

別紙4

藤枝憲二	副腎性器症候群		小児科診療 2011年増刊号	診断と治 療社	東京	2009	495
藤枝憲二	思春期早発症（女 児）	藤枝憲二 編集	小児内分泌疾 患鑑別診断 チャート	診断と治 療社	東京	2009	26-27
藤枝憲二	思春期早発症（男 児）	藤枝憲二 編集	小児内分泌疾 患鑑別診断 チャート	診断と治 療社	東京	2009	28-29
藤枝憲二	女性化乳房	藤枝憲二 編集	小児内分泌疾 患鑑別診断 チャート	診断と治 療社	東京	2009	32-33
藤枝憲二	Part 2-C 内分泌代謝 疾患、III. 3. 急性 副腎不全	藤枝憲 二、梶野 浩樹編集	小児・新生児 診療ゴールデ ンハンドブック	南江堂	東京	2009	99-102
藤枝憲二	Part 2-C 内分泌代謝 疾患、III. 4. 思春 期発来異常	藤枝憲 二、梶野 浩樹編集	小児・新生児 診療ゴールデ ンハンドブック	南江堂	東京	2009	103-105
藤枝憲二	副腎疾患、A副腎の発 生・分化	日本小児 内分泌学会（編）	小児内分泌学	診断と治 療社	東京	2009	333-335
藤枝憲二	副腎疾患、B副腎ホル モン産生・作用	日本小児 内分泌学会（編）	小児内分泌学	診断と治 療社	東京	2009	335-338
藤枝憲二	副腎疾患、C副腎皮 質機能低下症	日本小児 内分泌学会（編）	小児内分泌学	診断と治 療社	東京	2009	338-342
藤枝憲二	思春期早発症	杉本恒 明、小俣 政男総編 集	内科学症例図 説	朝倉書店	東京	2009	428-429

研究成果の刊行物・別刷り

小児の 病態生理

監修

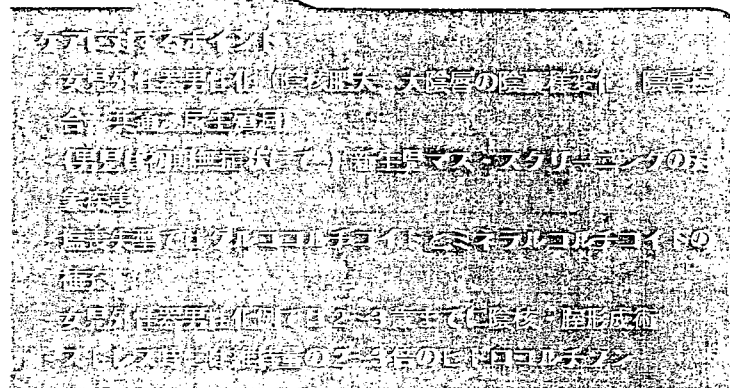
山城雄一郎

順天堂大学大学院プロバイオティクス研究講座

1. 小児の病態生理	1
2. 小児の病態生理	2
3. 小児の病態生理	3
4. 小児の病態生理	4
5. 小児の病態生理	5
6. 小児の病態生理	6
7. 小児の病態生理	7
8. 小児の病態生理	8
9. 小児の病態生理	9
10. 小児の病態生理	10
11. 小児の病態生理	11
12. 小児の病態生理	12
13. 小児の病態生理	13
14. 小児の病態生理	14
15. 小児の病態生理	15
16. 小児の病態生理	16
17. 小児の病態生理	17
18. 小児の病態生理	18
19. 小児の病態生理	19
20. 小児の病態生理	20
21. 小児の病態生理	21
22. 小児の病態生理	22
23. 小児の病態生理	23
24. 小児の病態生理	24
25. 小児の病態生理	25
26. 小児の病態生理	26
27. 小児の病態生理	27
28. 小児の病態生理	28
29. 小児の病態生理	29
30. 小児の病態生理	30
31. 小児の病態生理	31
32. 小児の病態生理	32
33. 小児の病態生理	33
34. 小児の病態生理	34
35. 小児の病態生理	35
36. 小児の病態生理	36
37. 小児の病態生理	37
38. 小児の病態生理	38
39. 小児の病態生理	39
40. 小児の病態生理	40
41. 小児の病態生理	41
42. 小児の病態生理	42
43. 小児の病態生理	43
44. 小児の病態生理	44
45. 小児の病態生理	45
46. 小児の病態生理	46
47. 小児の病態生理	47
48. 小児の病態生理	48
49. 小児の病態生理	49
50. 小児の病態生理	50
51. 小児の病態生理	51
52. 小児の病態生理	52
53. 小児の病態生理	53
54. 小児の病態生理	54
55. 小児の病態生理	55
56. 小児の病態生理	56
57. 小児の病態生理	57
58. 小児の病態生理	58
59. 小児の病態生理	59
60. 小児の病態生理	60
61. 小児の病態生理	61
62. 小児の病態生理	62
63. 小児の病態生理	63
64. 小児の病態生理	64
65. 小児の病態生理	65
66. 小児の病態生理	66
67. 小児の病態生理	67
68. 小児の病態生理	68
69. 小児の病態生理	69
70. 小児の病態生理	70
71. 小児の病態生理	71
72. 小児の病態生理	72
73. 小児の病態生理	73
74. 小児の病態生理	74
75. 小児の病態生理	75
76. 小児の病態生理	76
77. 小児の病態生理	77
78. 小児の病態生理	78
79. 小児の病態生理	79
80. 小児の病態生理	80
81. 小児の病態生理	81
82. 小児の病態生理	82
83. 小児の病態生理	83
84. 小児の病態生理	84
85. 小児の病態生理	85
86. 小児の病態生理	86
87. 小児の病態生理	87
88. 小児の病態生理	88
89. 小児の病態生理	89
90. 小児の病態生理	90
91. 小児の病態生理	91
92. 小児の病態生理	92
93. 小児の病態生理	93
94. 小児の病態生理	94
95. 小児の病態生理	95
96. 小児の病態生理	96
97. 小児の病態生理	97
98. 小児の病態生理	98
99. 小児の病態生理	99
100. 小児の病態生理	100

へるす出版

先天性副腎過形成症



◎ 概念

先天性副腎過形成症 (congenital adrenal hyperplasia ; CAH) とは、副腎皮質ホルモンの生合成に関与する酵素の遺伝子欠損あるいは変異により副腎皮質ホルモン合成障害をきたし、副腎不全・グルココルチコイド (一般的にはコルチゾール) 低下症をきたし、このため副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone ; ACTH) の過剰刺激から副腎皮質の過形成を生じた常染色体劣性遺伝疾患である。

先天性副腎過形成症の理解には下記の A~G が重要である。

- A 副腎皮質ホルモンの生合成経路の理解 (覚える必要はない)
- B ステロイドホルモンの種類と作用, 欠乏・過剰に伴う病態の理解
- C 先天性副腎過形成症の種類 (もっとも頻度の高い 21-水酸化酵素欠損症を確実に理解すること)
- D 副腎不全・塩喪失による症状と初期治療の理解
- E 女児の男性化と治療
- F 長期 (生涯) にわたる副腎皮質ホルモン補充治療の必要性和注意
- G その他の副腎過形成症の知識 (21-水酸化酵素欠損症との症状の違い)

◎ A 副腎皮質ホルモンの生合成経路の理解 (図 1)

副腎皮質ホルモンは、下垂体からの ACTH による制御 (フィードバック) のもと、副腎皮質において、コレステロールから酵素反応により生合成される。一般に血中コルチゾールの低下に対して下垂体からの ACTH 分泌が亢進し、コルチゾール分泌が促される。ここでは 21-

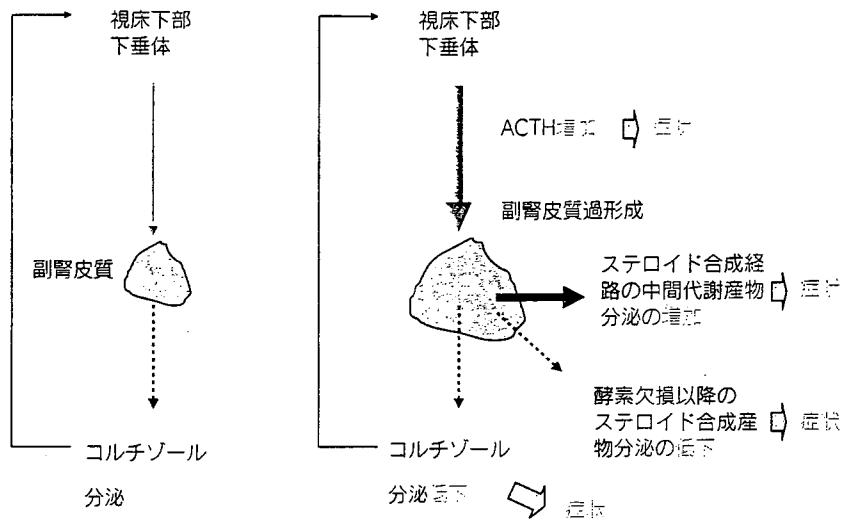


図2 先天性副腎過形成症の基本病態

またアルドステロン欠乏から Na^+ が尿中に喪失（塩喪失）し、 $\text{K}^+ \cdot \text{H}^+$ が体内へ蓄積し、低Na血症・高K血症、低血圧、脱水、アシドーシスをきたす。17-OHPの産生亢進の結果、アンドロステンジオンなどの男性ホルモン合成の過剰から女児外性器の男性化を生じる。なおACTH過剰産生により皮膚色素沈着を生じる。

● C 先天性副腎過形成症の種類（分類・病型）（表1, 2）

ここでも、もっとも頻度の高い21-水酸化酵素欠損症を確実に理解すること。表1に先天性副腎過形成症の分類（6病型）と日本人におけるそれぞれの頻度、表2に6病型のステロイド産生に関与する責任酵素・蛋白と責任遺伝子および染色体部位、臨床症状を示した。確定診断にはこれらの遺伝子分析が行われる。各病型とも遺伝子異常の違いによる残存酵素活性の違いから、同じ病型でも症状の重篤度に差が生じる。

21-水酸化酵素欠損症

もっとも多く、CAHの90%を占め、15~2万人に1人の頻度で発生する。副腎不全の早期治療による生命予後の改善、女児外性器男性化による性別誤認を回避することを目的に1989年から新生児マス・スクリーニング対象疾患となり、濾紙血の17-OHP測定が行われている。臨床的にグルココルチコイド合成障害により新生児期から症状を示す古典型として、単純男性化型と塩喪失型（重症）、非古典型として小児期後期・思春期に男性化、多毛、月経異常、不妊などの症状を示す遅発型に分けられる。

症状として、グルココルチコイド低下によりACTHが過剰となり皮膚の色素沈着、副腎性男性ホルモン過剰による女児外性器の男性化症状（陰核肥大、大陰唇の陰嚢様変化、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞）（図5）、男児の陰茎肥大がみられる。さらに生後1週頃より哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、血圧低下、ショック症状、低Na血症、高K血症などの塩喪失症状を伴う。

II 器官系統別の病態生理

表1 先天性副腎過形成症の種類
酵素の欠損の種類により分類 (日本人の頻度)

<ul style="list-style-type: none"> ・ 21-水酸化酵素欠損症 (90%) <ul style="list-style-type: none"> 古典型 <ul style="list-style-type: none"> 塩喪失型 単純男性型 非古典型 ・ リポイド過形成症 (4.6%) ・ 3β-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症 (0.3%) ・ 17α-水酸化酵素欠損症 (2.8%) ・ 11β-水酸化酵素欠損症 (1.7%) ・ P450 oxidoreductase (POR) 欠損症 [P450酵素の複合異常 (21-水酸化酵素欠損と17α-水酸化酵素欠損) をきたす]

表2 病型とステロイド産生に関与する責任酵素・蛋白, 責任遺伝子, 染色体部位, 臨床症状

病型	責任酵素・蛋白	責任遺伝子 染色体部位	臨床症状
21-水酸化酵素欠損症	21 水酸化酵素 P450c21	<i>CYP21</i> 6p21.3	色素沈着 男性化, 塩喪失
リポイド過形成症	ステロイド産生急性調節蛋白 StAR	<i>StAR</i> 8p11.2	塩喪失, 色素沈着 外性器女性化
リポイド過形成症 (一部)	コレステロール側鎖切断酵素 (P450scc)	<i>CYP11A</i> 15q23-q24	性腺機能低下
3β-水酸化ステロイド 脱水素酵素欠損症	3β-水酸化ステロイド 脱水素酵素 3β-HSD (I, II)	3β-HSD 1p13.1	色素沈着 女性性分化異常 男性性分化異常
17α-水酸化酵素欠損症	17α-水酸化酵素/ 17,22 リアーゼ P450c17 α	<i>CYP17</i> 10q24.3	色素沈着, 高血圧 外性器女性化 性腺機能低下
11β-水酸化酵素欠損症	11β-水酸化酵素 P450c11 β	<i>CYP11β</i> 8q21	色素沈着 男性化, 高血圧
P450 oxidoreductase (POR) 欠損症	P450 oxidoreductase (POR)	<i>POR</i> 7q11.2	外陰部異常 性腺機能低下, 骨異常 軽度副腎不全

また無治療の場合, 成長促進, 骨年齢促進, 思春期早発, 月経異常をきたす。

臨床症状に加え, 血中 ACTH, 17-OHP の高値, 血中コルチゾール低値, 尿中 17-KS 高値, 染色体検査などを組み合わせて診断する。

治療はグルココルチコイドの補充療法に加え, 塩喪失型ではミネラルコルチコイドの補充療法が必要である。

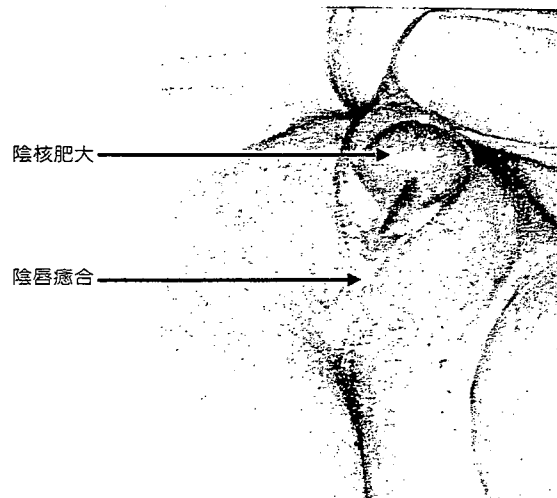


図3 副腎過形成症女児の外陰部
(21-水酸化酵素欠損症, P450c21欠損)

リポイド過形成症

ステロイド合成の最初の段階に異常が生じ、すべてのステロイドホルモン合成が障害される。遺伝的な性にかかわらず外性器は女性型を示し、生後早期から重篤な副腎不全症状をきたす。ほとんどはステロイド産生急性調節蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein ; StAR) の異常により、ステロイド産生が行われるミトコンドリア外膜から内膜側へコレステロールを移送できないために生じる。まれにコレステロール側鎖切断酵素異常によるものもある。

3β-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

コルチゾール、アルドステロン、性ホルモンの合成障害と DHEA、プレグネノロンの過剰産生から、副腎不全、塩喪失症状、外性器異常 (男児の外性器女性化、女児で軽度の男性化) を生じる。

17α-水酸化酵素欠損症

ミネラルコルチコイド [主体はデオキシコルチコステロン (DOC)] の過剰分泌により低 K 血症を伴う高血圧を認め、性ステロイド生合成の低下から女児 (46, XX) での性腺機能低下症、男児 (46, XY) での外性器女性化をきたす。コルチコステロン (B) が高値を示し、そのグルココルチコイド作用のため副腎不全症状が軽度のことがある。

11β-水酸化酵素欠損症

典型的な症状を示す古典型では、おもな症状として、副腎性男性ホルモンの過剰による男性化と、DOC の増加により高血圧を認める。

II 器官系統別の病態生理

P450 oxidoreductase (POR) 欠損症

POR はミクロソームの電子伝達を支配し、さまざまな酵素活性に必要とされる。POR 異常では酵素の複合異常から、21-水酸化酵素欠損症と 17 α -水酸化酵素欠損症を中心に副腎不全、外陰部異常、性腺機能低下、先天性骨系統異常 (Antley-Bixler 症候群：頭蓋早期癒合、上腕骨・橈骨癒合など) がみられる。

●D 副腎不全・塩喪失による症状と初期治療の理解

臨床症状から副腎過形成症・副腎不全が疑われた場合やマス・スクリーニングで 17-OHP の異常高値の場合、血液・尿の検体採取後ただちにヒドロコルチゾン (水溶性ヒドロコルチゾン[®]、サクシゾン[®]、ソル・コーテフ[®]、コートリル[®]) を点滴静注または経口投与し、急性副腎不全の治療・発症阻止を行う。急性副腎不全を認めた場合はヒドロコルチゾンを 10~20mg/kg (最高 100mg) 急速静注後、引き続いて同量を 24 時間で点滴静注する。また輸液によるブドウ糖、Na、水分の補充と高カリウム血症への対応 (K を含まない輸液、イオン交換樹脂、など) を行う。

副腎不全症状のない場合も肥大した副腎の抑制を目的にコートリル[®] 50~200mg/m²/day を経口投与し、その後は 3~4 週かけて漸減し維持量 (乳児期 20~40、幼児期 15~30、学童期 10~20mg/m²/day) を投与する。

塩喪失症状があるときはミネラルコルチコイドとして酢酸フルドコルチゾン (フロリネフ[®]) 0.025~0.2mg/day を分 1~3 で投与する。また 1 歳までは食塩 (0.1~0.2g/kg/day) 補充も必要である。ヒドロコルチゾン大量投与中はミネラルコルチコイドの投与は不要である。

なおマス・スクリーニングで異常を指摘され 17-OHP の軽度上昇を認めるが、臨床症状や電解質異常がない場合は慎重に経過観察・検査を行い、非古典型 21-水酸化酵素欠損症や他の副腎過形成症の可能性に注意する。

●E 女児の男性化と治療

21-水酸化酵素欠損症や 11 β -水酸化酵素欠損症の女児 (46, XX) では、外性器の男性化に対して陰核・陰形成術が必要となる。手術時期や方法は症例により異なるが、乳児期から熟練した外科医 (小児外科、泌尿器科) を受診し、2~3 歳までに終了することが望ましい。また 21-水酸化酵素欠損症の女児の外性器男性化を防ぐために胎児治療 (妊娠 9 週以前から母体に胎盤を通過できるステロイドとしてデキサメタゾンを投与し、ACTH、副腎アンドロゲンの合成を抑制) が行われることもある。

●F 長期 (生涯) にわたる副腎皮質ホルモン補充治療の必要性和注意

ヒドロコルチゾンは必要量に個人差があり症例ごとに調整が必要であり、生涯服用が必要となるが、適切な対応が行われれば生命予後は良好である。適切な成長 (身長、体重) を維持すること、血漿レニンや ACTH、17-OHP、テストステロンを正常域に近づけるよう治療をすすめる。治療が不十分な場合、男性ホルモン過剰から身長増加促進、骨年齢促進、思春期早発、

色素沈着増強などを生じる。またヒドロコルチゾン過剰でも肥満や成長障害, Cushing 徴候をきたす。

発熱, 外傷, 手術, 抜歯などのストレス時には維持量の2~3倍のヒドロコルチゾンの内服や点滴静注(6時間ごと25~50mg/m²または25mg/m²静注後75mg/m²を24時間持続点滴静注)を行い, 副腎不全を予防する。

● G その他の副腎過形成症の知識 (21-水酸化酵素欠損症との症状の違い)

典型的な21-水酸化酵素欠損症とは異なる場合, その他の副腎過形成症や副腎低形成症などとの鑑別が必要となる。臨床症状, 血液(染色体, SRY遺伝子, 電解質, コルチゾール, ACTH, レニン活性, アルドステロン, 17-OHP, 性ステロイド: テストステロン, DHEA, アンドロステロンなど)・尿(17-KS, 17-OHCS, 尿中ステロイド分析)検査でも確定がつかない場合には, ACTH負荷試験や遺伝子診断も組み合わせて診断する必要がある。

参考文献

- 1) 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会: 先天性副腎皮質過形成症(21-水酸化酵素欠損症)新生児マス・スクリーニング陽性者の取り扱い基準; 診断の手引き. 日小児会誌, 103: 695-697, 1999.
- 2) 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会: 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性副腎皮質過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂). 日小児会誌, 103: 698-701, 1999.
- 3) 向井徳男, 藤枝憲二: 副腎異常; 先天性副腎皮質過形成症. 小児科, 48: 1671-1676, 2007.

[志村 直人/市川 剛/有阪 治]

性分化疾患に関する コンセンサス

藤枝憲二

旭川医科大学医学部小児科教授

近年、性分化疾患に関する診断、外科手技、社会心理学的問題の理解、および患者擁護の認識と受容に大きな進展がみられることから、2005年度に米国シカゴにおいてLawson Wilkins小児内分泌学会（Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society；LWPES）と欧州小児内分泌学会（European Society for Pediatric Endocrinology；ESPE）がホストとなり、コンセンサス会議がもたれた。この会議において疾患名の変更、診断、治療（内科、外科）、社会心理的問題、外科治療後のアウトカムなど性分化疾患の管理について討議され、その成果としてコンセンサスステートメント（合意見解）が公表された¹⁾。

本稿では、その概略を紹介する。しかし、この合意見解は、必ずしも日本の実情に合わない点もあり、今後日本に合ったように改良し、日本版性分化疾患の診療ガイドラインが作成されることを期待したい。なお、この合意見解の日本語訳は日本小児内分泌学会の性分化委員会にて作成されているので、ご一読頂きたい（図1）²⁾。

性分化異常症の 新しい命名法と分類

従来用いられているインターセックス（中間の性）、仮性半陰陽、真性半陰陽（雌雄同体）、性転換などの用語は、患者にとっては蔑視的な意味が潜むものと感じられること³⁾、専門家や親にとって紛らわしいものであると認識され用語の変更が求められた。その結果新しい命名法として「性分化疾患」（Disorders of Sex Development；DSD）という用語が採用された。

これは、染色体、性腺、または解剖学的性が非定型である先天的状態と定義され、従来の男性仮性半陰陽は46,XY DSDに、女性仮性半陰陽は46,XX DSDに、真性半陰陽は精巢卵巣性DSDに、XX男性とXX性転換は46,XX精巢性DSDに、XY男性あるいはXX性転換は46,XX精巢性DSDに、XY性転換は46,XY完全型性腺形成不全とよばれることとなった。

専門用語の変更案は、表1に要約される通りである。また、これに基づく

図1 従来の疾患名のもとでの性分化疾患の診断アルゴリズム

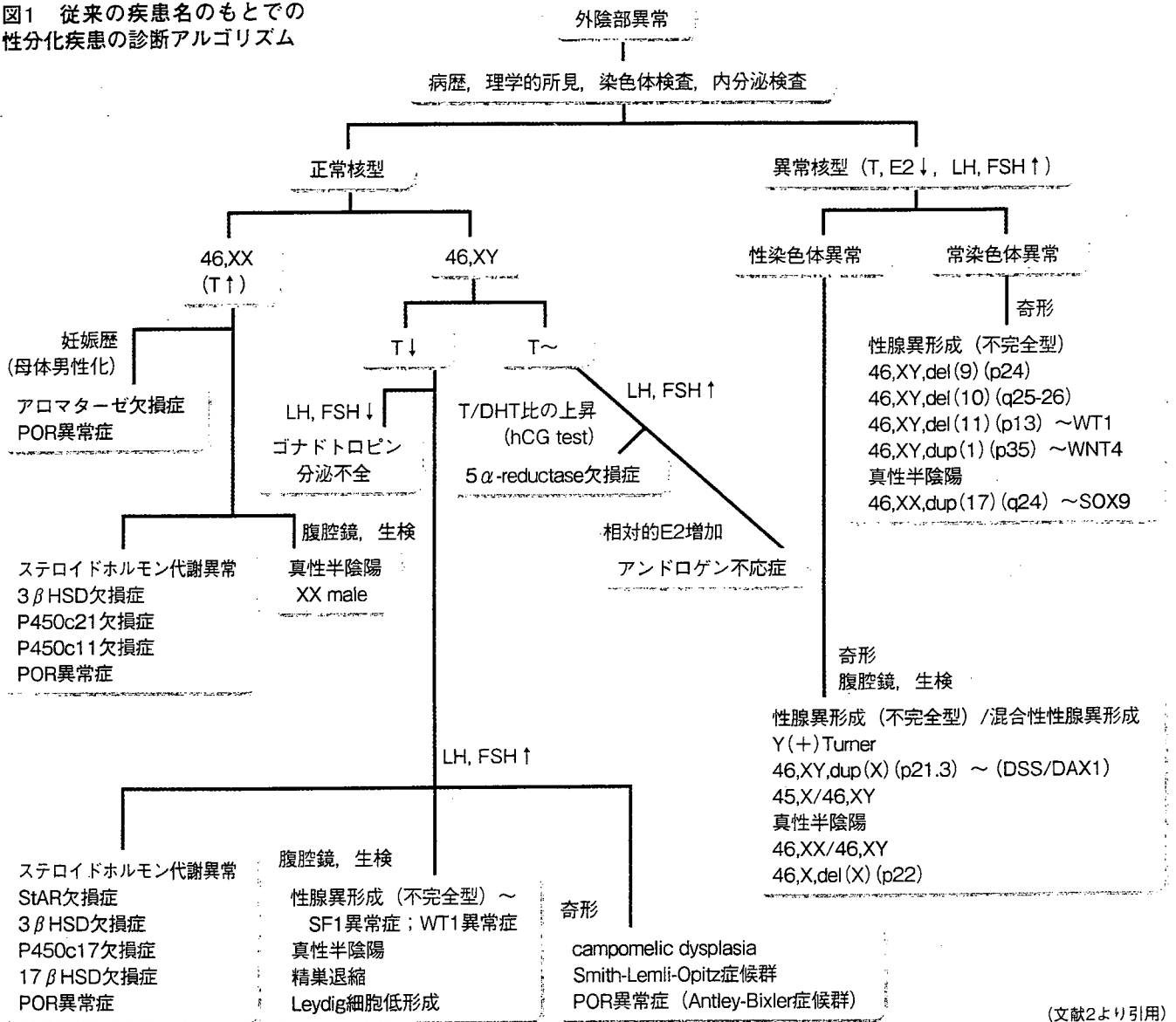


表1 性分化疾患の新命名法

旧命名法	新命名法
intersex	disorders of sex development (DSD)
male pseudohermaphrodite	46,XY DSD
undervirilization of an XY male	
undermasculinization of an XY male	
female pseudohermaphrodite	46,XX DSD
overvirilization of an XX female	
masculinization of an XX female	
true hermaphrodite	ovotesticular DSD
XX male or XX sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

(文献1, 2より引用)

(文献2より引用)

DSD分類例を表2に示す。

「性分化疾患」の管理

患者への最適な臨床管理には、①社会的性別の割り当て (gender assignment) は、専門家による新生児の評価前に行ってはならない。②評価と長期管理は、熟練した集学的チームが存在するセンターで行う。③すべての人が社会的性別の割り当てを受けられる。④患者と家族に対するオープンなコミュニケーションが必須で、彼らの意思決定への参加が推奨される。⑤患者と家族の懸念が尊重され、極秘に扱われることを含むべきであるとしている。チーム医療の重要性が強調され、最適なケアには、通常三次医療センター

にみられる経験豊富な集学的チーム医療が必要であり、理想的には、チーム内に内分泌学、外科または泌尿器科、心理学・精神医学、婦人科、遺伝学、新生児学、および可能であればソーシャルワーク、看護学、医療倫理学を専門分野とする小児科医がいることが望ましいとされている⁹⁾。

中核になる構成は、DSDの種類、人的資源、発達の前後関係、および地域によって異なろう。家族のプライマリケア医との継続的なコミュニケーションも必須である⁹⁾。サポートグループは、DSD患者と家族にケアを提供する際に重要な役割を果たす⁹⁾。

臨床的評価

家族歴および出生前既往歴、奇形徴

候を網羅した理学的所見、および正常値と比較した生殖器構造の評価を記録する (表3)。DSDを示唆する基準とは、①明瞭な外陰部・生殖器のambiguity (例、排泄腔外反症)。②女性型外陰部・生殖器で、陰核肥大、後部陰唇癒合、または鼠径部/陰唇塊を伴うもの。③男性型外陰部・生殖器で、両側停留精巣、小陰茎、孤立性の会陰部開口型尿道下裂、または停留精巣を合併する軽度の尿道下裂を伴うもの。④CAIS (complete androgen insensitivity syndrome) などのDSD家族歴。⑤外陰部・生殖器外観と出生前核型との不一致がある。

DSDの原因の多くは新生児期に認識される。小児期後期および若年成人期における症状としては、それまで認識

表2 性分化疾患の分類

性染色体異常に伴う性分化疾患 (sex chromosome DSD)	46,XY 性分化疾患 (46,XY DSD)	46,XX 性分化疾患 (46,XX DSD)
A) 45,X (Turner症候群など)	A) 性腺 (精巣) 分化異常 1. 完全型性腺異形成 (Swyer症候群) 2. 部分型性腺異形成 3. 精巣退縮症候群 4. 卵精巢性 (ovotesticular) DSD	A) 性腺 (卵巣) 分化異常 1. 卵精巢性 (ovotesticular) DSD 2. 精巣発生異常 testicular DSD (SRY+, dupSOX9など) 3. 性腺異形成症
B) 47,XXY (Klinefelter症候群など)	B) アンドロゲン合成障害・作用異常 1. アンドロゲン生合成障害 (17β-HSD欠損症, 5α還元酵素欠損症, StAR異常症など) 2. アンドロゲン不応症 (CAIS, PAIS) 3. LH受容体異常 (Leydig細胞無形成, 低形成) 4. AMHおよびAMH受容体異 (Müller管遺残症)	B) アンドロゲン過剰 1. 胎児性 (21水酸化酵素欠損症, 11β水酸化酵素欠損症など) 2. 胎児胎盤性アンドロゲン過剰 (アロマターゼ欠損症, POR異常症) 3. 母体性 (luteoma, 外因性など)
C) 45,X/46,XY (混合性性腺異形成, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD)	C) その他 (重症尿道下裂, 総排泄腔外反など)	C) その他 (総排泄腔外反, 腔閉鎖, MURCSなど)
D) 46,XX/46,XY (キメラ, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD)		

(文献1, 2より引用)

されていなかった外陰部・生殖器の ambiguity, 女兒における鼠径ヘルニア, 遅発または不完全な思春期の発達, 女兒の男性化, 原発性無月経, 男児における乳房発達, 男児における肉眼的でときに周期的な血尿, が挙げられる。

診断的評価

新生児では, XおよびY特異的プローブを用いた核型分析 (出生前核型が判明している場合でも), 画像撮影 (腹腔骨盤超音波), 17-ヒドロキシprogテストロン, テストステロン, ゴナ

ドトロピン, 抗ミューラーホルモン (わが国では一般的ではない), 血清電解質の測定, 尿検査, が第一選択検査として挙げられる。これらの検査結果は通常48時間以内に判明し (わが国では外注の場合, より時間を要する), 実用的診断を下すには十分である。

意思決定アルゴリズムは, より詳しい検査のガイドとして利用できる^{7,8)} (例えば図1)。より詳しい検査として, 精巣と副腎のステロイド生合成を評価するためのhCG (human chorionic gonadotropin) およびACTH

(adrenocorticotrophic hormone) 負荷検査, GC (gas chromatograph) 質量分析による尿中ステロイド解析, 画像撮影, 性腺組織の生検が含まれる。遺伝子解析の一部は臨床サービス検査機関で行われる。

しかし, 現時点において分子診断は, 費用, アクセスのしやすさ, および品質管理の制約がある⁹⁾。研究検査機関は, 機能解析を含む遺伝学的検査を提供するが, 結果伝達の制約に直面する場合がある⁹⁾。

表3 外性器 (陰茎, 精巣) サイズ

sex	population	age	stretched penile length (PL) (cm)	penile width (cm)	mean testicular volume (ml)
M	USA	30 weeks GA	2.5		
M	USA	full term	3.5 (0.4)	1.1 (0.1)	0.52 (median)
M	Japan	term of 14 years	2.9 (0.4) to 8.3 (0.8)		
M	Australia	24~36 weeks GA	PL=2.27+ (0.16 GA)		
M	China	term	3.1 (0.3)	1.07 (0.09)	
M	India	term	3.6 (0.4)	1.14 (0.07)	
M	N America	term	3.4 (0.3)	1.13 (0.08)	
M	Europe	10 years	6.4 (0.4)		0.95 to 1.20
M	Europe	adult	13.3 (1.6)		16.5 to 18.2
sex	population	age	clitoral length (mm)	clitoral width (mm)	perineal length* (mm)
F	USA	full term	4.0 (1.24)	3.32 (0.78)	
F	USA	adult nulliparous	15.4 (4.3)		
F	UK	adult	19.1 (8.7)	5.5 (1.7)	31.3 (8.5)

(文献1, 2より引用)

values are mean (SD) unless specified.

*distance from posterior fouchette to anterior ancl margin.

GA=gestational age. PL=penile length.

わが国のデータは下記参照

Fujieda K, Matsuura N: Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence I: change of testicular volume. Acta Paediatr Jpn 1987; 29: 214-9.

Fujieda K, Matsuura N: Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence II: change of penile length. Acta Paediatr Jpn 1987; 29: 220-3.

Matsuo N, Anzo M, Sato S, et al: Testicular volume in Japanese boys up to the age of 15 years. Eur J Pediatr 2000; 159: 843-5.

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: 1215-20.

新生児における性別の割り当て

性別の割り当てには、診断、外陰部・生殖器の外観、手術の選択肢、生涯にわたる代償療法の必要性、妊孕性の可能性、家族の意見、およびときに文化的慣行に関連する環境を考慮する。

性別の割り当てに関して、疾患によりある程度の指針が示されている。例えば、乳児期に女性の性を割り当てられた46,XX CAH (congenital adrenal hyperplasias) 患者の90%以上¹⁰⁾と46,XY CAISのすべて¹¹⁾が乳児期に女性とされている。乳児期に女性の性を割り当てられ思春期に男性化をきたす(そして全員が男性性を割り当てられる)5 α 還元酵素(5 α RD2)欠損患者の約60%が男性として生活している¹²⁾。

診断が乳児期に行われる5 α RD2、およびおそらく17 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(17 β HSD3)欠損患者でも、大半の患者における男性としての自己認識(male gender identity)と生殖の可能性(5 α RD2では証明されているが17 β HSD3では不明)について、性別割り当てのエビデンスを提供する際に論じる必要がある¹²⁻¹⁴⁾。

PAIS (partial androgen insensitivity syndrome)、アンドロゲン生合成欠損、および不完全性腺形成不全を有する患者では、男性として育てられた場合でも女性として育てられた場合でも、患者の約25%が養育された性に不満を感じている¹⁵⁾。小陰茎症患者は、男性または女性として養育された患者において割り当てられた性別への満足感が等しいこと、手術の必要がないこと、お

よび男性として養育された患者の生殖の可能性を考慮して、すべて男性として養育されることが支持される¹¹⁾。

卵精巢性DSD患者における養育上の性別決定では、性腺分化と外陰部・生殖器発達に基づき妊孕性について考慮し、選択された性と外陰部・生殖器が一致することまたはそのようにできることを考慮すべきである。

混合型性腺形成不全症例では、出生前アンドロゲン曝露、思春期および思春期後の精巣機能、陰茎發育、および性腺位置を考察する。

女性として養育された排泄腔外反症患者は多様な性同一性アウトカムを示すが、65%以上は女性として生活している¹⁶⁾。

外科的管理

外科医は、乳児期から成人期まで、外科的な一連の流れとその後の成り行きの概要を明らかにする責任がある。これらの手順は、小児ケアとDSDの手術に熟練した外科医しか行なってはならない。陰核肥大が軽度の場合、親が手術を選択する傾向は低く¹⁷⁾、手術は男性化が著しい場合(Prader III, IV, V)にのみ考慮されるべきで、適切であれば通常の尿生殖洞修復とともに施行する。陰核手術によりオルガスム機能や勃起感覚が障害されることがあるため、手術の手順は解剖学に基づき勃起機能と陰核神経分布を維持する必要がある。厳密な外観の形成より機能的アウトカムが重視される。一般に、生後1年以内に外形的な理由からなされる手術は親の悲嘆を軽減し、小児と親

の愛着を高めると感じられている¹⁸⁻²¹⁾。この考え方の体系的なエビデンスはない。

膣と尿道の早期分離を却下するに足りうる機能的解剖学の確立に関連するエビデンスは不十分である²²⁾。早期再建の合理的根拠には、米国小児科学会(American Academy of Pediatrics; AAP)の性器手術時期に関するガイドライン²³⁾、早期乳児期の組織に対するエストロゲンの有益な作用、および卵管を介した尿路と腹膜の接着による合併症の可能性を回避することが挙げられる。

乳児期の外科的再建は思春期に改良しなければならなくなると予想される²⁴⁻²⁶⁾。膣拡大は思春期前に行うべきでない。外科医は、尿生殖洞障害再建にかかわる数種の術法に習熟していなければならない。膣が欠損あるいは低形成である場合、患者の精神的な準備が整い処置に十分な協力が得られれば、思春期に膣形成術を施行する。普遍的に有効な単一の手技があるわけではない。自己拡張(self dilatation)、皮膚あるいは腸を使用する膣形成は、それぞれ固有の長所と短所をする。

尿道下裂を伴うDSD症例²⁷⁾では、慎重なテストステロン補充とともに、尿道索矯正、尿道再建などの標準的な外科的修復技法が適用される。成人期の陰茎形成の程度と複雑さは、性別割り当ての成否がこの処置に依存する場合には、初期カウンセリングにおいて考慮する必要がある²⁸⁾。これは性別割り当てのバランスに影響することがある。

ヒト組織工学(再生医療)の利用を

含むペニス再建について患者に非現実的な期待を与えてはならない。卵形嚢またはMüller管遺残などの無症候性で生に不一致な構造物は、将来症状が現れれば外科的切除の適応となりうるが、その予防的切除が必要であるというエビデンスはない。成人期において陰茎形成が成功した男性では、海綿性人工器官を挿入してもよいが、高い罹患率を伴う。

女性として養育されたCAIS²⁹⁾およびPAIS患者の精巣は、成人期に悪性腫瘍をきたさないように切除する必要がある。エストロゲン補充療法が利用できれば、診断時の早期精巣切除が選択技に入り、関連するヘルニアの発症、精巣の存在による精神的問題、および悪性腫瘍リスクを軽減できる。親による選択の道は、CAISにおいて最も早期に報告された悪性腫瘍が14歳であるため、思春期まで据え置くことができる³⁰⁾。男性として養育された混合型性腺形成不全症(mixed gonadal dysgenesis; MGD)患者の線状性腺は、小児期早期に腹腔鏡下(または開腹術)で切除する必要がある²⁹⁾。性腺異形成とY染色体成分を有する女性(両側索状性腺)では、小児期早期に両側性腺切除を行う。女性として養育されたアンドロゲン生合成欠損患者では、性腺切除は思春期前に行わなければならない。性腺異形成患者の陰嚢内精巣は悪性腫瘍をきたすリスクがある。最新の勧告では、carcinoma in situまたは精細管内生殖細胞腫とよばれる前癌病変の徴候を探る思春期の精巣生検が推奨されている。陽性であ

れば、局所低線量照射前に、精子 bankingを行う選択肢が考えられる³¹⁾。

DSDの外科的管理では妊孕性の保持を推進する選択肢も考慮する。無症候性卵形嚢患者では、精管の連続性維持の機会を増大するためには腹腔鏡下の切除が最良の方法である。両側卵巣精巣を有する患者では、機能性卵巣組織により生殖可能な場合がある^{29, 32)}。卵巣と精巣組織の分離は技術的に困難なことがあり、可能である場合には生後早期に施行する必要がある。

性ステロイドホルモン補充

性腺形成不全、性ステロイドホルモン生合成障害、およびアンドロゲン抵抗性を有する患者では、一般的に性腺機能低下症が認められる。思春期導入開始時期は異なりうるが、その時期は、症状について話し合い、治療に対する長期的順守の基盤を築く好機である。思春期のホルモン導入は、精神的性発達成熟のための心理社会的サポートとともに、正常な思春期成熟に即して行い、二次性徴、思春期成長サポート、至適骨塩密度を導く³³⁾。男性では、テストステロン製剤の筋内デポ注射が一般的に利用されているが、経皮製剤も利用できる³⁴⁻³⁶⁾。PAIS患者では、至適な効果を得るために超生理学的用量が必要な場合もある³⁷⁾。性腺機能低下症の女性では、二次性徴と月経を誘導するためにエストロゲン補充が必要である。黄体ホルモンは、通常、破綻出血後、またはエストロゲン継続投与から1~2年以内に追加する。周期的な黄体ホルモン補充が子宮のない女性に有効

というエビデンスはない。

心理社会的管理

専門家を含む精神保健スタッフにより提供されるDSDの心理社会的ケアは、前向きな適応を促すために統合的な管理でなければならない。この専門的技量によって、性別の割り当て/再割り当て、手術の時期、性ホルモン補充に関するチームの決定が促進される。性同一性の発達は3歳までに始まるが³⁸⁾、信頼性の高い評価ができる最低年齢は依然不明である。性別再割り当ての年齢期限が18カ月という通説は、注意して扱い、慎重に考慮する必要がある。

DSDのアウトカム

長期アウトカムには、外的および内的生殖器表現型、妊孕性・性的機能・社会的ならびに精神的性発達適応を含む身体の健康、精神的健康、QOL、社会参加を含める必要がある。

外科的アウトカム

早期手術により満足できるアウトカムが得られることが示唆されている^{15, 17, 39, 40)}。とはいえ、陰核形成のアウトカムは、性感低下、陰核組織喪失、審美的問題に関連する問題をきたしている⁴¹⁾。膣形成手技は、膣口に癒痕を形成する可能性を孕み、信頼性の高い性的機能が得られるまでに膣入り口に何度も修復を要することがある。膣形成術は新生物の発生リスクを孕んでいる⁴²⁾。膣形成によるリスクは、尿道と膣の合流点の位置によって異なる。長

期アウトカムの解析は、外科手技と診断カテゴリーの交錯で複雑化している⁴³⁾。CAIS女性患者で陰延長術を要する女性はほとんどいない⁴⁴⁾。

陰茎を有するが男性化が不足している男性のアウトカムは、尿道下裂の重症度と勃起組織の量によって決定される。女性化生殖器形成では、男性化生殖器形成と異なり、受容できるアウトカムの達成に要する手術が少なく、結果的に泌尿器科学的困難も少ない¹⁵⁾。男性性を割り当てられた患者と同様、女性性を割り当てられた患者における性的機能とQOLに関する長期データには大幅な相違がみられる。早期手術（生後12カ月未満）と後期手術（思春期および成人期）の有効性、あるいはさまざまな手技の有効性に関する対照臨床試験はない。

性腺腫瘍のリスク

腫瘍リスクが最大であったのは、TSPY（testis-specific protein Y encoded）陽性の性腺異形成患者および腹腔内性腺を伴うPAIS患者で、最小（<5%）であったのは、卵巣精巣⁴⁵⁾およびCAIS患者であった^{46, 47)}。表4に診断別の腫瘍発生リスクの要約と管理のための勧告を示す。

今後の研究

DSDへの関与が知られている遺伝子を表5と表6に示してある。組織特異的動物ノックアウトモデル、比較ゲノムハイブリダイゼーション、およびマウス泌尿生殖器隆起のマイクロアレイスクリーンの使用は、DSDを引き起こす新しい遺伝子の同定に有用である⁴⁸⁾。この作業に国際的に協力して取り組む

機運を維持することが不可欠である。

DSDにおける性同一性の決定因子については、依然として解明すべきことが多い。今後の研究では、考察すべき決定因子が複数存在すること、性同一性が成人期に向かって変化しうること、を認識しながら、代表的なサンプリングにより性同一性の慎重な評価を行う必要がある。心理学的管理の観点では、時期と内容に関する情報管理の有効性を評価する研究が求められる。

DSDにおける外科処置のパターンは、手術の時期と利用する手技に関して変化しつつある。常に進展する臨床行為により課せられる困難を認識しながら、全体的に早期手術と後期手術の効果を比較評価することは必須である。

長期アウトカムに関する情報が著しく不足していることについては明白な合意が達成された。今後の研究では、

表4 胚細胞腫瘍の発症リスク

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

（文献1, 2より引用）

表5 性分化疾患に関わる遺伝子異常：46,XY

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

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

(文献1, 2より引用)

表6 性分化疾患に関わる遺伝子異常：46,XX

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

遺伝形式 AR：常染色体劣勢性
外陰部 M：男性型 A：中間型

(文献1, 2より引用)

アウトカムを標準的な方法で評価し^{38,49)}、すべての慢性症状に関連するガイドラインを考慮した適切な手段を用いる必要がある (<http://www.who.int/classifications/icf/en/>)。これらは本来前方視的で選択バイアスを回避するようにデザインされていることが望ましい。

◎文献

- 1) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES/ESPE Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; **91**: 554-63.
- 2) 緒方 勤, 堀川玲子, 長谷川奉延ほか: 性分化異常症の管理に関する合意見解. *日児誌* 2008; **112**: 565-78.
- 3) Conn J, Gillam L, Conway GS: Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ* 2005; **331**: 628-30.
- 4) Lee PA: A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; **17**: 133-40.
- 5) American Academy of Pediatrics. Council on Children with Disabilities. Care coordination in the medical home: integrating health and related systems of care for children with special health care needs. *Pediatrics* 2005; **116**: 1238-44.
- 6) Warne G: Support groups for CAH and AIS. *Endocrinologist* 2003; **13**: 175-8.
- 7) Ogilvy-Stuart AL, Brain CE: Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004; **89**: 401-7.
- 8) Quillin JM, Jackson-Cook C, Bodurtha J: The link between providers and patients: how laboratories can ensure quality results with genetic testing. *Clin Leadersh Manag Rev* 2003; **17**: 351-7.
- 9) Pagon RA, Tarczy-Hornoch P, Baskin PK, et al: Gene Tests-Gene Clinics: genetic testing information for a growing audience. *Hum Mutat* 2002; **19**: 501-9.
- 10) Dessens AB, Slijper FM, Drop SL: Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005; **32**: 389-97.
- 11) Mazur T: Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav* 2005; **34**: 411-21.
- 12) Cohen-Kettenis PT: Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005; **34**: 399-410.
- 13) Nicolino M, Bendelac N, Jay N, et al: Clinical and biological assessments of the undervirilized male. *BJU Int* 2004; **93** (suppl 3) : 20-5.
- 14) Mendonca BB, Inacio M, Costa EM, et al: Male pseudohermaphroditism due to 5alpha-reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian Cohort. *Endocrinologist* 2003; **13**: 202-4.
- 15) Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, et al: Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics* 2002; **110**: e31.
- 16) Meyer-Bahlburg HF: Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav* 2005; **34**: 423-38.
- 17) Lee PA, Witchel SF: Genital surgery among females with congenital adrenal hyperplasia: Changes over the past five decades. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; **15**: 1473-7.
- 18) Rink RC, Adams MC: Feminizing genitoplasty: state of the art. *World J Urol* 1998; **16**: 212-8.
- 19) Farkas A, Chertin B, Hadas-Halpren I: 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. *J Urol* 2001; **165**: 2341-6.
- 20) Baskin LS: Anatomical studies of the female genitalia: surgical reconstructive implications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; **17**: 581-7.
- 21) Crouch NS, Minto CL, Laio LM, et al: Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study. *BJU Int* 2004; **93**: 135-8.
- 22) Meyer-Bahlburg HF, Migeon CJ, Berkovitz GD, et al: Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies. *J Urol* 2004; **171**: 1615-9.
- 23) American Academy of Pediatrics: Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia. *Pediatrics* 1996; **97**: 590-4.
- 24) Eroglu E, Tekant G, Gundogdu G, et al: Feminizing surgical management of intersex patients. *Pediatr Surg Int* 2004; **20**: 543-7.
- 25) Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, et al: Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what

- happens at puberty? *J Urol* 1999; **161**: 1588-91.
- 26) Bailez MM, Gearhart JP, Migeon CG, et al: Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt wasting adrenal hyperplasia. *J Urol* 1992; **148**: 680-4.
 - 27) Mouriquand PD, Mure PY: Current concepts in hypospadiology. *BJU Int* 2004; **93** (suppl 3) : 26-34.
 - 28) Bettocchi C, Ralph DJ, Pryor JP: Pedicled pubic phalloplasty in females with gender dysphoria. *BJU Int* 2005; **95**: 120-4.
 - 29) Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. In: Williams textbook of endocrinology, 10th edition, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K.S, eds, WB Saunders, Philadelphia, p842-1002, 2003.
 - 30) Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, Ali MM: Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**: 530-1.
 - 31) Rorth M, Rajpert-DeMeyts E, Andersson L, et al: Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; **205**: 166-86.
 - 32) Nihoul-Fekete C: The Isabel Forshall Lecture. Surgical management of the intersex patient: an overview in 2003. *J Pediatr Surg* 2004; **39**: 144-5.
 - 33) Warne GL, Grover S, Zajac JD: Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. *Treat Endocrinol* 2005; **4**: 19-29.
 - 34) Rogol AD: New facets of androgen replacement therapy during childhood and adolescence. *Expert Opin Pharmacother* 2005; **6**: 1319-36.
 - 35) Ahmed SF, Tucker P, Mayo A, et al: Randomized, cross over comparison study of the short-term effect of oral testosterone undecanoate and intramuscular testosterone depot on linear growth and serum bone alkaline phosphatase. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; **17**: 941-50.
 - 36) Mayo A, Macintyre H, Wallace AM, Ahmed SF: Transdermal testosterone application: pharmacokinetics and effects on pubertal status, short-term growth, and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 681-7.
 - 37) Weidemann W, Peters B, Romalo G, et al: Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid binding domain of the androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **83**: 1173-81.
 - 38) Martin CL, Ruble DN, Szkrybalo J: Cognitive theories of early gender development. *Psychol Bull* 2002; **128**: 903-33.
 - 39) Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al: Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res* 2002; **58**: 188-95.
 - 40) Warne G, Grover S, Hutson J, et al; Murdoch Childrens Research Institute Sex Study Group: A long-term outcome study of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; **18**: 555-67.
 - 41) Creighton SM: Long-term outcome of feminization surgery: the London experience. *BJU Int* 2004; **93** (suppl 3) : 44-6.
 - 42) Steiner E, Woernle F, Kuhn W, et al: Carcinoma of the neovagina: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002; **84**: 171-5.
 - 43) Schober JM: Long-term outcomes of feminizing genitoplasty for intersex. In: *Pediatric surgery and urology: long-term outcomes*. WB Saunders Co, London, (in press).
 - 44) Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al: Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2664-9.
 - 45) Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS: Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adults with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993; **17**: 1124-33.
 - 46) Cools M, van Aerde K, Kersmaekers AM, et al: Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 5295-303.
 - 47) Hannema SE, Scott IS, Rajpert-DeMeyts E, et al: Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol* 2006; **208**: 518-27.
 - 48) Small CL, Shima JE, Uzumcu M, et al: Profiling gene expression during the differentiation and development of the murine embryonic gonad. *Biol Reprod* 2005; **72**: 492-501.
 - 49) Zucker KJ: Measurement of psychosexual differentiation. *Arch Sex Behav* 2005; **34**: 375-88.