

性分化異常の病態生理学

Disorder of Sexual Differentiation (DSD)

- 正常の性分化
 - 性腺
 - 性管系
 - 外部生殖器
 - 生殖内分泌と行動
 - 性分化の階層性
- 性分化の異常
 - 性染色体
 - 性決定遺伝子
 - Acute Steroidogenic Protein (StAR)
 - ステロイド合成経路
 - 受容体 (アンドロゲン・エストロゲン)
 - Prader病・副腎過形成・*Tfm*
 - 性同一性障害 (GID)

日本小児内分泌学会性分化委員会

性分化異常症の管理に関する合意見解
Consensus statement on management of intersex disorders
LWPES/ESPE Consensus Group

2006年、性分化異常症について国際会議が開かれ、統一した国際命名法や、患者の取り扱いについてのコンセンサスが発表されました。小児内分泌学会の性分化委員会において、このコンセンサス内容の翻訳と、日本における簡単な管理指針や留意事項をまとめました。

日本小児内分泌学会性分化委員会

抄訳：緒方 勤、堀川 玲子、長谷川奉延、位田 忍、向井 徳男、安達 昌功、有阪 治、藤枝 憲二（理事長）

インターセックスを呈する患児の誕生では、家族と多数の専門家の連携による長期管理戦略の確立が急務となる。生殖器奇形は、出生4,500例に1例の頻度で発生すると推定される。診断、外科手技、社会心理学的問題の理解、および患者擁護の認識と受容には大きな進展がみられる。Lawson Wilkins小児内分泌学会(LWPES)および欧州小児内分泌学会(ESPE)は、いまこそ、インターセックス疾患の管理について広範な視点から考察し、長期アウトカムデータのレビューを実施し、今後の研究への提言をまとめる時期であると考えた。その方法として、当該分野の国際的専門家50名から選出した会員によるいくつかのワーキンググループを設立した。このグループは、文献的エビデンスのレビューから浮かび上がる一連の明確な疑問に前以って書面で回答した。その後、参加者が集合した機会において、合意資料(文書)の枠組みが承認された。本稿はその最終版である。

命名と定義

性分化異常症の分子遺伝学的原因の同定が進歩すると共に、倫理的問題や患者擁護への懸念に対する認識が高まり、命名法の再検討が必要になっている¹⁾。インターセックス(間性)、仮性半陰陽、半陰陽(雌雄同体)、性転換などの用語は特に論議を呼んでいる。これらの用語は、患者にとっては蔑視的な意味が潜むものと感じられ²⁾、専門家や親にとっては紛らわしいものである。「性分化異常症」(Disorders of Sex Development: DSD)という用語は、染色体、性腺、または解剖学的性が非定型である先天の状態と定義されたものとして提案されている(備考2参照)。

専門用語の変更案は、表1に要約される通りである。性分化の分子遺伝学的視点の進歩を統合する新たな用語集が必要である。DSD患者それぞれのアウトカムデータには制約があるため、定義と診断票を適用する際は正確を期すことが必須である³⁾⁴⁾。また、患者の懸念に細やかに配慮した専門用語を使用することが適切である。理想的な命名法は、新たな情報を取り込めるだけの柔軟性を持ち、なおかつ一貫した枠組みを維持できる強固なものであろう。用語は記述的で同時に遺伝学的病因を反映し、また、多様な表現型スペクトラムに対応しうるものでなければなら

表1 提唱された新命名法

旧命名法	新命名法
Intersex	Disorders of sex development (DSD)
Male pseudohermaphrodite	46,XY DSD
Undervirilization of an XY male	
Undermasculinization of an XY male	
Female pseudohermaphrodite	46,XX DSD
Overvirilization of an XX female	
Masculinization of an XX female	
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male or XX sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

表2 性分化異常症分類の1例

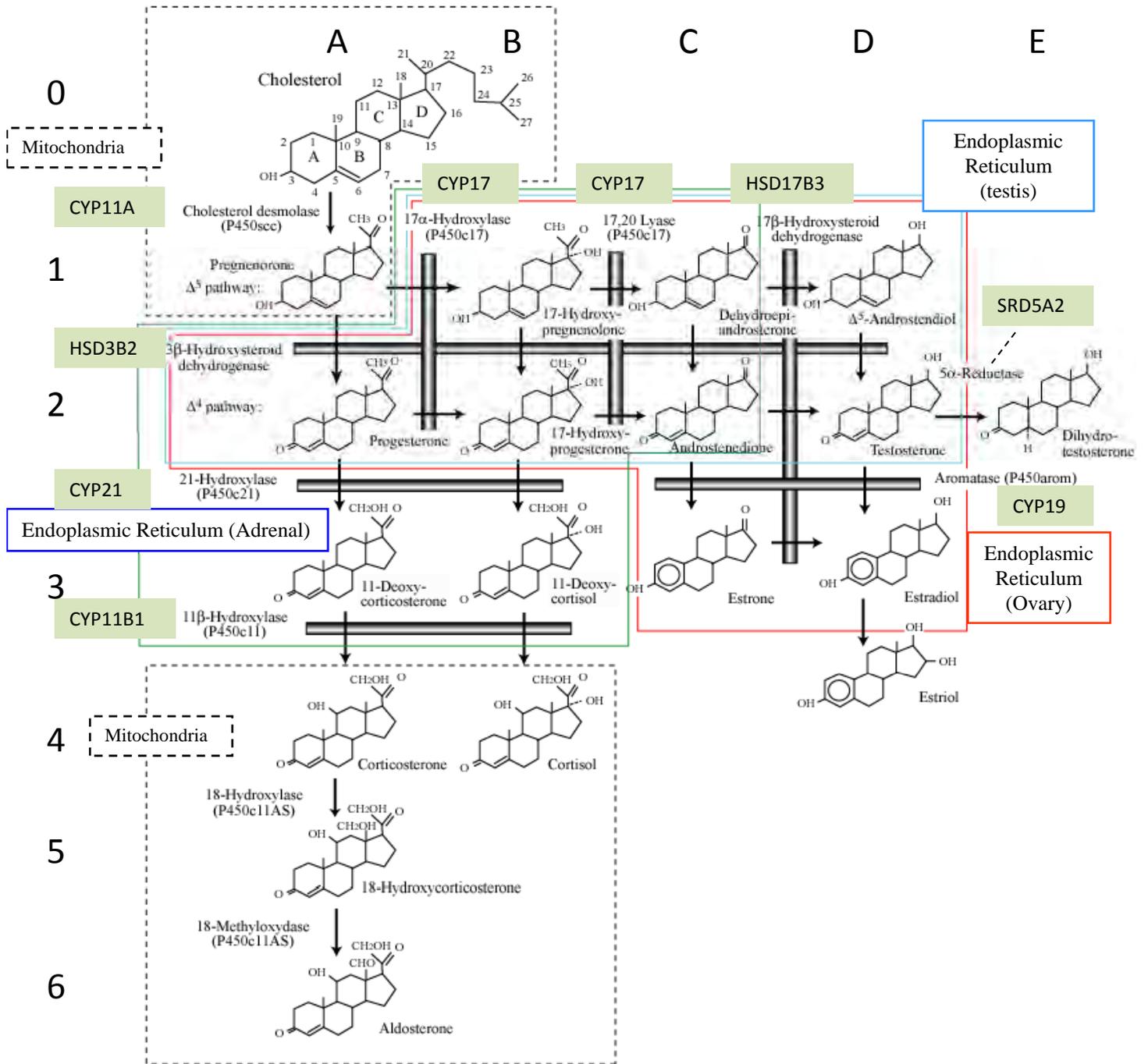
性染色体異常に伴う性分化異常症 (Sex chromosome DSD)	46,XY 性分化異常症 (46,XY DSD)	46,XX 性分化異常症 (46,XX DSD)
A) 45,X (Turner 症候群など) B) 47,XXY (Klinefelter 症候群など) C) 45,X/46,XY (混合性性腺異形成, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD) D) 46,XX/46,XY (キメラ, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD)	A) 性腺 (精巢) 分化異常 1. 完全型性腺異形成 (Swyer 症候群) 2. 部分型性腺異形成 3. 精巢退縮症候群 4. 卵精巢性 (ovotesticular) DSD 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 (17 β -HSD 欠損症, 5 α 還元酵素欠損症, StAR 異常症など) 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)	A) 性腺 (卵巣) 分化異常 1. 卵精巢性 (ovotesticular) DSD 2. 精巢発生異常 Testicular DSD (SRY+, dupSOX9 など) 3. 性腺異形成症 B) アンドロゲン過剰 1. 胎児性 (21 水酸化酵素欠損症, 11 β 水酸化酵素欠損症など) 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) C) その他 (総排泄腔外反, 陰閉鎖 MURCS など)

ない。臨床医と科学者はその使用を尊重し、患者と家族に理解できるものでなければならない。命名法案が DSD 分類にどのように適用できるかという例を表 2 に示す。

精神的性発達は、伝統的に 3 つの成分に概念化されている。性同一性 (gender identity) とは、ある人の男性または女性としての自己表現である (人によってはどちらか一方のみに識別できないことを付記しておく)。性的役割 (gender role, 性別の典型的行動) とは、一般集団における玩具の好みや身体的攻撃性などに見られる性的二型性を示す心理学的特徴である。性的指向 (sexual orientation) とは、性愛的関心の方向 (異性愛, 両性愛, 同性愛) であり、行動、空想、関心を含む。精神的性発達は、アンドロゲン曝露、性染色体上の遺伝子、脳構造、ならびに社会環境や家族動態等の多数の因子に影響される。

性別への不満 (gender dissatisfaction) とは、割り振られた社会的性 (法律上の性, 養育上の性) への不幸感を意味する。性別への不満の原因は、よく理解されていない。性別への不満は一般集団より DSD 者に多くみられるが、核型、出生前アンドロゲン曝露、生殖器男性化の程度、または割り当てられた社会的性別から予測することは困難である^{5)~7)}。出生前アンドロゲン曝露は、他の精神的性発達の側面と明らかに関連している⁸⁾⁹⁾。先天性副腎過形成女児の小児期遊び行動は量依存性であり、より重度の遺伝子変異と著明な外生殖器男性化を有する女児は、男児の玩具で遊ぶことが多い¹⁰⁾。出生前アンドロゲン曝露も、母性的関心や性的指向等の他の心理学的特徴と関連する。性特異的行動、性的指向、および性同一性が乖離可能であることは強調されるべきである。したがって、DSD 各人における同性愛指向 (養育上の性に対して) や強い異性的関心 (cross-sex interest) は、誤った社会的性決定の指標とはならない。DSD 者における精神的性発達の多様性を理解するためには、脳の性分化および行動にアンドロゲンが著明であるが複雑な作用を及ぼすことを示すヒト以外の種の研究を参照する必要がある。アウトカムは、アンドロゲン曝露の時期、量、種類、受容体の利用可能性、および社会環境による修飾に影響される^{11)~14)}。

げっ歯類の研究データは、性染色体上の遺伝子も脳構造と行動に直接影響する可能性を示唆する¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし、完全型アンドロゲン不応症 (CAIS) 患者の研究からは、データは限られているものの、Y 染色体上の遺伝子が行動に果たす役割は支持されない¹⁷⁾。脳構造の性差は、様々な種で知られており、一部の種では思春期の始まりと時期を同じくすることからホルモン反応性の関与が推測される^{18)~20)}。辺縁系と視床下部は、両者とも生殖に関与し、特定の核において性差を示すが、これらの差がいつ現れるかは明白でない。性差の解釈は、細胞死とシナプス形成が正常な成熟に及ぼす作用、および経験が脳に及ぼす作用により複雑になる。現時点において、脳の構造は社会的性決定にとって有用でない。



1 性分化の異常

“Disorder of sexual differentiation (DSD)”

1. 性分化の異常に見られる階層性
 - A. 性染色体の異常
 - 1) 性染色体そのものの異常
精巢決定遺伝子(**SRY**)の転座・欠損 (XX Male; XY female)
 - 2) 性染色体の組み合わせの異常
XO: 卵巣無形成・低形成("Turner"); XXX (n X, n>3): "super female"; XYY: "super male";
XXY: 精細管低形成("Klinefelter")
 - 3) Chimera=真性半陰陽(true hermaphroditism) : "ovotestis"(mixed/bilateral/unilateral)を持つ
ambiguous genitalia at birth (性別判定の「保留」); breast development & virilization at puberty
 - B. 性ホルモン合成の異常
 - 1) 副腎における合成 (Adrenal androgen)
 - 2) 性腺における合成 (in sufficient synthesis)
 - 3) 標的臓器における代謝 ("Penis-at-12syndrome")
 - C. 性ホルモンリセプター・転写活性調節因子の異常
Testicular feminization (*Tfm*, 精巢性女性化症・アンドロゲン受容体欠損症)
Estrogen α receptor 欠損症
 - D. Müllerian Regression Hormone (MRH)の異常
XY male with fallopian tube & uterus (no ovary, of course!)
XX female without fallopian tube & uterus (caused by non-testicular MRH, or genetic failure to form Müllerian duct)
2. 副腎皮質ステロイド合成系に起因する性分化の異常
先天性副腎過形成 Congenital adrenal hyperplasia
仮性半陰陽 pseudohermaphroditism

2 先天性副腎過形成症：内分泌系のフィードバック制御に起因する病態

昭和64年1月から、21-水酸化酵素欠損症が新生児マススクリーニング検査の対象疾患となる(計6項目。他には何があるか?)。

塩喪失型の先天性副腎皮質過形成の新生児では生後二週間以後、脱水や循環ショックが起こる。マススクリーニング実施以前の確定診断は平均55日令ぐらい。塩喪失が軽度の単純型では男性化が相当に進行してから受診するため6歳代だった

1. 副腎酵素欠損症のうちコルチゾールができないことにより、下垂体からACTHが過剰に分泌される結果副腎が過形成をきたすものを先天性副腎過形成症と呼ぶ

- A. 先天性副腎過形成症 (図で確かめること!) :
 - a. リポイド過形成症 (これは酵素欠損ではない。後述)
 - b. 21-水酸化酵素欠損症 (21-Hydroxylase, P450c21) 「塩喪失型の女性仮性半陰陽」
塩喪失型の他、単純男性化型と遅発型がある
 - c. 11 β -水酸化酵素欠損症 (11 β -Hydroxylase, P450c11) 「高血圧型の女性仮性半陰陽」
 - d. 17 α -水酸化酵素欠損症 (17 α -Hydroxylase, P450c17)

- e. 3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症 (3β-Hydroxysteroid dehydrogenase)
(遅発型では思春期以降成長加速、生理不順、ニキビ、不妊など)

B 過剰な ACTH 分泌過剰をきたさないもの (アルドステロン合成の欠如) :

18-ヒドロキシラーゼ欠損症

18-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症

2. 発症頻度 (21-水酸化酵素欠損症以外は正確でない)

先天性副腎過形成のうち

21-水酸化酵素欠損症 87. 2%

リポイド過形成症 5.5 %

17α-水酸化酵素欠損症 1.9 %

11β-水酸化酵素欠損症 1.7 %

3β-ヒドロキシステロイド脱水素欠損症 1.8%

発症頻度には人種差があり、リポイド過形成症、17α-水酸化酵素欠損症は日本人に比較的多い。

3. 症状

A 共通の症状

1)コルチゾールとアルドステロンの不足 :

低血糖、食欲不振、易疲労感、低血圧、塩喪失、循環障害、ショック

低ナトリウム・高カリウム血症

2)ACTH 過剰 : 皮膚の色素沈着

B 病型による症状

1) 性ステロイド過剰 (女児の 21 水酸化酵素欠損症、11β-水酸化酵素欠損症) : 女児外性器の男性化 (陰核肥大、共通泌尿生殖洞など。脳も!)。新生児期から治療をうけていない場合には男女とも思春期早発症

2) 3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症では DHEA (アンドロゲン作用が弱い) の蓄積とテストステロンの不足から女児の外性器の男性化、男児の尿道下裂

3) 性ステロイド不足 (男児のリポイド過形成症、3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症、17α-水酸化酵素欠損症) : 男児の尿道下裂、停留睾丸や女性型の外性器

4) 17α-水酸化酵素欠損症では高血圧に加え、性ホルモンの不足から男女とも二次性徴発達不全や思春期遅滞がみられる

5) 18-水酸化酵素欠損症、18-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症ではアルドステロンの単独の不足により塩喪失・低血圧・低ナトリウム・高カリウム血症など

6) 11β-水酸化酵素欠損症 : 「高血圧型の女性仮性半陰陽」

4. 病因 : 常染色体劣性遺伝。21-水酸化酵素欠損症は約 1 万 5 千~2 万に 1 人の発症率であることから、この遺伝子のキャリアは 70 人に 1 人 (劣性遺伝子のキャリア同士が結婚して、子どもが病気になる確率は 25%, $1/70 \times 1/70 \times 1/4 = 1/19600$)。突然変異により発症した例もある。男女差はない。大部分は新生児期、遅発型の場合は、幼児期以降に発症・来診する。

5. 治療法 : 生理量のコルチゾールの投与。アルドステロン不足の場合は、*Florinef* (fludrocortisone acetate) を内服。治療には良く反応し生命予後は良好。

6. リポイド過形成症(Prader病)と StAR

全ステロイドホルモンの欠損を特徴とする。出生時より副腎不全症状を呈し、46,XY の個体では精巣での男性ホルモン産生障害のため外性器が女性化する。常染色体性劣性遺伝病である。

StAR (steroidogenic acute regulatory protein) : ステロイドホルモン合成の律速段階はミトコンドリア内膜へのコレステロールの移送とミトコンドリア内での酵素反応 (P450_{scc}) による。コレステロールを移送する代謝回転の早いミトコンドリア膜タンパクがStARである。ACTHやLH/FSHの受容体刺激によるcAMP活性化により生成される

StAR遺伝子は、染色体の8p11.2に存在し、8kbの長さで7ケのエクソン、6ケのイントロンよりなる。遺伝子異常には第7エクソンにストップコドンをつくる変異が多い。その他ミスセンス変異、スプライシング変異、一塩基挿入などが見出されている。

本症では StAR の異常により副腎及び性腺におけるすべてのステロイドホルモンが合成できない。比較的日本人に多くみられ、約 100 例が報告されている。

症状 : 出生時より著しい副腎不全症状(哺乳不良、嘔吐、不活発など塩喪失症状)、体重増加不良などをみる。46,XY 個体ではテストステロン分泌がないため外陰部は女性型となる。精巣下降も障害され、腹腔内、鼠径部、大陰唇に停留する。精巣の構造は正常で germ cell も認められる。ミューラー管由来の内性器は存在しない。46,XX 個体では卵巣での卵胞形成は認められる。

診断 : 副腎不全症状、皮膚色素沈着、男女を問わず女性型の表現型。内分泌学的には、コルチゾール、アルドステロン、性ホルモンすべてが欠乏する。ACTH の高値、レニン活性の高値、尿中 C19、C21 ステロイド低値。LH - RH 試験で LH/FSH の過剰反応。また低 Na ・高 K 血症。家族内発症例がかなりの頻度で見られる。

治療 : 急性期の副腎不全 (グルココルチコイド及びミネラルコルチコイド欠乏、脱水、酸血症の矯正、低血糖) の治療

維持療法として グルココルチコイド・Florinef の投与。食塩量は 0.1~0.3g/kg/日(最高 3g/日)を投与する。男児では異所性精巣摘出。思春期以降は、性ホルモン補充により二次性徴を出現させる

3 副腎皮質ステロイドホルモン合成酵素欠損症 (まとめ)

病型	臨床症状				頻度 (概数)
	男性化・性腺機能不全	高血圧	塩喪失(低血圧)	色素沈着	
先天性副腎過形成 21-水酸化酵素欠損症 単純男性化型 塩喪失型 遅発型	男性化 男性化・塩喪失 成長加速・生理不順・ニキビ・不妊		顕著	あり あり	87.2%
11β-水酸化酵素欠損症	男性化	顕著		あり	1.7%
17α-水酸化酵素欠損症	男性:外陰部の女性化 女性:無月経・二次性徴不全	あり		あり	1.9%
3β-ヒドロキシステロイド 脱水素酵素欠損症	男性:尿道下裂・停留睪丸など 女性:男性化		あり	あり	1.8%
リポイド過形成	男女を問わず女性型表現型		あり	あり	5.5%
18-ヒドロキシラーゼ欠損症			顕著		
18-ヒドロキシステロイド デヒドロゲナーゼ欠損症			顕著		