

女性仮性半陰陽の 1 例

大阪医科大学泌尿器科教室 (主任 石神襄次教授)

山 本 治
齊 藤 広

A Case of Female Pseudohermaphroditism

Osamu YAMAMOTO and Hiroshi SAITO

*From the Department of Urology, Osaka Medical College
(Director . Prof. J. Ishigami, M. D.)*

This paper revealed a case of female pseudohermaphroditism without formonal unbalance, who was a product of a mother to whom progestin had been administered for 81 days since her second month of pregnancy at which time diagnosis of threatened abortion was made.

The baby was 6 months old. The external genitalia was such malformed that the clitoris was hypertrophic like a penis, the labia majora was fused and well developed without palpable testicle and a vagina was not present.

Sex chromatin was 35 per cent and demonstrated female type. Urinary 17-ketosteroid excretion was 0.4 mg per day. Urethrovaginal fistula was not demonstrated by urethrovaginoscopy. The female gonads were confirmed on exploratory laparotomy.

緒 言

Intersex の発生原因としては hormonal な説と Genetic の説があるが、いづれも仮説の域を脱し難い Intersex の内でも女性仮性半陰陽に就いては、副腎増殖を伴うもの、即ち副腎性男性化、又は副腎性器症候群なるものと、副腎増殖によらないものに分けられて居り、前者は半陰陽のうちで最も頻度の高いものであつて、副腎皮質の過形成か新生物によつて発生するとされている。これに対し後者は半陰陽中最も稀れなものとされ、成因についてもまた説明困難なものとされている。最近妊娠初期に性ホルモン剤を投与した妊婦より生れた副腎増殖がみられない女性仮性半陰陽が報告され注目されているが、我々も又同様の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：長〇仁、戸籍上男子と記載されている 6 カ月

乳児 (初産児)。

初診：昭和35年 3 月28日

主訴：外陰部の異常

家族歴：

同胞なく、父母に近親結婚を認めず又近親者に奇型を有するものはない。

既往歴：

本乳児は10カ月安産、出産時体重 2550gr、栄養は混合栄養で落臍 5 日目、定額 4 カ月目で発育状態は良好で、生後何んら疾病に罹患していない。しかし本症例の母親は妊娠 2 カ月に於て切迫流産の診断のもとに延日数81日間にわたり種々のホルモン療法をうけている。即ち黄体ホルモン剤としてプロルトンデポー 65 mg の筋注 8 本、又その内服薬としては E・P ホルモン錠 1 日 6 錠宛 9 日間、1 日 3 錠宛15日間黄体ホルモン及び卵胞ホルモン混合剤ドオギノン 1cc 注射 5 本の投与を受けたと言う。

現症：

本患者は社会的性にもとづき、診察所見は男子を基準とした。発育状態は正常で、外陰部以外に外診上異常をみとめない。外陰部では陰茎の発育は極めて悪

く、陰核に等しく、陰嚢は懸垂に至らず陰唇様であつて、睪丸は両側共触知し得ない。外性器は一見して女性外性器様であるが、陰核様の陰茎には外尿道口を認め、尿道下裂は伴つておらない。陰唇様陰嚢皺襞は完全に癒合して中央縫線を形成して居り、膣はみられず、陰唇癒合症 (Vulvar fusion) と言える状態である (写真 I, II)

臨床検査所見.

Sex chromatin は, Moore & Barr の方法に従い口腔粘膜及び大腿部表皮に於て検し、性染色質の出現率は35%で女性型 (+) を示し、また尿中 17-KS 排泄値は 0.4mg/day で正常値を得た。又尿道膀胱部 X 線撮影では尿道と交通を有する膣等は認められない (写真 III)

次いで性の決定を確実にする為試験開腹術を行つた。腹膜外に精管、精囊、睪丸等男子性腺は認め得られず、腹膜内に母指頭大の子宮及び左右に小指頭大の卵巣を認めた (写真 IV)

本症例は試験開腹術に於て女子内性器のみ認め、細胞の sex chromatin 検査に於て女性型を証明し、更に尿中 17-KS 測定に於て正常値を得た事より内分泌異常を伴わない女性仮性半陰陽と診断し、外性器の成形的手術は後日行う事とし、女性としての性決定のみ行なつて退院せしめた。

考 按

性決定は外性器の外観によつてのみなされるものではなく、外性器、性腺、性染色質、ホルモン等によつて決定されるものである。Inter-sex の分類に関しては、古く Klebs (1873)¹⁾によつて試みられて以来、Young (1939)²⁾, Howard (1951)³⁾, Williams (1952)⁴⁾, Gross (1955)⁵⁾, Wilkins (1955)⁶⁾, Prader (1956)⁷⁾, Morris (1957)⁸⁾, Kiefer (1957)⁹⁾, Siebnmann (1958)¹⁰⁾ 等の試案があり、本邦でも前田¹¹⁾, 米山¹²⁾, 落合¹³⁾ 等の分類法がみられる。

性決定の根本は性腺組織によるものであつて、確実な診断は開腹術によつて性腺を組織学的に検すべきで、Gross & Meeker (1955)⁵⁾等は生後 1~2 週間で試験開腹及び Biopsy の方法で確めるべきとして居り、また性染色質による性決定に関しては、Morre & Barr (1953)¹⁴⁾が人類の上皮細胞によつて確められ得ると報告して以来この事実は多くの学者によつて

追試立証され価値あるものとされている。次いで副腎増殖によるホルモン異常を検する意味で、尿中 17-KS 値測定、また Urogenital sinus のレントゲン線学的検査も必要とされている。

女性仮性半陰陽とは性腺、性染色質による性別が共に女性でありながら、外性器の外観は男性に類似し、又第二次性徴期に於ても完全な女性型を呈せず種々の男性化傾向をとるものを云い、これにはホルモン異常を伴うものと、然らざるものがある。

半陰陽のうち、女性仮性半陰陽の頻度は本邦では 21.5 %で、あまり多くないが、外国では Wilkins et al. (1955)⁶⁾の総合統計によれば全体の 45.7%を占めて居り、最も多いものとされて居る。しかしこれはホルモン異常を伴う女性仮性半陰陽が大部分であつて、ホルモン異常を伴わないものでは欧米でも本邦でも稀有な疾患とされている。

ホルモン異常を伴う女性仮性半陰陽とは一般に副腎性男性化症又は副腎性器症候群とよばれ、この大部分が副腎皮質の過形成か又は新生物によつて発生し、女性仮性半陰陽中、児玉の総合統計 (1959)¹⁵⁾によれば 93.5 %までがこれに属すると云われている。

本疾患の発生病理に関する最近の見解では、副腎皮質に於ける皮質ホルモンの生成過程は Progesterone→17-OH-hydroxyprogesterone→11-desoxyhydrocortisone の過程に於て行われて居るとされており、そしてこれには 17-或は 11-hydroxylase 等の酵素系が関係しているが、この酵素系に障害があると hydrocortisone の生成は不完全となつて中間代謝物の段階、即ち 17-OH-Progesterone では hydrocortisone のように下垂体前葉からの ACTH 生成分泌を抑制調節する事は出来ず、この結果 ACTH の生成過剰が起り、副腎皮質の増生をまねく。17-OH-Progesterone はその大部分が 17-KS となつて、このうち男性ホルモン作用をもつものが男性化を生じるとされている (落合¹³⁾, Jailer¹⁶⁾)

従つて本症では副腎ホルモン生合成における

hydroxylaseの作用障害, 他の酵素系の障害より尿中 17-KS および Pregnanetriol の排泄増加がみられ, 尿中 17-KS 排泄値は生後数週間以内で 2~5mg/day (正常値 0.5mg/day以下), 10才以下で 15mg/day (正常値 1~3mg/day) にも達し, 思春期では 25~80mg/day にも増す事がある (Wilkins)⁶⁾

これ等の症状としては, ほとんどが先天性副腎過形成によつて異常が起るのであるから, 出産時すでに種々の外陰部の男性化がみられる。即ち外性器の外観では Phallus が増大し, 尿道下裂を伴うよく発達した陰茎に類似し, 時にはその中に尿道を認めたりする。又陰唇皺襞癒合或は部分的癒合もしばしばみられ, 中央縫線を思わせ, 陰囊状を呈したり, そして陰唇癒合の場合陰は尿道に開口し, 所謂尿生殖洞 (Urogenital sinus) を呈するが, これ等の部分には性腺は触れない。患者は生長するに従つて男性化を進行すると共に過度の生長, 骨端の発育, 恥毛発生, 多毛症, 尋常性痤瘡, 声変り等がみられる。しかも二次性徴期に至つても月経はみない。

なおこの他に後天性に Glucocorticoids が過剰に分泌するために起る, 即ち Cushing 症候群があるが, これは Intersex とは別個のものである。

他方, ホルモン異常を伴わない女性仮性半陰陽は副腎性男性化症に酷似するが, 男性ホルモンの過剰分泌は認められず, 尿中 17-KS 排泄値や Pregnanetriol にも排泄の増加はみられず, 又思春期前に第2次性徴が現われないものを言う。この場合副腎性男性化症に比し男性化の程度は劣るが, Phallus は陰茎状となつたり, 尿道と陰が Urogenital sinus をつくつて会陰部に開口したり, 陰唇癒合をみたりするのは略々同じである。しかし思春期前に恥毛の発生, 多毛, 痤瘡, 声変り等の男性化第2次性徴は見られないばかりか, 第2次性徴は正常に生じ月経も順調に来潮して来るもので, 開腹術を行えば年令相応の女子内性器が証明されると言われている。

この型のものは児玉の総合統計 (1959)¹⁶⁾ に

よれば, 女性仮性半陰陽382例中25例で6.5%に当り, Wilkins et al.(1955)⁶⁾ の報告によれば Intersex の症例368例中9例で全体の2.4%に過ぎず極めて稀な疾患と言える。

かかる先天性副腎増生症を伴わない女性仮性半陰陽の分類に関して Wilkins et al. は尿路並びに肛門の各種奇型を伴う場合と, 他に奇型を伴わない場合とに分け, これを更に,

1) 妊娠中に Progestin 療法を行つたもの, 即ち流産を予防して黄体ホルモン剤, 又は黄体ホルモン+卵胞ホルモンの混合性ホルモン剤を投与したものに発生したものでこれには黄体ホルモンのもつ androgenic activity, 下垂体抑制作用, 性腺に対する直接障碍などがあげられている。

2) 妊娠中の母体に卵巣男性化細胞腫 (arrhenoblastoma) のあつたもの, 即ち卵巣腫瘍からの男性ホルモンの作用によつて男性化が起つたと考えられるものである。

3) 妊娠中に男性ホルモン療法を行つたもの, 即ち妊婦が乳腺肉腫やその他の疾患で, 男性ホルモンを投与されたものに発生したものである。

4) 母体になんらホルモン療法及び内分泌異常がみられないもの

に分けて居る。この内妊娠中に Progestin 療法を行なつた母体より生れた女性仮性半陰陽についての報告は Gross & Meeker(1955)⁶⁾ が最初の1例を行なつて以来, Wilkins et al.(1958)¹⁷⁾ 14例, Reilly et al.(1958)¹⁸⁾ 1例, Foxworthy(1958)¹⁹⁾ 2例, Bongiovanni(1958)²⁰⁾ 1例, Moncrieff(1958)²¹⁾ 1例, Grumbach et al.(1959)²²⁾ 18例等のみ, 他方本邦においてもかかる症例は最近急激に増加し落合²³⁾²⁴⁾ 12例, 市川・熊本・浅野²⁵⁾ 西村²⁶⁾ 1例²⁶⁾。百瀬・島崎・片山・遠藤²⁷⁾ 3例²⁷⁾ などによつて相次いで報告されている。

これ等ホルモン異常を伴わない女性仮性半陰陽の成因に関しては種々の臆説がおこなわれているが未だ判然とされていない。今までの報告例からすれば, 妊娠中の母体に卵巣男性化細胞腫のあつたものに生れた例, 妊娠中に男性ホル

モン療法を行なった母体より生れた例，妊娠中の Progestin 療法を行なった母体より生れた例，ホルモン療法並びに内分泌異常を何んら認めなかつた母体より生れた例があり，又動物実験に於ても Hamilton & Wolfe(1938)²⁸⁾，Turner(1939)²⁹⁾ が鼠で，Van Wagenen & Hamilton(1943)³⁰⁾ が猿で，Burns(1945)³¹⁾ がフクロネズミで，Bruner & Witschi(1946)³²⁾ がハムスターで，Jost(1950)³³⁾³⁴⁾ が家兎でそれぞれ妊娠中の母体に男性ホルモン投与をすると雌児外陰部に男性化がおこると報告して居る事実より，母体の妊娠中におけるホルモン異常が或はその一因と考えられるが，この場合必ず男性化が生じると云うわけにはいかず，むしろ例外が多い様である。臨牀例についてみても，乳癌或いはその他皮膚疾患の妊婦に男性ホルモンを投与した例，また流産予防の意味で Progestin を投与した例は甚だ多いが，これ等症例のすべてに奇型児を認めたわけではなく，その出現率は極めて低い。大体正常妊婦に於ても黄体及び胎盤から Progesterone は分泌されているものである。

かかる見地より母体におけるホルモン異常は特に妊娠初期が重要であつて，発生学的に内性器では男性・女性の性器に分化する Wolff 氏管，Müller 氏管は胎生2カ月に至つて始めて，それぞれの性の方向に發展又は退化して行くものであり，外性器では3カ月の初期に至つて始めて性別が明瞭になるものであるから，この時期即ち妊娠初期にホルモン異常が起ると胎児の性決定に最も影響され易いと云えよう。これ等ホルモン異常には投与ホルモンのみならずその分解異常もあげられている。また習慣性流産或は切迫流産をきたすが如き母体或は胎児では，もともと奇型をおこし易い何らかの欠陥があり黄体ホルモン投与で無理に継続させる為に異常児の発生頻度が正常妊婦に比して高いのではないかとの見解もおこなわれている。(志田)³⁵⁾ 更には全くホルモン異常を証明し得なかつたものに就ては，外陰部の発生時期に，確認出来ない程度の軽い副腎機能障害が胎児にあつたのではないか，或は胎児の卵巣が男性ホル

モンを異常に分泌したのではないかとの種々の臆測がおこなわれている。しかしいづれも現在の段階では仮説の域を脱したとは云い難い。以上我々は妊娠初期に Progestin 療法を行なった母体より生れた女性仮性半陰陽に対し，種々検査を行なった結果内分泌異常は認められず，このホルモン療法が原因とされ得る1例を経験したので報告する。

結 論

妊娠初期に切迫流産の診断のもとに Progestin 療法を行なった母体より生れた，ホルモン異常を伴わない女性仮性半陰陽の1例を経験し報告した。

(御校閲を賜つた石神教授に深謝する。)

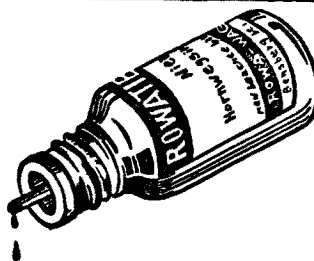
文 献

- 1) Klebs: Handbuch der Pathologische Anatomie, Lief. 4, 1873.
- 2) Young, H. H., Arch. Surg., 41 : 557, 1940.
- 3) Howard, F. et al.: J. Urol., 65 : 439 1951.
- 4) Williams, D. I.: Brit. m J., 1 : 1264, 1952.
- 5) Gross, R. E. and Meeker, I. A. Jr.: Pediatrics, 16 : 303, 1955.
- 6) Willkins, L. et al.: Pediatrics, 16 : 287, 1955.
- 7) Prader, A., Siebenman, R. E. und Bettex, M.: Helvet. Paediatr. acta, ser. c, 11 : 423, 1956.
- 8) Morris, J.M.: J. A. M. A., 163 : 538, 1957.
- 9) Kiefer, J. H.: J. Urol., 77 : 528, 1957.
- 10) Siebnmann, R.: Schweiz. med. Wschr., 87 : 302, 1957; Virchows Arch. Path. Anat., 331 : 417, 1958.
- 11) 前田安之助: 皮尿誌, 23 : 701, 1923.
- 12) 米山達雄: 福岡医誌, 24 : 1153, 1931.
- 13) 落合京一郎: 産科と婦人科, 26 : 321, 1959.
- 14) Moore, K. L. and Barr, M. L. Lancet, 269 : 57, 1955.
- 15) 児玉正道: 泌尿紀要, 5 : 514, 1959.
- 16) Jailer: J. A. M. A., 150 : 575, 1952.
- 17) Wilkins, L. et al.: J. clin. Endocrinol &

- Metab., 4 354, 1944; 18 : 559, 1958.
- 18) Reilly, W. A., Hinman, F. Jr., Pickering, D. E. and Crane J. T.: J. Dis child., 95 : 9, 1958.
- 19) Foxworthy : Quoted by Wilkins et al.
- 20) Bongiovanni : Quoted by Wilkins et al. -J. clin. Endocrinol. & Metab., 14 : 409, 1954.
- 21) Moncrieff, A. Lancet ii, 267, 1958.
- 22) Grumbach, M. M. et al.: J. clin. Endocrinol. & Metab., 19 : 1369, 1959.
- 23) 落合京一郎: 日本の医学の1959年 I, P.836.
- 24) 落合京一郎: 第33回日本内分泌学会総合発表 (昭35)
- 25) 市川篤二・他: 日泌尿会誌, 51 : 430, 1960.
- 26) 西村隆一: 日泌尿会誌, 51 : 430, 1960.
- 27) 百瀬剛一・他: 泌尿紀要, 6 : 673, 1960.
- 28) Hamilton, J. B. and Wolfe, J. M.: Anat. Rec., 70 : 433, 1938.
- 29) Turner, C. D.: J. Merphol., 65 : 353, 1939.
- 30) Van Wagenen, G. and Hamilton, J. B.: Quoted by Hayles et al. (Hayles et al.: Staff Meet Mayo clin., 32 : 41, 1957).
- 31) Burns, R. K. Jr.: J. Exper. Zool., 100 : 119, 1945.
- 32) Bruner, J. A. and Witschi, E.: Am. J. Anat., 79 : 293, 1946.
- 33) Jost, A.: Arch. d'anat. micr., 36 : 271, 1947.-39 : 577, 1950; Recent progr. in Hormone Res., 8 : 379, 1953.
- 34) Jost, A. and Bozic, B.: Compt. rend. debiol., 145 : 647, 1950.
- 35) 志田圭三: ホと臨床, 7 : 909, 1959.
- 36) 金井三郎: 臨床皮泌, 13 : 1021, 1959.
- 37) 楠隆光・児玉正道: ホと臨床, 6 : 403, 1958.
- 38) 高井修道・堀米哲: 日泌尿会誌, 51 : 289, 1960.
- 39) 辻一郎: ホと臨床, 8 : 368, 1960.

胆石・腎石

内服による
根本療法剤



包装 10cc 滴瓶入

【文献進呈】

ロウコール・ロウチン



輸入発売元 扶桑薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目50



製造元 ロウ・ワグナー社
西ドイツ・ベンスベルグ市

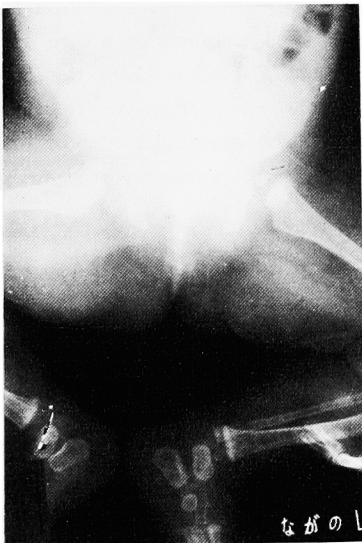
写真Ⅰ



写真Ⅱ



写真Ⅲ



写真Ⅳ

