



第73回日本産科婦人科学会
専攻医教育プログラム

性分化疾患と形態異常

新潟大学

産科婦人科

小林暁子

第73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： 小林 暁子
所 属： 新潟大学産科婦人科

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。



本日のアジェンダ

1. 性分化疾患

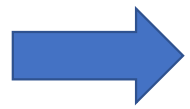
- ・ 性分化の基礎知識
- ・ 性分化疾患とは、分類
- ・ 臨床所見・身体所見の取り方
- ・ 検査
- ・ 診断の手順
- ・ 法的手続きおよびピアサポート

2. 形態異常

～性分化疾患の中でも特にミューラー管発生異常による形態異常について～

- ・ 病型
- ・ 治療

新生児・小児の外陰所見で困ったら・・・？



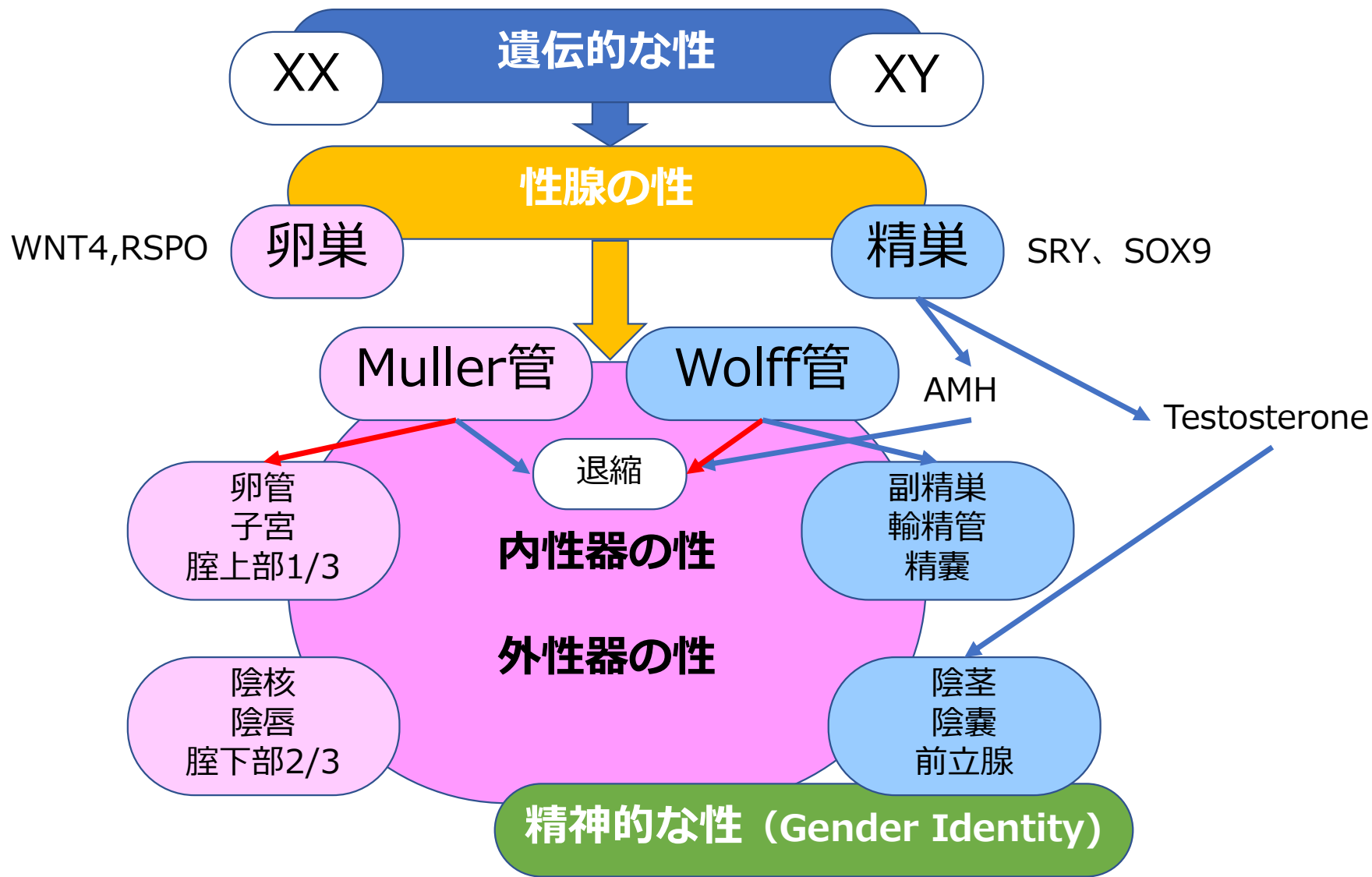
両親に何と言ったらいいのか？
出生届の性別をどうやって決める？
どのタイミングでどんな検査をする？
急ぐべき検査治療は？

性分化の基礎知識

①性腺、内性器、外性器の発生

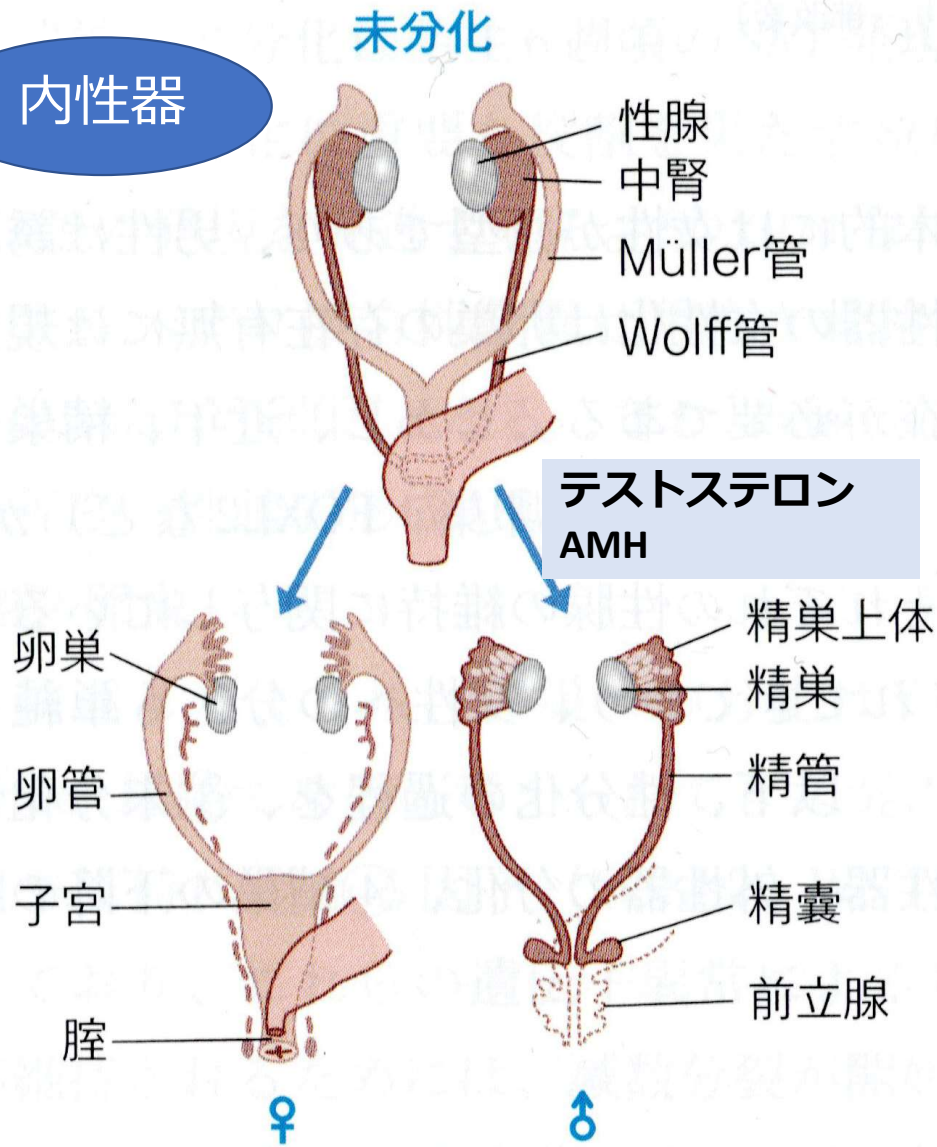
性の決定

1. 核型 . . . XY/XX
2. 性腺 . . . 精巣/卵巣
3. 外性器 . . . 外陰
4. 内性器 . . . Wolff管/Muller管
5. 脳（精神） . . . 性自認 男/女



有坂治編、ビギナーのための小児内分泌診療ガイド, 中山書店, 2014, 140-149より引用改変

内性器

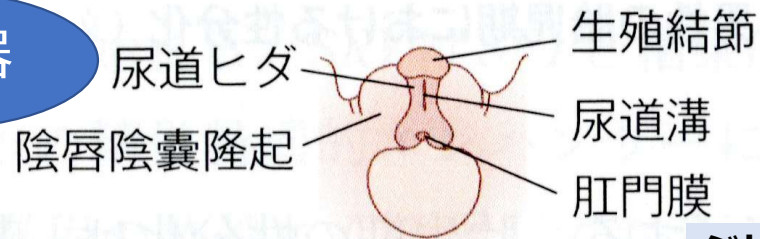


★内性器の原基はウォルフ管とミューラー管、外性器の原基は生殖結節、尿道ひだ、陰唇陰囊隆起などであります。

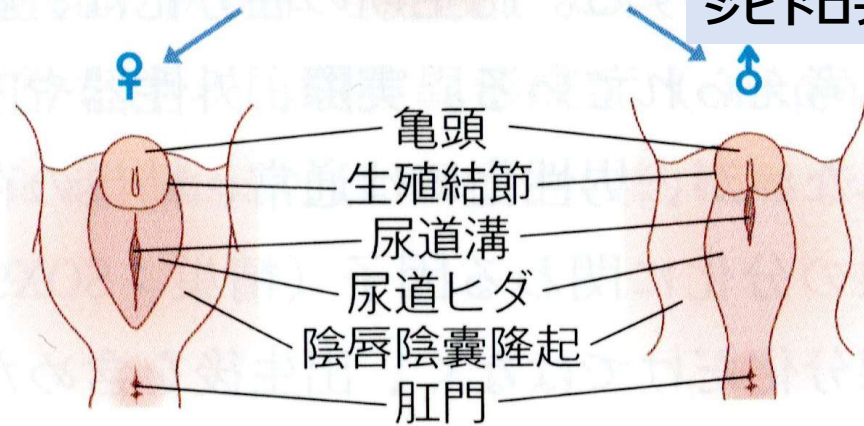
内性器で男性ではテストステロンによりウォルフ管が分化し、AMHによってミューラー管が退縮します。

女性ではテストステロンが少量のためウォルフ管が退縮し、AMH分泌も少量のため、ミューラー管が子宮卵巢腔上部1/3となります。

外性器



ジヒドロテストステロン



★外性器で男性ではジヒドロテストステロンにより男性化。
女性ではジヒドロテストステロン少量のため女性型となります。

■ 性分化疾患

(disorder of sex development:DSD)

- ✓ 子供が生まれたときに、典型的な男児・女児の外性器や生殖腺（卵巣・精巣）とは異なる、「非典型的な」発育状態を呈するもの
- ✓ 頻度は出生4500例に1例程度と推定

核型による3分類

1. 染色体異常に伴う性分化異常症
(Sex chromosome DSD)
2. 46,XY 性分化疾患
3. 46,XX 性分化疾患

1. 染色体異常に伴う性分化異常症 (Sex chromosome DSD)

45,X : Turner 症候群

47,XXY : Klinefelter 症候群

45,X/ 46,XY : 混合性性腺異形成、精巢卵巢DSD

46,XY 性分化疾患 (46,XY DSD)

A) 性腺 (精巣) 分化異常

1. 完全型性腺異形成
2. 部分型性腺異形成
3. 精巣退縮症候群
4. 卵精巣性DSD
5. 奇形

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
 - a. 先天性リポイド過形成症
 - b. 17 α -水酸化酵素欠損症
 - c. 3 β -HSD欠損症
 - d. POR欠損症
 - e. Smith-Lemli-Opitz症候群
 - f. 5 α -還元酵素欠損症
 - g. 17 β -HSD欠損症
2. アンドロゲン不応症
3. LH受容体異常症
4. AMHおよびAMH受容体異常症

C) その他

1. 尿道下裂
2. 総排泄腔外反など

46,XX 性分化疾患 (46,XX DSD)

A) 性腺 (卵巣) 分化異常

1. 卵精巣性DSD
2. 精巣発生異常 (SRY+など)
3. 性腺異形成症

B) アンドロゲン過剰

1. 胎児性 (先天性副腎過形成)
 - a. 21-水酸化酵素欠損症
 - b. 11 β -水酸化酵素欠損症
 - c. 3 β -HSD欠損症
2. 胎児胎盤性
 - a. アロマターゼ欠損症
 - b. POR欠損症
3. 母体性
 - a. Luteoma
 - b. 外因性

C) その他

1. 総排泄腔外反
2. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser症候群
3. MURCS
4. 膣閉鎖

46,XY 性分化疾患 (46,XY DSD)

A) 性腺 (精巣) 分化異常

1. 完全型性腺異形成
2. 部分型性腺異形成
3. 精巣退縮症候群
4. 卵精巣性DSD
5. 奇形

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
 - a. 先天性リポイド過形成症
 - b. 17 α -水酸化酵素欠損症
 - c. 3 β -HSD欠損症
 - d. POR欠損症
 - e. Smith-Lemli-Opitz症候群
 - f. 5 α -還元酵素欠損症
 - g. 17 β -HSD欠損症
2. アンドロゲン不応症 (完全型・不完全型)
3. LH受容体異常症
4. AMHおよびAMH受容体異常症

C) その他

1. 尿道下裂
2. 総排泄腔外反など

※赤字は要チェックです。

46,XX 性分化疾患 (46, XX DSD)

A) 性腺 (卵巣) 分化異常

1. 卵精巣性DSD
2. 精巣発生異常 (SRY+など)
3. 性腺異形成症

B) アンドロゲン過剰

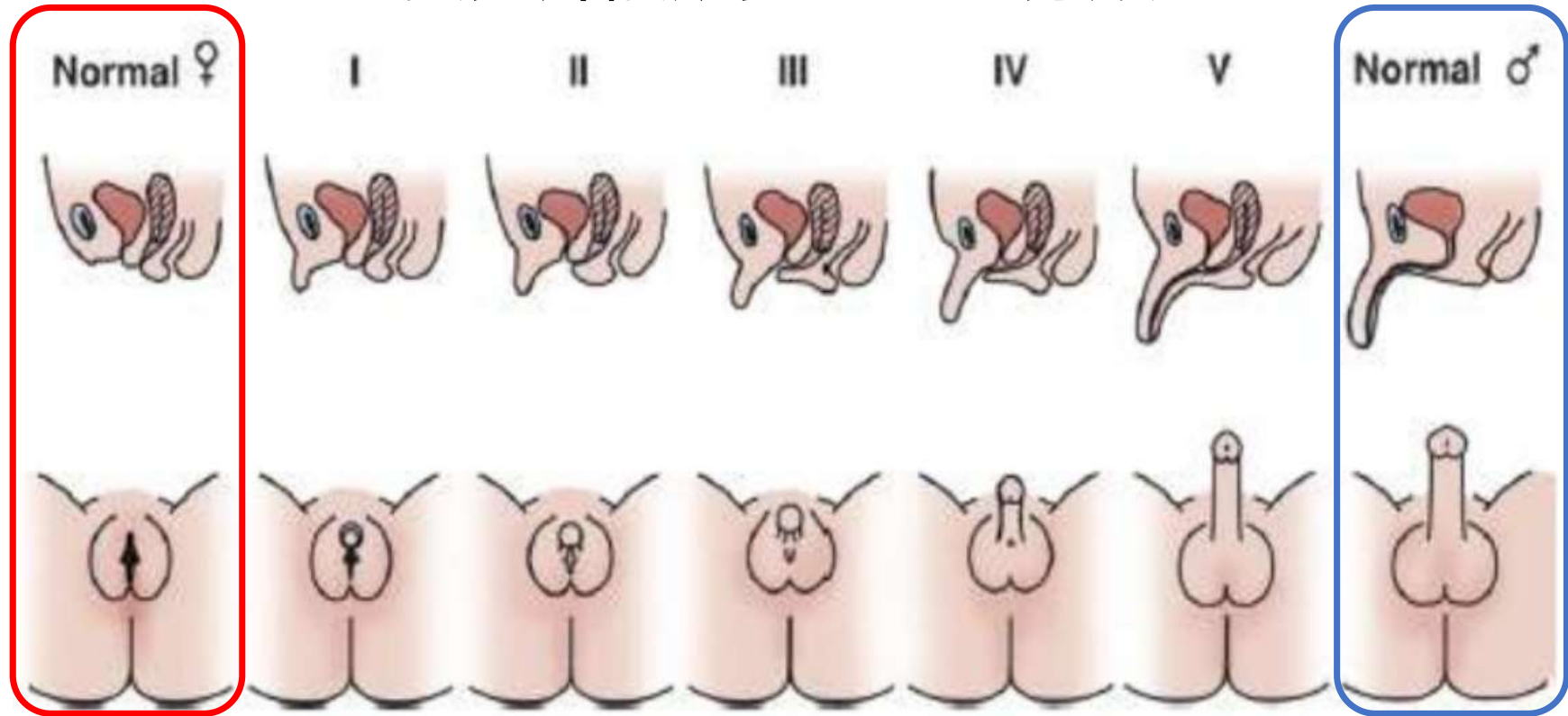
1. 胎児性 (先天性副腎過形成)
 - a. 21-水酸化酵素欠損症
 - b. 11 β -水酸化酵素欠損症
 - c. 3 β -HSD欠損症
2. 胎児胎盤性
 - a. アロマトラーゼ欠損症
 - b. POR欠損症
3. 母体性
 - a. Luteoma
 - b. 外因性

C) その他

1. 総排泄腔外反
2. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser症候群
3. MURCS
4. 膣閉鎖など

まずは外性器の評価が
できるようにしましょう

女児外陰所見Prader分類



I度：陰核肥大のみ

II度：軽度陰核肥大、尿道と膣の交流部は膀胱から離れて尿生殖洞出口付近

III度：尿道と膣の合流部は膀胱頸部近く、外陰部の出口は共通項1個で会陰部に開口

IV度：尿道と膣の合流部は膀胱頸部より上位。陰核肥大の程度は強くなり、共通項はさらに遠位に開口

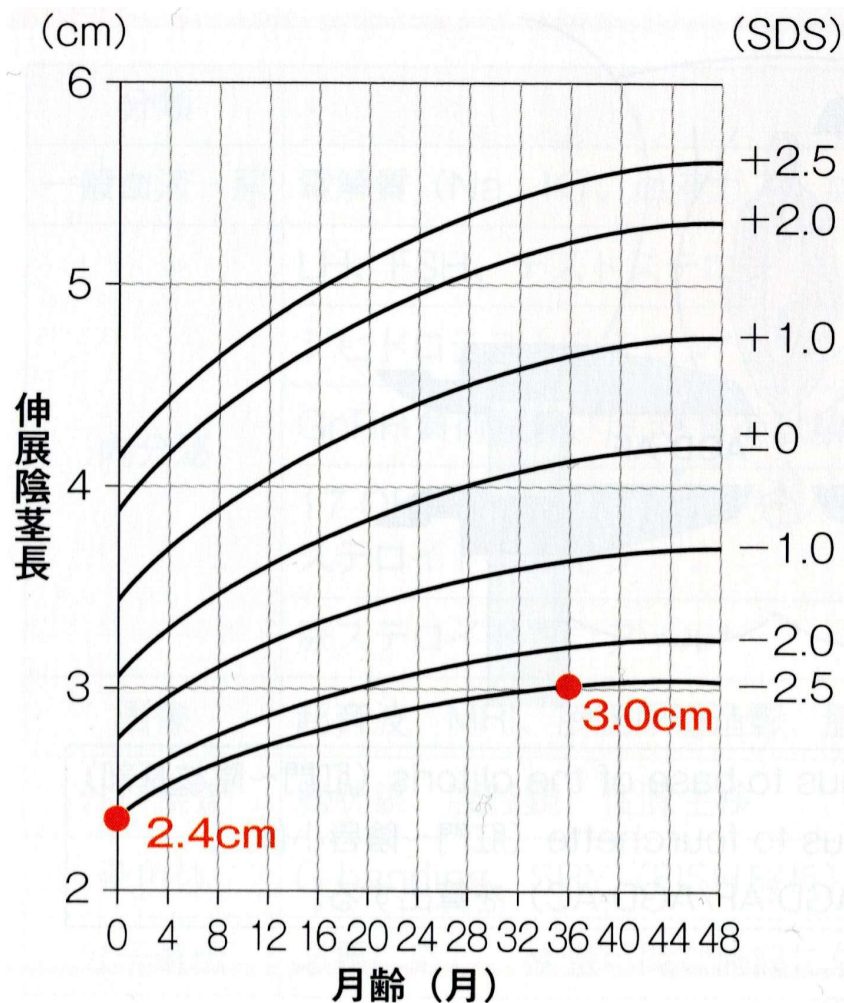
V度：尿道と膣の合流部は膀胱頸部より上位、完全な陰茎様で、共通項は陰茎構造物先端に開口

Prader, A. Helv Paediatr Acts. 9, 1954, 231-48より引用改変

症例



これは陰核？陰茎？



日本人の伸展陰茎長

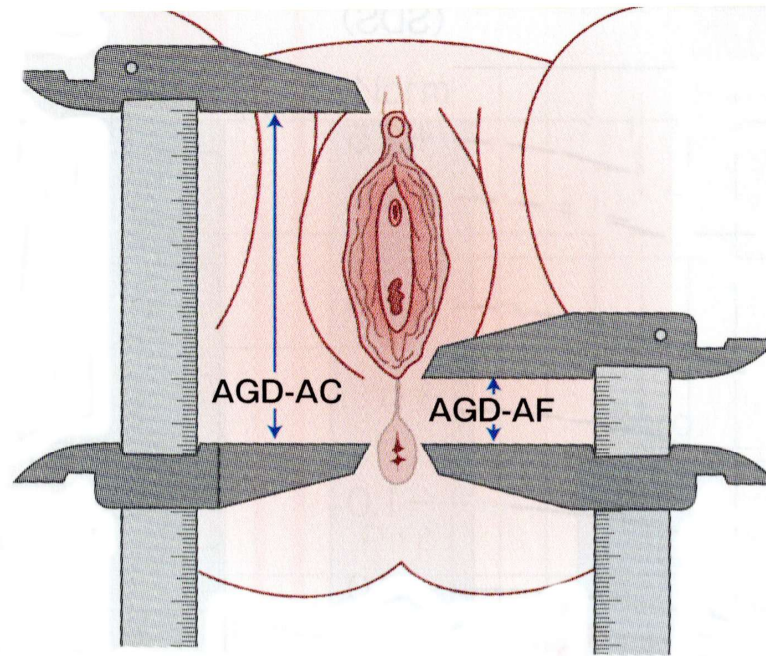
Ishii,T Horm Res Pediatr. 73(2),2010,81-92

年齢	陰核横径 (mm)
3~6日 (25~32週)	5.6±0.8
3~6日 (33~36週)	5.1±0.9
3~6日 (正期産)	4.4±1.2
3~28日	4.5±1.3
1カ月	4.6±1.3
2カ月	4.3±1.1
3カ月	4.0±1.1
4~6カ月	4.1±1.1
7~12カ月	
3歳	

日本人の陰核横径の基準値

横谷進、ホルモンと臨床. 31(12),1983,1215

Anogenital ratio (肛門性器比)



女児の男性化兆候のうち、陰唇癒合の程度を数字で評価する

- ・ AGD-AC : anogenital distance-anus to base of the clitoris (肛門～陰核基部)
- ・ AGD-AF : anogenital distance-anus to fourchette (肛門～陰唇小体)
- ・ 上記を測定し、Anogenital ratio (AGD-AF/AGD-AC) を算出する。

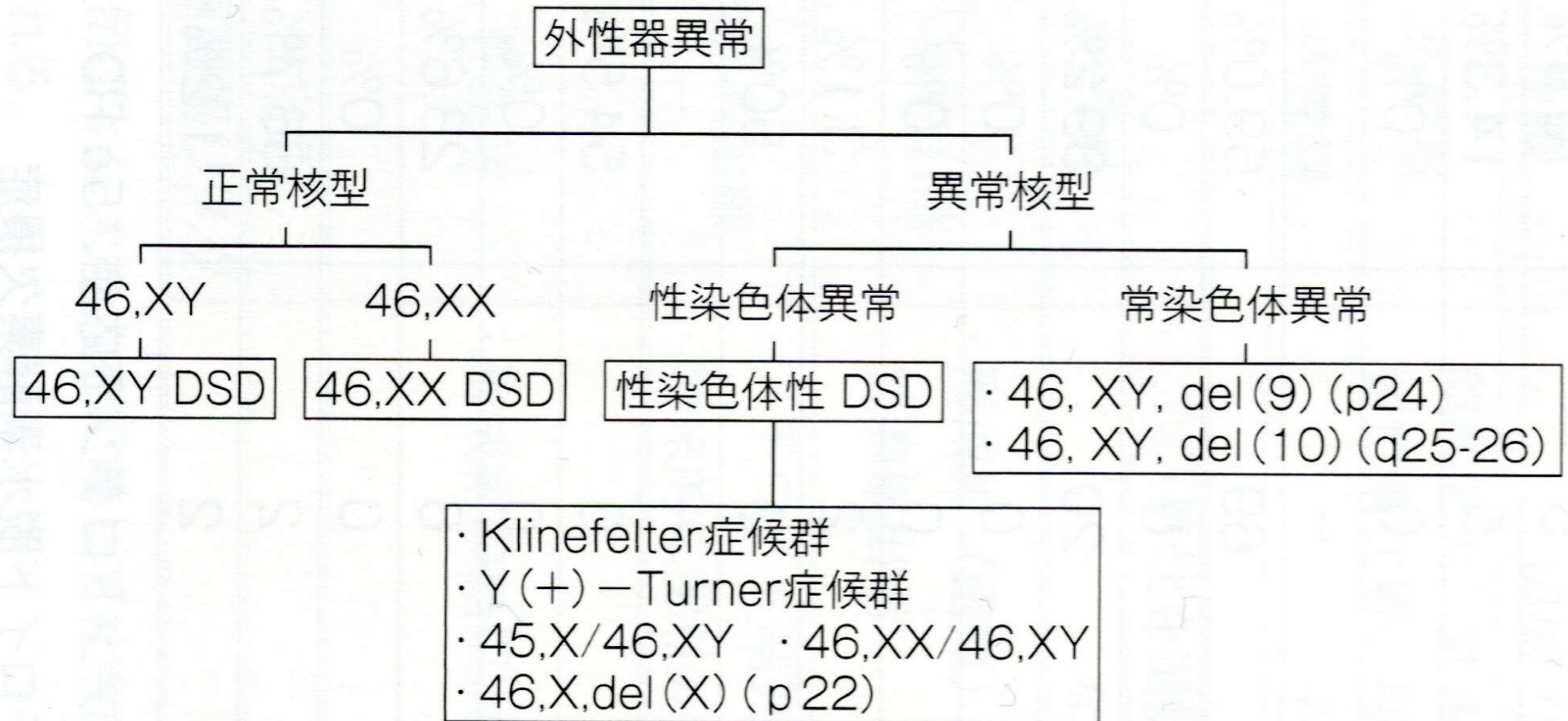
基準値は乳児では 0.37 ± 0.07 、成人では 0.36 ± 0.07 であり、いずれの年齢でも、0.5以上の場合はアンドロゲン過剰を疑う。

※ただし、陰唇癒着は後天性に生じた小陰唇の癒着であり、DSDに伴う先天性の所見ではない。

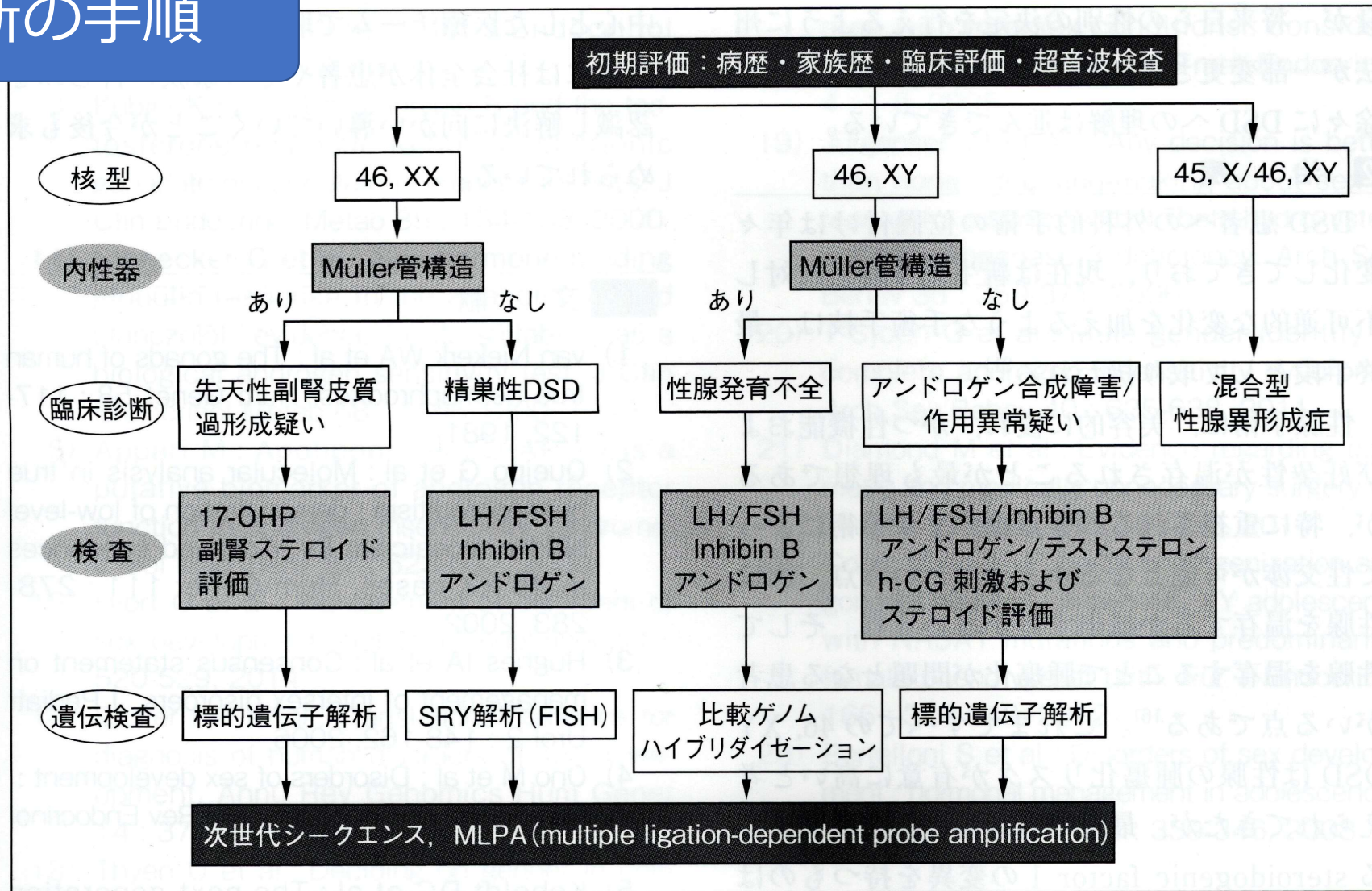
Achermann, JC. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, Elsevier, 2016, 893-963

診断の手順

まずは核型を調べます



診断の手順



検査

分類	検査
一般血液・尿	電解質 (Na、K)、血液ガス、血糖、コレステロール、一般検尿
内分泌	LH、FSH、テストステロン
	ジヒドロテストステロン*、アンドロステンジオン*、AMH*
	GnRH負荷試験、hCG負荷試験、hMG負荷試験
	17-OHP*、ACTH、コルチゾール、PRA、アルドステロン、その他のステロイドホルモン
	尿ステロイドプロフィール*
画像	超音波、MRI、膀胱尿道造影、腔造影
外科検査	膀胱鏡、腹腔鏡、性腺生検
染色体	G-banding、SRY (FISH解析)
分子遺伝	必要に応じ、検査可能な施設に依頼

*未保険検査項目。ジヒドロテストステロン、アンドロステンジオンは2019年12月以降、受託中止となった。

河井昌彦編、新生児内分泌ハンドブック第3版、メディカ出版、2020、185

性分化疾患診断のために必要な検査には、血液・尿検査、内分泌検査、画像検査、外科的検査、染色体検査、分子遺伝学的検査などがあり、症例ごとに必要な検査を選択して行います。

血液検査では、低ナトリウム、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、低血糖は副腎不全を示唆する所見です。

内分泌系検査ではテストステロンの分泌は精巣成分の存在を示唆します。FSHの異常耕地は性腺機能低下です。

生後1 - 3か月では生理的に思春期相当の値となりますので、hCG負荷試験、GnRH負荷試験などを行わなくても評価可能なこともあります。

画像では特にミューラー管構造の有無を見ます。

診断がついたらすぐに治療を要する疾患

1. 排便障害（鎖肛）、腎機能障害・排尿障害を伴うもの

→人工肛門造設、尿路確保を考慮

2. 副腎不全となるもの

コルチゾールの欠乏により肝臓でのグルコース産生が障害され、アルドステロンの欠乏により腎臓でのNa再吸収とK・酸排泄が障害される

→ヒドロコルチゾン補充

各論

1. 副腎性器症候群
2. Turner 症候群
3. アンドロゲン不応症

副腎性器症候群：

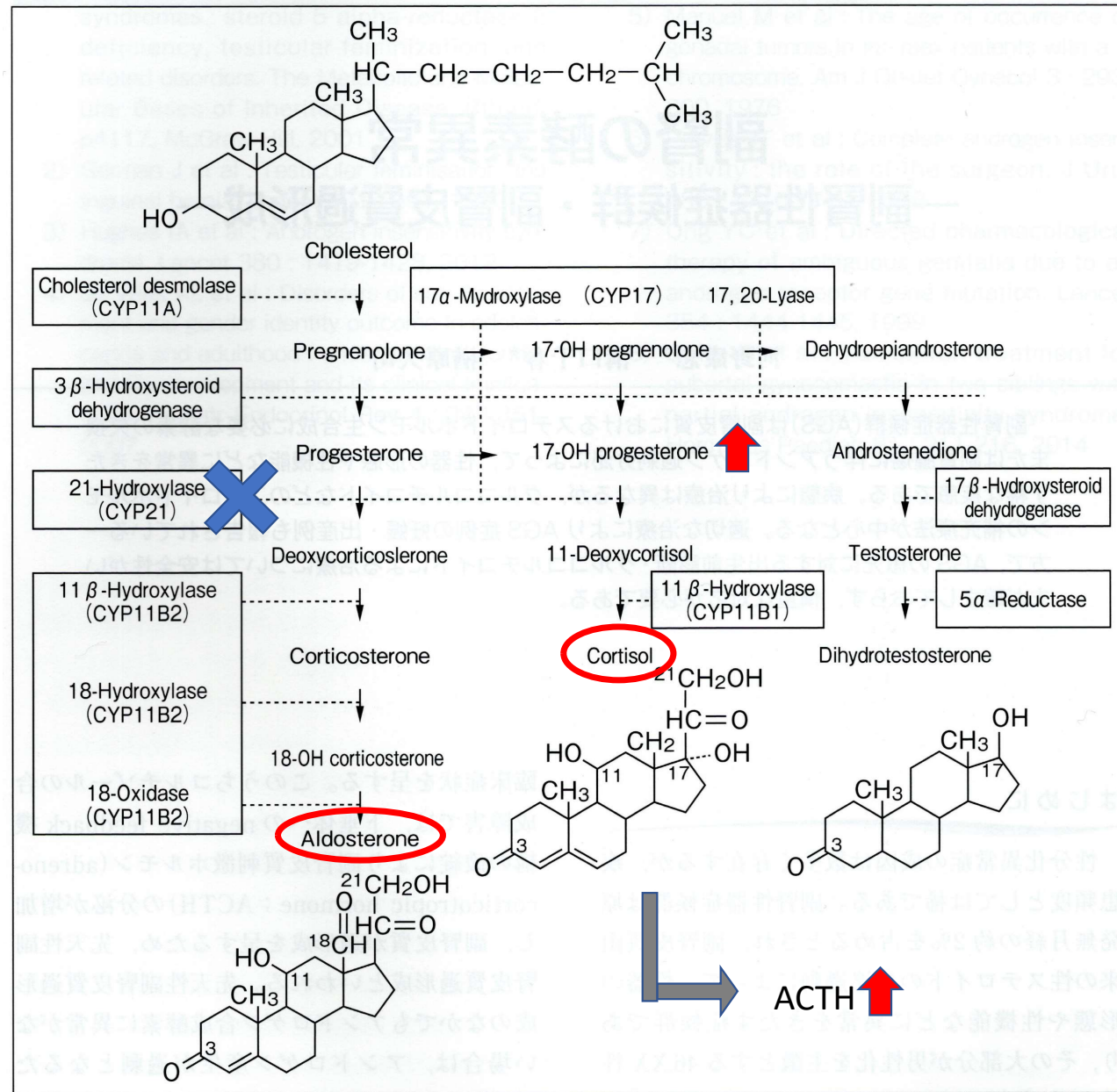
46, XX DSD

副腎皮質におけるステロイドホルモン合成に必要な酵素の欠損または副腎腫瘍に伴うアンドロゲン過剰分泌によって性器の形態や性機能などに異常をきたす。

約90%が21 α -水酸化酵素遺伝子異常。

生後2-3週間以内に低ナトリウム血症、高カリウム血症、脱水による哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、下痢、意識障害（副腎クリーゼ）となる。

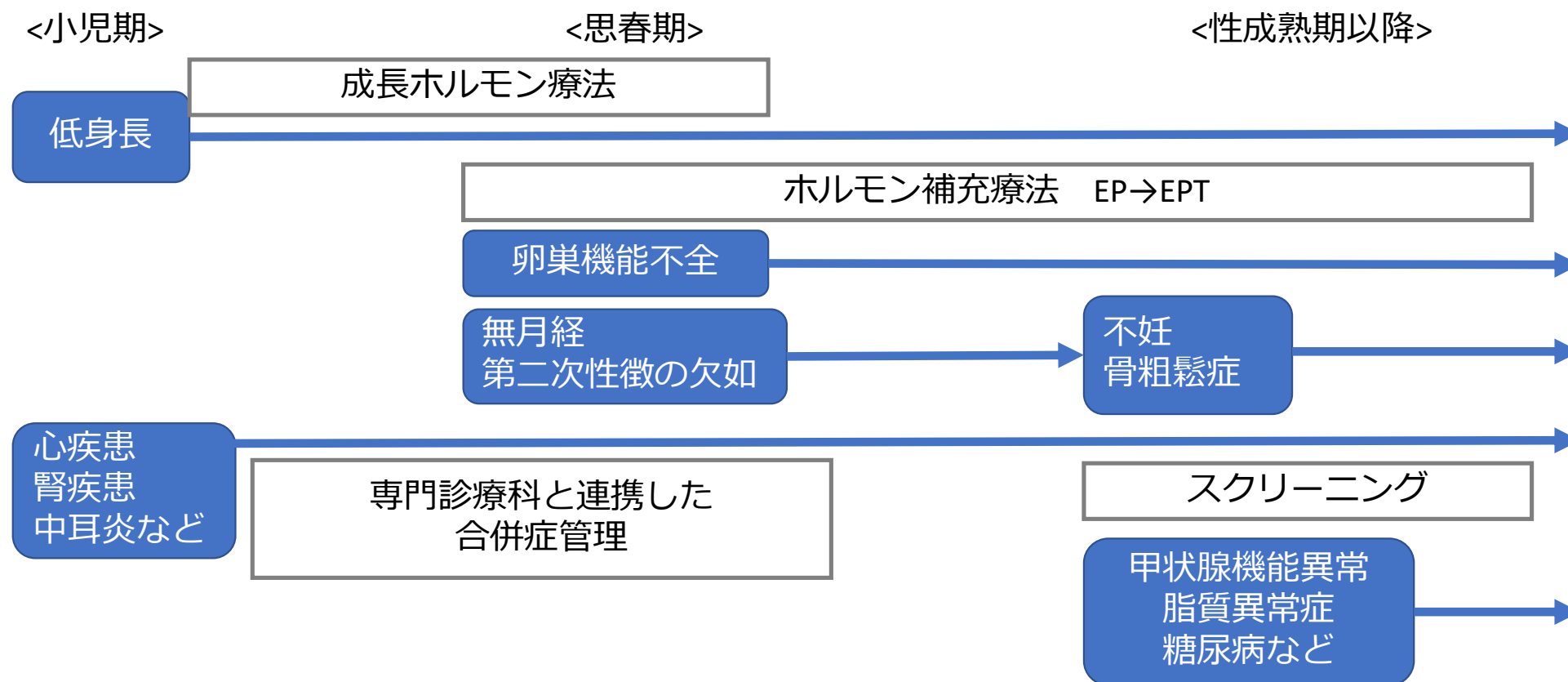
治療はステロイドホルモン補充



Turner 症候群：46, X DSD

X染色体の完全または部分的な欠失、構造異常やモザイク型などにより、様々な合併症を呈する染色体異常。

発生頻度は出生女児の1/2,000-3,000。



アンドロゲン不応症：46,XY DSD

染色体核型が46,XYでありながら表現型が女性型となる性分化疾患。

精巣におけるアンドロゲン受容体の異常によりアンドロゲンが機能せず、胎生期におけるウォルフ管の分化が阻害されて外性器は女性型を示す。

こうミューラー管ホルモンは阻害されないので、ミューラー管は退縮し、子宮・卵管・膣の上1/3は形成されない。

特徴	完全型 (CAIS)	不完全型 (PAIS)
性腺	精巣	精巣
社会的性	女性	女性
外性器	女性型の外陰部 狭小な膣	陰核肥大 狭小な膣
性腺の位置	腹腔内> 鼠径部	ほとんどが鼠径部
第二性徴	女性型乳房 恥毛 欠如～疎	男性化兆候 恥毛 疎
性腺摘出の時期	思春期以降	思春期前

胚細胞腫瘍の発症リスク

リスク	疾患	悪性化リスク (%)	推奨される治療	研究数	患者数
高リスク群	性腺異形成 (+Y)、腹腔内	15~35	性腺摘出	12	>350
	PAIS、陰嚢外	50	性腺摘出	2	24
	Frasier 症候群	60	性腺摘出	1	15
	Denys-Drash 症候群 (+Y)	40	性腺摘出	1	5
中間リスク群	Turner 症候群 (+Y)	12	性腺摘出	11	43
	17 β -HSD3D	28	モニター	2	7
	性腺異形成 (+Y)、陰嚢内	不明	生検と放射線?	0	0
	PAIS、陰嚢内	不明	生検と放射線?	0	0
低リスク群	CAIS	2	生検と?	2	55
	卵精巣性 DSD	3	精巣成分除去?	3	426
	Turner 症候群 (-Y)	1	なし	11	557
無リスク群?	5 α -RD	0	未解明	1	3
	Leydig 細胞低形成	0	未解明	2	?

※ PAIS : 部分型アンドロゲン不応症、17 β -HSD3D : 17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、CAIS : 完全型アンドロゲン不応症、5 α -RD : 5 α -還元酵素欠損症

社会的性別の決定

出生時「外性器の成熟が遅れているようです。これから検査しましょう」

「わからない」「不完全」「異常」といった不安を与える言葉を使わない！！

診断を頻回に変更する事の内容に安易な説明をしない！！

すべて検査結果が整ってから説明

染色体・性腺、外性器、内性器の4項目を典型的な男女と比較

保護者・医療者で社会的性別を決定していく。

近年性自認を重要視される傾向。
※のちに性別変更は可能であるが、記録は残ってしまう

社会的性別決定のための1症例：21-水酸化酵素欠損症、46,XX Prader IV

	症例
染色体	46,XX
性腺	卵巢（腹腔内）
外性器	・陰核肥大、共通泌尿生殖洞、陰唇色素沈着、皺あり
内性器	子宮



	男性を選択した場合	女性を選択した場合
妊孕性	なし	あり
外科的治療	・形成術（困難） ・性腺摘出術	・形成術（陰核・外陰部など） ・将来的に腔拡張が必要な場合あり
内科的治療	・ステロイド補充 ・将来的に男性ホルモン補充必要	・ステロイド補充
性生活	・形成術の結果次第	・可能 ・腔拡張が必要な場合あり ・形成術により陰核の知覚が低下する可能性あり
性自認	通常は女性	
性腺腫瘍リスク	なし	

※症例ごとに太枠内を記載して社会的性別を検討する。この症例の場合、通常は女兒が選択される。

性分化疾患初期対応の手引き 日本小児内分泌学会(2011)

性分化疾患はその取扱いについて経験の豊富な施設で扱うべき疾患である。

中核施設：全国27施設

多職種による診療体制があり、性別決定、外科治療を含むすべてのDSD診療に対応可能

準中核施設：全国38施設

外科治療を除いた対応がおおむね可能で、必要に応じて中核施設に患者を紹介する施設

曖昧な外性器を持つ新生児の出生

院内医療チーム招集

産科医師	助産師
新生児科医師	看護師
小児外科医師	薬剤師
小児科医師	ソーシャルワーカー
	事務員

両親への説明

- ・ 予想される病態
- ・ 診断確定までの時間
- ・ 社会制度上の問題点

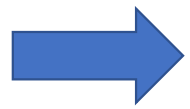
精神面でのサポート

診断

- ・ 触診・指針
- ・ 超音波検査(内性器・副腎)
- ・ 尿路造影
- ・ 染色体検査
- ・ 17-OHP測定 など

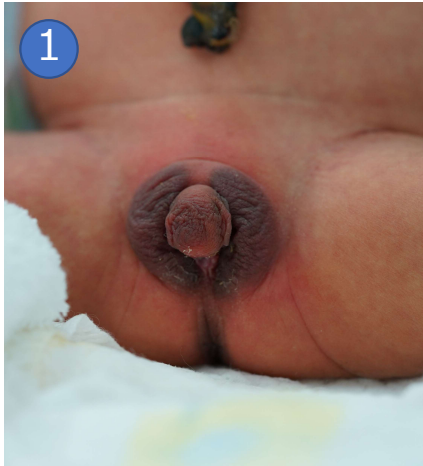
スタッフの意志統一(合同カンファレンス)
事務的問題提起(治療費等)

新生児・小児の外陰所見で困ったら・・・？



両親に何と言ったらいいの？
出生届の性別をどうやって決める？
どのタイミングでどんな検査をする？
急ぐべき検査治療はあるのか？

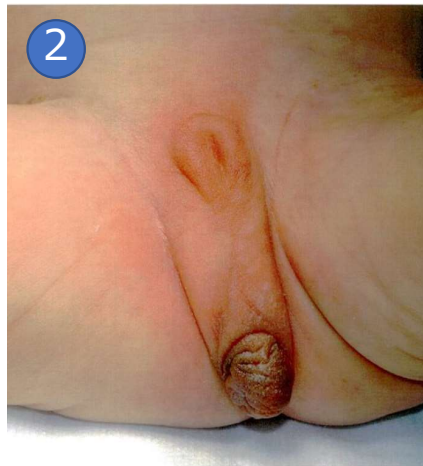
21-水酸化酵素欠損症



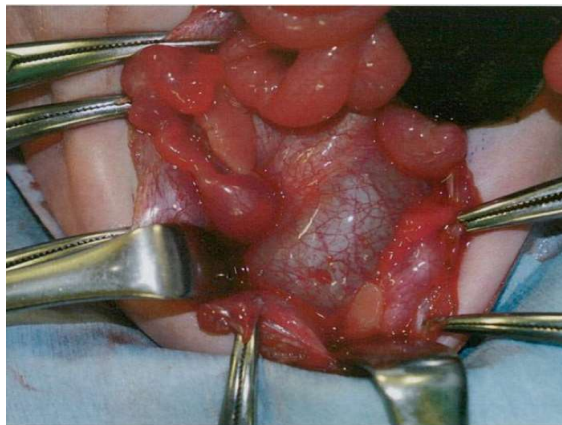
Prader II度
・ステロイド補充



総排泄腔遺残症

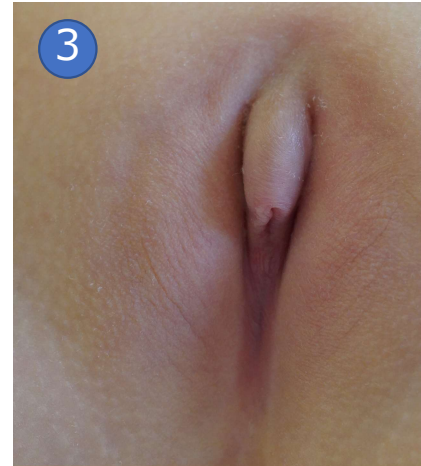


人工肛門造設術



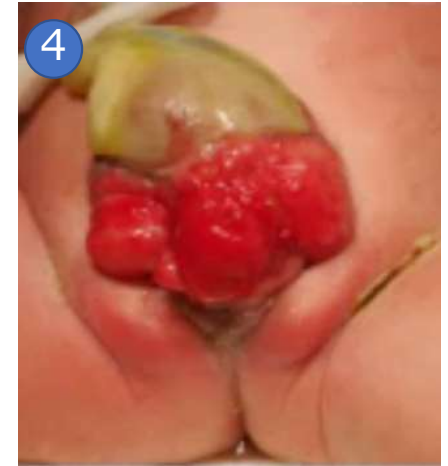
両側卵巢子宮を術中に確認

母体性46,XX DSD



Prader III度
今後陰唇形成予定

総排泄腔外反症



46,XX
臍帯ヘルニア、
膀胱・小腸後腸外反

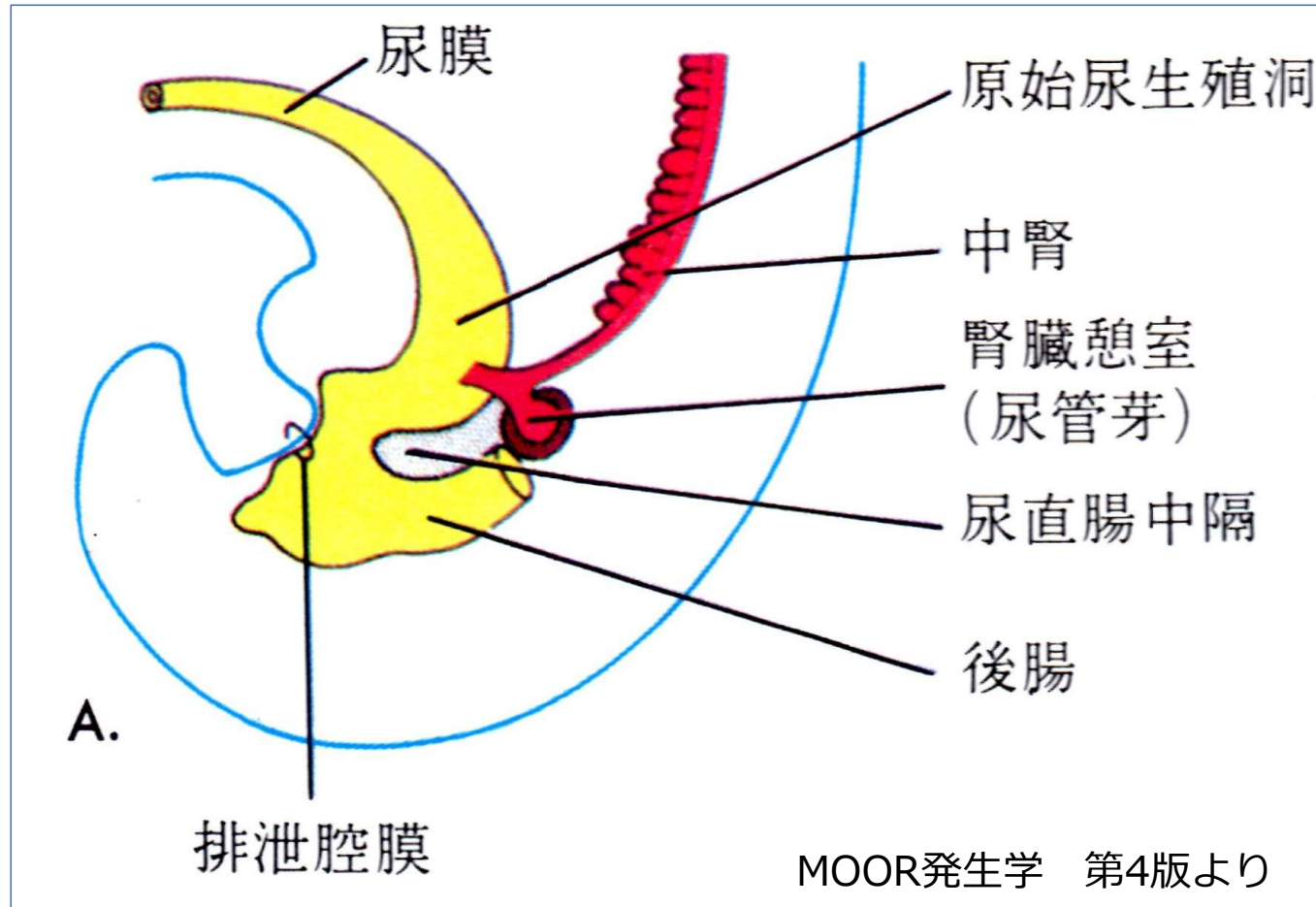
人工肛門造設および
サイロ造設、膀胱閉鎖

すべて女児として出生届提出

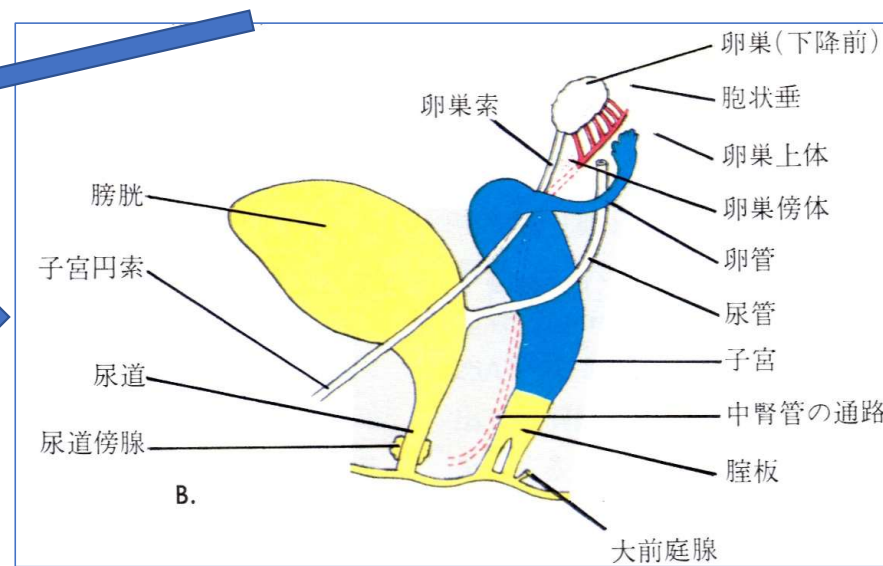
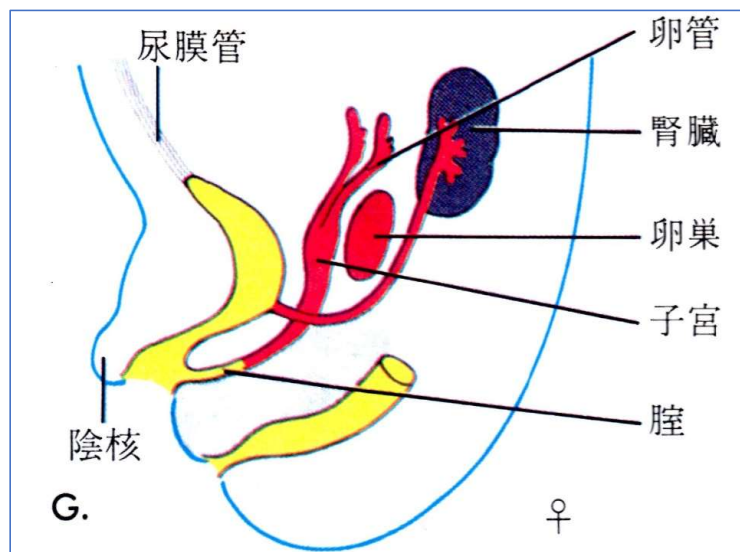
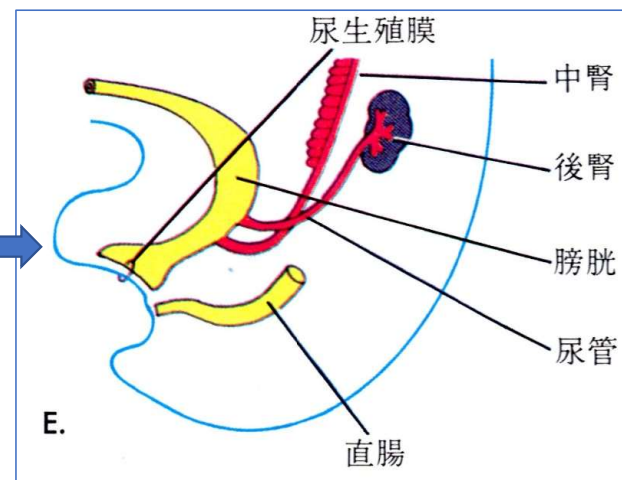
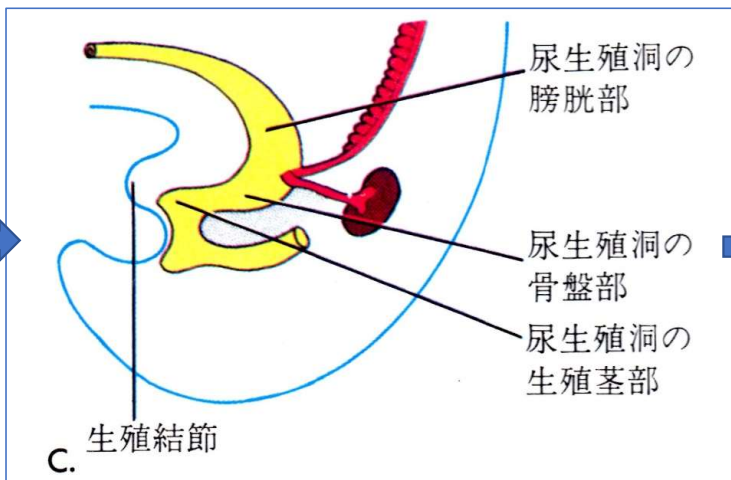
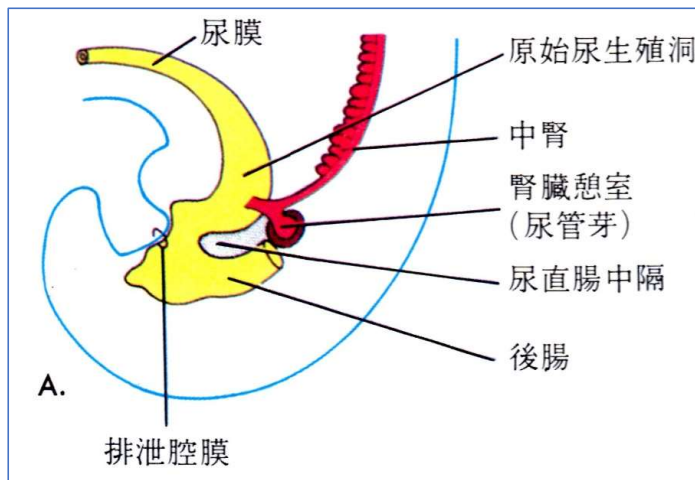
形態異常

ミューラー管発生異常としての形態異常

泌尿生殖器発生



小児泌尿生殖器発生



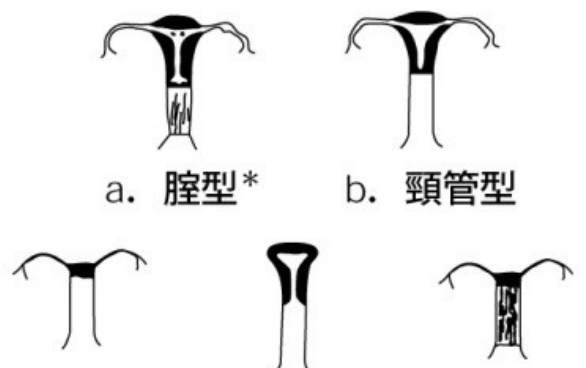

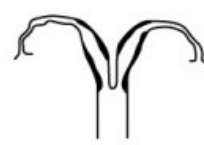




小児泌尿生殖器発生

胎生 4 週に形成された総排泄腔は、総排泄腔上部に発生する尿直腸中隔により胎生 9 週までに前部と後部に分断され、前部が尿路系、後部が直腸・肛門に分化する。

生殖結節を形成し、まず直腸が分離いたします。その後ミューラー管が癒合、腔形成しながら腔を形成します。

最後に尿路と腔が分離します。

ASRM : American Society for Reproductive Medicine 分類

<p>I. 低形成/欠損</p>  <p>a. 腔型* b. 頸管型</p> <p>c. 子宮底型 d. 卵管型 e. 複合型</p>	<p>II. 单角子宮</p>  <p>a. 副角交通性 b. 副角非交通性</p> <p>c. 無腔副角 d. 副角欠損</p>	<p>III. 重複子宮</p>  <hr/> <p>IV. 双角子宮</p>  <p>a. 完全型 b. 部分型</p>
<p>V. 中隔子宮</p>  <p>a. 完全型** b. 部分型</p>	<p>VI. 弓狀子宮</p> 	<p>VII. DES 藥劑関連異常</p> 

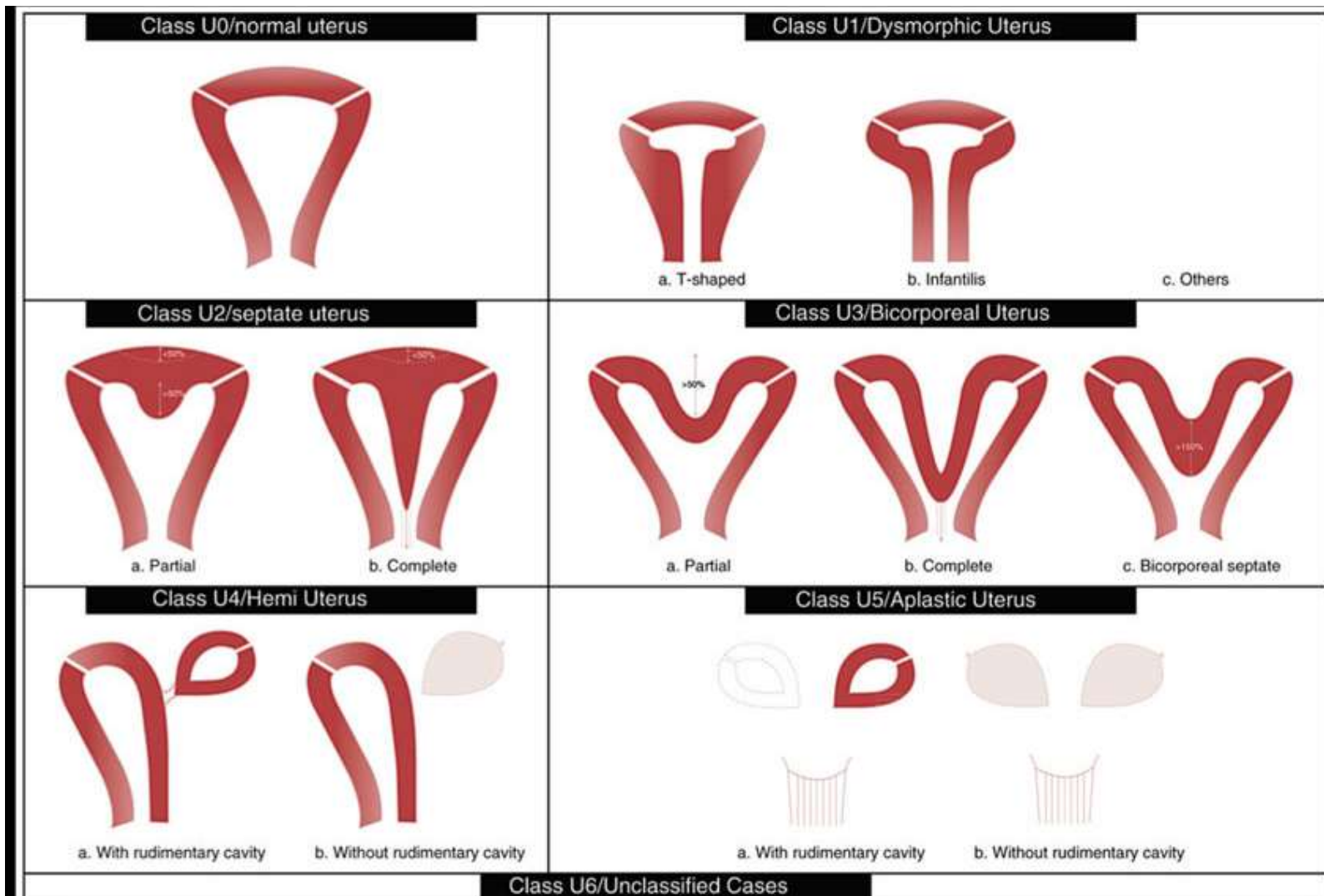
* 子宮は正常もしくはさまざまな異常型.
 ** 2個の明瞭な頸管あり.



ESHRE/ESGE classification Female genital tract anomalies



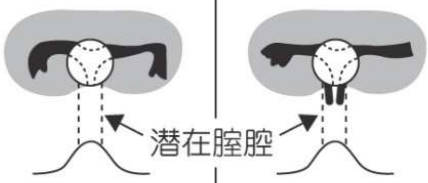

Uterine anomaly		Cervical/vaginal anomaly	
<i>Main class</i>	<i>Sub-class</i>	<i>Co-existent class</i>	
U0	Normal uterus	C0	<i>Normal cervix</i>
U1	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantilis c. Others	C1	<i>Septate cervix</i>
U2	Septate uterus a. Partial b. Complete	C2	<i>Double 'normal' cervix</i>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



*"The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies";
Human Reproduction; 2013*

腔欠損症 (46,XX DSD)とは

先天性腔欠損症は約5000人に1例発生するといわれている比較的まれな疾患（Bryan et al, 1949）であるが，そのうちほとんどが痕跡的な無機能子宮しかもたない Rokitansky-Kuster-Hauser症候群であり，機能性子宮を伴うのはそのうちの約5%（10万人に1人）といわれている（一戸,1985 1 Salvatore and Lodovicci, 1978）。

腔欠損症	
(I) 機能性子宮のある場合	
子宮頸管の有無	(-) (+)
(II) 機能性子宮のない場合	<p>MRK症候群</p> 

MRK症候群：Mayer-Rokitansky-küster症候群

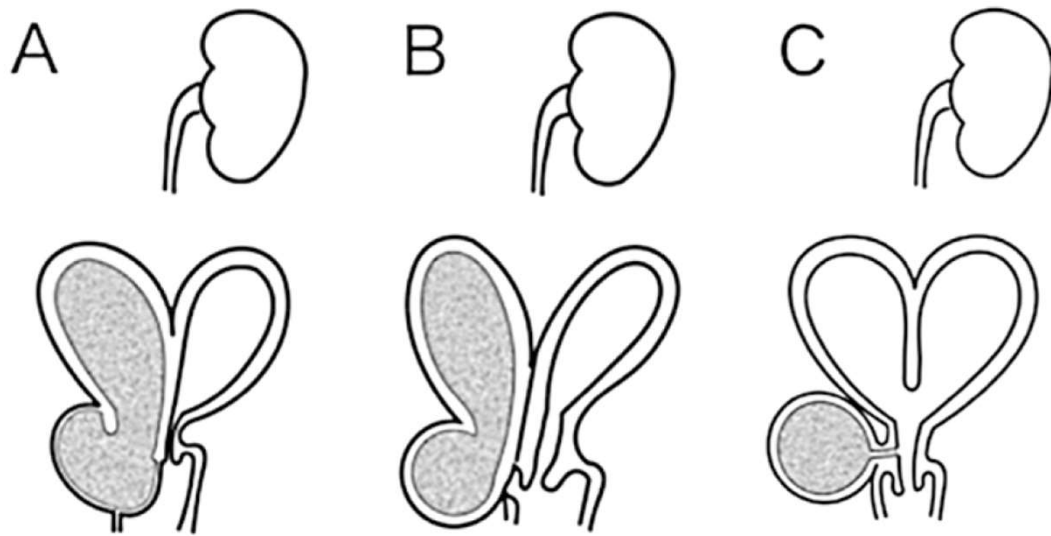
①機能性子宮のある場合
月経期に相当して下腹部痛を認める。

②機能性子宮のない場合（RKH症候群）
乳房・外陰などの第2次性徴は正常であるが、子宮は痕跡的または完全に欠損する。染色体は46XX。
腎・尿管の奇形、骨格異常、合趾症などの先天奇形を伴うこともある

(図 D-6-1)-1) 腔欠損の分類(牧野田ら, 1996)²⁾

OHVIRA症候群

(Obstruction of hemivagina and ipsilateral renal anomaly)



A:OHVIRA症候群：重複子宮、重複腔の一侧閉鎖、同側腎無形成

B:Wunderlich症候群：重複子宮、一侧盲角子宮、同側腎無形成

C:Herlyn-Werner症候群：双角子宮、子宮内腔に交通あるGartner管嚢胞、同側腎無形成

外科的治療における婦人科の役割

①月経血流出路の形成

②性機能の獲得

③妊孕能の獲得／温存