

3. 効果的な治療方法
未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされることが多い)
5. 診断基準
あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科学研究費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

<診断基準>

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

A 臨床症状

1) 思春期徴候の遅延

- a. 13歳以降で乳房発育なし
- b. 14歳以降で陰毛なし、腋毛なし
- c. 15歳以降で月経なし

B. 検査所見

1) 血清ゴナドトロピン(LHないしFSH)高値

- a. 随時採血で高値
- b. ゴナドトロピン遊離ホルモン(GnRH)負荷試験の負荷後採血で高値

2) 血清エストラジオール低値～基準範囲内

<診断カテゴリー>

A.の少なくとも一項目の臨床症状が認められ、かつ B.1)の一項目と B.2)の検査所見が共に認められた場合

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症: 卵巣形成不全の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症: 継続的な内科的治療を要する。

重 症: 継続的な内科的治療を要することに加えて、原疾患に付随する重大な合併症(眼裂狭小など)により日常生活に制約が存在する。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

卵精巢性性分化疾患

○ 概要

1. 概要

卵精巢性性分化疾患 (ovotesticular DSD、以前の呼称では真性半陰陽) は、同一個体に卵巣組織と精巣組織が同側あるいは対側に存在する状態と定義される。異なる性腺の組み合わせは多様で、一側が精巣で対側が卵巣のタイプが 20%、一側が精巣または卵巣で対側が卵巣精巣のタイプが約 50%、両側ともに卵巣精巣のタイプが約 30%と報告されている。核型は、人種によって差を認めるが、本邦における検討では、46,XX が 61.6%、46,XY が 12.8%、46,XX/46,XY が 14.4%であったと報告されている。

2. 原因

多様であり不明な部分が多いが、46,XX/46,XY キメラ、45,X/46,XY モザイク、SRY 陰性 46,XX 性分化疾患、SRY 体細胞変異、SOX9(特に精巣エンハンサー) 重複、X 染色体短腕部分欠失、22 番染色体部分重複などが報告されている。同一家系内に SRY 陰性 46,XX 精巢性性分化疾患(男性)と SRY 陰性 46,XX 卵精巢性性分化疾患患者が共存し、男性保因者を介した常染色体優性遺伝と考えられる例も存在する。

3. 症状

外性器の状態は、正常女性に近い例から正常男性に近い例までさまざまである。性腺は、腹腔内、鼠径部、外陰部とさまざまな部位に存在する。一般的に精巣成分を含む性腺は下降しやすい。性管は、原則的に性腺に対応した分化を呈する。すなわち、精巣成分を有する性腺と同側ではウォルフ管の分化が、精巣成分を欠く性腺と同側ではミュラー管の分化が生じやすい。卵精巣の場合は、性管の分化は様々であるが子宮はほぼ全例において種々の程度で認められる。思春期では、社会的男性における女性化乳房と社会的女性における男性化徴候が認められることがある。月経は社会的女性の約半数で認められる。

4. 治療法

決定された社会的性別により必要とされる外陰形成術を行い、性別と異なる性腺・性管、ならびに異形成が認められる性腺は、通常摘出される。男児で小陰茎を有する場合にはテストステロン治療を行うことがある。思春期以降は必要に応じ性ホルモン補充療法を行う。また、性腺腫瘍にたいしては外科的手術や必要な化学療法を行う。これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である 50 歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。

なお、本疾患においては、性分化疾患の症状の他に、成人期において大きな問題となる随伴症状は知られていないが、それらが認められたときには、適切な対症療法が必要である。

5. 予後

性腺腫瘍が発症しないときの生命予後は良好である。性腺腫瘍の発生率は2.6%～4.6%と報告されている。本疾患の主要な核型である、46,XX、46,XY、46,XX/46,XY すべてで性腺腫瘍の発生が報告されており、卵精巣、卵巣、精巣のどの性腺においても腫瘍の発生が報告されている。性腺腫瘍が診断された年齢は14か月～80歳であり、平均診断年齢は25.5歳であったとの報告がある。妊孕性に関しては、卵子形成と排卵は稀ではないが、精子形成は生じにくいとされている。女性においては拳児を得た例が複数報告されているが(ほとんどは46,XX症例)、男性では非常に稀である。

○ 要件の判定に必要な事項

7. 患者数

約380人

8. 発病の機構

不明(染色体異常や遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

9. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

10. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

11. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

12. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科学研究費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

<診断基準>

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

診断基準

同一個体内に卵巢組織と精巣組織が同側あるいは対側に存在することが、肉眼的あるいは組織学的に確認されたときに卵精巢性分化疾患と診断する。

他の重要な臨床所見および検査所見

- 非典型的な外性器と46,XX/46,XY核型(キメラ)を有するときには、卵精巢性性分化疾患が強く示唆される。
- 非典型的な外性器を呈し、hCG負荷試験におけるテストステロンの反応とhMG負荷試験におけるエストラジオールの反応が同時に認められる場合には、卵精巢性性分化疾患が強く示唆される。最終診断には、卵巢組織と精巣組織が共存することを確認する。
- 外性器は、正常女性に近い外観～非典型的な外性器～正常男性に近い外観まで様々である。

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症: 卵精巢性性分化疾患の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症: 継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、外性器形成術や性腺摘出術ならびに合併奇形に対する外科的治療を要する。

重 症: 中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

混合性性腺異形成症

○ 概要

1. 概要

同一個体において精巢成分と索状性腺が共存する状態であり、それに起因する内外性器の分化異常がみられる病態である。代表的な核型は、45,X/46,XY のモザイクであるが、45,X/46,X,rea(Y)、45,X/47,XYY、45,X/46,XY/47,XYY のモザイク核型も報告されている。Y 染色体 (SRY) を有する性腺部分が精巢に、有しない性腺部分が索状性腺となる。

2. 原因

モザイクは有糸分裂の際の正常あるいは構造異常を伴う Y 染色体の不分離に起因するとされている。

3. 症状

性分化の障害の程度は、正常女性に近い例～あいまいな外性器を持つ例～正常男性に近い例までさまざまである。精巢成分が多い(全て)性腺は、性腺を停留精巢あるいは陰嚢内精巢として触知されることが多く、また、同側のウォルフ管構造物(精管や精巢上体)とミュラー管消退、ならびに陰嚢発達を伴う。索状成分が多い性腺は、通常腹腔内に存在し、同側のウォルフ管消退とミュラー管構造物(子宮・卵管)、ならびに陰嚢低形成を伴う。また、45,X 細胞が多いときには、低身長、翼状頸などのターナー徴候を有することがある。軽症例は、陰茎、精巢、陰毛の発育不良などの思春期の発来遅延や成人期の不妊症で発見されることがある。この不妊症は、男性・女性いずれの社会的性のもとに生活する患者においても、ほぼ例外無く認められる。また、性腺腫瘍の発症も高率に認められる。

4. 治療法

外陰部形成術と性ホルモン補充療法が主となる。男性として養育された場合、尿道下裂修復術、精巢固定術、男性ホルモン投与が行われる。男性ホルモンは、陰茎サイズを大きくするために乳幼児期から思春期前に行われる短期間の少量投与と、思春期年齢に少量から漸増し成人期以降も長期間継続する補充療法に分類される。女性として養育された場合、精巢摘出、陰核・陰唇・膣形成術を行い、思春期年齢に女性ホルモン補充を行う。子宮が存在するときにはカウフマン療法を行う。これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である 50 歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。また、性腺腫瘍の発生が高率とされることから、特に女兒として養育された患者では、思春期前に摘出術を行うことが推奨されている。これは成人期に発見された患者においても同様である。

上記の中核となる性分化疾患の症状の他に、特に、ターナー症候群の性質を強く有する患者では、成人期において以下の治療介入が勧められる。(1) 骨粗鬆症にたいして上記ホルモン治療の他に十分なカルシウム摂取を心がける。(2) 甲状腺疾患として橋本病の頻度が

20-30%と高いため、定期的なフォローと共に、甲状腺機能低下が生じたときには速やかに甲状腺ホルモンの内服を開始する。(3) 糖尿病の定期的なフォローと共に、食事・運動に留意し、糖尿病を発症したときには、経口糖尿病薬や必要に応じてインスリン注射を行う。(4) 高脂血症：高コレステロール血症や高トリグリセライド血症の頻度が高く、ホルモン補充療法、定期的なフォロー、食事・運動療法を継続し、必要に応じて内服を行う。(5) 高血圧のリスクに対し、ホルモン補充療法、食事・運動に留意すると共に、必要に応じて降圧剤内服を行う。(6) 心血管系疾患として、大動脈拡張などの定期的なフォローと共に、異常がみられたときには、治療介入を行う。(7) その他、消化器疾患として、クローン病や潰瘍性大腸炎、腎疾患として馬蹄腎などの影響による尿路感染症や高血圧、耳鼻科的疾患として難聴にリスクが高いことから、定期的なフォローとともに、必要に応じて治療介入を行う。

5. 予後

性分化以外の随伴症状、精巣腫瘍の合併がなければ、生命予後は良好である。生殖能力は通常期待できず、特に女性として養育されたときには、ほぼ認められない。性同一性障害やQOLに関しては不明な点が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

13. 患者数

約 630 人

14. 発病の機構

不明(染色体異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

15. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

16. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

17. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

18. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科学研究費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及
研究班」

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

<診断基準>

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

確定診断:

同一個体内に精巣成分と索状性線が同側あるいは対側に存在することが、肉眼的あるいは組織学的に確認されたときに混合性性腺異形成と診断する。

他の重要な臨床所見および検査所見

- 核型は45,X/46,XYのモザイクを有する例が半数以上を占める。
- 外性器は、正常女性に近い外観～非典型的な外性器～正常男性に近い外観まで様々である。
- 陰嚢(または大陰唇)に左右差を認めることが多い。
- 内性器は、様々な程度に分化したミュラー管由来構造物やウォルフ管由来構造物を認め、左右差を伴うことが多い。
- 低身長、翼状頸、外反肘などターナー症候群に類似した所見が認められることがある

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症: 混合性性腺異形成症の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症: 継続的な内科的治療を要する。あるいは、比較的簡単な外科的治療と継続的な内科的治療を要する。

重 症: 中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)
- 原疾患に付随する重大な合併症(-2.5 SD以下の成長障害や腎機能障害など)が認められる

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

5 α -還元酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

5 α -還元酵素欠損によって生じる 46,XY 性分化疾患(DSD)の1つである。本酵素は外性器で発現し、精巣より産生されるテストステロンをより活性の強いジヒドロテストステロン (DHT) に変換する。DHT は胎生期における外性器の男性化を担うため、本酵素が欠損した場合、46,XY 患者では外性器の男性化が不十分となり、外性器は、完全女性形～曖昧外性器～男性型を示す。ミューラー管由来構造物(子宮・卵管)は存在しない。

2. 原因

2p23に存在する5 α -レダクターゼII型遺伝子(SRD5A2)の欠失、機能喪失変異により発症する常染色体劣性遺伝疾患である。上述の如く、5 α -レダクターゼの異常により、テストステロンから、より活性の強い DHT への変換が障害される。

3. 症状

新生児期の非定型的な外性器とそれによる男女の性別判定が困難な形で気づかれることが多い。出生時外性器がほぼ完全女性型で、女性として養育され、その後二次性徴の未発来などで気づかれる症例もある。性腺は精巣に分化し、内性器は完全男性型である。ミューラー管由来構造物(子宮)は存在せず、膣様構造物は盲端に終わる。

男性として養育された患者では、非定型的な外性器、停留精巣、前立腺低形成、不妊の可能性(多くの症例は不妊とされる)が、女性として養育された患者では、非定型的な外性器、不妊、二次性徴の欠如(全例)、脳の男性化とそれに伴う性同一障害(約 60%の患者)が認められる。

4. 治療法

治療法は養育性によって異なる。近年の報告では新生児期より女性として養育しても高率(約 60%)に脳が男性化を起こすことが知られており、積極的に養育性として男性を選ぶ傾向にある。すでに養育性が決定された後発見された場合には、原則はその性に準じて治療を考慮するが、性別変更も考慮する。養育性が男性の場合には、外性器の状態に応じて、テストステロンの補充や形成外科的な治療を行う。可能であれば、ジヒドロテストステロンクリームが使用される。停留精巣などがあれば、それらについても外科的に治療を行う。養育性が女性の場合には、精巣摘出、二次性徴期以降の性ホルモン補充療法(エストロゲン投与)が行われる。また、性同一障害が生じた場合、それに対する心理学的・内科的・外科的治療を行う。稀に精巣腫瘍が発症する。

これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である 50 歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における社会的男性における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。性同一性(性自認)障害にたいしては、心理的ケアを行う。

5. 予後

本疾患の長期生命予後は良いと考えられる。男性として養育された場合には、外性器の問題より性交不能な事も多く、また不妊傾向にあるため、体外受精が必要なることが多い。女性として養育された場合には、二次性徴期以降は性腺補充療法が成人期以降継続的に必要となる。体外受精も含め妊孕性は期待できない。成人期以降に性同一障害が顕在化する可能性が高い。残存酵素活性により、症状、内分泌検査所見には幅がある。思春期年齢での男性化、精子形成能、男性としての gender identity を考慮すると、本症の 46,XY 患者は、男児として育てられることが推奨される。

○ 要件の判定に必要な事項

19. 患者数

約 70 人

20. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

21. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

22. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

23. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

24. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科学研究費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

<診断基準>

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

診断基準

以下を全て満足するとき、5 α 還元酵素欠損症と診断する。

1. 外性器異常:女性型(無月経)~男性型(矮小陰茎)まで、種々の程度の男性化障害を呈する。
2. 染色体は46,XYで、精巣が存在するが、ミュラー管由来構造物(子宮)は存在しない。
3. 内分泌検査:LH・FSH上昇、テストステロン正常~上昇、ジヒドロテストステロン低下、テストステロン/ジヒドロテストステロン比上昇(必要に応じてhCG負荷試験を行う)。

参考所見

1. 乳房発育は通常認められない。
2. 思春期に部分的に男性化する。
3. 女性として養育されたとき、性同一性障害を高率に伴う。

注1) 残存活性、年齢により、症状、内分泌検査所見には、幅がある。

注2) 遺伝子診断により診断が確定される

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症:5 α -還元酵素欠損症の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症:継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、外性器形成術や性腺摘出術ならびに合併奇形に対する外科的治療を要する。

重 症:中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症は、46, XY 性分化疾患 (DSD) の1つである。染色体は 46, XY で、性腺は精巣であるが、精巣におけるテストステロン産生が低下するため、外性器が曖昧～女性型である。ミューラー管由来構造物(子宮)は存在しない。遺伝子異常によるホルモンの合成障害が原因である。

2. 原因

9q22 に存在する 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 III 型遺伝子 (*HSD17b3*) の異常により発症する。常染色体劣性遺伝である。17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素の異常により、アンドロステンジオンからのテストステロンの産生が障害される。

3. 症状

典型的には出生時の外性器は女児様である。しかし、女性型(無月経)～男性型(矮小陰茎)まで、種々の程度の男性化障害が知られている。精巣は、鼠径管、大陰唇に存在し、ミューラー管由来構造物(子宮)は存在しない。思春期には陰茎が増大するなど男性化が進行する。なお、成人期において、女性から男性への性別変更(戸籍上の性の変更)を高率に引き起こすことが知られている。酵素障害をもつ 46, XX 女性は無症状で、妊孕性も認められる。

4. 治療法

社会的男性の場合、男児への外性器形成術および思春期以降男性ホルモンの補充を行う。社会的女性の場合、女児への外性器形成術および精巣が残存すれば思春期以降に男性化が進行することから精巣摘出を行い、思春期以降エストロゲンの補充を行う。社会的女児が思春期以降男性として戸籍の再登録を行うことが多いことから(男性としての gender identity を獲得する)、本症の 46, XY 患者は、男性として育てられることが推奨される。

これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である 50 歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における社会的男性における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。性同一性(性自認)障害にたいしては、心理的ケアを行う。

5. 予後

残存酵素活性により、症状、内分泌検査所見には幅がある。男性として養育された場合、精巣の腫瘍化リスクがあるため注意深い観察が必要である。妊孕性は低い。

○ 要件の判定に必要な事項

25. 患者数

約 12 人

26. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

27. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

28. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

29. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

30. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科学研究費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

<診断基準>

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

以下を全て満足するとき、5 α 還元酵素欠損症と診断する。

- 外性器異常:女性型(無月経)～男性型(矮小陰茎)まで、種々の程度の男性化障害を呈する。
- 染色体は46,XYで、精巣が存在するが、ミューラー管由来構造物(子宮)は存在しない。
- 内分泌検査:LH・FSH上昇、テストステロン低下、アンドロステンジオン上昇、アンドロステンジオン/テストステロン比上昇(必要に応じてhCG負荷試験を行う)。

参考所見

- 様々な程度の乳房発育が出現することがある。
 - 思春期に男性化が進行する。
- * 残存活性、年齢により、症状、内分泌検査所見には、幅がある。
* 遺伝子診断により診断が確定される。

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症:17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症:継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、外性器形成術や性腺摘出術を要する。

重 症:中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

アンドロゲン不応症

○ 概要

1. 概要

アンドロゲン不応症は、アンドロゲン受容体 (AR) 異常によるアンドロゲン作用不全で発症する。精巣を有する 46,XY 個体では、外性器の男性化、あるいは男性としての二次性徴などはいずれもアンドロゲンの作用によってもたらされる。アンドロゲン不応症では、これらがアンドロゲン受容体遺伝子の機能低下により種々の程度で障害される。46,XY においてのみ発症し、性分化疾患 (DSD) の代表的なものの一つである。古典的に「精巣性女性化症」や「Reifenstein 症候群」と呼ばれていたものは、いずれも本疾患に含まれる。

2. 原因

Xq11-12 に存在するアンドロゲン受容体遺伝子 (AR) 異常により発症する。X 連鎖劣性遺伝であるため、患者同胞の女性の 50% が無症状キャリアである可能性があり、遺伝カウンセリングが重要である。

3. 症状

表現型は、(1) 完全型女性型外性器を呈する「完全型」、(2) 曖昧外性器を呈する「不完全型」、(3) 男性型の外性器ではあるが矮小陰茎や尿道下裂などの男性化障害を伴うもの (古典的な Reifenstein 症候群)、(4) 男性不妊を呈するのみなど、幅広い。これらの多様性は変異受容体の残存活性に起因するとされる。いずれの場合もミューラー管由来構造物 (子宮) は存在しない。

患者が発見される契機は様々である。完全女性型患者の場合には、女性として養育され、無月経を契機に発見されることが多いが、新生児期に鼠径部に腫瘤を触知することが契機となることもある。一方、不完全型は男女の判別が困難な、いわゆる曖昧外性器をもち、新生児期に診断されることが多い。また矮小陰茎や尿道下裂、男性不妊の原因精査の中で見つかる場合もある。本疾患の社会的男性では、非定型的な外性器、停留精巣、精巣腫瘍のリスク、女性化乳房、不妊、養育性と性自認の不一致 (不完全型で問題となる) が、社会的女性では、非定型的な外性器、不妊、無月経 (全例)、精巣腫瘍のリスクが、臨床上問題となる。また、不完全型では、性同一性障害が問題となる。

4. 治療法

治療法は社会的性によって異なる。社会的性は一般に、外性器の形態により決定されることが多い。社会的男性は一部の不完全型および軽微な男性化障害をもつ場合に選択され、必要に応じて、外陰形成術や乳房縮小術を行う。精巣が陰囊外にある場合には腫瘍化リスクを考慮して摘出を検討する。不完全型では、二次性徴期以降、テストステロンの補充が必要になることがある。社会的女性は、完全型、また一部の不完全型で選択され、精巣摘出、必要に応じた陰形成術、外陰部形成術、思春期以降はエストロゲンの補充を行う。なお精巣摘出は腫瘍化リスクを考慮して行うが、アンドロゲンから変換されたエストロゲンが二次性徴 (乳

房発育)を誘導するため、思春期前の摘出は避けるとする意見もある。不完全型においては、いずれの社会的性が選択されても、性自認と一致しない可能性がある。

これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間、女性では健常女性の閉経年齢である 50 歳頃まで継続する必要がある。なお、成人期における社会的男性における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられる。性同一性(性自認)障害にたいしては、心理的ケアを行う。

5. 予後

一般に生命予後は良好である。ただし、妊孕性は、社会的性では期待できない場合が多く、社会的女性では期待できない。さらに、成人期以降も継続的に性ホルモン補充療法が必要となる。また不完全型における性同一性障害(養育性と性自認の不一致)は 25%程度に出現するとされ、患者の社会的、精神的予後に大きく影響する。

○ 要件の判定に必要な事項

31. 患者数

約 400 人

32. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)

33. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

34. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされる多く、性腺腫瘍の発症については経過観察が必要)

35. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

36. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター 副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科学研究費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及
研究班」

研究代表者 浜松医科大学小児科 教授 緒方勤

<診断基準>

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

以下を全て満足するとき、アンドロゲン不応症と診断する。

- 外性器異常:女性型～男性型まで多様である。
- 染色体は46,XYで、精巣が存在するが、ミュラー管由来構造物(子宮)は存在しないか痕跡程度である。
- 内分泌検査:LHの上昇(FSHは通常正常値内)、血中テストステロン正常(健常成人男性レベル)、T/DHT比正常 (<10~20)。

参考所見

- 精巣が保存されたときに、思春期年齢から自然な乳房発育がある。
- * 残存活性、年齢により、症状、内分泌検査所見には、幅がある。
- * 遺伝子診断により診断が確定される。

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽 症:アンドロゲン不応症の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症:継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、外性器形成術や性腺摘出術などの外科的治療を要する。

重 症:中等症の項目の他に、下記が存在するときに該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 戸籍上の性変更を要する(性同一性障害が認められる)

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

46, XX 精巢性性分化疾患

○ 概要

1. 概要

性分化疾患(DSD)の分類のうち、核型が46,XXで精巢が形成され、その結果、外性器の男性化を有するもの。

2. 原因

多くは遺伝的素因に基づく先天性疾患であるが、遺伝的異常が同定されることは稀である。SRYのX染色体への転座、SOX9(特に精巢エンハンサー)を含む微細重複、RSP01変異などが知られている。

3. 症状

46,XXであるにも関わらず、精巢が形成され、曖昧外性器からほぼ完全な男性型外性器まで多様な男性化を認める。女性化乳房がみられることもある。

4. 治療法

治内科的治療としてテストステロン投与を行うことがある。また、外性器形成術ならびに女性化乳房にたいする手術が行われることがある。これらのホルモン補充療法は、健常者と同様の長期期間が必要であり、男性では、臨床的に必要とされる期間必要である。なお、成人期における不妊症に対しては、生殖補助医療などが試みられるが、その効果は極めて限定的である(クラインフェルター症候群と同等)。

上記の中核となる性分化疾患の症状の他に、成人期においても原疾患に伴う随伴症状の治療が必要とされる。特に、RSP01変異における皮膚症状(角化症や皮膚腫瘍)にたいする管理は重要である。

5. 予後

46,XX 精巢性性分化疾患の生命予後は良好とされる。しかし、思春期以降のホルモン分泌が不十分となることが多く、二次性徴の進展も通常不十分に終わるため、思春期年齢以降は適切な性ホルモン補充が必要となる。また、不妊症もほぼ必発である。性腺腫瘍の発生も報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

37. 患者数

約140人

38. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明)