intersex: Gaps in psychosocial care for children. Pediatrics 2018;142:e20174045.

7) Johnson EK, Whitehead J, Cheng EY. Differences of Sex Development: Current Issues and Controversies. Urol Clin North Am. 2023;50:433-446.

8) Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. Horm Res Paediatr. 2016;85:158-180.

9) Weidler EM, Baratz A, Muscarella M, et al. A shared decision-making tool for individuals living with complete androgen insensitivity syndrome. Semin Pediatr Surg. 2019;28:150844.

10) Karkazis K, Tamar-Mattis A, Kon AA. Genital surgery for disorders of sex development: implementing a shared decision-making approach. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23:789-805.

11) Cools M, Nordenström A, Robeva R, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:415-429.

12) Bennecke E, Bernstein S, Lee P, et al. Early Genital Surgery in Disorders/Differences of Sex Development: Patients' Perspectives. Arch Sex Behav. 2021;50:913-923.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"Differences of sex development" AND ("shared decision making" OR "surgery")	1990/1/1 - 2023/9/1	English	Human	95	
2	"Differences of sex development" AND ("shared decision making" OR "genital surgery")	1990/1/1 - 2023/9/1	English	Human	22	

CQ20　本人へいつ頃にどのように情報を開示することが推奨されるか？

推奨　病態や個人の理解度が大きく異なることを念頭におき、段階的かつ十分な心理支援のもと、本人へ情報を開示することを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 64%、強い推奨 36%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

本 CQ に該当する研究は、ほぼ全てが半構造化面接や質問紙研究によるものであった。前後比較や対照群を伴わないため、推奨文はエキスパートオピニオンの形となる。

本人に対して情報を開示することについては、コンセンサスは得られているものの、誰が、どの時期に、どのように、という点では明確なエビデンスは存在しない。171 人の米国小児内分泌学会に所属する医師に向けた仮想症例を用いた研究では、生後すぐに完全型アンドロゲン不応症候群の診断を受けた 11 歳の女性で、両親は性染色体と表現型の不一致について、現時点での医師による説明を臨んでいない、という設定に基づく回答が調査された。その結果、患者の状態をいつ開示するかを決定する際、暦年齢と発育年齢が重要な役割を果たしていると大多数が回答した。親の意向も影響したが、回答者の大多数は親の意向を無視することも時には許容されると感じていた[1)]。

性分化疾患（DSD）の患者 24 人・保護者 19 人・医療従事者 37 人、その他関係者 30 人に対する半構造化面接研究では、説明の時期に関して一定の見解はなく、発達に応じ適切な情報を与えていくべきとの回答が多かった。一方、病的な用語を避け、中立的・肯定的な話し方や「普通」という言葉を使わないことが望まれ、適切な教育を受けることで体調や生活の管理が容易になり、十分理解することが前向きな行動に役立つとしている。説明者として医師、あるいは両親と医師が連携のもと、という点では意見に相違が認められた[2)]。

説明時年齢 8–25 歳で調査時年齢 20–26 歳の完全型アンドロゲン不応症候群 4 人を含む、46,XY および 46,XX 性腺異形成 9 人への半構造化面接の結果、全員が自分の状態について伝えられていたが、その診断名や詳細を覚えているものは少なく、情報の処理に困難を感じた者もいること、診断を受ける前の人生経験が、診断時に医療情報をどのように受け取るかに影響を与えること、医師が患者の経験を「通常のこと」として捉える戦略は、通常は支援的と見なされるが、必ずしも役に立つとは限らないこと、診断後に生じる潜在的な社会的、実用的、哲学的な問題について心配し

ていることが明らかになった[3)]。

一方、903 人の 16 歳以上の DSD 患者(dsd-LIFE 研究の登録者: Turner 症候群 284 人, 46, XY DSD233 人, 先天性副腎皮質過形成症 206 人、Klinefelter 症候群 180 人)が登録されたデータを集積した報告では、心の開き具合(openness)は、うつ傾向や不安な心理状態と逆相関するため、情報開示には年齢など画一的なものだけでなく、患者の心理状態に対する配慮が必要である[4)]。

これらをうけ、2018 年に発表されたコンセンサスステートメントでは、疾患の受け入れを促進し、恐れや偏見を減少させるため、年齢に合わせた適切な言葉で状態を説明することを早期より開始し、継続的なプロセスとして行うよう記載されている[5)]。

【引用文献】

1) Austin J, Tamar-Mattis A, Mazur T, et al. Disorders of sex development-when and how to tell the patient. Pediatr Endocrinol Rev. 2011;8:213-7

2) Weidler EM, Suorsa-Johnson KI, Baskin AS, et al. "It became easier once I knew": Stakeholder perspectives for educating children and teenagers about their difference of sex development. Patient Educ Couns. 2023;113:107763.

3) Lundberg T, Roen K, Hirschberg AL, et al. "It's Part of Me, Not All of Me": Young Women's Experiences of Receiving a Diagnosis Related to Diverse Sex Development. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29:338-43.

4) van de Grift TC; dsd-LIFE. Condition openness is associated with better mental health in individuals with an intersex/differences of sex development condition: structural equation modeling of European multicenter data. Psychol Med. 2023;53:2229-2240.

5) Cools M, Nordenström A, Robeva R, et al. COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:415-429.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	("differences in sex development"[tiab] OR "difference in sex development"[tiab] OR "differences of sex development"[tiab] OR "difference of sex development"[tiab] OR "disorder of sex development"[tiab] OR "disorders of sex development"[tiab] OR "disorder of sexual differentiation"[tiab] OR "disorders of sexual differentiation"[tiab]) AND (disclosure [All fields]) AND ("1990/1/1"[Date - Publication] :"2023/9/1"[Date - Publication]) AND (hasabstract) AND (English [LA]) NOT (case reports[publication type])	English	Human	49	

CQ21　QOL を改善するために、心理支援は推奨されるか？

推奨　メンタルヘルスとセクシュアリティの諸問題を解決し、QOL を改善させる可能性があるため、多職種専門家チームによる心理支援を提供し、ピアサポートなどの心理社会的支援を検討することを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 52%、強い推奨 48%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

本 CQ に関しては、前後比較や対照群を伴った研究はない。よって推奨文はエキスパートオピニオンとなる。

性分化疾患（DSD）の患者の QOL は対照群と比較して有意に低い[1-3]。8-12 歳の DSD 患者 86 人に対する質問紙による調査では、自尊心、身体的な健康、学校生活といった領域の QOL が低い[4]。QOL を低下させる要因として、メンタルヘルスの問題があげられる。46,XY DSD（性腺異形成、アンドロゲン不応症候群、5α-還元酵素欠損症）の 24%[5]、46,XX DSD の 30.5%[6]、46,XY DSD の 45%[7]は何らかの精神疾患の診断を受けている。先天性副腎皮質過形成症、5α-還元酵素欠損症、完全型アンドロゲン不応症候群の 68%が生涯に1つ以上の精神的な問題を有する[8]。Klinefelter 症候群の男性は、他の DSD の男性患者に比べて、より精神的な問題を抱えやすい[9]。先天性副腎皮質過形成症の女性、男性化を来した 46,XX 女性、46,XY 女性において、自殺念慮をもったことがある割合が高く、精神的問題に対して心理カウンセリングを利用する頻度が多い[10]。さらに、セクシュアリティの問題は QOL に影響を及ぼす[11]。恋愛や性的関係といった性に関する経験が活発ではないこと[12-15]や、自身の性生活に満足していないこと[16]が、DSD 患者の低い QOL と関連する。

一方、心理支援を受けている DSD 患者では、QOL が保たれる[17-20]。心理支援では、DSD 患者のメンタルヘルス、ジェンダー・セクシュアリティの発達についてのアセスメントを定期的に実施し[21,22]、男性・女性以外のジェンダーアイデンティティ、同性との性的関係[12]など、多様な性のあり方について理解することが求められる[23]。よって、DSD 患者に対する心理支援は多職種専門家チームによって行われることが望ましい[9,12-14,24,25]。

DSD 患者への心理社会的支援の必要性は広く認識されているが、具体的なニーズや支援の充足状態に関するデータは乏しい。QOL 改善のデータは不足しているものの、当事者によってピアサポートの重要性が表明されている[26]。

以上より、DSD 患者の QOL を保つためには、メンタルヘルスとセクシュアリティの諸問題に精通した多職種専門家チームによる心理支援を診療に取り入れること、また、ピアサポート等、心理社会的支援も視野に入れたサポートを行うことを提案する。

【文献検索】

1) Selveindran NM, Syed Zakaria SZ, Jalaludin MY, et al. Quality of Life in Children with Disorders of Sex Development. Horm Res Paediatr. 2017;88:324-330.
2) Franik S, Fleischer K, Kortmann B, et al. Quality of life in men with Klinefelter syndrome: a multicentre study. Endocr Connect. 2023;12:e230111.
3) Bennecke E, Thyen U, Grüters A, et al. Health-related quality of life and psychological well-being in adults with differences/disorders of sex development. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86:634-643.
4) Jürgensen M, Lux A, Wien SB, et al. Health-related quality of life in children with disorders of sex development (DSD). Eur J Pediatr. 2014;173:893-903.
5) Bajszczak K, Szarras-Czapnik M, Walczak-Jędrzejowska R, et al. The risk of mental disorders in patients with disorders/differences of sex differentiation/development (DSD) and Y chromosome. Endokrynol Pol. 2020;71:168-175.
6) Şentürk Pilan B, Özbaran B, Çelik D, et al. Psychiatric view for disorders of sex development: a 12-year experience of a multidisciplinary team in a university hospital. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33:605-611.
7) Özbaran B, Özen S, Gökşen D, et al. Psychiatric approaches for disorders of sex development: experience of a multidisciplinary team. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5:229-235.
8) Khorashad BS, Aghili Z, Kreukels BPC, et al. Mental Health and Disorders of Sex Development/Intersex Conditions in Iranian Culture: Congenital Adrenal Hyperplasia, 5-α ReductaseDeficiency-Type 2, and Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Arch Sex Behav. 2018;47:931-942.
9) de Vries ALC, Roehle R, Marshall L, et al.; dsd-LIFE Group. Mental Health of a Large Group of Adults With Disorders of Sex Development in Six European Countries. Psychosom Med. 2019;81:629-640.
10) Johannsen TH, Ripa CP, Mortensen EL, et al. Quality of life in 70 women with disorders of sex development. Eur J Endocrinol. 2006;155:877-885.

11) Liedmeier A, Jendryczko D, Rapp M, Dsd-LIFE group. The influence of psychosocial and sexual wellbeing on quality of life in women with differences of sexual development. Compr Psychoneuroendocrinol. 2021;8: e100087.
12) Jürgensen M, Kleinemeier E, Lux A, et al. DSD Network Working Group. Psychosexual development in adolescents and adults with disorders of sex development--results from the German Clinical Evaluation Study. J Sex Med.
13) de Neve-Enthoven NGM, Callens N, van Kuyk M, et al. Dutch Study Group on DSD. Sexual Self-Concept in Women with Disorders/Differences of Sex Development. Arch Sex Behav. 2022;51:2213-2229.
14) de Brouwer IJ, Suijkerbuijk M, van de Grift TC, et al. First Adolescent Romantic and Sexual Experiences in Individuals With Differences of Sex Development/Intersex Conditions. J Adolesc Health. 2022;71:688-695.
15) Kleinemeier E, Jürgensen M, Lux A, et al., Disorders of Sex Development Network Working Group. Psychological adjustment and sexual development of adolescents with disorders of sex development. J Adolesc Health. 2010;47:463-71.
16) Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT, Roehle R, et al. ;Group OBOTD. Sexuality in Adults with Differences/Disorders of Sex Development (DSD): Findings from the dsd-LIFE Study. J Sex Marital Ther. 2019;45:688-705.
17) Wang C, Tian Q. The investigation of quality of life in 87 Chinese patients with disorders of sex development. Biomed Res Int. 2015;2015:342420.
18) D'Alberton F, Assante MT, Foresti M, et al. Quality of Life and Psychological Adjustment of Women Living with 46,XY Differences of Sex Development. J Sex Med. 2015;12:1440-1449.
19) Lee PA, Houk CP. Long-term outcome and adjustment among patients with DSD born with testicular differentiation and masculinized external genital genitalia. Pediatr Endocrinol Rev.2012;10:140-151.
20) Cassia Amaral R, Inacio M, Brito VN, et al. Quality of life in a large cohort of adult Brazilian patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development from a single tertiary centre. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82:274-279.
21) Kavanaugh GL, Mohnach L, Youngblom J, et al. "Good practices" in pediatric clinical care for disorders/differences of sex development. Endocrine. 2021;73:723-733.
22) Chowdhury TK, Chowdhury MZ, Mili F, et al. Gender identity shows a high correlation with Prader score in patients with disorders of sex development (DSD) presenting in mid childhood. Pediatr Surg Int. 2014;30:527-532.

23) Kreukels BPC, Köhler B, Nordenström A, et al.; dsd-LIFE group. Gender Dysphoria and Gender Change in Disorders of Sex Development/Intersex Conditions: Results From the dsd-LIFE Study. J Sex Med. 2018;15:777-785.
24) Şentürk Pilan B, Özbaran B, Çelik D, et al. Quality of Life and Psychological Well-being in Children and Adolescents with Disorders of Sex Development. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2021;13:23-33.
25) Warne GL. Long-term outcome of disorders of sex development. Sex Dev. 2008;2:268-277.
26) Cull ML, Simmonds M. Importance of support groups for intersex (disorders of sex development) patients, families and the medical profession. Sex Dev. 2010;4:310-312.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	内容確認後	重複削除後	他のリソース
1	DSD OR intersex AND counseling AND "gender dysphoria"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	6	6		
2	DSD OR intersex AND "peer support" AND "gender dysphoria"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	2	2		
3	DSD OR intersex AND counseling AND "gender identity disorder"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	1	1		
4	DSD OR intersex AND "peer support" AND "gender identity disorder"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	0	0		
5	DSD OR intersex AND counseling AND "gender incongruence"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	2	0		
6	DSD OR intersex AND "peer support" AND "gender incongruence"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	0	0		
7	DSD OR intersex AND counseling AND QOL	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	3	2		
8	DSD OR intersex AND "peer support" AND QOL	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	0	0		
9	DSD OR intersex AND counseling AND "self esteem"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	2	1		
10	DSD OR intersex AND "peer support" AND "self esteem"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	0	0		
11	DSD OR intersex AND counseling AND isolation	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	2	0		
12	DSD OR intersex AND "peer support" AND isolation	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	2	0		
13	DSD OR intersex AND counseling AND empowerment	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	0	0		
14	DSD OR intersex AND "peer support" AND empowerment	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	0	0		
15	DSD OR intersex AND counseling AND "mental health"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	9	6		
16	DSD OR intersex AND "peer support" AND "mental health"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	7	1		
17	DSD OR intersex AND psychotherapy AND "gender dysphoria"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/2	English	Human	1	0		
18	DSD OR intersex AND psychotherapy AND "gender identity disorder"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/3	English	Human	2	0		
19	DSD OR intersex AND psychotherapy AND "gender incongruence"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/4	English	Human	0	0		
20	DSD OR intersex AND psychotherapy AND "QOL"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/5	English	Human	0	0		
21	DSD OR intersex AND psychotherapy AND "self esteem"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/6	English	Human	0	0		
22	DSD OR intersex AND psychotherapy AND "empowerment"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/7	English	Human	0	0		
23	DSD OR intersex AND psychotherapy AND "mental health"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/8	English	Human	6	0		

CQ22　新生児期の保護者に説明した時や、その後の子の成長において、どのような家族の心理的負担・精神的合併症が生じうるのか？

推奨　保護者は説明を受けた後、子の将来が予想できないことに強いストレスを感じ、心的外傷後ストレス症状、不安症状、うつ症状などが長期にわたって生じることがある。

【推奨の強さ：なし】
【エビデンスレベル：なし】

【解説】

性分化疾患（DSD）の診断は保護者に個人的・家族的・社会的な懸念を生じさせ、大きな心理的負担をもたらす[1)]。新生児期や子どもの成長過程において様々な精神的課題に直面し、診断初期のみならず、法律上の性別決定後や手術後など、長期にわたって高いストレスにさらされる[2)]。わが子がDSDと診断され、性別がすぐに決定できない場合、保護者はショックを受け、子の将来の性的な心理発達や社会的な発達を予想できないことに強いストレスを感じる[3)]。よって、DSDの保護者には初期の段階で適切な情報提供と支援が必要であることが示唆される。

DSDと説明を受けた子の保護者の精神症状については、説明当初、不安症状とうつ症状がみられ、その後時間の経過とともに減少傾向になるものの、依然として高いレベルで維持される[4,5)]。多くの保護者は時間とともに適応していくが、一部の保護者では持続的な高レベルの心理的苦痛を経験し続ける[6)]。また、最初は適応しているように見えても、後にうつ症状が次第に悪化することもある[6)]。特に、ストレスを強く感じている保護者は不安症状とうつ症状をより顕す傾向があり[7)]、保護者自身や子どもに向けられたスティグマの高さが保護者の不安症状やうつ症状の増加につながっている[8)]。他の慢性疾患を持つ子どもの保護者と同様に、DSDを持つ子どもの保護者では、わが子をより脆弱であると見なしやすく[9)]、特に男児を持つ母親はわが子をより脆弱であると認識し[10)]、父親よりもスティグマを感じており[11)]、心的外傷後ストレス症状[12,13)]、うつ症状[14)]、不安症状[15)]が強い。

心的外傷後ストレス症状は、DSDについての認知的混乱と関連している[6)]。特にDSDという疾患は、保護者に「イルネス・アンサーテンティ（Illness Uncertainty）：“病気に関する不確実性”」を抱かせやすい。DSDの子を持つ保護者は、他の内分泌疾患を持つ子どもの保護者と比べ、子どもの将来をより案じている[16)]。この“不確実性”が不安症状やうつ症状と関連しているため[5)]、DSDについての“不確実性”への心理的介入や心理支援が心的外傷後ストレス症状を緩和する可能性がある[3)]。また、手術に関する知識不足は“不確実性”を生じさせるため、限られた診療時間を補完する

ような文書情報も望まれている[16]。なお、男児の保護者の方が、女児の保護者よりも不確実性を感じやすく[2]、強いうつ症状を持つ[17]。

保護者の心理的負担を軽減するための介入として、心理支援や心理社会的支援の必要性が示唆されている[18,19]。保護者が望む支援はメンタルヘルス・学校や地域へのアドボカシー・妊孕性などである[18]。こうしたニーズに加え、40.4%の保護者が心理カウンセリングや心理療法を求めている。特に部分型アンドロゲン不応症候群（65%）、部分型性腺異形成（54%）、アンドロゲン合成障害（50%）の子どもを持つ保護者に高いニーズがみられる[19]。今後は、保護者の心理的負担を軽減するための効果的な介入方法の開発と検証が求められる。

【引用文献】

1) Boucher NA, Alkazemi MH, Tejwani R, et al. Parents of Children With Newly Diagnosed Disorders of Sex Development Identify Major Concerns: A Qualitative Study. Urology. 2022;164:218-223.

2) Alpern AN, Gardner M, Kogan B, et al: Development of Health-Related Quality of Life Instruments for Young Children With Disorders of Sex Development (DSD) and Their Parents. J Pediatr Psychol. 2017;42:544-558.

3) Sandberg DE, Gardner M, Cohen-Kettenis PT. Psychological aspects of the treatment of patients with disorders of sex development. Semin Reprod Med. 2012;30:443-452.

4) Roberts CM, Sharkey CM, Bakula DM, et al. Illness Uncertainty Longitudinally Predicts Distress Among Caregivers of Children Born With DSD. J Pediatr Psychol. 2020;45:1053-1062.

5) de Silva KS, de Zoysa P, Dilanka WM, et al. Psychological impact on parents of children with congenital adrenal hyperplasia: a study from Sri Lanka. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014;27:475-478.

6) Perez MN, Clawson AH, Baudino MN, et al. Distress Trajectories for Parents of Children With DSD: A Growth Mixture Model. J Pediatr Psychol. 2021;46:588-598.

7) Wolfe-Christensen C, Fedele DA, Kirk K, et al. Caregivers of children with a disorder of sex development: associations between parenting capacities and psychological distress. J Pediatr Urol. 2014;10:538-543.

8) Traino KA, Roberts CM, Fisher RS, et al. Stigma, Intrusiveness, and Distress in Parents of Children with a Disorder/Difference of Sex Development. J Dev Behav Pediatr. 2022;43:e473-e482.

9) Wisniewski AB. Psychosocial implications of disorders of sex development

treatment for parents. Curr Opin Urol. 2017;27:11–13.
10) Kirk KD, Fedele DA, Wolfe-Christensen C, et al. Parenting characteristics of female caregivers of children affected by chronic endocrine conditions: a comparison between disorders of sex development and type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Nurs. 2011;26:e29–36.
11) Rolston AM, Gardner M, Vilain E, et al. Parental Reports of Stigma Associated with Child's Disorder of Sex Development. Int J Endocrinol. 2015;2015:980121.
12) Delozier AM, Gamwell KL, Sharkey C, et al. Uncertainty and Posttraumatic Stress: Differences Between Mothers and Fathers of Infants with Disorders of Sex Development. Arch Sex Behav. 2019;48:1617–1624.
13) Pasterski V, Mastroyannopoulou K, Wright D, et al. Predictors of posttraumatic stress in parents of children diagnosed with a disorder of sex development. Arch Sex Behav. 2014;43:369–375.
14) Wolfe-Christensen C, Wisniewski AB, Mullins AJ, et al. Changes in levels of parental distress after their child with atypical genitalia undergoes genitoplasty. J Pediatr Urol. 2017;13:32.e1–32.e6.
15) Wolfe-Christensen C, Fedele DA, Mullins LL, et al. Differences in anxiety and depression between male and female caregivers of children with a disorder of sex development. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014;27:617–621.
16) Duguid A, Morrison S, Robertson A, et al. Scottish Genital Anomaly Network. The psychological impact of genital anomalies on the parents of affected children. Acta Paediatr. 2007;96:348–352.
17) Wolfe-Christensen C, Fedele DA, Kirk K, et al. Degree of external genital malformation at birth in children with a disorder of sex development and subsequent caregiver distress. J Urol. 2012;188(4 Suppl):1596–600.
18) Crerand CE, Kapa HM, Litteral JL, et al. Parent perceptions of psychosocial care for children with differences of sex development. J Pediatr Urol. 2019;15:522.e1–522.e8.
19) Bennecke E, Werner-Rosen K, Thyen U, et al. Subjective need for psychological support (PsySupp) in parents of children and adolescents with disorders of sex development (dsd). Eur J Pediatr. 2015;174:1287–1297.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	内容確認後
1	DSD OR "intersex" AND "parents" AND "psychological burden"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	1	1
2	DSD OR "intersex" AND "parents" AND "psychological distress"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	10	8
3	DSD OR "intersex" AND"parents" AND "psychiatric disorder"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	31	3

CQ23　性別に対する違和感や精神疾患はどのくらい合併するのか？

推奨　性別に対する違和感は 15% (95%信頼区間　13-17%)で合併しうる。一部の病態や疾患ではうつ病や不安障害などの精神疾患を合併する。

【推奨の強さ:なし】
【エビデンスレベル:なし】

【解説】

ICD-10 で精神疾患の中に組み込まれていた性同一性障害は、2022 年に改定された ICD-11 では性別不合に変更されて、精神疾患の枠組みから外れ、性の健康に関する状態像（conditions related to sexual health）に位置付けられた。さらに、性同一性障害では反対の性別に対する同一感がなければならないのに対し、性別不合は実感する性別（experienced gender）と指定された性別（assigned sex)との間の顕著な不一致と表現されており、反対の性別でなくてもよく、いわゆるノンバイナリーの人たちも含まれる。本 CQ に関するエビデンスはすべて性同一性障害の診断に基づくものであり、性別不合の診断に基づくものではない。性同一性障害という診断名は現在使用されていないため、性別に対する違和感として表現することとする。

性分化疾患（DSD）の新生児･乳児に対する法律上の性別決定は、一部が思春期以降に性別に対する違和感を発症しうるため、医療者が直面する重要でかつ困難な決定の一つとなっている。DSD における性別に対する違和感は疾患別に報告されている。2021 年のシステマティックレビューでは、2005 年から 2020 年の間に報告された 20 の論文が検討され、21-水酸化酵素欠損症、完全型アンドロゲン不応症候群ならびに部分型アンドロゲン不応症候群、5α-還元酵素欠損症、17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、混合性腺異形成症、および完全型性腺異形成症において解析されている[1)]。これらの疾患の 12 歳以上の患者における性別に対する違和感は 15%（95%信頼区間[CI] 13-17%）と推測される[1)]。

疾患別にみると、性染色体 DSD の女性では性別に対する違和感を生じる割合は 22%であるが、男性ではほとんどみられない。21-水酸化酵素欠損症（46,XX）の女性で違和感を生じる割合は 4%であるが、男性では 15%と有意に高い。完全型アンドロゲン不応症候群患者は全例女性で、違和感を生じる割合は 2%と低い。また、部分型アンドロゲン不応症候群では、女性で違和感を生じる割合は 12%、男性では 25%である[1)]。

DSD で精神疾患合併のリスク因子を網羅的に探索した研究は認められない。欧州での DSD1,040 人を対象とした横断的コホート研究において、女性 717 人、男性 311 人、それ以外の性別 12 人を対象としたうちの 5%は性別を変更していた。研究の対象

となった 39 人（4%）においては、性役割の変更、男性と女性の間、男性または女性以外の性別、または異なる性別表現を認めており、このグループでは、他の参加者よりも自尊心が低く、不安障害とうつ病の合併が多い[2)]。

精神疾患の合併割合は DSD 疾患別に差異が認められている。完全型アンドロゲン不応症候群や完全型性腺異形成の女性の 85%が少なくとも一つの精神疾患、なかでもうつ病と不安障害を最も多く持つ[3)]。DSD の成人は、身体的または性的虐待の履歴を持つ DSD ではない女性と同程度の自殺傾向や自傷行為の割合で、著しく精神的に苦しんでいる[4)]。また Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群の患者では、性的自尊心とうつ病、社会的内向性、不安症状との相関があり[5)]、社会不安を認め、性生活が制限され、精神面で QOL が低下する[6)]。

このことからも、DSD においては、疾患によっては高率にうつ病や不安障害などの精神疾患を合併すること、ならびに DSD 患者がトランスジェンダーの感情や性別を変えたいという願望を持っているだけでなく、男性または女性とは異なるものとして識別する可能性を認識する必要があり、一部の患者に心理カウンセリングを必要とすることを認識しておくべきである。

【引用文献】

1) Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol. 2021;17:39-47.

2) Kreukels, Baudewijntje PC, Nordenström A, et al. Gender dysphoria and gender change in disorders of sex development/intersex conditions: results from the dsd-LIFE study. J Sex Med. 2018;15:777-785.

3) Engberg H, Strandqvist A, Nordenström A, et al. Increased psychiatric morbidity in women with complete androgen insensitivity syndrome or complete gonadal dysgenesis. J Psychosom Res. 2017;101:122-127.

4) Schützmann K, Brinkmann L, Shacht M, et al. Psychological distress, self-harming behavior, and suicide tendencies in adults with disorders of sex development. Arch Sex Behav. 2009;38:16-33.

5) Beisert MJ, Chodecka AM, Walczyk-Matyja K, et al. Psychological correlates of sexual self-esteem in young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Curr Issues Personal Psychol. 2022;10:333-342.

6) Tsasna E, Eleftheriades A, Eleftheriades M, et al. The impact of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome on Psychology, Quality of Life, and Sexual Life of Patients: A Systematic Review. Children (Basel). 2022;9:484.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース(　　)
1	disorders of sex development [Title] OR disorder of sex development [Title] OR differences of sex development [Title] OR difference of sex development [Title] OR disorder/difference of sex development [Title] OR disorders/differences of sex development [Title] OR DSD [Title]) AND (gender identity[All Fields] OR psycological problems[All fields] OR depression [All fields] OR mental illness[All fields] OR psycological disorders[All fields] OR gender dysphonia[All fields] OR GID[All fields]) AND (1990:2023[pdat]) AND (hasabstract) AND (English [LA]) NOT (case reports[publication type])	English	Human	157	

CQ24　性腺腫瘍のリスク評価のために、性腺生検は推奨されるか？

推奨　性腺生検はＹ染色体成分を持つ性分化疾患では性腺腫瘍のリスク評価として有用な可能性はあるものの、性腺生検を推奨する明確なエビデンスはない。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 75%、強い推奨 25%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

Ｙ染色体成分を持つ腹腔内性腺は性腺腫瘍のリスクが高いことで知られ、一般的には予防的に性腺を摘除し、そのリスクを低減する方法がとられる。一方、何らかの理由により性腺を温存する場合、常に腫瘍化のリスクについての配慮が必要であり、生検は性腺腫瘍のスクリーニングに有用である可能性がある。生検の有用性は、性腺摘除との比較の上検証する必要があり、さらには腹部画像検査など非侵襲的な方法や原疾患の病態、患者の年齢などに応じた評価も必要とする。生検で解析可能な領域が性腺の一部のみという課題もある。現在、上記を踏まえ、Ｙ染色体成分を持つ腹腔内性腺に対する生検の有用性を検討した論文は存在せず、DSD における性腺腫瘍のリスク評価のために性腺生検の有効性を示すエビデンスは存在しない。

1951-2017 年までの 386 論文を集めたシステマティックレビューでは、外科的治療時の germ cell neoplasia *in situ*（GCNIS）ないし胚細胞腫瘍のリスクは年齢とともに上昇し、そのリスクは 15-20 歳で急激に増加する[1)]。予防的性腺摘除術を受けた 118 人のＹ染色体成分を伴う DSD 女性の性腺の検討では、14.4%で性腺腫瘍が認められている。疾患別では、46,XY 完全型性腺異形成で 23.5%、45,X/46,XY　モザイクで 14.3%　である。一方、AIS では　0.0%と悪性所見はなく、1例に良性の Leydig 細胞腫瘍が認められている[2)]。性腺生検による報告は複数あるが[3-7)]、いずれも後方視的研究であり、かつ上記のごとく性腺摘除と比較した検討はなく、本 CQ に直接寄与するものとは言えない。

【引用文献】

1) Morin J, Peard L, Vanadurongvan T, Walker J, et al. Oncologic outcomes of pre-malignant and invasive germ cell tumors in patients with differences in sex development - A systematic review. J Pediatr Urol. 2020;16:576-582.
2) Ouyang Y, Tan S, Yu Y, et al. Gonadal tumor and malignancy in 118 patients with disorders of sex development with Y chromosome. Int J Gynaecol Obstet.

2022;158:285-288.
3) Wong YS, Pang KKY, Tam YH, et al., Surgery in Chinese children affected by 45,X/46,XY disorders of sex development: A 20-year experience in a single center. J Pediatr Surg. 2022;57:1398-1403.
4) Slowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M, Wolski JK, et al., The risk of neoplasm associated with dysgenetic testes in prepubertal and pubertal/adult patients. Histochem Cytobiol. 2015;53:218-226.
5) Peard LM, Morin J, Flores V, Graham K, et al. Gonadal tumors in a contemporary cohort of patients with differences in sex development undergoing surgery - A multi-site study from the Pediatric Urologic Oncology Working Group of the societies for pediatric urology. J Pediatr Urol. 2023;19:399.e1-399.e8.
6) Lu L, Luo F, Wang X. Gonadal tumor risk in pediatric and adolescent phenotypic females with disorders of sex development and Y chromosomal constitution with different genetic etiologies. Front Pediatr. 2022;10:856128.
7) Costanzo M, Touzon MS, Marino R, et al. Gonadal tumor development in 46,XX disorders of gonadal development. E. Eur J Endocrinol. 2022;187:451-462.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	("differences in sex development"[tiab] OR "difference in sex development"[tiab] OR "differences of sex development"[tiab] OR "difference of sex development"[tiab] OR "disorder of sex development"[tiab] OR "disorders of sex development"[tiab] OR "disorder of sexual differentiation"[tiab] OR "disorders of sexual differentiation"[tiab]) AND (tumor [All fields]) AND ("1990/1/1"[Date - Publication] :"2023/9/1"[Date - Publication]) AND (hasabstract) AND (English [LA]) NOT (case reports[publication type]) NOT (review[publication type]) AND (biopsy [All fields])	English	Human	50	

CQ25　性腺腫瘍のリスク因子、悪性度を示唆する指標は何か？

推奨　性腺腫瘍のリスク因子は、Y 染色体成分の存在、腹腔内精巣、思春期以降の年齢、性腺異形成、未分化な生殖細胞の存在である。早期発見・診断に向けた悪性度を示唆する有効な検査指標は存在しない。

【推奨の強さ：なし】
【エビデンスレベル：なし】

【解説】

性分化疾患（DSD）では、原因疾患によっては性腺腫瘍の発生リスクが上昇する（表1）[1)]。腫瘍発生の主要なリスク因子としては、①Y 染色体成分の存在、②未分化な生殖細胞の存在、③性腺の位置、④年齢が挙げられる（図 1）[2)]。

Y 染色体成分の存在、特に TSPY（testes-specific protein Y-linked region）遺伝子の存在は性腺腫瘍発生のリスクとなる。Y 染色体を G 分染法で同定できなくても、TSPY 遺伝子が存在すればリスクとなる。Pyle らは 2006 年1月から 2017 年1月に報告された論文のシステマティックレビューを行い、病理検査による germ cell neoplasia *in situ*（GCNIS）および性腺芽細胞腫の検出割合を報告している [2)]。GCNIS や性腺芽細胞腫の存在は将来的な悪性性腺腫瘍発症の素因になると考えられる。TSPY 陽性の WT1 異常症（Fraisier 症候群、Denys-Drash 症候群）では 40-60%、TSPY 陽性の性腺異形成では 12-40%、部分型アンドロゲン不応症候群では 15-20%、完全型アンドロゲン不応症候群では 0.8-15%と報告している [2)]。Denys-Drash 症候群は Wilms 腫瘍と腎機能障害を生じうるため、両病態に対するサーベイランスを必要とする [3)]。また、Huang らは、Y 染色体成分を有する 292 人の DSD 女性患者における後方視的研究をおこない、性腺芽細胞腫や悪性性腺腫瘍の検出割合は 15.4%と報告している [4)]。完全型性腺異形成では 23.3%と最も高く、完全型アンドロゲン不応症候群では 15.2%である [4)]。Ouyang らも 118 人の DSD 患者における性腺芽細胞腫や悪性性腺腫瘍の検出割合を報告し、46,XY 完全型性腺異形成で 23.5%、45,X/46,XY 核型の性腺異形成で 14.3%、完全型アンドロゲン不応症候群で 2.9%と報告している [5)]。

未分化な生殖細胞のマーカーである OCT3/4 や KITL の発現を1歳以降に認める場合も性腺腫瘍の発生割合が高くなる [1)]。Chemes らは、新生児から 12 歳までの（平均 4.7 歳）精巣性 DSD 患者 21 人、片側索状性腺患者 13 人、卵精巣性 DSD 患者 9 人の精巣組織所見を解析し、精巣胚細胞腫瘍、GCNIS を呈した患者のすべてで、未熟な生殖細胞マーカーである OCT 3/4 が陽性と報告している [6)]。なお、生殖細胞における OCT3/4 発現から胚細胞の成熟障害と GCNIS の鑑別を行うことは困難であり、GCNIS が過剰診断されている可能性は否定できない [7)]。アンドロゲンシグナルと

残存生殖細胞数には相関があるとされる。そのため、生殖細胞がより残存していると考えられる部分型アンドロゲン不応症候群では、生殖細胞が消失している完全型アンドロゲン不応症候群より腫瘍リスクが高いと考えられている[7)]。

性腺の解剖学的位置も腫瘍発症のリスクであり、腹腔内精巣はリスクとなる。そのため、男児症例では、精巣固定術により精巣を陰嚢内に固定することはリスク軽減につながる[8)]。

最後に、年齢もリスク要因の1つであり、年齢依存性にリスクが増加する[8)]。Chaudhry らは、133 人(16 歳以降が 58 人)の完全型アンドロゲン不応症候群における摘出精巣における病理検査を行っている[9)]。2 人で悪性腫瘍が認められ、いずれも 20 歳以降の精巣摘除であった。GCNIS が 6 人で認められたが、1人を除きすべて 16 歳以降の精巣摘除であった[9)]。

性腺腫瘍の発生をモニタリングする明確な方法は存在しない。性腺の超音波検査(US)、磁気共鳴画像(MRI)検査などでは、GCNIS の描出は困難である。微小石灰化などは胚細胞腫瘍を示唆する所見の可能性がある。DSD を対象とした検討ではないが、Elzinga-Tinke らは 176 の精巣生検を行い、US で微小石灰化を 76 人に認め、そのうちの 20 人を GCNIS と診断している[10)]。初期病変を同定できるような腫瘍マーカーも存在せず、AFP や hCG は GCNIS では上昇しない。

表 1. 腫瘍発生のリスク

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
	部分型アンドロゲン不応症、陰嚢外	50	性腺摘出	2	24
	Frasier症候群	60	性腺摘出	1	15
	Denys-Drash症候群(+Y)	40	性腺摘出	1	5
中間リスク群	Turner症候群(+Y)	12	性腺摘出	11	43
	17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症	28	モニター	2	7
	性腺異形成(+Y), 陰嚢内	不明	生検と放射線？	0	0
	部分型アンドロゲン不応症、陰嚢内	不明	生検と放射線？	0	0
低リスク群	完全型アンドロゲン不応症	2	生検と？	2	55
	卵精巣性DSD	3	精巣成分除去？	3	426
	Turner症候群(-Y)	1	なし	11	557
極低リスク群	5αリダクターゼ欠損症	0	未解明	1	3
	Leydig細胞低形成	0	未解明	2	？

高	リスク				低
性腺の形態	異形成(強)	異形成(軽)	卵精巣	精巣	卵巣
性腺の位置	腹腔内				陰嚢内
生殖細胞の存在	生存細胞あり				生存細胞なし
年齢	成人期以降		思春期		前思春期
TSPY	陽性				陰性

図 1 性腺腫瘍のリスク

(Pyle LC, et al. Am J Med Genet 2017;175C:304-314 を改変)

【引用文献】

1) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006;91:554-563.

2) Pyle LC , Nathanson KL. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:304-314.

3) Kalish JM, Becktell KD, Bougeard G, et al. Update on surveillance for Wilms tumor and hepatoblastoma in Beckwith-Wiedemann syndrome and other predisposition syndromes. Clin Cancer Res 2024;30:5260-5269.

4) Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86:621-627.

5) Ouyang Y, Tan S, Yu Y, et al. Gonadal tumor and malignancy in 118 patients with disorders of sex development with Y chromosome. Int J Gynaecol Obstet. 2022;158:285-288.

6) Chemes HE, Venara M, Del Rey G, et al. Is a CIS phenotype apparent in children with Disorders of Sex Development? Milder testicular dysgenesis is associated with a higher risk of malignancy. Andrology. 2015;3:59-69.

7) Hersmus R, van Bever Y, Wolffenbuttel KP, Biermann K, Cools M, Looijenga LHJ. The biology of germ cell tumors in disorders of sex development. Clin Genet. 2016;91: 292-301.

8) Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev. 2006;27:468-84.

9) Chaudhry S, Tadokoro-Cuccaro R, Hannema SE, et al. Frequency of gonadal

tumours in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): A retrospective case-series analysis. J Pediatr Urol. 2017;13:498.e1-498.e6.
10) Elizinga-Tinke JE, Sirre ME, Looijenga LH, et al. The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma in situ of the testis in men at risk for testicular cancer. Int J Androl. 2010;33:597-603.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	(disorders of sex development [Title] OR disorder of sex development [Title] OR differences of sex development [Title] OR difference of sex development [Title] OR disorder/difference of sex development [Title] OR disorders/differences of sex development [Title] OR DSD [Title]) AND (malignancy [All Fields] OR malignant [All fields] OR tumor [All fields] OR tumour [All fields] OR neoplasia [All fields] OR neoplasm [All fields] OR carcinoma [All fields] OR gonadoblastoma [All fields] OR dysgerminoma [All fields] OR seminoma [All fields]) AND (1990:2023[pdat]) AND (hasabstract) AND (English [LA]) NOT (case reports[publication type])	English	Human	88	

CQ26　性腺腫瘍の高リスク群に対する定期的なサーベイランスは推奨されるか？

推奨　高リスク群で経過観察する場合には、超音波検査や磁気共鳴画像検査、腫瘍種別の腫瘍マーカーによる定期的なサーベイランスを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 65%、強い推奨 35%）
【エビデンスレベル：D】

【解説】

性腺腫瘍の高リスク因子は①Y 染色体成分の存在、②未分化な生殖細胞の存在、③性腺の位置、④年齢である（CQ25 参照）。英国小児内分泌学会の提言では、性分化疾患（DSD）における生殖腺、泌尿生殖器洞、ミュラー管構造の評価法として、超音波検査（US）は第一線の画像検査であり、副腎、腎臓、骨盤鼠径部、陰嚢を含める必要を記載している[1)]。留意点として、構造の同定は将来的な性腺機能の残存を保証するものではない点、腹腔内精巣や索状性腺は US では検出困難となる点が挙げられている。

US で同定困難な場合には、磁気共鳴画像（MRI）検査で評価を行うことが推奨されている[1)]。高解像度 MRI 検査では、少なくとも脂肪抑制像の有無を含めた T1、T2 強調像を可能な限り 3 つの断面で撮像するよう推奨している。青年期では MRI により、嚢胞成分を有する性腺腫瘍を同定することが可能となる。

血清腫瘍マーカーであるαフェトプロテイン（AFP）とヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）は、それぞれが卵黄嚢腫と絨毛がんで高値となり、また血清 LDH は胚細胞腫瘍や精上皮腫で軽度高値となる[2)]。Huang らは、両側性腺摘除術を受けた 292 人の DSD 患者において、LDH 値は未分化胚細胞腫の 6 人中 3 人、精巣腫瘍の 5 人中 3 人で上昇し、AFP 値は卵黄嚢腫の全例で高値、hCG 値は絨毛がんでのみ高値であり、テストステロン（T）値高値は性腺芽細胞腫、胚細胞腫瘍で認められたことから、血清腫瘍マーカーは 58.8%で陽性と報告している[2)]。一方で、GCNIS および性腺芽腫の早期発見におけるこれらのバイオマーカーに関するエビデンスは依然として限られている（CQ25 参照）。これら以外にも腫瘍マーカーとして、未分化な生殖細胞のマーカーである OCT3/4 をはじめ、 Y 染色体成分の存在、特に性腺芽細胞腫発生のリスクとなる TSPY（testes-specific protein Y-linked region）遺伝子の存在や、WT1 遺伝子型が研究レベルで検討されている[3)]。

【引用文献】

1） Almed SF, Achermann JC, Arlt W, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. Clin Endocrinol. (Oxf). 2011;75:12-26.

2) Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86:621-627.

3) Kathrins M, Kolon TF. Malignancy in disorders of sex development. Transl androl Urol. 2016;5:794-798.

【文献検索】

	Key word(英語)	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	disorders of sex development [Title] OR disorder of sex development [Title] OR differences of sex development [Title] OR difference of sex development [Title] OR disorder/difference of sex development [Title] OR disorders/differences of sex development [Title] OR DSD [Title]) AND (malignancy [All Fields] OR malignant [All fields] OR tumor [All fields] OR tumour [All fields] OR neoplasia [All fields] OR neoplasm [All fields] OR carcinoma [All fields] OR gonadoblastoma [All fields] OR dysgerminoma [All fields] OR effective surveillance[All fields] OR clinical follow-up[All fields]) AND (1990:2023[pdat]) AND (hasabstract) AND (English [LA]) NOT (case reports[publication type])	English	Human	90	

CQ27　精子形成障害に対する生殖補助医療、妊孕性温存療法は推奨されるか？

推奨　挙児を希望する場合には、射出精子および精巣内精子を用いた人工授精および生殖補助医療を行うことを提案する。妊孕性温存についての明確なエビデンスはない。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 70%、強い推奨 30%）
【エビデンスレベル：D】

【解説】

体外受精や顕微授精（ICSI）など生殖補助医療技術は一般的な医療として本邦において普及し、女性側の晩婚化も相まって、タイミング法や人工授精などの非生殖補助医療から速やかに生殖補助医療へ移行するカップルが増加している。性分化疾患（DSD）における生殖医療の実態や妊孕性については不明であるが、父性獲得についての症例報告は散見される。それぞれの疾患および症例毎に造精機能障害のメカニズムや重症度は異なっているため、一概にどのような生殖医療が適しているかを提案することは難しい。一方で、DSD の病態の本体が性腺疾患であることが多いため、大部分の症例で非閉塞性無精子症を呈する。つまり、精巣組織を1か所ランダムに採取する精巣内精子採取術（TESE）、または顕微鏡下精巣内精子採取術（micro-TESE）により、DSD 患者においても精子採取の可能性がある。その場合、妻側の治療は必然的に顕微授精（ICSI）となる。射出精子数がある程度認められる症例には、人工授精や体外受精も可能であり、ICSI とともに治療の選択肢として提案されるべきである。

各疾患については、症例報告での妊娠例が報告されている。Klinefelter 症候群は生殖医療を受ける最も頻度の高い DSD である。自然妊娠のケースや、乏精子症にて男性因子について未精査のまま婦人科にて不妊治療を施行されているケースの存在は否定できない。大部分が非閉塞性無精子症であるが、micro-TESE による精子採取割合は 40-66%に達し、DSD 以外の一般的な非閉塞性無精子症患者の精子採取割合より良好である[1,2]。46,XX 精巣性 DSD においては精細管内に精細胞を認めず、基本的には Sertoli 細胞単独症候群であり、Słowikowska-Hilczer[3]らの報告を除き、現在まで父性を獲得した報告はない[4]。卵精巣性 DSD については 1 例でのみ TESE/ICSI により父性獲得が報告されている[5]。

部分的アンドロゲン不応症候群は残存するアンドロゲン受容体の機能に依存して多様な表現型を示す。精子形成は非閉塞性無精子症から完全な精子形成まで報告されており、妊娠・出産例がいくつか報告されている[6,7]。5α-還元酵素欠損症の男性

では、自然妊娠および生殖補助医療による妊娠・出産例が報告されている[8]。先天性リポイド副腎過形成症、3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、LHCG 受容体欠損症においても、妊娠・出産例が報告されている[9]。Leydig 細胞無形性・低形成においては、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）療法によって精巣内テストステロン（T）濃度を上昇させ、TESE/ICSI により挙児を得た報告が存在する[10]。NR5A1 異常症 7 人の精液検査の検討では、3 例が無精子症であり、1 例は精子濃度 1,200 万/mL と生殖補助医療なしでの妊娠可能性を示した[11]。

45,X/46,XY モザイクなどの混合性性腺異形成症（MGD）の典型例では、片側の性腺が索状で、対側は萎縮した精巣であることが多い。精巣組織は硝子化を伴い、Sertoli 細胞単独症候群であるが、TESE/ICSI による挙児の報告がある[12]。

欧州諸国の DSD レジストリーに基づく dsd-LIFE 研究によると[3]、1,039 人の DSD 症例のうち、成人 DSD 男性 285 人（Klinefelter 症候群 212 人、卵精巣または MGD 41 人、部分型アンドロゲン不応症候群 18 人、アンドロゲン合成障害 2 人、46,XX 精巣性 DSD 6 人、その他 6 人）について、Klinefelter 症候群 2 人が生殖補助医療なしで妊娠、Klinefelter 症候群 42 人、部分型性腺異形成1人、卵精巣1人、MGD1人、46,XX 精巣性 DSD1人が精子採取により生殖補助医療まで施行できたと報告している。生殖補助医療についての情報提供の少なさや、経済的負担による生殖補助医療未施行が問題点として挙げられているが、本邦においては 2022 年 4 月から不妊治療の保険適用化がなされ、一般不妊男性と同様に DSD 患者においても micro-TESE や生殖補助医療が行いやすくなった状況であり、今後、DSD 患者の積極的な生殖補助医療へのアクセスによりエビデンスが構築されるべきである。また、DSD 患者においては造精機能障害のみならず勃起障害や射精障害なども多く存在し、性機能障害が理由で結婚に至らない場合も多い。TESE や生殖補助医療についての情報提供は、生殖医療の現場のみならず、より早期に多くの DSD 患者に提供されるべきである[3]。

DSD 患者の精巣では、年齢とともに精祖細胞や精母細胞などの精細胞の数が減少していくため[13]、早期の治療介入による妊孕性温存が期待されている。しかし、造精機能障害のパターンが症例毎に異なっているため、明確なエビデンスは存在しない。一部の Klinefelter 症候群では、思春期には精子形成が認められ、経時的に悪化するという説が存在し、早期の micro-TESE を考慮すべき、という議論が存在した[2]。しかし、同疾患では、20 歳台であれば精子採取率は極端に低下しないと報告されており[14]、妊孕性温存目的の婚前の micro-TESE の施行には非常に慎重にならなければならない。Klinefelter 症候群にかぎらず、マスターベーションにより精子が確認できた場合の精子凍結は、患者の希望および施設の判断により可能であるが、自費であり、抗がん剤投与前の妊孕性温存のような公的な補助は存在しない。精巣組織凍結については研究目的にて施行される場合がありうるが、その後の精子形成はヒトにお

いては報告されていない。

【引用文献】

1) Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, et al. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. J Urol. 2009;182:1108-1113,
2) Shiraishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. Reprod Biol Med. 2018;18:140-150.
3) Słowikowska-Hilczer J, Hirschberg AL, Claahsen-van der Grinten H, et al. Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. Fertil Steril. 2017;108:822-831.
4) Vorona E, Zitmann M, Gromoll J, et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3458-3465.
5) Sugawara N, Kimura Y, Araki Y. A successful second delivery outcome using refrozen thawed testicular sperm from an infertile male true hermaphrodite with a 46, XX/46,XY karyotype: case report. Human Cell. 2012;25:96-99.
6) Massin N, Bry H, Vija L, et al. Healthy birth after testicular extraction of sperm and ICSI from an azoospermic man with mild androgen insensitivity syndrome caused by an androgen receptor partial loss-of-function mutation. Clin Endocrinol. 2012;77:593-598.
7) Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, et al. The long-term outcome of boys with partial androgen insensitivity syndrome and a mutation in the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:3959-3967.
8) Bertelloni S, Baldinotti F, Baroncelli GI, et al. Paternity in 5α-reductase-2 deficiency: Report of two brothers with spontaneous or assisted fertility and literature review. Sex Dev. 2019;13:55-59.
9) Van Batavia JP, Kolon TF. Fertility in disorders of sex development: A review. J Pediatr Urol. 2016;12:418-425.
10) Bakircioglu ME, Tulay P, Findikle N, et al. Successful testicular sperm recovery and IVF treatment in a man with Leydig cell hypoplasia. J Assist Reprod Genet. 2014;3:817-821.
11) Bashamboo A, Ferraz-de-Souza B, Lourenco D, et al. Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1. Am J Hum Genet. 2010;87:505-512.

12) Flannigan RK, Chow V, Ma S, et al. 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis: a case of successful sperm extraction. Can Urol Associ J. 2014;8:108-110.
13) Finlayson C, Fritsch MK, Johnson EK, et al. Presence of germ cells in disorders of sex development: Implications for fertility potential and preservation. J Urol. 2017;197:937-943.
14) Kang C, Punjani N, Kashanian JA, et al. Age, sperm retrieval, and testicular Histology in Klinefelter syndrome. J Urol. 2024;211:163-169.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"sperm formation disorder" and "assisted reproductive technology"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	0	
1	"sperm formation disorder" and "fertility preservation"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	0	
3	"disorders of sex development" and "assisted reproductive technology" and "male" not "female"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	10	
4						
5	"disorders of sex development" and "sperm"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	113	
6	"disorders of sex development" and "fertility"	Custom range from 1990/1/1 to	English	Human	220	
7	"disorders of sex development" and "ICSI"	Custom range from 1990/1/1 to	English	Human	18	
8	"disorders of sex development" and "IVF	Custom range from 1990/1/1 to	English	Human	30	
9	"Leydig cell hypoplasia" and "sperm"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	3	
10	"congenital adrenal hyperplasia" and "sperm"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	32	
11	"ovotesticular" and "sperm"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	5	
12	"androgen insensitivity syndrome" and "sperm"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	13	

CQ28　早発卵巣不全に対する生殖補助医療、妊孕性温存療法は推奨されるか？

推奨　現在または将来に挙児を希望し、残存卵胞が存在する場合には、早発卵巣不全に対する生殖補助医療、妊孕性温存（卵巣組織凍結、卵子凍結、胚凍結）を行うことを提案する。卵胞の残存の有無を明確に診断する方法はない。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 67%、強い推奨 33%）
【エビデンスレベル：C】

【解説】

早発卵巣不全は、40 歳未満の女性で、高ゴナドトロピン(卵胞刺激ホルモン[FSH]高値、黄体形成ホルモン[LH]高値)・低エストロゲン性の無月経により診断され、排卵障害による不妊やエストロゲン欠乏による種々の症状を呈する。早発卵巣不全は全女性の 1-3%に発生し、その原因として、染色体・遺伝子異常、自己免疫疾患、医原性（卵巣手術、抗がん剤・放射線治療）などが知られている。染色体異常としては、Turner およびモザイク Turner 症候群多く報告されている。早発卵巣不全では、これらの病的原因により、卵巣内の残存卵胞数が閉経レベルまで減少する。

挙児を希望する早発卵巣不全に対する確立された治療法は提供卵子を用いた生殖補助医療であるが、倫理的や完全非自己の妊娠による免疫学的な課題がある。残存卵胞を認める患者では、自己卵子を用いた生殖補助医療による不妊治療により妊娠、出産の報告が多くあり、自己卵子での妊娠が期待できるが、卵胞の残存の有無を明確に診断する方法はない。

最近 466 人の早発卵巣不全患者を対象とした後方視的コホート研究では、女性ホルモン補充療法のみでの妊娠例はないが(0/37 人)、高用量の FSH/ヒト閉経期ゴナドトロピン（hMG）製剤を用いた卵巣刺激を行った患者では 11.7%（50/429 人）が生殖補助医療により妊娠出産している[1)]。また、染色体異常が原因である早発卵巣不全では、前後比較研究において、6.1%(3/49 人)が生殖補助医療により妊娠出産している[2)]。しかし、早発卵巣不全患者では定期的な休眠原始卵胞の活性化がおこらず、わずかな数の卵胞が散発的に活性化して発育するため、卵巣刺激周期における FSH に反応する胞状卵胞数が全く無い場合や、例え存在してもその数は非常に少ない。そのため、採卵可能な卵子はわずかとなる。そこで、腹腔鏡手術により卵巣組織を摘出して体外で薬物や物理的刺激により休眠原始卵胞の活性化と初期卵胞の発育を促進させる卵胞活性化療法[3-6)]や、多血小板血漿[7-11)]や間葉系幹細胞[12,13)]を卵巣に注入して初期卵胞を発育誘導する方法が試みられているが、十分なエビデンスは得られていない。

性分化疾患（DSD）における早発卵巣不全に対する妊孕性温存療法の報告は、Turner 症候群およびモザイク Turner 症候群女性に限定され、卵子凍結または卵巣組織凍結が複数報告されている。凍結卵子を用いた生殖補助医療は一般的に実施されているが、凍結卵巣組織を融解移植して採卵し体外受精にて挙児を得ることはまだ研究段階である。卵子凍結に関しては、13-14 歳の 3 人の Turner 症候群に対して卵巣刺激後に採卵を行い、全ての患者で 10-12 個の成熟卵子を凍結した報告[14]、18-30 歳の 3 人の Turner 症候群に対して卵巣刺激後に採卵を行い、全ての患者で 9-20 個の成熟卵子を凍結した報告[15]がある。また、二次性徴発来以降のモザイク Turner 症候群における症例報告(14-25 歳)では、卵巣刺激後の採卵により全ての患者で多数の成熟卵子(12-29 個)の凍結が可能と報告されている[16-18]。モザイク Turner 症候群における卵巣刺激および卵子凍結保存の安全性と有効性を評価する目的で行われた後方視的検討では、Turner 症候群女性における卵子回収率（平均 9±3.16）は健康な女性のデータと比較して同等であり、卵巣刺激および採卵に伴う重篤な合併症である卵巣過剰刺激症候群の発生は無く、卵巣刺激後の卵子凍結保存は、妊孕性温存を希望するモザイク Turner 症候群女性にとって安全かつ有効な手段であることが示唆されている[19]。卵巣組織凍結に関しては、症例報告ではあるが、二次性徴発来直後の Turner 症候群患者から腹腔鏡下に採取した卵巣の組織凍結を行い、その後の融解組織移植により、世界初の妊娠例が報告され[20]、今後の Turner 症候群の生殖能力温存の選択肢になるうることが報告されている。

【引用文献】

1) Ishizuka B, Furuya M, Kimura M, et al. Live birth rate in patients with premature ovarian insufficiency during long-term follow-up under hormone replacement with or without ovarian stimulation. Front Endocrinol. 2021;12:795724.

2) Grin L, Ishizuka B, Onimaru A, et al. Impact of abnormal karyotype on reproductive outcome in premature ovarian insufficiency. Reprod Med Biol. 2022;21:e12471.

3) Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:17474-9.

4) Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. Reprod Biomed Online. 2020;40:245-253.

5) Tanaka Y, Hsueh AJ, Kawamura K. Surgical approaches of drug-free in vitro activation and laparoscopic ovarian incision to treat patients with ovarian

infertility. Fertil Steril. 2020;114:1355-1357.
6) Zhai J, Zhang J, Zhang L, et al. Autotransplantation of the ovarian cortex after in-vitro activation for infertility treatment: a shortened procedure. Hum Reprod. 2021;36:2134-2147.
7) Pantos K, Simopoulou M, Pantou A, et al. A case series on natural conceptions resulting in ongoing pregnancies in menopausal and prematurely menopausal women following platelet-rich plasma treatment. Cell Transplant. 2019;28:1333-1340.
8) Hsu CC, Hsu L, Hsu I, et al. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. Front Endocrinol. 2020;11:50.
9) Aflatoonian A, Lotfi M, Saeed L, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet-rich plasma on ovarian rejuvenation in poor responders and women with primary ovarian insufficiency. Reprod Sci. 2021;28:2050-2059.
10) Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. Aging. 2020;12:10211-10222.
11) Tülek F, Kahraman A. The effects of intra-ovarian autologous platelet rich plasma injection on IVF outcomes of poor responder women and women with premature ovarian insufficiency. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2022;23:14-21.
12) Yan L, Wu Y, Li L, et al. Clinical analysis of human umbilical cord mesenchymal stem cell allotransplantation in patients with premature ovarian insufficiency. Cell Prolif. 2020;53:e12938.
13) Tandulwadkar S, Mishra S, Jain H, et al. Ray of hope for decreased ovarian reserve: India's first two spontaneous conceptions after autologous bone marrow-derived stem cells therapy for ovarian rejuvenation. J Obstet Gynaecol India. 2022;72:458-460.
14) Oktay K, Bedoschi G. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in postpubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner syndrome or cancer treatments. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014;27:342-346.
15) Vergier J, Bottin P, Saias J, et al. Fertility preservation in Turner syndrome: Karyotype does not predict ovarian response to stimulation. Clin Endocrinol. 2019;91:646-651.
16) Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. Fertil Steril.

2010;94:753.e15-19.
17) Ito A, Katagiri Y, Tamaki Y, et al. DuoStim: a new option for fertility preservation for a woman with Turner syndrome. Gynecol Endocrinol. 2020;36:1144-1148.
18) Strypstein L, Van Moer E, Nekkebroeck J, et al. First live birth after fertility preservation using vitrification of oocytes in a woman with mosaic Turner syndrome. J Assist Reprod Genet. 2022;39:543-549.
19) Talaulikar VS, Conway GS, Pimblett A, et al. Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome. Fertil Steril. 2019;111:505-509.
20) Dunlop CE, Jack SA, Telfer EE, et al. Clinical pregnancy in Turner syndrome following re-implantation of cryopreserved ovarian cortex. J Assist Reprod Genet. 2023;40:2385-2390.

【文献検索】

	Key word	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"Disorders of sex development" AND "premature ovarian insufficiency"	English	Human	11	
2	"infertility treatment" AND "premature ovarian insufficiency"	English	Human	12	
3	"Disorders of sex development" AND "premature ovarian failure"	English	Human	14	
4	"infertility treatment" AND "premature ovarian failure"	English	Human	21	
5	"Platelet-rich plasma" AND "premature ovarian failure"	English	Human	7	
6	"Platelet-rich plasma" AND "premature ovarian insufficiency"	English	Human	14	
7	"stem cell" AND "premature ovarian insufficiency"	English	Human	115	
8	"stem cell" AND "premature ovarian failure"	English	Human	143	
9	"fertility preservation" AND "premature ovarian insufficiency"	English	Human	140	
10	"fertility preservation" AND "premature ovarian failure"	English	Human	175	

CQ29　精子形成能はどの程度維持されるか？

推奨　精子形成能がどの程度維持されるかについては、明確なエビデンスはない。

【推奨の強さ：なし】
【エビデンスレベル：なし】

【解説】

性分化疾患（DSD）患者の病態は多彩であるため、その造精機能障害について一律な説明は困難である。一般的な男性不妊症の 80%が造精機能障害であり、その大部分が特発性、つまり原因不明であること、また非閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精巣内精子採取術（micro-TESE）を行った際の過半数が Sertoli 単独症候群であったことを考慮すると、精細胞の欠如の機序が、特定の遺伝子異常や DSD に特徴的なものなのかどうかの区別は難しい。DSD 症例の中にも、一般的な男性不妊と同様なメカニズムで Sertoli 単独症候群や精子成熟障害を来している可能性は十分に考えられる。

精子形成の評価については、以前は精液検査による精子の存在で判断されていた。一方で、DSD 患者においては精巣内にわずかに精子が存在する可能性があり、micro-TESE を施行しない限り、その証明は困難である。つまり、精子形成なしと考えられていた症例においても micro-TESE の施行により、精子形成を証明できる場合があり、従来考えられていたよりも、DSD における精子形成の可能性は高い可能性がある。

大部分の Klinefelter 症候群症例は非閉塞性無精子症を呈するが、micro-TESE による精子採取率は 40-66%に達し、DSD を伴わない一般的な非閉塞性無精子症患者の精子採取率より良好である[1,2]。思春期以降に進行性に精巣萎縮が進行することが知られており、若年者における精液検査および TESE による精子採取が検討されていたが、思春期前後と成人の TESE による精子採取率に有意差はない[2, 3]。ただし、30 歳ごろから造精機能の低下が顕著になることが推測されている[3]。46,XX 精巣性 DSD においては、精細管内に精細胞が認められず、基本的には Sertoli 単独症候群であり精子形成は認められない[4]。このことは Y 染色体、特に長腕の AZF 領域にある精子形成に重要な遺伝子群が欠如していることを反映している。

部分型アンドロゲン不応症候群、5α-還元酵素欠損症、3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、LHCG 受容体欠損症および NR5A1 病的バリアント症例においては micro-TESE による精子採取から自然妊娠の症例まで報告されている[5-9]。Leydig 細胞無形成・低形成においては、hCG 療法によって精巣内テストステロン（T）濃度を上昇させ、TESE/ICSI により挙児を得た報告[10]が存在する。よって、ステロイド

合成に異常を認める病態の場合は、精巣内の内分泌環境の改善により、精子形成を誘導できる可能性が示唆される。一方で、これらの疾患における精子形成の頻度に関する報告は存在しないため、DSD 患者全体においてどの程度精子形成が維持されるについては不明である。

45,X/46,XY モザイクにおいては、モザイクの組織分布の違いに関連して、さまざまな程度の造精機能障害を呈し、時間とともに進行することが報告されている[11,12]。

遺伝子異常が確認できた DSD 症例においては、上記のどのステップの異常によって造精機能障害がおこるかについてはある程度説明可能である。しかし、大部分の症例においては、遺伝子異常の診断のみで造精機能障害を予測することは困難である。さらに、DSD 症例においては低 T による精巣内内分泌環境の変化、生活習慣病等による精巣への悪影響、解剖学的異常や過去の精巣手術操作などに伴う性腺の状態変化や精路閉塞なども影響するため、個々の症例ごとに造精機能障害の原因について推測する必要がある。DSD 患者では内分泌疾患などをはじめ、併存疾患の割合が高く、併存疾患による造精機能障害の要素が関わってくる可能性もある[13]。

【引用文献】

1) Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, et al. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. J Urol. 2009;182:1108-1113,

2) Shiraishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. Reprod Biol Med. 2018;18:140-150.

3) Kang C, Punjani N, Kashanian JA, et al. Age, sperm retrieval, and testicular Histology in Klinefelter syndrome. J Urol. 2024;211:163-169.

4) Vorona E, Zitmann M, Gromoll J, et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3458-3465.

5) Massin N, Bry H, Vija L, et al. Healthy birth after testicular extraction of sperm and ICSI from an azoospermic man with mild androgen insensitivity syndrome caused by an androgen receptor partial loss-of-function mutation. Clin Endocrinol. 2012;77:593-598.

6) Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, et al. The long-term outcome of boys with partial androgen insensitivity syndrome and a mutation in the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:3959-3967.

7) Bertelloni S, Baldinotti F, Baroncelli GI, et al. Paternity in 5α-reductase-2 deficiency: Report of two brothers with spontaneous or assisted fertility and literature review. Sex Dev. 2019;13:55-59.

8) Van Batavia JP, Kolon TF. Fertility in disorders of sex development: A review. J Pediatr Urol. 2016;12:418-425
9) Bashamboo A, Ferraz-de-Souza B, Lourenco D, et al. Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1. Am J Hum Genet. 2010;87:505-512.
10) Bakircioglu ME, Tulay P, Findikle N, et al. Successful testicular sperm recovery and IVF treatment in a man with Leydig cell hypoplasia. J Assist Reprod Genet. 2014;3:817-821.
11) Ljubicic ML, Jorgensen A, Acerini C, et al. Clinical but not histological outcomes in males with 45,X/46,Xy mosaicism vary depending on reason for diagnosis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:4366-43681.
12) Andrade JGR, Fabbri-Scallet H, Dos Santos AP, et al. Clinical findings and follow-up of 46,XY and 45,X/46,XY testicular dysgenesis. Sex Dev. 2020;13:171-177.
13) Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. Fertil Steril. 2018;110:1006-1011.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	内容確認後
1	"spermatogenesis" and "disorders of sex development"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	34	
2	"disorders of sex development" and "assisted reproductive technology" and "male" not "female"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	583	
3	"disorders of sex development" and "sperm"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	10	
4	"disorders of sex development" and "fertility"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/1+C12:E125		Human		
5	"congenital adrenal hyperplasia" and "sperm"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/11/15	English	Human	113	

CQ30　卵子形成能はどの程度維持されるか？

推奨　Turner 症候群では、卵子形成能が低く、性腺機能低下症をきたすが、小児期の患者では、妊孕性温存に用いることが可能な卵胞が存在しうる。その他の性腺機能低下症をきたす疾患の卵子形成能については、明確なエビデンスはない。

【推奨の強さ：なし】
【エビデンスレベル：なし】

【解説】

性分化疾患（DSD）は様々な病態を含む疾患概念であるため、病態に応じて卵子形成能については検討する必要がある。このうち、Turner 症候群は、卵子形成能が低く、性腺機能低下症をきたす。また、妊孕性温存についても複数の検討がある。

Turner 症候群(5-22 歳、15 人)と非 Turner 症候群を卵巣組織凍結、組織検査、内分泌学的検査値で比較検討した結果では、Turner 症候群では 60%（9/15 人）で卵胞が確認されたが、異常な卵胞が多く、卵巣凍結の際に得られた未熟な卵子卵丘細胞複合体の体外成熟率は 16%と低い[1)]。5 人のモザイク Turner 症候群と 1 人の Turner 症候群に対して卵巣組織凍結を行い、組織学的検査にて全ての患者で残存卵胞が確認されている[2)]。また、3 歳の卵巣組織凍結を実施したモザイク Turner 症候群患者では、非 Turner 症候群と同等の卵胞数を含む組織が凍結可能であった[4)]。

そのほかの DSD 女性における妊孕性については、まとまった報告ななく、病態によって大きく異なると考えられる。一部の先天性副腎皮質過形成症女性の妊孕性は相応に保たれる可能性がある一方、性腺が精巣に分化している DSD の場合には卵子形成は期待できない。また性腺異形成がある多くの病態でも卵子形成は期待できないと考えられる。

【引用文献】

1) Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, et al. Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. Fertil Steril. 2019;111:1217-1225.e3.
2) Zajicek M, Volodarsky-Perel A, Shai D, et al. Evaluation of ovarian reserve in young females with non-iatrogenic ovarian insufficiency to establish criteria for ovarian tissue cryopreservation. Reprod Biomed Online. 2023;47:102-109.
3) Cheng J, Ruan X, Du J, et al. Ovarian tissue cryopreservation for a 3-year-old girl with Mosaic Turner syndrome in China: First case report and literature review. Front

Endocrinol. 2022;13:959912.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"Disorders of sex development" AND "gender assignment"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	79	
2	"Disorders of sex development" AND "genetic" AND "neonate"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	6	
3	"Disorders of sex development" AND "genetic test"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	4	
4	"Disorders of sex development" AND "genetic diagnosis"	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	69	

CQ31　生殖予後、生命予後、QOL を改善するために、成人移行支援は推奨されるか？

推奨　生殖予後、生命予後、QOL を改善する可能性があるため、専門家チームによる集学的医療や心理支援を伴う成人移行支援を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱】
（投票結果：弱い推奨 71%、強い推奨 29%）
【エビデンスレベル：エキスパートオピニオン】

【解説】

性分化疾患（DSD）患者の成人移行支援は小児期から成人期への円滑な移行を促進し、生涯にわたる最適な医療を提供するための重要なプロセスである[1-5]。これは単なる医療機関の転院や転科ではなく、数年にわたる継続的かつ複雑なプロセスであり、患者の自立と自己管理能力の向上を目標とする[1,3]。DSD 患者の心理社会的 well-being や QOL は一般集団と比較して低い傾向にあり、移行期における臨床的ニーズの多くは心理支援であると示されている[4,5]。そのため、DSD 患者の成人移行支援では、継続的な心理支援が移行プロセス全体の基盤となる[1,4,6,7]。

心理支援を基盤として行う DSD 患者の成人移行支援の主な要素は、医療の継続性の確保、自己管理能力の向上、生殖医療や合併症を含む成人期の課題への対応、QOL の向上である[1-5,7]。これらの目標を達成するためには、①専門家チームによる集学的医療、②計画的な移行プログラム、③患者教育とエンパワーメント、④生殖医療へのアクセス、⑤長期的フォローアップ、⑥家族支援、⑦移行後の成人医療体制の整備、など包括的なアプローチが推奨される[1-5,7,8]。①専門家チームによる集学的医療では、内分泌科医、泌尿器科医、産婦人科医、精神科医/心理士、遺伝カウンセラー、専門看護師などが連携し、複雑な医学的・心理社会的ニーズに対応する包括的な医療の提供が望ましい[2,4,6,7]。②計画的な移行プログラムの成功には、小児科と成人診療科の緊密な連携が不可欠である[1-3,7]。欧米では 12-13 歳頃から開始し、14-15 歳で計画を示し、18-21 歳までに段階的に完了させることが推奨されている[1,3]。糖尿病など他疾患で報告されている移行コーディネーターの配置や小児科と成人診療科の合同外来の実施なども有効と思われる[9]。③患者教育とエンパワメントでは、DSD 特有の複雑な医学的情報（染色体、性腺、内外性器の状態など）を理解し、治療の意思決定に参加できるよう支援する。疾患や治療に関する知識を段階的に提供し、自己管理能力を高めることが重要である。患者への情報開示のタイミングも重要な課題である。DSD 患者が自身の診断や治療歴を完全には理解していない場合も少なくないため、移行時に適切な情報提供が必要となる[1-5]。④生殖医療へのアク

セスも重要な要素である。不妊は多くの DSD 患者にとって重要な問題であるため、生殖医療の選択肢（配偶子凍結保存、養子縁組など）について、早期からの情報提供と適切な介入が必要である[2,3,5,10]。例えば、21-水酸化酵素欠損症患者では、適切な副腎皮質ホルモン補充療法により生殖能力が改善しうるが、Turner 症候群や Klinefelter 症候群では、より複雑な介入が必要となる[5]。また、性機能や性的満足度についても、適切な支援と介入が求められる[4,5]。⑤長期的フォローアップでは、性腺機能低下症、性腺腫瘍、骨粗鬆症、心血管疾患、代謝異常など生命予後や QOL に影響する合併症の長期的な管理も重要な課題である[4,5]。特に、Turner 症候群や Klinefelter 症候群では、これらの問題のリスクが高いことが知られている[5,11]。⑥家族支援も重要な要素であり、両親や兄弟姉妹への心理支援も、患者の成人移行支援の成功に寄与する[4,12]。⑦移行後の成人医療体制の整備も課題である。DSD に精通した成人診療科医師の育成や、専門外来の設置など、移行後の受け皿となる医療体制の整備が必要である[1,2,4]。これらの要素を含む成人移行支援プログラムの有効性を示すエビデンスは限られているが、Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群を対象とした研究で心理社会的ストレスの軽減や生活の質の向上が報告されている[13,14]。しかし、DSD は稀少で多様な疾患群であり、標準化された移行プログラムの確立は困難である。移行期における治療中断は何としても避ける必要があり、個々の患者のニーズや状況に応じた柔軟な対応が求められる。

DSD 患者の成人移行支援は最適化により生殖予後、生命予後、QOL の改善に寄与する可能性が高い。しかし、現時点では高質なエビデンスに基づく推奨は困難であり、専門家の意見や経験に基づく実践が中心となる。成人移行支援の有効性を評価するには、生物学的指標と心理社会的指標の両方を含む患者関連のアウトカムと、プログラム関連のアウトカム(利用者満足度など)を考慮する必要がある。今後、DSD 患者の成人移行支援に関するさらなる研究の蓄積により、効果的な成人移行支援の確立が期待される。

【引用文献】

1) Crouch NS, Creighton SM. Transition of care for adolescents with disorders of sex development. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:436-442.

2) Amies Oelschlager AM, Muscarella M, Gomez-Lobo V. Transition to Adult Care in Persons With Disorders of Sexual Development: The Role of the Gynecologist. Obstet Gynecol. 2015;126:845-849.

3) Hullmann SE, Chalmers LJ, Wisniewski AB. Transition from Pediatric to Adult Care for Adolescents and Young Adults with a Disorder of Sex Development. J.

Pediatr Adolesc Gynecol. 2012;25:155-157.

4) Chulani VL, Gomez-Lobo V, Kielb SJ, et al. Healthcare transition for patients with differences of sexual development and complex urogenital conditions. Semin Pediatr Surg. 2019;28:150846.

5) Nowotny HF, Reisch N. Challenges Waiting for an Adult with DSD. Horm Res Paediatr. 2023;96:207-221.

6) Kyriakou A, Dessens A, Bryce J, et al. Current models of care for disorders of sex development - results from an International survey of specialist centres. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:155.

7) Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, et al. Management of 46,XY differences/disorders of sex development (DSD) throughout life. Endocr Rev. 2019;40:1547-1572.

8) Crowley R, Wolfe I, Lock K, et al. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. Arch Dis Child. 2011;96:548-553.

9) Price CS, Corbett S, Lewis-Barned N, et al. Implementing a transition pathway in diabetes: a qualitative study of the experiences and suggestions of young people with diabetes: Transition in diabetes. Child Care Health Dev. 2011;37:852-860.

10) Słowikowska-Hilczer J, Hirschberg AL, Claahsen-van der Grinten H, et al. Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. Fertil Steril. 2017;108:822-831.

11) van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, et al. Gonadal Maldevelopment as Risk Factor for Germ Cell Cancer: Towards a Clinical Decision Model. Eur Urol. 2015;67:692-701.

12) Loeser E, Giffels P, Schauf B, et al. Significance of a stable mother-daughter relationship in patients with Mayer-Rokitansky-Kuester-syndrome. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2002;62:1193-1197.

13) Heller-Boersma JG, Schmidt UH, Edmonds DK. A randomized controlled trial of a cognitive-behavioural group intervention versus waiting-list control for women with

uterovaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: MRKH). Hum Reprod. 2007;22:2296-2301.

14) Ernst ME, Sandberg DE, Keegan C, et al. The lived experience of MRKH: Sharing health information with peers. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29:154-158.

【文献検索】

	Key word(英語)	Publication date	Language	Species	PubMed	他のリソース( )
1	"Disorders of sex development" AND ("transition" OR "transitional")	Custom range from 1990/1/1 to 2023/9/1	English	Human	69	

【作成委員会】

1. 作成委員

氏名(五十音順)	資格	所属機関	所在地	所属学会	専門領域など	役割
石井　智弘(委員長)	医師	慶應義塾大学医学部　小児科	東京	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌・代謝科(小児科)専門医、臨床遺伝専門医	CQ、SR、R
糸永　知代	医師	大分大学　小児科	大分	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、糖尿病専門医	CQ、SR、R
岩佐　武	医師	徳島大学　産婦人科	徳島	日本生殖内分泌学会	産婦人科専門医、生殖医療専門医、内分泌代謝科(産婦人科)専門医	CQ、SR、R
宇都宮　朱里	医師	広島大学大学院医系科学研究科　遺伝医学	広島	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、糖尿病専門医(小児科)、臨床遺伝専門医	CQ、SR、R
緒方　勤	医師	浜松医療センター　小児科	静岡	厚労省研究班	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、臨床遺伝専門医	CQ、SR、R
尾崎　佳代	医師	兵庫県立こども病院　代謝内分泌科	兵庫	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、臨床遺伝専門医	CQ、SR、R
鹿島田　健一	医師	成育医療研究センター　内分泌・代謝科	東京	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医	CQ、SR、R
川井　正信	医師	大阪母子医療センター研究所　分子遺伝・内分泌代謝研究部門	大阪	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医	CQ、SR、R
河村　和弘	医師	順天堂大学　大学院　医学研究科　産婦人科	東京	日本生殖内分泌学会	産科婦人科専門医、生殖医療専門医	CQ、SR、R
菅野　潤子	医師	東北大学　小児科	宮城	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、臨床遺伝専門医、糖尿病専門医	CQ、SR、R
康　純	医師	関西大学　保健管理センター	大阪	日本GI(性別不合)学会	精神科専門医、一般病院連携精神医学専門医、精神神経薬理学会専門医	CQ、SR、R
小島　祥敬	医師	福島県立医科大学医学部　泌尿器科学講座	福島	日本小児泌尿器科学会	泌尿器科専門医　小児泌尿器科専門医	CQ、SR、R
佐々木　掌子	公認心理師	明治大学文学部　心理社会学科	東京	日本GI(性別不合)学会	日本性科学会認定セックス・セラピスト	CQ、SR、R
佐藤　裕之	医師	東京都立小児総合医療センター　泌尿器科	東京	日本小児泌尿器科学会	泌尿器科専門医　小児泌尿器科専門医	CQ、SR、R
白石　晃司	医師	山口大学　泌尿器科	山口	日本生殖内分泌学会	泌尿器科専門医、生殖医療専門医	CQ、SR、R
内木　康博	医師	成育医療研究センター　内分泌・代謝科	東京	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、糖尿病専門医	CQ、SR、R
西山　充	医師	高知大学　保健管理センター	高知	日本内分泌学会	内科専門医、内分泌代謝科(内科)専門医、糖尿病専門医、甲状腺専門医、肥満症専門医	CQ、SR、R
濱島　崇	医師	あいち小児保健総合医療センター内分泌代謝科	愛知	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医	CQ、SR、R
藤澤　泰子	医師	浜松+C32医科大学　小児科	静岡	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、臨床遺伝専門医	CQ、SR、R
堀川　玲子	医師	成育医療研究センター　内分泌・代謝科	東京	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医	CQ、SR、R
槙田　紀子	医師	東京大学大学院医学系研究科　内分泌病態学/腎臓・内分泌内科	東京	日本内分泌学会	内科専門医、内分泌代謝科(内科)専門医、糖尿病専門医、臨床遺伝専門医、甲状腺専門医	CQ、SR、R
松井　克之	医師	滋賀県立小児保健医療センター　内分泌代謝糖尿病科	滋賀	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、糖尿病専門医、臨床遺伝専門医	CQ、SR、R
矢内　俊裕	医師	茨城県立こども病院 小児外科	茨城	日本小児泌尿器科学会	小児泌尿器科専門医、小児外科専門医、外科専門医	CQ、SR、R

CQ:クリニカルクエスチョンの設定、SR:システマチックレビュー、R:推奨文・エビデンスレベルの決定

2. システマティック・レビュー委員

氏名(五十音順)	資格	所属施設	所在地	所属学会	専門領域など	役割
岡 真太郎	医師	山口大学 泌尿器科	山口	日本生殖内分泌学会	泌尿器科専門医	SR
小川 総一郎	医師	福島県立医科大学医学部 泌尿器科学講座	福島	日本小児泌尿器科学会	泌尿器科専門医、生殖医療専門医	SR
佐藤 潤一郎	医師	東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科	東京	日本内分泌学会	内科専門医、内分泌代謝科(内科)専門医、糖尿病専門医、甲状腺専門医	SR
佐藤 雄一	医師	福島県立医科大学医学部 泌尿器科学講座	福島	日本小児泌尿器科学会	泌尿器科専門医 小児泌尿器科専門医	SR
竹内 牧	医師	東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科	東京	日本内分泌学会	内科専門医、内分泌代謝科(内科)専門医、糖尿病専門医	SR
長井 静世	医師	滋賀医科大学小児科学講座	滋賀	日本小児内分泌学会	小児科専門医、内分泌代謝科(小児科)専門医、糖尿病専門医、臨床遺伝専門医	SR
西尾 英紀	医師	名古屋市立大学大学院医学研究科 小児泌尿器科	愛知	日本小児泌尿器科学会	泌尿器科専門医 小児泌尿器科専門医	SR
秦 淳也	医師	福島県立医科大学医学部 泌尿器科学講座	福島	日本小児泌尿器科学会	泌尿器科専門医	SR
松岡 香菜子	医師	福島県立医科大学医学部 泌尿器科学講座	福島	日本小児泌尿器科学会	泌尿器科専門医	SR
間中 勝則	医師	東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科	東京	日本内分泌学会	内科専門医、内分泌代謝科(内科)専門医、糖尿病専門医、臨床遺伝専門医、甲状腺専門医	SR
水野 健太郎	医師	名古屋市立大学大学院医学研究科 小児泌尿器科	愛知	日本小児泌尿器科学会	泌尿器科専門医 小児泌尿器科専門医	SR

SR:システマチックレビュー

【作成のための資金源】
本ガイドラインの作成に際して、公的機関や民間機関からの資金提供は受けていない。また、本ガイドライン作成委員に対する報酬の支払いもない。

【患者・市民参画】

DSD を有する患者と家族の価値観や希望は、以下の 3 つの方法で収集し、ガイドラインに反映した。第 1 に、システマティック・レビューにおいて患者報告アウトカム、QOL、当事者の体験を扱った文献を採用し、性別決定の時期(CQ1、CQ19)、家族への説明(CQ3)、本人への情報開示(CQ20)、心理支援(CQ21)、生殖医療(CQ27、CQ28)などの推奨の作成に用いた。第 2 に、作成期間中(2023 年 6 月以降)に当事者から作成委員長へ寄せられた問い合わせや意見に個別に対応し、患者団体に所属していない当事者を含めて、パブリックコメントの実施時期と方法について事前に情報提供した。第 3 に、診療ガイドライン原案(2024 年 11 月 15 日版)を、アンドロゲン不応症(AIS)-DSD サポートグループ、ネクス DSD ジャパン、先天性副腎皮質過形成の会、大阪 CAH の会の 4 つの患者会と関連 5 学会に送付し、Web フォームによるパブリックコメントを募集した(2024 年 11 月 15 日～12 月 8 日)。

パブリックコメントには 25 名から 57 件の意見が寄せられた。回答者の内訳は、当事者 10 名(うち医師、看護師、公認心理師などの医療従事者を兼ねる者 4 名)、当事者の家族 2 名、当事者ではない医師・研究者・看護師 12 名、行政職員 1 名であり、当事者と家族からの意見が 41 件と全体の 72%を占めた。意見の対象は、ガイドラ

イン全体に関するものが 18 件、CQ23（性別不合と精神疾患の合併）が 5 件、CQ2、CQ14、CQ31 が各 3 件であり、残りは 16 の CQ、用語、引用文献に分散していた。

寄せられた意見は作成委員会で全件を審議し、当事者と家族の意見を中心に以下の修正を行った。当事者と家族から最も多く寄せられた「性別の割り当て」という用語への異議（6 名）については、当事者の受け止め方を尊重し、CQ1 から CQ4 を中心に本文の用語を「性別決定」に統一した。CQ23 は、「合併リスク」という表現が性別不合を疾患のリスクとして扱う印象を与えるとの指摘（当事者 2 名、医師 1 名）を受け、表題を「性別に対する違和感や精神疾患はどのくらい合併するのか」に改めた。成人期の診療体制（CQ14）に精神科を、成人移行支援の専門家チーム（CQ31）に専門看護師を加え、Klinefelter 症候群における発達障害の合併（CQ14）を追記した。序文の「患者の皆様」は家族からの要望により「患者と家族の皆様」に改めた。この他、CQ24 の「社会的女性」という表現の削除、「カウフマン療法」という用語の削除（CQ11）、略語と引用文献の誤記の訂正を行った。一方、性別不合と精神疾患を別の CQ に分けること、注射以外のテストステロン製剤の選択肢を示すこと（CQ10、CQ12）、および簡易版の作成は、本版では採用せず、次回改訂の検討課題とした。

今回の作成過程の限界として、患者や家族の代表が作成委員会に加わっていないこと、および意見の聴取が主に原案完成後のパブリックコメントに限られ、CQ の選定やアウトカムの重要性の評価に当事者の意見を直接反映する段階がなかったことが挙げられる。次回改訂では、患者会の代表を外部委員として作成委員会に参画させ、スコープの作成段階から意見を求めることを予定している。

【作成の経過】

1. 一般社団法人日本小児内分泌学会　性分化・副腎疾患委員会の「DSD 診療ガイドライン（仮）作成に向けての web ミーティング」において診療ガイドライン作成に向けて提案（2022 年 6 月 30 日）
2. 関連学会（日本小児泌尿器科学会、日本内分泌学会、日本生殖内分泌学会、日本 GID 学会[現・日本 GI 学会]）への協力要請（2022 年 8 月）
3. 診療ガイドライン作成委員会　第 1 回 web ミーティング（2023 年 2 月 6 日）
4. 一般社団法人日本小児内分泌学会 COI 委員会による診療ガイドライン作成委員の利益相反（COI）の確認（2023 年 2 月 8 日）
5. 一般社団法人日本小児内分泌学会理事会においてガイドライン作成委員、作成委員長の承認（2023 年 4 月 15 日）
6. 診療ガイドライン作成委員会　第 2 回 web 会議（2023 年 5 月 22 日）
7. 診療ガイドライン作成委員会　CQ 案への意見聴取（2023 年 6 月 30 日）
8. 診療ガイドライン作成委員会　CQ 案への意見聴取（2023 年 8 月 2 日）

9. システマティックレビューの方法と分担の決定（2023 年 9 月 2 日）
10. 診療ガイドライン作成委員会　第 3 回 web 会議（2024 年 3 月 4 日）
11. 推奨文とエビデンスレベルの決定（2024 年 3 月 18 日）
12. 推奨文の推奨の強さの決定（2024 年 4 月 24 日）
13. 解説文の決定（2024 年 8 月 31 日）
14. 診療ガイドライン原案の完成（2024 年 11 月 15 日）
15. パブリックコメントの募集（2024 年 11 月 15 日～12 月 8 日）
16. 診療ガイドライン最終案の完成（2025 年 1 月 12 日）
17. 関連学会への承認依頼（2025 年 1 月 13 日）
18. 一般社団法人日本小児内分泌学会 COI 委員会による診療ガイドライン作成委員の利益相反（COI）の確認（2025 年 1 月 14 日）
19. 診療ガイドラインの完成・公開（2025 年 3 月 1 日）
20. 第二版（2025 年 6 月 7 日）、第三版（2025 年 7 月 18 日）、第四版（2025 年 10 月 23 日）の改訂
21. Minds による AGREE II 評価の結果を受けた作成過程の記載の補足（第五版、2026 年 9 月 15 日）

【CQ の決定】

ガイドライン作成委員は以下の 11 の区分に基づいて CQ 案を収集し、委員全体での十分な討議を経て、最終的な CQ を 31 個に決定した。

A 初期対応（法律上の性別の決定を含む）
B 新生児・乳幼児期の診断、思春期・成人期の診断
C 内科的治療（新生児・乳児期）
D 内科的治療（思春期・成人期）
E 外科的治療（男性外性器・性腺）
F 外科的治療（女性内外性器・性腺）
G 性別違和・メンタルヘルス
H 性腺腫瘍
I 妊孕性の低下・温存
J 成人移行支援
K 領域横断

CQ の選定にあたっては、各区分について診療上の判断が分かれる課題、患者と家族にとって重要性が高い課題、および本邦の診療実態と海外のガイドラインとの間に差がある課題を優先した。31 個の CQ のうち 25 個は、介入や検査の是非を問う

foreground question として設定した。BQ の位置づけは前付けの【本ガイドラインが取り扱う健康上の課題】に示した。

【システマティック・レビューの方法】

以下の方法に従って、論文のタイトルと abstract を抽出し、必要に応じてフルテキストで適格性を評価し、関連論文を収集した。

1）検索期間　1990/1/1～2023/9/1（原則として）
2）検索ソース　PubMed（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov）などの公共データベース
3）検索言語　英語、日本語
4）その他の検索条件　Human
5）検索式　各 CQ の【文献検索】に検索式と検索結果件数を示した。

文献の採用基準は、①DSD を有する患者を対象としていること、②CQ で設定した介入、検査あるいは予後に関する結果を報告していること、③ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究、横断研究、症例集積研究のいずれかであること、とした。DSD では対照を設けた介入研究が乏しいため、研究デザインによる限定は行わず、ランダム化比較試験から症例集積研究までのすべての研究を対象とした。除外基準は、①動物実験や基礎研究、②抄録のみの会議録、③総説（ただし引用文献のハンドサーチの起点として利用）、とした。検索期間外や検索言語外の文献であっても、推奨の根拠として不可欠と担当委員が判断したものは、ハンドサーチにより追加した。

各 CQ を担当する作成委員がタイトルと抄録による一次スクリーニングを行い、フルテキストによる二次スクリーニングで適格性を判定した。採用した個々の研究については、研究デザイン、対象集団の選択、交絡因子の調整、アウトカム評価の妥当性、追跡の完全性の観点からバイアスリスクを評価した。エビデンス総体の質は、GRADE に準じてバイアスリスク、非一貫性、非直接性、不精確性、出版バイアスの観点から評価し、A～D のエビデンスレベルに分類した。直接的な研究がない場合はエキスパートオピニオンとした。担当委員の評価は、作成委員会の全体会議で審議し、承認した。

【推奨文、推奨の強さ、エビデンスレベルの設定】

各担当委員が CQ に対する推奨文の草案を作成し、エビデンスレベルを設定した。その後、ガイドライン作成委員会の全体会議で内容を精査し、承認した。推奨の強さの決定に際しては、エビデンス総体の評価、利益と不利益のバランスなどを慎重に検討した。エビデンスレベルと推奨の強さは、日本医療機能評価機構の Minds 診療ガ

イドライン作成マニュアル 2020 および GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation）システムに準拠して設定した。

推奨の強さは、①エビデンス総体の質、②益と害のバランス、③患者と家族の価値観と希望の多様性、④資源（保険適用の有無、専門施設の偏在を含む）の 4 項目を検討して決定した。検討した介入の益（治療効果、QOL の改善、腫瘍の予防など）と害（副作用、手術合併症、不可逆性、心理的負担など）は各 CQ の【解説】に記載し、両者の均衡が明らかでない場合や患者の価値観によって選択が分かれる場合は弱い推奨とした。推奨の強さは作成委員全員による無記名投票で決定し、過半数の票を得た強さを採用した。投票結果は各推奨文の直下に百分率で示した。

推奨文の根拠となる文献は【解説】において引用番号で示し、各 CQ の【引用文献】に一覧した。エビデンスレベルは、推奨文が主に依拠する研究のエビデンス総体の質に基づいて付与し、直接的な研究が存在せず作成委員会の経験と専門的判断に基づく場合は「エキスパートオピニオン」とした。したがって、推奨の強さとエビデンスレベルは必ずしも一致せず、エビデンスレベルがエキスパートオピニオンであっても、益が害を明らかに上回り患者の価値観が一様であると判断した推奨は強い推奨とした。

<推奨の強さ>

強：“実施する”もしくは“実施しない”ことを推奨する

弱：“実施する”もしくは“実施しない”ことを提案する

<エビデンスレベル>

A（強）：効果の推定値に強く確信がある

B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある

C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である

D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

エキスパートオピニオン

【外部評価と学会承認】

1. 診療ガイドライン原案に対するパブリックコメントの募集（2024 年 11 月 15 日～12 月 8 日）

評価を依頼した組織：アンドロゲン不応症(AIS)-DSD サポートグループ、ネクス DSD ジャパン、先天性副腎皮質過形成の会、大阪 CAH の会、一般社団法人日本小児内分泌学会、一般社団法人日本内分泌学会、日本小児泌尿器科学会、日本生殖内分泌学会、日本 GI（性別不合）学会

評価の方法と結果：4 つの患者会と関連 5 学会に原案を送付し、Web フォームでパブリックコメントを募集した。25 名（当事者 10 名、家族 2 名、医療従事者・研究者 12 名、行政職員 1 名）から 57 件の意見が寄せられ、作成委員会で審議した。用語の統一（「性別の割り当て」を「性別決定」に統一）、CQ23 の表題の変更、CQ14 および CQ31 の診療体制の記載の追加、CQ11 および CQ24 の表現の修正、誤記の訂正を反映した。詳細は【患者・市民参画】に記載した。

2. 一般社団法人日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言（2024 年 12 月 18 日）

評価の方法と結果：同委員会から AGREE II の 23 項目に基づく評価を受け、エビデンスの選択基準、改訂手続き、専門医と専門施設へのアクセス、および作成委員個別の利益相反の開示が十分でないとの指摘については、原案を修正した。医師以外の医療職と患者の立場の委員の参加、患者へのヒアリングや質問紙調査、益と害の検討過程の記載、適用のためのツールの提供、およびモニタリングや監査の基準の提示については、次回改訂の課題とした。このうち益と害の検討過程とモニタリング・監査の基準は本版で対応した。

3. 日本 GI（性別不合）学会理事会で承認（2025 年 1 月 20 日）

4. 厚生労働省難治性疾患政策研究事業　成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群の診療水準向上を目指す調査研究班から承認（2025 年 1 月 22 日）

5. 日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業　先天性リポイド副腎過形成症の診療ガイドライン作成に向けた患者レジストリ構築とリアルワールドエビデンス創出研究班から承認（2025 年 1 月 22 日）

6. 日本生殖内分泌学会理事会で承認（2025 年 1 月 29 日）

7. 一般社団法人日本小児内分泌学会理事会で承認（2025 年 2 月 5 日）

8. 一般社団法人日本内分泌学会理事会で承認（2025 年 2 月 26 日）

9. 日本小児泌尿器科学会理事会で承認（2025 年 2 月 28 日）

10. Minds による AGREE II 評価（2025 年 9 月 12 日）。作成の厳密さの領域において、エビデンスの選択基準、エビデンス総体の強さと限界、推奨作成の方法、益と害の検討、推奨とエビデンスの対応関係、外部評価の記載が十分でないとの指摘を受けた。指摘事項には、第五版において【システマティック・レビューの方法】、【推奨文、推奨の強さ、エビデンスレベルの設定】、【患者・市民参画】、【外部評価と学会承認】、および【ガイドラインの普及とモニタリング・監査のための基準】の各項を補足することにより対応した。

【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開 5 年以内を目安に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は一般社団法人日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられるあらたな状況が発生し、一般社団法人日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。改訂の要否は、新たな治療法や検査の承認、推奨に影響する重要な臨床研究の発表、および公開後の利用状況アンケートの結果を基準として判断する。改訂作業は本版と同様に、関連学会の推薦による作成委員に患者会の代表を外部委員として加えた作成委員会が担当し、システマティック・レビューの更新と推奨の再投票を行う。

【利益相反（COI）に関する開示】

利益相反の取扱いについては，一般社団法人日本小児内分泌学会の「利益相反（COI）に関する規則」に従った。申告された企業名は下記の通りである（対象期間は 2020 年 1 月 1 日から 2024 年 12 月 31 日）．企業名は 2025 年 1 月現在の名称とした。

COI の申告は、日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス 2023」に準じて行い、経済的 COI に加えて、学術的 COI（関連する臨床研究の責任者、企業治験の実施など）についても自己申告を求めた。申告内容は一般社団法人日本小児内分泌学会 COI 委員会が作成開始時（2023 年 2 月 8 日）と発出時（2025 年 1 月 14 日）の 2 回にわたり審査し、いずれの時点においても全委員が参加資格基準を満たすことを確認した。特定の企業との COI を有する委員が、その企業の製品に関わる CQ の推奨文の作成と投票に参加した事例はなかった。

1. 作成委員

	開示項目A									開示項目B		
氏名（五十音順）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3
石井　智弘（委員長）	無	無	無	無	無	サンド㈱	無	無	無	無	無	無
糸永　知代	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
岩佐　武	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
宇都宮　朱里	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
緒方　勤	無	無	無	ノボノルディスクファーマ㈱、JCRファーマ㈱、ファイザー㈱、サンド㈱	無	無	無	無	無	無	無	無
尾崎　佳代	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
鹿島田　健一	無	無	無	無	無	ノボノルディスクファーマ㈱	無	無	無	無	無	無
川井　正信	無	無	無	ノボノルディスクファーマ㈱、ファイザー㈱	無	無	ノボノルディスクファーマ㈱	無	無	無	無	無
河村　和弘	セルソース㈱	Prostork ㈱	無	無	無	㈱パートナーズ 、あすか製薬㈱ 、扶桑薬品工業㈱、新日本科学㈱、テルモ㈱ 、㈱山田養蜂場本社 、㈱日本医療機器開発機構（JOMDD）、㈱ツムラ、セルソース㈱	富士製薬工業㈱、㈱北里コーポレーション、英ウィメンズクリニック、あすか製薬㈱、持田製薬㈱	無	無	無	無	無
菅野　潤子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
康　純	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
小島　祥敬	無	無	無	武田薬品工業㈱、アステラス製薬㈱、キッセイ薬品工業㈱、杏林製薬㈱、アストラゼネカ㈱	無	ヤンセンファーマ ㈱	武田薬品工業㈱、一般財団法人太田綜合病院、一般財団法人竹田健康財団、医療法人相雲会小野田病院、公益財団法人湯浅報恩会寿泉堂綜合病院、一般財團法人脳神経疾患研究所、一般財団法人大原記念財団、公益財団法人ときわ会、医療法人社団ときわ会、公益財団法人星総合病院	無	無	無	無	無
佐々木　掌子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
佐藤　裕之	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
白石　晃司	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
内木　康博	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
西山　充	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
濱島　崇	無	無	無	JCRファーマ㈱	無	無	無	無	無	無	無	無
藤澤　泰子	無	無	無	無	無	無	ファイザー㈱	無	無	無	無	無
堀川　玲子	無	無	無	ノボノルディスクファーマ株式会社、ファイザー㈱、Lumos Pharma	無	ノボノルディスクファーマ株式会社、サンド㈱	無	無	無	無	無	無
槙田　紀子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
松井　克之	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
矢内　俊裕	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

2. システマティック・レビュー委員

	開示項目A									開示項目B		
氏名（五十音順）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3
岡　真太郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
小川　総一郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
佐藤　潤一郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
佐藤　雄一	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
竹内　牧	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
長井　静世	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
西尾　英紀	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
秦　淳也	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
松岡　香菜子	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
間中　勝則	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
水野　健太郎	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

＜利益相反開示項目＞

A. 自己申告者自身の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額（1 つの企業・団体

からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載）
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近 1 年間の本株式による利益）（1 つの企業の 1 年間の利益総額が 100 万円以上のもの，あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載）
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1 つの特許権使用料が年間 100 万円以上のものを記載）
4. 企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表，助言など）に対し，研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当，講演料などの報酬（1 つの企業・団体からの年間講演料が合計 50 万円以上のものを記載）
5. 企業や営利を目的とした団体が作成するパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料（1 つの企業・団体からの年間原稿料が合計 50 万円以上のものを記載）
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費[1 つの企業・団体から医学系研究（共同研究，受託研究，治験など）に対して，申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた総額が年間 100 万円以上のものを記載]
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1 つの企業・団体から，申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して，申告者が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた総額が年間 100 万円以上のものを記載）
8. 企業などが提供する寄附講座（申告者が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた総額が年間 100 万円以上のものを記載）
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など）（1 つの企業・団体からの報酬額が年間 5 万円以上のものを記載）

B. 申告者の配偶者，一親等内の親族，または収入・財産的利益を共有する者の申告事項
1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額（1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載）
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近 1 年間の本株式による利益）（1 つの企業の 1 年間の利益総額が 100 万円以上のもの，あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載）
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1 つの特許権使用料が年間 100 万円以上のものを記載）