

the steroid metabolite concentrations in the media with non-targeted MLTCs confirmed the Δ^4 -pathway dominant testosterone production, markedly low 17α -hydroxylase activity and well-preserved $17/20$ lyase activity for both Δ^4 - and Δ^5 -pathways, and extremely low Hsd17b3 activity in MLTCs. These results indicated that *Mamld1* knockdown further reduced 17α -hydroxylase activity that was originally low in MLTCs. Consistent with these findings, real-time RT-PCR and microarray analyses showed significantly decreased *Cyp17a1* expression (~70%) in siRNA-transfected MLTCs. The siRNAs knockdown did not affect the expressions of *Nr5a1* (*Sf1*), *Star*, *Por*, and *Insl3*. The assessment of *Hsb17b3* was impossible because of its extremely low expression. By contrast, the proliferation capacity, which was examined for 120 hours, was comparable between siRNA-transfected MLTCs and non-transfected MLTCs.

These results imply that *MAMLD1* is involved in testosterone production via augmenting *CYP17A1* (17α -hydroxylase) activity. In this regard, it is noteworthy that *Mamld1* is clearly expressed in fetal Leydig and Sertoli cells and is barely expressed in adrenal cells,^{1,7} and that 17α -hydroxylase activity is indispensable for testosterone production in Leydig cells.²² Thus, it appears likely that *Mamld1* enhances *Cyp17a1* expression primarily in Leydig cells, permitting the production of a sufficient amount of testosterone for male sex development. In addition, since the expressions of other genes involved in testosterone production and insulin-like 3 biosynthesis were not clearly affected in siRNA-transfected MLTCs,¹⁸ this would argue against the possibility that *Mamld1* knockdown causes a global dysfunction of MLTCs, resulting in testosterone hyposecretion.

However, a straightforward explanation appears to be difficult between impaired 17α -hydroxylase activity and reduced *Cyp17a1* expression. Indeed, $17/20$ lyase activity was well preserved in siRNA-transfected MLTCs, although the same *Cyp17a1* enzyme is utilized for both 17α -hydroxylase and $17/20$ lyase reactions.²² In addition, defective 17α -hydroxylase activity occurred in the presence of ~70% of *Cyp17a1* expression, despite 17α -hydroxylase deficiency being an autosomal recessive disease in which 50% of enzyme reduction has no major effect on the steroid metabolism.²² In this context, it is notable that MLTCs originally have a markedly low 17α -hydroxylase activity and a well preserved $17/20$ lyase activity for both Δ^4 - and Δ^5 -pathways.¹⁹ Such a unique property of MLTCs may be relevant to the preferential impairment of 17α -hydroxylase activity in siRNA-transfected MLTCs. Thus, although the in vitro data strongly argue for a positive role of *MAMLD1* in testosterone production, further studies are necessary to examine the precise in vivo function of *MAMLD1*.

Transcriptional Regulation of *MAMLD1*/*Mamld1* by *NR5A1*/*Nr5a1*

Mouse *Mamld1* is coexpressed with *Nr5a1* (*Sf1*), and *NR5A1*/*Nr5a1* is known to regulate the transcription of a vast array of genes involved in sex development, by binding to specific DNA sequences.^{16,17} This implies that *MAMLD1*/*Mamld1* is

also controlled by *NR5A1*/*Nr5a1*. Consistent with this notion, human *MAMLD1* harbors a putative *NR5A1* binding sequence "CCAAGGTC" at intron 2 upstream of the coding region, and mouse *Mamld1* also carries a putative *Nr5a1* binding site at intron 1 upstream of the coding region.⁹ Furthermore, we performed DNA binding and luciferase assays, showing that *NR5A1* protein binds to the putative target sequence and exerts a transactivation function.⁹ These findings argue for the possibility that *MAMLD1*/*Mamld1* expression is regulated by *NR5A1*/*Nr5a1*.

In Vitro Function of *MAMLD1* Protein

MAMLD1 protein has a unique structure with homology to that of mastermind like 2 (*MAML2*) protein (►Fig. 1).⁹ In particular, both *MAMLD1* and *MAML2* contain a unique amino acid sequence to which we designate mastermind-like (*MAML*) motif. The *MAML* motif was well conserved among *MAMLD1* orthologs identified in frog, bird, and mammals. In addition, glutamine-, proline-, and serine-rich domains reside on *MAMLD1*.

MAML2 is a non-DNA binding transcriptional co-activator in Notch signaling that plays an important role in cell differentiation in multiple tissues by exerting either inductive or inhibiting effects according to the context of the cells.^{23–25} Upon ligand-receptor interaction, Notch intracellular domain (N-ICD) is translocated from the cell surface to the nucleus and interacts with a DNA-binding transcription factor, recombination signal binding protein-J (*RBP-J*), to activate target genes like hairy/enhancer of split 1 (*Hes1*) and *Hes5*.²⁶ In this canonical Notch signaling process, *MAML2* forms a ternary complex with N-ICD and *RBP-J* at nuclear bodies, enhancing the transcription of the Notch target genes.^{23,24,27–29} In addition to such canonical Notch target genes, recent studies have shown that *Hes3* can be induced by stimulation with a Notch ligand, via a *STAT3* mediated pathway.³⁰ This finding, together with lack of *Hes3* induction by N-ICD,²⁵ implies that *Hes3* represents a target gene of a non-canonical Notch signaling.

Thus, we have performed functional studies of wildtype *MAMLD1* in terms of Notch signaling, thereby revealing several findings.⁹ First, *MAMLD1* is distributed in a speckled pattern and co-localized with the *MAML2* protein in the nuclear bodies. Second *MAMLD1*, as well as *MAML2*, is unlikely to have a DNA-binding capacity. Third, although *MAMLD1* is incapable of enhancing the promoter activities of the canonical Notch target genes *Hes1* and *Hes5* with the *RBP-J* binding site, *MAMLD1* transactivates the promoter activity of the non-canonical Notch target gene *Hes3* without the *RBP-J* binding site. These findings imply that *MAML2* and *MAMLD1* may have derived from a common ancestor and evolved as a co-activator for the canonical and the non-canonical Notch signaling.

We have also performed similar functional studies for the three nonsense mutants identified in patients 7 to 10 (p. E124X, p.Q197X, and p.R653X) and missense variants (p. P286S, p.Q507R, and p.N589S).⁹ The p.E124X and p.Q197X proteins, though they localize to the nucleus, are incapable of

localizing to nuclear bodies and have no transactivation function for Hes3, whereas the p.R653X protein as well as the three variant proteins localize to the nuclear bodies and retained nearly normal transactivating activities. This suggests that the p.E124X and p.Q197X proteins have no transactivation function primarily because of the failure in localizing to the nuclear bodies, and that the p.R653X protein, when it is artificially produced, has a normal transactivating activity. Thus, if not all the mRNAs with nonsense mutations are subject to NMD,⁸ this would permit the production of functional protein for p.R653X, but not for p.E124X and p.Q197X. In addition, the transactivation function has been shown to be significantly reduced in a p.L103P protein (an artificially constructed variant affecting the MAML motif) and normal in the Δ Exon 4.⁹ This implies the importance of the MAML motif, and the biological equivalence between exon 4 positive and negative *MAMLD1*.

MAMLD1 Variations as a Susceptibility Factor for Hypospadias

It is possible that single nucleotide polymorphisms (SNPs), especially those in the promoter region and the cDNA sequence (cSNPs), and haplotypes (a combination of SNPs) of disease-causing genes constitute susceptibility factors of the corresponding diseases. In this regard, *MAMLD1* harbors several cSNPs, and the p.P286S and p.N589S cSNPs are fairly common in Caucasian populations, although they remain rare in the Japanese population.^{1,12} In this regard, Chen et al¹² have revealed that the p.P286S allele, the p.N589S allele, and the p.P286S–p.N 589S haplotype (S–S haplotype) are more frequent in patients with hypospadias than in control males. While functional studies using the non-canonical Notch target Hes3 showed normal transactivation function for p.P286S allele, the p.N589S allele, and the 286S–589S haplotype (–Fig. 2), it is known that a substitution exerts differential effects on different promoters.³¹ Thus, it remains possible that a specific SNP(s) or haplotype(s) may form a susceptibility factor for the development of hypospadias and other forms of 46,XY DSD.

Implications for Primary Ovarian Insufficiency

MAMLD1 may also have a certain role in the ovarian development. This notion is primarily based on two findings: (1) murine *Mamld1* is clearly identified in granulosa cells at the perifollicular regions of most of Graafian follicles at 3 and 8 weeks of age; and (2) a female with a heterozygous microdeletion involving *MAMLD1*, who gave birth to a boy with the same microdeletion and 46,XY DSD, has exhibited ovarian dysfunction from her late teens,¹⁰ although ovarian dysfunction has not been identified in other obligatory carrier females. These findings may suggest that *MAMLD1* is involved in the normal ovarian development, and that rather exceptional females with a heterozygous *MAMLD1* mutation/deletion and skewed inactivation of the X chromosome carrying the normal allele manifest primary ovarian dysfunction. In

this context, we examined a total of 78 females with primary ovarian insufficiency and 46,XX karyotype, and identified p.P494S and p.428delQ (shortening of the first polyglutamine domain from 11 to 10) (our unpublished observation). However, functional studies using Hes3 system showed apparently normal transcription activities for the two variants. Thus, further studies are necessary to reveal the relevance of *MAMLD1* to ovarian development.

Conclusions

MAMLD1 is a causative gene for 46,XY DSD with hypospadias as the salient clinical phenotype. It appears to play a supportive role in the testosterone production around the critical period for sex development. Interestingly, *Mamld1* knockout mice exhibit normal genital findings and reproductive functions, although they manifest metabolic syndrome (our unpublished observation). Further studies will permit to reveal the frequency of *MAMLD1* mutations in 46,XY DSD and the in vivo function of *MAMLD1*.

Acknowledgments

This study was supported in part by Grant for Research on Intractable Diseases (H22–098) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, and by Grant-in-Aid for Scientific Research (S) (22227002) from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), and by Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (22132004) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT).

References

- 1 Fukami M, Wada Y, Miyabayashi K, et al. CXorf6 is a causative gene for hypospadias. *Nat Genet* 2006;38(12):1369–1371
- 2 Hu LJ, Laporte J, Kress W, et al. Deletions in Xq28 in two boys with myotubular myopathy and abnormal genital development define a new contiguous gene syndrome in a 430 kb region. *Hum Mol Genet* 1996;5(1):139–143
- 3 Laporte J, Guiraud-Chaumeil C, Vincent MC, et al; ENMC International Consortium on Myotubular Myopathy. European Neuro-Muscular Center. Mutations in the MTM1 gene implicated in X-linked myotubular myopathy. *Hum Mol Genet* 1997;6(9):1505–1511
- 4 Bartsch O, Kress W, Wagner A, Seemanova E. The novel contiguous gene syndrome of myotubular myopathy (MTM1), male hypogonadism and deletion in Xq28:report of the first familial case. *Cytogenet Cell Genet* 1999;85(3–4):310–314
- 5 Biancalana V, Caron O, Gallati S, et al. Characterisation of mutations in 77 patients with X-linked myotubular myopathy, including a family with a very mild phenotype. *Hum Genet* 2003;112(2):135–142
- 6 Laporte J, Kioschis P, Hu LJ, et al. Cloning and characterization of an alternatively spliced gene in proximal Xq28 deleted in two patients with intersexual genitalia and myotubular myopathy. *Genomics* 1997;41(3):458–462
- 7 Ogata T, Laporte J, Fukami M. MAMLD1 (CXorf6): a new gene involved in hypospadias. *Horm Res* 2009;71(5):245–252
- 8 Kuzmiak HA, Maquat LE. Applying nonsense-mediated mRNA decay research to the clinic: progress and challenges. *Trends Mol Med* 2006;12(7):306–316

- 9 Fukami M, Wada Y, Okada M, et al. Mastermind-like domain-containing 1 (MAMLD1 or CXorf6) transactivates the Hes3 promoter, augments testosterone production, and contains the SF1 target sequence. *J Biol Chem* 2008;283(9):5525–5532
- 10 Tsai TC, Horinouchi H, Noguchi S, et al. Characterization of MTM1 mutations in 31 Japanese families with myotubular myopathy, including a patient carrying 240 kb deletion in Xq28 without male hypogonadism. *Neuromuscul Disord* 2005;15(3):245–252
- 11 Kalfa N, Liu B, Klein O, et al. Mutations of CXorf6 are associated with a range of severities of hypospadias. *Eur J Endocrinol* 2008;159(4):453–458
- 12 Chen Y, Thai HT, Lundin J, et al. Mutational study of the MAMLD1-gene in hypospadias. *Eur J Med Genet* 2010;53(3):122–126
- 13 Brandão MP, Costa EM, Fukami M, et al. MAMLD1 (mastermind-like domain containing 1) homozygous gain-of-function missense mutation causing 46,XX disorder of sex development in a virilized female. *Adv Exp Med Biol* 2011;707:129–131
- 14 Zitzmann M. The role of the CAG repeat androgen receptor polymorphism in andrology. *Front Horm Res* 2009;37:52–61
- 15 O'Shaughnessy PJ, Baker PJ, Monteiro A, Cassie S, Bhattacharya S, Fowler PA. Developmental changes in human fetal testicular cell numbers and messenger ribonucleic acid levels during the second trimester. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4792–4801
- 16 Morohashi KI, Omura T. 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* 1996;10(14):1569–1577
- 17 Parker KL, Schimmer BP. Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. *Endocr Rev* 1997;18(3):361–377
- 18 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* 2011;6(4):e19123
- 19 Panesar NS, Chan KW, Ho CS. Mouse Leydig tumor cells produce C-19 steroids, including testosterone. *Steroids* 2003;68(3):245–251
- 20 Ascoli M, Puett D. Gonadotropin binding and stimulation of steroidogenesis in Leydig tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75(1):99–102
- 21 Rebois RV. Establishment of gonadotropin-responsive murine leydig tumor cell line. *J Cell Biol* 1982;94(1):70–76
- 22 Achermann JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: Kronenberg HM, Melmed M, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 11th editions. Philadelphia: Saunders; 2008:783–848
- 23 Lin SE, Oyama T, Nagase T, Harigaya K, Kitagawa M. Identification of new human mastermind proteins defines a family that consists of positive regulators for notch signaling. *J Biol Chem* 2002;277(52):50612–50620
- 24 Wu L, Sun T, Kobayashi K, Gao P, Griffin JD. Identification of a family of mastermind-like transcriptional coactivators for mammalian notch receptors. *Mol Cell Biol* 2002;22(21):7688–7700
- 25 Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999;284(5415):770–776
- 26 Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway. *J Cell Physiol* 2003;194(3):237–255
- 27 Nam Y, Sliz P, Song L, Aster JC, Blacklow SC. Structural basis for cooperativity in recruitment of MAML coactivators to Notch transcription complexes. *Cell* 2006;124(5):973–983
- 28 Wilson JJ, Kovall RA. Crystal structure of the CSL-Notch-Mastermind ternary complex bound to DNA. *Cell* 2006;124(5):985–996
- 29 Tonon G, Modi S, Wu L, et al. t(11;19)(q21;p13) translocation in mucoepidermoid carcinoma creates a novel fusion product that disrupts a Notch signaling pathway. *Nat Genet* 2003;33(2):208–213
- 30 Androutsellis-Theotokis A, Leker RR, Soldner F, et al. Notch signaling regulates stem cell numbers in vitro and in vivo. *Nature* 2006;442(7104):823–826
- 31 Ito M, Achermann JC, Jameson JL. A naturally occurring steroidogenic factor-1 mutation exhibits differential binding and activation of target genes. *J Biol Chem* 2000;275(41):31708–31714

原 著

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

田中敏章¹⁾²⁾ 内木康博²⁾ 堀川玲子²⁾

要旨：日本小児内分泌学会の「ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン」に従って、12～15歳の間にE2貼付剤を用いたエストロゲン少量療法から補充を開始し、成人身長に達した5例を経験した。

全例が成長ホルモン（GH）治療を受けており、GH治療開始時の平均年齢は8.33歳、平均身長SDスコアは-3.02SD、GH終了時の平均年齢は15.85歳、平均身長SDスコアは-1.82SDで、平均治療年齢は7.5年だった。3例は、蛋白同化ホルモン（スタナゾロール1mgまたはメサノロン2.5mg）の投与を受けた。

全例E2貼付剤により、性腺補充療法を開始した。初期投与量は全例1/8枚（0.09mg）を2日ごとに貼り替えて開始した。E2貼付剤開始平均年齢は13.5歳（12.5～14.3歳）、平均身長は141.6cm（139.1～149.2cm）であった。E2貼付剤を1/4枚（0.18mg）、1/2枚（0.36mg）と増量していくことにより、緩徐な乳房の発育、骨年齢の進行が認められた。5例の初経年齢は14歳7カ月～18歳4カ月で、E2貼付剤1/4～1枚の治療中に4例に初経が認められたが、1例はE2貼付剤1枚でも初経が無く、吸収の個人差や、子宮に対するエストロゲン効果の、個人差があると考えられた。

成人身長には、E2貼付剤開始より3～4年で達し、平均は149.3±2.5cm（146.2～152.5cm）であった。

ガイドラインに従ったE2貼付剤によるエストロゲン少量療法から開始した性腺補充療法により、臨床的にはほぼ満足のいく緩徐な二次性徴の発育と成人身長が得られた。E2貼付剤によると考えられる有害事象は、認められなかった。

key words：ターナー症候群、エストラジオール貼付剤、二次性徴、成人身長

緒 言

ターナー症候群は、低身長、性腺機能不全、小奇形を主な症状とする女性に特有な疾患である。ターナー症候群は、約30～40%は自然に思春期が発来するが¹⁾、必ずしも正常な卵巣機能ではないため、最終的には約90%は性ホルモンの補充療法を必要とする。

エストロゲンによる性ホルモンの補充療法は、二次性徴の成熟やそれに伴うQOL（Quality of Life）の改善、骨密度の上昇に重要な役割を果たしているが、一方エストロゲンは骨年齢を進行させ骨端線を融合させて成長を終了させることも明らかになっている^{2,3)}。従って、早期に過量のエストロゲンを投与すると骨密度やQOLには良いが、最終的に低身長の成人女性になってしまい、またエストロゲンの補充が遅いと、成人身長の改善は望めるものの、QOLや骨密度の低下をきたしてしまう。

ターナー症候群の低身長に対しては成長ホルモン（GH）治療が認められているが、GH治療が始まった1990年代前半はGH治療開始年齢が遅かったた

1) たなか成長クリニック

[〒158-0097 東京都世田谷区用賀2-36-7ファミリーユ用賀1階]

toshi_tnk@tanaka-growth-clinic.com

2) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科

表1 GH治療の臨床指標

	平均±標準偏差	(範囲)
GH開始時		
年齢(歳)	8.3±2.5	(6.0~11.5)
身長(cm)	113.0±18.9	(95.5~138.5)
身長SDスコア(SD)	-3.02±0.88	(-3.98~-1.98)
GH終了時		
年齢(歳)	15.9±1.4	(15.3~17.7)
身長(cm)	147.8±1.7	(145.7~149.3)
身長SDスコア(SD)	-1.82±0.44	(-1.36~-2.34)
GH治療期間(年)	7.5±3.6	(3.7~11.0)

め低身長も重症で、またGH治療量も0.175 mg/kg/週と現在の量の半量しか認められなかった。従って成人身長を何とか高くするために、エストロゲン補充療法を遅らせて身長を高くしてから、エストロゲン治療を始めていた。国立小児病院の報告⁴⁾では、治療開始時の身長SDスコアは約-4SDで、エストロゲン開始平均年齢は17.8歳であった。このころのエストロゲン治療は、結合型エストロゲン(プレマリン[®])0.625 mgの単独療法か、すぐに周期性エストロゲン・プロゲステロン療法(Kaufmann療法)が行われていた。

ターナー症候群の診断年齢が低下してきて、GH治療量も0.35 mg/kg/週まで認められてくると、エストロゲン補充療法も早く開始するようになり、成人身長も改善してきた^{5,6)}。日本小児内分泌学会では、2008年にQOLの面からも骨密度の面からも、エストロゲン投与をなるべく女子の思春期年齢より遅れず、正常の思春期と同じようにゆっくりと進行するように段階的に増加するようというコンセンサスに基づいた「ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン」⁷⁾を発表した。

私たちは、ガイドランに従ってエストロゲン(E2)貼付剤をもちいたエストロゲン少量療法から性腺補充療法を開始し、成人身長に達するまで追跡しえたターナー症候群の5例を経験したので報告する。

I. 対象および方法

対象は、低身長を主訴に国立成育医療研究センターを受診し、ターナー症候群と診断された4例と、他院ですでに診断されGH治療を開始して、たなか成長クリニックに紹介されてきた1例の計5症例。染色体の核型は、45,Xが2例、46,Xi(Xq)、46,X,del

(X)(p11.1)と45,X/46,Xi(Xq)が各1例だった。

合併症として、症例1では、生後11カ月に心房中隔欠損症の手術を受け、13歳時に大腿骨頭すべり症を発症して手術を受けた。症例3では、甲状腺機能低下症があり甲状腺ホルモンの内服を続けているほか、時々原因不明の肝機能障害(AST、ALTの上昇)、軽度の側彎が見られる。症例5では、甲状腺機能亢進症があり、抗甲状腺剤と甲状腺剤を服用して良好にコントロールされている。

骨年齢は、日本人標準Tanner-Whitehouse 2法を用いた。成人身長は、成長率が1 cm/年未満になった以降の最高身長とした。

全例がGH治療を受けており、GH治療開始時の平均年齢は8.33歳、平均身長SDスコアは-3.02SD、終了時の平均年齢は15.85歳、平均身長SDスコアは-1.82SDで、平均治療年齢は7.5年だった(表1)。

3例は、蛋白同化ホルモン治療を受けた。蛋白同化ホルモンの投与は、声が低くなる可能性を説明し、了承を得たうえで行っている。症例1では、10歳9カ月(身長125.6 cm、-2.41SD)より13歳1カ月までスタナゾロール(ウインストロール[®])を1 mg、症例2では、10歳7カ月(138.5 cm、-1.96SD)より14歳3カ月までメサノロン(プリモボラン[®])を2.5 mgの投与を受け、症例5では、13歳10カ月より17歳10カ月の現在までメサノロン(プリモボラン[®])2.5 mgの投与を継続中である。

全例E2貼付剤により、性腺補充療法を開始した。E2貼付剤は、エストラダーム[®](0.72 mg/枚)で開始したが、販売中止になったため途中からエストラーナ[®](0.72 mg/枚)に変更されている。初期投与量は全例1/8枚(0.09 mg)を腹部に貼り、2日ごとに貼り替えて開始した。性腺補充開始平均年齢は

表2 E2貼付剤投与時および初経、成人身長時の臨床指標

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
E2貼付剤1/8開始時					
年齢(歳)	14.17	14.25	12.5	13.17	14.33
身長(cm)	141.4	149.2	140.7	139.1	139.5
身長SDスコア(SD)	-2.79	-1.36	-1.93	-2.68	-3.21
骨年齢(歳)	12.9	12.6	11.3	11.4	12.3
LH(mIU/ml)	12.64	14	11.51	22.78	22.78
FSH(mIU/ml)	50.39	112	61.75	90.95	90.95
エストラジオール(pg/ml)	<10	<10	<10	<10	<10
予測成人身長(cm)	149.0	154.7	153.1	151.2	148.7
E2貼付剤1/4開始時					
年齢(歳)	15.42	14.67	13.00	13.58	14.83
身長(cm)	143.4	149.2	143	142	141.5
身長SDスコア(SD)	-2.67	-1.45	-1.9	-2.44	-2.9
骨年齢(歳)	13.4	—	12.5	11.7	12.6
LH(mIU/ml)	12.64	13.45	9.8	24.06	18.77
FSH(mIU/ml)	50.39	58.73	47.36	69.87	88.21
エストラジオール(pg/ml)	<10	13	<10	<10	<10
E2貼付剤1/2始時					
年齢(歳)	17.17	15.17	14.5	14.83	
身長(cm)	145.6	149.4	148.5	148	
身長SDスコア(SD)	-2.38	-1.48	-1.57	-1.7	
骨年齢(歳)	14.2	13.4	12.6	12.3	
LH(mIU/ml)	14.06		2.81	7.01	
FSH(mIU/ml)	46.12		19.67	34.67	
エストラジオール(pg/ml)	<10		21	24	
初経					
年齢(歳)	18.33	15.42	14.58	15.25	15.08
身長(cm)	146.2	149.9	149.0	148.4	142
カウフマン療法開始					
年齢(歳)	18.33	15.58	14.92	15.33	
成人身長時					
年齢(歳)	18.17	17.25	15.5	16.17	17.83
身長(cm)	146.2	152.5	150.1	150.4	147.5

13.5歳(12.5~14.3歳)、平均身長は141.6cm(139.1~149.2cm)で、症例3と4は、開始時に乳房Tanner 2度と判定されていたが、軽度の肥満のためと考えられた。

成人身長の予測は、Tanakaらの下記の式による思春期の伸びを、治療開始時の身長に加えて行った。

思春期の伸び = $-1.01 \times (\text{エストロゲン開始時の暦年齢}) - 0.326 \times (\text{エストロゲン開始時の身長}) - 1.779 \times (\text{エストロゲン開始時の骨年齢}) + 90.997$

周期性エストロゲン・プロゲステロン療法(カウフマン療法)は、プレマリン®0.625mgを毎月1日から21日、プロベラ®10mgを毎月10日より21日まで投与した。

II. 症例呈示 (表2、図1-5)

症例1(図1)は、7歳4カ月100.4cm(-3.98SD)でGH治療を開始し、1年目はかなりの成長率の改善が見られたが、2年目以降低下してきたため、10歳9カ月125.6cm(-2.41SD)よりウィンストロール®1mgを開始した。成長率は11歳児7.3cm/年まで上昇し、効果が認められた。E2貼付剤を開始するまで継続した。

E2貼付剤は、13歳1カ月139.4cm(-2.59SD)、骨年齢12.1歳で1/8枚(0.09mg)(2日ごと貼り替え)より開始したが、大腿骨頭すべり症の手術で長期入院したために途中1年近く中断し、14歳2カ月141.7cm(-2.79SD)、骨年齢12.9歳で再開した。15歳5カ月(145.6cm)でE2貼付剤1/4枚(0.18

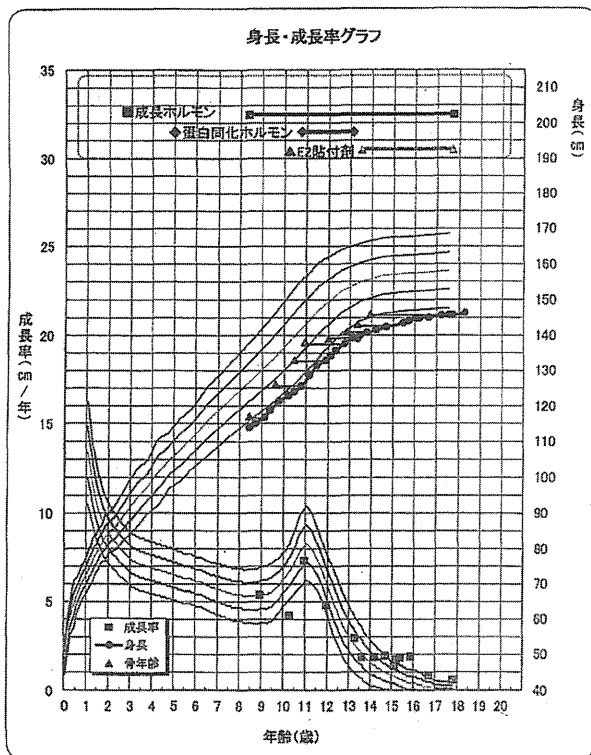


図1 症例1

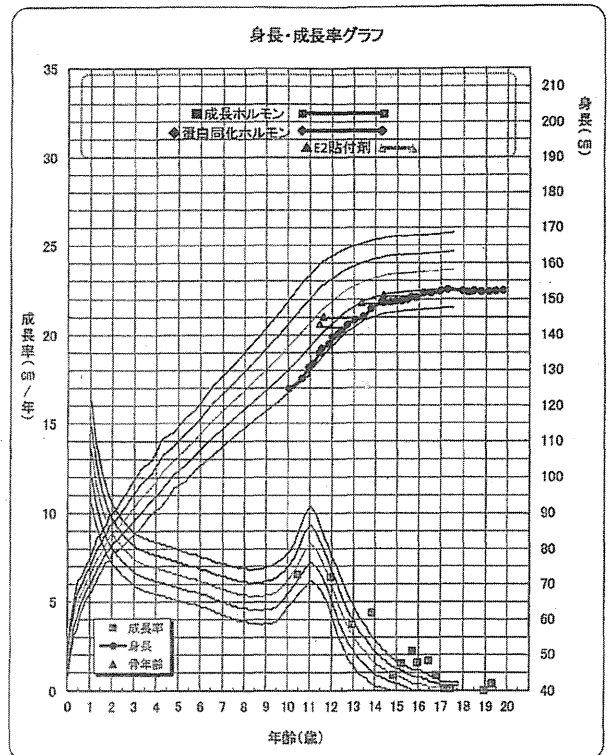


図2 症例2

mg、2日ごと貼り替え)に増量したが、このとき乳房はTanner 2~3度、骨年齢13.4歳であった。17歳2カ月(145.6 cm)時、乳房Tanner 4度、骨年齢14.2歳で、E2貼付剤1/2枚(0.36 mg、2日ごと貼り替え)に増量した。E2貼付剤1/8枚を開始したときは、成長率はすでに2 cm/年と低かったが、2年半にわたりその成長率を維持し、E2貼付剤1/2枚にしてから急速に成長率が低下し、18歳2カ月に成人身長146.2 cmに達し、18歳4カ月に周期性エストロゲン・プロゲステロン療法に移行して初経がみられた。

血中E2濃度は、貼付剤1/8枚(0.09 mg)、1/4枚(0.18 mg)、1/2枚(0.36 mg)にしたときは10 pg/ml以下であったが、1/2枚にして半年後は36 pg/mlであった。ゴナドトロピン値も、治療前LH 14.04 mIU/ml、FSH 63.93 mIU/mlが、1/2枚半年後でそれぞれ9.98 mIU/ml、37.24 mIU/mlと低下していた。

症例2(図2)は、10歳7カ月138.5 cm(-1.98 SD)よりGHとプリモボランを開始し、プリモボランは14歳3カ月まで投与し、身長は-1.36 SDまで改善した。14歳3カ月149.2 cm(-1.36 SD)、骨

年齢12.6歳でE2貼付剤1/8枚(0.09 mg、2日ごと貼り替え)開始した。14歳7カ月時の血中E2濃度は、E2貼付剤治療前は測定感度10 pg/ml以下であったが、1/8枚で13 pg/mlと上昇しており、ゴナドトロピン値も治療前のFSH 112 mIU/mlが58.73 mIU/mlに低下していた。14歳8カ月時(149.2 cm、乳房Tanner 2度)に1/4枚(0.18 mg、2日ごと貼り替え)に増量、15歳2カ月時(149.4 cm、乳房Tanner 3度、骨年齢13.4歳)に1/2枚(0.36 mg、2日ごと貼り替え)に増量したが、15歳5カ月時に初経が認められたため、周期性エストロゲン・プロゲステロン療法に変更して現在にいたっている。GH、蛋白同化ホルモン治療終了時には、成長率が1 cm/年まで低下していたが、E2貼付剤治療により成長率は2 cm/年を超えるまで上昇し、その後低下して17歳3カ月で成人身長152.5 cmに達した。

症例3(図3)は、6歳4カ月103.0 cm(-2.41 SD)よりGH開始した。12歳6カ月(140.7 cm、-1.93 SD、乳房Tanner 2度、骨年齢11.3歳)でE2貼付剤1/8枚(0.09 mg、2日ごと貼り替え)開始し、13歳時(143.0 cm、乳房Tanner 3度、骨年齢12.5歳)に1/4枚(0.18 mg、2日ごと貼り替え)に

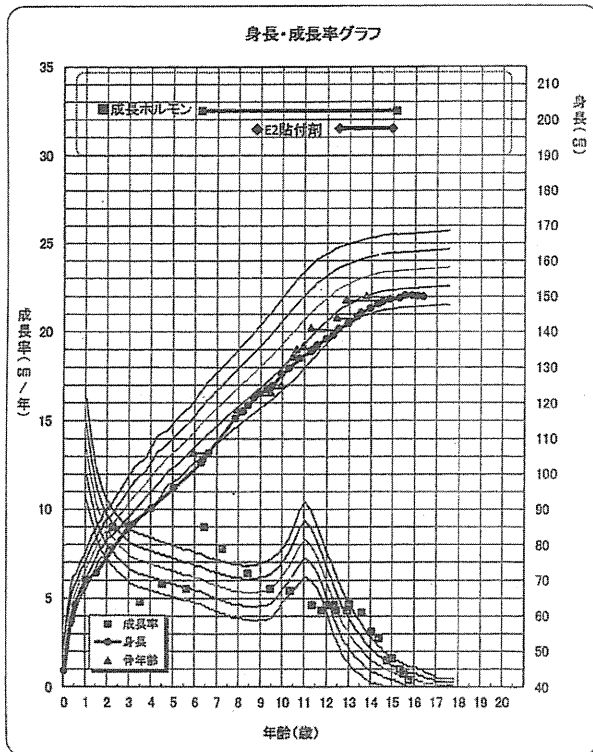


図3 症例3

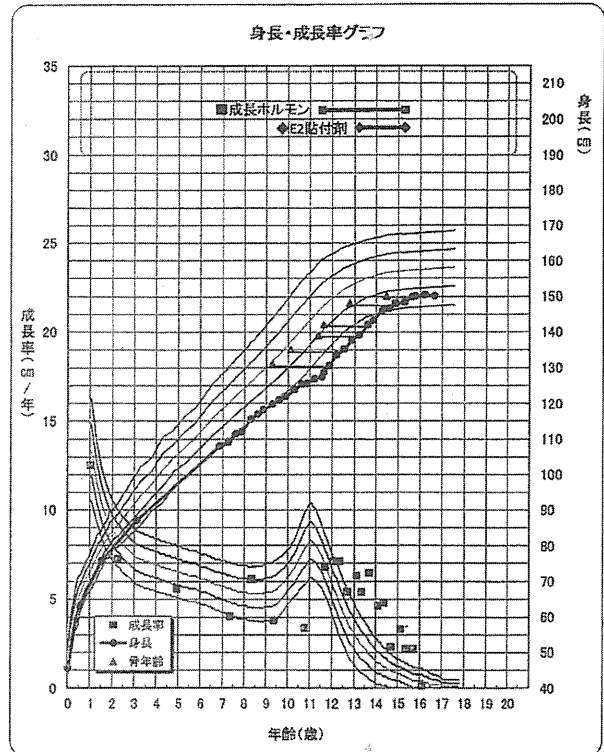


図4 症例4

増量した。血中 E2 濃度は 1/4 枚で 15~21 pg/ml と上昇し、ゴナドトロピンも低下していた。14 歳 6 カ月時 (148.5 cm、乳房 Tanner 3 度、骨年齢 12.6 歳) に 1/2 枚 (0.36 mg、2 日ごと貼り替え) に増量したところ、14 歳 7 カ月に初経が認められたため、14 歳 11 カ月から周期性エストロゲン・プロゲステロン療法に変更して現在にいたっている。GH 治療により上昇した成長率も徐々に低下し、E2 貼付剤を開始したときは 4.5 cm/年前後だったが、2 年間ぐらいはその前後の成長率を維持し、14 歳頃より成長率が低下して 15 歳 6 カ月で成人身長 150.1 cm に達した。

症例 4 (図 4) は、11 歳 6 カ月 127.5 cm (-2.93 SD) で GH を開始した。13 歳 2 カ月 (139.1 cm、-2.68 SD、乳房 Tanner 1 度、骨年齢 11.4 歳) で E2 貼付剤 1/8 枚 (0.09 mg、2 日ごと貼り替え) 開始し、13 歳 7 カ月時 (142.0 cm、乳房 Tanner 3 度、骨年齢 11.7 歳) に 1/4 枚 (0.18 mg、2 日ごと貼り替え) に増量した。1/4 枚で、血中 E2 濃度は 13 pg/ml、24 pg/ml と上昇した。14 歳 10 カ月時 (148.0 cm、乳房 Tanner 3 度、骨年齢 12.3 歳) に 1/2 枚 (2 日ごと貼り替え) に増量、15 歳 3 カ月時 (148.4 cm、

乳房 Tanner 4 度、骨年齢 12.8 歳) に 1 枚 (2 日ごと貼り替え) 増量しところ、すぐに初経が認められたため、15 歳 4 カ月から周期性エストロゲン・プロゲステロン療法に変更して現在にいたっている。成長率は GH 治療により上昇したがその後やや低下し、その頃から E2 貼付剤が始められた。E2 貼付剤治療により、明らかに思春期のスパートのような成長率の増加が認められた。以後徐々に低下して、16 歳 2 カ月で成人身長 150.4 cm に達した。

症例 5 (図 5) は、6 歳 95.5 cm (-3.82 SD) より GH 開始した。成長率の低下のため、13 歳 10 カ月 136.3 cm (-3.59 SD) よりプリモボラン 2.5 mg を開始した。成長率は改善し、14 歳 4 カ月 (139.5 cm、乳房 Tanner 1 度、骨年齢 12.3 歳) で E2 貼付剤 1/8 枚 (2 日ごと貼り替え) 開始した。14 歳 10 カ月時 (141.5 cm、乳房 Tanner 1~2 度) に 1/4 枚 (2 日ごと貼り替え) に増量したところ、15 歳 1 カ月で初経が認められ、身長をもっと伸ばしたいという患者の希望があったため、15 歳 5 カ月 (143.7 cm、乳房 Tanner 3 度、骨年齢 13.2 歳) で 1/8 枚 (2 日ごと貼り替え) に減量した。3 cm/年まで低下していた成長率は、蛋白同化ホルモンと E2 貼付剤の投与で 4

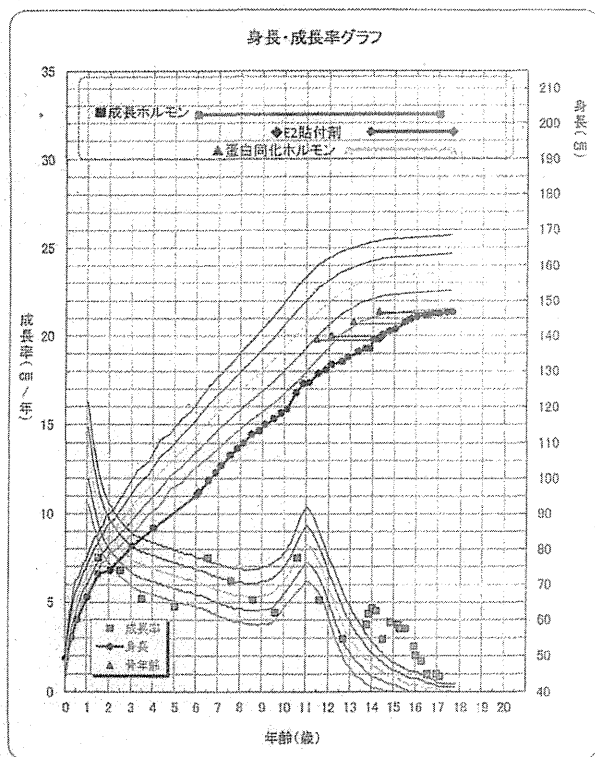


図5 症例5

cm/年台まで上昇し、しばらく保っていたが徐々に低下していった。17歳4カ月(146.7cm、乳房Tanner 3度、骨年齢14.3歳)で1/4枚(2日ごと貼り替え)に増量したがさらに成長率が低下し、17歳10カ月で成人身長147.5cmに達した。

Ⅲ. 考案

日本小児内分泌学会のガイドラインでは、現実的な成人身長の目標を150cmとしてターナー症候群の予測成人身長⁵⁾を用いて逆算し、12~15歳の間に140cmに達した時点でエストロゲン少量療法を開始し、E2貼付剤による治療では、1/8枚から開始し2日ごとに貼り替えることにより6~12カ月くらいを目安に、1/4枚、1/2枚、1枚と増量して約2年後に成人量にすることを推奨している。

1990年代初期に行われていた結合型エストロゲン(プレマリン®)0.625mgの単独療法や、周期性エストロゲン・プロゲステロン療法(カウフマン療法)による二次性徴誘発療法は、成人身長近くになってから行っていたので、エストロゲン開始年齢が高く、骨年齢も14歳前後まで進行していたために成

長率の改善や身長の伸びはほとんど期待できなかった。今回のE2貼付剤を用いた早期からのエストロゲン少量療法は、早期診断と高用量GH治療により、身長が早期に140cm前後に達するようになったために可能になった。

本論文の症例は、年齢的には全例12歳~15歳の間に少量エストロゲン療法を開始しており、身長的にも1例が149.2cmと高かったが、他の4例は140cm前後で治療開始している。

治療開始時のデータによる予測した成人身長の平均が 151.3 ± 2.6 cm(148.7~154.7cm)に対し実際の成人身長の平均は 149.3 ± 2.5 cm(146.2~152.5cm)で、予測成人身長が0.8~3.0cm過大評価していた。予測式を作製した対象は、エストロゲン治療開始時の平均年齢15.38歳、平均身長144.2cmと、今回の対象とやや異なっているために差が出たものと思われる。その点を考慮すれば、やや過大評価をするという問題点はあるものの、成人身長は予想通り3例は150cmを超えており、臨床的に応用可能であると考えられた。

E2貼付剤の投与により、成長率の維持や成長率の改善、思春期のスパートなどが認められた。骨年齢の成熟は、貼付剤1/8枚から1/2枚まで増量した4例においては0.5~0.9歳/年と急激な進行は認められなかった。従って、骨年齢が若いうちに開始すると、成人身長に達するまでの期間も全例3~4年と健常女子とあまり差がなく、思春期の伸びも保証されて、150cm前後の成人身長に達することが可能であった。

E2貼付剤による血中E2濃度に関する閉経後婦人のデータ^{8,9)}では、貼付後8時間まで濃度が上昇し、その後低下するものの48時間以降は徐々に低下するものの、ほぼ一定の濃度が保たれていた。しかし、48時間以降でも48時間の血中濃度(69.6 ± 11.8 pg/ml, N=6)と10日目の除去前の血中濃度(33.1 ± 7.6 pg/ml, N=6)で2倍前後の個体内変動はあり、個体間でも最高値と最低値では2倍ぐらいの差が認められていた。基本的には、貼付を続けていれば、2日目以降はあまり血中濃度には変化がないと考えられるが、血中濃度の個人差は見られているというデータであった。しかし、小児におけるデータや、低用量のデータはない。

E2貼付剤による乳房の発育は、1/8枚の半年ぐら

いの貼付でも変化がみられ、Tanner 3 度まで発育した症例も 2 例認められた。1/4 枚では全例 Tanner 3 度以上の発育が認められているが、1 年以上投与している例が多く、ゆっくりと進行していると考えられた。初経年齢は 14 歳 7 カ月～18 歳 4 カ月で、2 例は E2 貼付剤による治療を開始してから 2 年 1 カ月だったが、あとの 2 例は 9 カ月、1 年 2 カ月と短く、それぞれ 1/4 枚、1/2 枚の治療中に開始していた。しかし 1 例は E2 貼付剤 1 枚でも初経が無く、周期性エストロゲン・プロゲステロン療法になって初めて初経を認めており、子宮に対するエストロゲン効果は、個人差があると考えられた。また、1/8 枚でも血中濃度が測定されたり、1/4 枚でも感度以下だったり、エストラジオールの吸収における個人差もあると考えられた。

血中の E2 濃度は、貼付剤 1/8 枚、1/4 枚では、13～24 pg/ml と測定されたり、感度以下だったりバラツキがみられたが、もともと E2 の測定感度が高くないため、乳房の発育や成長率などの臨床評価からは、低濃度でも吸収されて効果があったと考えられたが、吸収率の個人差もあると思われる。また E2 貼付剤 1 枚とプレマリン®1錠では、生物学的効果は E2 貼付剤の方が高い可能性もある。貼付剤 1/2 で測定した 2 例の E2 濃度は 36 pg/ml、50 pg/ml と高く、健常女子でも 40 pg/ml を超えると月経が始まる可能性があることより、1/2 枚で初経が発来する可能性があることが明らかになった。そのため初経開始をエストロゲン補充開始より 2 年ぐらいとするならば、血中濃度をモニターしながら貼付剤 1/8 枚、1/4 枚の期間をもう少し長くしても良い症例もあると考えられた。

E2 貼付剤は小さく切って用いるためはがれやすく、絆創膏などの補助が必要であった。小児に対する少量の貼付剤の開発が望まれる。E2 貼付剤による考えられる有害事象は、認められなかった。

日本小児内分泌学会の「ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン」⁷⁾に従って、

12～15 歳の間に E2 貼付剤を用いたエストロゲン少量療法から補充を開始した 5 例を経験した。二次性徴の成熟は緩徐で、骨年齢の進行も急速でないため、ほぼ予想通りの成人身長に達することができたが、初経に対する効果は、吸収の個人差やエストロゲン感受性の個人差があるため、血中 E2 濃度などを参考にしながら増量していくのがよいと思われた。

文献

- 1) Hibi, I, Tanae, A., Tanaka, T. Spontaneous puberty in Turner syndrome : its incidence, influence on final height and endocrinological features. Turner syndrome : Growth promoting therapies (Eds Ranke, M. B., Rosenfeld R. G.) Excerpta Medica pp75-81, 1991.
- 2) Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. N Engl J Med. 331 : 1056-1061, 1994.
- 3) Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab. 80 : 3689-3696, 1995.
- 4) Tanaka T, Horikawa R, Tanae A, Hibi I Final height in girls with Turner syndrome after growth hormone treatment ; Experience at National Children's Hospital. Clin Pediatr Endocrinol 9 : 41-46, 2000.
- 5) Tanaka T, Horikawa R, Naiki Y, Yokoya S, Satoh M. Prediction of pubertal growth at start of estrogen replacement therapy in Turner syndrome. Clin Pediatr Endocrinol. 17 : 9-15, 2008.
- 6) 田中敏章, 五十嵐 裕, 大藪恵一, 他. 高用量 GH 治療によるターナー症候群の治療効果:ターナー症候群 GH 治療共同研究 (TRC) の 7 年間の治療経験. 日本成長学会雑誌 17 : 9-15, 2011.
- 7) 田中敏章, 横谷 進, 長谷川奉延, 他. ターナー症候群におけるエストロゲン療法ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 112 : 1048-1050, 2008.
- 8) 中道 昇. CH-003 第 I 相臨床試験—単回貼付試験— 臨床医薬 12 : 3478-3495, 1996.
- 9) 中道 昇. CH-003 第 I 相臨床試験—反復貼付試験— 臨床医薬 12 : 3497-3534, 1996.

Effect of estrogen replacement therapy starting at a small dose using estradiol patch on secondary sexual maturation and adult height in Turner syndrome

Toshiaki Tanaka¹⁾²⁾, Yoshihiro Naiki²⁾, Reiko Horikawa²⁾

1) *Tanaka Growth Clinic*

2) *Division of Endocrinology & Metabolism, National Center for Child Health and Development*

Abstract

We experienced five patients with Turner syndrome who had been treated with estrogen replacement therapy starting at a small dose using estradiol (E2) patch between 12 and 15 years old according to "Guideline on estrogen replacement therapy in Turner syndrome" by The Japanese Society for Pediatric Endocrinology.

All patients received growth hormone (GH) treatment starting from 8.33 years at -3.02 SD of height SD score till 15.82 years at -1.82 SD of height SD on average. Mean duration of GH treatment was 7.5 years. Three patients received anabolic hormone (1 mg of stanozolol or 2.5 mg of methandolone).

All patients started estrogen replacement therapy with 1/8 sheet (0.09 mg) of E2 patch every two days. Mean age and height at start of E2 patch were 13.5 years (12.5~14.3 years) and 141.6 cm (139.1~149.2 cm), respectively. Slow maturation of breast development and slow progression of bone age were observed with increasing dose of E2 patch to 1/4 sheet (0.18 mg) and to 1/2 sheet (0.36 mg). Patients experienced menarche at ages between 14 years 7 months and 18 years and 4 months. Four patients experienced menarche when they receive E2 patch at doses between 1/4 sheet and one sheet, whereas one patient experienced after cyclic estrogen-progesterone treatment. It is suggested that individual has a different sensitivity of uterus to estrogen and a different absorption rate of estradiol.

They reached their mean adult height of 149.3 ± 2.5 cm (146.2~152.5 cm) 3 to 4 years after starting E2 patch.

Estrogen replacement therapy starting at a small dose using E2 patch recommended by guideline resulted in clinically satisfactory slow secondary sexual maturation and adult height. There were no adverse events by E2 patch.

Key words : Turner syndrome, estradiol patch, secondary sexual character, adult height

I. 診断の進歩

5. 性腺 性分化疾患の臨床的アプローチ

堀川 玲子

要 旨

ヒトを含む多くの動物が雌雄異体で、各々特徴的な身体構造を有し、生殖において役割分担している。このような性腺と身体構造の分化を性分化といい、この過程に異常があり、性腺・内性器・外性器の分化が非典型的であるものを性分化疾患という。近年分子生物学の進歩により、多くの性分化疾患の原因が同定されてきた。性分化疾患では、生化学的・分子生物学的アプローチによる的確な診断と共に、社会的性や性自認の問題など、社会医学的側面も重要である。

〔日内会誌 101:965~974, 2012〕

Keywords 性分化疾患, 性腺, 外性器, 内性器

はじめに

ヒトを含む多くの動物が雌雄異体で、各々特徴的な身体構造を有し、生殖において役割分担している。このような性腺と身体構造の分化を性分化といい、この過程に異常があり、性腺・内性器・外性器の分化のいずれの段階が非典型的であり、不一致を生じたものを性分化疾患という。近年分子生物学の進歩により、多くの性分化疾患の原因が同定されてきた。性分化疾患では、生化学的・分子生物学的アプローチによる的確な診断と共に、社会的性や性自認の問題など、社会医学的側面も重要である。本稿では、性分化疾患の病態と疾患分類、また社会的性の決定など初期の対応について述べる。

1. 病態生理

1) 性分化の過程

全ての生物は生殖によって種を維持してきたが、ヒトを含む多くの動物が雌雄異体で、それぞれに特徴的な身体構造を持ち、生殖においては役割分担している。このような性腺と身体構造の分化を性分化といい、この過程における異常を性分化疾患という。

ヒトの「性」は、生物学的性、社会的性、精神的性の3つに大きく分類される。生物学的性は、遺伝的（性染色体の）性、性腺の性、内・外性器の性に分けられ、発生の過程でこの順に決定されていく。遺伝的性は、主に受精卵の性染色体構成により決定される。性腺の性は「性

国立成育医療研究センター内分泌代謝科

Endocrine Disease: Progress in Diagnosis and Treatment, Topics: 1. Progress in Diagnosis; 5. Gonad: Clinical approach to disorder of sex development (DSD).

Reiko Horikawa: Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Japan.

トピックス

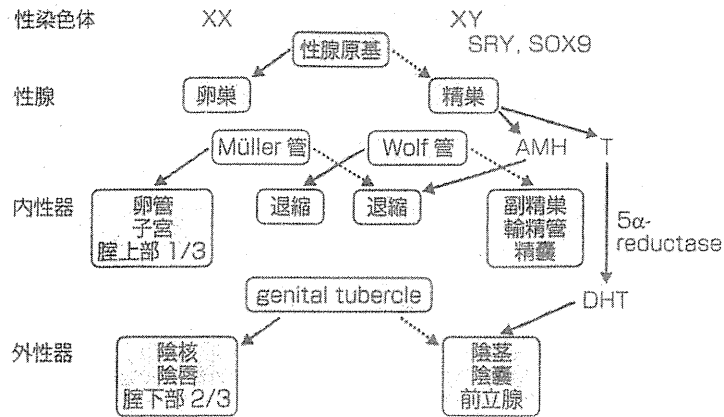
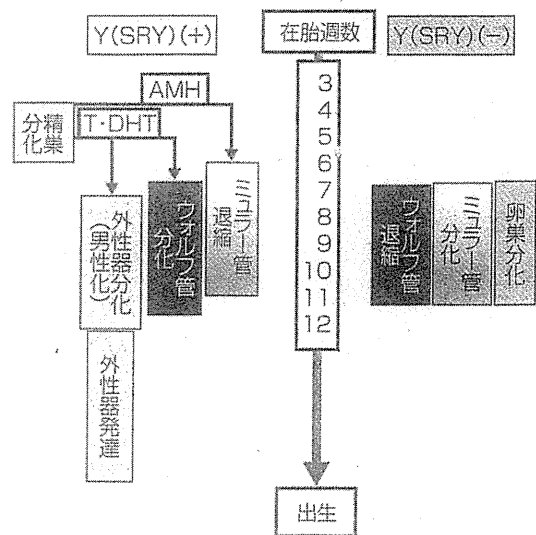


図1. 性分化の過程

の決定 (sex determination) の段階であり、WT-1, LIM-1, SF-1, SOX-9, SRY, WNT-4, RSPO, DAX-1 などの転写因子の作用により誘導され、泌尿生殖隆起から未分化副腎生殖腺原基、未分化性腺を経て精巣と卵巣に分化していく。この過程は胎生5週から7~8週におこり、これに先立つ胎生4週頃から、性腺へと分化する組織への生殖細胞の走入が開始される。内性器と外性器の性は、分化した精巣のLeydig細胞から分泌されるテストステロンとSertoli細胞から分泌されるMüller管抑制ホルモン (AMH) により誘導・形成されていく^{1,2)}。テストステロンは、外陰部皮膚に存在する5α還元酵素により男性ホルモン活性の高いジヒドロテストステロンに変換され、外陰部を男性化する (図1)。この過程を「(狭義の) 性の分化 (sex differentiation)」といい、胎生12週頃までに分化の基本的過程は完了し、その後は男児の陰茎伸長や精巣の陰嚢内への下降がおこる (図2)。胎生期の男性ホルモンは胎児の脳にも作用し、脳の男性化、すなわち思考や嗜好の男性化がおこる。

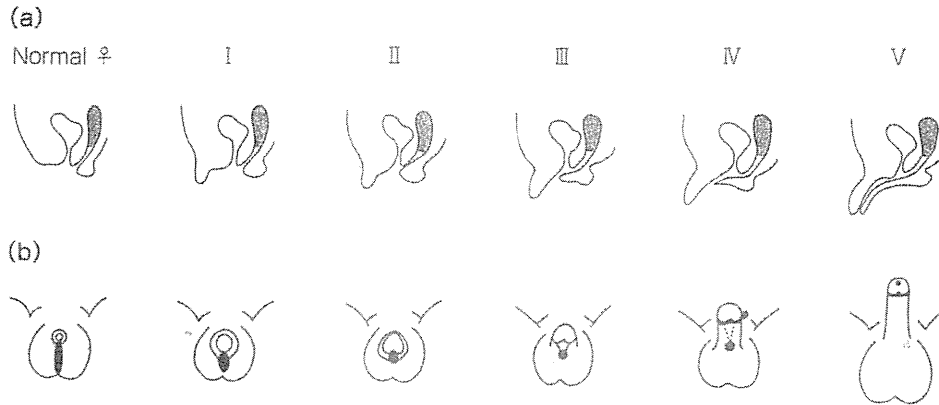
なお、広義の性分化疾患は、二次性徴発達の異常も含む。これには性腺そのものの分化異常に加え、視床下部-下垂体-性腺系 (HPG axis) の異常が関与している。



2) 病因と病態

(1) 病因

性の決定の過程に染色体構成や性腺分化を誘導する転写因子に異常がある場合、しばしば性腺形成異常を来す³⁻⁷⁾。性腺形成異常は、染色体異常を伴う場合と伴わない場合がある。性染色体構成に異常のある主な疾患としては、混合性性腺異形成症などがあり、転写因子群の異常としてはDenys-Drash症候群、Frasier症候群、Cam-



Virilization of the external genitalia. A continuous spectrum is shown from normal female to normal male in both sagittal section (a) and perineal views (b), using the staging system of Prader. Disorders of external genitalia can occur either by the virilization of a normal female, as in congenital adrenal hyperplasia, or because of an error in testosterone synthesis in the male. In females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-OHD, the degree of virilization correlates poorly with the presence or absence of clinical signs of salt loss.

図3. 21水酸化酵素欠損症における女児外性器の男性化

pomelic骨異形成症などが挙げられる。

性腺が精巣と卵巣に分化した後の異常として、ステロイド合成酵素異常症、ゴナドトロピン欠損症、女児の胎盤性アロマターゼ欠損症、男児の男性ホルモン不応症などがある。この結果、遺伝的性が男性の場合に十分な男性ホルモン産生がなされないと、外性器不完全男性化が起こり、遺伝的性が女性の場合に男性ホルモン過剰状態が持続すると女児の外性器男性化が起こる。女児の女性ホルモン産生能低下は外性器異常を伴わず、二次性徴の欠如が起こる。卵精巣性性分化疾患（真性半陰陽）は、卵巣と精巣の両組織を有する場合を言い、キメラの状態と考えられるが、この病因ははまだ明らかでない。

(2) 病態

外性器の形態は、様々な程度で完全な男性と女性の間中型をとりうる(図3)¹⁾。外性器が完全男性型・完全女性型であっても性腺の性と一致しない場合は性分化疾患に含まれることになる。

社会的性は外性器の性と性腺機能により選択することが多い(社会的性の決定については後述する)。社会的性は、通常は性染色体の性と一

致するが、性分化疾患では一致しないことがある。

また、遺伝的および社会的性と精神的性(性の自認: gender identity)に不一致が見られることもあり、これを「性同一性障害(GID: Gender Identity Disorder)」と呼ぶ。性同一性障害は、性分化疾患の治療の上で重要な問題点であり、現状では十分なケアのなされていない分野である。

3) 性分化異常症の分類

2006年に性分化異常症の専門家による国際会議が開催され、病名、診断、治療、社会的問題など全般にわたる合意文書を発表した^{3,4)}。それによると「インターセックス」「半陰陽(hermaphroditism)」は、不適切な呼称であるとして、国際的には「性分化異常症(DSD: Disorder of Sex Development)」を使用することが提案されている。すなわち、男性仮性半陰陽は46,XY DSD、女性仮性半陰陽は46,XX DSD、真性半陰陽はovotesticular DSD、XX,maleは46,XX testicular DSD、XY sex reversal (XY female)は46,XY complete gonadal dysgenesisとなる。

性染色体構成に基づきDSDを分類したのが、

表 1. 性分化疾患の分類 (文献 3, 4)

(染色体構成を基にしたDSD分類, Consensus statement一部改変)

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) B) 47,XXY (Klinefelter症候群など) C) 45,X/46,XY (混合性性腺異形成, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD) D) 46,XX/46,XY (キメラ, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD)	A) Bipotential gonadへの分化異常 1. 性腺無形成症 2. 泌尿生殖系分化異常 (Denys-Drash症候群, Frasier症候群, WAGR症候群) B) 卵精巢性 (ovotesticular) DSD C) 視床下部-下垂体-性腺系 (HPG axis) の異常 (Kallmann症候群, 複合型下垂体機能低下症, GnRH受容体異常症, SF1 異常症, DAX1 異常症, など)	A) 性腺 (卵巣) 分化異常 1. 精巢発生異常 Testicular DSD (SRY+, dupSOX9) 2. 性腺異形成症 A) アンドロゲン過剰 1. 胎生期アンドロゲン過剰 (21水酸化酵素欠損症, 11β水酸化酵素欠損症, 3β-HSD欠損症) 2. 胎児胎盤性アンドロゲン過剰 (アロマターゼ欠損症, POR異常症) 3. 母体性 (Luteoma, 外因性など) B) その他 (総排泄腔外反, MURCS, 膈閉鎖, Rokitsansky症候群など)
	A) 性腺 (精巣) 分化異常 1. 完全型性腺異形成 (Swyer症候群) 2. 部分型性腺異形成 3. 精巣退縮症候群 4. SOX9 異常によるCampomelic dysplasiaなど. B) アンドロゲン合成障害・作用異常 1. アンドロゲン生合成障害 (17β-HSD欠損症, StAR異常症, 17α-水酸化酵素欠損症, 3β-HSD欠損症, 5α還元酵素欠損症, SLO症候群) 2. アンドロゲン不応症 (CAIS, PAIS) 3. LH受容体異常 (Leydig細胞無形成, 低形成) 4. AMHおよびAMH受容体異常 (Müller管遺残症) C) その他 (重症尿道下裂, 総排泄腔外反など)	

DSD : Disorders of sex differentiation, SLO : Smith-Lemli-Opitz, CAIS : complete androgen insensitivity syndrome, PAIS : Partial androgen insensitivity syndrome, AMH : anti-Müllerian hormone, POR : cytochrome P450 oxidoreductase, MURCS : Müllerian, renal, cervicothoracic somite abnormalities, WAGR : Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomaly, mental retardation syndrome.

表 1 (一部改変) である。合意文書では、性染色体核型は疾患分類には役立つが、疾患名としてはより明確に、「アンドロゲン不応症」といった名称を用い、性染色体核型に言及する必要はないと述べられている。

2. 診 断

1) 診断の手順

診断は、外陰部異常があれば新生児期に的確かつ迅速になされるべきであるが、外陰部が完

全女性型あるいは完全男性型の場合、思春期になって性分化疾患が明らかとなることもある。図 4 に手順を示した^{5,9)}。

新生児期には、男児の両側精巣を触知しない、尿道下裂・二分陰囊、尿道下裂を伴った停留精巣、矮小陰茎が検索の対象となる⁸⁾。女兒では陰核肥大、共通泌尿生殖洞、性腺を触知する鼠径ヘルニアは精査が必要である。特に色素沈着を伴った女兒の陰核肥大は、先天性副腎皮質過形成の可能性があり、塩喪失など生命予後に関わる問題があるので、より迅速な対応が必要であ

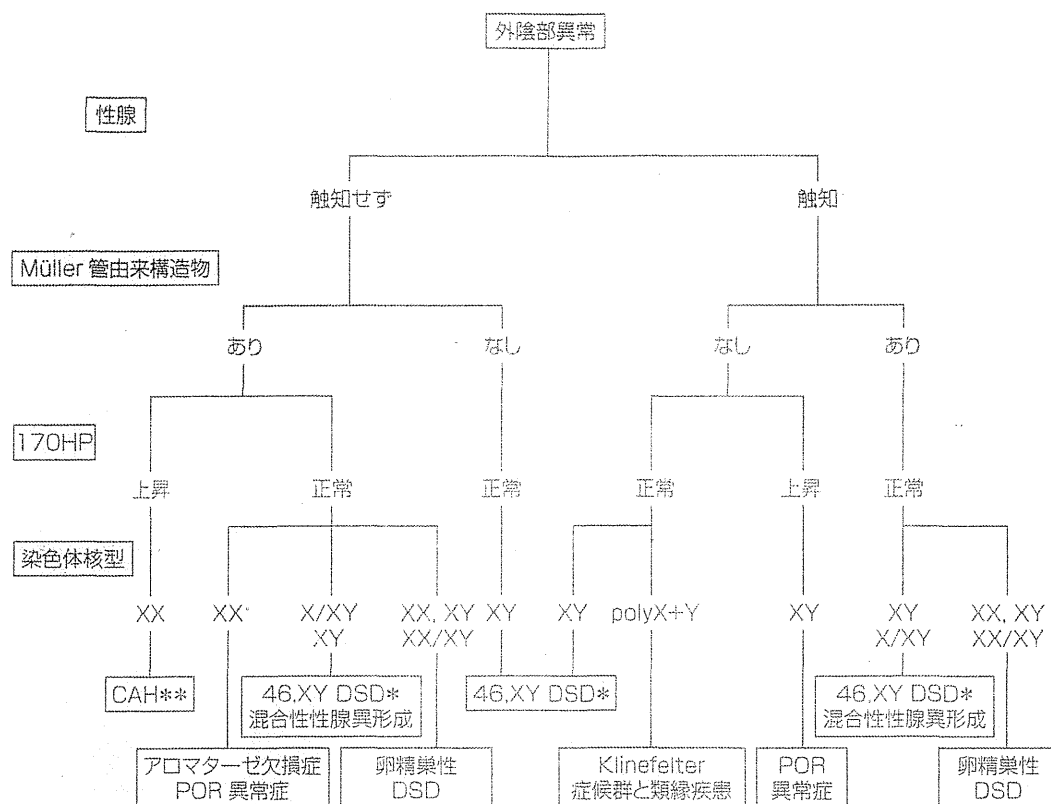


図 4

* 46,XY DSD : 文献3参照

** CAH : 21 水酸化酵素欠損症, 3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症, 11β水酸化酵素欠損症, POR異常症

(文献3より一部改変)

る。先天性副腎過形成症の男児では女児より外陰部異常はわかりにくいですが、色素沈着とともに陰茎は大きめである。

診断の手順を図3に、検査項目を表2に示す。まず視診・触診で上記の条件を確認する。必須採血項目は、染色体分析、17OHプロゲステロン、テストステロン、ACTH、ゴナドトロピン、一般検尿、電解質である。テストステロンは、男児では生後すぐに上昇し、3~6カ月後に下降するため、必ずしもhCG負荷試験は必要でない。ただし、一般の血中テストステロン測定は、ステロイド合成中間代謝物を多く測り込むため、ガスクロマトグラフ質量分析計(GCMS)による血

中ステロイド測定がのぞましい。尿中ステロイド測定も有用ではあるが、性ステロイドの定量には弱い面もあるので注意を要する。女児でも生後1カ月頃までは多少の上昇(100 ng/dl前後)を認めることがあるが、これも他のステロイドの交差反応の可能性が高い。21水酸化酵素欠損症(CYP21A2異常症)以外のステロイド合成酵素欠損症を疑う場合は、17OHプレグネノロン、デオキシコルチコステロン、プロゲステロン、プレグネノロン、DHEA、アンドロステンジオンを、迅速ACTH負荷試験時に併せて測定する。また、5α還元酵素欠損症を疑う場合は、hCG負荷試験でジヒドロテストステロンを、17β水酸

トピックス

表2. 血液・尿検査項目（文献9より）

血液検査	尿検査
電解質、血清コレステロール 性腺系：テストステロン（LH, FSH） 副腎系：17OHP、コルチゾール、ACTH、 PRA、PAC、その他のステロイドホルモン （遺伝子検査用の検体採取） AR、5αR、SF-1、WT1等	検尿（尿蛋白） 尿中ステロイド分析

注）ステロイドの測定はアッセイにより検査値が異なること、目的のステロイド以外の代謝物をはかり込む可能性があることから、検査結果が絶対ではないことを認識し、診断は総合的に行うこと。

化ステロイド脱水素酵素欠損症（17βHSD3異常症）を疑う場合はΔ4 アンドロステンジオンを測定する。最近では、尿のGCMSによる分析で、負荷試験を行わなくても副腎及び性腺のステロイド合成酵素欠損症の診断がかなりの程度で可能となった。

卵巣成分の確認は、E2の測定感度の問題があり、FSH（hMG）負荷試験にても困難なことが多いため、次の形態学的検査にて行うことになる。

血液検査に並行して性腺・内性器の状態を超音波検査、MRI、尿道鏡、膀胱尿道造影にて確認する。内性器でMüller管由来構造物が存在しない場合、少なくとも胎生前期にはMüller管抑制ホルモンを分泌することができる精巣が存在していたことになる。染色体核型は、最終診断の指標とはなるが、決定的条件とはならないことも多い。

社会的性決定の判断に必要な検査を終了すれば、必ずしも新生児期に組織診までは必要ないことが多い。しかし、血液検査や画像検査結果が社会的性決定の判断材料として不十分な場合は、新生児期でも腹腔鏡での性腺検索・生検を行うこともある。また、最終診断には開腹・生検が必要となる場合もある。特に卵精異性性分化疾患の診断は最終的に性腺の組織診断による。性分化疾患の病因となる遺伝子を表3に示す^{3,4)}。

確定診断は、これらの遺伝子異常の確認でなされるが、現在のところ遺伝子異常が明らかとなるのは、男女合わせて20%程度である。

2) 社会的性の選択

新生児期の病因診断と病態把握は、社会的性の決定に密接に関係するため、社会医学的に緊急性を有する。出生届は生後14日以内に提出するが、その際、性別・名前は空欄でも提出できる。一度記載して提出した社会的性は、医学的な判断で変更することは可能であるが、本人・家族の社会生活に混乱を来したり、家庭裁判所の審査が必要となるなど手続きも煩雑であるため、拙速な判断は避けるべきである。しかし、社会的性の決定が遅延すればするほど家族に与える精神的負担は大きくなるため、できるだけ出生届の期限に間に合うように、遅くとも生後1カ月以内には決定する。このためには、小児内分泌医・小児泌尿器科医・遺伝診療医など複数の専門医による精査と協議の態勢が整っていることが望ましい。さらに家族、本人の精神的問題を支える臨床心理士・精神科医、メディカルソーシャルワーカーの参加するチーム医療が本来は必要である。このようなチーム医療の例を表に示す。そして、医療チームは社会的性の選択を提案はするが強制せず、現況と予測される予後を十分に説明した上で、家族（両親）に最終決定を委ねることが望ましい。ただし、重大

表 3. 性分化異常症に関わる遺伝子異常 (文献 3, 4)

(Consensus statementより改変)

遺伝子	染色体上の 遺伝子座位	遺伝形式	性腺	Müller 管由来 構造物	外陰部	疾患・その他の徴候
46,XY DSD						
性腺形成異常: 単一遺伝子異常						
WT1	11p13	AD	精巣異形成	+/-	F/A	Wilms腫瘍, 腎疾患, 性腺腫瘍 (WAGR, Denys-Drash, Frasier 症候群)
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	精巣異形成	+/-	F/A	重症型では原発性副腎不全
SRY	Yp11.3	Y	精巣異形成/ ovotestis	+/-	F/A	
SOX9	17q24-25	AD	精巣異形成/ ovotestis	+/-	F/A	Campomelic dysplasia
DHH	12q13.1	AR	精巣異形成	+	F	神経障害
ATRX	Xq13.3	X	精巣異形成	-	F/A/M	αサラセミア, 発達遅滞
ARX	Xp22.13	X	精巣異形成	-	A	頭蓋骨異常, てんかん, 体温調節障害
性腺形成異常: 染色体異常に伴う候補遺伝子異常						
DMRT1	9p24.3	モノソミー	精巣異形成	+/-	F/A	発達遅滞
DAX1 (NROB1)	Xp21.3	dupXp21	精巣異形成/ 卵巣	+/-	F/A	
WNT4	1p35	dup1p35	精巣異形成	+	A	発達遅滞
ホルモン合成・作用の障害						
LHGCN	2p21	AR	精巣	-	F/A/矮小陰莖	Leydig細胞低(無)形成
DHCR7	11q12-13	AR	精巣	-	様々	Smith-Lemli-Opitz症候群
STAR	8p11.2	AR	精巣	-	F	先天性リポイド副腎過形成症
CYP11A1	15q23-24	AR	精巣	-	F/A	先天性副腎過形成症
HSD3B2	1p13.1	AR	精巣	-	A	先天性副腎過形成症
CYP17	10q24.3	AR	精巣	-	F/A/矮小陰莖	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	精巣	-	M/A	複合型ステロイド合成酵素機能低下 症, Antley-Bixler症候群
HSD17β3	9q22	AR	精巣	-	F/A	思春期の部分男性化
SRD5A2	2p23	AR	精巣	-	A/矮小陰莖	思春期の部分男性化
AMH	19p13.3- 13.2	AR	精巣	+	正常男性	Müller管遺残症候群, 両側停留精巣
AMHR2	12q13	AR	精巣	+	正常男性	
AR	Xq11-12	X	精巣	-	F/A/矮小陰莖/ 正常男性	完全型~部分型
46,XX DSD						
腺性(卵巣)形成異常						
SRY	Yp11.3	転座	精巣/ ovotestis	-	M/A	
SOX9	17q24	dup17q24	検索なし	-	M/A	
アンドロゲン過剰						
HSD3B2	1p13	AR	卵巣	+	陰核肥大	先天性副腎過形成症
CYP21A2	6p21-23	AR	卵巣	+	A	先天性副腎過形成症
CYP11B1	8q21-23	AR	卵巣	+	A	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	卵巣	+	A	複合型ステロイド合成酵素機能低下 症, Antley-Bixler症候群
CYP19	15q21	AR	卵巣	+	A	先天性副腎過形成症
ACTH	5q31	AR	卵巣	+	A	先天性副腎過形成症

遺伝形式 AR: 常染色体劣性, AD: 常染色体優性, X: X染色体伴性, Y: Y染色体伴性

外陰部 M: 男性型 A: 中間型 F: 女性型

トピックス

な決定の責任を医学的知識を持たない親にすべて負わずに、責任を共有することも必要な場合もある。またなお、「中間の性」という考え方もあり、これは、新生児期に性を決定せず長じてから本人が決定すべきである、というものであるが、現時点では社会的にそのような環境で生育されることの実際性と本人の心理的負担には問題がある。

社会的性決定の基本は、染色体核型にすべて依存するものではない。性腺、内性器、外性器の状態と、胎生期のアンドロゲン暴露（アンドロゲンシャワー）の程度から総合的に判断する。胎児脳のアンドロゲン暴露は、その後の性の自認とも関連しており、将来のGIDに至る可能性も考慮すべきであるが、これも絶対的指標ではない。男女ともに妊孕性は性選択の重要な指標となる。また、女兒を選択する場合、子宮の存在は月経発来が可能であることを意味するのでこれも重要な所見である。男児では、以前は陰茎の形成が困難であったため、男性ホルモン治療などによる陰茎増大により立位での排尿が可能かなどを指標としていたが、最近の形成外科・泌尿器科的技術の進歩により、かなりの程度の陰茎形成が可能となった。従って、病因にかかわらず、胎児脳のアンドロゲンシャワーも含め総合的に社会的性の選択を行うことも考えるべき時になっている。

性染色体が46,XYで、外陰部が完全女性型の場合、胎生期から男性ホルモンがほとんど産生されていなかったか、男性ホルモンへの反応性が著しく低下していた（男性ホルモン受容体異常症）ことが考えられるため、一般には胎児脳のアンドロゲン暴露は無視できる程度と思われる。この様な場合は、女兒を選択する。

本人が、自身の社会的性に違和感を覚え、疑問を持つような場合は、再度チームとして社会的性の変更も含めて検討する。

これらの問題に対応するため、日本小児内分

泌学会性分化委員会では、「性分化疾患の初期対応」「性分化疾患の対応-小児期」を手引きとして策定した^{9,10)}。これらの手引きでは、医学的なアプローチとともに、もう一つの重要な点である、親への対応を示した。一般に、疾患を有する新生児を持った親に対しては、疾患に対する十分な理解が得られるような情報の提供と心理的ケアが必要である。性別がすぐに判定できない状況は、命名の保留につながり、親には混乱が生じる可能性がある。児に対する愛着形成が障害されないよう、親に対する説明に使用する言葉も十分に配慮がなされなければならない。

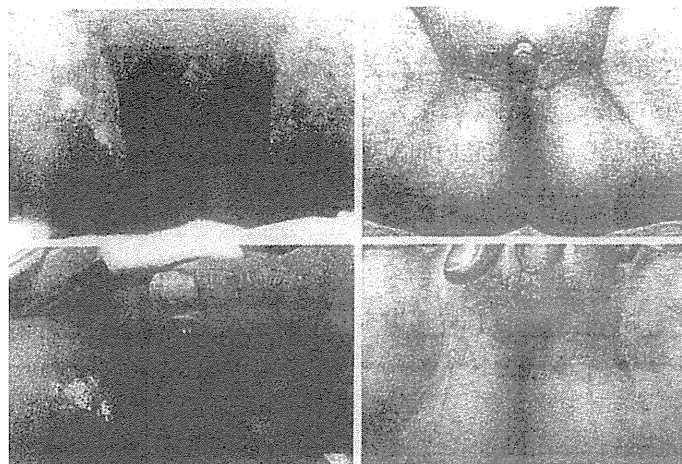
以下に、初期対応の手引きの概要を示す。詳細は、日本小児科学会雑誌掲載の手引きまたは日本小児内分泌学会HPを参照願いたい。性分化疾患の取り扱いについては、初期対応のみならず治療法を含めた長期のケアについても、最終的には個別の対応が必要となる。それを充分念頭に入れて、手引きとして用いてもらうのが作成の意図の一つである。

1) 性分化疾患の概要：定義、主症状、緊急に対応すべき身体状況、そして最も伝えたいメッセージとして、「性分化疾患は、その取り扱いについて経験の豊富な施設で扱うべき疾患である。」と明記した。性分化疾患初期対応の標準化を図るには、集約化が最も適切な方法である。

2) 初期対応の実際について、以下の項目に沿って表で提示した。

- ・日齢（月齢）
- ・診断と治療：診断に必要な検査、必要な治療
- ・医療者間：経験豊富な施設の専門家へのコンサルト、(両)親への説明窓口の一本化、複数科（時に複数施設）の参加したチーム医療の必要性、可能であれば心理介入を初期から開始することが望ましいこと
- ・保護者への対応：「説明時の表現（提言）、しておきたいこと」「避けたい表現・行動」に付

罹患女児：発端者、胎児治療なし



2 生日

38 生日

罹患女児：同胞、胎児治療有り



出生時

図 5. 21 水酸化酵素欠損症における女児外性器男性化と胎児治療の効果

けて提示.

保護者への説明に最も重要であると考えたのは、①虚偽を述べないこと、②わかりうる情報を可能な限り提示し共有する、③「わからない」「不完全」「異常」といった不安を与える、あるいはネガティブな表現は使用しない、④診断を頻回に変更することのないよう、安易な説明はしない、ということである。説明時の表現として、「外性器の成熟が遅れている」という表現を提示した。「未熟である」という表現よりも治療の可能性を示唆した緩やかな表現を目指した。疾患名（性分化疾患）と状態については、日本人の親の性向やインターネットの発達による情報取得の可能性から、医学的な表現で正確に伝えた方がよいと考えた。また、家族内での責任者の議論が起らないよう配慮し説明することも大切である。

3) その他

- ・早産児の取り扱い上の注意、特に注意すべき検査結果の解釈（注釈）

- ・必要な検査項目（表 1）、泌尿器科（外科）的治療プランと診断のアルゴリズム

- ・付則として、戸籍法とその解釈、適用

戸籍法については、出生届における性別、名前の保留が可能であることを記し、周知するようにした。性同一性障害と性分化疾患は同じではないことを記し、性同一性障害で設けられている事項も参考として記載した。

3. 治療

1) 内科的治療

副腎疾患は、ステロイドホルモンを補う。性ホルモンの不足には、思春期の適当な年齢から性ホルモンの補充を行う。矮小陰茎に対しては、生理的にテストステロンが上昇している生後 6 カ月までに、テストステロン軟膏・DHTジヒドロテストステロン軟膏の塗布、あるいはエンルモンデポー 25mg を 3~4 週毎に 2~3 回筋注を行う。

21 水酸化酵素欠損症女児の外性器男性化を防止する目的で、罹患同胞がいる場合、罹患女児の胎児治療が行われ、効果を認めている（図 5）。しかし、この治療は神経学的発達等の長期予後