

## トピックス

が不明であることなどから、研究的治療である。

### 2) 外科的治療

外陰部形成術は、性の自認 (gender identity) の確立する1歳半~2歳までに終了するのが望ましいが、高度の尿道下裂などは複数回の手術が必要となる。陰形成術は小児期に行われるが、思春期年齢での再確認は必要で、再手術が必要なことが多い。小児期の陰形成術後のブジーは、必要ない。幼児期以降の処置 (尿道造影、陰造影、尿道鏡など) については、精神的影響を考え、全身麻酔下にて行うなど配慮が必要である。

外科的処置に関しては、確立された方法がまだ無く、小児の外陰部形成術に精通した医師も少ない。術者により術後成績が大きく異なる可能性があるため、十分な経験のある医師のいる施設にて行うべきである。

### 3) 性腺摘除について

性腺組織の摘除を考慮するのは、腹腔内に染色体Y成分を有する性腺が存在するか、性腺の異形成性が強い場合である。このような場合、性腺からゴナドブラストーマが発生する可能性がある。ゴナドブラストーマは、いわゆる前癌状態の組織と考えられ、胚細胞から発生する。いわゆるCIS (Carcinoma in situ) が分化した性腺組織から発生するのに比し、ゴナドブラストーマは未分化または分化異常を来した性腺から発生する特徴がある<sup>6)</sup>。特にY染色体上の特定部分 (TSPY) が存在すると発生しやすいと考えられるが、卵巣成分を有する異形成の強い性腺からの発生もあり、Y成分の存在がその発生に絶対な訳ではない。

異形成がありY成分を有する性腺が腹腔内に存在する場合のその性腺からのゴナドブラストーマの発症率は、15~30%と報告されている。合

意文書によると、この場合は「診断時に性腺摘出」が推奨されている。一方、アンドロゲン不応症や17β水酸化酵素欠損症の腹腔内精巣からの発生がほとんど無いこと、卵精巢性性分化疾患の腹腔内卵精巣からの発生も非常に稀であることから、早期の性腺摘出を疑問とする考えもある。現在のところ、組織の異形成と、Oct3/4, TSPYの免疫組織染色での発現が確認された場合は、性腺摘出を積極的に進めて良いものと考えられる<sup>6)</sup>。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：堀川玲子：研究費助成金 (ノボノルディスクファーマ, ファイザー)

## 文 献

- 1) Achermann JC, Hughes IA: 21-Hydroxylase (CYP21) deficiency, Chapter 22 Disorder of sex development, Williams Textbook of Endocrinology, Edition 11, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2008, 832.
- 2) Forest MG: Diagnosis and treatment of disorders of sexual development. DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology, 5th edition, Elsevier Saunders, 2004.
- 3) Hughes IA, et al. LWPES/ESPE Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 91: 554-563, 2006.
- 4) 緒方 勤, 他: 性分化異常症の管理に関する合同見解. 日誌誌 112: 565-578, 2008.
- 5) Hadziselimovic F, Huff D: Gonadal differentiation—normal and abnormal testicular development. Adv Exp Med Biol 511: 15-21; discussion 21-23, 2002.
- 6) Cools M, et al: Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev 27 (5): 468-484, 2006.
- 7) 藤枝 盛二: 性の分化と成熟異常. メディカルレビュー社, 2002.
- 8) 堀川玲子: 新生児内分泌ハンドブック 6. 性腺 外性器異常児の取り扱い. 新生児内分泌研究会, 河井昌彦, 楠田 聡編. メディカ出版, 2008.
- 9) 堀川玲子: 性分化疾患初期対応. 日本小児科学会雑誌 115: 7-12, 2011.
- 10) 大山建司: 性分化疾患の実態と初期対応. 日本小児科学会雑誌 115: 1-6, 2011.

# 5 思春期早発症

国立成育医療研究センター内分泌代謝科 堀川玲子

## Point

- ①標準的な思春期発来時期には約4年の幅がある。この幅を超えて早期に思春期が発来した場合、思春期早発症という。
- ②女兒の思春期発来の最初の徴候は乳房腫大で、男児は精巣の発達である。
- ③女兒の思春期発来時期は男児よりも約2年早い。

## 病態

「思春期」は、性成熟・成長の加速・副腎の成熟を認める時期である。思春期の開始を規定するのは GnRH の脈動的分泌上昇である。GnRH は間脳視床下部より分泌され、下垂体における性腺刺激ホルモン(ゴナドトロピン(Gn): LH と FSH)の脈動的分泌回数と分泌頂値の上昇を促し、LH と FSH は性腺に働いて性ホルモン分泌と胚細胞の成熟を促進する。

思春期発来時期には個人差、男女差がある。日本人女兒の乳房腫大開始年齢は9~9.5歳、初経年齢は約12歳3か月である。また女性は男性よりも約1年早く思春期の変化が起こるが、成長曲線の変化(成長加速の開始とピーク時期)には約2年の差がある。男女ともに思春期発来時期の2.5SDの範囲は±2~3年であり、これを越えたときに思春期早発症および思春期遅発症と診断される。これらは疾患として人為的になされた定義によるもので、実際には「正常」の思春期と連続性がある。

思春期早発症には、正常と同様の下垂体 Gn 分泌増加が早期に起こる中枢性(真性)思春期早発症と、Gn 分泌に依存しない仮性思春期早発症がある(表1)。中枢性思春期早発症には、原因が明らかでない特発性のものと、頭蓋内病変による器質性のものがある。

## 疫学

思春期早発症の頻度は、女兒のほうが多いが、これは女兒のほうが乳房腫大など二次性徴に気づかれやすいことも一因と思われる。女兒では特発性中枢性思春期早発症が70~90%を占めるが、男児は約60%が器質性である。

## 主要症候

二次性徴の発現とそれに伴う成長加速や骨年齢

の進行といった身体的変化が、早期に進行する。女兒では乳房発育、男児では精巣容積3~4mLが二次性徴の開始である。二次性徴の早期出現・進行は身体成熟と精神的成熟の不均衡、骨年齢の進行による骨端線の早期閉鎖とそれに伴う成人身長低下をもたらす。

特発性思春期早発症は前述徴候のみが出現し、身長以外の予後は良好であるが、器質性および仮性思春期早発症では原疾患による徴候を伴い、腫瘍などでは予後不良となることもある。

## 検査

### ①一般検査

問診による二次性徴発現時期の把握、Tanner stage による性成熟の評価、成長曲線の上方偏位を観察する。特徴的皮膚所見の有無にも注意する。

### ②内分泌学的検査

血中 LH、FSH、エストラジオール、テストステロンの基礎値、GnRH 試験における LH、FSH 反応頂値、仮性思春期早発症を疑う場合は hCG (β)、α-フェトプロテイン(AFP)、DHEA-S、17-OHP などを測定する。中枢性思春期早発症では Gn と性ステロイド両方の上昇が認められる。

血中 Gn 値は、感度のよい測定キットでは LH 基礎値 0.1 mIU/L 以上、反応頂値 6 mIU/L 以上であれば思春期開始と考えられるが、われわれの検討では LH 基礎値 0.3 mIU/L、反応頂値 7 mIU/L 以上で最も特異度が高くなる。GnRH 試験で境界領域の反応であれば、LH、FSH の日内変動(昼夜各4時間、20分ごとに採血)を確認する。思春期初期では夜間のみ変動が認められ、中期以降昼夜ともに変動を認めるようになる。

仮性思春期早発症では性ホルモンが上昇しているが Gn 分泌は抑制されている。

### ③画像検査

左手の単純 X 線写真による骨年齢の評価(日本版 TW2 または TW3 法)、子宮・卵巣・副腎超音



## ① 思春期早発症の分類

中枢性思春期早発症(真性思春期早発症)：ゴナドトロピン依存性

### I 特発性

体質性

機能性：先天性副腎皮質過形成症，甲状腺機能低下症などに伴うもの<sup>注1)</sup>

### II 器質性

脳腫瘍：視床下部過誤腫，視床下部星細胞腫，視神経腫瘍など

頭蓋内病変(腫瘍以外)：水頭症，頭部外傷，くも膜嚢胞，頭部放射線照射<sup>注2)</sup>，髄膜炎など

仮性思春期早発症：ゴナドトロピン非依存性

### I 女兒

同性性

FSH 産生腫瘍

hCG 産生胚細胞腫瘍<sup>注3)</sup>

エストロゲン産生卵巣腫瘍：顆粒膜細胞腫，奇形腫，絨毛上皮腫など

McCune-Albright 症候群

自律性機能性卵巣嚢胞

副腎腫瘍

外因性：女性ホルモン含有食品，薬品，化粧品など

異性化(男性化)

先天性副腎過形成症

副腎男性化腫瘍

アンドロゲン産生卵巣腫瘍：arrhenoblastoma，奇形腫

外因性：アンドロゲン含有食品，薬品，化粧品など

### II 男児

同性性

hCG 産生腫瘍(胚細胞腫瘍，奇形腫，絨毛嚢など)

副腎アンドロゲン過剰(副腎腫瘍，先天性副腎過形成症)

アンドロゲン産生精巣腫瘍：Leydig 細胞腫瘍

家族性テストトキシコーシス

外因性：アンドロゲン含有食品，薬品，化粧品など

異性化(女性化)

副腎腫瘍

エストロゲン産生精巣腫瘍：Sertoli 細胞腫瘍

外因性：女性ホルモン含有食品，薬品，化粧品など

部分的性早熟

乳房早期発育

陰毛早期発育

月経早期発来

注1) 視床下部・下垂体ホルモン過剰分泌を伴う内分泌疾患において，ゴナドトロピンの分泌促進も伴うことがある。

注2) 頭部放射線照射が18 Gyを超えると思春期早発症のリスクが高くなり，35 Gyを超えるとゴナドトロピン分泌不全が起こりやすい。

注3) hCGによる思春期早発症は女兒ではまれである。

波検査，視床下部下垂体MRIにて器質性疾患を鑑別する。思春期の下垂体は正常でも腫大し，下垂体高は1 cmを超えるので注意する。仮性思春期早発症を疑う場合，腹部CT，MRIなども必要になる。

## ○ 診 断

厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班が作成した中枢性思春期早発症の「診断の手引き」を表2に示す。注意しなくてはならないのは，これはあくまでも中枢性思春期早発症の診断の手引きであり，治療基準ではない，ということである(治療基準については後述)。仮性思春期早発症では二次性徴の進行が急速なことが多い。

## ○ 治 療

思春期早発症の治療目的は，①原疾患があればその治療，②精神年齢・暦年齢に不相応な身体の成熟の抑制，③最終身長低下の防止，である。中枢性思春期早発症では，診断の手引きに当てはまっても最終身長が良好なものは治療対象にはならない場合もあるし，手引きに当てはまらなくても低身長で思春期が発来してしまった場合は治療が必要なこともある。中枢性思春期早発症に対してはGnRHアナログによる治療を行う。リュープロレリン酢酸塩(リュープリン<sup>®</sup>)注射薬とブセレリン酢酸塩(スプレキュア<sup>®</sup>)点鼻薬があり，ゴナドトロピン抑制効果に応じて量を増減する。スプレキュア<sup>®</sup>は点鼻回数が多く，確実な治療になりにくい。リュープリン<sup>®</sup>は，女兒で初回投与後に一過性に消退出血をみることがあるが，それ以外は副反応もほとんどなく，治療終了後の下垂体-性腺系回復も良好である。仮性思春期早発症に対しては，アロマトラーゼ阻害薬(アリミデックス<sup>®</sup>〈アナストロゾール〉，フェマラ<sup>®</sup>〈レトロゾール〉，いずれも保険適用外使用)，メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(プロベラ<sup>®</sup>)が用いられるが，確立した治療法はない。

治療終了時期の明確な規定はない。暦年齢，身長予後予測の改善などを目安に終了するが，身長にのみ注目すると治療が長期化しやすい。思春期年齢に骨塩量が獲得されることを考慮し，総合的に判断する。

## ② 中枢性思春期早発症の診断の手引き

### I 主症候

#### a) 男児の主症候

- 1) 9歳未満で精巣、陰茎、陰嚢などの明らかな発育が起こる
- 2) 10歳未満で陰毛発生をみる
- 3) 11歳未満で腋毛・ひげの発生や声変わりをみる

#### b) 女児の主症候

- 1) 7歳6か月未満で乳房発育が起こる
- 2) 8歳未満で陰毛発生、または小陰唇色素沈着などの外陰部早熟、あるいは腋毛発生が起こる
- 3) 10歳6か月未満で初経をみる

### II 副症候 発育途上で次の所見をみる<sup>注1)</sup>

- 1) 身長促進現象：身長が標準身長の2.0SD以上、または年間成長速度が2年以上にわたって標準値の1.5SD以上
- 2) 骨成熟促進現象：骨年齢-暦年齢 $\geq$ 2歳6か月を満たす場合  
または暦年齢5歳未満は骨年齢/暦年齢 $\geq$ 1.6を満たす場合
- 3) 骨年齢/身長年齢 $\geq$ 1.5を満たす場合

### III 検査所見

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進と性ステロイドホルモン分泌亢進の両者が明らかに認められる<sup>注2)</sup>

### IV 除外規定<sup>注3)</sup>

副腎性アンドロゲン過剰分泌状態(未治療の先天性副腎皮質過形成<sup>注4)</sup>、副腎腫瘍など)、性ステロイドホルモン分泌性の性腺腫瘍、McCune-Albright症候群、testotoxicosis、hCG産生腫瘍、性ステロイドホルモン(蛋白同化ステロイドを含む)や性腺刺激ホルモン(LHRH、hCG、hMGを含む)の長期投与中(注射、内服、外用<sup>注5)</sup>)、性ステロイドホルモン含有量の多い食品の大量長期摂取中などのすべてを否定する

### 【診断基準】

#### 確実例

- 1) Iの2項目以上とIII、IVを満たすもの
- 2) Iの1項目およびIIの1項目以上とIII、IVを満たすもの

#### 疑い例

Iの年齢基準を1歳高くした条件で、その確実例の基準に該当するもの。なお、疑い例のうちで、主症状発現以前の身長が-1SD以下のものは、治療上は確実例と同等に扱うことができる

### 病型分類

中枢性思春期早発症が診断されたら、脳の器質性疾患の有無を画像診断などで検査し、器質性・特発性の病型分類をする

注1)発病初期には必ずしもこのような所見を認めるとは限らない。

注2)各施設における思春期の正常値を基準として判定する。なお、基準値のない施設においては、血清ゴナドトロピン基準値を参考にする。

注3)除外規定に示すような状態や疾患が、現在は存在しないが過去に存在した場合には中枢性思春期早発症をきたしやすいので注意する。

注4)先天性副腎皮質過形成の未治療症例でも、年齢によっては中枢性思春期早発症をすでに併発している場合もある。

注5)湿疹用軟膏や養毛剤などの化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する。

(千原和夫、他：中枢性思春期早発症の診断の手引き。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班。平成15年度総括・分担研究報告書。2004：119-120より)

## ● 文献

- 1) Bourginon JP : Chapter 19 Control of the onset of puberty. In : Pescovitz OH, et al. (eds), *Pediatric Endocrinology : Mechanisms, Manifestations, and Management*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004 : 285-298.
- 2) Tanner JM : Sequence and tempo in the somatic changes in puberty. In : Grumbach MM, et al. (eds), *Control of the onset of puberty*. John Wiley & Sons, New York, 1974 : 446-470.
- 3) Conte F, et al. : Variations in plasma LH and FSH with age in 35 patients with XO gonadal dysgenesis. *Pediatr Res* 1972 ; 6 : 353.
- 4) Parent AS, et al. : The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity : variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev* 2003 ; 24 : 668-693.
- 5) 千原和夫、他：中枢性思春期早発症の診断の手引き。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班。平成15年度総括・分担研究報告書。2004：119-120。

血清カルシウム値が低い場合はビタミン D 製剤の増量もしくはカルシウム製剤の併用を、血清リン値が低い場合はリン製剤の併用を考慮する。

また、尿中カルシウム/クレアチニン比が 0.3 を超えるときは、腎石灰化をきたすおそれがあるため減量または中止する。

**【処方例】** 体重 9 kg.

アルファロール内用液 (0.5 μg/mL) 1 mL 分  
1 朝食後 ④

**【処方例】** 体重 15 kg: 下記を併用。

アルファロール内用液 (0.5 μg/mL) 3 mL 分  
1 朝食後 ④

リン酸水素カルシウム 3 g 分3 毎食後

○治療の終了の指標 血清 ALP 値が正常化し、X 線上骨病変が消失していれば治療終了を考慮する。上記が正常化しても、骨変形が残存している場合は、少量 (0.01-0.03 μg/kg/日) でビタミン D 製剤を継続することもある。

### ⑤ 低リン血症性くる病

治療の目的は、骨変形と成長障害の改善である。比較的大量の活性型ビタミン D (αカルシドール (アルファロール) で 0.05-0.2 μg/kg/日) とリン酸塩 (リンとして 20-40 mg/kg/日, 分3-5) の投与を行う。高カルシウム血症や高カルシウム尿症の発症に注意し、尿中カルシウム/クレアチニン比が 0.3 以下となるようビタミン D 投与量を調節する。また 2 次性、3 次性副甲状腺機能亢進症をきたすことがあり、副甲状腺ホルモン値のモニタリングも必要である。

**【処方例】** 体重 30 kg: 下記を併用する。

アルファロールカプセル・散・内用液 2.5 μg  
(成分量として) 分1 朝食後 ④

中性リン酸塩 (リン酸水素二ナトリウム 2 g  
リン酸二水素ナトリウム水和物 0.5 g を混合して調製) 約 600 mg (リンとして) 分  
5 指定時間に内服

### ⑥ ビタミン D 依存性くる病

1 型であれば、通常量の活性型ビタミン D 投与で十分である。2 型においては通常量では無効で、大量のビタミン D が必要であるが、副作用予防のため血清および尿中カルシウムをチェックしながら増やしていく。

**【処方例】** ビタミン D 依存性くる病 2 型 (体重 14 kg)。

アルファロール散 10 μg 分3 毎食後 ④

### 患者説明のポイント

・食事や生活習慣に原因がある場合は、可能な限り

その原因を取り除くようにする。

・食物アレルギーのため魚介類が摂れない場合は、代替食品などでビタミン D を摂るなど主治医とよく相談する。

## 思春期早発症

precocious puberty

有阪 治 獨協医科大学教授・小児科学

### 定義

思春期早発症は、視床下部-下垂体-性腺系が早期に活性化して性腺刺激ホルモン (ゴナドトロピン: Gn) の分泌が亢進し、性腺からの性ステロイドホルモン分泌が始まり、2 次性徴が早く出現した場合をいい、中枢性思春期早発症ともよぶ。女兒では 7 歳 6 か月未満で乳房発育、8 歳未満で陰毛発生や外陰部発達、10 歳 6 か月未満で初経があった場合を、男児では 9 歳未満で精巣発達 (4 mL 以上) や陰囊発育、10 歳未満で陰毛発生、11 歳未満で腋毛、髭、変声をみた場合をいう。

原因は、女兒では 70% 以上が特発性とされるが、男児では脳腫瘍などの器質的病変による頻度が高い。性腺腫瘍、副腎腫瘍、先天性副腎皮質過形成症などで Gn 非依存性に性ステロイドホルモンが過剰に分泌される場合は、仮性思春期早発症とよばれるが、性ステロイドホルモンの作用で性中枢が早く成熟して、中枢性思春期早発症に移行することもある。

### 治療方針

進行性の思春期早発症を放置すれば、①年齢不相応な身体性の成熟による心理社会的な問題、②早期骨端線閉鎖による成人身長低下が起こる。これらを防ぐために Gn 分泌を抑制する性腺抑制治療を行う。しかし、①および②の問題がないと判断されれば治療の必要はない。

一般に 6 歳未満で発症して、2 次性徴、身長増加、骨成熟などが進行性の場合には、LHRH (黄体形成ホルモン放出ホルモン) アナログ治療を行う。症状の進行を数か月間観察してから、治療を行うかどうか判断する場合もある。血清 LH 基礎値が 0.3-0.4 mIU/mL あるいは LHRH 負荷試験で LH 頂値が 6 mIU/mL を超えた場合には、思春期が開始したと判定する。血清エストラジオールは乳房が発達し始めた段階では、有意に上昇していないこともある。

原因が頭蓋内病変である胚細胞腫や HCG (ヒト絨毛性 Gn) 産生腫瘍などの場合は、原疾患に対す

る治療を優先させるが、視床下部過誤腫の場合は、原則として摘出はしない。

#### ㉔ 処方例

リュープリン注 1回 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  4週ごと 皮下注

性腺抑制療法として、徐放化して半減期の長いLHRHアナログであるリュープロレリン酢酸塩(リュープリン, 30-180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )を、4週間隔で皮下注してGn分泌を抑制する。通常は60  $\mu\text{g}/\text{kg}$ より開始し、症状消退や性ホルモンの思春期前レベルへの低下が不十分の場合には、90, 120, 150, 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ というように段階的に増量する。LHRHアナログの投与初期にはGn分泌がむしろ刺激されるので、開始後10日前後に一時的な2次性徴進行や性器出血をみることもある。

治療終了後1-2年で抑制されていた性腺機能は回復し、月経が発来、再開する。治療の終了時期は、患児の2次性徴を抑制しておくことのマイナス面の影響も考え、個々の症例で決める。骨年齢が12-13歳に達した場合には治療を継続しても身長を伸ばすメリットはない。

#### ㉕ 患者説明のポイント

- ・性腺抑制療法の目的が、性成熟徴候を抑えて患児の心理社会的影響を軽減することにあるのか、あるいは骨成熟を抑えて低身長を予防することにあるのか、個々の症例で治療の意義が異なることを治療に先立ってよく説明しておく。

## 小児の肥満

obesity in children and adolescents

大関武彦 共立女子短期大学教授・看護学科

#### 病態と診断

肥満は脂肪の過剰な蓄積と定義されるが、小児肥満への効果的な対応のためには、その病因、肥満の程度、合併症の有無により適切な選択をする。小児においては基礎疾患を有する例が時にあり症候性肥満とよばれ、病因となる疾患についての対応が必要となる。

小児肥満の程度の判定には標準体重に対する比体重(肥満度)が用いられることが多いが、メタボリックシンドロームの評価に用いられる腹囲の測定も有用である。

#### 治療方針

##### ㉖ 高度の肥満、肥満症

すでに合併症を伴う場合は「肥満症」とよばれ、すみやかな減量が必要である。小児のメタボリック

シンドロームも多くはここに含まれる。

1. 食事療法 低エネルギー食が用いられる。この際には除脂肪組織を減少させず成長に必要な栄養素の確保が必要であり、エネルギー量としては摂取基準の75-80%程度で体重減少が期待できる。

より強力な制限を行う場合、年少児では必要な栄養素の不足防止により配慮し、年齢に関係なく1,000-1,400 kcalの低エネルギー食が用いられる。水分は十分に摂取する。したがって入院治療では可能であるが、外来管理では困難なことも少なくない。

2. 運動療法 脂肪からのエネルギーを用いる有酸素運動(ウォーキング、ジョギング、水泳、自転車こぎなど)が減量の主体となる。ややきつと感じる軽度の発汗のみられる程度の強さで、1日30分が目安である。肥満が高度である児は呼吸循環系や筋骨格系に制約があり、運動強度は徐々に増強させる。このほかに、筋肉組織を増強させるレジスタンス運動(腹筋・背筋運動、ダンベル体操、スクワットなど)、運動を楽しみ興味をもたせるゲーム運動(ボール遊びなど)も適宜含める。

肥満を有する小児は精神的に劣等感を感じていたり、積極的な取り組みを行わない傾向がある。一般的には共感と励ましの姿勢で接するべきであり、強要や脅迫は意欲を低下させる危険性がある。

標準体重は最終的な目標ではあるが、3-5kg程度の減量、腹囲の3-5cmの減少が当面の標的体重であり、多くの例で検査値の異常などが改善する。リバウンド率は1/2ないし1/3と低くはないため、減量の継続ないしその維持を目標とする。

##### ㉗ 軽度肥満および肥満の予防

食事については年齢および活動強度に見合った標準的な摂取基準の量を目安とする。間食、夜食、不規則な食事などの問題点を修正する。偏食を直し必要な食事が選択できるようにする。運動には前項と同様に十分な時間をとる。

体重の目標値としては標準体重+20%を下回ることであるが、腹囲がメタボリックシンドロームの基準である $1/2 \times$ 身長を下回れば合併症の危険は少なくなる。

##### ㉘ 介護・看護のポイント

- ・小児を取り囲む家族と学校への働きかけが重要である。家庭での食事や運動の見直し、学校関係者との情報共有と連携などが効果を高める。

には2.6となり、世界的にも最高水準を達成している<sup>(4)</sup>。

- 乳児の生存は、母体の健康状態、養育条件などの影響を強く受けるので、乳児死亡率はその地域の衛生状態の良否、ひいては経済や教育を含めた社会状況を反映する指標の一つと考えられる。

## 出生

- わが国の出生数はここ30年あまり減少を続けており、少子化に歯止めがかからない状況である。2008年の年間出生数は109万人である。
- 合計特殊出生率（1人の女性が一生の間に産む平均子ども数）は、2007年に1.34であり、欧米先進国と比較しても低い<sup>(5)</sup>。

## 死亡原因

- 0歳児の死亡原因は、1位 先天異常、2位 周産期における特異的な呼吸および心血管障害、3位 乳児突然死症候群、である。0歳児を除く小児（1～19歳）の死亡原因で最も多いのは不慮の事故であ

る。不慮の事故を除くと、1～4歳、5～9歳の死因としては、それぞれ先天奇形、悪性新生物が2位である。10～19歳、15～19歳では自殺が3位と2位である<sup>(7)</sup>。

(有坂 治)

## 引用文献

- 1) 大関武彦. 小児保健. 大関武彦, 近藤直美編. 小児科学. 第3版. 東京: 医学書院; 2008. p.175-6.
- 2) 今村栄一, 荻野悟郎編著. 新・小児保健. 第13版. 東京: 診断と治療社; 2010.
- 3) ライフサイクル. 衛藤隆, 近藤洋子編. 新世紀の小児保健. 改訂3版. 東京: 日本小児医事出版社; 2010. p.8-9.
- 4) 有坂治. 発生, 成長・発達, 加齢. 飯沼一字ほか編. 小児科学・新生児学テキスト. 第5版. 東京: 診断と治療社; 2007. p.7-26.
- 5) 白木和夫. 小児医療から成人医療へ—21世紀へ向けての新しい展開. 日誌誌 1998; 102: 1043-7.
- 6) 渡辺博. 社会小児科学. 飯沼一字ほか編. 小児科学・新生児学テキスト. 第5版. 東京: 診断と治療社; 2007. p.158-67.
- 7) 厚生省の指標増刊. 国民衛生の動向 2010(2011); 56巻(9). 厚生統計協会.

# 健康と疾患

## 環境の発育への影響

- 子どもの成長発育に影響する因子としては、人種、家系、性差、先天異常、内分泌異常などの遺伝的・内的要因と、以下に述べる環境・外的要因がある。とくに胎児は、化学物質、感染、放射線などの外的要因による障害を受けやすい。母体が摂取した魚介類のメチル水銀の胎児中枢神経系発達への影響や、環境ホルモン（内分泌攪乱物質）の胎児への影響などが懸念されているが未解明な部分もある。
- また最近では、ゲノムの塩基配列自体にはよらないエピジェネティックな遺伝情報の発現の変化が、環境因子との相互作用によって起こることが明らかにされている。たとえば、メチオニン代謝に関わる葉酸が胎児期に欠乏することにより遺伝子のメチル化度が変化し、二分脊椎や無脳症が発

症するとされる。母体のビタミンAの過剰摂取には催奇形性が認められている<sup>(1)</sup>。

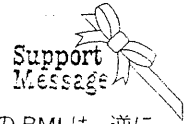
## 環境因子の成長への影響

### 栄養

- ▷成長発育には、成長ホルモン、甲状腺ホルモンおよび性ホルモンに加えて栄養が重要である。とくに乳幼児期は栄養に反応して身長が伸びる。
- ▷エネルギーやタンパク質の不足のみならず、特定の栄養素である亜鉛の欠乏により、身長増加や思春期発達の遅延をきたす。
- ▷近年若い女性のダイエット嗜好により低出生体重児の頻度が増加しているが、低出生体重児は成人してからメタボリックシンドロームや2型糖尿病になりやすい（Support Message 参照・次頁）。

### 精神・心理的因子

- ▷被虐待児や愛情遮断症候群では低身長になること



## 妊婦の低栄養，低出生体重児，および生活習慣病

- 胎児期の栄養状態は成人の健康に影響を与える。母体低栄養などによる子宮内発育不全により低体重で生まれた子どもが、将来、高血圧や2型糖尿病になりやすく、心血管系疾患での死亡率が高くなるという英国での疫学調査結果が約20年前に発表された。これは、インスリン抵抗性などの生活習慣病の起源が胎児期にあるというBarker仮説として有名である。
- 2005年のわが国の国民栄養調査において、BMI (body mass index) が18.5以下のやせ体型の女性は20代で22.6%もあり、若い成人女性のBMIの

低下傾向が進んでいる(成人男性のBMIは、逆に増加傾向にある)。やせ妊婦からは低出生体重児 (<2,500g) が生まれやすく、その頻度は最近では全出産の9%にまで増加している。

- 妊婦の低栄養状態は胎児発育に影響し、さらに出生した児の将来の慢性疾患発症にも関係することになる。女子のやせ願望やダイエット志向は小学生から始まっているとされ、家庭、学校および社会において、子どもたちに正しい健康の知識をもたせる健康教育は大事である。

が多い。精神・心理的ストレスが、成長ホルモン分泌低下やグルココルチコイド増加をきたすとされる。

- 移民の子どもや養子は思春期が早い傾向にある。
- 社会経済的因子
- 貧困層では、栄養障害、養護不良、疾患罹患の機会が増すこともあって成長は障害されやすい。
- 季節、気候
- 身長伸びは春と夏に大きく、体重増加は秋に大きい。気候により体格が異なる。北欧などの寒冷地の住人は熱発散を少なくするために下肢が短く、一方アフリカ大陸の住人は下肢が長い。

### 疾患

- 一般に全身疾患は成長と成熟を遅延させる。治療としてグルココルチコイドを用いた場合は成長抑制をきたす。

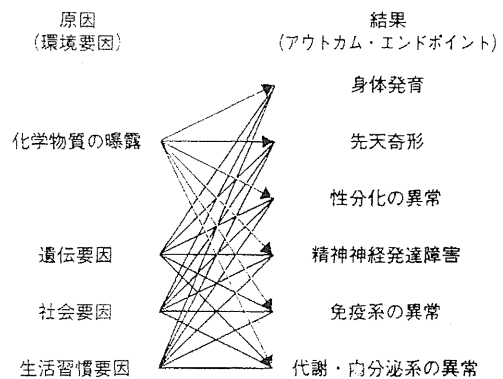
### 長期趨勢

- 時代とともに初経の低年齢化や平均身長が高くなることであるが、数十年前よりこの傾向はみられなくなっている。

### 環境因子の精神神経発達への影響

- 胎児の中枢神経系発達への、栄養、ホルモン、化学物質など環境因子の影響以外にも、神経系はまだ発達段階にある乳児期では、母親の精神状態、家庭の状況などの養育環境も、児の精神神経系の発達に影響するとされる。授乳期にスキンシップを受けなかったラットは、将来ストレスに対して

### ⑥ 環境要因とそれによって起こる結果



(環境省ホームページ<sup>3)</sup>より)

副腎皮質ホルモンが過剰に反応する<sup>2)</sup>。

### 環境因子の影響の調査

- 子どもをとりまく社会環境、生活環境は大きく変わってきている。環境省により、子どもたちの成長・発達に影響を与える環境要因(⑥)を明らかにするための疫学調査(エコチル(Eco & Child Study)調査)が2007年から開始されている<sup>3)</sup>。

(有阪 治)

### 引用文献

- 1) Sinclair D, Dangerfield P. 山口規容子, 早川浩訳. 成長と成熟に影響を与える環境因子. ヒトの成長と発達. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2001. p.173-89.
- 2) 有阪治, 今高麻理子. 乳児期ケアのその後の神経内分泌



機能に及ぼす影響. 内分泌と糖尿病科 1999; 8: 286-90.

- 3) 環境省ホームページ.  
<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>

## 予防接種

- 予防接種は能動的に免疫を誘導し疾患を予防するもので、生ワクチンと不活化ワクチンがある(7)1)。
- わが国の予防接種は、予防接種法に基づいて行われる定期接種(8)と基づかない任意接種(9)に分かれる。ワクチンで予防可能な疾患(vaccine preventable diseases: VPD)はワクチンで予防することをWHOは推奨している。海外で定期接種として実施しているワクチンが、わが国では任意接種のため接種率が低く、VPDの発症が多い。

### 定期予防接種(8)

- 定期接種の対象となる疾患は一類疾病(ジフテリア、百日咳、破傷風、ポリオ、麻疹・風疹、日本脳炎、結核)、二類疾病(65歳以上の高齢者に対するインフルエンザのみ)である。
- 定期接種は接種期間や対象者について一定の決まりを設け、国が責任と関与をする。実施は市町村長あるいは都道府県知事の責任で行われる。接種費用は多くの自治体でこれを全額あるいは一部を公費として実施している。

- 接種年齢は予防接種に最も適したと考えられる年齢を“標準的な接種期間”としていて幅をもたせている。なお、接種対象から外れた場合も、感受性者であればそのほとんどが医学的に予防接種の対象者となり、任意接種として行うことが可能である。また、国内に居住する外国人も外国人登録がなされている場合であれば、予防接種法は適応されるので日本人同様に予防接種制度が受けられる。

- 市町村長は管内の予防接種状況を的確に把握し、未接種者に対しては接種勧奨を行う。
- 予防接種の副作用や事故を避けるために従来いくつもの禁忌事項が規定されていた。現在は“禁忌”ではなく、接種不相当者と接種要注意者とし(10)、接種要注意者でも慎重な判断によって接種が可能な場合があると明記している。

### 新しく接種可能となった予防接種

- 2008年から海外で接種されているワクチンが、わが国でも接種可能となった。いずれのワクチンも任意接種である。ただし、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業として子宮頸がん予防(HPV)ワクチン・インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンを対象に、2010年11月から、国と市町村が1/2ずつ公費負担する助成事業が実施されている。

## 7) ワクチンの種類と特徴

	生ワクチン	不活化ワクチン
ワクチンの由来	弱毒生ワクチン、弱毒生菌	不活化したウイルス、細菌/ウイルスの成分など
生体内での増殖	あり	なし
持続時間	長期間	短期間
臨床反応	増殖期の軽い感染症状	早期に発症し局所反応が主
次の予防接種	27日以上あける	6日以上あける
ワクチンの種類	BCG、ポリオ、麻疹風疹混合(MR)、水痘、ムンプス、ロタ、黄熱	DPT、DT、日本脳炎、インフルエンザ、狂犬病、A型肝炎、B型肝炎、インフルエンザ菌b型、肺炎球菌23価、小児用肺炎球菌、子宮頸がん(HPV)

太字は定期接種。

DPT: 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、DT: 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド

8) 1994年に予防接種法の大幅な改訂が行われた。定期接種について①予防接種の義務接種から勧奨接種、②集団接種から個別接種、接種前の予診の徹底、③予防接種の健康被害に対する救済制度の充実、という内容であった。

9) 「日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール」が日本小児科学会のホームページに掲載されている。[http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin\\_110427.pdf](http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110427.pdf)

## Case Report

# Effect of Excess Estrogen on Breast and External Genitalia Development in Growth Hormone Deficiency

Susumu Hagsawa, Naoto Shimura, Oshamu Arisaka\*

Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu, Tochigi-ken, Japan

### ABSTRACT

**Background:** The progress of sexual maturation and development in cases with growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency is not well documented in females.

**Case:** We observed breast and genitalia development in a 2-year-old girl with GH deficiency following neonatal asphyxia; this girl later developed central precocious puberty. Markedly pigmented stimulated areolas and nipples without an apparent breast mound, and non-enlarged labia minora in the external genitalia were observed as features of sexual maturation in the patient. The hormonal condition was characterized by increased circulating estradiol levels and extremely low IGF-I levels.

**Summary and Conclusion:** This case indicates that IGF-I is necessary for exerting the full effect of estrogen on the development of breasts and maturation of external genitalia.

**Key Words:** Estrogen excess, Growth hormone deficiency, IGF-I deficiency, Breast development, Female genitalia development

### Introduction

The progress of sexual maturation and development in cases with growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency is better documented in males than females. It has been demonstrated that congenital GH deficiency is associated with the development of a micropenis, which shows that GH has an intrauterine effect on genital development.<sup>1</sup> Observations in female patients with Laron syndrome, which is a unique human condition with genetically determined GH insensitivity and subsequent IGF-I deficiency, have revealed delay of both sexual development and maturation, but patients eventually attain full development.<sup>2</sup> However, to our knowledge, there have been no studies of cases with a similar hormonal status produced by acquired causes.

### Case

The patient was a girl aged 1 year and 6 months who had neurologic consequences of developmental disability following perinatal asphyxia and who developed bilateral darkened areola. She was born at 37 weeks of gestational age with a birth weight of 2700 g and severe asphyxia. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed marked cerebral atrophy, but the pituitary gland and stalk were visible in mid-sagittal T1-weighted MRI.

Darkened areola appeared, but with no apparent breast mounds. Laboratory tests showed a circulating estradiol (E2) level of 88 pg/mL (normal prepubertal level < 10 pg/mL),

luteinizing hormone (LH) 1.75 mIU/mL (normal prepubertal level < 0.18 mIU/mL), and follicle-stimulating hormone (FSH) 7.12 mIU/mL (normal prepubertal level < 4.2 mIU/mL), indicating an enhanced hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Plasma total protein and IGF-I concentrations were 6.0 g/dL (normal 5.0-6.8 g/dL) and 9 ng/mL (normal for age 35-88 ng/mL), respectively. The IGF-I level was considered to be markedly depressed, since increased E2 enhances the GH-IGF-I axis. A diagnosis of central precocious puberty as a consequence of hypoxic brain encephalopathy was made, but gonadal suppression therapy was not commenced.

At 2 years and 2 months old, her height was 75 cm and weight 11 kg. Images of breasts and genitalia are shown in Figures 1 and 2. The breasts showed markedly enlarged areola and nipples with prominent darkening, but without formation of a breast mound. Firm breast tissue was palpable under the areola. In the external genitalia, the labia minora was 8 mm long (the 50th percentile size at this age is 9 mm),<sup>3</sup> showing no apparent enlargement. The hymen appeared to be thickened. There was no vaginal discharge or bleeding. Breast ultrasonography revealed glandular buds (right side 9 × 17 mm, left 9 × 13 mm) associated with poorly developed fatty stromal tissue. A pelvic ultrasound examination visualized both ovaries with small multicystic characteristics and a uterus with tubular formation.

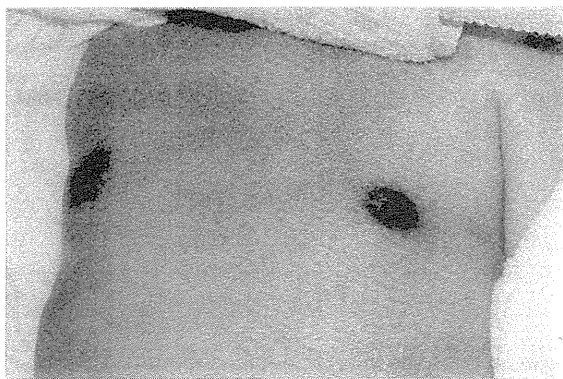
The circulating estradiol level was 66 pg/mL, and IGF-I was 18 ng/mL. The LH and FSH responses to stimulation with gonadotropin-releasing hormone showed a pubertal pattern: LH from a basal level of 2.94 mIU/mL to a peak level of 30.3 mIU/mL, and FSH from a basal level of 6.5 mIU/mL to 11.7 mIU/mL. Growth hormone responded poorly to glucagon stimulation, with a change from 0.3 to 0.8 ng/mL. Other pituitary hormones including prolactin, thyroid-stimulating hormone, and adrenocorticotropic hormone

The authors indicate no conflicts of interest.

\* Address correspondence to: Dr. O. Arisaka, Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu, Tochigi-ken, 321-0293, Japan; Phone: +81 282 86 1111; Fax: +81 282 86 7521

E-mail address: arisaka@dokkyomed.ac.jp (O. Arisaka).

1083-3188/\$ - see front matter © 2012 North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. Published by Elsevier Inc.  
doi:10.1016/j.jpog.2011.11.005



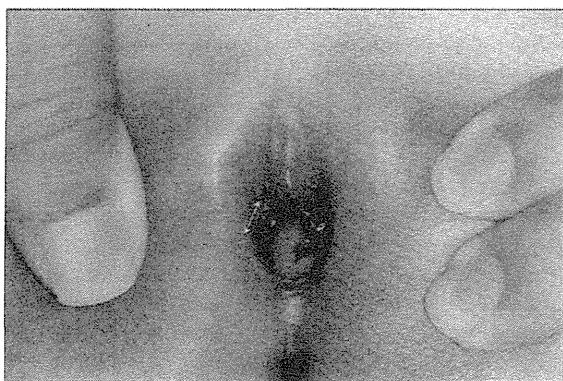
**Figure 1.** Breast development at 2 years and 2 months showing clearly enlarged areola and nipples with prominent darkening, but no apparent breast mounds.

were normal. Bone age was 2 years of age using the Greulich-Pyle method, almost the same as the chronological age.

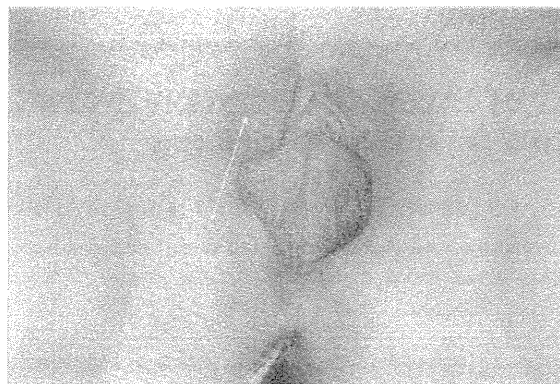
### Summary and Conclusion

An increased incidence of GH deficiency resulting from neonatal asphyxia is well established, and neonatal encephalopathy has occasionally been found to lead to development of central precocious puberty.<sup>4</sup> Our patient had GH deficiency as a result of neonatal asphyxia and later developed central precocious puberty, with hormonal conditions of increased circulating levels of E2 and decreased levels of IGF-I. The ultrasonographic appearance of the ovaries indicated that IGF-I may not be essential for gonadotropin secretion and subsequent follicular development in the ovary, although GH replacement therapy may ameliorate fertility in some cases of GH deficiency.<sup>5</sup>

There is considerable evidence that GH and systemic and locally produced IGF-I exert stimulatory synergistic or permissive effects at each level of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the reproductive tract, external genitalia, and mammary gland. Maturing at a normal age and reaching full reproductive potential requires the actions of GH and an adequate IGF-I level in the peripheral circulation, in addition to increased sex steroids during puberty.<sup>6</sup>



**Figure 2.** External genitalia at 2 years and 2 months showing no apparent enlargement of the labia minora (the arrow indicates the length of the labia minora). An annular thickened hymen with notches is apparent.



**Figure 3.** External genitalia of a 5-year-old patient with ovarian granulosa cell tumor (we have previously described this case,<sup>10</sup> but the image was not presented in the article). A high circulating estradiol level enhanced growth of the labia minora (indicated by an arrow).

Laron syndrome, or primary GH insensitivity, is a useful model for studying the effects of congenital IGF-I deficiency. Female patients with Laron syndrome have small genitalia and delayed puberty, but they eventually reach full sexual development and normal reproductive ability, which implies that IGF-I in concert with sex hormones has a modulatory but not essential function on female sexual development and maturation.<sup>2</sup> Estrogen stimulates growth of the nipples, progression of mammary duct branching to the stage at which ductiles are formed, and fatty stromal growth until it constitutes about 85% of the mass of the breast. Growth hormone (via IGF-I) and glucocorticoids are thought to play permissive roles in these processes.<sup>7</sup> Pigmented stimulated areolae and nipples are hallmarks of estrogen excess.<sup>8</sup>

Estrogen receptor is also present in the labia minora,<sup>9</sup> but in the present case, the labia minora failed to grow despite exposure to excess estrogen. This finding indicates that IGF-I is essential for development of the labia minora, and it is of note that maturation of the labia minora is reported to be delayed in Laron syndrome.<sup>2</sup> To contrast our findings with the natural response of the labia minora to exposure to a high concentration of estrogen in a prepubertal girl with normal IGF-I, we show an image of a hugely enlarged labia minora of a different patient (Figure 3).<sup>10</sup> In the patient described in the current report, the thickened hymen was consistent with the elevated level of circulating estradiol. Hymenal morphology is dependent on estrogen status,<sup>11</sup> and thus it seems that GH deficiency has no influence on hymenal growth.

In conclusion, in the present case of a GH-deficient female infant with excess estrogen as a result of precocious puberty, it appears that IGF-I is necessary for exerting the full effect of estrogen on the development of breasts and maturation of external genitalia.

### Acknowledgment

Presented at the 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology, Saitama-shi, October 6, 2011.

## References

1. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, et al: Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part I: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11:137
2. Laron Z: Development and biological function of the female gonads and genitalia in IGF-I deficiency. Laron syndrome as a model. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3(Suppl 1):188
3. Akbiyik F, Kutlu AO: External genital proportions in prepubertal girls: a morphometric reference for female genitoplasty. *J Urol* 2010; 184:1476
4. Robertson CM, Morrish DW, Wheeler GH, et al: Neonatal encephalopathy: an indicator of early sexual maturation in girls. *Pediatr Neurol* 1990; 6:102
5. Sakai S, Wakasugi T, Yagi K, et al: Successful pregnancy and delivery in a patient with adult GH deficiency: role of GH treatment therapy. *Endocr J* 2011; 58:65
6. ChristofonDI A, Mamadaki I, Stanhope R: Growth hormone/insulin-like growth factor-I axis during puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 3:5
7. Kleinberg DL, Wood TL, Furth PA, et al: Growth hormone and insulin-like growth factor-I in the transition from normal mammary development to pre-neoplastic mammary lesions. *Endocr Rev* 2009; 30:51
8. Arisaka O, Negishi M, Numata M, et al: Precocious puberty resulting from congenital hypothalamic hamartoma: persistent darkened areolae after birth as the hallmark of estrogen excess. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40:163
9. Martin-Aiguado N, Pfaff DW, Kow LM, et al: Oestrogen receptors and their relation to neural receptive tissue of the labia minora. *BJU Int* 2008; 101:1401
10. Arisaka O, Matsumoto T, Shimura N, et al: Cystic adult granulosa cell tumor causing precocious puberty in a six-year old girl. *Acta Paediatr* 1992; 81:1061
11. Berenson AB: A longitudinal study of hymenal morphology in the first 3 years of life. *Pediatrics* 1995; 95:490



## 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

島田 由紀子<sup>\*1,2</sup> 堀川 玲子<sup>\*2</sup> 有阪 治<sup>\*1</sup>

### 1 目的

これまで、胎生期の性ホルモン環境が脳機能や行動の性差に影響することは、ヒトにおいても確認されている。先天性副腎過形成症 (CAH) の女兒は活発で、乗り物やブロック遊びなど男児が好むとされている物や遊びに興味関心がある<sup>1-3)</sup>。Iijimaらは、CAH 女兒の自由画の表現にも男児特有の特徴がみられると報告している<sup>1)</sup>。その特徴とは、描くモチーフが自動車などであること、スピード感のある描写表現がみられること、色使いも寒色系が中心であること、が挙げられている<sup>3)</sup>。CAH 女兒の描画表現では、一般的な男児の特徴と重なったが、空間認知脳を反映すると考えられる立体的な造形表現では、どのような傾向がみられるのか把握したいと考えた。

そこで、立体的造形作品の素材として、可塑性があり完成した作品を保存することが可能である紙粘土の造形表現について、一般幼児を対象に調

査を行った。その結果、モチーフは描画表現の性ごとの特徴に類似しており、男児はダイナミックで、少ない作品数をつくり、女兒は細かく小さな作品を複数作る。粘土ペラを用いて細かな表現技法をするなどの表現が認められたことをすでに報告した<sup>5,6)</sup>。

今回、いくつかの性分化疾患 (DSD) の粘土表現の特徴について、作品のモチーフ、作品個数、表現技法について検討した。

### 2 対象および方法

#### 1) 対象

CAH (21 水酸化酵素欠損) の女兒 3 例 (4 歳 2 例, 3 歳 1 例), P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症の女兒 1 例 (7 歳), 卵精巢性 DSD の女兒 1 例 (6 歳) の計 5 例を対象とした。いずれの患児も生後より女兒として養育されている。

#### 2) 手続き

紙粘土と粘土板、粘土ペラ、マッチを渡し、好きなものを作るよう指示した。道具などの使用の有無は自由とし、制作に関して助言や援助などは一切行わない。制作後、何を作ったか質問し、記録した。

#### 3) 材料

紙粘土、粘土板、粘土ペラ、赤い軸のマッチを材料として、それぞれに渡した。

#### 4) 調査時間

\*1 獨協医科大学小児科

\*2 和洋女子大学人文学部 心理・社会学類

\*3 国立成育医療センター内分泌代謝科

Yukiko Shimada<sup>1</sup>, Reiko Horikawa<sup>2</sup>, Osamu Arisaka<sup>3</sup>:  
The study on the effects of fetal sex steroids on the ability of spatial perception by evaluating the creations of children's clay works.

<sup>1</sup>Wayo Women's University.

<sup>2</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development.

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University School of Medicine.

特に時間を設けず、本人が完成、または終了を認めるまでとした。

### 3 結 果

#### ① CAH, 女兒 (4 歳)

各作品は、左上から時計まわりに、「ハンバーガー」、「葉っぱ」、「ゴルフクラブとボール」、「顔 (2 個)」、「バットとボール」、「バトカー」、「わからない」であり、男児が好むモチーフが含まれており (図 1)、8 作品と数が多い。

表現技法では、丸める、くっつける、つなぐ、のばす等、に加え、女兒の特徴的な粘土を薄く、細く、模様をつける等が認められた。

#### ② CAH, 女兒 (4 歳)

5 本のマッチをろうそくに見立てた「私のパースディケーキ」である (図 2)。この作品には「女兒の丁寧な表現」、「男児の本物への再現性」があらとえられる。一般的な女兒は、自分のイメー

ジする小さなケーキを並べ装飾的な表現をするが、これほど細かな表現を持つ作品はない。ケーキを作る男児も多いが表現技法が大きく異なる。しかし、昆虫を作る男児の再現性と、このケーキの再現性には共通性もある。大きくとらえながらも昆虫の特徴をこだわるように、ケーキの人形を作ることで、パースディケーキであることを表している。

#### ③ CAH, 女兒 (3 歳)

作品は、左上から時計回りに「トンカチ」、「デッドバロン (ウルトラマン)」、「お皿にお肉」、「わからない」、「お誕生日ケーキ」の 5 作品である (図 3)。作りたいものの特徴をよく捉えて表現している。「お皿にお肉」では、粘土板の凹凸のある模様を写し取った粘土をお皿にし、その上にお肉の塊を乗せている。「お誕生日ケーキ」では、一般女兒と同じように粘土の制作技法がみられ、粘土をまるめて軽くせんべい状にし、マッチ

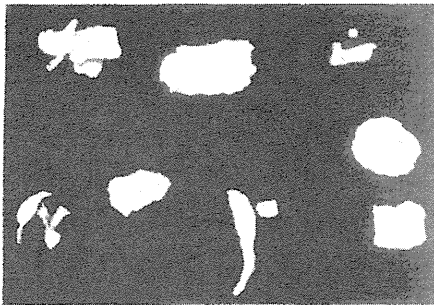


図 1 CAH, 女兒 (4 歳) の作品



図 2 CAH, 女兒 (4 歳) の作品

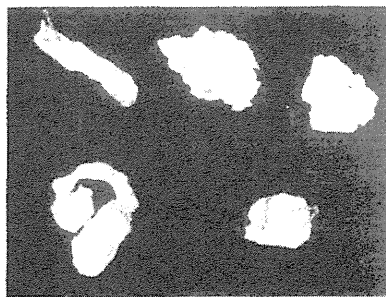


図 3 CAH, 女兒 (3 歳) の作品

棒をロウソクに見立てている。「ウルトラマン」を作る女兒は一般的にほとんどいない。「トンカチ」の道具類も男児が好む傾向がある。

#### ④ POR 欠損症, 女兒 (7 歳)

「スーパーマリオの弟」を制作した (図 4)。調査例のなかではもっとも大きく、ダイナミックな印象である。人形 (人間) のような作品だが、一般女兒の作る「女の子」「お姫さま」の可愛らしい表現とは異なる。作る際に、粘土の芯材にマッチ棒を使った組み立てをしている。芯材の用い方や体の粘土の付け方、加え方は、粘土あそびの経験が豊富であることや、考えて組み立てながら、粘土やマッチ棒をつないでいることがわかる。粘土のつけ方は男児のように荒々しく、女兒は仕上げの際に表面の凹凸を滑らかに整えようとする傾向が多いが、この作品にはそうした形跡はない。

#### ⑤ 卵精巢性 DSD, 女兒 (6 歳)

作品は「かごの中にうさぎ」で、完成したもの

は、図 5 の左のようにかごの中にうさぎが入った状態である。

女兒らしい作品である。「うさぎ」「かご」は女兒が好むモチーフである。「うさぎ」の耳や手足は、細長く繊細な印象を与えている。胴から手足を作るために粘土を細くひねり出し、ちぎれないよう注意深く形を整えた様子がみられる。別の粘土を細くのぼして耳に、目や鼻も別の粘土を丸めてつぶし、あとからつけている。「かご」は平らにのぼした粘土をいくつも貼り合せながら、凹みのある器状の形態にし、取っ手はひも状に作ってから側面につけている。モチーフはもちろん、小さな作品の細かい部分まで丁寧につくっていることから女兒的な特徴を持つ作品である。

## 4 考 察

これまでの著者らの一般幼児 (369 名) における粘土造形表現の技法の検討においては、一般女

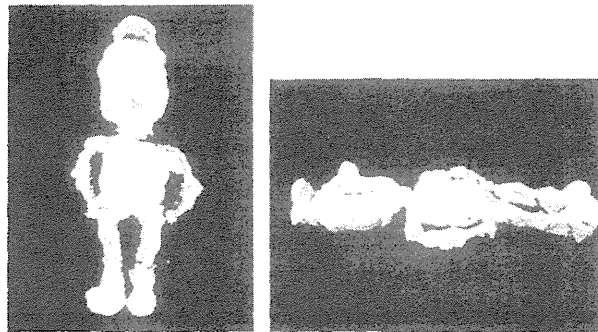


図 4 POR 欠損症, 女兒 (7 歳) の作品 (左: 上から撮影, 右: 横から撮影)

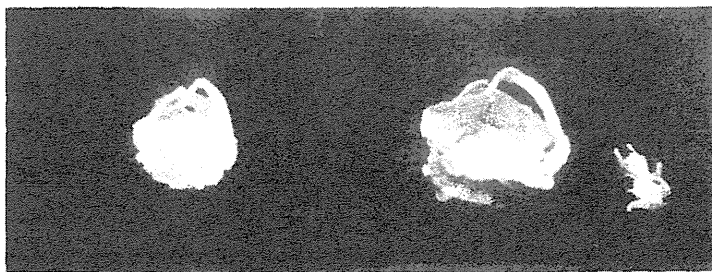


図 5 卵精巢性 DSD, 女兒 (6 歳) の作品

児の場合、一人の子どもが制作する作品の数が多く、さらに「丸める」、「つまむ」、「包む」、「輪にする」、および「おせんべいにする」などの、指先を使って細かく表現しようとする技法が多くみられた。一方、男児の場合、作品数が少なく、また、「巻く」、「つなぐ」、「包む」などの細かい技法を用いることなく、シンプルな形態で表現する特徴がみられた。このことは、女兒では目の前の物の詳細を表現しようとする傾向があること、男児では俯瞰して物の全体を見てとらえ表現する傾向があると考えられた<sup>5,6)</sup>。

今回の検討でCAH女兒は、男女両方の造形表現を持ち合わせていることが認められた。モチーフの一部に男児の好みとされるものがあったこと、また、表現技法では女兒的な指先の巧緻性が高い表現がある一方、大きく形をとらえて表現する、実物と同じ構成にする、といった男児的な表現もあった。

POR欠損症では、女兒では出生時に外性器の男性化を認める症例もあるが、CAHとは異なり出生後は進展しない。今回検討した症例では、粘土の付け方がダイナミックで表面は粗いなど、男性的な表現が認められた。胎児期の脳へのアンドロゲンの作用があったと考えられた。

卵精巢性DSDでは、粘土表現は、繊細さと大胆さが融合し、男女それぞれの特徴が認められた。本疾患における胎生期の性ホルモン環境は複雑であり、脳の性分化の程度は、脳へのアンドロゲンが作用する量や時期によって多様であると考

えられる。

## 結 語

空間認知能を反映すると考えられる粘土の造形表現を介して、性分化疾患における立体的な造形表現の特徴を把握することを試みた。胎生期に脳へのアンドロゲンの暴露を受けた女兒は、一般女兒には少ない表現技法である、積む、重ねる等を用いて、形の全体をとらえ立体的に作っていた。

謝 辞 本研究は、科学研究費補助金「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（萌芽研究19659270）」の助成を受けた。

## 文 献

- 1) Hines, M.: Prenatal gonadal hormones and sex differences in human behavior : 92 : 56, 1982.
- 2) 有坂 治: 日本小児科学会雑誌, 104 : 1073, 2000.
- 3) Berenbaum, S. A., Beltz, A. M.: Front. Neuroendocrinol., 32 : 183, 2011.
- 4) Iijima, M., et al.: Horm. Behav., 40 : 99, 2000.
- 5) 島田由紀子, 他: 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 (第1報), 第42回日本小児内分泌学会抄録集, p154, 米子, 10月, 2008.
- 6) 島田由紀子, 他: 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 (第2報), 第43回日本小児内分泌学会抄録集, p151, 宇都宮, 10月, 2009.



## Case Report

# Acquired Cryptorchidism in a Boy with Disorder of Sex Development

Fumi Matsumoto<sup>1</sup>, Katsuji Yamauchi<sup>1</sup>, Futoshi Matsui<sup>1</sup>, Kenji Shimada<sup>1</sup>, and Shinobu Ida<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan

<sup>2</sup>Pediatric Gastroenterology and Endocrinology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan

**Abstract.** Recently, it has been reported that boys with severe hypospadias are at increased risk for acquired cryptorchidism. The reports suggested that prenatal and postnatal androgen disruption might be correlated with this condition. We experienced a case of ovotesticular disorder of sex development (DSD), which was ultimately diagnosed at surgery for acquired cryptorchidism. Ascent of the scrotal contents of the left side was detected in a 7-yr-old boy with the 46, XX karyotype, who had a history of perineal hypospadias repair. Intraoperative findings revealed the left gonad consisted of 2 segments, and this was histologically diagnosed as ovotestis by biopsy specimen. Resection of the ovarian segment was performed simultaneously. Exploration of the contralateral gonad showed the same findings. This is the first report of acquired cryptorchidism observed in a patient with DSD presenting with ambiguous genitalia.

**Key words:** acquired cryptorchidism, hypospadias, disorder of sex development, ambiguous genitalia

---

### Introduction

Acquired cryptorchidism is the ascent of a previously fully descended testis that can no longer be manipulated to the base of the scrotum. Although some anatomical characteristics of acquired cryptorchidism have been reported (1, 2), its exact pathogenesis remains unclear. Recently, Tasian *et al.* (3) and Itesako *et al.* (4)

reported that boys with severe hypospadias are at increased risk for acquired cryptorchidism. They suggested that prenatal and postnatal androgen disruption might be correlated with this condition. Here, we present a case of ovotesticular disorder of sex development (DSD), which was ultimately diagnosed at surgery for acquired cryptorchidism.

### Case Report

Ascent of the scrotal contents of the left side was detected in a 7-yr-old boy, who had a history of hypospadias repair, at a regular follow-up examination in our hospital. There was no particular family history. He was born with

---

Received: August 31, 2011

Accepted: November 21, 2011

Correspondence: Dr. Fumi Matsumoto, Department of Urology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, 840 Murodocho, Izumi, Osaka 594-1101, Japan  
E-mail: fumim@mch.pref.osaka.jp

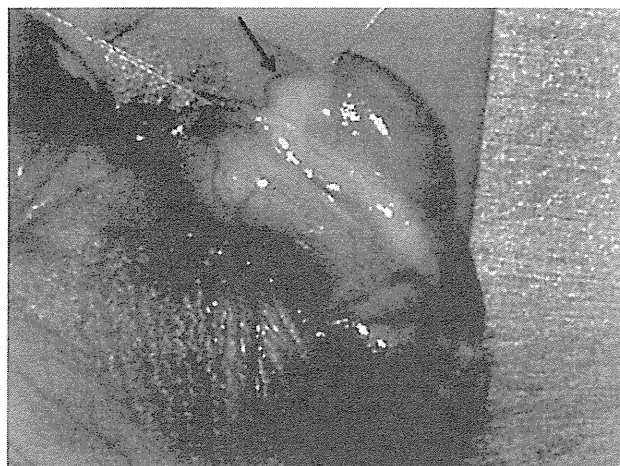
**Table 1** Results of hCG stimulation: The maximum serum testosterone concentration decreased with time

	Age at stimulation		
	8 mo	3 yr	9 yr
Testosterone (ng/dl)*	235	53	49.8

\*After stimulation with hCG at 3,000 units/m<sup>2</sup>/d given on three consecutive days.

perineal hypospadias at a gestational age of 38 wk and weighed 2,774 g. At birth, bilateral gonads were palpable in the scrotum, and subsequently, presumed testes were identified by physical findings and ultrasound. Chromosome studies on peripheral blood lymphocytes showed a 46,XX karyotype. Laboratory data including the serum testosterone level were equivalent to those of a normal male neonate. The baby was assigned a male gender according to the clinical diagnosis of XX male. Staged hypospadias repair and resection of the Mullerian remnants were performed at 1, 2 and 3 yr of age respectively. Bilateral gonads were confirmed to be in the scrotum at the time of each surgery. He showed no response to human menopausal gonadotropin stimulation at the age of 2 yr. Stimulation with human chorionic gonadotropin (hCG) was performed at 8 mo and 3 and 9 yr of age respectively. The maximum serum testosterone concentration decreased with time (Table 1).

He underwent left orchidopexy at the age of 7 yr. The left gonad passed through the inguinal canal and was located in the superficial inguinal pouch. The gubernaculum attached to the bottom of the scrotum. The processus vaginalis was closed. Intraoperative findings revealed that the left gonad consisted of 2 segments associated with epididymis-like duct structures. The smaller segment was pale, firm and located near the head of the epididymis (Fig. 1). Histopathological findings of a biopsy specimen showed that the smaller segment was an ovary and that the larger one was a testis. Resection of the ovarian



**Fig. 1** Macroscopic appearance of ovotestis: A smaller segment of ovarian tissue (arrow) was pale, firm and located near the head of the epididymis.

segment was performed simultaneously. Exploration of the contralateral gonad showed the same findings, and a tiny ovarian segment was also removed. The postoperative course was uneventful. Since 13 yr of age, he has showed a normal development for a pubertal boy, although the bilateral gonads were small (6 ml). His serum testosterone level at 14 yr of age was normal (505.2 ng/dl), but his LH (13.8 mIU/ml) and FSH (39.1 mIU/ml) levels were significantly high.

## Discussion

In clinical practice, acquired cryptorchidism is occasionally observed in boys with hypospadias. Recently, Tasian *et al.* (3) reported that boys with a history of severe hypospadias are at increased risk for acquired cryptorchidism. In their study, the incidence of acquired cryptorchidism in boys with proximal hypospadias was 14%, while that of the normal control was 0.3%. Itesako *et al.* (4) showed that the risk for acquired cryptorchidism increases directly with hypospadias severity. However, it is not clear why boys with severe hypospadias are at a high risk of developing acquired cryptorchidism.

They suggested that the role of prenatal and postnatal androgen disruption may explain the association between hypospadias and acquired cryptorchidism. It is well known that hypospadias has been associated with some hormonal impairment during gestation (5). On the other hand, acquired cryptorchidism is likely to be observed in boys with conditions such as small penis (6) and Down's syndrome (7), who are suspected of having reduced androgen activity.

Ovotesticular DSD, defined as the presence in the same individual of ovarian tissue containing ovarian follicles and testicular tissue containing seminiferous tubules, replaced the term "true hermaphrodite" in 2006 (8). Most children with ovotesticular DSD have presented with ambiguous genitalia as neonates or infants. The most common gonads found in the affected patients have been ovotestes in Japan (9). According to previous reports, testicular tissue becomes dysgenetic and germ cells disappear with age (10). In present case, the patient had severe hypospadias, and his response to human chorionic gonadotropin stimulation became poor at an older age, which indicates reduced prenatal and postnatal androgen activity. It is also suspected that impairment of testicular function caused ascent of a previously fully descended testis. However, excessive stimulation at puberty may contribute to maintain normal testosterone production in this case.

In conclusion, we report acquired cryptorchidism in a boy with ovotesticular DSD. Definite diagnosis of ovotesticular DSD was made by gonadal biopsy at orchidopexy for acquired cryptorchidism. This is the first report of acquired cryptorchidism observed in a patient with DSD presenting with ambiguous genitalia. Boys with DSD may be at high risk of acquired cryptorchidism. Testicular location in such cases should be monitored regularly until puberty.

## References

1. Clarnette TD, Rowe D, Hasthorpe S, Hutson JM. Incomplete disappearance of the processus vaginalis as a cause of ascending testis. *J Urol* 1997;157:1889–91.
2. Meijer RW, Hack WWM, van der Voort-Doedens LM, Haasnoot K, Bos SD. Surgical findings in acquired undescended testis. *J Pediatr Surg* 2004;39:1242–4.
3. Tasian GE, Zaid H, Cabana MD, Baskin LS. Proximal hypospadias and risk of acquired cryptorchidism. *J Urol* 2010;84:715–20.
4. Itesako T, Nara K, Matsui F, Matsumoto F, Shimada K. Acquired undescended testes in boys with hypospadias. *J Urol* 2011;185: in press.
5. Kolon TF. Cryptorchidism. In: clinical pediatric urology, 5th edition. London: Informa healthcare;2007.p.1295–307.
6. Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, Ong KK, Hughes IA. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009;94:868–72.
7. Chew G, Hutson JM. Incidence of cryptorchidism and ascending testes in Trisomy 21; a 10 year retrospective view. *Pediatr Surg Int* 2004;20:744–7.
8. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006;118:e488–500.
9. 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. *Int J Urol* 2011;18:231–6.
10. Verkauskas G, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Malan V, Thibaud E, Nihoul-Fekete C. The long-term followup of 33 cases of true hermaphroditism: a 40-year experience with conservative gonadal surgery. *J Urol* 2007;177:726–31.

## 陰嚢水腫，精巣捻転，停留精巣

Hydrocele testis, testicular torsion, cryptorchidism

松本富美\* *Matsumoto Fumi* 小林憲市 *Kobayashi Kenichi*  
鬼武美幸 *Onitake Yoshiyuki* 島田憲次 *Shimada Kenji*

### 陰嚢水腫

疾患の定義・概念：陰嚢水腫は，精巣周囲を包む腹膜鞘状突起 (processus vaginalis : PV) の名残である精巣固有鞘膜内に体液が貯留して，陰嚢内容の腫大をきたす疾患で，小児期および老年期に多くみられる。外観の異常が主である。

病態生理：精巣は胎生7か月以降に PV を伴って鼠径管内を下降して陰嚢内に達する。通常精巣下降の終了とともに PV の内腔は閉鎖し，腹腔との交通はなくなるが，PV の閉鎖が不完全で出生後も交通が残存すると，PV 内腔に腹水が貯留し，水腫を形成する。小児にみられる陰嚢水腫はこのような機序によるもので，いったん PV の閉鎖が完了した後に起こる成人の陰嚢水腫とは病因が異なる。PV の閉鎖部位により，精巣水腫の形態を呈することもある。鼠径ヘルニアはより PV の開存が明らかな状態で，同じ病因に基づく。

臨床症状・診断：無痛性陰嚢腫大にて気づかれることがほとんどである。入浴後や発熱時など陰嚢が弛緩した状態で発見されやすい。青色を帯びた軟らかな腫瘤として触知される。古くはペンライトを当て透光性を確認することがすすめられていたが，診断が不確かで他の嚢胞性腫瘤を形成する疾患との鑑別が困難なことから，最近では超音波検査にて確定診断を行う。

治療：剖検例による報告では，PV の開存は新生児の80%以上にみられるが，1歳までに多くが閉鎖し，その後も引き続き自然に閉じていく傾向がある。したがって，小児の陰嚢水腫は自然治癒する率が高く，鼠径ヘルニアの合併などがなければ経過観察が望ましい。水腫が緊満して外傷の危険があったり，局所の違和感を訴える場合や，患児自身が外観を気にするようであれば手術を考慮する。小児では手術は鼠径ヘルニア根治術に準じて行う。穿刺，吸引は根治性に乏しく，行うべきではない。積極

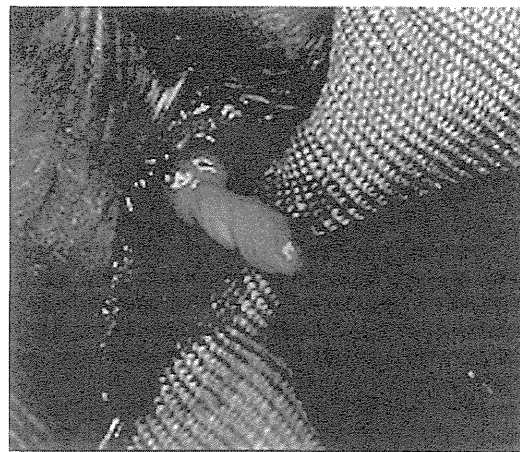


図1 精巣捻転の術中所見  
精索の捻れとその遠位部である陰嚢内容の虚血像を示す。

的な治療が精巣機能に及ぼす影響については明らかでない。

### 精巣捻転

定義・概念：精巣捻転は精巣が回転することにより精索が捻れ，その結果精巣が虚血状態に陥るため精巣機能の消失をきたす疾患である(図1)。乳児期，とくに新生児期と思春期以降の青年期に多い。

病態生理：精巣下降が未熟な乳児では，精巣の陰嚢底への付着が未熟なため，PV もろとも精索に捻転が生じる (extravaginal torsion)。それ以降の年齢では，いわゆる “bell clapper” deformity といわれる先天的な精巣固有鞘膜の付着異常が発生の誘因といわれ，精索の捻転は鞘膜内にみられることが多い (intravaginal torsion)。

臨床症状・診断：突然生じた局所の激しい痛みとそれに続く陰嚢の腫脹，発赤が一般的である。精巣上体炎との鑑別が重要で，精巣捻転では挙睾筋反射が消失していることが多く，陰嚢内容を持ち上げても痛みが変わらないのが特徴 (Prehn's sign の消失) といわれているが，局所症状だけでは診断が難しい例もある。鑑別に急を要するため，画像診断は簡便な超音波検査を行うことが望ましい。精巣垂や精巣上体垂捻転との鑑別にも有効である。

治療：精巣捻転が疑わしい場合は，一刻も早い整復により虚血を解除することが望まれ，緊急手術の対象となる。用手整復を試みる場合は正中より外側へ向けて回転させる。精巣機能の救済が期待できるとされているのは，