

Acknowledgments

We thank Dr. Ken-Ichirou Morohashi, Department of Molecular Biology Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, for providing us with the human Ad4/BP expression vector, Dr. Toshihiko Yanase,

Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, for providing human *CYP19* promoter vector and Dr. Tomonobu Hasegawa, Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, for PCR primers for *NR5A1*.

References

- Morohashi KI, Omura T (1996) Ad4BP/SF-1, a transcription factor essential for the transcription of steroidogenic cytochrome P450 genes and for the establishment of the reproductive function. *FASEB J*. 10:1569-577.
- Parker KL, Schimmer BP (1997) Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. *Endocr Rev*. 18:361-377.
- Hasegawa T (2008) SF-1 mutations in humans. *GGH*. 24:1-5 (on line).
- Luo X, Ikeda Y, Parker KL (1994) A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell*. 77:481-490.
- Bland ML, Jamieson CA, Akana SF, Bornstein SR, Eisenhofer G, Dallman MF, Ingraham HA (2000) Haploinsufficiency of steroidogenic factor-1 in mice disrupts adrenal development leading to an impaired stress response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97:14488-14493.
- Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL (1999) A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet*. 22:125-126.
- Achermann JC, Ozisik G, Ito M, Orun UA, Harmanci K, Gurakan B, Jameson JL (2002) Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 87:1829-33.
- Ito M, Achermann JC, Jameson JL (2000) A naturally occurring steroidogenic factor-1 mutation exhibits differential binding and activation of target genes. *J Biol Chem*. 275 31708-31714.
- Mallet D, Bretones P, Michel-Calemard L, Dijoud F, David M, Morel Y (2004) Gonadal dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46, XY patient heterozygous for the nonsense C16X mutation: a case of SF1 haploinsufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 89:4829-4832.
- Hasegawa T, Fukami M, Sato N, Katsumata N, Sasaki G, Fukutani K, Morohashi K, Ogata T (2004) Testicular dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46,XY patient with a heterozygous inactive mutation of steroidogenic factor-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 89:5930-5935.
- Correa RV, Domenice S, Bingham NC, Billerbeck AE, Rainey WE, Parker KL, Mendonca BB (2004) A microdeletion in the ligand binding domain of human steroidogenic factor 1 causes XY sex reversal without adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 89:1767-1772.
- Katsumata N, Horikawa R, Ogata T, Tanaka T (2006) Two novel mutations in the steroidogenic factor 1 gene causing XY sex reversal without adrenal insufficiency. In 88th Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston USA p87 (Abstract).
- Reuter AL, Goji K, Bingham NC, Matsuo M, Parker KL (2007) A novel mutation in the accessory DNA-binding domain of human steroidogenic factor 1 causes XY gonadal dysgenesis without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 157:233-238.
- Coutant R, Mallet D, Lahlou N, Bouhours-Nouet N, Guichet A, Coupris L, Croué A, Morel Y (2007) Heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 in 46,XY subjects may mimic partial androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 92:2868-2873.
- Lin L, Philibert P, Ferraz-de-Souza B, Kelberman D, Homfray T, Albanese A, Molini V, Sebire NJ, Einaudi S, Conway GS, Hughes IA, Jameson JL, Sultan C, Dattani MT, Achermann JC (2007) Heterozygous missense mutations in steroidogenic factor 1 (SF1/Ad4BP, NR5A1) are associated with 46,XY disorders of sex development with normal adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab*. 92:991-999.
- Philibert P, Zenaty D, Lin L, Soskin S, Audran F, Léger J, Achermann JC, Sultan C (2007) Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5A1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. *Hum Reprod*. 22:3255-3261.
- Köhler B, Lin L, Ferraz-de-Souza B, Wieacker P, Heidemann P, Schröder V, Biebermann H, Schnabel D, Grüters A, Achermann JC (2008) Five novel mutations in steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in 46,XY patients with severe underandrogenization but without adrenal insufficiency. *Hum Mutat*. 29:59-64.
- Biason-Lauber A, Schoenle EJ (2000) Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1/SF-1) and adrenocortical insufficiency. *Am J*

- Hum Genet.* 67:1563-1568.
19. Jeyasuria P, Ikeda Y, Jamin SP, Zhao L, De Rooij DG, Themmen AP, Behringer RR, Parker KL (2004) Cell-specific knockout of steroidogenic factor 1 reveals its essential roles in gonadal function. *Mol Endocrinol.* 18:1610-1619.
 20. Oba K, Yanase T, Ichino I, Goto K, Takayanagi R, Nawata H (2000) Transcriptional regulation of the human FTZ-F1 gene encoding Ad4BP/SF-1. *J. Biochem (Tokyo).* 128:517-528.
 21. WuQiang F, Yanase T, Wei L, Oba K, Nomura M, Okabe T, Goto K, Nawata H (2003) Functional characterization of a new human Ad4BP/SF-1 variation, G146A. *Biochem Biophys Res Commun.* 311:987-994.

●教育講演●

胎児・新生児期の副腎機能

*¹ 旭川医科大学 小児科 *² 旭川医科大学 周産母子センター

藤枝憲二*¹・長屋 建*²

日本未熟児新生児学会雑誌別刷

(第21巻 第1号 2009年2月)

胎児・新生児期の副腎機能

*¹ 旭川医科大学 小児科 *² 旭川医科大学 周産母子センター

藤枝憲二*¹・長屋 建*²

Key Words : neonate, premature, fetus, pituitary-adrenal axis, adrenal cortex

I. ヒト胎児副腎の形態・機能の特徴

副腎機能は子宮内において胎児の臓器発育や成熟に関わる。多くのほ乳類では満期に近づくとコルチゾールサージが起こり、肺サーファクタント合成の増加をはじめとし、動脈管におけるプロスタグランジン感受性の低下や膵β細胞の成熟、肝臓でのT4からT3への変換の増加などの変化が誘導される。これらの変化により、胎児は生後の子宮外環境へ適応していく。また、副腎髄質で産生されるカテコラミンも分娩時にサージが起こり、血圧の上昇や心機能増加などの心血管系の変化や糖代謝、脂肪代謝、肺水吸収などを介して子宮外環境への適応に関わる(図1)¹⁾。また、最近では胎児新生児期の視床下部-下垂体-副腎系は、早産児における晩期循環不全や心血管系の胎児プログラミングにも関わることが示唆されており、新生児医療において胎児新生児期における副腎機能の理解は非常に重要であるといえる。

1. 副腎の発生・分化

副腎は副腎髄質とそれを取り囲む副腎皮質からなる。副腎髄質は外胚葉由来で、胚子期に神経堤由来のクロム親和性細胞が発生途中の副腎皮質の内側に侵入し副腎髄質の実質細胞となる。一方、副腎皮質は胎生期から老年期にかけての成長、発達の段階でそのホルモン合成、分泌動態に加えて形態像も大きく変化する事が知られている。副腎皮質は中胚葉由来で、胎生3

～4週頃に泌尿生殖隆起(urogenital ridge)が発生し、それが胎生5～6週頃に胎児副腎原基と生殖細胞へと分化する。胎生7～8週頃に胎児副腎の中央に神経堤由来のクロム親和性細胞が入り込み副腎髄質を形成し、その後副腎皮質に胎児層、移行層、成人層の層構造を認めるようになる。胎児副腎の約80%は胎児層で占められアンドロゲンを産生し、胎児・胎盤の恒常性の維持や胎児肺成熟に重要な役割を持つ。胎児層は分娩を契機に1歳までに退縮し、皮下の細胞が分化増殖することで成人層(永久層)を形成し、成人副腎に見られる球状層、束状層、網状層の3層構造を形成していく。3歳までに球状層と束状層が形成され、網状層は6歳頃から発達する。これら副腎皮質の発生や発達に関わる分子生物学的に多くの転写因子に関わることが近年の研究で解明されてきている²⁾(図2)。

2. ステロイド代謝

成人における副腎皮質ステロイドは図3に示す経路で合成されるが、胎児期においてはその合成パターンは大きく異なる。すなわち、胎児層では3βHSDがみられずCYP17の発現が高い。このためΔ5ステロイド(プレグネノロン, 17-OHプレグネノロン, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS))の産生が多く、胎生9～12週頃からは大量に産生される。これはACTHによる刺激を受け合成される³⁾DHEASが、胎盤においてエストロゲンとなり、エストロゲンが胎児副腎の3βHSDを抑制することでコルチゾール合成よりもΔ5ステロイド合成に傾くためである⁴⁾。また、胎盤で合成されたエストロゲンはプロゲステロン合成や胎盤栄養膜細胞の分化に必要であ

別刷請求先: 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

旭川医科大学小児科 藤枝憲二

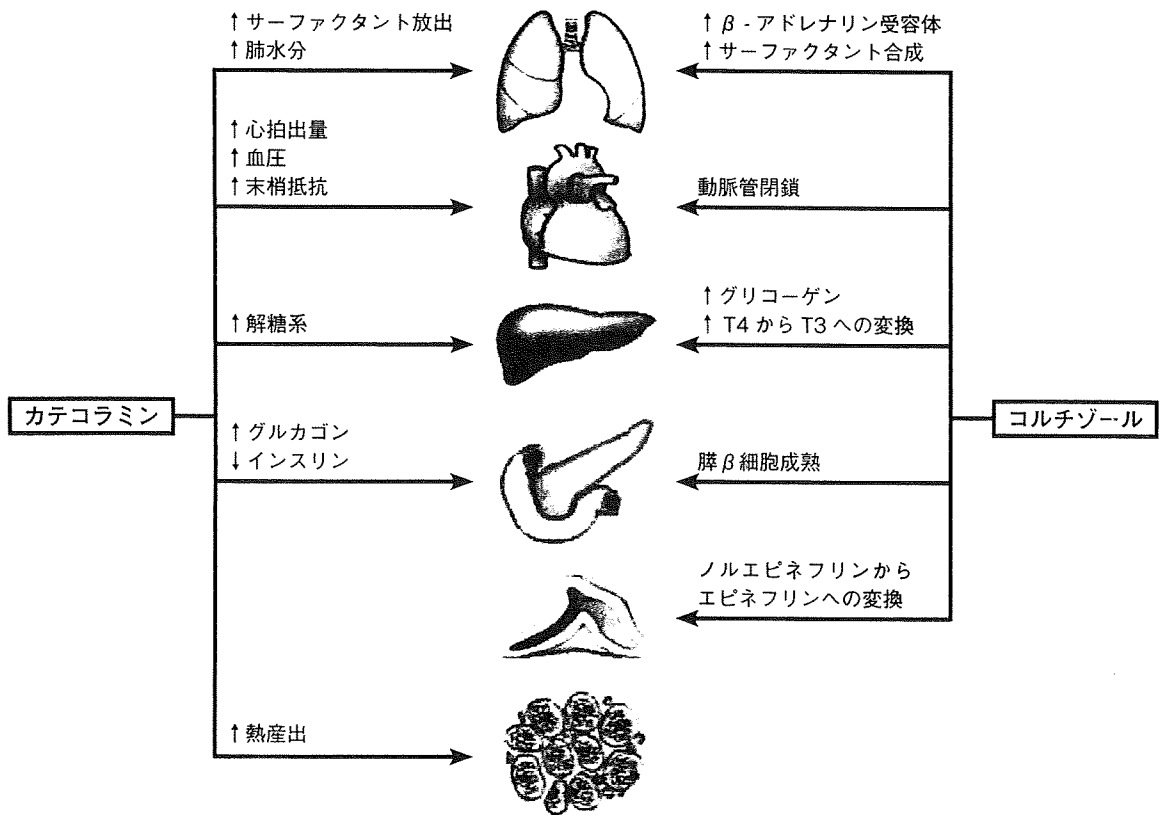


図1 視床下部-下垂体-副腎系の役割

Williams textbook of endocrinology 11th ed. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Laarsen PR eds, Saunders, pp773 より引用, 著者改変

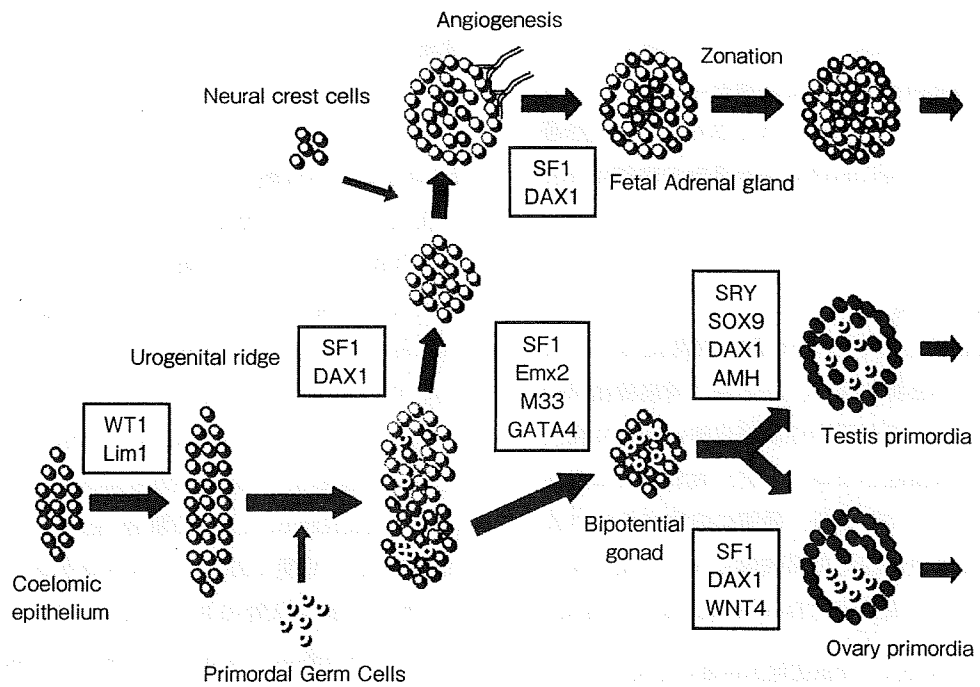


図2 副腎・性腺の発生分化機構と転写因子

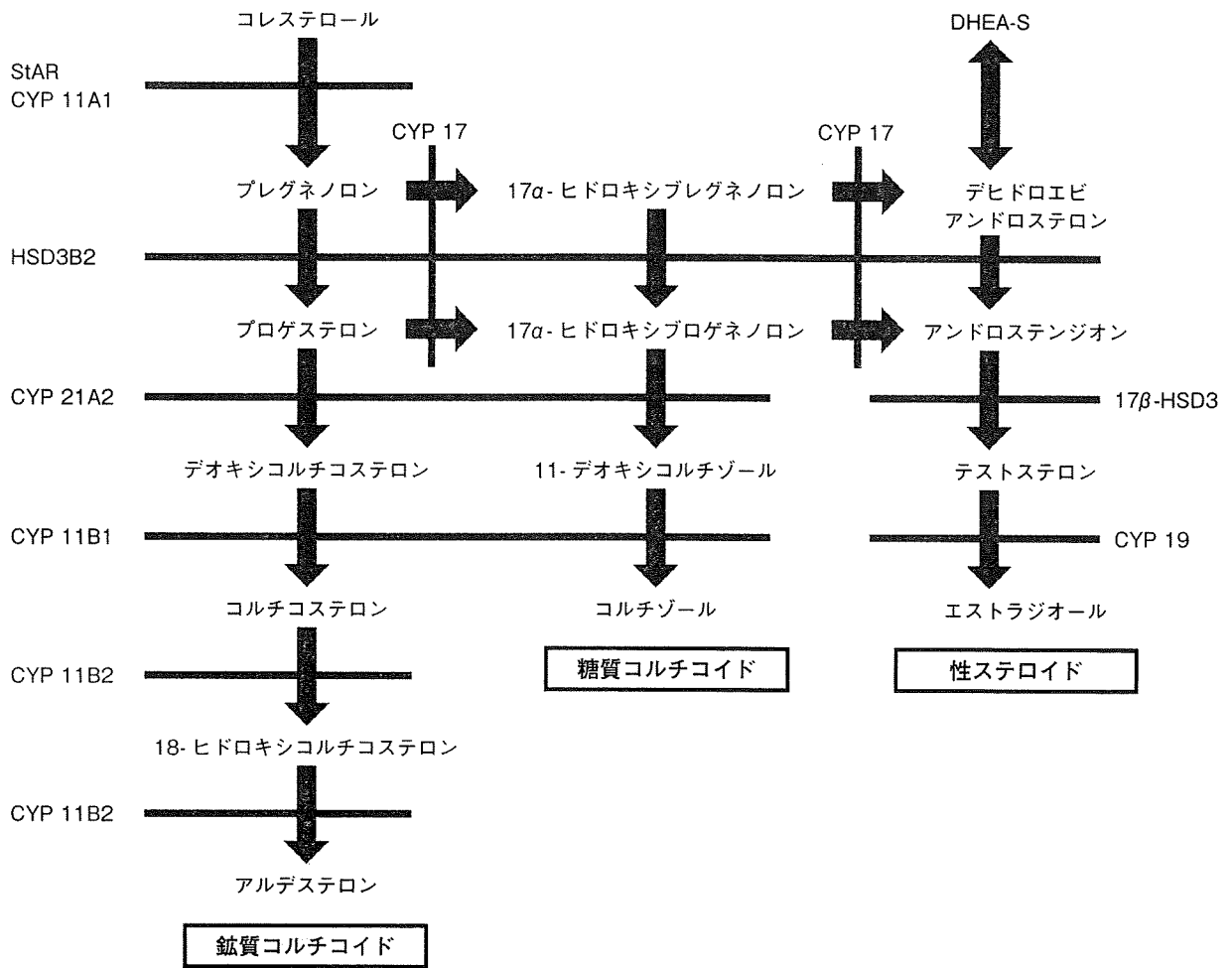


図3 副腎皮質ステロイドの合成経路

ると同時に、後述する胎盤における母体由来コルチゾールの不活化にも重要な役割を持つ。

成人層では3βHSD, 11β-hydroxylase, Aldosterone synthetaseを発現するが、CYP17の発現はない。また、妊娠初期にはCYP11A1の発現が低い、その後妊娠後期に向かいactiveになりAldosteroneの産生が増加する。

移行層では、成人でみられる全ての酵素が発現し、コルチゾールの産生がある。しかし、コルチゾールは胎児胎盤発育には抑制的に働くため、胎児がアナボリックな環境下にある時期には胎児コルチゾール値は高くなく、母体由来のコルチゾールの暴露からも胎児は胎盤によって守られている。その作用は胎盤に存在する11βhydroxysteroid dehydrogenase type2(11βHSD2)のコルチゾールをコルチゾンに不活化する作用による(11βHSD1はこの逆の作用を有する)。この働きの

ため、胎児期にはコルチゾン値はコルチゾール値の5倍となる。しかしアナボリックな時期が終了し満期に近づくと、胎児由来のコルチゾール産生増加と胎盤での11βHSD2/11βHSD1比が減少によるコルチゾール不活化の低下に伴いコルチゾールサージが見られる。これにより3βHSD活性が誘導され胎児層が退縮して、多くの組織は体外環境に順応するために成熟に向かう。

これらの副腎皮質におけるステロイド合成は成人と同様に新生児期は視床下部-下垂体-副腎系(HPA axis)で調節されるが、胎児期には胎盤もその調節に関わる。すなわち胎児副腎には胎児HPA axisを介した負のフィードバックループと胎盤を介した二つの正のフィードバックループが存在しその機能と発達に寄与している(図4)。胎児HPA axisでは成人と同様に視床下部室傍核でCRHが産生され、CRHに反応し

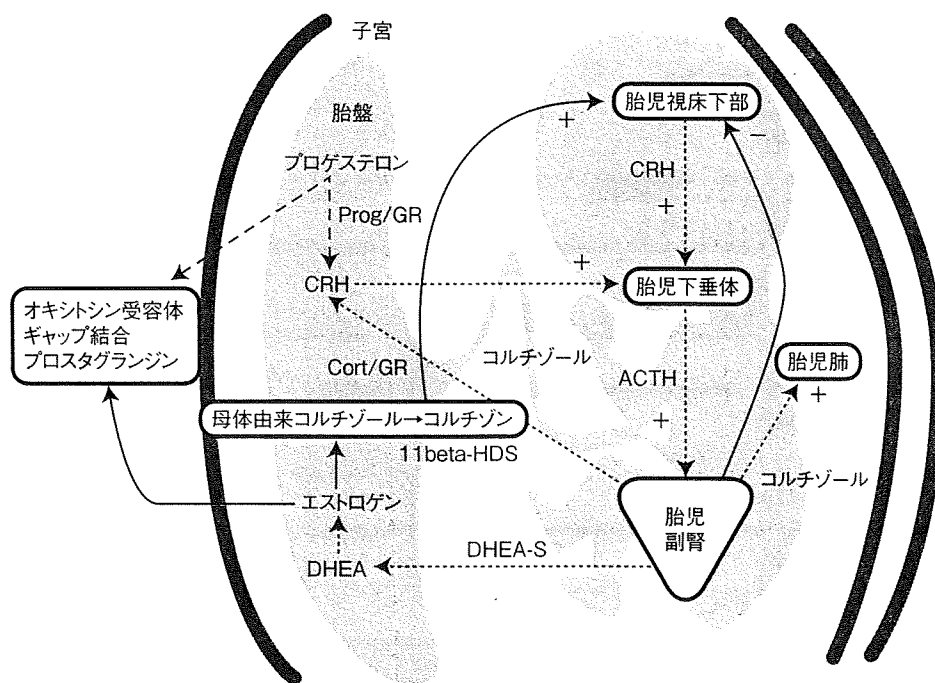


図4 胎児下垂体—副腎—胎盤系

て下垂体前葉から ACTH が全身に放出され副腎でステロイド産生が増大する。胎児期には主に移行層で産生されるコルチゾールはグルココルチコイド受容体を介して肺や消化管、肝臓、脳などの成熟に関わり、視床下部や下垂体に対しては負のフィードバックをかけている。一方でこの胎児由来のコルチゾールは胎盤由来の CRH 産生には促進的に働き、これが胎児下垂体に作用し、胎児下垂体—副腎—胎盤間で正のフィードバックループを作る。ちなみに胎盤由来の CRH の増加は分娩刺激にも関係する。さらに胎児層で合成された DHEAS は胎盤においてエストロゲンとなり、前述した胎盤での 11 β HSD2 活性を高めることで母体由来のコルチゾールを不活化する。その結果母体から移行するコルチゾールが減少する為、胎児下垂体での ACTH 産生が促され胎児層では DHEAS 産生が増える。ここでも胎児下垂体—副腎—胎盤間で正のフィードバックループが作られる。胎児期には胎児—胎盤単位でこのような3つのフィードバックループを介して胎児副腎の機能的成熟に関わると考えられている。

また、胎児副腎にはストレス反応は見られるが、視床下部 CRH の関与は妊娠後期である。従って、ストレス反応における視床下部 CRH の未熟性は 23 ~ 30

週の未熟児におけるコルチゾール低値を説明する。

II. 未熟児の副腎機能

胎児・新生児期における下垂体、副腎、胎盤ホルモン濃度の推移を表 1 に示す⁹⁾。出生時には ACTH のサージにより胎児副腎ではコルチゾール、DHEAS、プレグネノロンの産生が亢進し、1~3日ほどで半分以上に低下する。胎盤由来の非抱合ステロイドであるプロゲステロンやエストラジオールなどは分娩後に速やかに消失していく。

これらステロイドホルモンはガスクロマトグラフィ質量分析法や液体クロマトグラフィ質量分析法などの質量分析法の技術により、血中 22 種、尿中 63 種が一斉かつ正確に測定できるようになった。これらの測定方法を用いることで副腎皮質の発達過程を推測することができる。すなわち、胎児層は主に DHEA を、束状層（成人層から変化）は主にコルチゾールを、球状層（成人層から変化）は主にアルドステロンを産生するためその代謝物の推移から胎児層の退縮や各層の成熟程度を推測することが可能である。

本間ら^{6)~8)}によると年齢的变化ではコルチゾール代謝物は生後 1~3ヶ月に一過性の増加を示し、その

表1 胎児期, 新生児期における下垂体, 副腎, 胎盤ホルモン濃度

	妊娠中期	出生時	生後1日	生後1週	生後3ヶ月	生後6ヶ月	成人男性
ACTH (pmol/L)	55	32	14	8	9	4	< 16
Renin activity (pmol/L S)	NA	2.4	5.1	3.2	2.6	2.1	0.1 ~ 6
△ 4-3-ketosteroids (nmol/L)							
Progesterone	240	1,920	40	1.6	1	0.8	< 2
16 α OH-progesterone	50	100	3	2	NA	NA	NA
17OH-progesterone	50	100	3	3	2	1	< 6
11-desoxycorticosterone	NA	19	3.4	0.3	0.1	0.1	< 0.4
Corticosterone	NA	29	2.2	1.4	0.8	1.1	1 ~ 50
Aldosterone	2	1	1	0.4	0.4	0.8	0.1 ~ 0.8
Androstenedione	3	15	6	1	1	0.4	1.7 ~ 6.9
Cortisol	20	530	100	96	91	174	50 ~ 700
Cortisone	90	380	113	60	55	NA	NA
Estradiol	11	32	NA	0.04	0.04	0.04	< 0.18
Estrone	23	38	NA	NA	0.1	0.1	< 0.2
Estriol	145	350	NA	NA	NA	NA	NA
△ 5-3 β -Hydroxysteroids (nmol/L)							
Pregnenolone	NA	4,290	NA	NA	5	1.7	1.3 ~ 7.3
DHA	NA	32	12	12	5	1	6.2 ~ 24.2
16 α OH-DHA	18	15	4	3	NA	NA	NA
Steroids sulfates (nmol/L)							
Pregnenolone sulfate	NA	2,750	2,150	1,350	650	92	133
DHA sulfate	3,200	5,200	3,600	640	145	83	2,600 ~ 10,400
16 α OH-DHA sulfate	3,600	8,300	NA	NA	NA	NA	NA
Esrone sulfate	22	28	NA	NA	NA	NA	NA
Estradiol sulfate	6	13	NA	NA	NA	NA	NA
Estriol sulfate	420	4,100	2,570	1,475	NA	NA	NA

Fetal and neonatal physiology. 2nd ed. Winter JS, Polin RA, Fox WW, eds. WB Saunders, pp2455 より引用, 著者改変

後ゆるやかに低下する。また、アルドステロン代謝物は出生時高値でその後減少し、思春期以降はほぼ一定の値を示す。胎児層または網状層由来のDHEA代謝物は出生時非常に高値で、胎児層の退縮に伴い数ヶ月で1/1,000まで低下し、思春期になって再び網状層の発達に伴い増加した後30歳以降はほぼ一定で経過する。さらに副腎皮質が劇的な変化を遂げる胎児期から新生児期にかけて細かく観察した場合、正常産児ではDHEA代謝物は生後1週で約3分の1に減少し、コルチゾール代謝物は生後5~6週にかけて有意に増加する。しかし、早産児ではDHEA代謝物は生後5~6週においても低下せず、コルチゾール代謝物は生後1週では正常産児相当の分泌を示すが、生後5~6週の増加度は正常産児に比べると低かった。これらの結

果から早産児は正常産児より胎児層の退縮が遅く、束状層の成熟過程が遅い事を示唆する。おそらくこの胎児層の退縮と束状層の成熟の変化のズレが生じた場合に早産児における副腎不全が生じうるのかもしれない。

多くの報告では、早産児の血中コルチゾール値は非ストレス下にある小児、成人と同等であるが低値であることも観察され、さらに必ずしもストレスに反応しない⁹⁾。それは視床下部でのCRH産生が低いためと思われる。また、先の結果からもほとんどの早産児は胎内での副腎ステロイド産生パターンを持続し(コルチゾールに比べコーチゾン, DHEA, 17-OHプロゲステロン, 11-デオキシコルチゾールの産生が多い), これによりコルチゾール暴露を避け、肺, 副腎髄質の成

熟が図られている。

Ⅲ. プログラミング仮説

Barkerらの胎児成人病仮説^{10) 11)}に始まり、現在 Developmental origins of health and disease (DOHaD) と呼ばれる仮説は、胎児期の環境が成人期の心血管病変、インスリン抵抗性を引き起こすとされる。このような環境として胎児の低栄養が注目されているが、これと同時に胎児へのグルココルチコイド暴露が胎児 HPA axis へのプログラミングを引き起こし同様な病態を起こしうると考えられている¹²⁾。グルココルチコイドの暴露は母体への過剰投与やストレス、胎盤における 11 β HSD2 活性の低下などが原因となりうる。実際に SGA 児では有意に胎盤での 11 β HSD2 活性が低く¹³⁾、新生児期から成人期に至るまでコルチゾール値が高い¹⁴⁾事が知られている。上述したようにグルココルチコイドは胎児発育や体外環境に適応するために各臓器の発達、成熟に大きく関わるが、このような時期に生理的範囲を超える過剰なグルココルチコイドは胎児発育を抑制し、さらにグルココルチコイド受容体をはじめとした遺伝子にエピジェネティックな変化を引き起こし HPA axis を活性化させるようなプログラムが起こるとされる。それが成人期の高血圧やインスリン抵抗性の増加などにつながると考えられている。さらにこのような病態は、動物実験ではその後の不安行動などの行動異常や認知機能にも影響していることがわかっている¹⁵⁾。しかしまだ不明な点も多く今後の研究が期待される。

Ⅳ. ま と め

胎児・新生児期の副腎機能は解剖学的にも機能的にも劇的な変化を遂げる。早産児においてはその変化がうまくいかずに機能不全に陥る可能性がある。また、胎児環境が HPA axis に異常なプログラミングを引き起こし、成人期の疾患リスクにつながっている。しかし未だ解明されていない事が多くあり、今後の研究が期待される。

文 献

- 1) Fisher DA. In: Lasen, Kronenberg, Melmed, Polonsky, ed. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2002: 811-834.
- 2) Fujieda K, Tajima T. Molecular basis of adrenal

insufficiency. *Pediatr Res* 2005; 57: 62R-69R.

- 3) Fujieda K, Faiman C, Reyes FI, et al. The control of steroidogenesis by human fetal adrenal cells in tissue culture. I. Responses to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 34-38.
- 4) Fujieda K, Faiman C, Reyes FI, et al. The control of steroidogenesis by human fetal adrenal cells in tissue culture. IV. The effect of exposure to placental steroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 89-94.
- 5) Winter JSD, Polin RA, Fox WW, ed. Fetal and neonatal physiology. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1998: 2447-2459.
- 6) 倉辻言, 北東功, 飛弾麻里子他. 新生児期副腎皮質ステロイド分泌(第二報)生後一週間の変化について. *日未熟児新生児会誌* 2005; 17: 457.
- 7) 飛弾麻里子, 倉辻言, 本間英和他. 新生児期副腎皮質ステロイド分泌(第五報)生後2ヵ月の変化. *日周産期・新生児会誌* 2006; 42: 337.
- 8) 本間桂子, 飛弾麻里子, 小山雄平他. 早期産児の新生児・乳児早期の副腎皮質機能 生後1週と5週の尿ステロイドプロフィールによる縦断的解析. *日内分泌会誌* 2007; 83: 462.
- 9) Heckmann M, Hartmann MF, Kampschulte B, et al. Cortisol production rate in preterm infants in relation to growth and illness: A noninvasive prospective study using gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5737-5742.
- 10) Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 10: 1077-1081.
- 11) Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-941.
- 12) Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal programming of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 479-488.
- 13) McTernan CL, Draper N, Hicholson H, et al. Reduced placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: An analysis of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4979-4989.
- 14) Phillips DIW, Barker DJ, Fall CH, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: an explanation for the relationship between low birth weight and adult cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 757-760.
- 15) Welberg LAM, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 113-128.

リレー連載

監修：水谷修紀

単
遺

一
伝

子
ゲ

病
ノ

と

ム

1 脳神経変性疾患

2 遺伝性悪性腫瘍

3 骨格筋疾患

4 成人内分泌・代謝性疾患

5 循環器疾患

6 動脈硬化・血管炎

7 小児内分泌疾患

⑧ 先天性代謝異常症

9 先天性腎／尿路疾患

10 先天性出血性疾患

11 感覚器疾患1—聴覚等—

12 感覚器疾患2—網膜色素変性症等—

2. 先天性副腎低形成症

Mukai Tokuo / 向井徳男
旭川医科大学小児科

Fujieda Kenji / 藤枝憲二
同 小児科教授

サマリー

先天性副腎低形成症は先天的に副腎が小さく副腎機能不全を呈するまれな疾患群である。副腎機能不全の症状は非特異的であり、診断が困難な場合もある。また、発症時期も新生児早期から乳児期あるいは小児期になって発症するものまで幅広い。画像診断にて副腎が描出されないことが先天性副腎過形成症などのほかの疾患との鑑別に有用である。原因として副腎の発生分化異常やACTHの作用不全、原因不明

のものに分類される。副腎の発生分化異常の代表としてDAX1異常症やSF-1異常症が挙げられ、前者はX連鎖性で低ゴナドトロピン性性腺機能低下を合併する。DAX1異常症の頻度は10000～15000出生に1人とされ、これまで80を超える遺伝子異常が報告されている。

厚生労働省研究班により診断の手引きが発表され、今後、診断精度が上がる事が期待される。

はじめに

生殖腺と副腎皮質は中胚葉由来の共通原基から分化していくことが明らかにされており、ともにステロイドホルモン産生細胞を内部に保有する。他方、副腎の外側を形成する髄質は外胚葉由来する。

胎児期の副腎皮質は胎児層と呼ばれる細胞群が大部分を占め、胎児期からステロイドホルモンを産生している。胎児期産生ステロイドは胎児、胎盤の恒常性維持に必要なだけでなく、胎児の肺成熟などにも大きな影響を与えて

単一遺伝子病とゲノム

いる。出生後には胎児層の退縮が進むと同時に、永久層(成人層)と呼ばれる副腎皮質が形成されていく。

このように複雑な発生・分化過程においては転写因子や増殖因子など、数多くの因子がかかわっており、時間的・空間的に複雑な発現様式が想定されているが、いまだ未解明の部分が多い。

先天性副腎低形成症(adrenal hypoplasia congenita ; AHC)

先天性のまれな疾患で、広義には副腎の形成不全と機能不全を呈する疾患群を指す。その原因として副腎の発生分化異常、下垂体の ACTH 分泌低下または副腎の ACTH 不応による副腎皮質低形成などがある(表1)¹⁾。狭義には副腎の発生分化異常によるものを指し、遺伝形式から X 連鎖性のもの(MIM300200)と、常染色体劣性のもの(と)に大きく分けることができる。両者

においては副腎の組織像が異なっており、X 連鎖性の場合には皮質永久層の欠落と胎児層に類似した細胞が存在する cytomegalic pattern が、常染色体劣性の場合にはいわゆる miniature-type cell の存在が特徴として挙げられる。X 連鎖性 AHC に低ゴナドトロピン性性腺機能低下(hypogonadotropic hypogonadism ; HHG)を合併する症例の多くで *DAX-1/AHC(NR0B1)* 遺伝子の異常が報告されている²⁻⁵⁾。また、常染色体性を示す症例の一部には *SF-1/Ad4BP(NR5A1)* 遺伝子異常の存在が報告されている⁶⁾。そのほか、*DAX-1* 遺伝子とその近傍のデュシャンヌ型筋ジストロフィー遺伝子やグリセロールキナーゼを含む大きな遺伝子欠失による隣接遺伝子症候群によるものが原因として挙げられる。

臨床症状としては哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなどの副腎皮質機能不全症状や、

色素沈着などが認められるが、非特異的なものであり診断が困難な場合も多い。また、発症時期に関しては新生児早期に発症するものから、乳児期あるいは小児期になって発症するものまで幅広い。検査所見においては通常の副腎不全の場合と同様の特徴が認められるが、画像診断にて副腎が描出されないことがほかの副腎不全をきたす疾患、特に先天性副腎過形成症(congenital adrenal hyperplasia ; CAH)との鑑別には重要な所見となる。

厚生労働省研究班による診断の手引きを表2に示す⁷⁾。診断精度の向上が望まれる。

DAX-1(dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome, gene 1)/AHC(NR0B1)

染色体領域の重複による発現量増加に依存して XY female 型の性転換が起きる dosage-sensitive sex reversal

表1 先天性副腎低形成症の原因

原因	疾患
副腎の発生分化異常	X連鎖性先天性副腎低形成症(DAX-1異常症) SF-1異常症
下垂体のACTH分泌低下	ACTH単独欠損症(POMC, TPIT, PC1異常症など) 複合型下垂体ホルモン欠損症(PROSP1, HESX1, LHX4異常症など)
副腎のACTH不応	家族性グルココルチコイド欠損症(MC2R, MRAP異常症など) tripleA症候群(AAAS異常症)
原因不明	IMAGe症候群

(文献1より一部改変引用)

(DSS)の候補領域であるヒト染色体 Xp21.2-21.3 に位置する遺伝子として単離された^{2,3)}。この領域には *glycerol kinase* (*GK*) 遺伝子, ジストロフィン (*DMD*) 遺伝子が隣接して座位する。約 3 kb の遺伝子で, 2 つのエクソンからなり, ヒトでは 470 アミノ酸をコードしている (図 1)。構造上, 核内ホルモン受容体に属する転写因子であるが, これまでのところ生体内リガンドが不明であり, いわゆるオーファン受容体に分類される。核内ホルモン受容体の構造上の特徴ともいえる N 末端側の Zn フィンガータイプの DNA 結合領域 (DBD) が存在せず, 代わりに 65~67 個のアミノ酸残基が約 3 回くりかえす配列が存在することが特徴である。C 末端側にはほかの核内ホルモン受容体と同様, リガンド結合領域 (LBD) が存在している。さらに, silencing domain と称される転写抑制に重要な領域が 2 カ所同定され, corepressor と相互作用するのに重要とされている。

N 末端側のくりかえし配列に存在する LxxLL-motif には SF-1/Ad4BP と相互作用して核内に局在する働きがあることが示されている。また, 細胞内局在にかかわる核内局在シグナル (NLS) および核外移行シグナルが存在することも報告されており, 変異体解析の結果からは AF-2 core domain が重要であり, 変異体の核内局在の割合が低下することによって転写抑制作用が減弱することも示されている。

発現部位としては視床下部腹内側核, 下垂体前葉, 副腎皮質, 性腺での発現が強い。

各種ステロイド合成酵素に対して促進的に作用する SF-1/Ad4BP の転写活性化能を低下させることによりステロイド合成を全般的に抑制する転写抑制因子として作用する。相互作用する因子としては RAR, SF-1/Ad4BP, エストロゲン受容体, アンドロゲン受容体 (AR), プロゲステロン受容体, LRH-1, NCoR, Alien などが報告されている。標的遺伝子としては *StAR*, *MIS*, *CYP11A*, *CYP11B*, *CYP17*, *CYP19*, *3 β -HSD*, *LH β* , *Dax-1*, *PPAR γ* などが報告されている。Dax-1 の発現調節因子としては SF-1/Ad4BP, Dax-1, Wnt4, AR などが報告されている。

これまでに 80 を超える遺伝子変異が報告されている⁹⁾ (図 1)。その多くはナンセンス変異とフレームシフト変異で翻訳領域全体に認められており, いわゆる hot spot は存在しない。その一方で, ミスセンス変異は C 末端側の LBD に集中しており, この部分が転写抑制に重要な領域であることが示されている⁹⁾。DAX-1 遺伝子異常の症例では組織学的に胎児副腎皮質様の組織が認められ, 永久層は欠如しており, cytomegalic pattern を示す。AHC 男児はほぼ全例に HHG を合併するが, DAX-1 異常症における HHG の合併機序に関してはまだ明確にされてはいないものの, その発現プロファイルから視床下部-下垂体-性腺系の発達に関与しているものと推定される。さらに, DAX-1 はセルトリ細胞の機能や, 精子形成に対する役割を有していることも示されている¹⁰⁾。

疫学的には, およそ 1/10000~

1/15000 出生の頻度とされる。

AHC の発症時期は新生児期の症例が大部分であるが, 幼児期や学童期に発症する症例もあり, その重症度も含め, 遺伝子変異型と表現型には相関がない。DAX-1 変異の女性保因者は通常無症状であるが, 思春期遅発を呈した症例や, 女性のホモ接合体変異例で AHC をともなわず HHG のみ発症した症例なども報告されている。また, 思春期早発症を合併した症例の報告や, 成人期発見例の報告もあり, DAX-1 遺伝子異常症における表現型は臨床的に多様であることが明らかになってきた。

糖質コルチコイド, 鉱質コルチコイドおよび副腎アンドロゲンの総合的な脱落をきたすため, 副腎ステロイドの早期補充をしない限り塩喪失症状による hypovolemic shock により死亡する。ステロイド補充により生存できた場合に, 思春期以降明らかとなる HHG に対しては必要に応じテストステロン療法を行う。hCG-rFSH (hMG) 療法や GnRH パルス療法などが試みられているが, 精子形成障害の改善は困難である。

IMAGe syndrome (MIM 300290)

子宮内発育不全 (IUGR), 骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia), AHC, 外性器異常 (genital anomalies) を主要症状とする症候群として, 男子孤発例 3 症例が 1999 年に最初に報告された¹¹⁾。本症候群の症例においては DAX-1, SF-1/Ad4BP 遺伝子の異常はなく, また glycerol kinase 欠

単一遺伝子病とゲノム

表2 先天性副腎低形成症診断の手引き

A. DAX-1 異常症(X連鎖性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状(発症時期は新生児期から成人期までさまざま): 哺乳力低下, 体重増加不良, 嘔吐, 脱水, 意識障害, ショックなど
2. 皮膚色素沈着: 全身のび慢性の色素沈着
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全: 停留精巣, ミクロペニス, 二次性徴発達不全(年長児)^(注1)
4. 精子形成障害

II. 検査所見

1. すべての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) 尿中17-OHCS/コルチゾール, 17-KSの低値
 - (5) ACTH 負荷試験ですべての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (6) 尿中ステロイドプロファイルにおいて, ステロイド代謝物の全般的低下, 特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値^(注2)
2. 血中 ACTH, PRA の高値
3. 血中ゴナドトロピン低値
4. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断: DAX-1(NROB1) 遺伝子の異常

IV. 除外項目: SF-1 異常症, ACTH 不応症(コルチゾール低値, アルドステロン正常), 先天性リポイド過形成症

V. 副腎病理所見

永久副腎皮質の形成障害と, 空胞形成をともなう巨大細胞で形成された胎児副腎皮質の残存とを特徴とする cytomegalic form を示す

VI. 参考所見

- ・ Duchene 型筋ジストロフィー症に先天性副腎低形成症を合併することがある
- ・ 精神発達遅滞, 成長障害, glycerol kinase 欠損症をともなう DAX-1 遺伝子欠失による

(注1) 例外的にゴナドトロピン非依存性の思春期早発症をきたした症例の報告がある。

(注2) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイル(保険未収載)が可能であり, 診断に有用である(ただし本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可)。

【診断基準】

- 確実例: I, II, IIIおよびIVを満たすもの
 ほぼ確実例: I, IIおよびIVを満たすもの
 疑い例: I, IVおよびIIの一部を満たすもの

B. SF-1/Ad4BP 異常症(常染色体性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状(ともなわない場合がある): 哺乳力低下, 体重増加不良, 嘔吐, 脱水, 意識障害, ショックなど
2. 46, XY 性分化異常症: さまざまな程度の性分化異常を呈する

II. 検査所見

1. 副腎不全症状を有する場合: すべての副腎皮質ホルモンの低下

2. 先天性副腎低形成症

- (1) 血中コルチゾールの低値
- (2) 血中アルドステロンの低値
- (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
- (4) 尿中17-OHCS/コルチゾール, 17-KS の低値
- (5) ACTH 負荷試験ですべての副腎皮質ホルモンの分泌低下
- (6) 尿中ステロイドプロフィールにおいて, ステロイド代謝物の全般的低下, 特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値^(註1)

2. 副腎不全症状を有する場合: 血中 ACTH の高値

3. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断: SF-1/Ad4BP (NR5A1) 遺伝子の異常

IV. 除外項目: DAX-1 異常症, ACTH 不応症(コルチゾール低値, アルドステロン正常), 先天性リポイド過形成症

【診断基準】

確実例: I, IIおよびIIIを満たすもの

ほぼ確実例: I, IIを満たすもの

疑い例: I, IIの一部を満たすもの

C. IMAGe 症候群(原因不明)

I. 臨床症状

1. 子宮内発育遅延(intrauterine growth retardation ; IUGR)
2. 骨幹端異形成症(metaphyseal dysplasia)
3. 先天性副腎低形成(adrenal hypoplasia congenita): 副腎不全症状, 皮膚色素沈着
4. 外性器異常(genital anomalies): ミクロペニス, 尿道下裂など

II. 検査所見

1. すべての副腎皮質ホルモンの低下: 軽症例の報告がある
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (5) ACTH 負荷試験ですべての副腎皮質ホルモンの分泌低下
2. 血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明
4. X線による長管骨の骨端部異形成
5. 高カルシウム尿症を認める場合がある
6. 骨年齢の遅延

III. 除外項目: DAX-1 異常症, SF-1/Ad4BP 異常症, ACTH 不応症(コルチゾール低値, アルドステロン正常), 先天性リポイド過形成症

【診断基準】

確実例: I のすべて, II および III を満たすもの

ほぼ確実例: I の一部, II および III を満たすもの

疑い例: I, II の一部, および III を満たすもの

単一遺伝子病とゲノム

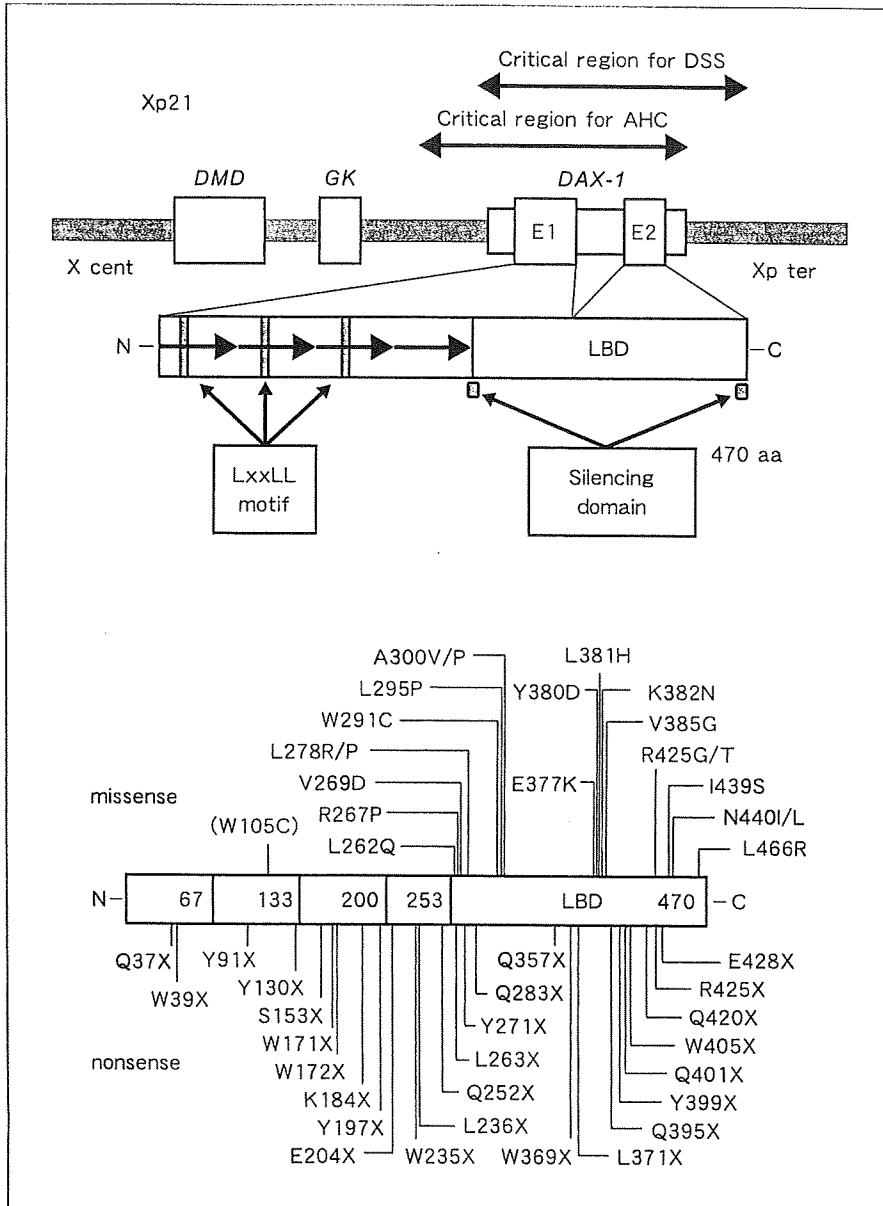


図1 DAX-1/AHC (NR0B1)の構造と遺伝子変異報告例

損も認められず、現在のところ病因は全く不明である。ほかの症状として出生後の成長障害、特徴的顔貌、高カルシウム尿症などがある。思春期が自然に発来したという報告もある。今後、病態や病因の解明が期待される。

おわりに

先天性副腎低形成症という比較的まれな疾患の原因に関しては先述したように少なくとも2つの遺伝子異常が同定されており、それら DAX-1 および SF-1 の機能に関する解明がなされて

きたが、今後のさらなる研究成果の発展が望まれる。

References

- 1) Else T, Hammer GD: *Trends Endocrinol Metab* 16: 458-468, 2005
- 2) Zanaria E et al: *Nature* 372: 635-641, 1994
- 3) Muscatelli F et al: *Nature* 372: 672-676, 1994
- 4) Habity RL et al: *J Clin Invest* 98: 1055-1062, 1996
- 5) Seminara SB et al: *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4501-4509, 1996
- 6) Achermann JC et al: *Nat Genet* 22: 125-126, 1999
- 7) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」平成19年度総括・分担研究報告書: 186-190, 2008
- 8) Phelan JK, McCabe ER: *Hum Mutat* 18: 472-487, 2001
- 9) Nakae J et al: *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3680-3685, 1996
- 10) Tabarin A et al: *J Clin Invest* 105: 321-328, 2000
- 11) Vilain E et al: *J Clin Endocr Metab* 84: 4335-4340, 1999

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⁾。

性分化疾患の 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性状態と定義され、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、真性半陰陽は精巣卵巣性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

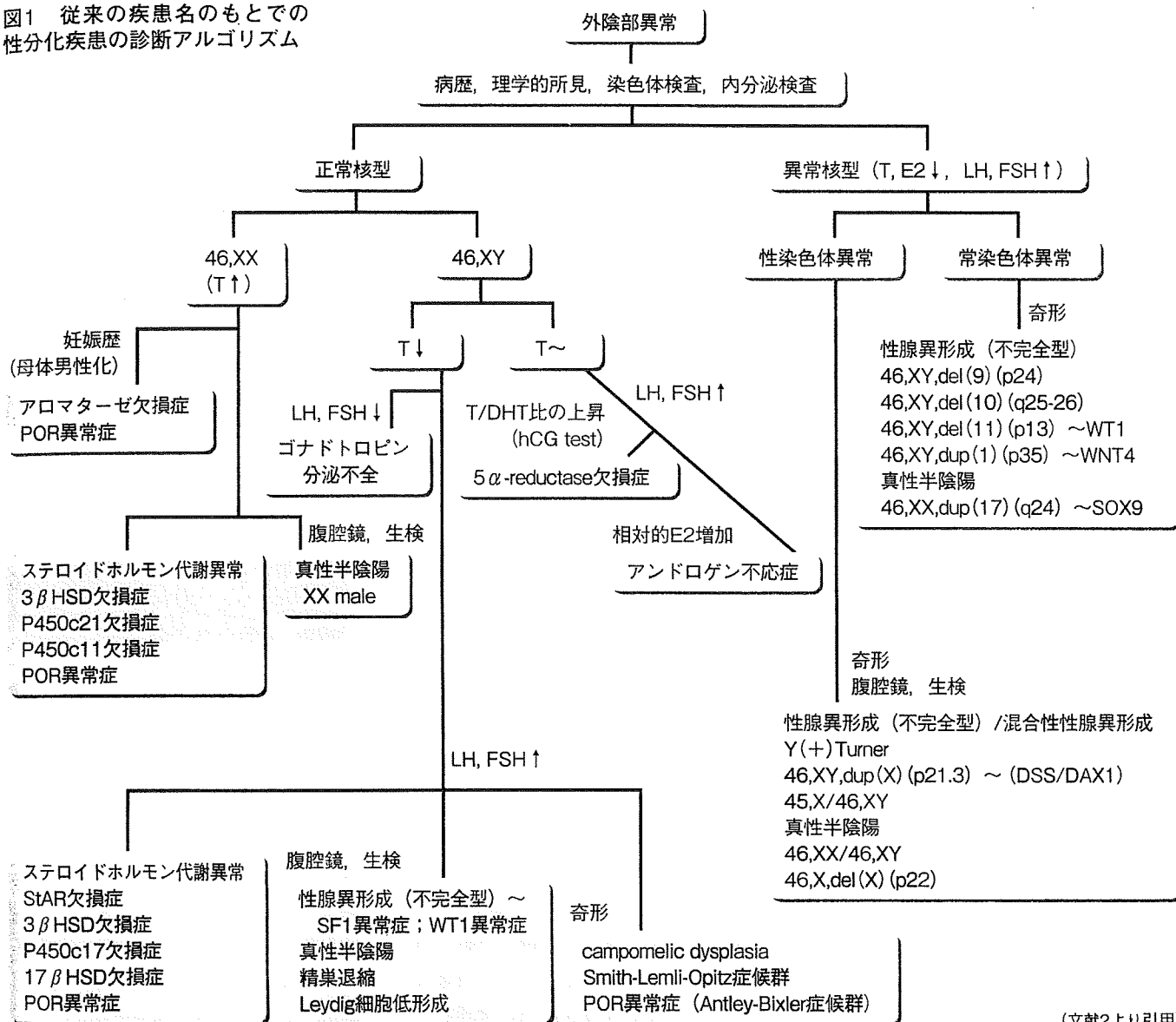


表1 性分化疾患の新命名法

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)

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	A) 性腺 (卵巣) 分化異常
B) 47,XXY (Klinefelter症候群など)	1. 完全型性腺異形成 (Swyer症候群)	1. 卵精巢性 (ovotesticular) DSD
C) 45,X/46,XY (混合性性腺異形成, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD)	2. 部分型性腺異形成	2. 精巣発生異常 testicular DSD (SRY+, dupSOX9など)
D) 46,XX/46,XY (キメラ, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD)	3. 精巣退縮症候群	3. 性腺異形成症
	4. 卵精巢性 (ovotesticular) DSD	
	B) アンドロゲン合成障害・作用異常	B) アンドロゲン過剰
	1. アンドロゲン生成成障害 (17β-HSD欠損症, 5α還元酵素欠損症, StAR異常症など)	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. アンドロゲン不応症 (CAIS, PAIS)	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. LH受容体異常 (Leydig細胞無形成, 低形成)	3. 母体性 (luteoma, 外因性など)
	4. AMHおよびAMH受容体異 (Müller管遺残症)	C) その他 (総排泄腔外反, 腔閉鎖, MURCSなど)
	C) その他 (重症尿道下裂, 総排泄腔外反など)	

(文献1, 2より引用)

されていなかった外陰部・生殖器の ambiguity, 女児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, 女児の男性化, 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-ヒドロキシプロゲステロン, テストステロン, ゴナ

ドトロピン, 抗ミュラーホルモン (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)

values are mean (SD) unless specified.

(文献1, 2より引用)

*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, 陰莖発育, 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。

腔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、米國小児科学会(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⁾。腔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。腔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、思春期に腔形成術を施行する。普遍的に有効な単一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腔形成は、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。成人期の陰莖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