

2017年4月13日(木)
第69回日本産科婦人科学会学術講演会
専攻医教育プログラム6

専攻医教育プログラム6 女性医学

2) 性分化異常 / 生殖器形態異常

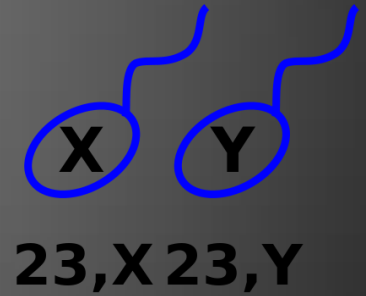
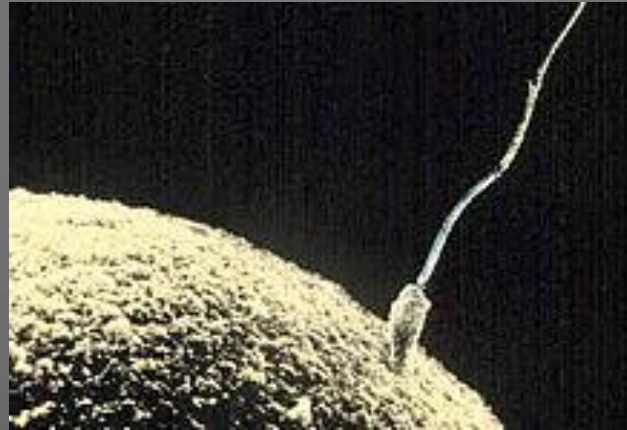
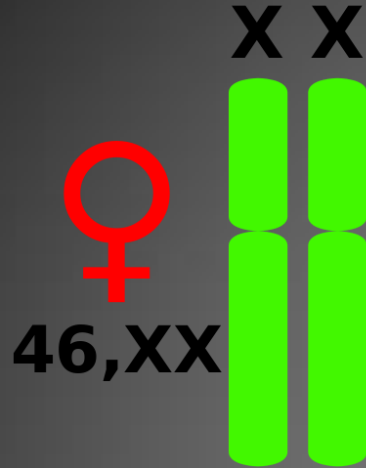
北里大学
金井雄二

第69回日本産科婦人科学会学術講演会
利益相反状態の開示

筆頭演者氏名： 金井 雄二
所 属： 北里大学 産婦人科

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

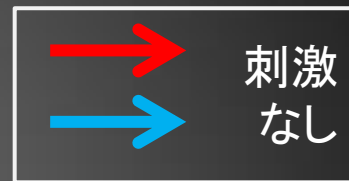
染色体の性決定



SRY(—)



SRY(+)



未分化
性腺

卵巢

精巢

Muller管 · Wolff管

女性器
子宮・膣

男性器

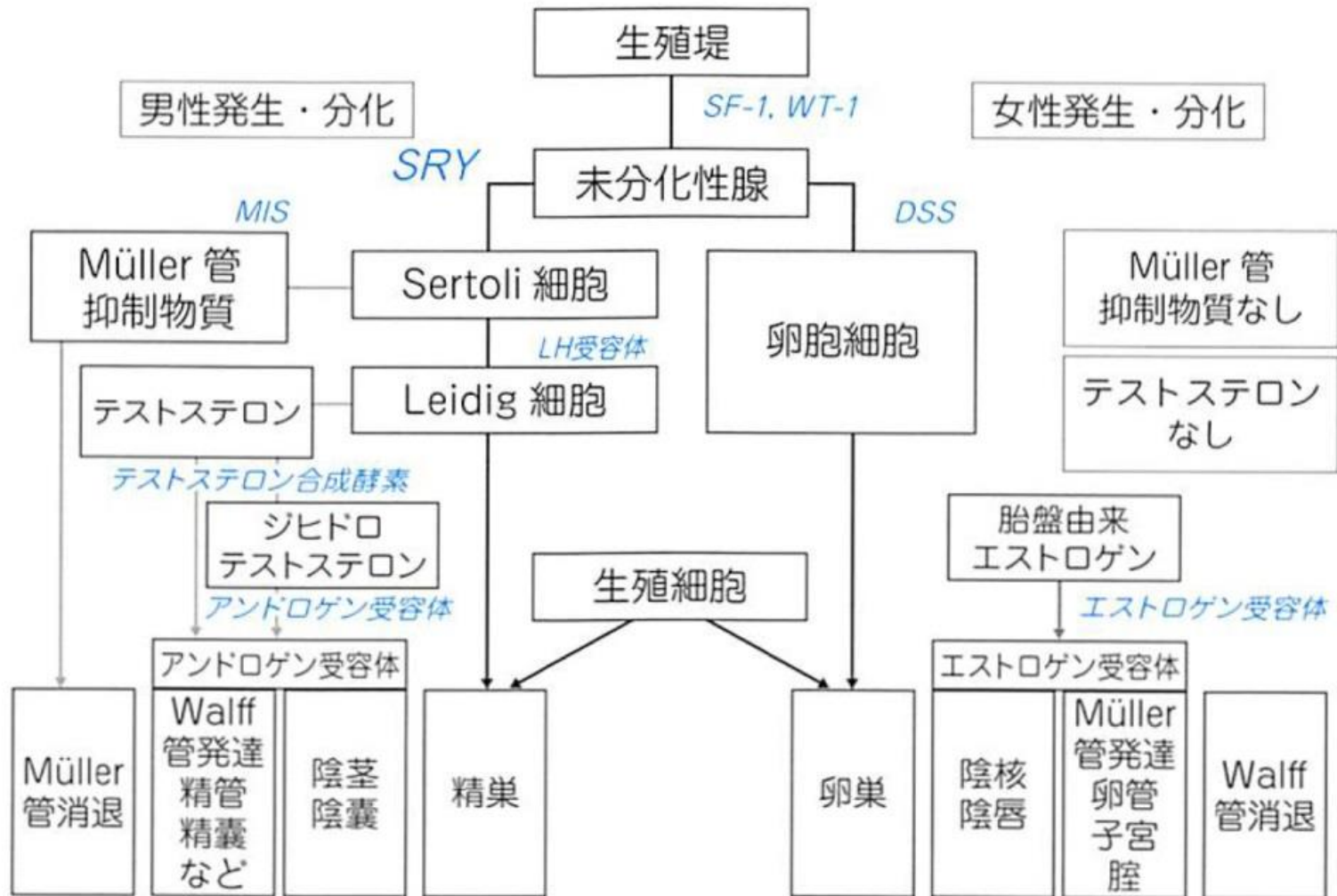
AMH(—)

AMH(+)

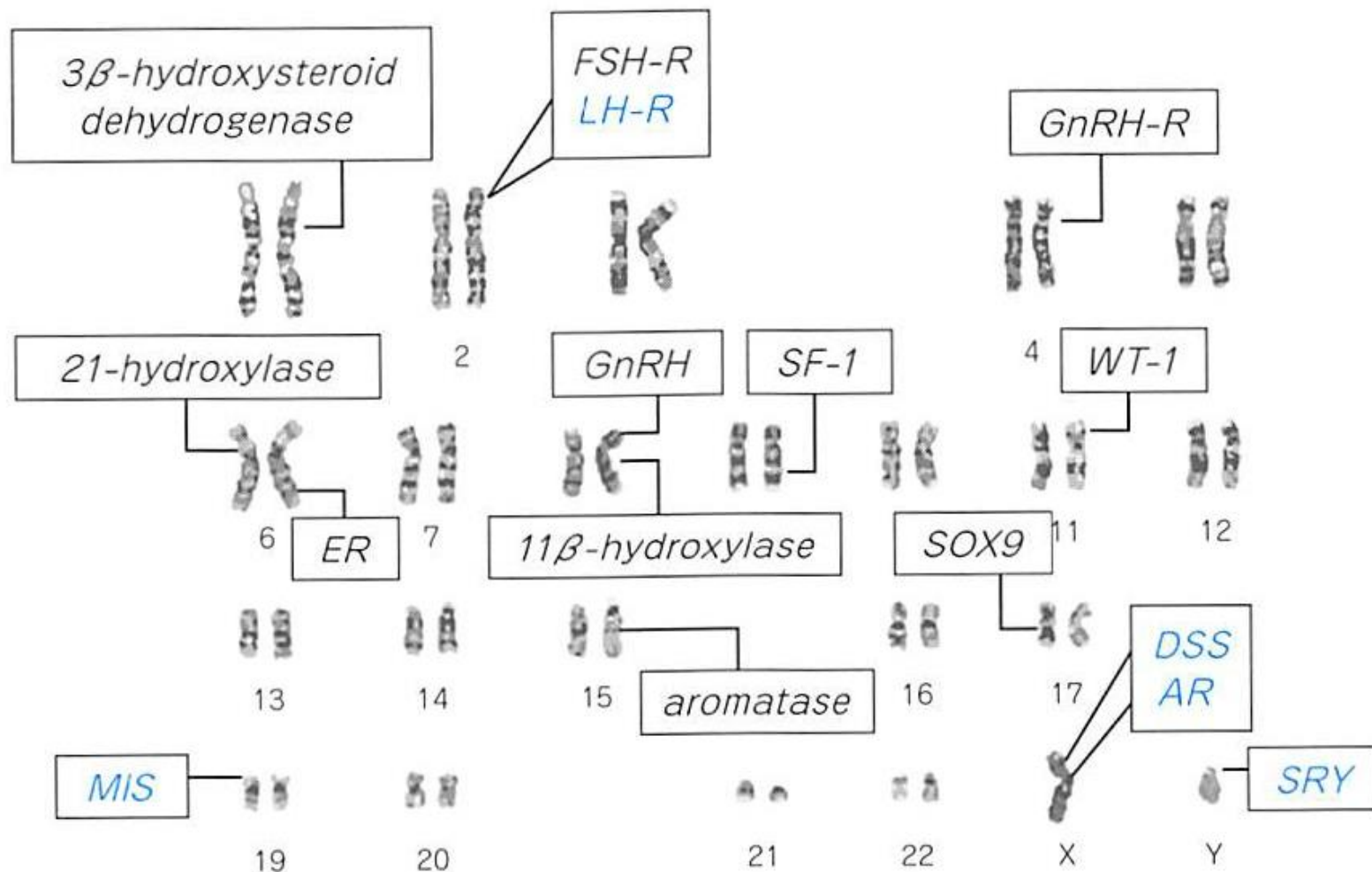
Muller管抑制因子
(anti-Müllerian hormone; AMH)

SRY: sex-determining region on the Y
chromosome 性腺決定因子

性の発生と分化



性の発生・分化に関する主な遺伝子の座位



内性器

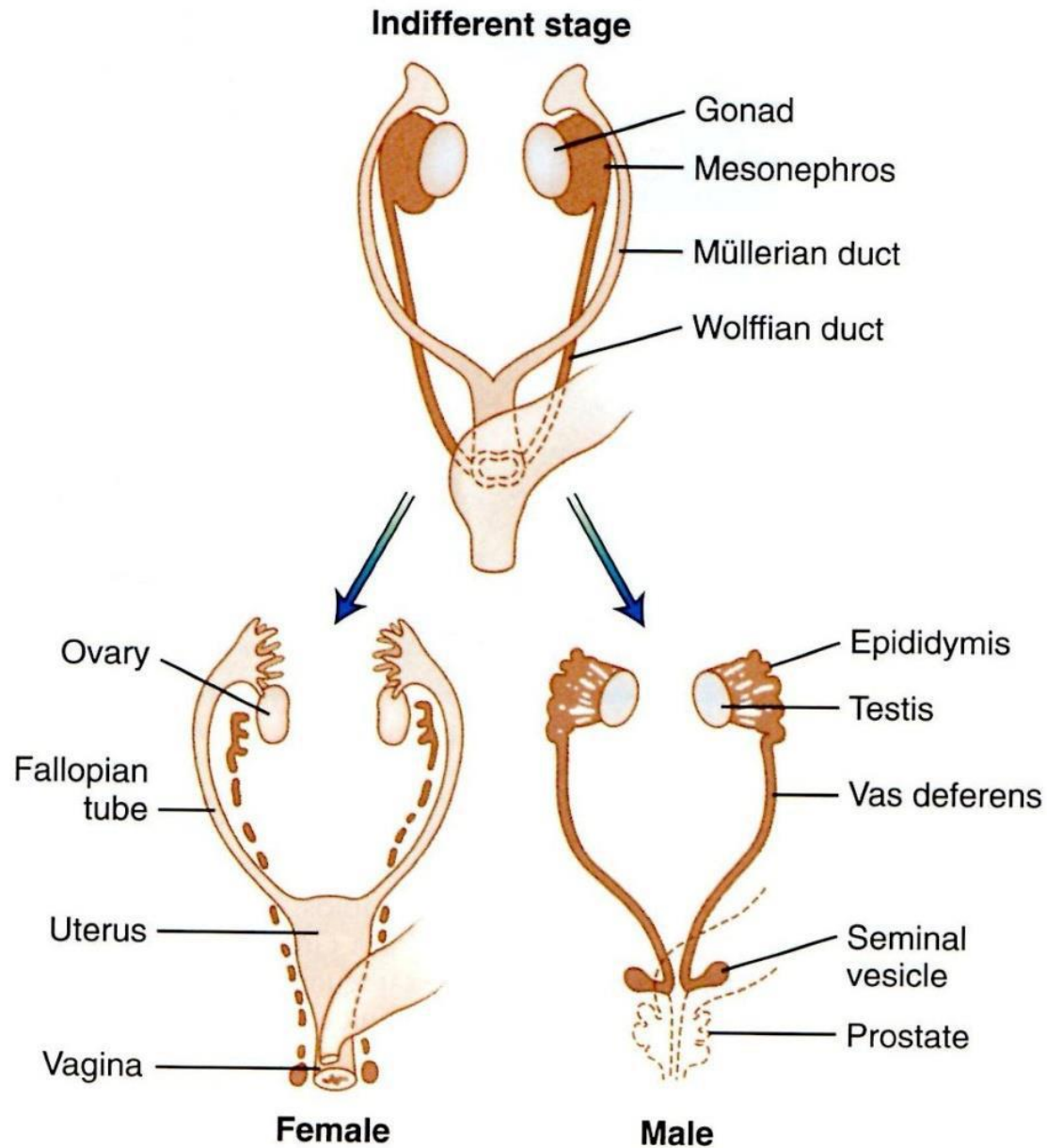


図: Williams textbook of Endocrinologyより

外性器

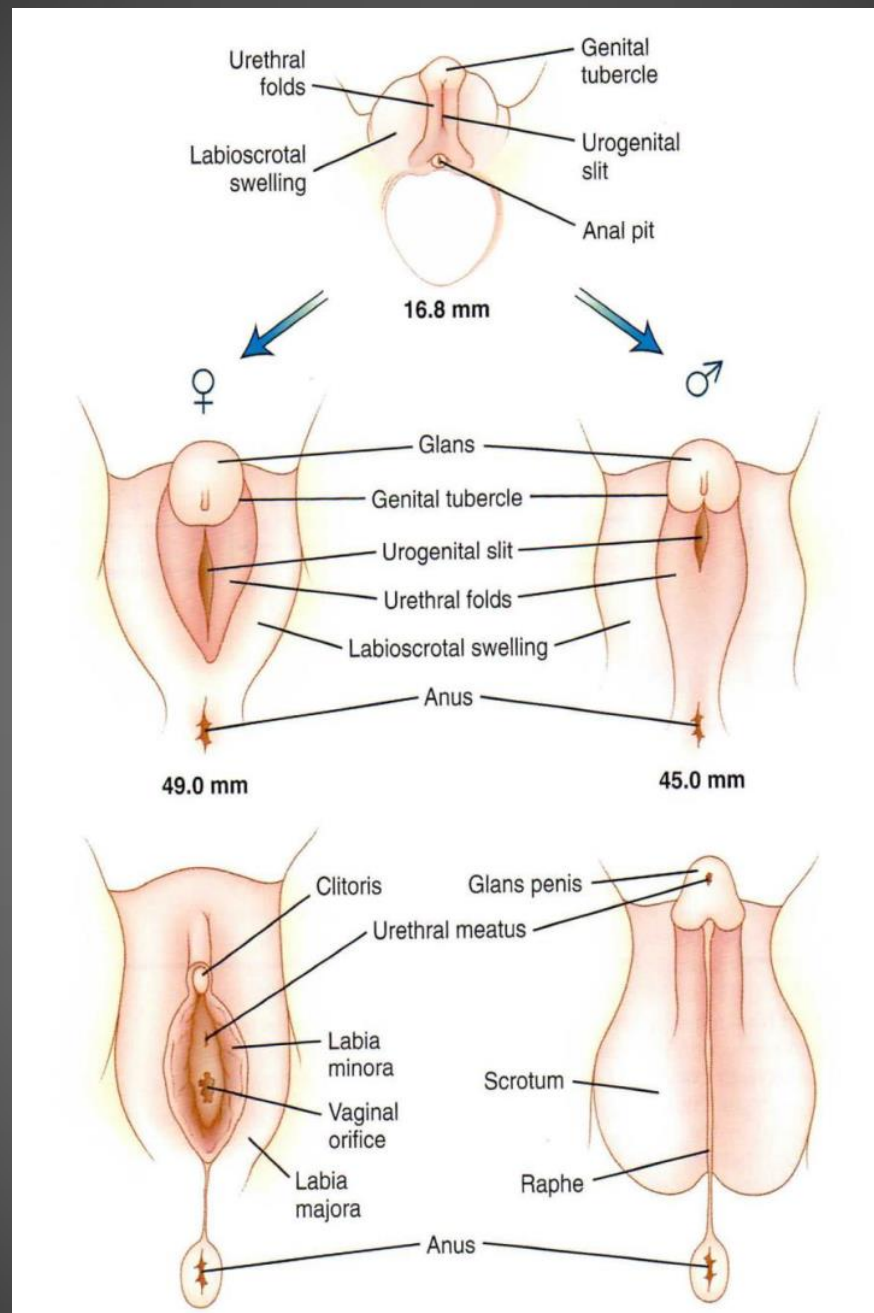
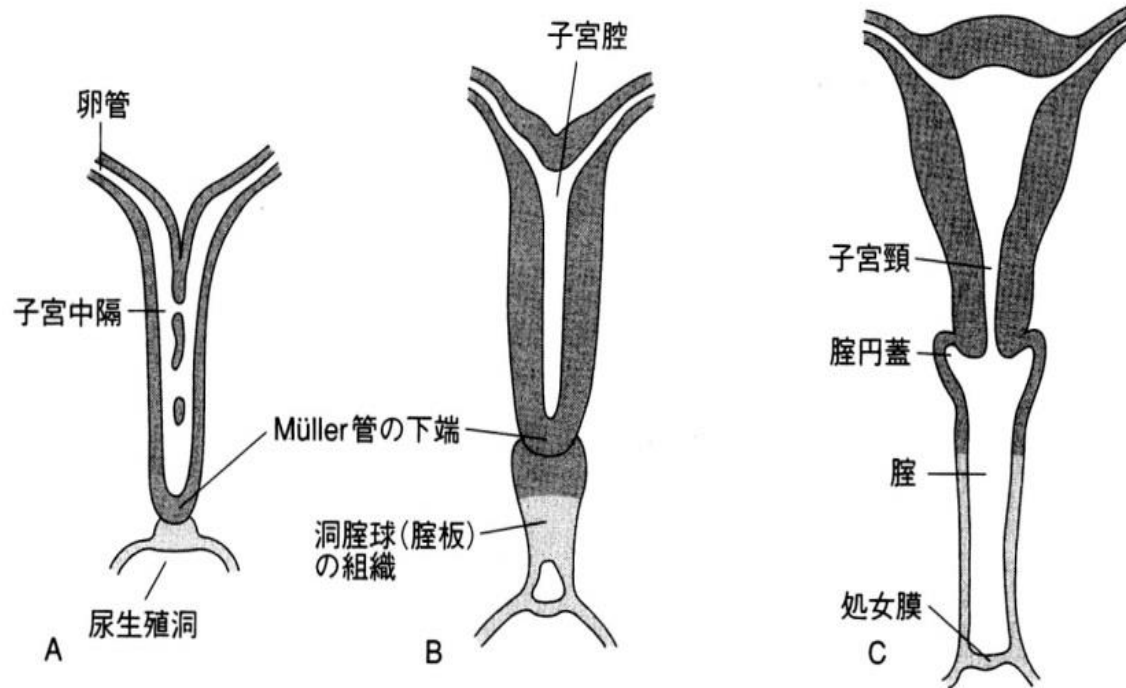


図: Williams textbook of Endocrinologyより

子宮と膣の形成



- A. 胎生9週 子宮中隔の消失
- B. 胎生第3か月末
- C. 新生児 膣の上部と膣円蓋はミュラー管組織の空胞化し
下部は洞腔球組織の空胞化により形成

性分化異常 / 生殖器形態異常 問題となるタイミング

- 出生時→あいまいな外性器 ♂？ ♀？
（社会的性、養育上・法律上の性決定）
～「性分化疾患初期対応の手引き」～
日本小児内分泌学会性分化委員会（H23. 1月）より
- 月経発来時期（2次性徴）
→ 月経発来がない！ 乳房発達がない！
- 不妊
→ 妊娠しない！！

出生時→あいまいな外性器 ♂？ ♀？ (社会的性、養育上・法律上の性決定)

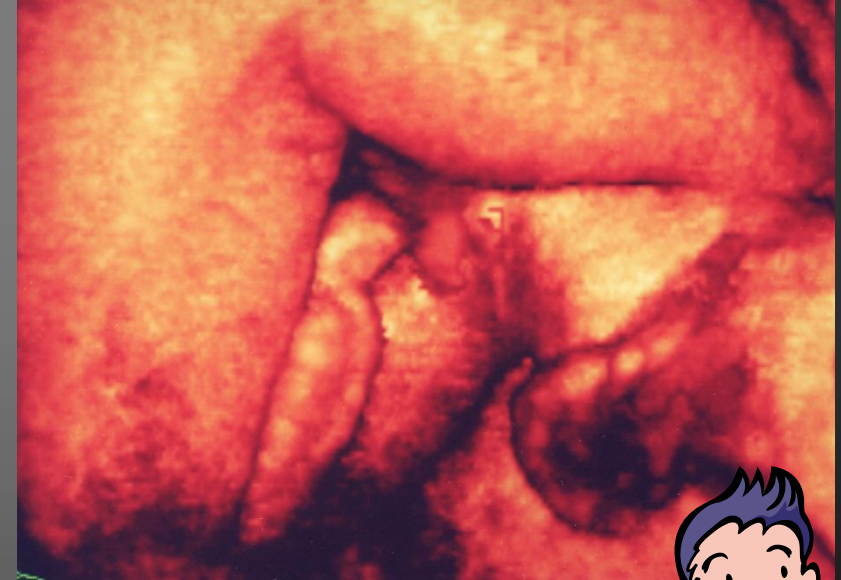
～「性分化疾患初期対応の手引き」～
日本小児内分泌学会性分化委員会(H23. 1月)より

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、蔑視的な意味合いから使用が好ましくない



精巣・卵巣や性器の発育が非典型的である状態
→性分化疾患(Disorders of sex development:DSD)に統一

性別

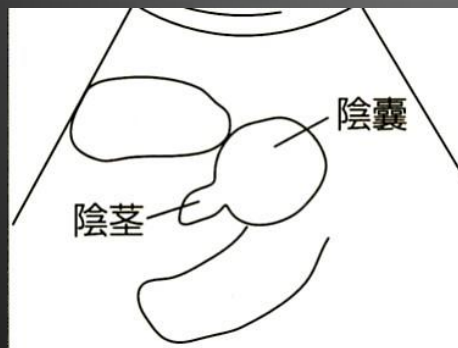


♂ ? ♀ ?

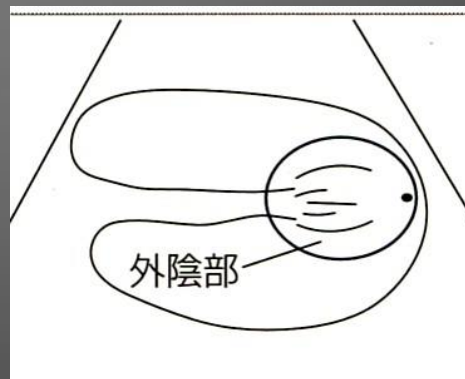


性別

男児



女児



♂

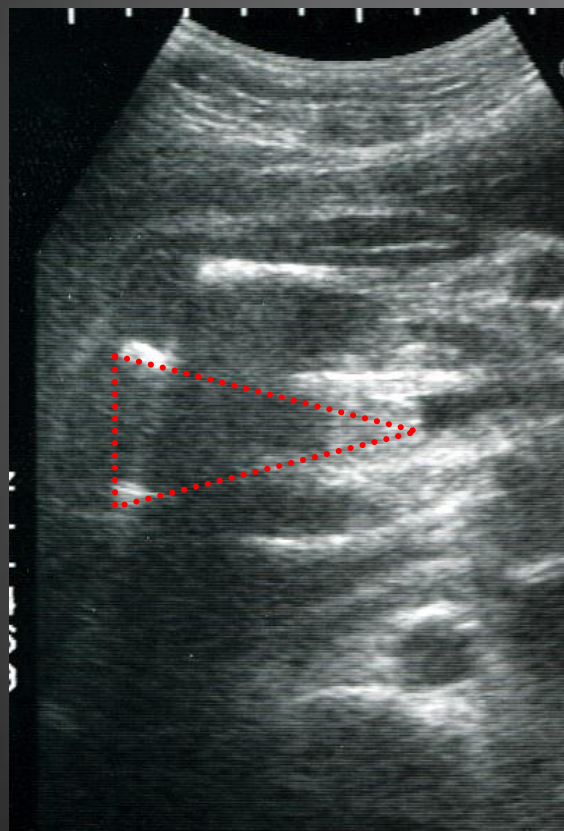


♀



はっきりわからない！

坐骨を含む骨盤底横断像を見てみよう！（夏山ら 1980）



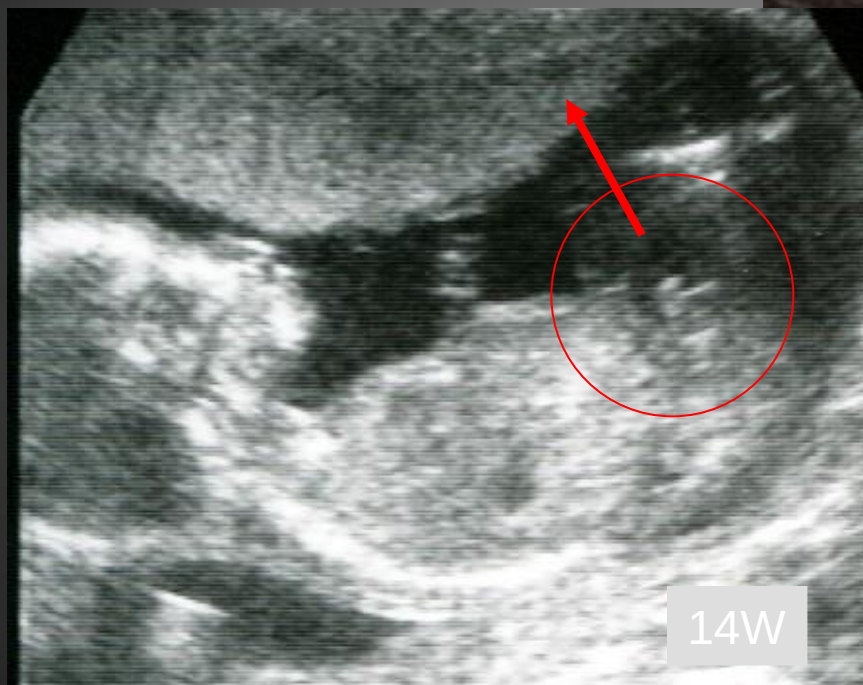
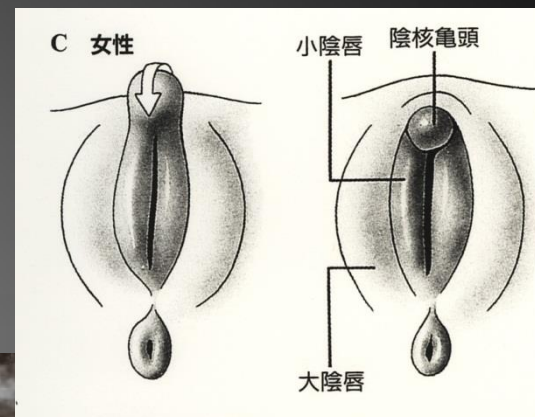
♂



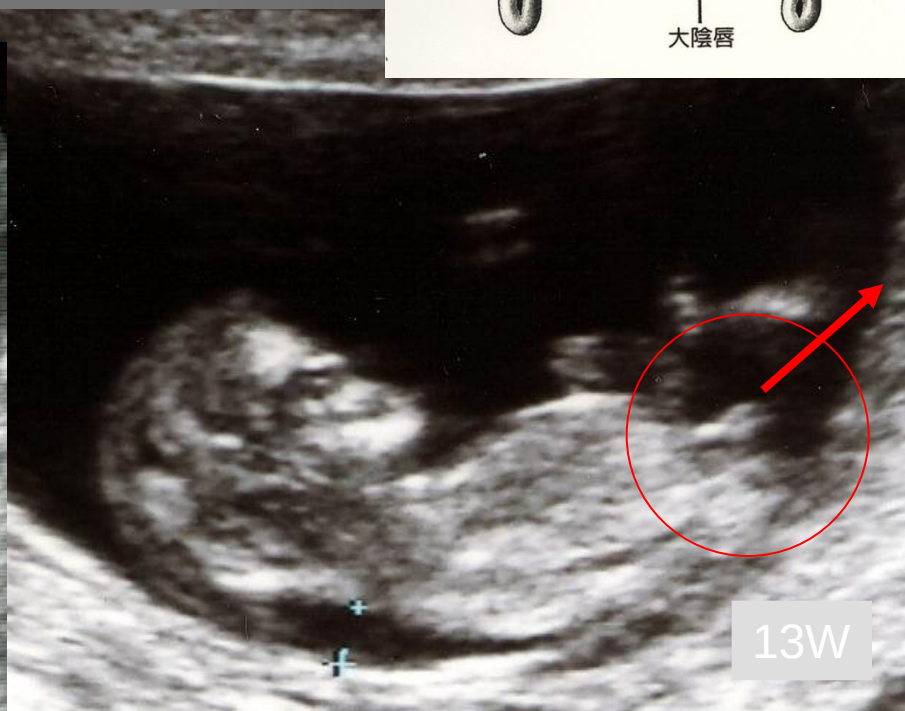
♀



♂ ? ♀ ?



♂



♀

性分化疾患とは

～日本小児内分泌学会性分化委員会「性分化疾患初期対応の手引き」より～

- 性分化疾患とは
卵巣・精巣や性器の発育が非典型的である状態
- 性分化疾患を疑う所見
外性器所見が典型的男児／女児とは以下の点で異なる。
 1. 性腺を触知するか？：停留精巣など
 2. 陰茎あるいは陰核の状態：矮小陰茎あるいは陰核肥大か？
＊ 亀頭が露出していれば陰核肥大を疑うが、露出していなくても陰核肥大でないとは言えない。）
 3. 尿道口の開口部位：尿道下裂あるいは陰唇癒合がないか？
通常的位置と異なるか？
 4. 陰嚢あるいは陰唇の状態：陰嚢低形成あるいは大陰唇の男性化（肥大し皺がよる）がないか？
 5. 膣の状態：膣盲端（dimple のみの形成もあり）や、泌尿生殖洞（尿道口と共通になる）はないか？
 6. 色素沈着はないか？

- 性分化疾患に合併する、早急に確認すべき所見：
急性副腎不全・急性腎不全
 1. 血清電解質異常（低ナトリウム、高カリウム血症）
 2. 発症は数日遅れることがある。
- 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。

性分化疾患初期対応

日 齢	診断・治療	医療者間	保護者への対応	
			説明時の表現（提案）・しておきたいこと	避けたい表現・行動
出生時	- 生命予後に直結する疾患の鑑別（副腎疾患等） - 外科的疾患に対する対応 - 早産児に対する対応^{*1} - 診察：外性器の形態（陰茎/陰核長、尿道口/膣口の開口と位置など）、性腺を触知するか - 血液・尿検査：17-OHP（濾紙血も）	- 性分化疾患に関わる医療者の召集／専門家へのコンサルト開始 - 施設内で保護者への説明内容の統一（説明者を決めた方がよい） - 経験豊富な施設へのコンサルト・転院も考慮（小児内分泌学会 HP 参照） - 心理介入開始が望ましい。	「外性器の成熟が遅れています。性分化疾患が疑われます。」 「性分化疾患とは、卵巣・精巣や性器の発育が非典型的となるものです」 「性別については、検査をして判断をしましょう」 - 診断までの期間等初期の見通しを説明する。「検査の結果が出るまでには 1 週間以上必要です。追加検査が必要になることもあります。2 週間以内に結果が出せるように計画しますが、必ず全ての結果が揃うとは限りません。」 - 説明時には、両親がいる場合は両親揃っていること。 - 祖父母への対応：児の状態の理解と両親への支援を促す。 - 児の問題点が性の分化に関わることであれば（副腎・腎等の合併症がなければ）、他は健常であることを積極的に伝える。 - 家族内で誰の責任である、という議論にならないように、特に産褥期の母親のメンタリティーに配慮し、責められることがないように十分に説明する。	「男の子か女の子かわからない」 「不完全」「異常」という言葉は使わない。 - その場で最も可能性のある性を安易に告げない。

～7日まで	- 染色体検査（SRY、G-banding） - 性腺・内性器の検索（超音波検査、MRI、尿道造影、腹腔鏡、性腺生検等） - 血液・尿検査^{*2} - 原疾患の診断（可能な限り） - 合併症の検索（副腎／腎疾患等） - 遺伝子検査	- 社会的性の判定^{*3} - 社会的性選択と疾患予後に関わる多因子を考慮した診療計画策定（泌尿器科の治療・内科的治療の内容と時期）^{*4}。 - 原疾患の治療 - 心理カウンセリング - 性別判定までは入院継続を考慮	- 出生時の説明の反復・理解の確認 - 出生届の保留（保留可能であることの周知）「出生届は急ぐ必要はありません」「期限延長が可能です」 - 医療保険が問題となる場合「性別・名前保留で提出が可能」 - 検査結果が揃って解釈可能となったところで説明することが望ましい。 - 医療者からの社会的性別の提言と診療計画の説明を行い、両親を含め検討。両親の希望を充分汲み取る。	「わからない」は避ける 「不完全」「異常」という言葉は使わない。 - 出生届を急がせることは避ける。 - 検査結果を個々に説明することを避ける。特に染色体検査結果のみ説明することはしない。
～14日まで	- 性腺・内性器の検索（超音波検査、MRI、尿道造影、腹腔鏡、性腺生検等） - HCG 負荷試験^{*5} - 原疾患の診断（可能な限り） - 合併症の検索（副腎／腎疾患等） - 遺伝子検査	- 社会的性の判定^{*3}、判定に苦慮する症例については集学的チームによる判断を検討する。 - 社会的性選択と疾患予後に関わる多因子を考慮した診療計画策定（泌尿器科の治療・内科的治療の内容と時期）^{*4}。 - 原疾患の治療 - 心理カウンセリング - 性別判定までは入院継続を考慮	- 出生時の説明の反復・理解の確認 - 出生届（名前、性別）の保留（保留可能であることの周知）「出生届は急ぐ必要はありません」「期限延長もやむを得ない場合は可能です」 - 医療保険が問題となる場合や家族の心理状態などを鑑みて必要のある場合、「性別・名前保留で提出が可能」であることを伝える。 - 検査結果が揃って解釈可能となったところで説明することが望ましいが、経過時間を配慮し、この時点での検査結果に基づいた説明を行う。	「わからない」は避ける。 「不完全」「異常」という言葉は使わない。 - 出生届を急がせることは避ける。 - 検査結果を個々に説明することを避ける。特に染色体検査結果のみ説明することはしない。 - 社会的性決定に際し、十分な説明がないまま「どちらにしますか？」「どちらでもいいですよ」といった言い方は避ける。

			- 診断がついた場合、医療者からの社会的性別の提言と診療計画の説明を行い、両親を含め検討。両親の希望を充分汲み取る。 - 診療計画については、あらゆる治療の可能性と性自認の問題の可能性も含め説明する。	
～1 ヶ月	- 性腺・内性器の検索終了、(超音波検査、MRI、尿道造影、腹腔鏡、性腺生検等) - HCG 負荷試験[※] - 原疾患の診断確定(可能な限り) - 合併症の治療(副腎/腎疾患等) - 遺伝子検査	- 社会的性は生後 1 ヶ月までには確定できるよう検査等を進める。 - 診療計画の確定 - 心理的サポートの継続・強化と必要に応じて遺伝カウンセリング - 原疾患の治療継続 - 性別判定までは入院継続を考慮	- 医療者からの社会的性別の提言と診療計画の説明を行い、両親を含め検討。両親の希望を充分汲み取る。 - 診療計画については、あらゆる治療の可能性と性自認の問題の可能性も含め説明する。	社会的性決定に際し、十分な説明がな いまま「どちらにしま すか?」「どちらでもい いですよ」といった言 いは避ける。
～6～12 ヶ月	(必要に応じて) テストステロン療法 - 外陰形成術(第一期) (必要に応じて) 性腺生検・摘出術	- 外科(小児泌尿器科や小児外科)と小児科の連携は密にする。 - 心理的サポートの継続・強化と必要に応じて遺伝カウンセリング - 原疾患の治療継続 - 産婦人科医の意見を聞く。	- 長期的診療計画の説明 - 予後の説明(不確定なことは「不確定である」ときちんと説明するが、希望的側面も話せるとよい。二次性徴、性交、妊孕性についても可能な限り説明) (必要に応じ) 産婦人科医を紹介	
～1.5 歳	- 外陰形成術 (必要に応じて) 性腺生検・摘出術	性自認成立までに終了しておいた方が望ましい泌尿器科処置について確認		

- * 1 早産児への対応：早産児では、1) 外性器の発達が未熟であり、精巣下降が生理的に不十分な場合があることや陰茎長の基準値がないこと、2) 一般状態が不良で、浮腫などにより診察所見が充分得られなかったり、脂肪組織が少ないために陰核を肥大と過大評価してしまうことがあること、3) 経験豊富な医師による診察の機会が作れない場合があることから、早期性別判定がしばしば困難となり、経時的に詳細な観察を要する。そのため、判定に時間がかかることを伝え、拙速な判断はしないようにするが、生命予後不良な場合には、保険などの社会的な要因を考慮して中途での判断もやむを得ない。この場合、戸籍上の性変更が可能であることを伝える。
- * 2 検査項目・検査の手順 → 表1・図1参照
- * 3 社会的性決定は複数科の意見を元に判断すること。集学的チームがあることが望ましい。
- * 4 泌尿器科・内科治療の実際 → 表2参照
- * 5 HCGテスト：精巣機能（テストステロン分泌能）検索が必要な場合におこなう。
生後1週以降 2ヶ月くらいまでに行う。
測定項目：テストステロン、DHT（保険未収載）、アンドロステンジオン（保険未収載）

戸籍法第49条

- 「出生の届出は14日以内に提出しなければならない」
- 性別、名前は未載で提出し追完できる
- 「追完」の記録が残る
- 正当な理由があれば届出期限延長はできる
- 提出後に性別変更する際には、家庭裁判所での審議が必要であり、手続きに時間がかかる(数ヵ月)
- 「変更」の記録が残る

14日以内に、社会的性別を決定できることが望ましい

小 括

新生児外性器異常症例では、社会的性、養育上・法律上の性を迅速・適切に判断する必要があり、本人のみならず家族にとって重大な問題となる。

その後の診療においても 専門医，コメディカルを含めたチームでフォローする体制が望ましい。

性分化疾患は経験豊富な専門施設で！

- 月経発来時期(2次性徴)
 - 月経発来がない！乳房発達がない！
- 不妊
 - 妊娠しない！！

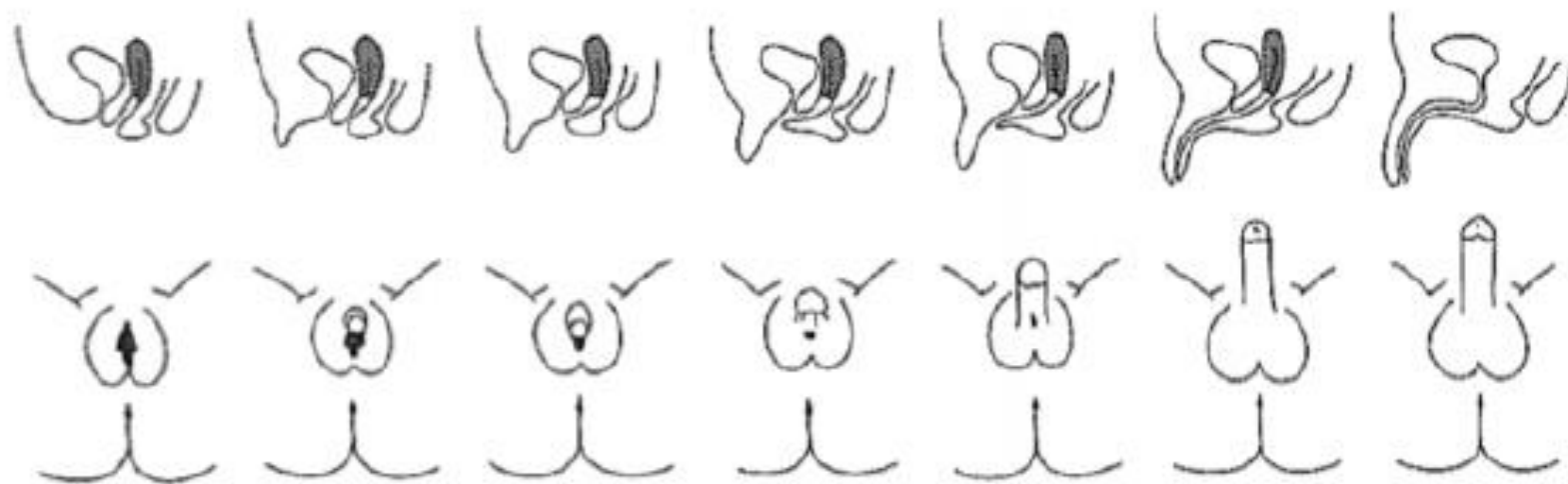


性分化異常 / 生殖器形態異常

性分化疾患の診断に必要な病歴所見

項目	要点
家族歴	兄弟姉妹の二次性徴, 女性の場合月経の有無
母親の妊娠経過	妊娠中の薬物服用についても確認する
出生時所見	身長・体重, 外性器所見, 外表奇形の有無など
病歴	身体発達, 精神発達, 二次性徴
局所所見(視診)	乳房の発達の程度, 外陰の形態, および発達の程度, 膣の有無
局所所見(内診)	膣, 子宮, 卵巣の有無および形状など

女性外性器の男性化を対象としたPrader分類

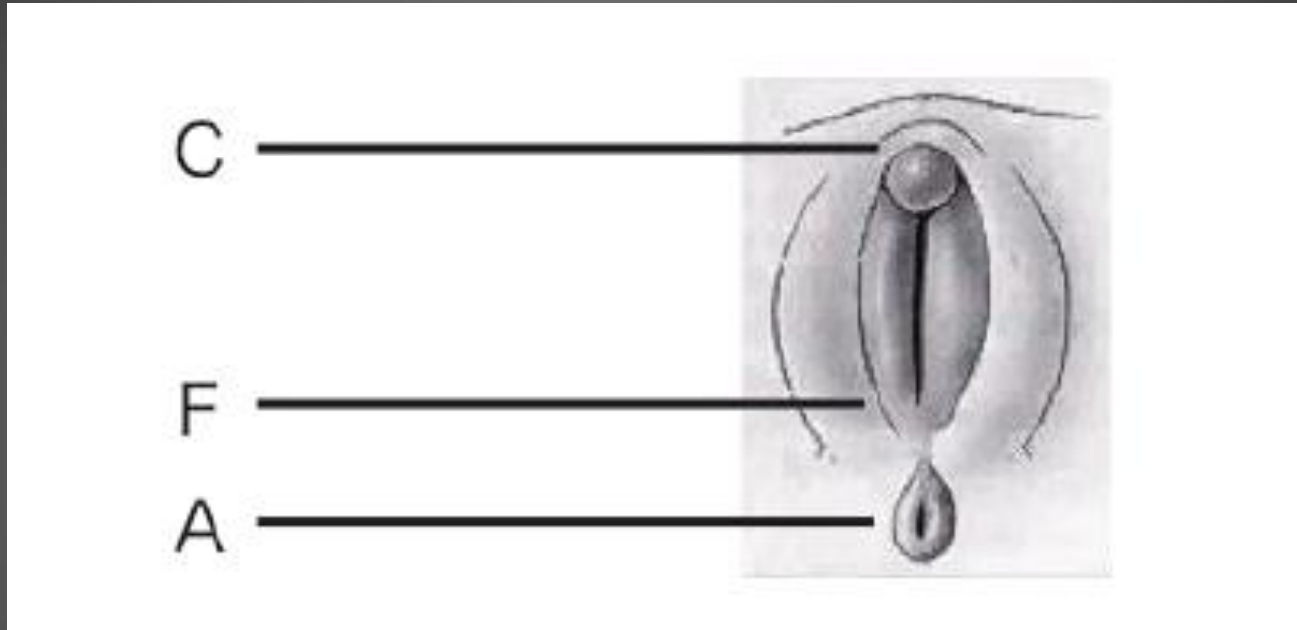


完全女性型 1度 2度 3度 4度 5度 完全男性型

Webtext: 性分化疾患の診断と治療

作成: 日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会

Anogenital ratio



基準値 [平均(SD)]は、乳児では0.37(0.07)，成人では0.36(0.07)
0.5以上の場合には、いずれの年齢でもアンドロゲン過剰を疑う

Webtext: 性分化疾患の診断と治療

作成: 日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会

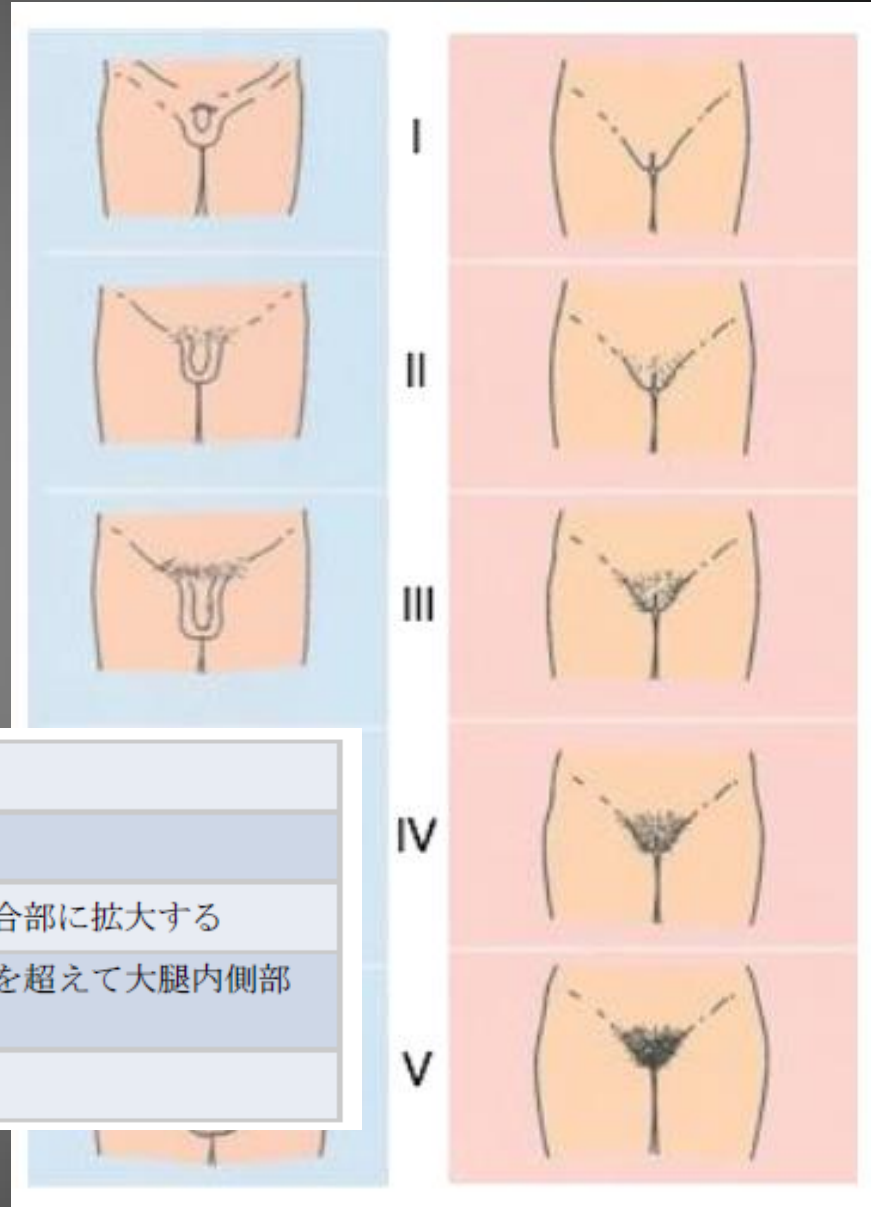
恥毛/陰毛発育の Tanner分類

日本人の平均出現年齢(SD)

男性で12.5(0.9)歳

女性で11.7(1.6)歳⁷⁾

男女ともに15歳で未出現の場合には
遅発の可能性あり



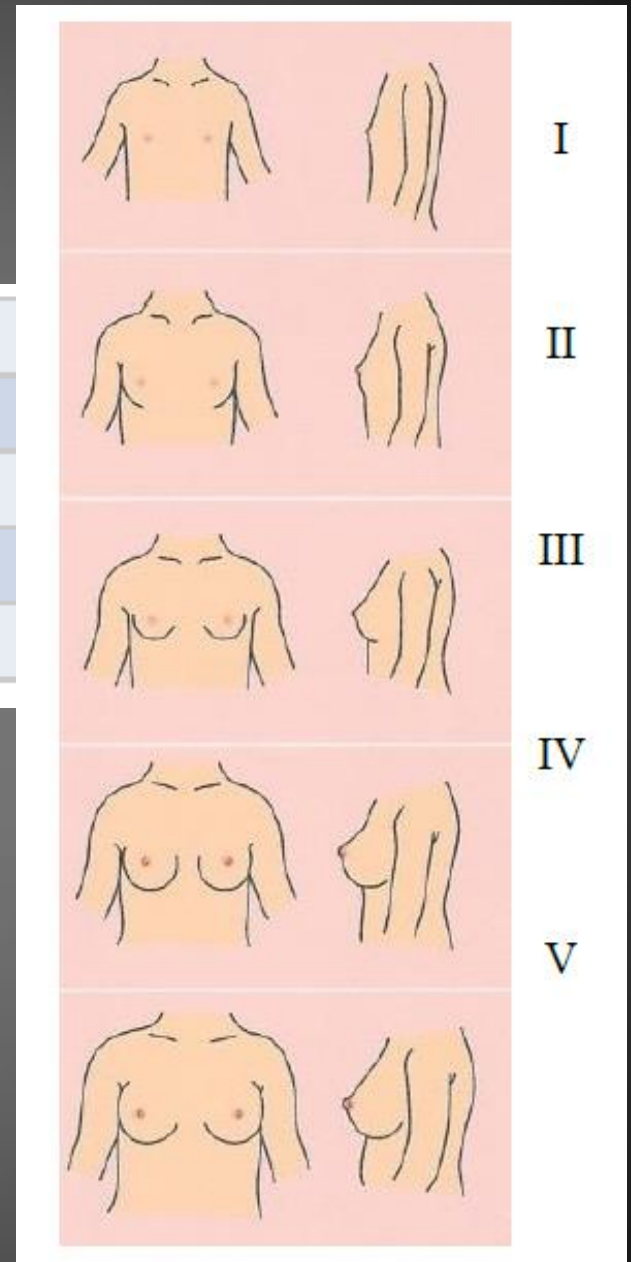
I 度	発育なし
II 度	色の薄い、カールしていない毛を認める
III 度	毛は黒さを増し、硬くカールして、まばらに恥骨結合部に拡大する
IV 度	毛は硬くカールして、量、濃さを増すかが、鼠径部を超えて大腿内側部までは広がっていない
V 度	毛は鼠径部を超えて大腿内側部まで広がる

Webtext: 性分化疾患の診断と治療

作成: 日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会

乳房発育のTanner分類

I 度	発育なし
II 度	乳頭と乳輪がややふくらみ、小さな隆起を作る
III 度	乳房、乳輪はふくらみを増すが、両者は同一平面上にある
IV 度	乳頭、乳輪が乳房の上に第二の隆起を作る
V 度	乳頭の隆起を残し、乳房、乳輪は同一平面となる



日本人の平均出現年齢(SD)9.8(1.1)歳
13歳で未出現の場合には遅発の可能性あり

Webtext: 性分化疾患の診断と治療

作成: 日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会

性分化異常の診断・鑑別に用いられる主な検査法 (基礎値)

検査	所見	考える疾患等
LH, FSH	ともに高値	卵巣性無月経(ターナー症候群, 早発閉経など)
	高LH, 正FSH	多嚢胞性卵巣症候群
	ともに低値	中枢性無月経(視床下部性, 下垂体性)
プロラクチン	高値	プロラクチノーマ, 薬剤性
アンドロゲン	高値	精巣女性化症候群, 副腎性器症候群
コルチゾール	低値	副腎性器症候群

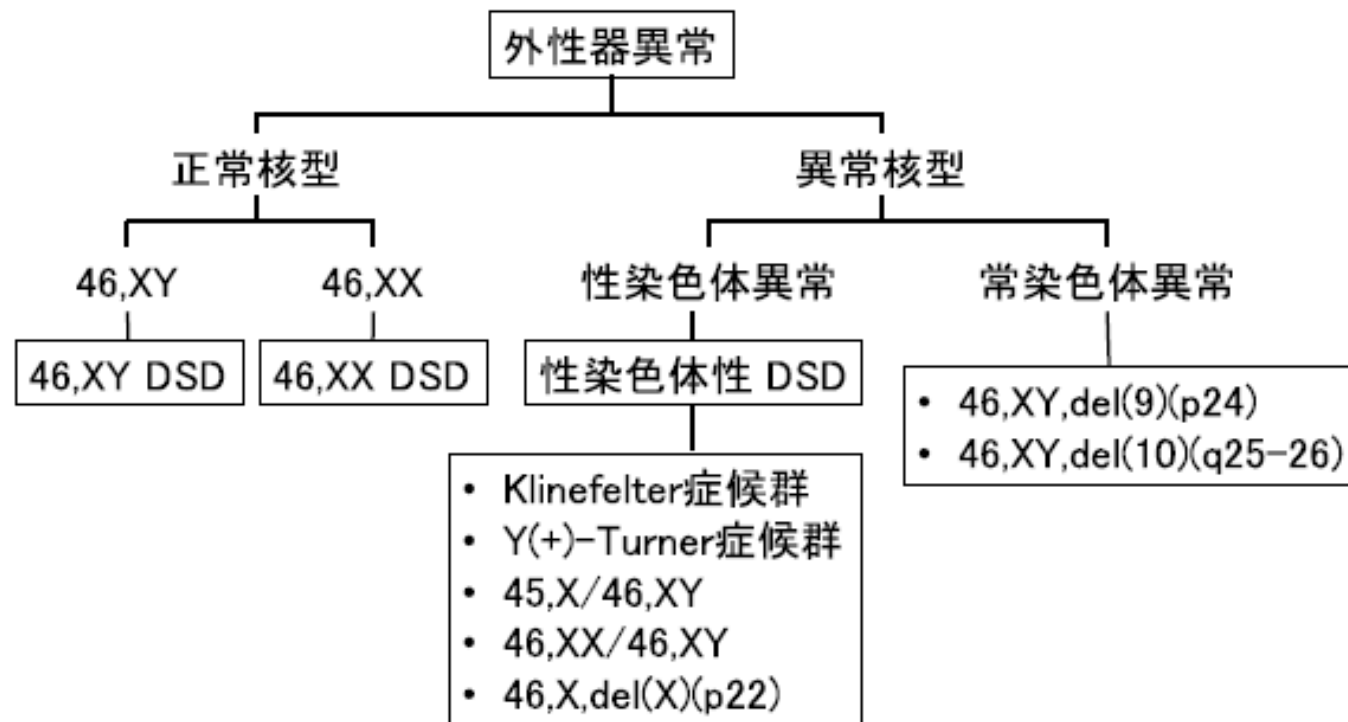
性分化異常の診断・鑑別に用いられる主な検査法 (負荷試験・他)

検査	所見	考える疾患等
プロゲステロン負荷試験	陽性	軽症(第1度無月経)の無月経
エストロゲン・ プロゲステロン負荷試験	陽性	重症(第2度無月経)の無月経
クロミフェン負荷試験	陽性	軽症例ではゴナドトロピン分泌亢進, 排卵を認める
GnRH負荷試験	各種反応	下垂体機能検査で異常部位を同定
ゴナドトロピン負荷試験	陽性	ゴナドトロピンに反応する卵胞存在
染色体検査	異常の有無	性染色体の数や質の検索
遺伝子検査	異常の有無	原因遺伝子の検索
腹腔鏡	有無など	内性器検索により診断の確定に有用

DSD分類

性染色体異常に伴う 性分化疾患 (Sex chromosome DSD)	46.XY 性分化疾患 (46.XY DSD)	46.XX 性分化疾患 (46.XX DSD)
A)45.X(Turner症候群など) B)47.XXY(Klinefelter 症候群など) C)45.X/46.XY(混合性性腺異形成, 卵精巢性(ovotesticular)DSD) D)45.X/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. アンドロゲン合成障害 (17β-HSD 欠損症, 5α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, 11β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, 腔閉鎖 MURCS など)

性分化疾患診断アルゴリズム



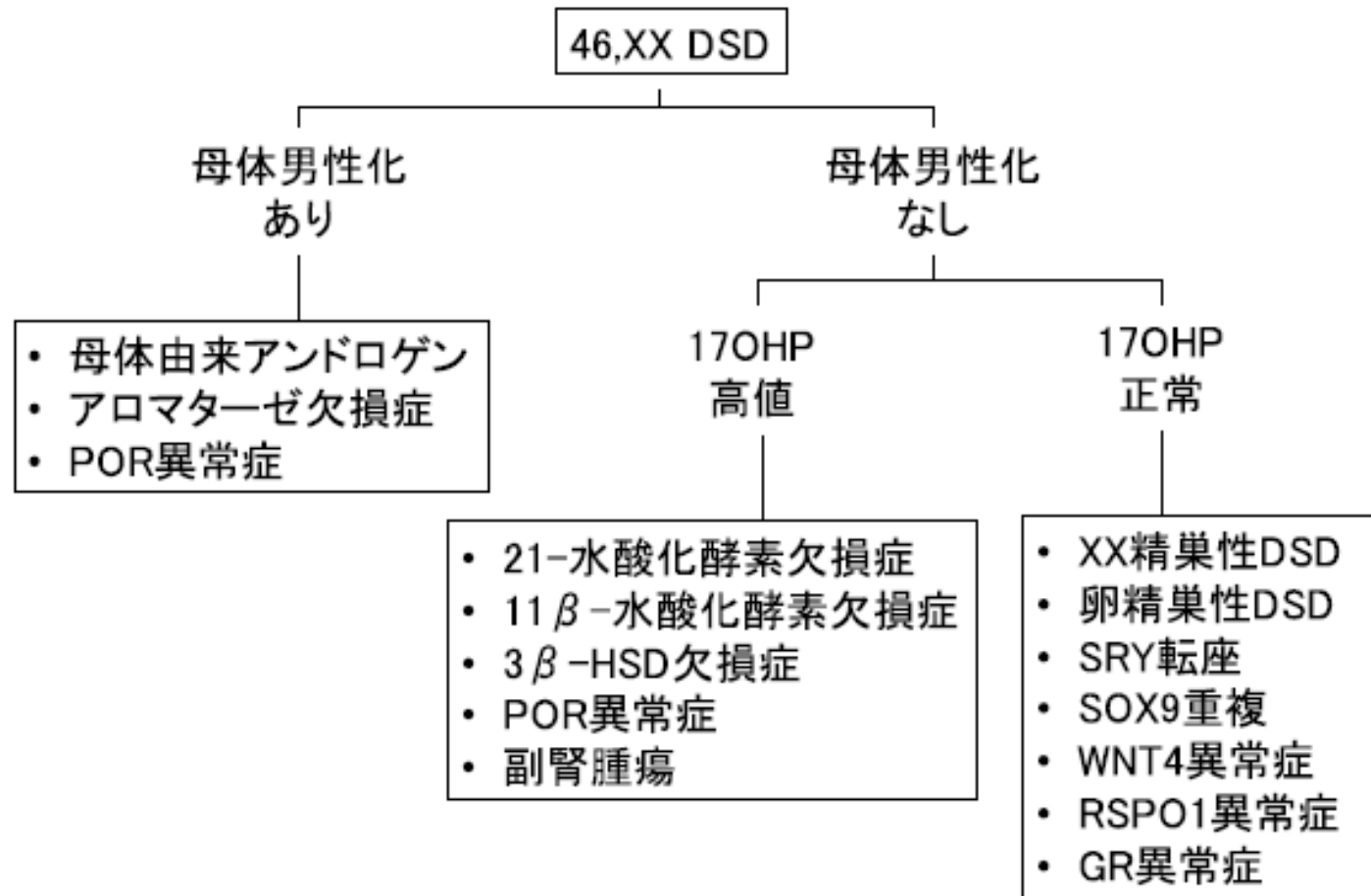
緒方勤：性分化異常，藤枝憲二（編），小児内分泌疾患鑑別診断チャート，診断と治療社 2009；80

Choi JH, Yoo HW. Differential diagnosis of disorders of sex development (DSD) by molecular genetic analyses. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2012; 17: 137-144

Webtext：性分化疾患の診断と治療

作成：日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会

診断アルゴリズム(46,XX DSD)



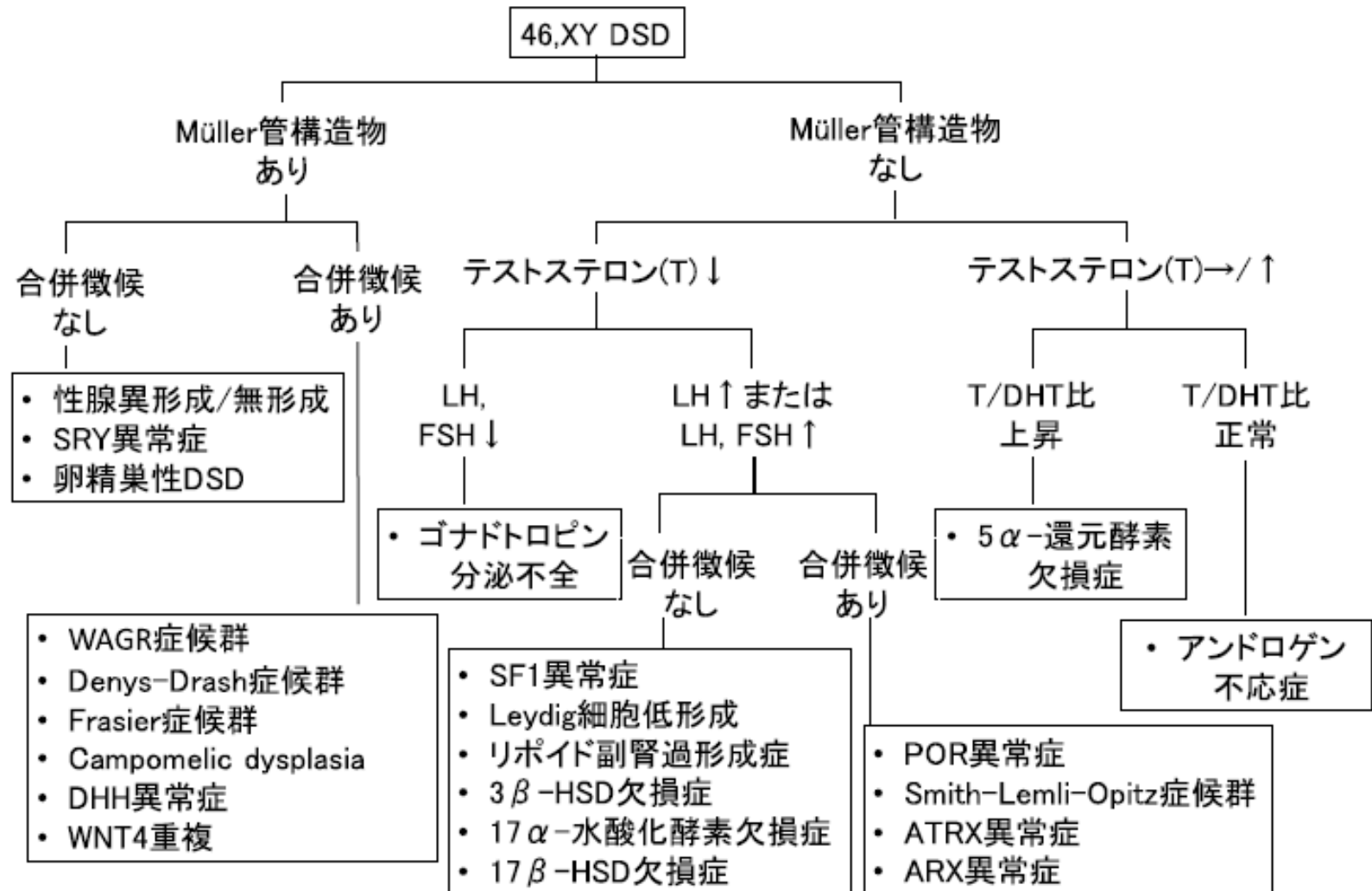
緒方勤.: 性分化異常. 藤枝憲二(編). 小児内分泌疾患鑑別診断チャート. 診断と治療社 2009; 80

Choi JH, Yoo HW. Differential diagnosis of disorders of sex development (DSD) by molecular genetic analyses. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2012; 17: 137-144

Webtext: 性分化疾患の診断と治療

作成: 日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会

診断アルゴリズム(46,XY DSD)



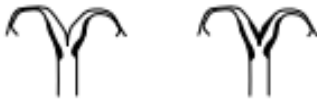
緒方勤.: 性分化異常. 藤枝憲二(編). 小児内分泌疾患鑑別診断チャート. 診断と治療社 2009; 80

Choi JH, Yoo HW. Differential diagnosis of disorders of sex development (DSD) by molecular genetic analyses. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2012; 17: 137-144

Webtext: 性分化疾患の診断と治療

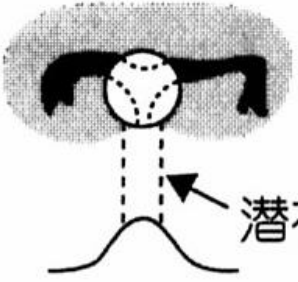
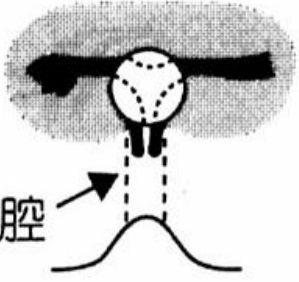
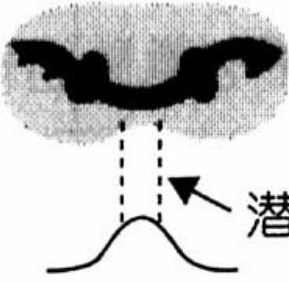
作成: 日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会

アメリカ生殖医学会の子宮形態異常の分類法

I. 低形成/欠損  a. 腔型* b. 頸管型  c. 子宮底型 d. 卵管型 e. 複合型	II. 単角子宮  a. 副角交通性 b. 副角非交通性  c. 無腔副角 d. 副角欠損	III. 重複子宮  IV. 双角子宮  a. 完全型 b. 部分型
V. 中隔子宮  a. 完全型** b. 部分型	VI. 弓状子宮 	VII. DES 薬剤関連異常 

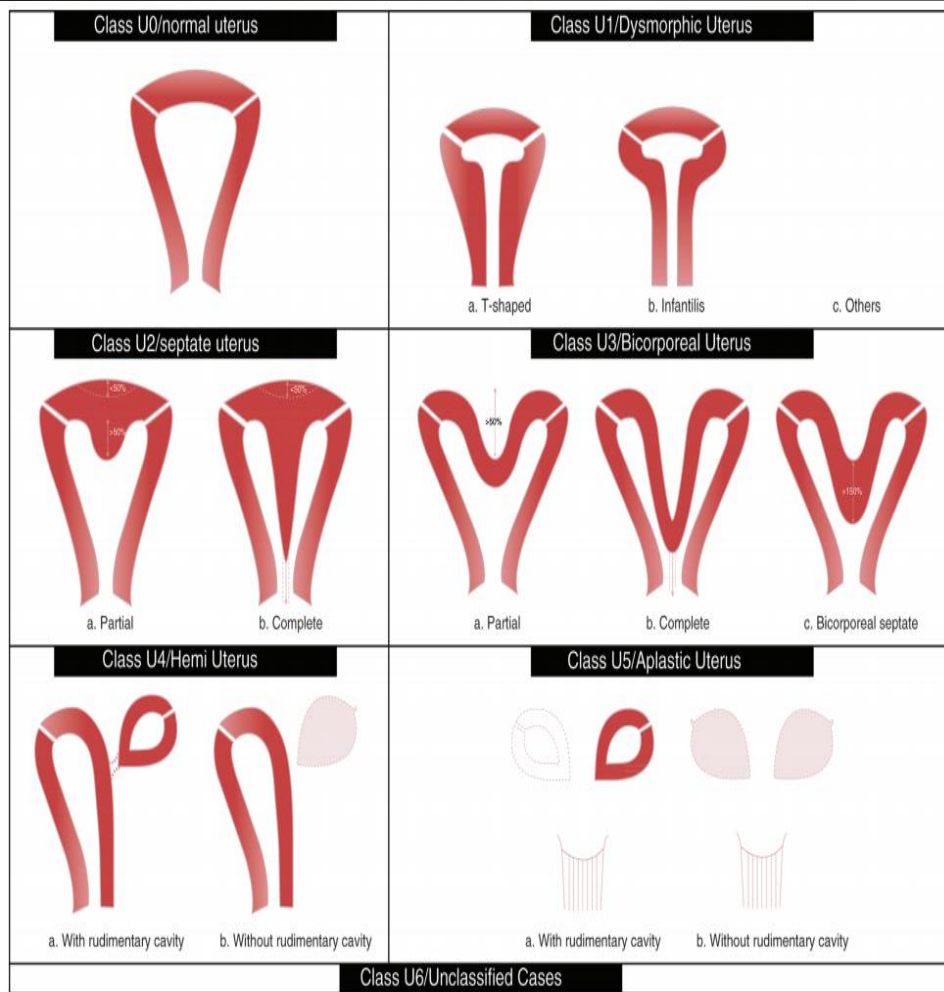
* 子宮は正常もしくはさまざまな異常型.

** 2個の明瞭な頸管あり.

腔欠損症		
(I) 機能性子宮のある場合		
子宮頸管の有無	(一)	(十)
(II) 機能性子宮のない場合	RKH症候群 	

RKH症候群：Rokitansky-Küster-Hauser症候群

ESHRE/ESGEによる女性内性器形態異常分類法



ESHRE/ESGE classification Female genital tract anomalies



Uterine anomaly		Cervical/vaginal anomaly	
Main class	Sub-class	Co-existent class	
U0	Normal uterus	C0	Normal cervix
U1	Dysmorphic uterus	C1	Septate cervix
	a. T-shaped	C2	Double 'normal' cervix
	b. Infantilis	C3	Unilateral cervical aplasia
	c. Others	C4	Cervical aplasia
U2	Septate uterus		
	a. Partial		
	b. Complete		
U3	Bicorporeal uterus		
	a. Partial		
	b. Complete		
	c. Bicorporeal septate		
U4	Hemi-uterus	V0	Normal vagina
	a. With rudimentary cavity (communicating or not horn)	V1	Longitudinal non-obstructing vaginal septum
	b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)	V2	Longitudinal obstructing vaginal septum
U5	Aplastic	V3	Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
	a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn)	V4	Vaginal aplasia
	b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)		
U6	Unclassified malformations		
U		C	V

参考文献: Grigoris F. Grimbizis et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Human Reproduction, Vol.28, No.8 pp. 2032–2044, 2013より抜粋

「ヒト」の性

- 染色体:「XY」「XX」

|| ✂

- 外性器・内性器の性

|| ✂

- ことの性別
- 法律上の性別

最後に

- 性分化異常・生殖器形態異常は産婦人科医として周産期，生殖・内分泌，腫瘍，女性医学，どの分野でも遭遇する可能性がある。
- 非常にデリケートな分野であり細心の注意をはらって対応することが望ましい。