

201024153A

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 疾患における診断法の確立と治療指針の作成

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 緒方 勤

平成23 (2011) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

## 性分化異常症の実態把握と治療指針作成

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 緒方 勤

平成23（2011）年 3月

# 目 次

<b>I 総括研究報告</b>	
性分化異常症の実態把握と治療指針作成の研究	1
研究代表者 (独)国立成育医療研究センター研究所 緒方 勤	
<b>II 分担研究報告</b>	
1 性分化疾患の実態調査に関する研究 (第二報)	7
山梨大学大学院医学工学総合研究部 大山建司	
2 性分化疾患初期対応の手引き作成に関する研究	10
(独)国立成育医療研究センター 堀川玲子	
3 初期対応の確立に関する研究	16
大阪府立母子保健総合医療センター 島田憲次	
4 性分化疾患の長期予後—とくに精神的性発達の解析について	19
獨協医科大学 有阪 治	
5 尿道下裂症例の思春期における下垂体—性腺系の研究	25
北海道大学大学院医学研究科 野々村克也	
6 性分化疾患を伴う先天奇形症候群の遺伝子型—表現型解析： POR異常症の分子遺伝学的/臨床的解	29
(独)国立成育医療研究センター研究所 深見 真紀	
7 診断法の確立と治療指針の作成	38
(独)国立成育医療研究センター研究所 緒方 勤	
<b>III 研究成果の刊行一覧表</b>	43
<b>IV 研究成果の刊行物・別刷り</b>	47

總 括 研 究 報 告

## 性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成

研究代表者 緒方勤 国立成育医療研究センター研究所 部長

本研究の目的は、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である性分化異常症(性分化疾患)の実態把握と、それに基づく治療指針の作成である。本年度は、遺伝子解析による原因疾患診断法の確立と遺伝子型—表現型解析、用語の整理、性自認に関する小児期実態調査、小児期対応の手引き作成、外科的初期対応の評価、性指向アンケート調査、尿道下裂症例の思春期における下垂体—性腺系の研究(外科的長期予後の解析、性分化疾患を伴う先天奇形症候群の遺伝子型—表現型解析、性分化疾患相談ドクターの選定などを行った。これらの成果は、昨年度に引き続き、当初の予測を凌駕するものであり、本邦における性分化疾患の性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成に大きく貢献するものである。

### 共同研究者

大山建司(山梨大学大学院医学工学総合研究部)  
堀川玲子(国立成育医療研究センター)  
島田憲次(大阪府立母子保健総合医療センター)  
有阪治(獨協医科大学)  
野々村克也(北海道大学大学院医学研究科)  
深見真紀(国立成育医療研究センター)

### A. 研究目的

本研究の目的は、性分化疾患(性分化異常症)における診断法の確立と治療指針の作成である。これにより、性分化疾患における医療の均てん化に貢献する。なお、本研究班の対象疾患は多岐に亘り、多くの性分化疾患を伴う先天奇形症候群も含む。

その必要性は、本症が、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病であり、2006 年の性分化異常症国際会議で、本症における初期対応から長期にわたる管理戦略の構築と共に、遺伝子解析による原因疾患診断や発症率・長期予後解析の重要性が確認された点にある。本研究班は、性分化異常症に従事する研究者、小児内分泌科医師、小児泌尿器科医師から構成され、関連学会と連携して活動する。

### B. 研究方法

遺伝子解析による原因疾患診断法の確立と遺伝子型—表現型解析、用語の整理、性自認に関する小児期実態調査、小児期対応の手引き作成、外科的初期対応の評価、性指向アンケート調査、尿道下裂症例の思春期における下垂体—性腺系の研究(外科的長期予後の解析、性分化疾患を伴う先天奇形症候群の遺伝子型—表現型解析、性分化疾患相談ドクターの選定などを行った。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を使用する際には、文部科学・厚生労働・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。ヒト検体を採取する際

には、試料等提供者のプライバシーの保護、検体提供の任意性、研究参加者の利益および不利益、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に充分説明したうえで、文書により同意を得る。また、試料等の提供を求める際に、説明文書を用いて分かりやすく、かつ十分に説明し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。なお、本研究に関連する内容は、全て倫理委員会の承認済あるいは申請中である。

### C. 研究結果

#### 原因疾患診断法の確立:

臨床的アンドロゲン受容体異常症:完全型の患者では、約 70%において AR 遺伝子変異が同定されたが、不完全型の患者では 10%以下の患者においてのみ AR 遺伝子変異が見いだされた。さらに、臨床的に不完全型アンドロゲン受容体異常症と診断された患者の中で、SF1 のヘテロレフレームシフト変異が同定された。この家系では、発端者(3女:遺伝的男性で、社会的な女性)が臨床的アンドロゲン受容体異常症を呈し、同じ変異を有する二女(遺伝的男性で、社会的な女性)が臨床的に聖染色体異形成と診断されていた。さらに、母親にも同じ変異があり、この母親は、生理不順などの軽度卵巣機能不全を示していた。また、長女(遺伝的男性で、社会的な女性)も同じ変異を有することから、将来の本人の卵巣機能不全や子供の性分化疾患発症が危惧された。また、SF1 胎児ライディッヒ細胞特異的エンハンサーの異常が理論的に臨床的アンドロゲン受容体異常症を生じると考えられることから解析したが、明らかな異常は認められなかった。

5 $\alpha$ 還元酵素欠損症:第1子(遺伝的男性で、社会的な女性)が軽度外陰部男性化のために検査され、臨床的に 5 $\alpha$ 還元酵素欠損症と診断された家系を解析した。この児は、生後間もなくから男児的な行動をとり、様々な心理的検査から性自認の障害が疑われていた。その後、第4子(遺伝的男性)が同様の外陰部異常症を呈したため、SRD5A2解析を行った結果、父親がこの遺伝子欠失の保因者であり、母親がこの遺伝子欠失のナンセンス変異の保因者であり、第1子と第4子(および遺伝的女兒

である第2子)がSRD5A2の複合ヘテロ変異患者であり、理論的に5 $\alpha$ 還元酵素の完全欠損症と判明した。その後、両親を交えた話し合いで、第4子を社会的男児として養育することとなった。

純粋型XY性線異形成:既知責任遺伝子SF1変異が同定されたことに加え、SOX9周辺の欠失が同定された。これは世界初の成果であり、SOX9遺伝子の性線特異的エンハンサーの同定に繋がるものである。

#### 用語の整理:

削除、変更すべき疾患名としては、インターセックス(間性)、半陰陽(雌雄同体)、仮性半陰陽以外に、類宦官症(低または高ゴナドトロピン性類宦官症)、睾丸性女性化症、副腎性器症候群を挙げ、真性半陰陽は卵精巢性性分化疾患、男性または女性仮性半陰陽は、新たな用語となる46,XYまたは46,XX性分化疾患に含まれることを確認した。卵巣に対応する呼称として睾丸は精巣に改める(停留精巣、精巣形成不全、精巣機能低下症等)。これらの疾患名は小児内分泌学会を中心とし、小児泌尿器科学会とも連携して、疾患名変更を周知していくこととしている。小児科学会の用語委員会にも対応をお願いしている。

性分化疾患の病因解明が急速に進歩し、より詳細な診断が可能となってきた。それに伴い新たに性分化疾患に加えるのがよいと考えられる疾患も出てきており、主な疾患を提唱している。

#### 性自認に関する小児期実態調査

Gender Identityの調査における一番の問題点は、性分化疾患に伴う性同一性障害の診断基準が定められていないことである。そこで、今回は、性同一性障害診断基準DSM-IV-TRから、思春期前の小児の診断基準を引用して調査を行うこととした。但し調査対象は患者や保護者ではなく担当医とした。昨年度の調査で対象疾患をフォローしている施設が明らかとなっているので、これらの施設に調査票を配布した。対象疾患は、胎児期の性ホルモン分泌動態が通常とは異なると推測される疾患を選択した。これらの疾患の外性器の状態等と比較することにより、Gender Identityの問題の有無を解析中である。

#### 小児期対応の手引き作成

昨年度、「性分化疾患初期対応の手引」を作成し、日本小児科学会雑誌掲載、本研究班および日本小児内分泌学会ホームページ掲載を行った。本年度は、これに引き続き、「性分化疾患小児期対応の手引」の作成し、日本小児内分泌学会性分化委員会の承認を得た。まもなく、一般会員からの意見聴取を行い、「性分化疾患初期対応の手引」と同様、本研究班および日本小児内分泌学会ホームページから発信する予定である。

#### 外科的初期対応の評価

泌尿器科(外科系関連科)への紹介の時期、施設内での他の診療科との連携などについて昨年度の評価を行った。その結果、紹介時期が遅いこと(すでに社

会的性を決定した後、紹介されることが多く、白紙の状態での社会的性を決めるのが困難である)、他の診療科との連携も十分とは言い難いこと(これは性分化疾患自体があまり知られていないことによると考えられる)が判明した。

また、昨年度制作したDVD「DSDによる性別不詳新生児のとり扱い」を関連学会で配布した。日本新生児学会総会、日本小児内分泌学会、日本小児泌尿器科学会、そして助産師学会で本DVDを宣伝のうえ配布した。いずれも好評を得た。本年度は本DVDの英語版を作成した。

#### 性指向アンケート調査

今年(平成21年)度は、性分化疾患(DSD)患者の性指向調査を、昨年度に作成した性指向調査表(335問)を用いて実施した。同意を得られた46,XX DSD(先天性副腎過形成症、P450 CYP21欠損)3名、46,XY DSD(完全型アンドロゲン不応症)1名を対象としたが、調査表を回収できたのは46,XX DSD 2名であった。アンケート調査表の作成に携わった臨床心理士2名が調査表を分析した。その結果、1)性自認および性的指向に関しては、2名ともに女性と確信しており、異性愛であった。2)2名とも性交経験はあるが、外性器の状態に対しては満足しているとはいえなかった。しかし、性行為への意識は低いと考えられた。3)外性器形成手術の結果起こりうる外性器のコスメティックな問題や性交障害に関する情報提供が不十分であることが明らかであった。

#### 尿道下裂症例の思春期における下垂体-性腺系の研究

尿道下裂手術を行い、15歳以上で評価を行った43例を対象とし、尿道下裂の程度・合併する精巣疾患と、LH・FSH・テストステロン及び精巣容積の関係を検討した。43例中14例が遠位型尿道下裂であり、29例が近位型であった。近位型のうち8例に停留精巣の既往歴があった。これらの症例を遠位型(14例)・停留精巣既往のない近位型(21例)、停留精巣既往のある近位型(8例)に分けて検討を行った。遠位型ではhypogonadotropic hypogonadism, 低テストステロン血症、低LH血症、hypergonadotropic hypogonadismを各1例に認めた。停留精巣既往のない近位型では低テストステロン血症1例、hypergonadotropic hypogonadism 1例、アンドロゲン不応症1例がみられた。停留精巣既往のある近位型ではhypergonadotropic hypogonadism、高LH血症を各2例に認めた。高FSH血症を伴う萎縮精巣(10ml未満)は7例に認められ、遠位型1例、停留精巣既往のない近位型2例、停留精巣既往のある近位型4例であった。

#### 性分化疾患を伴う先天奇形症候群の遺伝子型—表現型解析

遺伝的男女ともに性分化疾患を生じるチトクロームP450オキシドレダクターゼ(POR)異常症について解析した。われわれは、世界で報告された患者の半数以上に相当する40例の患者を同定し、その分子遺伝学的/臨床的解析を行った。主たる成果は下記のと

おりである。①日本人患者の遺伝子変異パターンを明らかにした。これに基づき、直接塩基配列決定とカスタムCGHアレイを用いた変異/欠失同定法および日本人特異的創始者変異の同定による迅速スクリーニング法を確立した。②女性性分化疾患の重症度がPOR変異体残存活性に依存しないことを見出し、本症の男性化が主としてbackdoor pathway由来のdihydrotestosterone (DHT)によって生じることを明確とした。③本症の外性器異常の発症には、ホルモン産生障害のほかにCYP26酵素活性低下に起因するビタミンA代謝異常が関与することを世界で初めて明らかとし、妊娠中母体のビタミンA摂取制限が外性器異常の重症化予防に有効である可能性を見出した。

#### 相談医師の選定

性分化疾患の初期対応を円滑に進めるには、相談医師が直ちにみつかることが重要である。このようなシステムを構築するため、われわれは、日本小児内分泌学会の性分化委員会委員9名と日本小児泌尿器科学会から推薦された約30名の医師の名簿を作成し、日本小児内分泌学会ホームページに掲載した。

#### D. 考察

##### 原因疾患診断法の確立:

臨床的アンドロゲン受容体異常症:本研究のデータは、責任遺伝子であるAR変異が、完全型患者の約75%、不完全型患者の約20%程度にしか同定されないという過去のデータと一致するものである。おそらく、軽度の性線異形成などが、臨床的アンドロゲン受容体異常症に含まれていると推測されている。これに関し、精巢異形成を生じることが判明しているSF1遺伝子変異が1家系において同定されたことは注目される。これは、SF1変異が臨床的アンドロゲン受容体異常症を生じうることを明確にするものである。さらに、この家系の変異陽性者の遺伝子型-表現型解析から、SF1変異を持つXY個体の臨床像が同一家系内でも大きく異なりうること、SF1変異が卵巣機能障害を生じうることを示す点で情報価値の高いものと考えられる。

5 $\alpha$ 還元酵素欠損症:近年、5 $\alpha$ 還元酵素欠損症を持つ遺伝的男性患者の性自認の解析から、外陰部が女兒に近いために女兒として養育された患者が、生後(特に思春期から)自身を男性と認識することが判明してきている。そのため、最近では、外陰部の形態に関わらず、5 $\alpha$ 還元酵素欠損症を持つ遺伝的男性患者は社会的に男児として養育すべきであるという意見が提唱されている。本症例は、これに一致するものであり、さらに、5 $\alpha$ 還元酵素の完全欠損を有する患者においても、性自認の揺らぎが生じることを世界で初めて明確とするものである。

純粋型XY性線異形成:現在、純粋型XY性線異形成患者では、約10%程度の頻度でSRY変異が認められるものの、これ以外の原因はほとんど判明していない。さらに、近年、SOX9の関与が次第に明確になりつつあるが、現在まで、骨症状のない純粋型XY性線異形成患者においてSOX9のSOX9周辺の欠失の存在を明らかとするもので、SOX9遺伝子の性線特異的エンハンサーの

同定に繋がると期待される。

##### 用語の整理:

今後の周知方法が課題である。少なくとも専門学会では、演題名、抄録に、問題があれば修正をお願いする等のチェック機構を作動させる必要があると考える。論文掲載に当たっても同様の活動が必要である。また小児慢性特定疾患等に掲載されている病名の速やかな変更も重要である。このため、日本小児内分泌学会の性分化委員会において啓蒙活動を行っている。

##### 性自認に関する小児期実態調査

脳の性分化に関しては、gender identity, gender orientation, gender roleの3要素を考慮する必要がある。しかし思春期前の小児にこれをはっきり分けて調査することは困難なため、今回は性同一障害の思春期前の小児の診断基準を用いた。アンケート調査に関しては、初めての試みであり満足すべき結果が得られるかは明らかではない。しかし、性同一障害の専門家からは、性分化疾患による性同一性障害も同様に扱って良いとの意見もあり、また性同一性障害の発症時期は思春期前が多いことから、今回の調査で一定の結果が得られると考えている。特にFTM(社会的女性の男性への変更)の症状は大部分が思春期前に現れるとされている。今回は、倫理的に調査上の問題が比較的少ないと考えられる思春期前を対象としたが、発症が若いことから対象の選定も妥当と考えている。

##### 小児期対応の手引き作成

このような手引は、現在まで皆無であり、今後「性分化疾患初期対応の手引」と同様、性分化疾患患者・家族に対する適切な対応が全国に広まる契機となると期待される。

##### 外科的初期対応の評価

性分化疾患に対する外科的初期対応の実際を、研究協力者会議を開催し話し合った。初期対応は高度に専門化されてチームが必要であり、性腺検索をはじめとする外科的対応も重要な鍵となる。新生児治療に関わる医師、助産師への啓蒙も重要であることを再確認した。

##### 性指向アンケート調査

現在まで、本邦において、このような詳細な性指向調査がなされたことは皆無であり、初めて性指向データが得られたこと自体に大きな意味がある。先天性副腎過形成46,XX DSD2名の性指向などの精神性発達の分析から、性自認および性的指向に関しては、2名ともに女性と確信しており、異性愛であること、性交経験はあるが、外性器の状態に対しては満足しているとはいえないこと、性(行為などについて)の意識が低いことが示唆される。また、外性器形成手術の結果起こりうる外性器のコスメティックな問題や性交障害に関する患者への情報提供が不十分であったと考えられた。今後、極めて高頻度に見られる先天性副腎過形成女兒のフォローアップに極めて有用なデータ

となると期待される。

#### 尿道下裂症例の思春期における下垂体-性腺系の研究

尿道下裂の発生には様々な要因が関与しているが、その一つに内因性の内分泌異常が知られている。従来から高度の尿道下裂症例や停留精巣・矮小陰茎などを伴う症例の一部には内分泌学的異常を有する症例が存在することが知られていたが、これまで幼少期の内分泌動態に関してはいくつかの報告あるものの、思春期以降の報告はごく僅かであった。本検討の結果が示すように、尿道下裂症例の一部には思春期においても内分泌学的異常を呈する症例が存在する。その発生頻度は、フォローアップの問題から今回の検討のみでは明らかではないものの、少なくとも近位型・遠位型ともに異常を認める症例が存在することから、術前あるいは術中所見のみで内分泌学的な長期的予後を予想することは困難であると考えられた。

また、現在までに思春期における尿道下裂と造精機能の関係は十分に検討されていない。これまでに不妊症男性患者と精巣のサイズの間には有意な関係があることは示されている。今回の検討では総精巣容量が20ml以下の場合に造精機能障害との関連を認めたという過去の報告に準じて最大精巣容積が10ml以下の場合を萎縮精巣と定義し、さらにはその役割には不明な部分が多い部分が高FSH血症は男性不妊のリスクファクターであることも報告されていることから、萎縮精巣を伴う高FSH血症症例を造成機能障害の疑われる群と考え、その頻度を検討した。その結果、萎縮精巣を伴う高FSH血症症例は全体の16%にみられ、これは停留精巣歴のある患者の50%にあたる。症例が少なく統計学的な検討は行っていないが、これは過去の報告における、他の尿路奇形を合併する尿道下裂症例に精子形成不全症例が多く存在することに一致する。しかしながら、停留精巣歴のない35症例のうち3例（9%）にも高FSH血症を認めており、これは過去の報告における正常コントロール群（健常者群）での高FSH血症の発現率2%に比べて高い。この結果から、尿道下裂症例に造精機能異常や父性獲得に障害が疑われる症例が存在する可能性が高いことが示唆される。

#### 性分化疾患を伴う先天奇形症候群の遺伝子型-表現型解析

本研究により、日本人POR異常症患者の遺伝子変異パターンが明確となった。特に以下の点が特筆される。① 95%の患者が日本人特異的創始者変異であるR457Hを有することが見出された。これにより、われわれが開発したR457Hの有無を血液採取から24時間以内に判定する迅速解析法が、スクリーニング法として有効であることが明確になった。性分化疾患は、適切な性決定を要する新生児期緊急疾患であることから、このようなスクリーニング法の開発は臨床重要である。② 10%の症例は、直接塩基配列決定では同定困難な遺伝子内微小欠失を有していた。これに関し、本研究班では直接塩基配列決定とカスタムCGH法を

組み合わせた遺伝子解析システムを構築した。この方法を用いれば、検体採取が比較的容易なゲノムDNAを用いて点変異と欠失の同定が可能である。このようなシステムは、他の単一遺伝子変異に起因する先天性疾患の分子遺伝学的診断法のモデルとなる。③ 40例中1例では、一方のアリルに変異が同定されなかった。この患者では、POR遺伝子の発現調節機構またはPOR以外の未知の遺伝子に変異が存在すると推測される。今後、この変異陰性患者の詳細な解析により、POR異常症の新たな発症機序が解明されると期待される。

さらに、遺伝子型-表現型解析により、POR残存活性は、骨奇形の重症度を決定し、副腎不全と男性性分化異常にある程度関与するが、女性性分化異常や妊娠中母体男性化の発症には影響しないことが明らかとなった。この成績は、本症の女性性分化異常や妊娠中母体男性化の発症に、胎盤CYP19A1（アロマターゼ）活性低下のみならず、胎児期・新生児期特異的男性ホルモン産生経路（backdoor pathway）が関与しているという仮説を支持する。したがって本症では、主としてdihydrotestosterone（DHT）の効果によって男性化が生じていると推測される。このことは、他の代表的性分化疾患である21水酸化酵素欠損症においてtestosterone（T）効果とDHT効果がともに増強することと異なる。今後、POR異常症患者の臨床像を他の疾患と比較することにより、性分化疾患発症におけるTとDHTの効果の違いが明確になると期待される。なお、本邦における女性性分化異常症の発症頻度が欧米より高いことは、R457HのCYP17A1に対する残存活性が他のミスセンス変異よりも低いという*in vitro*実験データに一致する。

#### 相談医師の選定

このような専門医を学会ホームページから発信する試みは、いままでに見られないものであり、円滑な性分化疾患初期対応に結実すると期待される。

#### E. 結論

本年度は、遺伝子解析による原因疾患診断法の確立と遺伝子型-表現型解析、用語の整理、性自認に関する小児期実態調査、小児期対応の手引き作成、外科的初期対応の評価、性指向アンケート調査、尿道下裂症例の思春期における下垂体-性腺系の研究（外科的長期予後の解析、性分化疾患を伴う先天奇形症候群の遺伝子型-表現型解析、性分化疾患相談ドクターの選定などを行った。これらの成果は、昨年度に引き続き、当初の予測を凌駕するものであり、本邦における性分化疾患の性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成に大きく貢献するものである。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

1. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima

図3. 酵素切断法によるR457H変異の同定



- T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T\*. Heterozygous *OTX2* mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (2): 756–764, 2010. (IF = 6.202)
2. Fukami M, Maruyama T, Dateki S, Sato N, Yoshimura Y, Ogata T\*. Hypothalamic dysfunction in a female with isolated hypogonadotropic hypogonadism and compound heterozygous *TACR3* mutations and clinical manifestation in her heterozygous mother. *Horm Res Peadiatr* 73 (6): 477–481, 2010. (IF = 1.730)
3. Fukami M\*, Nagai T, Mochizuki H, Muroya K, Yamada G, Takitani K, Ogata T. Anorectal and urinary anomalies and aberrant retinoic acid metabolism in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. *Mol Genet Metab* 100 (3): 269–273, 2010. (IF = 2.897)
4. Ashkenazi-Hoffnung L, Lebenthal Y, Wyatt AW, Rague NK, Dateki S, Fukami M, Ogata T, Phillip M\*, Gat-Yablonski G. A novel loss of function mutation in *OTX2* is associated with phenotypically variable anophthalmia and isolated growth hormone deficiency. *Hum Genet* 127 (6): 721–729, 2010. (IF = 4.523)
5. Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T\*. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (8): 4043–4047, 2010. (IF = 6.202)
6. Matsubara K, Iwamoto H, Yoshida A, Ogata T\*: Semen analysis and successful paternity by intracytoplasmic sperm injection in a man with steroid 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency. *Fertil Steril* 94 (7): 2770.e7–2770.e10, 2010. (IF = 3.970)
7. Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (*GHRHR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol* [Epub ahead of print] 2010 Nov 2 doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03911.x.. (IF = 3.201)
8. Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (*GHSR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]. (IF = 6.202)
9. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T\*: Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J* (accepted).
10. Kalfa N, Cassorla F, Abdennabi IO, Audran F, Philibert P, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, C Sultan C\*: Exonic polymorphisms of *MAMLD1* (*CXorf6*) are associated with hypospadias. *J Urol* (accepted).
11. Fukami, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T\*: Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of *CYP19A1* and assessment of phenotypic determinants. (accepted).
12. Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz J-M, Deladoëy J, Ogata T, Deal CL: 46, XY gonadal dysgenesis: new point mutation in two siblings and a germ line mosaicism in their father. *J Clin Endocrinol Metab* (submitted).
13. Kalfa N, Fukami M, Audran F, Philibert P, Pienkowski C, Weill G, Pinto C, Manouvrier S, Ogata T, C Sultan C\*: Screening of *MAMLD1* mutations in 70 children with 46,XY DSD: Identification and functional analysis of 2 new mutations. (submitted).
14. Mochizuki M\*, Kojika S, Hosaka H, Ishihara T, Kobayashi K, Yoshida R, Ogata T, Ohyama K. Low sensitivity to estradiol causes labial adhesion in young infants. *J Pediatr* (submitted).
15. Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Uchida H, Yoshimura Y, Yoshida R, Fukami M, Nagai T, Ogata T\*. Association of primary ovarian insufficiency with a specific HLA haplotype (A\*24:02-C\*03:03-B\*35:01) in Japanese patients. *Fertil Steril* (submitted).
16. Nakamura M, Fukami M, Sugawa F, Miyado M, Nonomura K, Ogata T\*: *Maml1* knockdown reduces testosterone production and *Cyp17a1* expression in mouse Leydig tumor cells. *PLoS ONE* (submitted).
17. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Itesako T, Nara K, Ida S, Nakayama M.: Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: A single center experience. in press, *Int J Urol*. 2010
18. Moriya K, Mitsui T, Tanaka H, Nakamura M, Nonomura K. Long-term outcome of pituitary-gonadal axis and gonadal growth in patients with hypospadias at puberty. *J Urol*. 184; 1610-1614, 2010.

2. 学会発表  
省略

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

該当なし

分 担 研 究 報 告

## 性分化疾患の実態調査に関する研究(第二報)

研究分担者 大山 建司 山梨大学大学院医学工学総合研究部 教授

### 研究要旨

性分化疾患においては、疾患病名の変更の問題、実態把握の問題、患者の性自認等精神的な問題が、早急に解決すべき課題とされている。その中で、昨年度行った性分化疾患の実態調査(昨年度報告後の追加分を含む)で、日本の性分化疾患患者は、人口比 10000 人あたり約 1.3 人と推定された。疾患名に関しては従来の病名が侮蔑的な意味合いがあるもの、倫理的・医学的に問題があるものが含まれており、小児科学会の用語委員会をとおして削除・変更を行っている。また、診断技術の進歩に伴い患者の性自認等精神的な問題に関しては、独自にアンケート調査票を作成し、現在調査を行っている。来年度中には結果を報告できると考えている。

### 共同研究者

深見 真紀(国立成育医療センター研究所、  
小児思春期発育研究部)

性分化疾患の実態調査を昨年実施し、その結果は小児科学会雑誌に掲載し、また小児内分泌学会のホームページにも掲載した。また性分化疾患の初期対応の手引きも同様に掲載した。さらに性分化疾患の相談員として小児内分泌学会性分化委員会委員 8 名と小児泌尿器科学会から推薦された医師、合計 39 名を学会員向けのホームページに掲載した。性分化疾患に対する対応も若干向上してきていると考えられる。本年度は、更なる向上を目指して、以下の検討を行った。

### 目的

1. 性分化疾患の病名変更に関する検討を行う。従来使用されている病名は侮蔑的意味合

いを含むものがあり、患者への説明に支障を来す等、様々な問題があると考えられる。また、病因解明の進歩により、より適切な病名への変更が適切と考えられる病名もある。今回、従来用いられている病名の再検討を行った。

2. Gender Identity は性分化疾患の大きな問題の 1 つである。最近の報告から Gender Identity の混乱を来す疾患が徐々に明らかになってきた。しかし日本で実際にどのような問題があるかは、全く明らかにされていない。今回 Gender Identity に関する問題を明らかにするため、担当医宛に独自の調査票を作成し、対象疾患を搾ってアンケート調査を行った。本年度は対象疾患の選定とアンケート調査用紙の作成を行い、調査結果の分析は来年度に行う。

### 調査対象

性分化疾患の病名変更は小児内分泌学会性分化委員会と協議して行う。

Gender Identity の調査に関しては、思春期前の性同一障害の診断基準をもとに作成し、担当医が記載することとした。対象疾患は胎児期のテストステロンとデヒドロテストステロンの相対的効果を明らかにする目的で、完全型アンドロゲン受容体異常症 (46,XY)、5 $\alpha$ 還元酵素欠損症 (46,XY)、21 水酸化酵素欠損症 (46,XX)、POR 異常症 (46,XX)、StAR 異常症 (46,XY)、POR 異常症 (46,XY)とした。昨年度の実態調査でこれらの疾患をフォローしている施設に調査票を配布した。

本調査研究は、学会員である医師を対象とした症例数のみの調査であり、患者を特定するものではないため、倫理的問題は少ないと考えられるが、山梨大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

## 結果

用語の変更については、削除、変更すべき疾患を表 1 に示す (1)。性分化疾患の用語の中で今後使用すべきではないと考えている疾患名としては、インターセックス(間性)、半陰陽(雌雄同体)、仮性半陰陽以外に、類宦官症(低または高ゴナドトロピン性類宦官症)、睾丸性女性化症、副腎性器症候群が挙げられている。真性半陰陽は卵精巢性性分化疾患、男性または女性仮性半陰陽は、新たな用語となる 46,XY または 46,XX 性分化疾患に含まれる。卵巣に対応する呼称として睾丸は精巣に改める(停留精巣、精巣形成不全、精巣機能低下症等)。これらの疾患名は古くから一般的に用いられていた疾患名で、医療従事者以外でも知っている疾患名である。小児内分泌学会を中心とし、小児泌

尿器科学会とも連携して、疾患名変更を周知していくこととしている。小児科学会の用語委員会にも対応をお願いしている。

性分化疾患の病因解明が急速に進歩し、より詳細な診断が可能となってきた。それに伴い新たに性分化疾患に加えるのがよいと考えられる疾患も出てきており、主な疾患を表 2 に示す。これらの疾患は性分化疾患・性成熟不全という疾患群の中にまとめるのがよいと考えている。

Gender Identity の調査に関しては、一番の問題点は、性分化疾患に伴う性同一性障害の診断基準が定められていないことである。そのため調査内容を新たに作成する必要があった。今回は、性同一性障害診断基準 DSM-IV-TR から、思春期前の小児の診断基準を引用して調査を行うこととした。但し調査対象は患者や保護者ではなく担当医とした。昨年度の調査で対象疾患をフォローしている施設が明らかとなっているので、これらの施設に調査票を配布した。対象疾患は、胎児期の性ホルモン分泌動態が通常とは異なると推測される疾患を選択した。これらの疾患の外性器の状態等と比較することにより、Gender Identity の問題の有無を解析する。今回調査に用いたアンケートの内容を表 3 に示す。このような調査は日本では初めてである。

## 考察

用語の削除、変更すべき疾患については、今後これをどのように周知し、理解を得るようにしていくかが課題である。少なくとも専門学会では、演題名、抄録に、問題があれば修正をお願いする等のチェック機構を作動させる必要があると考える。論文掲載に当って

も同様の活動が必要である。また小児慢性特定疾患等に掲載されている病名の速やかな変更も重要である。

児誌 115 : 1-4、2001

脳の性分化に関しては、3つの独立していると考えられている要素に分けて検討する必要がある。すなわち Gender Identity, gender orientation, gender role の3要素である。しかし思春期前の小児にこれをはっきり分けて調査することは困難なため、今回は性同一障害の思春期前の小児の診断基準を用いた。

アンケート調査に関しては、初めての試みであり満足すべき結果が得られるかは明らかではない。しかし、性同一障害の専門家からは、性分化疾患による性同一性障害も同様に扱って良いとの意見もあり、また性同一性障害の発症時期は思春期前が多いことから、今回の調査で一定の結果が得られると考えている。特に FTM (社会的女性の男性への変更) の症状は大部分が思春期前に現れるとされている。今回は、倫理的に調査上の問題が比較的少ないと考えられる思春期前を対象としたが、発症が若いことから対象の選定も妥当と考えている。

## 結論

性分化疾患の中には様々な精神心理的問題を密かに抱えている症例が存在する。これらの症例の QOL をどのように改善していくか、そのためにはどのような支援が適切かつ可能か、考えていかねばならない。病名・存在されていた昔に比べれば少しずつ疾患への理解も高まってきているが、稀少疾患でもあり、問題は多く残されている。

## 参考文献

大山建司 日本の性分化疾患の実情. 日

## 性分化疾患初期対応の手引き作成に関する研究

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科 医長

### 研究要旨

性分化疾患（Disorder of Sex Development; DSD）は、性腺、外性器及び内性器の分化が非典型的である状態をいう。生直後の社会的性の決定に関わる問題については、医学的にも、また両親の心理面においても迅速で適切な対応が必要であり、初期対応は「医学的社会的緊急性」が高い。さらに、成長に伴い性の自認や思考/嗜好の問題、疾患の本人への説明時の問題が出てくる。本研究では、昨年度作成した DSD 初期対応の手引きに続き、小児期における診療の原則の啓発と対応の標準化・均てん化を目的とし、診療の手引きを作成した。

今回作成した診療の手引きは、小児期の適切な医療を目的としている。内科的及び外科的診療に加え、疾患の自然な受容が図れるよう配慮した。今後、思春期年齢における対応の手引きを作成予定であるが、思春期は精神的にも肉体的にも変化が大きく特別に配慮が必要であるので、小児期にはその基盤となるような診療が必要である。

### 共同研究者

位田 忍（大阪府立母子総合医療センター）

#### A. 研究目的

性分化疾患（Disorder of Sex Development; DSD）は、性腺、外性器及び内性器の分化が非典型的である状態をいう。生直後から生涯にわたり、内科的・外科的治療に加え、心理的なサポートも必要となる。出生時にこの状態に気付かれた場合は、社会的性の決定に関わる問題であるため、医学的にも、また両親の心理面においても迅速で適切な対応が必要である。昨年度本研究班では、本邦における DSD 診療のうち、特に出生時から 2 歳までの新生児・乳児期における初期対応の標準化・均てん化を目的とし、診療の手引きを作成した。今年度は、小児期について対応の手引きを作成した。

#### B. 研究方法

DSD について、診療経験豊富でチーム医療を実践している施設の医師（研究協力者）と共同で、以下

の方法で手引きを作成した。

1) 臨床経験に基づく、医学的判断・社会的判断の時系列化を図る。

2) 文献および海外における診療の手引き（LWPES/ESPE による Consensus Statement ; Arch Dis Child. 2006 91(7):554-63）を参照し、本邦の文化的背景に照らして適切であるか検討した。

3) 泌尿器科的処置については当研究班分担研究者および小児泌尿器科医師に協力を仰いだ。

（倫理面への配慮）

本研究においては、患者の個人情報や実際の診療に関わる事項は基本的に含んでいない。特殊な症例について議論が必要な場合は、診療録二次利用の規定に則って本人/家族の同意を得た上で院内診療録二次利用委員会の承認を経て行うものとした。

#### C. 研究結果

1) 以下の内容からなる「性分化疾患小児期対応の手引き」（邦文）を作成した。

- 小児期の対応
  - ・ 日齢
  - ・ 説明項目
  - ・ 保護者への対応
  - ・ 本人への対応
- 泌尿器科/内科治療の実際
- Gonadoblastoma に関する資料

#### D. 考察

性分化疾患は医学的社会的に、専門性の高い小児内分泌医・小児泌尿器科医・遺伝診療医・産科医・心理カウンセラーがチームを形成して診療すべき疾患である。さらに、新生児期、乳児期、小児期、思春期、成人期にそれぞれ適した対応がなされなければならない、横のみでない縦に継続した医療も求められる。

昨年度作成した初期対応の手引きでは、医学的判断に必要な所見のとり方・検査の進め方を具体的に時系列で示した。また、経験豊富な施設への症例の集約が必要であることも随所で強調した。一方、両親に対する初期対応として、面談上の注意点を具体的な「表現」で示した。

今年度作成した小児期の対応は、基本的に初期対応の項目を踏襲し、小児期の適切な医療を目的としている。内科的及び外科的診療に加え、疾患の自然な受容が図れるよう配慮した。今後、思春期年齢における対応の手引きを作成予定であるが、思春期は精神的にも肉体的にも変化が大きく特別に配慮が必要であるので、小児期にはその基盤となるような診療が必要である。自身の状態に負のイメージのみもつことなく、受容して前進できる素地を作ることが重要と考える。さらに、性の自認（Gender Identity）がより強固に確立する時期にもかかるので、性同一性障害の問題が出てくる可能性もある。個々の症例できめ細かいフォローが必要である。

#### E. 結論

性分化疾患の小児期における診療過程での対応を「小児期対応の手引き」としてまとめた。小児期は性分化疾患の自然な受容を図るための基盤とな

る重要な時期であり、性自認の問題を含めてきめ細かい対応が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文・総説

1. 堀川玲子 周産期診療指針 2010 新生児科編 2. 症状による診断と治療 26) 外性器異常 周産期医学 vol140 増刊号 東京医学社 (2010)
2. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Naiki Y, Horikawa R, Tanaka T. Proposal of New Auxological Standards for Japanese Girls with Turner Syndrome. Clin Pediatr Endocrinol. 19(3):69-82, 2010.
3. Fujita K, Yokoya S, Fujieda K, Shimatsu A, Tachibana K, Tanaka H, Tanizawa T, Teramoto A, Nishi Y, Hasegawa Y, Hanew K, Horikawa R, Nagai T, Tanaka T. Adult Heights of 258 Girls with Turner Syndrome on Low Dose of Growth Hormone Therapy in Japan. Clin Pediatr Endocrinol 19(3): 63-68, 2010.
4. 堀川玲子、位田忍、日本小児内分泌学会性分化委員会 性分化疾患初期対応の手引き 日本小児科学会雑誌 115:5-12, 2011
5. 堀川玲子 成人 21 水酸化酵素欠損症におけるステロイド補充療法の指標と評価 内分泌・糖尿病・代謝内科 30(5):461-467, 2010.
6. 堀川玲子 性分化と思春期発達の生物学的メカニズム 思春期青年期精神医学 20(1):43-50, 2010
7. 堀川玲子 月経過多症 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意 小児内科 42 増刊号, 2010.

##### 学会発表

1. 21 水酸化酵素欠損症キャリアーオーバー女性の妊娠・出産の経験 西垣五月, 水野裕介, 脇和之, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

- 第44回日本小児内分泌学会（大阪，2010年10月7日）
2. 日本における性分化疾患の実態 大山建司、緒方勤、堀川玲子、有阪治、島田憲次、野々村克也、深見真紀、藤枝憲二 第44回日本小児内分泌学会（大阪，2010年10月8日）
  3. 性分化疾患初期対応の手引き 堀川玲子、位田忍、有阪治、木下英一、立花克彦、向井徳夫、緒方勤、大山健二、藤枝憲二 第44回日本小児内分泌学会（大阪，2010年10月8日）
  4. 21水酸化酵素欠損症(21OHD)の出生前診断・胎児治療を行った9例 脇和之、山本晶子、西垣五月、水野裕介、野田雅裕、内木康博、堀川玲子、小崎里香、勝又規行、佐合治彦 第44回日本小児内分泌学会（大阪，2010年10月9日）
  5. 胎生期ホルモンの空間認知脳への影響を粘土の造形表現からみた検討（第3報） 島田由紀子、市川剛、小山さとみ、志村直人、堀川玲子、有阪治 第44回日本小児内分泌学会（大阪，2010年10月8日）
  6. Kallmann症候群兄弟例における成長促進療法と性腺補充療法 佐藤直子、緒方勤、内木康博、堀川玲子、田中敏章 第44回日本小児内分泌学会（大阪，2010年10月9日）
  7. Pregnancy and Delivery in 3 Women with Congenital Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Nishigaki S, Mizuno Y, Waki K, Noda M, Naiki Y, Tanaka T, Tanae A, Horikawa R（西安，2010年11月19日）
- 分泌疾患の治療 群馬県小児内分泌セミナー（前橋2010年6月26日）
3. 堀川玲子 「性腺疾患」～思春期早発症～治療すべきか悩むような症例 ～性腺機能低下症 第5回小児北陸内分泌症例検討会（金沢2010年7月17日）
  4. Horikawa R. Japanese response to consensus statement. 5<sup>th</sup> DSD meeting（Adelaide 2010年8月1日）
  5. Horikawa R. Gonadal development and the risk of germ cell cancer in girls with Turner syndrome Australasian Paediatric endocrine Group Annual Scientific Meeting（Adelaide2010年8月2日）
  6. 堀川玲子 思春期医療とその周辺 第57回日本小児保健学会ランチョンセミナー（新潟2010年9月18日）
  7. 堀川玲子 性分化疾患への対応 第6回北海道内分泌代謝フォーラム（札幌2010年10月2日）
  8. Horikawa R. Pubertal development and Sexual precocity. APPES 12<sup>th</sup> Fellows Meeting（Xian 2010年11月15日）
  9. 堀川玲子 思春期発来の際序と異常 第15回鹿児島県小児内分泌研究会（鹿児島2010年11月27日）
- F. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

講演

1. 堀川玲子 性腺疾患～思春期早発症を中心に～ 第6回東海小児内分泌セミナー（名古屋2010年6月12日）
2. 堀川玲子 性分化・性発達異常を伴う小児内



性分化疾患対応の手引き（小児期）

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

Ver.1 110610

性分化疾患対応 ー小児期

日齢	説明項目	保護者	本人
幼児期 (2歳以降)	長期的診療 計画 予後	<ul style="list-style-type: none"> <li>診断・病態理解の確認</li> <li>予後の説明</li> <li>外陰形成術の予定</li> <li>二次性徴：症例により性腺補充療法、性腺摘出術と必要性</li> <li>成人性機能（女兒選択の場合）：膣形成、性交、妊孕性についても可能なかぎり説明。（必要に応じ）産婦人科医を紹介</li> <li>成人性機能（男児選択の場合）：尿道形成、性交、妊孕性についても可能な限り説明。小児泌尿器科医併診の継続。</li> <li>不確定なことは「不確定である」ときちんと説明するが、希望的側面も話せるとよい。</li> <li>心理カウンセリング：保護者側からの要望の有無にかかわらず勧める。隠れたニーズを拾い上げることも必要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>保護者への説明の場に、本人も同席するとよい。病名がさりげなく伝わると良い。</li> <li>外科的処置に関してはできるだけアセントをとる。</li> <li>外科的処置に際してはプレパレーションを行う。</li> <li>心理カウンセリング：できるだけ介入を開始する。性自認の評価も含め行い、本人の混乱を避けるよう対処を始める。</li> </ul>
小児期 (6歳以降)	診療計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>診断・病態理解の確認</li> <li>本人への疾患の説明を徐々に行うよう促す</li> <li>本人に対し、近々に行う治療（今後1～2年）について説明するよう促す。</li> <li>心理カウンセリング：保護者側からの要望の有無にかかわらず勧める。隠れたニーズを拾い上げることも必要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>保護者への説明の場に、本人も同席する。とよい。基本的に、病名を伝える。</li> <li>保護者からの説明に合わせて医療者からも近々の治療について説明する。</li> <li>外科的処置に関してはアセントをとる。</li> <li>外科的処置に際してはプレパレーションを行う。</li> <li>心理カウンセリング：できるだけ介入を開始する。性自認の評価も含め行い、本人の混乱を避けるよう対処を始める。</li> </ul>

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

泌尿器科・内科治療の実際（原疾患の治療は除く）

時期	泌尿器科的治療	内科的治療
~6~12ヶ月	外陰形成術（I期） 性腺生検・性腺摘出術（必要に応じて）	男児：テストステロン療法（エナルモンデポー®、T/DHT軟膏）
~1歳半	外陰形成術（尿道形成II期・膣形成） 性腺生検・性腺摘出術（必要に応じて）	
小児期	男児 外陰形成術（尿道形成III期）	
思春期年齢	男児 ~15歳 外陰形成術	性腺補充療法：テストステロン(エナルモンデポー®)、HCG・FSH(ゴナトロピン®、ゴナールエフ®)、塩酸メテノロン(プリモボラン®)、T/DHT軟膏
	女児 ~14歳 膣鏡・尿道鏡・膣形成術(全麻下で行うこと)	性腺補充療法：エストロジェン(プレマリン®、ジュリナ®、エストラーナ®など)、カウフマン療法
成人期*1	(必要に応じて)外陰形成術、泌尿器科的治療(漏尿等)	HRT継続 拳児希望の場合のLHRH療法(ヒポクライン®)、HCG-FSH療法は産婦人科・泌尿器科にて行う*2。

\*1 思春期以降は成人内科、成人泌尿器科、産婦人科への移行を考慮する。

\*2 女性のFSH療法は多胎妊娠等の問題がある。

資料

Gonadoblastoma について

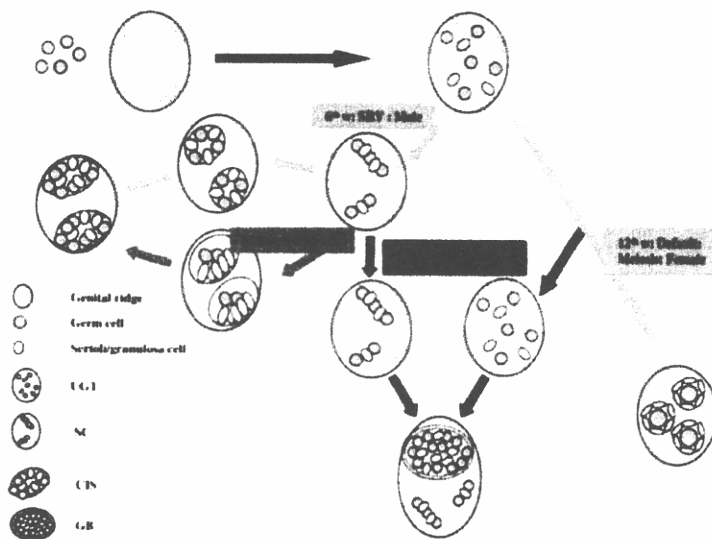
Risk of germ cell malignancy according to diagnosis  
(consensus statement 2006)

Risk Group	Disorder	Malignancy Risk, %	Recommended Action	Patients n	Studies n
High	GD(+Y) intraabdominal	15-35	Gonadectomy	12	>350
	PAIS nonscrotal	50	Gonadectomy	2	24
	Fraiser	60	Gonadectomy	1	15
	Denys-Drash (+Y)	40	Gonadectomy	1	5
Intermediate	Turner (+Y)	12	Gonadectomy	11	43
	17β-HSD def	28	Watchful waiting	2	7
	GD(+Y) scrotal	Unknown	Biopsy and irradiation?	0	0
	PAIS scrotal	Unknown	Biopsy and irradiation?	0	0
Low	CAIS	2	Biopsy and ???	2	55
	Ovotesticular DSD	3	Testicular tissue removal?	3	426
No(?)	Turner (-Y)	1	None	11	557
	5αRD2 def	0	Unresolved	1	3
	Leydig cell hypoplasia	0	Unresolved	1	2



NCCHD

Model for the development of UGT, gonadoblastoma, and CIS within the dysgenetic gonad



Cools, M. et al. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2404-2413



NCCHD

## 初期対応の確立に関する研究

研究分担者 島田 憲次 大阪府立母子保健総合医療センター泌尿器科部長

### 研究要旨

性分化疾患に対する外科的初期対応の実際を、研究協力者会議を開催し話し合った。初期対応は高度に専門化されてチームが必要であり、性腺検索をはじめとする外科的対応も重要な鍵となる。初期対応を担当する助産師、産婦人科医、新生児科医師に本疾患の取り扱いに関する要点ならびに要望を作成した。

### 共同研究者

松本富美（大阪府立母子保健総合医療センター泌尿器科副部長）

松井 太（同上 泌尿器科）

### A. 研究目的

性分化疾患の実態把握とそれに基づく治療指針作成研究のなかで、外科的初期対応の確立を分担研究の目的とした。性分化疾患初期対応の手引き内の外科的対応について、助言・変更を加えるための研究協力複数施設での現状把握することを目的とした。

### B. 研究方法

- 1、性分化疾患を外科的（泌尿器科的）に扱う専門施設における新生児期・乳児期早期の初期対応の現状把握と問題点を抽出するための研究協力者会議を開催した。議題は1）新生児期・乳児期に性別不詳として紹介された場合の対応、とくに施設内での他科との連携、2）泌尿器科的処置を加えた症例。3）代表的な症例の呈示、4）その他、とした。今回の研究協力者会議には主として近畿地方以西の施設を対象とし、施設内でこの領域の高度の専門家グループを有し、またこれまでの学会活動などの実績を考慮して選択した。
- 2、初期対応について制作したDVDを関連の施設の配布した。また、初期対応についての英語版DVDを製作した。

（倫理面への配慮）

研究協力者会議への参加者には、研究目的と報告義務について説明し、了解を得た。

### C. 研究結果

#### 1、研究協力者会議（別冊参考）

- 1）泌尿器科（外科系関連科）への紹介の時期：各施設とも新生児期の性別が決まらない時期に泌尿器科に紹介を受けることは例外施設を除くとほとんど無く、性別を決められた後に性腺等の検索を依頼されることが多い。また、性別決定後に外陰部異常に関する問い合わせや、外陰部治療を目的に紹介されているのが現状である。

高度尿道下裂、両側鼠径部停留精巣の子どもが女子として養育され、思春期に達した後に紹介された症例が、46,XY男性と診断が確定した後も性別変更が非常に難しかったことが呈示された。外性器に理解が深い小児泌尿器科医であっても、思春期前から関わると対応が困難なことがあるため、指針の中には早期に専門の小児泌尿器科への問い合わせを付け加えることが必要との意見が出た。

- 2）施設内での他の診療科との連携：提出された意見の多くは上に述べたように既に性別が決められた状態で泌尿器科に紹介されていた。少数ではあるが、早期に新生児科（小児科）から泌尿器科への問い合わせがある施設もあった。そのような施設では泌尿器科医が積極的に新生児病棟、NICUに診