

性別判定が困難で紹介となった混合性性腺異形成症の新生児の1例

独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 小児外科¹⁾

NPO 法人 中国四国小児外科医療支援機構²⁾

独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 小児科³⁾

浮田 明 見^{* 1)2)}・中原 康 雄¹⁾²⁾・古城真秀子³⁾・高橋 雄 介¹⁾²⁾・向井 亘¹⁾²⁾・
高田 知 佳¹⁾²⁾

(受付日: 2024 年 7 月 7 日, 受理日: 2024 年 8 月 9 日)

抄録:

今回我々は、高度尿道下裂と一側性腺低形成を認め、混合性性腺異形成症 (Mixed gonadal dysgenesis: 以下 MGD) と診断した症例を経験したので報告する。児は、胎児超音波検査では女児と判断されていた。39 週 2 日, 2,948 g, 他院産科で出生。出生後に外性器の異常を認め、性別判定のため当院へ紹介となった。外陰部外観は男児様の形態で、陰嚢は二分陰嚢様、両側の陰嚢内に性腺を触知した。外尿道口は陰嚢部に開口しており、高度尿道下裂の状態であった。複数科の医師でカンファレンスを行い、性別判定に精査を要すると判断した。染色体結果は、45,X/46,XY モザイクと判明し、精査の結果および性選択に必要な疾患情報を家族に伝え、男児として養育することとなった。1 歳 3 カ月時に、性腺の生検を施行し、右性腺は低形成のため摘除、左性腺は白膜を欠く精巣様であり温存した。病理所見は、右性腺は精巣組織に加えて卵巣様間質を認めており、左性腺は精巣組織であった。MGD と診断した。養育性に沿った外性器の形成は 2 期的に施行し、排尿状態は良好で、小児泌尿器科的に問題なく経過している。高度尿道下裂に一側の非触知もしくは低形成な性腺を認める場合は、本疾患も念頭に精査を行い、性別判定を含め慎重に対応する必要がある。
(西日泌尿. 87: 12-17, 2024)

キーワード: 高度尿道下裂, 一側非触知精巣, 性腺低形成, 混合性性腺異形成症, 性分化疾患

緒 言 症 例

性分化疾患 (Disorder/Difference of Sex Development: 以下 DSD) は、性腺、性器の発育が非典型的である状態と定義され¹⁾、出生時に非典型的な外性器 (ambiguous genitalia) を認めることで、疑われることが多い。DSD の原因としては、先天性副腎過形成、卵精巣性 DSD について、MGD が多いとされる。MGD は、性染色体異常に伴う DSD であるが、性分化の程度により、その臨床症状は様々である。また、本症のような DSD 診療において重要とされていることは、初期対応であり、社会的緊急疾患として扱われる必要がある。今回、高度尿道下裂、一側性腺低形成で DSD を疑い、MGD と診断した 1 例を経験したため報告する。

在胎 39 週 2 日, 2,948 g, 経膈分娩で出生。胎児超音波検査では、女児と判断されており、陰唇が大きめであることを指摘されていた。出生後、外性器の形態からは性別判定が困難で、当院に紹介となった。

初診時外陰部所見: 亀頭・陰茎もしくは陰核部は男児相当であり、陰嚢部に尿道が開口しており、高度尿道下裂の状態であった。陰嚢内には性腺を触知した。外陰部に色素沈着はなく、膣口も認めなかった (図 1)。

以上の所見より、小児外科、小児内分泌科、新生児科、産婦人科の医師でカンファレンスを行い、性別判定に精査を要すると判断し、家族に説明した。

検査所見 超音波検査では、右陰嚢内には対側と比較し小さい低形成な性腺を認め、左陰嚢には精巣様の構造を認めた (図 2)。腹腔内に子宮様の内性器は同定できなかった。血液生化学検査では、血清電解質を含めて特

* 〒701-1192 岡山県岡山市北区田益 1711-1
TEL 086-294-9911, FAX 086-294-9255

記すべき異常値はなかった。内分泌検査では、ACTH 91.1 pg/dl, LH 10.8 mIU/ml, FSH 14.6 mIU/ml, テストステロン 1.71 ng/dl, エストラジオール < 5.0 pg/dl であり、新生児期の男児相当であった。新生児マスキングで、17 α -ヒドロキシプロゲステロンは正常であり、ACTH 上昇なく、先天性副腎皮質過形成は否定的であった。染色体検査結果は、45, X/46, XY モザイクであった。

小児内分泌科、新生児科、小児外科の医師が同席のもと、両親へ、性別決定に関して、説明を行った。説明内容としては、染色体検査結果 45, X/46, XY モザイクについて、MGD という卵巢成分と精巣成分が共存している状態で、どちらかの性を選択しなければならない。女性を選ぶ場合は可能であれば卵巢と思われる組織を残すが、45XO のいわゆる Turner 症候群の女性であり卵巢機能は不完全であることが多く、女性ホルモンの補充が必要となる。また男性を選ぶ場合は性腺と思われる組織を残し、今後何段階かに分けて性器の形成が必要になり、また男性としてはやや低身長になる。一般的には外陰部の所見に近い性別を選び形成手術を行うと、思春期に本人が性の誤認が起きにくいことなど、他施設での報告例も提示し、説明を行った。最終的に両親は養育性を

男児とした。出生から4週間経過したところで、出生届を提出した。

その後の経過 1歳3カ月時に、尿道下裂に対して、1期目の尿道形成術と膀胱鏡検査を行った。膀胱鏡検査では、精阜かミュー管遺残の開口部か判別不能な不明瞭な隆起を、後部尿道に認めた。膀胱内の尿管開口部は正常であった。尿道造影検査は施行しなかったが、後に行ったMRI検査で陰や子宮などミュー管由来の構造は確認できなかった。膀胱鏡検査と同時に、性腺生検も施行した。右は低形成な性腺であり、腫瘍化の可能性があるため予防的性腺摘除術を行い、左は白膜を欠く精巣様構造を認め、陰嚢に固定を行った(図3)。性腺の病理検査で、両側精巣組織(Johnsen Score 3)を認め、右組織にはわずかに卵巢様間質を認めた(図4)。染色体検査結果と病理検査結果を踏まえて、MGD と診断した。

尿道形成術1期目は、陰茎腹側の尿道板を切離し、degloving することで陰茎を伸長した後に、陰茎根部の尿道板を利用して、尿道口から約1cmの尿道を延長した。2期目の尿道形成に備え、Byars' flap に準じて陰茎背側包皮を亀頭 wing 内側、陰茎腹側へ縫着し尿道床を作成した(図5)。2歳0カ月時に尿道形成術の2期



図1 初診時外陰部所見
亀頭・陰茎もしくは陰核部は男児相当で、陰嚢部に尿道が開口(矢印)。二分陰嚢様の構造内に性腺を触知。

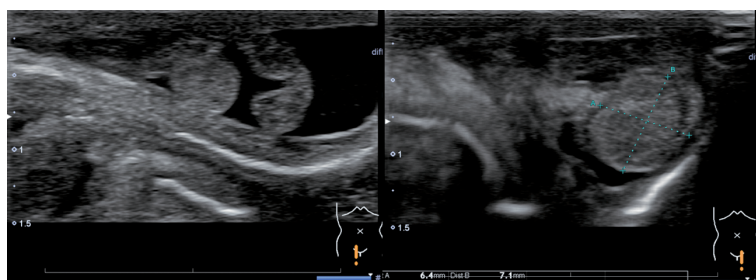


図2 初診時超音波所見
右性腺は小さく、低形成な性腺であり、左性腺は精巣様構造(6.4 × 7.1 mm)を認めた。

目を施行した。1期目で尿道床に縫着させた陰茎皮膚を管状に形成することで、亀頭部までの尿道を作成した(図5)。術後経過は良好で、排尿異常はなく、外来で経過観察をしている。小児内分泌内科も併診し、成長率の確

認、成長ホルモンや性ホルモンの分泌状況、性自認に関するフォローアップを行っている。

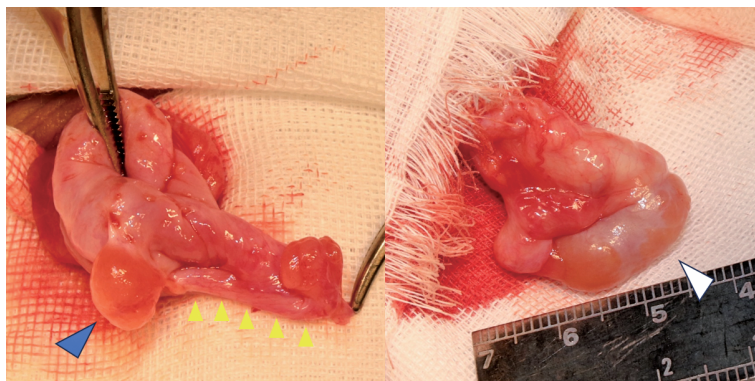


図3 右性腺(青矢頭)は、低形成な性腺であり摘除。その性腺に卵管様組織が続いている(黄矢頭)。左の鑷子で押さえている組織は浮腫んだ精巣鞘膜様の組織。左性腺(白矢頭)は、白膜を欠く精巣様の性腺であり陰嚢に固定。

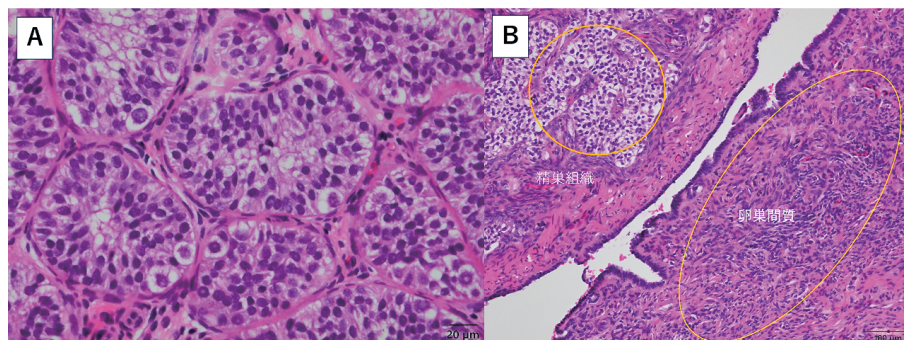


図4 性腺の病理所見 (A) 左性腺：精巣組織 (×500), (B) 右性腺：精巣組織と一部卵巣間質様組織あり (×200)

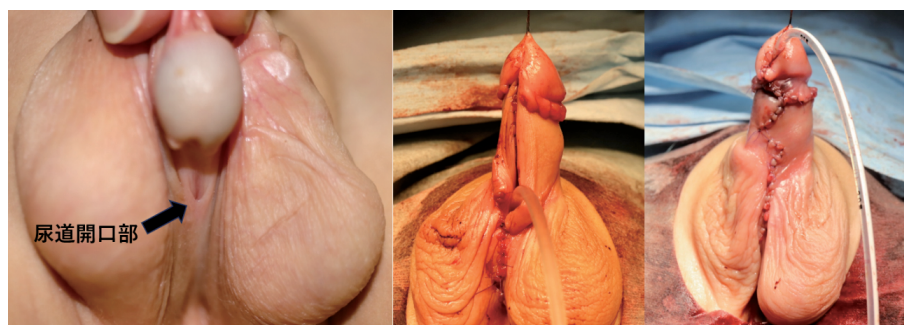


図5 尿道形成術の前後写真

左：尿道形成術前 (1歳3カ月)、陰嚢型尿道下裂の状態。

中：尿道下裂形成術1期目終了時 (1歳3カ月)、陰茎腹側は尿道板を切離し、陰茎を伸長した後に、陰茎根部の尿道板で、尿道口から約1cmの尿道を形成。2期目の尿道形成に備え、背側包皮を腹側に縫着し尿道床を作成。

右：尿道形成術2期目終了時 (2歳0カ月)、1期目で腹側に張った包皮を使用し、亀頭部まで尿道を形成した。

考 察

今回我々は、高度尿道下裂と一側性腺低形成を認め、MGDと診断した症例を経験した。

DSDは、性腺、性器の発育が非典型的である状態と定義され¹⁾、出生4,500例に1例の頻度と推定されているが、広義には二次性徴の発来異常も含まれる²⁾。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疾患である。DSDは性染色体異常に伴うDSD (sex chromosome DSD)、46, XY DSD、46, XX DSDの3つに分類され、MGDは性染色体異常にともなうDSDに分類されている。MGDにおける染色体の核型は、45, Xと46, XYのモザイクが代表的であるが、46, XX/46, XYやその他さまざまな染色体配列が報告されており、またそれにより索状性腺から正常な卵巣/精巣まで幅広い性腺組織を呈しうることが知られている³⁾。それに伴い、外性器も、多くはambiguous genitaliaを呈するが、一側停留精巣の完全な陰茎を有する男性型から軽度の陰核肥大の女性型まで表現型は多様である。

Ambiguous genitaliaの新生児を診た際の対応は、医学的診断に加え、性別判定への提言が必要で、社会的緊急疾患として扱われる必要がある¹⁾。早急に、低ナトリウム血症や高カリウム血症など急性副腎不全や急性腎不全を示唆する異常値がないことを確認し、それら検査値異常を否定したところで、その他の画像検査や染色体検査を進めるべきである。また、DSDが疑われた患児を診療した際は、小児内分泌科や看護師、ケースワーカーなど、複数科の医師・多職種を踏まえカンファレンス・診療を行うことが望ましい。検査結果が揃い、解釈が可能となったところで、今後の診療計画を相談し、それらの結果を両親に説明した上で、両親を含めて十分養育性の検討を行う必要がある。日本における戸籍の登録は、戸籍法第49条により出生後14日以内に氏名と性別を登録する義務を親権者は負っている。しかし、DSD症例のような、すぐに性別を決められない場合は、医師の診断書を添えれば提出期限の延長が可能であるため、性の決定を急がせることは避けるべきである。本症例の外性器は、陰茎長が正常であり、高度尿道下裂と二分陰嚢を合併した男児の症例と安易に判断してしまう可能性があった。ただ外性器の表現型はQuigley分類で3度であり、また、一側性腺低形成を伴っていたため、DSDが疑われた症例であった。本症例の性腺は、右は低形性で、病理検査では精巣組織であったが一部に卵巣様間質組織を含んでいた。MGDにおける索状性腺は、乳児期には、

卵巣・精巣のいずれにも分化する組織が認められることがあるが、思春期までには繊維性結合組織となる¹⁾。従って本症例における右性腺は乳児期の索状性腺に矛盾はないと判断した。MGDの性選択については、本邦では、新生児期に男性を選択する割合と女性を選択する割合が同等と報告されている²⁾。本症例では、複数科でカンファレンスを行い、全結果が出揃ったところで、ご家族に結果説明を行った。子宮や膈はなく、外性器の形態が男性型に近かったこと、染色体の結果などを踏まえ、ご家族は養育性を男児と選択され、生後4週間で戸籍の提出を行った。

DSDの診療において、問題になることとして、索状性腺や腹腔内性腺に関する対応が挙げられる。2006年のconsensus statementでは⁴⁾、原疾患別にgerm cell neoplasia in situ (GCNIS)/germ cell tumor (GCT)のリスクが分類され、性腺摘除についての指針が示されており、そこでは、Y染色体を有し、陰嚢外(腹腔内)に位置する形成不全性腺をもつ症例がより高リスクであることが示されている。2016年のupdate版でも同様であり⁵⁾、この条件の多くに該当するのが、索状性腺を有する疾患群である。悪性化リスクの割合は、低いもので2%から高い場合は35%と報告されている^{6,7)}。また、切除時期に関しても一定の見解はないが、Y染色体成分をもつ疾患群では養育性に関わらず、診断確定後早期に予防的摘除を行うことを薦める論文もみられる⁸⁾。以上のことより、本症例では、右性腺は低形成であり、悪性化を懸念し第1期手術時に摘除し、対側は陰嚢に固定した。固定した側の悪性化についても、今後外来でのフォローアップは必要と考えている。

DSDの長期予後や思春期以降の性自認に関しての報告は多くないが、DSDに起こる性別違和の頻度は8.5~20%とされている⁹⁾。MGDにおける精神的発達における検討において、Reiner¹⁰⁾は、女性として養育されていた11例中6例(55%)が社会的性を男性に変更することを希望したと報告している。またSzarras-Czapnikら¹¹⁾は、男性として養育されているMGD10例の性自認は男性であり、うち7例が女性と性交経験があったとしている。一方で女性として養育されているMGD9例のうち2例は女性としての性自認はなく、女性として養育されたMGDの多くは男性との性体験に乏しいと報告している。本症に関しても、乳児期早期に行う手術介入は完了したため、今後はその術後経過をフォローするとともに、成長ホルモンや性ホルモンの分泌状況、性自認に関するフォローアップなど複数科で、長期的に診療を行っていく必要があると考える。

結 語

高度尿道下裂に一側の非触知もしくは低形成な性腺を認める場合は、本疾患も念頭に精査を行い、性別判定を含め慎重に対応する必要がある。また、複数科で連携し、長期的なフォローアップを行っていくことが肝要である。

文 献

- 1) 位田 忍・島田憲次：性分化疾患ケースカンファレンス 診断と治療社，東京，2014.
- 2) 日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会：Webtext：性分化疾患の診断と治療 jspe.umin.jp/medical/files/webtext_170104.pdf
- 3) Weidler, E. M. et al.: Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: considerations in newborns and adolescents. *Semin. Pediatr. Surg.* **28** (5): 150841, 2019.
- 4) Hughes, I. A. et al.: Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch. Dis. Child.* **91**: 554-563, 2006.
- 5) Lee, P. A. et al.: Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm. Res. Paediatr.* **85**: 158-180, 2016.
- 6) Cools, M. et al.: Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**: 2404-2413, 2006.
- 7) Manuel, M. et al.: The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **124**: 293-300, 1976.
- 8) Matsumoto, F. et al.: Tumors of bilateral streak gonads in patients with disorders of sex development containing Y chromosome material. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* **23**: 93-97, 2014.
- 9) Furtado, P. S. et al.: Gender dysphoria associated with disorders of sex development. *Nat. Rev. Urol.* **9**: 620-627, 2012.
- 10) Reiner, W. G.: Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **18**: 549-553, 2005.
- 11) Szarras-Czapnik, M. et al.: A psychosexual follow-up study of patients with mixed or partial gonadal dysgenesis. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **20**: 333-338, 2007.

NEONATE WITH MIXED GONADAL DYSPLASIA IN WHOM GENDER DETERMINATION WAS DIFFICULT : A CASE REPORT

ASAMI UKIDA, YASUO NAKAHARA, YUSUKE TAKAHASHI,
WATARU MUKAI AND CHIKA TAKADA

NHO Okayama Medical Center, Department of Pediatric Surgery, Okayama, Japan

ASAMI UKIDA, YASUO NAKAHARA, YUSUKE TAKAHASHI,
WATARU MUKAI AND CHIKA TAKADA

Chugoku-Shikoku Pediatric Surgical Partners Organization, Okayama, Japan

MAHOKO FURUJO

NHO Okayama Medical Center, Department of Pediatrics, Okayama, Japan

Abstract :

We report a case of severe hypospadias and unilateral gonadal hypoplasia, diagnosed as mixed gonadal dysplasia. The infant had been identified as a girl based on fetal ultrasonography. Born at 39 weeks and two days of gestation and weighing 2,948 g, the infant was delivered at another hospital. After birth, the infant was diagnosed with external genital abnormalities and was referred to our hospital for sex determination. Examination revealed that the glans, penis, and clitoris resembled the genitalia of a boy; the scrotum was bifid and scrotum-like, and both gonads were palpable within the scrotum. The external urethral meatus opened into the scrotum, confirming severe hypospadias. A multidisciplinary

conference concluded that a detailed examination would be necessary for sex determination. Chromosome analysis revealed 45,X/46,XY mosaicism. The results and relevant disease information necessary for sex selection were communicated to the family, and the decision was made to raise the infant as a boy. At one year of age, a gonadal biopsy was performed; the right gonad was removed due to hypoplasia, and the left gonad without a white membrane was preserved. Pathological examination showed ovarian-like stroma in addition to testicular tissues in the right gonad and testicular tissues in the left gonad. The diagnosis of mixed gonadal dysplasia was confirmed. The formation of external genitalia was performed in two stages, and the patient has been progressing without any complications. When severe hypospadias is accompanied by non-palpable or underdeveloped gonads on one side, a careful examination should be performed. (Nishinoh J. Urol. **87**: 12-17, 2024)

key words: Severe hypospadias, nonpalpable testis, gonadal hypoplasia, mixed gonadal dysplasia, disorder/difference of sex development (DSD)
