

性分化疾患対応の手引き（小児期）

性分化疾患対応 — 小児期

性分化疾患対応の手引き（小児期）

日本小児内分泌学会性分化委員会

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 性分化疾患に関する研究班

緒言

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。しかしながら、稀少疾患が多いこと、専門医がチームで診療できる施設が少ないことから、その対応は必ずしも適切に行われていないのが現状である。そこで日本小児内分泌学会では、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を 2010 年に作成した。今回その続編として、小児期における対応の手引きを作成した。この手引きは、主として新生児期・乳児期に診断された子どもたちのフォローアップの手引きである。初期対応の手引きと同様、主要なメッセージとして、「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」ということを強調したい。

この手引きを日常診療に役立てて頂き、DSD 診療の標準化・均てん化が図れれば幸いである。

なお、長じてから DSD を有することに気づかれる例もある。この場合は、「初期対応の手引き」に戻って診療を開始していただきたい。ただし、社会的性がすでに決定されているので、対応は慎重に行われなければならない。性の変更を考慮した方が良い場合もあるが、文献のみで拙速に判断することは避け、個々の症例できめ細かく対応することがのぞまれる。小児期以降に診断された場合の対応と、思春期における対応について、今後手引きを作成していく予定である。

性分化疾患対応の手引き -小児期

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

表1 泌尿器科・内科治療の実際（原疾患の治療は除く）

時期	泌尿器科的治療	内科的治療
~6~12ヶ月	外陰部形成術（尿道形成術、女性化外陰部形成術） 性腺生検・性腺摘除術（必要に応じて）	男児：テストステロン療法（エナルモンデポー®、T/DHT軟膏*3）
~1歳半	外陰部形成術（尿道形成術・臈形成術） 性腺生検・性腺摘除術（必要に応じて）	
小児期	男児 外陰部形成術	
思春期年齢	男児 ~15歳 外陰部形成術	性ホルモン補充療法：テストステロン（エナルモンデポー®）、HCG・FSH（ゴナトロピン®、ゴナールエフ®）、塩酸メテノロン（プリモボラン®）、T/DHT軟膏
	女児 ~14歳 臈内視鏡・尿道鏡（全麻下で行うこと）、 ・臈形成術	性ホルモン補充療法：エストロジェン（プレマリン®、ジュリナ®、エストラーナ®など）、カウフマン療法
成人期*1	（必要に応じて）外陰部形成術、泌尿器科的治療（尿失禁等に対し）	HRT継続 拳児希望の場合のLHRH療法（ヒポクライン®）、HCG-FSH療法は産婦人科・泌尿器科にて行う*2。

*1 思春期以降は成人内科、成人泌尿器科、産婦人科への移行を考慮する。

*2 女性のFSH療法は多胎妊娠等の問題がある。

*3 T/DHT軟膏：テストステロン/ジヒドロテストステロン軟膏。テストステロン軟膏は市販薬有り。いずれの軟膏も、ワセリンを基質にして高純度化学薬品2.5~5%（重量%）の院内調剤が可能である。各病院の薬局と相談すること

表2 性腺の悪性腫瘍のリスクと取り扱い (Consensus Statement 2006 より)

リスク分類	疾患	悪性疾患危険度	推奨処置	報告数	報告患者数
高	性腺異形成(+Y) ^{*3} 腹腔内性腺	15-35%	性腺摘除 ^{*1}	12	>350
	部分型アンドロゲン不応症、腹腔内性腺	50	性腺摘除 ^{*1}	2	24
	フレージャー症候群	60	性腺摘除 ^{*1}	1	15
	デニス-ドラッシュ症候群(+Y)	40	性腺摘除 ^{*1}	1	5
中等	ターナー症候群(+Y)	12	性腺摘除 ^{*1}	11	43
	17-β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	28	注意深く経過観察	2	7
	性腺異形成(+Y) ^{*3} 陰嚢内性腺	不明	生検・放射線治療? ^{*2}	0	0
	部分型アンドロゲン不応症 陰嚢内性腺	不明	生検・放射線治療? ^{*2}	0	0
低	完全型アンドロゲン不応症	2	生検・??? ^{*2}	2	55
	卵精巢性性分化疾患	3	精巣組織除去?	3	426
	ターナー症候群(-Y)	1	無処置	11	557
リスク無し	5α還元酵素欠損症	0	未解決	1	3
(?)	ライディッヒ細胞低形成	0	未解決	1	2

* 1 性腺摘除：診断したらすぐに行う。

* 2 生検・放射線治療?：思春期に少なくとも 30 個以上の精細管を検索。OCT3/4 免疫組織染色に基づく検索が望ましい。

* 3 性腺異形成(+Y)：TSPY(testis-specific protein Y encoded)遺伝子を含む GBY 領域陽性の場合

解説

性分化疾患 小児期の診療について

1. 小児科外来フォロー

幼児期及び小児期（思春期前まで）には、副腎疾患や腎疾患及び合併症を有する症例以外は、投薬などの「内科的治療」は必要なくなるため、フォローが途絶えてしまうケースがある。

しかしながら、半年に一回程度の外来フォローは以下の点が必要である。

- A) 成長発達の観察： 成長発達に問題はないか、定期的に観察する
- B) 社会生活における心理的問題： 2歳頃には性の自認が確立すると考えられている。特に、集団生活が始まると、自認した性と社会的に選択した性との間で葛藤が生じる可能性がある。また、このような葛藤の結果が言動となって現れた場合、家族にも葛藤が生じる可能性がある。児の社会的性の再考、本人及び家族に対する心理的・社会的サポートが必要となる場合もあり、それらに適切な時期に迅速に介入することができるように、定期的フォローが必要である。
- C) 二次性徴の適切な時期での導入： 性腺機能不全の場合、暦年齢、身長、本人の希望などを考慮して、開始時期を考える。（具体的導入時期・方法については「思春期の対応」に記載予定）

2. 泌尿器科的（外科的）治療

外科的治療についてはさまざまな意見があるが、現在最も一般的に施行されている方法と時期を示した。

- A) 男児： 表1に示したように、外陰部形成術・尿道形成術が必要となることがある。
- B) 女児： 幼児期早期を除き、それまでに治療が一時終了していれば、小児期には外陰部の形成術、検査は行わなくてよい。特に膣内視鏡や膀胱鏡、膀胱造影は行わず、膣形成術後の膣拡張のためのブジーも行わない。思春期を迎えた時に、すべての処置を全麻下で行うことが望ましい。
- C) 性腺腫瘍と治療： 表2に、2006年の“Consensus Statement”より性腺の悪性腫瘍のリスクと取り扱いについての記載を示した。このStatementでも述べられているように、検討された症例数の少ない疾患も多く、EBMが十分と言えない例もあるため、現時点での参考として取り扱うようにする。

参考文献

- 1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA et al., LWPES/ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 91:554-63, 2006.
- 2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics. 118(2):e488-500, 2006. (註：文献1と同じ)

3. Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ, et al. Genetic causes of human reproductive disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2447-54, 2002.
4. Forest MG. Diagnosis and treatment of disorders of sexual development. *Endocrinology*. 5th edition. DeGroot LJ, Jameson JL., Edit. Elsevier Saunders, 2004.
5. Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, et al. Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics* 110:31-41, 2002.
6. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA; Writing Committee for the International Intersex Consensus Conference Participants. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. *International Intersex Consensus Conference. Pediatrics*. 118(2):753-7, 2006.
7. Houk CP, Lee PA. Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(10):4501-8, 2010.
8. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev*. 27(5):468-84 2006.
9. 藤枝憲二 性の分化と成熟異常 *メディカルレビュー社* 2002
10. 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



性分化疾患研究班

Murdoch 小児病院 Garry Warne 教授作製版を修正



性的指向に関する
調査

性的指向に関する調査

胎児期の性発達の仕方に起因する状態に対し治療を受け続けている方々の現在の状況に関する研究

本研究への参加、および本小冊子の質問への回答に同意いただきありがとうございます。

これらの質問項目は、治療や医学的な管理を行うことが、生活の様々な側面（全般的な健康状態や精神健康、対人関係の取り方やジェンダー・身体像・性的指向の問題など）にどのような影響を及ぼしているかを理解する上で役立つ事柄を調べるためのものです。

全般的に、質問に対しては簡単に答えるだけで結構ですが、必要に応じて説明やコメントを書く欄を設けた質問もあります。快く答えられる質問に対してはすべて答えてください。

回答はすべて極秘扱いとします。

疑問点があれば、担当医に電話または書面でお問い合わせください。

質問のなかにはデリケートな性質のものもありますが、今後の治療や医学的管理に対し最善の判断をするために、このような調査をすることが重要となります。何らかの理由で答えるのが辛い、あるいは不快な場合があれば、担当医に遠慮なく相談してください。

どのように答えていいかわからない場合は、可能な範囲の回答で結構です。

本アンケート小冊子と同意書は、返信用封筒(切手不要)に入れて、できるだけ早く返送してください。

セクション 1

一般的情報

性別(自身で認識している性別)

- 1 男性
- 2 女性

2. 生年月日/...../.....

3. 最終学歴 (1つを丸で囲んでください)

- 1 中卒
- 2 高卒
- 3 大卒
- 4 大学院修了

4. 現在の婚姻状況 (1つを丸で囲んでください)

- 1 既婚
- 2 内縁関係
- 3 離婚
- 4 死別
- 5 独身
- 6 その他(明記してください)_____

5. 子供がいますか。

- 1 はい
- 2 いいえ

「はい」の場合、何人いますか。.....

6. 職業(仕事の種類をできるだけ詳細に説明してください)

7. あなたの経歴が当てはまる職種は次のうちどれですか。

- a) 管理職
 - b) 専門・技術職
 - c) 一般職
 - d) その他(明記してください)
-

以下 355 問と膨大であるため割愛

性指向成人患者アンケート調査解析結果報告

[1 研究目的]

ヒトの精神性発達には、性自認（性同一性）、性役割、および性指向の3つの成分に概念化されるが、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。また、性自認や性役割が出生後、一定しない例も報告されている。胎生期に脳に作用するアンドロゲンが精神性発達に一定の役割を果たすことは解明されているが、出生後のアンドロゲンの関与は不明である[1-4]。今回、出生前のアンドロゲンと出生後のアンドロゲンの性自認および性指向の形成への影響を、先天性副腎皮質過形成症（CAH）例において検討した。

[2 研究方法]

対象：

対象は小児期から治療管理を行い、現在、青年期（21～30歳）となった21水酸化酵素欠損症（CYP21異常）5例および11β水酸化酵素欠損症（CYP11B異常）1例。全例、染色体核型は46, XXである。CYP21異常の5例はCAHマススクリーニング開始以前の症例であるが、生後2か月以前から副腎皮質ホルモン補充療法が開始され、4歳までに陰核腫形成術（出生時の外性器の男性化程度はPrader分類Ⅲ）を完了し、出生時より社会的に女性として養育されている。思春期発達は、全例、乳房腫大開始は10歳前後、初経は12～13歳であり、思春期開始時期は正常範囲であった。

CYP11B異常例は、出生時に外性器が完全男性化型（Prader分類Ⅴ）であったために男子として養育されており、2歳7ヶ月時に遺伝的に女性（46, XX）であることが判明し内分泌検査でCYP11B異常（46, XX）と診断された後も、社会的性の変更は行われず、男性として生活している。

方法：

1) 青年期の性自認、性指向の分析

精神性発達の分析は、性自認、性役割、性的指向を評価する目的でMurdoch小児専門病院倫理部門（オーストラリア）によって開発されたアンケート調査票（全355問）を、わが国の文化的背景・社会通念に合うように修正しアレンジしたものを使用し、2名の臨床心理士が分析にあたった。

2) 青年期の性行動の調査

上記1)の方法によった。

3) 幼児期の性役割

出生前アンドロゲンの幼児期の精神性発達への影響を、我々が開発した自由画を用いた男性化/女性化傾向をスコア化方法[5]により検討した。幼児の描く自由画には精神性発達の要素である性役割が反映されると考えられる。

4) 出生後のアンドロゲンの精神性発達への影響

血中テストステロン濃度および月経発来状況から推測した。

[3 結果]

結果を表1にまとめた。

1) 青年期の性自認・性指向

社会的に女性として生活しているCAH5例の性自認は女性であった。性指向は、3名は異性愛（heterosexuality）であったが、他の2例は同性愛（homosexuality）と両性愛（bisexuality）であった。同性愛例では、自身の社会的性に対する性的違和感（gender dysphoria）を訴えていた。

社会的に男性として生活しているCYP11B異常例の性自認は、明確に男性であった。本症例は出生時に外性器が完全男性化型（Prader stage Ⅴ）であったために男子として養育されていたが、10歳時に卵巣・子宮を摘出し、男性として生活している。

2) 青年期の性行動の調査

先天性副腎皮質過形成症6例(46, XX)の精神性発達と出生前と思春期のアンドロゲン暴露の影響
 症例1~5: 21水酸化酵素欠損(CYP21異常)、症例6: 11β水酸化酵素欠損(CYP11B)

症例 年齢/社会的性	性自認	幼児期の性役割 (自由画で評価) (胎児期のアンドロゲン暴露を反映)	性指向	性交経験 Sexual intercourse	出生時の外性器 (胎児期のアンドロゲン暴露を反映)	思春期の アンドロゲン暴露
1 21歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	異性愛	なし?	Prade stage 3	なし (月経順調)
2 25歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	異性愛	男性と性交渉あり	3	なし (月経順調)
3 25歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	異性愛	男性と性交渉あり	3	なし (月経順調)
4 26歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	同性愛	女性と性交渉あり	3	あり (テストステロン高値) (月経不順)
5 30歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	両性愛	両性と性交渉あり	3	あり (テストステロン高値) (月経不順)
6 30歳 男性	男性	男性典型 Male typical	異性愛	女性と性交渉あり	5	あり (テストステロンは成人 男性濃度)

CYP21 異常による 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。

CYP11B 異常による CAH 男性(46, XX)は、性自認は男で性指向は女性であり、女性との sexual intercourse の経験があった。

3) 幼児期の性役割(gender role)

自由画のスコア判定からは、全ての症例で男性化傾向が認められ、female-atypical な性役割を呈すると判断された。

4) 出生後のアンドロゲンレベル

CYP21 異常 5 例中 2 例は、12 歳以降は 1 年に 2 回の血液検査で血中テストステロン濃度が 100~350 ng/dl (成人女性<50ng/dl) と高値であった。月経回数は 1 年に 1~2 回であった。

[4 考察]

本研究において、性自認に関しては、CYP21 異常による CAH 女性の全 5 例が女性であったが、性指向に関しては、異性愛者が 3 名、同性愛者が 1 名、両性愛者が 1 名であった。すなわち、性自認は女性として確立されているものの、性指向の変化が 40 % (5 例中 2 例) の頻度で認められた。胎児期アンドロゲンの幼児期の性役割へ影響を自由画で検討した結果は、CAH 5 例全例で、男子の自由画の特徴を示す female-atypical なパターンが認められた。これらの事より、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を果たさないことが明らかである。しかし、CYP11B 異常例 (46, XX) では、胎生期のアンドロゲンの脳への作用に加えて、生後は一貫して男児として養育されたために、男性としての揺るぎない性自認が形成、確立されたものと考えられた。

性指向の変化を起こす原因として、2つの機序が想定される。

1) 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、同性愛や両性愛などの性指向の変化が起ると推測された(図1)。

2) 外性器の男性化が Prader 分類の比較で同程度であり、さらに自由画で検討した幼児期の性役割の男性化の程度も同程度であることから、胎児期における脳へのアンドロゲン暴露の程度は各症例で同等であったと想定される。一方、性指向の変化(同性愛1例、両性愛1例)が起きた例と、性指向が異性愛(女性として本来の性指向)であった3例との違いは、出生後とくに思春期発来以降の血中アンドロゲン濃度であった。すなわち、血中テストステロン濃度の高値が続き、月経周期が不規則である場合に性指向の変化が認められた。これらより、出生後のアンドロゲンの抑制が不十分な場合に、とくに思春期年齢でのアンドロゲンが高値の場合に、性指向の安定が得られない可能性が強く示唆された。CAH 女性で性的指向の変化が起こる頻度は少なくとも[6]、胎児期および出生後のアンドロゲンが影響していると考えられた。

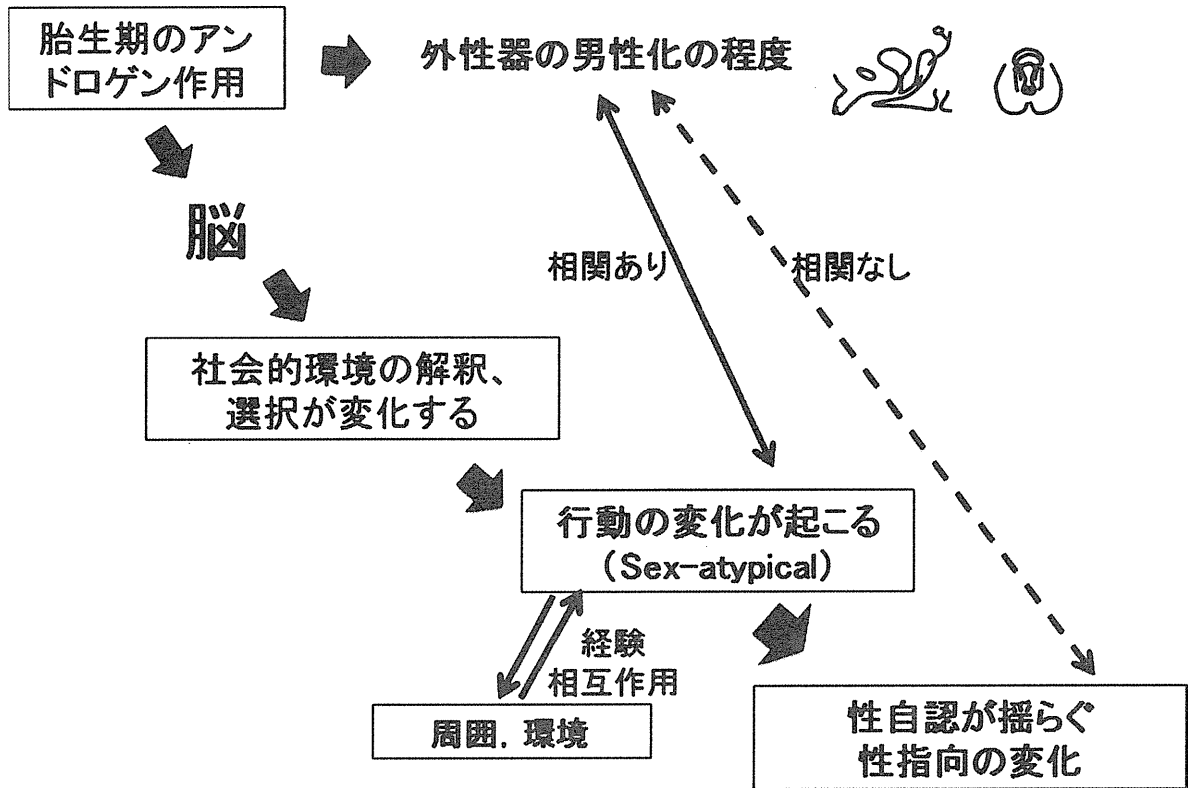
今回の検討で、CAH 女性は性交に関して、不安や不満を抱えている実態が明らかになった。これらの問題に対しては、小児泌尿器科医や産婦人科医とも連携して対応策を考える必要がある。

[まとめ]

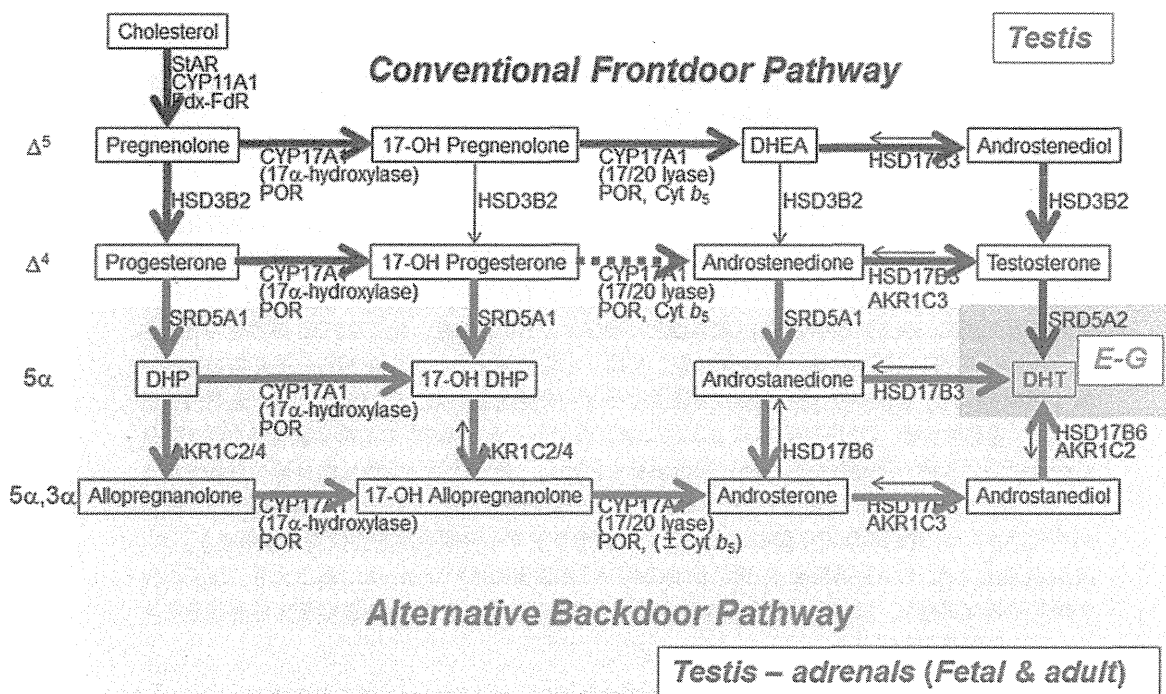
CAH 女性の40%に、思春期年齢以降に性指向の変化、揺らぎが認められる例が存在した。今回の検討により、性指向の形成には胎児期のみならず、出生後のアンドロゲも影響すると考えられた。性分化疾患では、とくに思春期年齢において、適切にアンドロゲンなどの性ホルモンのレベルをコントロールする必要があることが示された。今後、性分化疾患患者への長期管理に関するガイドラインを作成する際に反映されるべきことである。

参考文献

- 1) Cohen-Kettenis PT. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:325-34
- 2) Steensma TD, Kreukels BP, de Vries AL, Cohen-Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. *Horm Behav* 2013;64:288-97
- 3) Furtado PS, Moraes F, Lago R, et al. Gender dysphoria associated with disorders of sex development. *Nat Rev Urol* 2012;9:620-7
- 4) Ocal G, Berberoğlu M, Siklar Z, et al. Disorders of sexual development: an overview of 18 years experience in the pediatric Endocrinology Department of Ankara University. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:1123-32
- 5) 飯島恵、有阪治、新井康允、他：脳の性分化に関する研究-幼児画にみる男女差のスコアリングの試み-ホルモンと臨床(第33集)：186-189, 1998
- 6) Dessens AB, Slijper FM, Drop SL: Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005;34:389-97

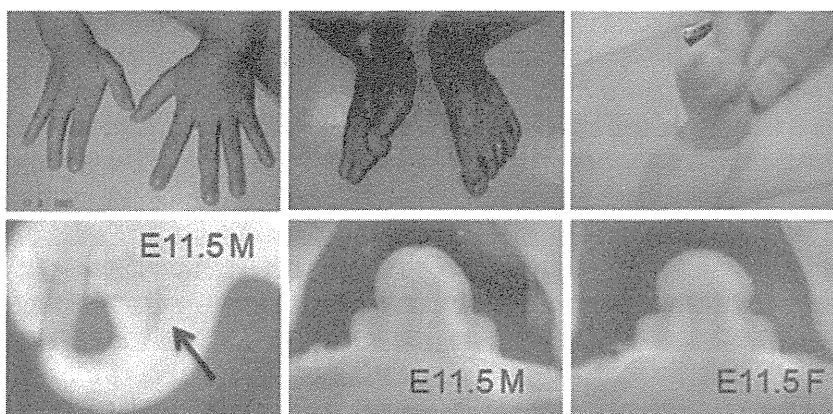


本研究で得られた新知見



Bckdoor pathway 模式図

BHLHA9 遺伝子重複 (尿道下裂+裂手・足症)



Bhlha9; 外性器における雌雄同等の発現

BHLHA9 発現と尿道下裂発症

原 著

性分化疾患の性自認に関する調査研究

山梨大学大学院医学工学総合研究部(小児科)¹⁾, 国立成育医療研究センター分子内分泌研究部²⁾, 浜松医科大学小児科³⁾
大山 建司¹⁾ 深見 真紀²⁾ 緒方 勤³⁾

要 旨

胎児期のアンドロゲン分泌が異常となり、脳の性分化に影響を与える可能性がある性分化疾患を診ている小児内分泌学会、小児泌尿器科学会に所属する医師を対象として、性自認の問題に関するアンケート調査を行った。対象疾患は、46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症、46,XY 5 α 還元酵素欠損症、46,XX 21-水酸化酵素欠損症、46,XY StAR 異常症、46,XX POR 異常症の5疾患で、合わせて194症例である。性自認に関しては、小児に適用されている性同一性障害の診断基準(DSM-IV-TR)を用いた。外性器の形状はプラダークラシフィケーションを用いた。CAIS 26例は、全例外性器女性型、養育性女性、DSM-IV-TRによる性自認女性であった。5 α RDの2例は養育性女性で、反対の性に対する強く持続的な同一感に該当項目を認めた。養育性男性5例は性自認も男性であった。21OHDの142例は、DSM-IV-TRで1項目以上の該当例27例、その中に4項目以上の該当例が5名存在した。DSM-IV-TR 該当有り例となし例でプラダークラシフィケーションの平均値に差を認めなかった。POR 異常症7例、StAR 異常症13例にはDSM-IV-TR 該当例はいなかった。以上より、46,XX 21-水酸化酵素欠損症は、従来通り養育性女性が基本と考えられる。一方、5 α RDは養育性男性を基本に、再検討が必要と考える。

キーワード：性分化疾患、性自認、21 水酸化酵素欠損症、アンドロゲン受容体異常症、性同一性障害

緒 言

男性胎児では胎生7週頃に精巣が形成され、胎盤性ゴナドトロピンの刺激でアンドロゲンを分泌し、12週頃に内性器、外性器の男性化が完成する。その後胎児下垂体からのゴナドトロピンの分泌増加により胎生15週から25週頃にかけて高濃度のアンドロゲンが産生され、これに暴露された脳が自己を男性と認識する、いわゆる脳の性分化がおこると考えられている。アンドロゲン受容体は脳内に広く分布しており、脳の解剖学的性差にも関与していると推測されているが¹⁾、その詳細は不明である。

1950年以前、性分化疾患の性別は、外性器の性状、性腺(卵巣または精巣)、性染色体核型を基準に判定されていた(true sex policy)。1950年以降、Moneyらは性分化疾患患児のフォローアップ研究から、性同一性は養育性に依存することを明らかにし、将来の性行動、生殖能を考慮してself-imageが出来上がる24か月までに、養育性に合致した外性器形成を終了すべきであ

ると主張し(optimal gender policy)、これが性判定の主流となった^{2,3)}。1990年代に入って、妊娠母体の血中アンドロゲン濃度測定などから、ヒトでも胎児期のアンドロゲン暴露が、将来のgender role behavior(性役割・行動)に関連することが報告され、胎児期のアンドロゲンと脳の性分化の関係が注目されるようになった^{4,5)}。

46,XX 21-水酸化酵素欠損症では、性格、行動などの性差に関連した検討が古くから報告されており⁶⁾、また男性として生活している症例、男性への性転換を希望する症例等の報告もある⁷⁻¹¹⁾。最近では、多数例の調査研究から養育性女性の中に性同一性障害例が存在することが明らかになっている¹²⁻¹⁴⁾。また、養育性女性の46,XY 5 α -還元酵素欠損症の多くが男性への性転換を実施または強く希望していることが明らかになっている¹⁵⁾。しかし、我が国では性同一性、性役割、性指向に関する問題は長く隠蔽され易い風土があり、性分化疾患においてもこれらの問題に焦点を当てた検討は殆ど行われて来なかったのが現状である。最近、性同一性障害の性転換手術が認められ、社会的関心が高まる中で、性分化疾患の性同一性、性指向等の問題も注目されるようになって来た。

本研究では、性分化疾患のなかで、胎児期のアンドロゲン効果に明らかな異常が想定されている5疾患に

(平成24年12月3日受付)(平成25年4月13日受理)

別冊請求先：(〒409-3898) 中央市下河東1110

山梨大学大学院医学工学総合研究部(小児科)

大山 建司

E-mail: kohyama@yamanaashi.ac.jp

表1 対象疾患患者の症例数、年齢分布と養育性

対象疾患	症例数	2～12歳	13～19歳	20歳以上	養育性女性
46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症	26	10	6	10	26
46,XY 5 α 還元酵素欠損症	7	5	1	1	2
46,XX 21水酸化酵素欠損症	142	66	27	49	142
46,XX POR 異常症	7	4	3	0	7
46,XX StAR 異常症	13	3	4	6	13

表2 調査に用いた性同一性障害の診断基準(DSM-IV-TR)

A. 反対の性に対する強く持続的(6か月以上)な同一感	
A-1	反対の性になりたいという欲求, または自分の性が反対であるという主張を繰り返し述べる
A-2	男子の場合 女の子の服を着るのを好む, または女装をまねるのを好む 女子の場合 定型的な男性の服装のみを身に着けたいと主張する
A-3	ごっこ遊びで, 反対の性の役割をとりたいという気持ちが強く持続する, または反対の性であるという空想を続ける
A-4	反対の性の典型的なゲームや娯楽に加わりたいという強い欲求
A-5	反対の性の遊び友達になるのを強く好む
B. 自分の性に対する持続的(6か月以上)な不快感, またはその性の役割についての不適切感	
男子の場合	
B-1	自分の陰茎または精巣は気持ち悪い, またはそれがなくなるだろうと主張する
B-2	陰毛を持っていない方がよかったと主張する
B-3	乱暴で荒々しい遊びを嫌悪し, 男の子の典型的な玩具, ゲーム, 活動を拒否する
女子の場合	
B-1	座って排尿するのを拒絶する
B-2	陰茎を持っている, または出てくると主張する
B-3	乳房が膨らんでほしくないと言主張する
B-4	月経が始まってほしくないと言主張する
B-5	普通の女性の服装を強く嫌悪する

焦点を当てて, 性自認に関する調査を行った。

対 象

2009年に実施した性分化疾患の実態調査にもとづき⁴⁾, 調査対象疾患を診ていると思われる155施設の小児内分泌学会員あるいは小児泌尿器科学会委員に調査用紙を配布した。この調査は性分化疾患患者を診ている担当医を対象として行ったもので, 直接患者を対象としたものではない。65施設から回答があり, 症例数は211例, そのうち今回の対象疾患に該当しない症例が17例あり, 対象疾患症例数は194例であった。対象疾患は, 46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症, 46,XY 5 α 還元酵素欠損症, 46,XX 21-水酸化酵素欠損症, 46,XY StAR 異常症, 46,XX POR 異常症, の5疾患である。

46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症は, テストステロン, デヒドロテストステロン(DHT)分泌は亢進しているものの, その効果が全く発揮されない疾患で外性器は女性型である。46,XY 5 α -還元酵素欠損症

はテストステロンの効果は発揮されるもののDHT産生は障害されるため外性器は女性型から男性型まで多様である。46,XX 21-水酸化酵素欠損症では副腎由来のアンドロゲンから転換されるDHT, 46,XX P450 oxidoreductase (POR) 異常症ではそれに加えて胎盤由来のアンドロゲンから転換されるDHTによる外性器の男性化がおこる。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。これら5疾患の症例数, 調査時の年齢分布, 養育性を表1に示す。

方 法

この調査では, 対象疾患患者の思春期前の自己の性に関する認識を, 担当医がどのように把握していたかを調査した。調査内容は, 養育性(戸籍上の性), 外性器の性状(小陰茎, 尿道下裂, 停留精巣), プラダー分類(正常, I~V度), 米国精神医学会が作成した小児に適用されている性同一性障害の診断基準(DSM-IV-TR)の和訳(表2)を用いた性自認に関する調査の4

表3 養育性女性の5 α -還元酵素欠損症2症例のDSM-IV-TR 調査結果

DSM-IV-TR		症例1 (8歳)	症例2 (10歳)
A	A-1	なし	なし
	A-2	あり	あり
	A-3	あり	あり
	A-4	なし	あり
	A-5	あり	あり

B	B-1	なし	なし
	B-2	なし	なし
	B-3	なし	なし
	B-4	なし	なし
	B-5	なし	なし

ブラダー分類	3度	1度
--------	----	----

項目である。調査用紙を患者にわたすことなく、思春期前の状態を、担当医がカルテを振り返るか、新たに問診する方法により確認することを明記して、調査を依頼した。なお、今回対象とした性分化疾患の性同一性に関しては、基礎疾患のない性同一性障害との混同をさけるため、性同一性と同義である性自認を用いた。

この調査は山梨大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

結 果

以下、疾患ごとに調査結果を示す。

1) 46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症

アンドロゲン受容体機能が完全に消失しており、26例全例が外性器は女性型で、養育性は女性である。性自認に関しては、1例で1項目(反対の性の遊び友達になることを強く好む)に該当した以外は、全て該当なしで、全例性自認は女性と判断された。

2) 46,XY 5 α -還元酵素欠損症

7例中2例が養育性女性(8歳、10歳)で、5例は養育性男性であった。養育性女性の性自認に関する調査結果と外性器のブラダー分類を表3に示す。この2例は反対の性に対する強く持続的な同一感に該当する項目が見られたが、自分の性に対する持続的(6か月以上)な不快感、またはその性の役割についての不適切感には該当項目が見られなかった。養育性男性の5例中4例が小陰茎、1例が尿道下裂であった。性自認に関しては該当する項目はなく、5例全例性自認は男性と判断された。

3) 46,XX 21-水酸化酵素欠損症

142例、全例養育性は女性である。性自認調査で1項目以上に該当した症例は27例(19%)あり、とくにA-1を含む4項目以上に該当する症例が5例(3.5%)存在した。この5例の該当項目を表4に示す。5例中4例はAの5項目全てに該当していた。A-1は該当せず、該当項目が3項目以下であった22例では、Aの1項目該当7例、Aの2項目該当8例、Bの2項目該当6例、Aの2項目とBの1項目該当1例であった。全142例で、塵って排尿するのを拒絶する(B-1)に該当する症例は認めなかった。外性器のブラダー分類は1~5度に分布し、性自認調査で該当項目なしの112例(記載のない3例を除く)の平均は2.8度であった。1項目以上該当した27例も1~5度に分布し、平均は2.6度で、該当項目なしの群と有意差を認めなかった(student t-test)。前述した5症例のブラダー分類は2, 2, 3, 3, 4度であった。

4) 46,XX POR 異常症

7例全例養育性は女性である。全例で陰核肥大を認め、ブラダー分類1, 1, 2, 2, 3, 3, 4度であった。性自認調査では、該当項目を認めず、性自認は女性と判断された。

5) 46,XY StAR 異常症 (リポイド副腎過形成症)

13例全例養育性は女性である。外性器は女性型で陰核肥大はなく、1例で痕跡性腺を認めた。性自認調査で該当項目はなく、性自認は全例女性と判断された。

考 察

今回の調査では、思春期前の性自認の判定にDSM-IV-TRを用いた。この調査は対象疾患患者に直接行ったものではなく担当医への調査であり、質問項目への該当は性同一性障害を診断するものではないが、該当項目が多数存在する症例は、思春期以降に性自認の問題がさらに明確になる可能性があると考えている。

46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症は、胎児期にアンドロゲン効果が消失しているため、アンドロゲンによる脳の男性化はおこらない。今回の調査で外性器が完全女性型の26例全例が性自認は女性と判断され、養育性と一致していた。Jurgensenらの報告でも、2~12歳の5例で養育性、性自認、性役割・行動は女性であった¹⁷⁾。12歳以上の46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症の性自認をまとめた報告でも、98例全例が養育性、性自認とも女性であった¹⁸⁾。これらの結果から、外性器が完全女性型の46,XY アンドロゲン受容体異常症は出生時に精巣が確認されても、基本的に養育性は女性とするのが適切であると考えられる。

今回は調査対象から除外したが、アンドロゲン受容体機能が一部残存している46,XY 部分型アンドロゲ

表4 46,XY 21 水酸化酵素欠損症 5 症例の DSM-IV-TR 調査結果

DMS-IV-TR		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
A	A-1	あり	あり	あり	あり	あり
	A-2	あり	あり	あり	あり	あり
	A-3	あり	あり	あり	あり	なし
	A-4	あり	あり	あり	あり	なし
	A-5	あり	あり	あり	あり	なし
B	B-1	なし	なし	なし	なし	なし
	B-2	あり	なし	なし	なし	なし
	B-3	あり	あり	あり	あり	なし
	B-4	あり	あり	あり	なし	あり
	B-5	あり	あり	あり	あり	あり
ブラダー分類		2 度	2 度	3 度	3 度	4 度

ン受容体異常症の外性器は男性型から ambiguous まで多様であり、養育性も男性/女性に二分されている。de Vries らは、過去の報告をまとめて、養育性女性 46 例中 5 例、養育性男性 35 例中 5 例で性自認に深刻な問題を生じたと報告している¹⁵。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くる可能性がある。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¹⁵、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¹⁵。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¹⁵。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¹⁵、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 年以降の報告を参照し、性自認の問題を検討し⁹、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¹⁴。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はほぼ一致していた⁹。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¹⁴。

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グー分類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1/11,900、女性1/30,400と報告されており¹⁵、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。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

1) Merke DP, Fields JD, Keil MF, et al. Children

- with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1760-1765.
- 2) Mueller SC, Mandell D, Leschek EW, et al. Early hyperandrogenism affects the development of hippocampal function: preliminary evidence from a functional magnetic resonance imaging study of boys with familial male precocious puberty. *J Clin Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 41-50.
- 3) Hampson JG, Money J, Hampson JL. Hermaphroditism: recommendations concerning case management. *J Clin Endocrinol Metab* 1956; 16: 547-566.
- 4) Money J, Ehrhardt AA, Masica DN. Fetal feminization induced by androgen insensitivity in the testicular feminizing syndrome: effect on marriage and maternalism. *Johns Hopkins Med J* 1968; 123: 105-114.
- 5) Finegan JK, Niccols GA, Sitarenios G. Relations between prenatal testosterone levels and cognitive abilities at 4 years. *Dev Psychol* 1992; 28: 1075-1089.
- 6) Grimshaw GM, Sitarenios G, Finegan JK. Mental rotation at 7 years: relations with prenatal testosterone levels and spatial play experiences. *Brain Cogn* 1995; 29: 85-100.
- 7) Erhardt AA, Epstein R, Money J. Fetal androgens and female gender identity in the early-treated adrenogenital syndrome. *Johns Hopkins Med J* 1968; 122: 160-167.
- 8) Erhardt AA, Meyer-Bahlburg HF. Effects of prenatal sex hormones on gender-related behavior. *Science* 1981; 211: 1312-1318.
- 9) Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 389-397.
- 10) Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation, and recalled childhood gender behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia. *J Sex Res* 2004; 41: 75-81.
- 11) Houk CP, Lee PA. Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: Replacing dogmatism with pragmatism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4501-4508.
- 12) Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr* 1997; 86: 22-25.
- 13) Frisen L, Nordenstrom A, Falhammar H, et al. Gender role behavior, sexuality and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3432-3439.
- 14) Lee PA, Houk CP. Review of outcome information in 46,XX patients with congenital adrenal hyperplasia assigned/reared male: What does it

- say about gender assignment. *International J Pediatr Endocrinol* 2010 ; doi : 10. 1155/2010/982025.
- 15) De Vries AL, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Disorders of sex development and gender identity outcome in adolescence and adulthood : understanding gender identity development and its clinical implications. *Pediatr Endocrinol Reviews* 2007 ; 4 : 343—351.
- 16) 大山聰司. 日本の性分化疾患の实情 1. 性分化疾患の実態調査結果. *日児誌* 2011 ; 115 : 1—4.
- 17) Jurgensen M, Hlort O, Holterhus PM, et al. Gender role behavior in children with XY karyotype and disorders of sex development. *Hormones and Behavior* 2007 ; 51 : 443—453.
- 18) Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY person with 5 α -reductase deficiency and 17 β -hydroxysteroiddehydrogenase deficiency. *Arch Sex Behav* 2005 ; 34 : 399—410.
- 19) van Kesteren PJ, Gooren LJ, Megens JA. An epidemiological and demographic study of transsexuals in the Netherlands. *Arch Sex Behav* 1996 ; 25 : 589—600.

Gender Dysphoria in Children with Disorders of Sexual Development in Japan

Kenji Ohyama¹, Maki Fukami² and Tutomu Ogata³

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

²Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child Health and Development

³Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

The aim of this study was to examine patients with different forms of disorder of sexual development (DSD) (i.e., complete androgen insensitivity, 5- α reductase deficiency, StAR disorders with 46, XY and 21-hydroxylase deficiency, POR deficiency with 46, XX) with regard to gender identity in prepuberty. Pediatric endocrinologists and urologists treating patients with DSD filled out questionnaires on gender identity (DSM-IV-TR) and external genitalia (Prader's stage). Twenty-six patients with androgen insensitivity were raised as females and their gender identities were female. Of 7 patients with 5- α reductase deficiency, 2 were raised as females but did not show a clear female gender identity. The gender identity of the other 5 patients raised as males was male. Male gender identity was suspected in only 5 of 127 patients with 21-hydroxylase deficiency raised as females. The gender identity in all of 7 POR-deficient and 13 StAR disorder patients raised as females was female. These results suggest that the majority of 46, XX patients with 21-hydroxylase deficiency showed no gender identity problems, whereas in patients with 5- α reductase deficiency, the assumed importance of prenatal androgen exposure for brain masculinization must be considered when raised as females.