

たと報告している(19)。46, XY 部分型アンドロゲン受容体異常症の性判定は基準を設けにくく、性判定にも難渋する症例が多く存在すると思われる。今後、アンドロゲン暴露量・暴露期間、脳のアンドロゲン感受性と性自認、性役割・行動、性指向の関係を詳細かつ長期的に検討していく必要がある。

46, XY 5 α -還元酵素欠損症は7例と例数が少ないため、今回の結果から性自認の問題を明確にすることはできないが、結果は従来の報告と一致していた。すなわち思春期前の養育性女性の2例では反対の性(男性)に対する強く持続的な同一感が示されており、思春期以降に性自認の問題が強くなっていく可能性がある。de Vriesらは、養育性女性の117例中69例(59%)で性転換を含む重大な性自認の問題を生じたと報告しており(19)、今回の2例も性自認の問題を注意深く診ていく必要がある。この2例の外性器はブラダー分類では1、3度であり、男性化は必ずしも顕著ではないことから、外性器の男性化は脳の男性化の基準とはならないことを示唆している(19)。外性器が男性型の5例は養育性男性で、性自認に関しても男性で問題がないと判断された。de Vriesらも同様に、養育性男性の26例は性自認も男性と報告している(19)。46, XY 5 α -還元酵素欠損症では、胎児期にテストステロンは正常に分泌されており、脳は正常男性胎児と同様のテストステロンに暴露されている。5 α -還元酵素の残存活性の程度で外性器の男性化と脳へのDHT暴露量は決定されるが、DHTの脳への暴露量は正常以下となる。養育性女性の46, XY 5 α -還元酵素欠損症の外性器はほぼ女性型であり、DHT暴露はさらに微量となる。このような症例の中から多くの性自認の問題が報告されてきていることは、脳の性分化に主要なアンドロゲンはテストステロンであることを示唆している。今後、46, XY 5 α -還元酵素欠損症の日本での症例集積が必要ではあるが、養育性男性例には性自認に問題のある症例の報告が無く、養育性女性の60%以上に重篤な性自認の問題が生じていることから(23)、性の判定に関しては、本疾患の養育性は男性を基本として判断していくべきであろうと考える。

46, XX 21水酸化酵素欠損症では、胎児期に胎児副腎からアンドロゲン(テストステロンおよびDHT)が分泌され、脳の性分化に影響している。今回の調査で、養育性女性の142例中27例(19%)が性自認調査DSM-IV-TRで該当項目を認め、特に5例(3.5%)では4-9項目に該当していた。DSM-IV-TR該当有り例と該当なし例の外性器の男性化には有意差を認めず、外性器の性状は脳の性分化を反映していないと推測される。養育性女性の先天性副腎過形成症(CAH)では、性役割・行動が男性的となる症例が存在することは古くから知られていたが、深刻な性自認の問題がどの程度存在するかは最近まで明らかになっていなかった。Dessensらは1955年以降の報告を渉猟し、性自認の問題を検討し(12)、養育性女性の250例中13例(5.2%)、養育性男性の33例中4例(12.1%)に深刻な性自認の問題を抱えていることを明らかにした(両群の発症率に有意差なし)。養育性男性の外性器はほぼ男性型であった。Leeらも同様に、自験例を含めて30例の養育性男性の成人例の3例に性自認の問題を生じたと報告している(24)。養育性女性の46, XX 21水酸化酵素欠損症では、将来、5%程度に深刻な性自認の問題を生じること、外性器の男性化の程度からそれを予測できないことは、Dessensらの報告と今回の調査でほぼ一致していた(12)。養育性女性の症例の大部分が性自認は女性であることから、早期診断された46, XX 21水酸化酵素欠損症乳児例は養育性女性を基本とする従来の考え方は適切であると考えられる。一方、日本ではほとんどないと考えられるが、養育性男性で幼児期以降も養育された例では、女性への性転換は慎重にすべきとの報告がある(25)。

46, XX POR異常症は胎児期に副腎・胎盤由来のアンドロゲンに暴露される疾患である。今回回答のあった7例の外性器の男性化はブラダー分類1—4度に分布していた。全例養育性女性で、性自認に問題はなかった。現在、日本で診断確定例は約30例存在しており、21水酸化酵素欠損症と同様に、例数を増やせば性自認に問題のある症例が出てくる可能性がある。本症の性自認を検討した報告はなく、今後の症例の集積が必要である。

46, XY StAR異常症は全てのステロイドホルモンの産生が障害され、外性器は女性型となる。46, XY完全型アンドロゲン受容体異常症と同様に胎児期のアンドロゲン効果は消失しているため、性自認は女性となる。養育性は女性とする疾患と考えられる。

脳の性分化に胎児期アンドロゲンが重要な役割を果たしていることは、今回の調査結果からも明らかである。性分化プログラムの基本は女性であることから、46, XY性分化疾患には多くの男性化障害が含まれており、これらの疾患の胎児期のアンドロゲン暴露量は多様である。このような疾患の中には、脳の男性への分化が不完全な状態で出生してくる小児も存在する可能性がある。性同一性障害の発症率は、男性1/11900、女性1/30400と報告されており(26)、性分化疾患の性同一性障害発症はこれよりはるかに高率である。出生後の養育性への適応を促すための心理療法、内科的治療の有効性、外科的治療の時期と適応(性腺摘出、外性器形成術)に関しては、性同一性障害とは分けて、今後検討すべき重要な課題と考える。

謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患研究事業(性分化疾患の実態把握と治療指針作成)の助成を受けた。

添付資料 7：思春期・成人期の性自認調査

[長期予後の解明と性自認の実態把握（内科領域）、有阪治]

[2 方法]

精神性発達を分析するためのアンケート調査を実施した。性分化疾患（DSD）患者の精神性発達および性指向を評価するために、Murdoch 小児専門病院で作成され、日本人用にアレンジされたアンケート調査（12 のカテゴリ、総計 355 問からなる）を先天性副腎皮質過形成症(CAH)の成人女性 4 名に実施し解析した（現在、新たに CAH 1 名でアンケート実施中）。解析は 2 名の臨床心理士が行った。

[3 研究目的の達成度]

1) CAH 女性の性自認および性指向の実態が明らかにされ、CAH 女性において性自認および性指向が形成される生物学的背景がほぼ明らかとなった。

本研究により、乳児期に CAH と診断され副腎皮質ホルモン投与による治療が開始されていた CAH 女性の 4 名全員の性自認が女性であることが確認された。そのうち 3 名は異性愛者(heterosexual)であったが、1 名は同性愛者 (homosexual) であった。

性自認は正常に確立されていても、性指向の変容が 25%の頻度で認められた。この背景としては、CAH 女性の性自認や性指向の形成には、胎生期のアンドロゲンが決定的な役割は果たさないが、脳のアンドロゲンへの暴露により、性に関連した社会的環境の選択や解釈に変化が生じ、その結果、アンドロゲンにより行動が変化した患児と養育環境との相互作用が、出生後の性指向の形成に影響を与え、性自認の確立には影響はないものの、homosexuality などの性指向の変容が起るのではないかと推測された。出生後のアンドロゲンの抑制が不十分な場合に、性指向の安定が得られない可能性も示唆された。

2) CAH 女性に認められる共通の精神心理的特性・特徴が明らかにされた。それが何に起因するのかを明らかにすることが、今後の課題である。

本研究により、CAH 女性には以下のような共通する特性・特徴が認められた。

- ・ 真面目で協調性を重んじる傾向が強い。
- ・ 社会的規範を重んじ、適応的になろうと努力する。
- ・ 自己評価が低く自信がない。
- ・ 従順で受動的な対人パターンを取り、主体的、能動的に活動していることが少ない。

これらが胎生期に暴露されたアンドロゲンの影響なのか、出生後のアンドロゲンの抑制状態の影響を受けるものなのか、慢性疾患患者に共通にみられる特徴なのかを明らかにする必要がある。

3) CAH 女性の性生活に関する考えや、性行動の実態が明らかになった。患者の抱える悩みにどのように応え、改善、解決するべきかを考える必要がある。

CAH 女性は性生活に関して以下のような問題や不満を抱えていることが明らかになった。

- ・ オルガスムスが不十分である。
- ・ 性行為に対する満足感が低く性に対しての自信のなさや不安感が感じられる。
- ・ 性的な事柄から距離を取っており、自身の性的な欲求や行動について考えたり客観的に語ったりすることをしない。
- ・ 外性器の状態に対する不満感がある。
- ・ 外見の異性化についての悩みが強く、身体的な不満足度がかなり強い。

以上の問題に対しては、小児泌尿器科医、産婦人科医とも連携して対応策を考える必要がある。

4) 性分化疾患患者に伝えるべき情報内容および伝える時期に関して、検討する必要がある。

CAH 患者は、自分の疾患についていつ知らされたかの記憶がない、もしくは「わからない」としている。また、自分の状態について誰かと話し合い、情報などを共有した経験がない。

成長過程のどの時期（年齢）に、患者にとって必要な情報を、どのように伝えるべきなのかを考える必要がある

5) 性分化疾患患者の長期管理を考えるうえで、本アンケートは以下の点で有用である。

- ・ 単純に対人関係の尺度、不安の尺度、自尊心の尺度、人格尺度、感情の尺度を見ることでその人の精神健康のチェックができる。
- ・ 「悩みや葛藤」について、葛藤できる人・悩みのある人、それに対し、悩みの無い人・悩みになるほどに気づいていない人・防衛的に避けている人・抑圧する人、という視点で分類することができる。
- ・ セクション 11（性的指向 49 問）からは、性的指向、性的なこと（行為および心理的な問題）についての悩みの傾向を知ることができる。
- ・ また、自身の身体の状態を受け止め、性の問題を取り扱える人／取り扱えない人という視点で分類すること

もできる。

- セクション 12B（性分化疾患に関する考え方 20 問）のような設問からは、自分の考えを持てる人／持てない人という視点で分類することもできる。
- 上記のこと全てを踏まえ、全体から、その人が状況に翻弄されたまま生活されているか、あるいは自分自身の身体と向き合って主体的に生きているかを考察できる。より成熟した対人関係を持つことができるか否か、悩みや葛藤を引き受けつつ自分の考えを持つ主体的で自然な精神を培ってこられているか否かなどを考察できる。

添付資料8：脳の性分化のまとめ (5α還元酵素欠損症の部分のみ抜粋)

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症と17β-HSD-3欠損症

共通点(古典的データ)

- 胎児期男性化障害(性分化臨界期の男性ホルモン効果低下)
- 社会的な女性としての戸籍
- 小児期における男の子的(Tomboy)な行動パターン
- 思春期相当年齢における男性性
- 高頻度の女性から男性へのgender role behavior/social gender変更
- 思春期相当年齢における男性性
- 5αレダクターゼ2欠損症:T上昇と5αレダクターゼ1の活性亢進
- 17β-HSD-3欠損症:isozyme (17β-HSD-5など)の活性亢進によるTおよびDHTの増加

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症
性別変更例(全例女性から男性へ)

症例	性別変更年齢	変異	残存活性	精巣抽出
9	17歳	Q56R ホモ	感度以下	なし
11	13.5歳	E67Q ホモ	不明	なし
12	思春期後	A62E ホモ	不明	なし
14	不明	A62E ホモ	不明	なし
37	不明	R246Q ホモ	残存活性あり	なし

Maimoun et al. JCEM 2011

- 全例ミスセンス変異体であり、in vivo残存活性が推測される
- 精巣抽出されておらず思春期にホルモンが産生される
- 性別変更は思春期頃から

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症
遺伝子機能

残存機能の有無は、外生殖器や脳の性分化状態の主要決定因子であるが、多くの修飾因子も存在する

マイクロベニス患者81例のスクリーニング

- Y26X(無機能)/R227Q(残存活性あり)
- G34R(残存活性あり)/R227Q(残存活性あり)
- R227Q(残存活性あり) ホモ

Sasaki et al. JCEM 2003

同一家系を持つ患者における社会的性の不一致例

- G34R(残存活性あり)ホモ、c282-2A>G(無機能)ホモ、G203S(不明)/H231R(残存活性あり):男性、女性
- Q56R(感度以下)ホモ、A62E(不明)ホモ:女性、女性→男性
- R246Q(残存活性あり)ホモ:女性→男性、男性

Maimoun et al. JCEM 2011

Gender role behaviorの異常を呈する社会的な女性成人患者(精巣あり)

- Q6X(無機能)ホモ

Sasaki et al. 2006

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症
遺伝子機能

Summary of 46,XY patients with 5α-reductase-2 deficiency who received semen analysis and/or achieved paternity.

Case	Age (yr)	Patient	Genital findings		Semen parameters					Patently
			Genitalia	Testis vol. R, L (ml)	Volume (ml)	SC (x10 ⁶ /ml)	TSC (x10 ⁶)	MC (x10 ⁶)	NM (%)	
1	29	p.R246Q (homo)	MP, HY, RT (B)	10, 10	0.5	15	4.5	17	8	ICSI
2	22	p.R246W (homo)	MP, HY	23, 23	0.15	323	48	56	73	ICSI
3	36				0.8	155	83	33	ND	IUI
3	24	p.R246W (homo)	HY	14, 15	0.9	2	1	0	36	
4	21	p.R246W (homo)	HY	ND	0.4	12	4.8	10	59	
5	22	p.R246W (homo)	HY	19, 20	0.8	<1	<1	ND	ND	
6	24	p.R246W (homo)	HY	15, 13	0.1	<1	<1	0	<1	
7	22	p.R246V (homo)	HY	15, 12	1	0	0	0	0	
8	30	p.R246W (homo)	HY, CO (U)	ND	<0.55	<1	<1	0	4	
9	24	p.R246W (homo)	HY, CO (U)	13, 12	0.5	0	0	0	0	
10	23	p.R246W (homo)	HY, RT (B)	10, 8	0.2	0	0	0	0	
11	23	p.H231R/c.Q196S	MP, HY, CO	NA	ND	ND	ND	ND	ND	Natural
12	22	p.H231R/c.Q196S	MP, HY, CO	NA	ND	ND	ND	ND	ND	Natural

Normal range: HY hypospadias, RT testis/epididym, CO cryptorchidism, U undescended, B bilateral, R right, L left, ND not determined, Y testosterone, DHT dihydrotestosterone, SC sperm count, TSC total sperm count, MC motile cells, NM normal morphology, ICSI intracytoplasmic sperm injection, and IUI intra-uterine insemination

全て残存活性を保持する変異のホモ接合体

Matsubara et al. 2011

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症
精巣抽出

小児期症例
11カ月の精巣抽出
Q126R/H230P(共にin vitroでは感度以下の活性)
小児期の男児的(Tomboy)行動 (Dati et al. Sex Dev 2009)
思春期からのgender role behaviorは不明であるが、胎児期性分化臨界期におけるT暴露の重要性を示唆する

症例	精巣抽出	変異	残存活性	社会的性	性別変更	評価年齢
6	15月	c.122-123delホモ(無機能)	感度以下	女性	なし	6日
10	13月	Q56Rホモ	感度以下	女性	なし	3歳
16	11歳	Y91Hホモ	不明(感度以下?)	女性	なし	39歳
20	8歳	G115Dホモ	感度以下	女性	なし	28日
22	12歳	G115Dホモ	感度以下	女性	なし	10歳
30	19歳	N193Sホモ	感度以下	女性	なし	18.5歳
36	22月	R246Wホモ	残存活性あり	女性	なし	9歳
51	5歳	G203S/H231R	不明/残存活性あり	女性	なし	16歳

Maimoun et al. JCEM 2011

乳児期精巣抽出が思春期以降の性別変更を減少させる可能性は不明(性別変更例はない)

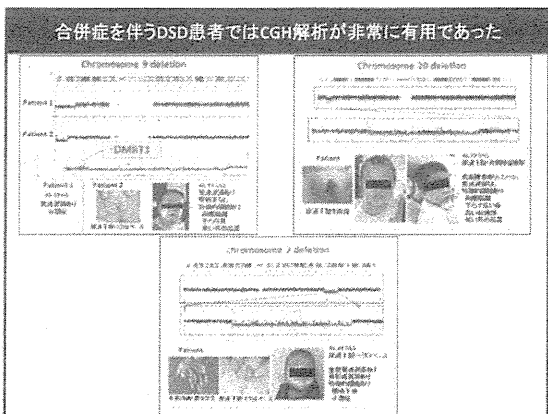
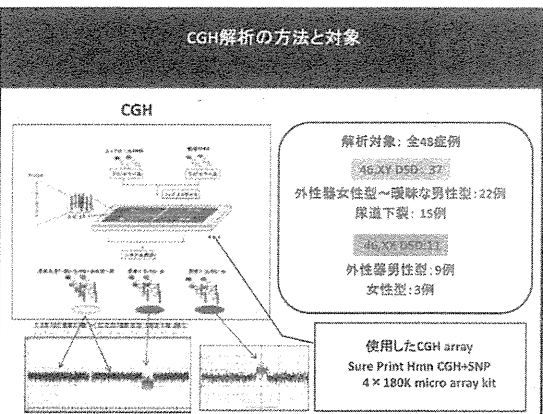
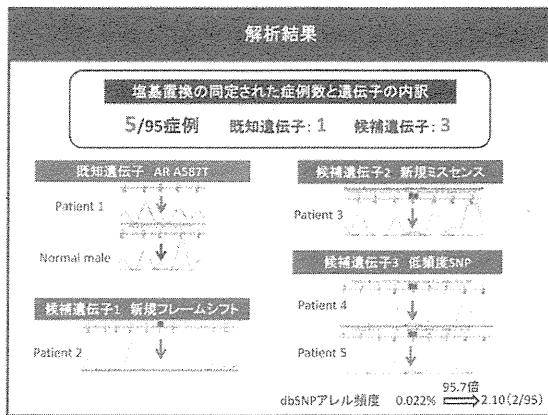
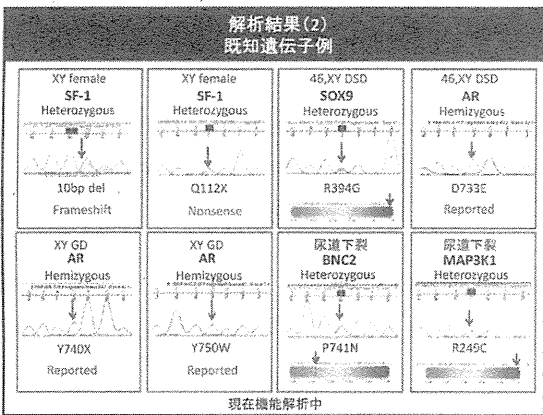
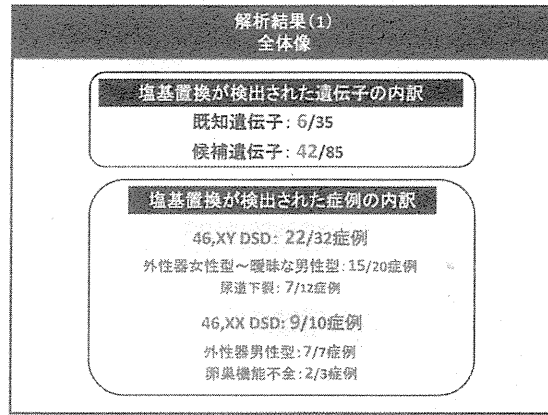
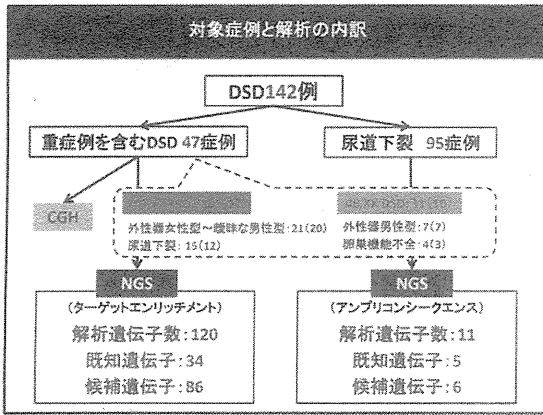
46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症

社会的性の決定

2つのアレル共に機能低下型変異:男性(妊娠性も期待できる)
1つのアレルが機能低下型変異:男性
2つのアレル共に機能喪失型変異:男性?(要検討課題である:特に早期精巣抽出の影響)

- ほとんどのミスセンス変異は軽微であっても臨床的に意味のある残存活性を保持する可能性が高い。
- 46,XY DSD患児に精巣抽出・外陰部形成術を施行するときには、hCG負荷後のT/DHT比を検査し(正常値:乳児期5.3±1.7;小児期11±3)、本疾患を否定する必要がある。本疾患に疑いがあれば、男児として養育する可能性を検討し、可能な限り遺伝子診断を実施しておくことが推奨される(ミスセンス変異があれば男児を選択し、精巣を保存する)。

添付資料9：遺伝子解析による病態解明



II. 分担研究報告

性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成

研究総括、遺伝子解析による病態解明、学会承認標準的診断・
治療指針の作成と発信、関連学会および研究グループとの連携

研究代表者 緒方勤 浜松医科大学小児科 教授

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疾患における性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成である。本年度では以下の成果が得られた。(1) 新規男性ホルモン産生経路 Backdoor Pathway の生理的役割と病的状態における役割を明確にした。(2) *BHHL9* が、非内分泌性の性分化疾患発症責任遺伝子であることを世界で初めて明らかとした。(3) 近年社会的性の決定における重要性が判明している「脳の性分化」や「性自認」において、実態調査結果の論文投稿と、現在までの知見のまとめ（特に5 α 還元酵素2型欠損症）をおこなった。これらの成果は、性分化疾患における診断法の確立と管理・治療指針の作成に直結するものである。

A. 研究目的

本研究の目的は、性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成である。本研究の必要性は、性分化疾患が、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している。

この分担研究では、研究総括、遺伝子解析による病態解明、学会承認標準的診断・治療指針の作成と発信、関連学会および研究グループとの連携診断法の確立と治療指針（手引き）の作成を主眼とする。そして、他の研究分担成果と併せて、性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成につなげる。

B. 研究方法

アンケート調査、文献解析、日本小児内分泌学会および日本小児泌尿器科学会との連携による多岐に及ぶ活動、包括的遺伝子解析研究を行っている。

（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であり、下記の研究が承認されている。「性分化疾患・性成熟疾患における遺伝的原因の探索（浜松医科大学第23-110号、平成23年12月12日）」

C. 研究結果

新規男性ホルモン産生経路Backdoor Pathway概念の確立と解析：Backdoor Pathwayが、その作動に必要な酵素をコードする遺伝子発現パターンから、生理的状态では精巢で作動し、男児外性器の形成に寄与することを見出した（図1）。さらに、21水酸化酵素欠損症とPOR異常症の解析から、病的状態では、胎児副腎・永久副腎の協調作用で女児外性器の男性化を招くことを見出した（図2）。現在、Backdoor Pathway特有のAKR1C2-4遺伝子変異・欠失を解析中である。これらについては、臨床的に最も頻度が高い不完全型アンドロゲン受容体異常症と診断された患者において、ア

アンドロゲン受容体遺伝子にほとんど変異が検出されないことから(変異陽性率10%程度)、この病態解明を重視して進めている。さらに、Backdoor Pathwayが多嚢胞性卵巣を有する患者における男性化に関与するか否かを解析中である。

Backdoor pathway can function in the human fetal testis
Positive expression of all genes for Backdoor pathway

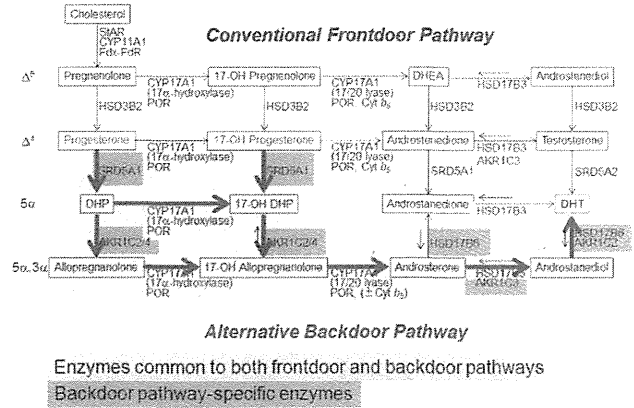


図1. Backdoor Pathwayが胎児精巣で作動することを示す模式図。

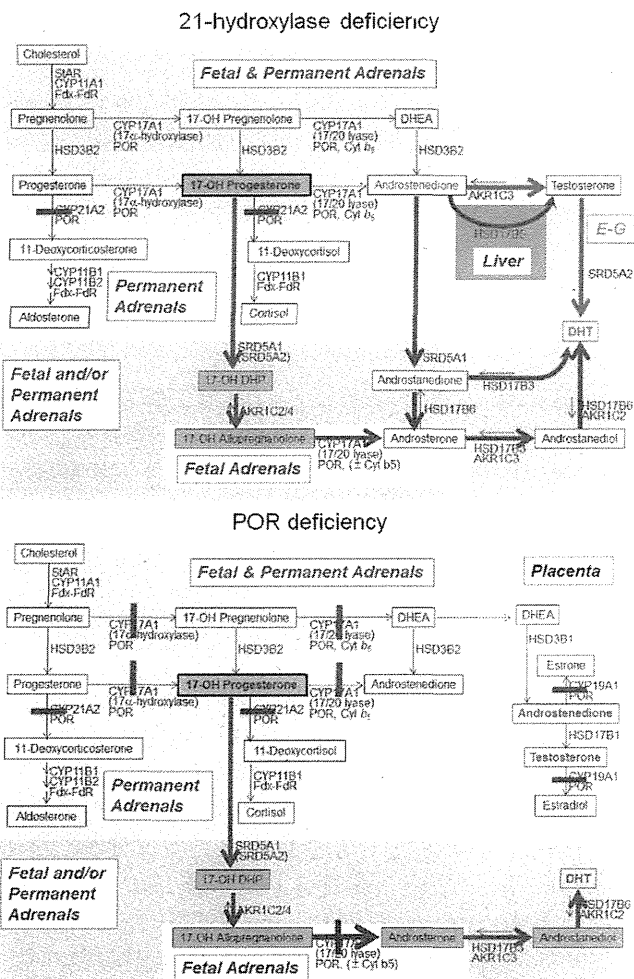
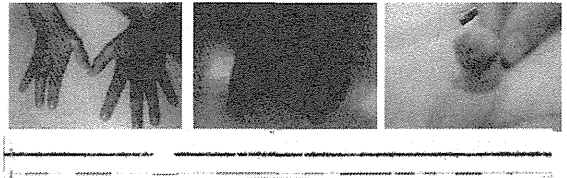


図2. 21水酸化酵素欠損症およびPOR異常症においてBackdoor Pathwayが胎児副腎と永久副腎の協調作用で作動することを示す模式図。

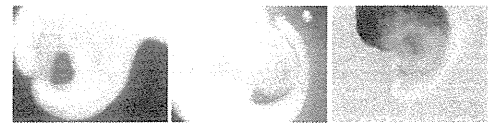
新規性分化疾患責任遺伝子候補 *BHLHA9* 遺伝子の発見

裂手症と尿道下裂を有する患者の解析から *BHLHA9* 遺伝子が尿道下裂発症に関わることを見出した(図3)。そして、この遺伝子が外性器で発現することを確認した。さらに、尿道下裂のみの患者で病定期と考えられる遺伝子変異を同定している。

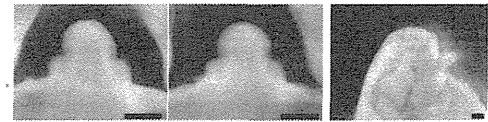
BHLHA9 (尿道下裂+裂手・裂足症)



尿道下裂+裂手+裂足症患者における *BHLHA9* を含む約200 kbの重複



11.5 dpc male



14.5 dpc male 14.5 dpc female 14.5 dpc male

マウス *Bhlha9* の肢芽と外性器(雌雄同等)の発現パターン

図3. 裂手症と尿道下裂を有する患者における *BHLHA9* 遺伝子の重複と、マウス相同遺伝子の発現パターン。

性自認の現状に関する実態調査

昨年度実施したアンケートの結果を分析し、それを日本小児科雑誌に投稿中である。(大山建司、深見真紀、緒方勤. 性分化疾患の性自認に関する調査研究)。

脳の性分化に関するまとめ

近年、社会的性の決定において、脳の性分化状態が重要であることが明確になってきている。特に、社会的性の決定で脳の性分化状態を重視すべき「5 α 還元酵素2型欠損症」において、残存酵素活性と性腺摘出の観点から本邦の症例と徹底的な文献解析を行い1アレルでも残存酵素活性が存在するときには性腺保持を前提として男性を選択し、両アレル共に無機能変異の場合には乳児期の性腺摘出を前提として女性を選択することが推奨されるというエビデンスを得つつある(図4)。また、「重症型副腎皮質過形成(21水酸化酵素欠損症)」においても、全国調査と患者会のデータから、重度の男性化を呈する患者では、遺伝的女児においても男性を選択することが良いことがあるというデータを集積しつつある。

D. 考察

本研究の成果は、以下のように要約される。第1に、新規男性ホルモン産生経路 Backdoor Pathway の生理的役割と、性分化疾患における男性化の役割を明確にしたことは、新規性分化疾患の責任遺伝子の同定や病態解明に直結するものである。第2に、*BHAHL9* の同定は、非内分泌性の性分化疾患発症という新しい概念を提示するものであり、上記同様、新規性分化疾患の責任遺伝子の同定や病態解明に直結するものである。さらに、脳の性分化の研究は、近年社会的性の決定における「脳の性分化」や「性自認」の重要性が判明していることから、より適切な社会的性の決定に大きく貢献すると考えられる。

E. 結論

性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成を目的として研究を遂行し、以下の成果を得た。(1) 新規男性ホルモン産生経路 Backdoor Pathway の生理的役割と病的状態における役割を明確にした。(2) *BHAHL9* が、非内分泌性の性分化疾患発症責任遺伝子であることを世界で初めて明らかとした。(3) 近年社会的性の決定における重要性が判明している「脳の性分化」や「性自認」において、実態調査結果の論文投稿と、現在までの知見のまとめをおこなった。これらの成果は、性分化疾患における診断法の確立と管理・治療指針の作成に直結するものである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Kimura C, Kangawa N, Itakura M, Ogata T, Ito Y, Fujieda K: Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 76 (1): 78–87, 2012.
2. Sugihara S*, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Y, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic characteristics on HLA-class II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families. *Pediatr Diabetes* 13 (1): 33–44, 2012.

3. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* 20 (9): 928–932, 2012.
4. Oto Y*, Obata K, Matsubara K, Kozu Y, Tsuchiya T, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Ogata T, Nagai T: Growth hormone secretion and its effect on height in pediatric patients with different genotypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 158A (6): 1477–1480, 2012.
5. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* 158A (2): 465–468, 2012.
6. Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz J-M, Deladoëy J, Samuels ME, Ogata T, Deal CL*: 46, XY gonadal dysgenesis: new *SRY* point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism. *Clin Genet* 82 (6): 505–513, 2012.
7. Abe Y, Aoki Y*, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y: Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A* 158A (5): 1083–1094, 2012.
8. Koyama Y*, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Hasegawa T, Murata M: Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using uUrinary Pregnanetriolone / Tetrahydrocortisone Ratio and 11 β -hydroxyandrosterone by Gas chromatography - mass spectrometry. *Clin Chem* 58 (4): 741–747, 2012.
9. Sekii K*, Itoh H, Ogata T, Iwashima S: Deterioration of myocardial tissue Doppler indices in a case of fetal hydrothorax as a promising indication for clinical intervention before the development of nonimmune hydrops fetalis. *Arch Gynecol Obstet* 286 (4): 1079–1080, 2012.
10. Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Audran F, Pienkowski C, Weill G, Pinto C, Manouvrier S, Polak M, Ogata T, C Sultan C*: Screening of *MAMLD1* mutations in 70 Children with 46,XY DSD: Identification and functional analysis of two new mutations. *PLoS One* 7 (3): e32505, 2012.

11. Qin X-Y, Miyado M, Kojima Y, Zaha H, Akanuma H, Zeng Q, Yoshinaga J, Yonemoto J, Fukami M, Ogata T, Sone H*: Identification of novel low-dose bisphenol a targets in human foreskin fibroblast cells derived from hypospadias patients. *PLoS ONE* 7 (5): e36711, 2012.
12. Sekii K*, Ishikawa T, Ogata T, Itoh H, Iwashima S: Fetal myocardial tissue Doppler indices before birth physiologically change in proportion to body size adjusted for gestational age in low-risk term pregnancies. *Early Hum Dev* 88 (7): 517–523, 2012.
13. Fukami M*, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T: Complex genomic rearrangements in the *SOX9* 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula. *Am J Med Genet A* 158A (7): 1529–1534, 2012.
14. Ogata T*, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y: Haplotype analysis of *ESR2* in Japanese patients with spermatogenic failure. *J Hum Genet* 57 (7): 449–452, 2012.
15. Qin X-Y, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Massart F, Spinelli C, Zaha H, Okura M, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Ogata T, Sone H*: Association of variants in genes involved in environmental chemical metabolism and risk of cryptorchidism and hypospadias. *J Hum Genet* 57 (7): 434–441, 2012.
16. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T*: Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 27 (8): 2541–2548, 2012.
17. Nagasaki K, Iida T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T*, Fukami M: *PRKARIA* mutation affecting cAMP-mediated G-protein-coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 97 (9): E1808–1813, 2012.
18. Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T*: Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations. *Epigenetics* 7 (10): 1142–1150, 2012.
19. Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K, Takaya R, Takemoto K, Minamitani K, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Itakura M, Ogata T, Sugihara S, Amemiya S: Identification of *INS* and *KCNJ11* gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 yr of age. *Pediatr Diabetes*
20. Suzuki-Suwanai A, Ishii T, Haruna H, Yamataka A, Narumi S, Fukuzawa R, Ogata T, Hasegawa T*: A report of two novel *NR5A1* mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression. *Clin Endocrinol* (accepted).
21. Miyado M, Nakamura M, Miyado K, Morohashi K, Sano S, Nagata E, Fukami M, Ogata T*: *Mamld1* deficiency significantly reduces mRNA expression levels of multiple genes expressed in mouse fetal Leydig cells but permits normal genital and reproductive development. *Endocrinology* (accepted).
22. Sekii K*, Itoh H, Ogata T, Iwashima S*: Possible contribution of fetal size and gestational age to myocardial tissue Doppler velocities in preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (accepted).
23. Nagasaki K*, Tsuchiya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type 1b diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Endocr J* (accepted).
24. Ohishi A*, Ueno D, Matsuoka H, Kawamoto, F Ogata T: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and adrenal hemorrhage in a Filipino neonate with hyperbilirubinemia. *Am J Perinatol Reports* (in press).
25. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Tamazawa K, Ogata T*: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS ONE* (accepted).
26. Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M*: Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion. *Am J Med Genet A* (accepted).
27. Fukami M*, Shozu M, Ogata T: Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *Int J Endocrinol* 2012: 584807, 2012.
28. Ogata T*, Sano S, Nagata E, Kato F, Fumaki M: *MAMLD1* and 46,XY disorders of sex development. *Semi Reprod Med* 30 (5): 410–416, 2012.
29. Fukami M, Homma K, Hasegawa T, Ogata T*: Backdoor pathway for dihydrotestosterone biosynthesis: implications for normal and abnormal human sex development. *Dev Dyn* 2012 Oct 16. doi: 10.1002/dvdy.23892. [Epub ahead of print].

2. 学会発表
省略

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

2013/1/9

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症と17β-HSD-3欠損症

共通点(本病的特徴)

- 胎児期男性化障害(性分化過程期の男性ホルモン過剰症下)
- 社会的性別としての戸籍
- 小児期における性的虐待(Tombey)な行動(カウレ)
- 思春期後半期における男性性
- 高濃度の女性ホルモンへのgender role behavior/social gender変更
- 思春期後半期における男性性
- 5αレダクターゼ2欠損症: T上昇と5αレダクターゼ1の男性化症
- 17β-HSD-3欠損症: 17β-HSD-5Gα1の男性化症によるT上昇が特徴

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症
性別変更例(全例女性から男性へ)

症例	性別変更年齢	変異	残存活性	精巣抽出
9	17歳	G56R ホモ	感度以下	なし
11	13.5歳	E57G ホモ	不明	なし
12	思春期後	A62E ホモ	不明	なし
14	不明	A62E ホモ	不明	なし
37	不明	R246G ホモ	残存活性あり	なし

Matsuura et al. JCEM 2011

- 全例ヒスセンス変異体であり、17β-HSD残存活性が推測される
- 精巣抽出されておらず思春期にホルモンが産生される
- 性別変更は思春期後から

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症
遺伝子機能

残存機能の有無は、外性腺や副性腺の性分化状態の主要決定因子であるが、多くの症例因子も存在する

遺伝子型と性別81例のスクリーニング

- G26R (無機能) 227例 (残存活性あり)
- G34R (残存活性あり) 1927例 (残存活性あり)
- R227Q (残存活性あり) 1例

Sasaki et al. JCEM 2003

同一変異体かつ思春期における社会的性別の不一致

- G34R (残存活性あり) ホモ, G262-A4-G (無機能) ホモ,
- G203R (不顕性) 43R (残存活性あり): 男性, 女性
- G56R (無機能) 以下ホモ, 46例 (不明) ホモ, 女性, 女性→男性
- R246R (残存活性あり) ホモ, 女性→男性, 男性

Matsuura et al. JCEM 2014

Gender role behaviorの程度を予測する社会的性別変換人型(題名未定)

- G56R (無機能) ホモ

Sasaki et al. 2009

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症
遺伝子機能

Numbers of AATG indicate the number of alleles who carried heterozygous mutation under different genotypes

Case	Age	Sex	Genotype	Genotype		Genotype		Genotype		Gender
				5αR	17βHSD	5αR	17βHSD	5αR	17βHSD	
1	26	♀	G26R/G26R	12	12	0	0	0	0	Female
2	25	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
3	24	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
4	23	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
5	22	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
6	21	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
7	20	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
8	19	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
9	18	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
10	17	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
11	16	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
12	15	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
13	14	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
14	13	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
15	12	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
16	11	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
17	10	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
18	9	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
19	8	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
20	7	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
21	6	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
22	5	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
23	4	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
24	3	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
25	2	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
26	1	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female
27	0	♀	G34R/G34R	10	10	0	0	0	0	Female

Matsuura et al. 2011

全て残存活性を保持する変異のホモ変異体

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症
精巣抽出

小児期手術
11名月の精巣抽出
G126R/G239F A62E/G126Rでは感度以下の活性!
小児期の性別(Tombey)行動 (Dahl et al. Sex Dev 2010)
思春期からgender role behaviorが不明であるが、胎児期性分化過程期におけるT濃度の異常性を示唆する

症例	精巣抽出	変異	残存活性	社会的性別	性別変更	年齢
6	12月	G126R/G239F A62E/G126R	(無機能)	男性	なし	5歳
10	13月	G56R/G34R	感度以下	女性	なし	3歳
15	11歳	Y341H/G34R	不明(感度以下)	女性	なし	22歳
20	8歳	G319S/G34R	感度以下	女性	なし	29歳
22	12歳	G319S/G34R	感度以下	女性	なし	10歳
23	10歳	N129D/G34R	感度以下	女性	なし	18歳
25	22月	R246R/G34R	残存活性あり	女性	なし	3歳
31	8歳	G233S/G34R	不明(残存活性あり)	女性	なし	22歳

Matsuura et al. JCEM 2011

乳児期精巣抽出が思春期以降の性別変更を減少させる可能性は不明
(性別変更例は2例)

46,XY DSD: 5αレダクターゼ2欠損症

社会的性の決定
2つのアリル共に感度低下型変異: 男性(妊孕性も期待できる)
1つのアリルが感度低下型変異: 男性
2つのアリル共に感度喪失型変異: 男性? (要検討課題である。特に早期精巣抽出の影響)

- ほとんどのヒスセンス変異は経帯であっても臨床的に意味のある残存活性を保持する可能性が高い。
- 46,XY DSD出現に精巣抽出-外科整形手術を施行する際には、hCG負荷後のT/DHT比を検査し(正常値: 男児期5.3±1.7, 小児期11±3)、本疾患を否定する必要がある。本疾患に疑いがあれば、男児として養育する可能性を検討し、可能な限り遺伝子診断を実施しておくことが推奨される(ヒスセンス変異があれば男児を選択し、精巣を保存する)。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究分担報告書

性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成
性分化疾患の診療に関する全国アンケート調査と相談医選定について

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

本研究では、本邦における DSD 診療の標準化・均てん化だけでなく、集約化を目的として、全国調査を行い、コンサルタント医の選定に着手した。全国調査では、多くの施設でチーム医療体制は確立されていないことが明らかとなった。集約化の必要性はほぼ全回答で認められた。一方で、患者の集約化は、交通の便や地域性も考慮すると無理である、という意見も調査で示された。しかし、少なくとも一県内ですべて集約化することは、専門医の数からも、質を確保する上からも、また、経験が最も重要であることから、とるべき方法ではない。各地域で 1～2 カ所に集約することが求められる。各地域内では、Web カンファレンスの効率的な運用が可能である。

性分化疾患のような稀少疾患で、外科的治療も要する疾患の診療においては、分散化よりも集約化を目指していく方が診療の質を確保できるものと思われる。

共同研究者

位田 忍（大阪府立母子総合医療センター）

濱島 崇（愛知こども医療センター）

都 研一（福岡こども病院）

医の選定と実際の症例での WEB カンファレンスを行い、その効果を検討した。

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。このような稀少疾患のチーム医療を必要とする診療は、分散化よりも集約化の方が、効率よく適正に進めることができる。本研究班では、本邦における DSD 診療の標準化・均てん化を目的として、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手引きと、小児期の対応の手引きを作成した。今年度は、集約化を目的として、DSD の主として内科的診療に関する全国アンケート調査を行い、相談

B. 研究方法

1) DSD コンサルティングシステム構築のための全国調査

対象) 日本小児内分泌学会評議員施設、全国の大病院とこども病院の小児科・新生児科・遺伝診療科。
方法) 添付資料の調査を、日本小児内分泌学会評議員施設に対してはインターネットにて、その他に対しては郵送にて調査（資料 1, 2）を行った。

2) 日本小児内分泌学会コンサルティング医選定と WEB カンファレンスの実施

日本小児内分泌学会性分化委員会委員構成を、全国の地域を網羅するように選定し、各委員をその地域のコンサルタント医とした。実際の事例について、WEB カンファレンスを行い、その効果を検証した。

C. 研究結果

1) DSD コンサルティングシステム構築のための全国調査

- 日本小児内分泌学会評議員施設からの回答：第一回調査での回答数が158名中60名であったため、第2回（追加）調査を実施、158名中87名より回答を回収。評議員の所属施設が重複しているものがあるため、評議員施設の約80%から回答を得た。
- 郵送での調査：全国102施設に郵送で調査を依頼した。37施設より回答回収。上記評議員施設との重複があるため、全国の地域はほぼ網羅した回答を得ることができた。
- 回答のあった施設のほとんどが、性別決定可能と回答した。性別決定可能とした施設のうち、小児内分泌専門医資格を有する医師が診療している施設は約1/3であった。一方、複数の診療科・職種でのチーム医療を行っているとは回答した施設は20施設であった。
- 外科的治療を行えると回答した施設は途中集計の結果12施設に留まった。

2) コンサルティング医とWEBカンファランス

- コンサツティング医を選定し、日本小児内分泌学会HP上に公表した。実際にコンサルトを受けている施設は、全国で3施設に集中していた。
- 2症例について、Webカンファランスを行った。多少のトラブルはあるものの、討議は十分に行えることを検証した。

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。

本研究では、本邦におけるDSD診療の標準化・均てん化だけでなく、集約化を目的として、全国調査を行い、コンサルタント医の選定に着手した。全国調査では、多くの施設でチーム医療体制は機能していないことが明らかとなった。また、回答の得られたほとんどの施設で、性分化疾患の診断と社会的性

の判定は可能、との返答であったが、実際には多くの施設が外科的治療について検討する機会がなく、総合的な判断とは言えない状態であった。

コンサルト施設は、全国で3カ所に集中していたが、これらの施設の中にも外科的治療について専門医の意見が求められていないところもあった。コンサルタント施設においても、広く意見を聴取することが求められる。

昨年度及び一昨年度、性分化疾患の手引きを作成したが、作成の目的は、稀少疾患診療の集約化を目指すものであった。しかし、手引きを作成したことで、性分化疾患診療の経験の少ない施設、特に経験のある小児泌尿器科医のいない施設において、経験の少ない小児内分泌医のみで判断をし、混乱した症例も報告され、本手引きの意図が正しく理解されるための啓発活動の必要性が示された。今回の調査でも同様の問題点が浮き彫りとなった。

一方で、患者の集約化は、交通の便や地域性も考慮すると無理である、という意見も調査で示された。少なくとも一県内ですべて集約化することは、専門医の数からも、質を確保する上からも、また、経験が最も重要であることから、とるべき方法ではない。各地域で1~2カ所に集約することが求められる。各地域内では、Webカンファランスの効率的な運用が可能である。

性分化疾患のような稀少疾患で、外科的治療も要する疾患の診療においては、分散化よりも集約化を目指していく方が診療の質を確保できるものと思われる。

E. 結論

本研究では、本邦におけるDSD診療の標準化・均てん化だけでなく、集約化を目的として、全国調査を行い、コンサルタント医の選定に着手した。全国調査では、多くの施設でチーム医療体制は確立されていないことが明らかとなった。施設間のWebカンファランスを効率的に行うことが可能であることが検証された。

性分化疾患のような稀少疾患で、外科的治療も要する疾患の診療においては、分散化よりも集約化を

目指していく方が診療の質を確保できるものと思
われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 島田由紀子, 堀川玲子, 有阪治 胎生期性ホル
モンの空間認知能への影響を粘土の造形表現
からみた検討 ホルモンと臨床58 特集小児
内分泌学の進歩2010 1107-1110, 2012
2. 田中敏章, 内木康博, 堀川玲子 ターナー症候
群におけるエストラジオール貼付剤によるエ
ストロゲン少量療法から開始した二次性徴の
成熟と成人身長への効果 日本成長学会雑誌
Vol. 8(1):21-28;2012
3. 西垣五月, 水野裕介, 脇和之, 野田雅裕, 内木
康博, 田中敏章, 田苗綾子, 堀川玲子 21水酸
化酵素欠損症キャリアオーバー女性の妊娠・出
産の経験 ホルモンと臨床 特集小児内分泌
学の進歩2011 275-279:2012
4. 先天性副腎皮質過形成症の出生前診断と胎児
治療 堀川玲子 小児内科
44(4):593-600(2012)
5. 性腺 性分化疾患の臨床的アプローチ 堀川
玲子 日本内科学会雑誌
101(4):965-974(2012)
6. 思春期早発症 堀川玲子 内分泌代謝専門医
ガイドブック (成瀬光栄・平田結喜緒・島津
章編集) 診断と治療社(2012. 11;pp. 271-273)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

資料1：性分化疾患の内科的診療に関する全国アンケート調査

2012年7月

性分化疾患（DSD）診療の現状把握のためのアンケート調査
ご協力をお願い

小児科・新生児科
ご担当先生 各位
日本小児内分泌学会
評議員 各位

日本小児内分泌学会性分化委員会
委員長：国立成育医療研究センター

内分泌代謝科 堀川玲子
担当：福岡市立こども病院・感染症センター
内分泌代謝科 都研一
あいち小児保健医療総合センター
内分泌代謝科 濱島崇

謹啓 盛夏の候、皆様には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、現在、日本小児内分泌学会性分化委員会では、性分化疾患のよりよい診療を目指し、初期対応施設やコンサルタント施設の体系化について検討を行っております。性分化疾患の診療においては、地域の事情に応じ、それぞれ様々な対応を行われていることと思っております。そこで、コンサルタント施設体系化の第一歩として現状把握のため、全国の大学病院、小児専門病院、小児内分泌学会評議員を対象に、全国アンケート調査を企画させていただきました。

つきましては、ご多忙のところ大変恐縮ですが、添付のアンケート調査にお答え頂けますと大変幸甚に存じます。貴施設で依頼が重複した際には、代表者の方お一人がご回答いただきますようお願いいたします。また、恐縮ですが、ご回答は8月20日までによりしくお願いいたします。

なお、中部地区、九州地区の小児内分泌学会評議員の先生方には、パイロット調査として以前にも同様な調査をお願いいたしました。今回、全国調査として再度データを収集したいと思っておりますので、たいへんお手数ですが、再度のご協力のほど、よろしくお願いいたします。

また、このアンケートは、小児内分泌学会性分化委員会が、厚生労働科研難治性疾患克服研究事業「性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成」研究班（H24-難治一般-048）の支援を受けて行うものです。

皆様のご協力が、本邦における性分化疾患診療の大きな前進力となります。何卒、ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

謹白

資料2 性分化疾患（DSD）診療の現状に関する調査

1. 貴施設名、診療代表者のお名前をお書きください。
貴施設名
お名前
2. 貴施設でDSD患者の診療を行っていますか。
a. はい（→ 3. へ） b. いいえ（→ 5. へ）
3. 2. で “はい” とお答えになった方にお伺いします。どのようなDSD患者を診療していますか。あてはまるものすべてに○をつけてください。
 - a. 副腎疾患
 - b. 非典型的な外性器（ambiguous genitalia）を呈し、性別決定の判断を要する症例
 - c. 非典型的な外性器を呈し、外科的、泌尿器科的治療が必要な症例
 - d. 単独の外性器異常のみをもち性別決定を迷わない症例
（例：矮小陰茎、尿道下裂のみなど）
 - e. その他：具体的に
4. 2. で “はい” とお答えになった方にお伺いします。DSDの診療で困ったとき、主にどこ（だれ）に相談されますか。
5. 2. で “いいえ” とお答えになった方にお伺いします。DSD患者が受診した場合、どこの医療機関に紹介されていますか。受診歴がない場合は“受診歴なし”と記載してください。
以下、全ての方におたずねします。
6. 過去5年間にDSD患者の紹介を受けたことがありますか。
 - a. はい b. いいえ
7. a. はい の場合、どこの施設から紹介を受けましたか。
8. 自施設でDSD患者に対する外科的、泌尿器科的対応を行っていますか。
 - a. はい b. いいえ
9. b. いいえ の場合、外科的、泌尿器科的対応をどこに依頼していますか。
10. 貴施設には、性決定委員会のような多職種によるDSD診療チーム体制がありますか。
 - a. はい b. いいえ
11. 10. で “はい” とお答えになった方にお伺いします。DSD診療チームの構成メンバーを教えてください。
例：小児内分泌科医、小児泌尿器科医、看護師、臨床心理士など
12. 関連病院あるいは貴地域でDSD患者が生じた場合、患者の主な受診/紹介病院など、患者の流れはどのようになりますか。（例：〇〇大学に紹介するなど）
13. 学会としてDSD患者に対する地域毎の初期対応施設を設定した場合、初期対応施設として登録が可能ですか。
 - a. はい b. いいえ
14. さらに、コンサルタント施設（中核施設）を設定した場合、コンサルタント施設（中核施設）として登録が可能ですか。
 - a. はい b. いいえ
15. 13、14. で “いいえ” とお答えになった方にお伺いします。その理由は何でしょうか。
16. その他ご意見、ご要望がありましたらご記載ください。

ご協力ありがとうございました。

性分化疾患の長期予後の解明と性自認の実態把握

研究分担者 有阪 治 獨協医科大学医学部小児科教授

研究要旨

今年（平成 24 年）度は、性分化疾患患者の長期予後を明らかにする一環として、先天性副腎皮質過形成 (CAH) 女性に実施した、性自認・性指向に関するアンケート調査結果について、臨床心理士による解析を行った。さらに、性分化疾患患者の長期予後を改善するために、このようなアンケート調査が有意義であるかを検討した。

その結果、性自認は正常に確立されていても、性指向の変容が 25% の頻度で認められた。これらは胎生期における脳のアンドロゲンへの暴露による影響と考えられた。また、CAH 患者が抱える具体的な悩みや不安には共通性があることがわかり、性生活に関してさまざまな問題や不満を抱えていることが明らかになった。本アンケート調査の結果は、CAH などの性分化疾患患者のメンタルヘルスの管理を含めたフォローアップの方法や、医療的な説明をどのタイミングで行うかの見極めや、社会生活上起こりうる問題に取り組めるよう援助する方法を考えるための指針になると考えられた。

共同研究者

佐藤(植田) 静(獨協医科大学子ども医療センター臨床心理士)

岡田 幸(同、臨床心理士)

島田由紀子(和洋女子大学人文学群心理社会学)

志村直人(獨協医科大学小児科)

小山さとみ(同小児科)

市川 剛(同小児科)

A. 研究目的

精神的性発達、性自認(性同一性)、性的役割、および性的指向の 3 つの成分に概念化されるが、正常な性分化が起これば、精神的性と生物学的性とは一致する。しかし、性分化疾患(DSD)では、割り振られた社会的性への違和感や不満が認められることがある。

本研究で、DSD 患者の長期予後を明らかにする一環として、患者の精神的性発達のデータを収集、解析するとともに、ヒトの脳性分化機構の一端を明らかにすることを研究の目的とする。

B. 研究方法

1) 精神性発達を分析するためのアンケート調査を実施した。性分化疾患(DSD)患者の精神性発達および性指

向を評価するために、Murdoch 小児専門病院で

作成され、日本人用にアレンジされたアンケート調査

(12 のカテゴリー、総計 355 の設問からなる)を先天性副腎皮質過形成症(congenital adrenal hyperplasia: CAH)の 20 歳代前半の女性 4 名に実施し解析した(現在、新たに CAH 1 名でアンケート実施中)。解析は 2 名の臨床心理士が行った。

2) インターネットによる性役割調査

非“おてんば”女子と“おてんば”女子との間の性的役割に違いがあるかを明らかにし、さらに CAH 女性の性役割を明らかにする目的で、おてんば女子の保護者を対象としたインターネット調査を実施した。

Web 調査に志願して登録されている日本全国 1 万世帯の保護者を対象に、4~11 歳の“おてんば” Web 調査の協力を求めた。応募は 500 名で打ち切った。

(倫理面への配慮)

CAH 女性に対する、調査表による精神性発達のアンケート調査の実施にあたっては、事前に本人からのインフォームドコンセントをとり、回答したくない設問には回答しなくてよい旨を、十分に説明した。

C. 研究結果

1) CAH 女性の性自認および性指向の実態が明ら

かにされ、CAH 女性において性自認および性指向が形成される生物学的背景がほぼ明らかとなった。

乳児期早期(生後2か月以内)にCAHと診断され副腎皮質ホルモン投与による治療が開始されていたCAH女性の4名全員の性自認が女性であることが確認された。そのうち3名は異性愛者(heterosexual)であったが、1名は同性愛者(homosexual)であった。なお、現在解析途中の1名も、同性愛者である可能性が高い。

2)CAH 女性には以下のような共通する特性・特徴が認められた。

- ・真面目で協調性を重んじる傾向が強い。
- ・社会的規範を重んじ、適応的になろうと努力する。
- ・自己評価が低く自信がない。
- ・従順で受動的な対人パターンを取り、主体的、能動的に活動していることが少ない。

3) CAH 女性は、性生活に関して以下のような問題や不満を抱えていることが明らかになった。

- ・オルガスムスが不十分である。
- ・性行為に対する満足感が低く性に対しての自信のなさや不安感が感じられる。
- ・性的な事柄から距離を取っており、自身の性的な欲求や行動について考えたり客観的に語ったりすることをしない。
- ・外性器の状態に対する不満感がある。
- ・外見の異性化についての悩みが強く、身体的な不満足度がかなり強い。

4)性分化疾患患者に伝えるべき情報内容および伝える時期に関して、CAH 患者は自分の疾患についていつ知らされたかの記憶がない、もしくは「わからない」としている。また、自分の状態について誰かと話し合い、情報などを共有した経験がない。

成長過程のどの時期(年齢)に患者にとって必要な情報を、どのように伝えるべきなのかを考える必要がある。

2)インターネットによる性役割調査

回答の内訳は、非“おてんば”女児194名(4~11歳)、“おてんば”女児287名(4~11歳)。

アンケート回答の統計学的解析は、非“おてんば”と“おてんば”の2群間で χ^2 二乗検定を行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

非“おてんば”女子と“おてんば”女子との間の性的役割

に隔たりが認められた項目のみ(有意差)を示す。以下“おてんば”女子に特徴的であった行動は、ブロック遊び($p<0.1$)、ボール投げやボール蹴り($p<0.001$)、かけっこが好き($p<0.001$)、屋外遊び($p<0.001$)、殴る、蹴る、ひっかくなど他人に痛みや不快感を与える行動($p<0.001$)、かんしゃくをおこす($p<0.001$)、他人に物を投げつける($p<0.001$)、人に向けてではないが物を投げたり激しく打ったりする($p<0.001$)、他人から物を横取りする($p<0.05$)、男の子のまねをする($p<0.001$)、テレビやマンガの男性キャラクターのまねをする($p<0.05$)、男の子と遊びたがる($p<0.001$)、高い所から飛び降り溝を飛び越える($p<0.001$)、男の子のかっこうをする($p<0.001$)、男の子になりたいと言ったことがある($p<0.05$)、他人からおてんばと言われたことがある($p<0.0001$)、赤色が好き($p<0.05$)、ブルー系が好き($p<0.05$)、赤ちゃんに興味がある($p<0.05$) (ただし、赤ちゃんを可愛がるに関しては“おてんば”と非“おてんば”で有意差なし)。

なお、幼児期に描いた絵に描いたモチーフ(家、木や花、人物、乗り物、動物、)に関しては、非“おてんば”と“おてんば”で差がなかった。ままごと遊びを好むかどうかに関しても、非“おてんば”と“おてんば”で差がなかった。

D. 考察

1)性自認は正常に確立されていても、性指向の変容が25%の頻度で認められた。この背景としては、CAH 女性の性自認や性指向の形成には、胎生期のアンドロゲンは決定的な役割は果たさないが、脳のアンドロゲンへの暴露により、性に関連した社会的環境の選択や解釈に変化が生じ、その結果、アンドロゲンにより行動が変化した患児と養育環境との相互作用が、出生後の性指向の形成に影響を与え、性自認の確立には影響はないものの、homosexuality などの性指向の変容が起るのではないかと推測された。出生後のアンドロゲンの抑制が不十分な場合に、性指向の安定が得られない可能性も示唆された。

2) これらが胎生期に暴露されたアンドロゲンの影響なのか、出生後のアンドロゲンの抑制状態の影響を受けるものなのか、慢性疾患患者に共通にみられる特徴なのかを明らかにする必要がある。

3)性分化疾患患者の長期管理を考えるうえで、本アンケートは以下の点で有用である。

・単純に対人関係の尺度、不安の尺度、自尊心の尺度、人格尺度、感情の尺度を見ることでその人の精神健康のチェックができる。

・「悩みや葛藤」について、葛藤できる人・悩みのある人、それに対し、悩みの無い人・悩みになるほどに気づいていない人・防衛的に避けている人・抑圧する人、という視点で分類することができる。

・セクション 11(性的指向に関する 49 設問)からは、性的指向、性的なこと(行為および心理的な問題)についての悩みの傾向を知ることができる。

・また、自身の身体の状態を受け止め、性の問題を取り扱える人／取り扱えない人という視点で分類することもできる。

・セクション 12B(性分化疾患に関する考え方 20 問)のような設問からは、自分の考えを持つ人／持てない人という視点で分類することもできる。

・上記のこと全てを踏まえ、全体から、その人が状況に翻弄されたまま生活されているか、あるいは自分自身の身体と向き合って主体的に生きているかを考察できる。より成熟した対人関係を持つことができるか否か、悩みや葛藤を引き受けつつ自分の考えを持つ主体的で自然な精神を培ってこられているか否かなどを考察できる。

4) 臨床現場等への研究成果の活用

本アンケート調査の結果は、CAHなどの性分化疾患患者のメンタルヘルスの管理を含めたフォローアップの頻度や、医療的な説明をどのタイミングでどの程度するかを見極めたり、社会生活上起こりうる問題に取り組めるよう援助する方法を考えるための指針となる。

CAH 女性の 25%に性自認が安定していても性指向に揺らぎが認められる例が存在することは、今後、性分化疾患患者への心理ケアや長期管理に関するガイドラインを作成する際に反映されることになる。

CAH 患者が抱える具体的な悩みや不安には共通性があることがわかったので、それに対して具体的な対応策を考えることができる。

5) 他の研究分野等に波及した、または波及する可能性のある研究成果

わが国には欧米のように、性同一性障害や性転換症などのジェンダーの問題に特化した取り組みやサービスはない。ジェンダー障害を持つ小児や青年は、小児・青年

性違和症候群などと呼ばれ、集団の中では性的マイナリティではある。しかし、社会として彼らへの理解や対応は必要である。本研究は、何らかの病的原因をもつ性分化疾患を対象とした性自認・性指向の調査解析であるが、そこから今後得られるさまざまな知見は、一般人の中の性的マイナリティへの理解を深め、社会としての対策を考える場合にも、寄与すると考えられる。すなわち、関連領域への波及効果が期待される。

6) インターネットによる性役割調査

調査の結果、“おてんば”女兒の性的役割は、胎児期アンドロゲン過剰の影響を受けた CAH 女兒に現れる特徴とは異なると考えられた。すなわち胎生期の脳へのアンドロゲン影響は、色の好みの男性化、動く対象・スピード感のある物への関心を高める、ある腫のスキル(空間認識やスピード感覚)を高める、母性的関心を減らすなどに作用し、気性の強さや攻撃性には余り影響しないものと考えられた。

“おてんば”女兒と CAH 女兒のもつ性的役割は共通する部分も多いが、CAH 女兒に現れる特徴とは異なる部分が認められ、アンドロゲンは色の好み、母性的関心を減らすことなどに影響し、“おてんば”女兒の特徴である気性の強さや攻撃性には影響しない可能性が示唆された。

7) CAH における性自認、性指向の形成に関する考察

CAH 女兒における胎児期の脳がアンドロゲンに暴露されることの、性自認、性役割、性指向などの精神性発達に関しては多くの研究がある[1、2]。

“車のおもちゃで遊ぶ”、“活発に体を動かす”、“動く物体へ興味を示す”などの男児に特徴的な関心や行動は、外性器の男性化度(アンドロゲンへの曝露の程度)と相関することが報告されている[3]。一方、興味や行動(性役割)が女性として非典型的であるほとんどの CAH 女性において、性自認は女性であることも事実である。実際、女性としての性自認の程度(性自認スコア)と出生時の外性器の男性化の程度との間には相関がないと報告されている[4]。このことは、性自認度が低い CAH 女性は外性器の男性化の程度が強いことが原因ではなく、一方、外性器が正常であるからといって女性自認度が高いわけではないことを意味している。

このように性自認の形成は、脳のアンドロゲンへの曝露の程度にはほとんど影響されないと考えられる。しかし、

CAH 成人女性の 3～5% に性別違和（gender dysphoria）が存在し、一方、一般成人女性の性別違和の頻度が 0.05～0.08% と極めて少ないことを考えれば、CAH 女性において性自認に関する問題を抱える頻度は高いといわざるを得ない[5]。

胎生期の脳へのアンドロゲン曝露は、性自認形成に決定的な関与はしないが、性指向の変容や出生後の精神性発達に何らかの影響を与えている可能性はあると推測される。

これまでの本研究および国外の研究からは、CAH 女児において出生前のアンドロゲンは、① 動く対象・刺激に対して関心や価値観を見いだすこと、②ある種のスキル（空間認識やスピード感覚）を高めること、③子どもへの関心が減る（母性の低下）こと、④攻撃性を高めること、⑤従順で主体性に乏しい性格になること、などの効果を発揮すると考えられる[4-6、9]。すなわち、CAH 女性における胎生期のアンドロゲンの影響は、出生後の性役割に関連した社会的環境の解釈・選択・対応を変化させて gender atypical な女性を生み出すことになる。その結果、gender atypical な患児と養育環境との相互作用が性自認や性指向の形成過程に影響を与え、性自認の確立と安定が得られない（性自認が揺らぐ）場合や、homosexualityあるいはbisexualityなどの性指向の変容が起るのではないかと考えられた[6]。

E. 結論

本アンケート調査は、CAH などの性分化疾患患者のメンタルヘルスの管理を含めたフォローアップの頻度や、医療的な説明をどのタイミングで行うかの見極めや、社会生活上起こりうる問題に取り組めるよう援助する方法を考えるための指針になると考えられた。本アンケート調査は、性分化疾患の長期予後の解明と性自認の実態把握に有用であると考えられた。

[引用文献]

- 1) 有阪 治: 脳の性分化と性ホルモン. 日本小児科学会雑誌: 104: 1073-6, 2000
- 2) Hines M, Early androgen influences on human neural and behavioural development. Early Hum Dev. 84: 805-7, 2008

- 3) Berenbaum SA, Duck SC, Bryk K. Behavioral effects of prenatal versus postnatal androgen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 85: 727-33, 2000

- 4) Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 88: 1102-6, 2003

- 5) Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav. 34: 389-97, 2005

- 6) Berenbaum SA, Bryk KL, Beltz AM. Early androgen effects on spatial and mechanical abilities: Evidence from congenital adrenal hyperplasia. Behav Neurosci. 126: 86-96, 2012

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hagiwara S, Shimura N, Arisaka O. Effect of excess estrogen on breast and external genitalia development in growth hormone deficiency. J Pediatr Adolesc Gynecol 25: e61-63, 2012.

- 2) 島田由紀子, 堀川玲子, 有阪 治. 胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討. ホルモンと臨床 58 特集小児内分泌学の進歩 2010 58: 1107-10, 2012

- 3) 有阪 治. 環境の発育への影響. 小児科診断・治療指針, 遠藤文夫編, 中山書店, 東京. p. 79 -81, 2012

- 4) 有阪治. 思春期早発症. 今日の治療指針 2013, 山口徹, 他編, 医学書院, p1222-3, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。