

第35回小児保健セミナー 性の多様性を学ぶための基本事項

性とは何か

—からだの性・こころの性：内分泌学的側面から—

井ノ口 美香子（慶應義塾大学保健管理センター准教授）

I. はじめに—性とは何か

「性とは何か」とは、非常に難しい問いである。たとえば、何かの正式な書類に性別を記載する欄があったとき、われわれは通常、法律上に届けられている性別、すなわち法律上の性（社会的性）を記載するのではないかと思う。しかし、だからといって、「性＝法律上の性（社会的性）」ではない。われわれ、内分泌学に携わる医療者は、「からだの性」、「こころの性」についてよく考える。それによって「性とは何か」の問いの正解が得られるわけではないが、その問いの意味を考えるヒントを得ることはできるだろう。本稿では、性について、内分泌学的側面から解説する。

II. 6つの性：「からだの性」・「こころの性」

われわれ、内分泌学に携わる医療者は、一般的に性の構成要素を表1に示すような「6つの性」として整理する（表1）。すなわち、多くの男性は、染色体は46,XY、性腺は精巣、内性器は精巣上体、精管、外性器は陰茎、陰囊、gender identity（脳の性）、法律上の性（社会的性）は男性であり、多くの女性は、染色体は46,XX、性腺は卵巣、内性器は卵管、子宮、外性器は陰核、陰唇、gender identity（脳の性）、法律上の性（社会的性）は女性である。しかし、すべての人が必ずしもこのパターンに当てはまるわけではない。後述する「性分化疾患」はその1つである。

「6つの性」のうち、染色体、性腺、内性器、外性器の4つは「からだの性」とまとめることができる（詳細については、「Ⅲ. 性分化のしくみ」で述べる）。一方、gender identity（脳の性）は、「こころの性」で、性同一性、あるいは性自認と日本語訳される。性別に

表1 性の構成要素「6つの性」

	男性	女性
染色体	46,XY	46,XX
性腺	精巣	卵巣
内性器	精巣上体、精管	卵管、子宮
外性器	陰茎、陰囊	陰核、陰唇
gender identity（脳の性）	男性	女性
法律上の性（社会的性）	男性	女性

対する統一性、一貫性、持続性を示す用語である¹⁾。「自分を男と思うか」あるいは「自分を女と思うか」ということと単純化すると理解しやすい。gender identityがどのようにして決まるのかについてはまだ完全には解明されていない。しかし、少なくとも「胎児期における脳へのアンドロゲン曝露」と「養育環境」はgender identityの決定に影響することがいわれている（アンドロゲン：男性ホルモンの総称、精巣由来のテストステロンのほか、副腎アンドロゲンを含む）。すなわち、胎児期に脳へアンドロゲン曝露がある場合には男性、ない場合には女性のgender identity、また養育される性が男性の場合には男性、女性の場合には女性のgender identityを示すだろうという考え方である。しかし、当然程度の違いや例外も存在する²⁾。

通常、人は出生時の外陰部の形態により、法律上の性（社会的性）を決定されて養育される。しかし、その外陰部の形態により決定される性（表現型の性別）とgender identityの不一致があると、自我の確立後、自身の性別（社会的性）に対する違和感・不満が生じる。このような状態を、米国精神医学会によるDSM-V（精神疾患の診断・統計マニュアル第5版）³⁾では、gender dysphoria（性別違和）、世界保健機関によるICD-11（国際疾病分類第11版）⁴⁾ではgender

表 2 「こころの性」の構成要素

	男性	女性
gender identity (性同一性・性自認)	男性	女性
gender role (性役割)	男性	女性
sexual orientation (性指向)	女性（を対象）	男性（を対象）

incongruence（性別不合）と称する。

なお、一般的に、「こころの性」を考えるとときには、この gender identity のほかに gender role（性役割：性別特有に期待される役割）、sexual orientation（性指向：恋愛や性愛の対象となる性別）も合わせて考える（表 2）。すなわち、多くの男性は、gender identity は男性、gender role も男性、sexual orientation は女性（を対象）、多くの女性も、gender identity は女性、gender role も女性、sexual orientation は男性（を対象）であるが、これもまた、すべての人が必ずしもこのパターンに当てはまるわけではなく、同一の人の中で変化することさえあるとされている。

Ⅲ. 性分化のしくみ

ヒトでは、未分化な共通の性腺原基が性特異的な分化をしていくことで、最終的に男性型、あるいは女性型へと分化していく。女性型への分化が原型であり、男性型への分化が誘導型といわれている。以下、「6つの性」のうちの「からだの性（染色体、性腺、内性器、外性器）」の分化について述べる（図 1）^{2,5)}。

1. 染色体～性腺

ヒトの染色体の基本的な核型は、46,XY と46,XX である（実際には、ほかにもさまざまな核型が存在するが省略する）。46,XY の個体でも、46,XX の個体でも、おおもとは未分化な共通の性腺原基を持っており、分化の過程で未分化性腺へと分化していく。未分化性腺へ Y 染色体上の遺伝子 SRY（sex-determining region Y）が働くと、未分化性腺は胎児精巣へと分化する。一方、何も働かないと、未分化性腺は胎児卵巣へと分化する。

2. 性腺～内性器・外性器

胎児精巣には Sertoli 細胞と Leydig 細胞が存在する。内性器の基となる構造は Müller 管と Wolff 管と呼ばれるものである。胎児期に Sertoli 細胞から AMH

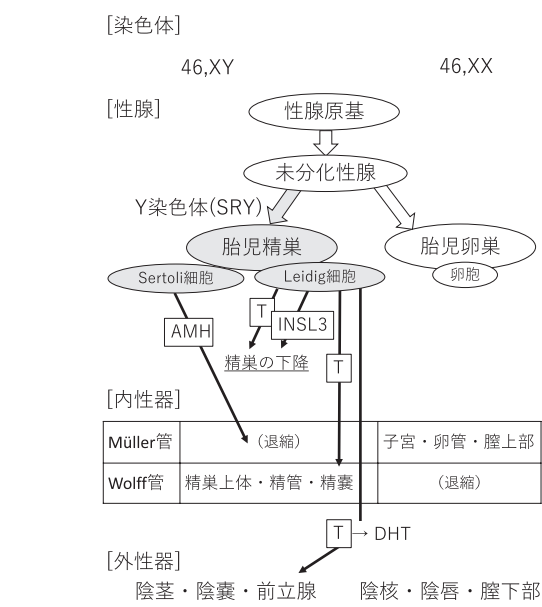


図 1 性分化のしくみ

SRY:sex-determining region Y, AMH:抗 Müller 管ホルモン, T:テストステロン, INSL3:インスリン様ペプチド3, DHT:ジヒドロテストステロン

（抗 Müller 管ホルモン）が分泌されることにより、Müller 管は退縮する。一方、Leydig 細胞から T（テストステロン）、および INSL 3（インスリン様ペプチド 3）が分泌されることにより、精巣そのものが下降し、また、分泌された T の働きにより、Wolff 管が精巣上体、精管、精囊へと分化する。さらに胎児精巣から分泌された T は DHT（ジヒドロテストステロン）に代謝され、その DHT の働きにより、外性器は陰茎・陰囊・前立腺へと分化する。一方、胎児卵巣には卵胞が存在するが、内性器は AMH が働かないことにより Müller 管は子宮・卵管・膈上部へと分化し、T が働かないことにより Wolff 管は退縮する。またさらに、T（DHT）が働かないことにより、外性器は陰核・陰唇・膈下部へと分化する。

Ⅳ. 性分化疾患の臨床

1. 性分化疾患

性分化疾患（differences of sex development : DSD）とは、染色体、性腺あるいは解剖学的性（内性器、外性器）が非定型である先天的状态を示す⁶⁾。すなわち、初めに示した「6つの性」のうち、「からだの性」4つ（染色体、性腺、内性器、外性器）の組み合わせが非定型的な状態である。性分化の頻度は、停留精巣 1/100、尿道下裂 1/125～300、ターナー症候群 1/2,000～2,500、ほかの性分化疾患：1/2,500～

表3 性分化疾患 (DSD) 分類の一例^{8,9)}

性染色体異常に伴う DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
A. 45,X およびその亜型 ターナー症候群など B. 47,XXY およびその亜型 クラインフェルター症候群など C. 45,X/46,XY およびその亜型 混合性性腺異形成, 卵精巢性 DSD D. 46,XX/46,XY およびその亜型 キメラ, 卵精巢性 DSD	A. 精巢分化異常 1) 完全型性腺異形成 2) 部分型性腺異形成 3) 精巢退縮症候群 4) 卵精巢性 DSD B. アンドロゲン合成 / 作用障害 1) アンドロゲン生成障害 (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 (完全型, 部分型) 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. 卵巢分化障害 1) 卵精巢性 DSD 2) 精巢発生異常 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 異常症など) 3) 母体性 (黄体腫, 外因性など) C. その他 総排泄腔外反, 陰閉鎖, ロキタンスキー症候群など

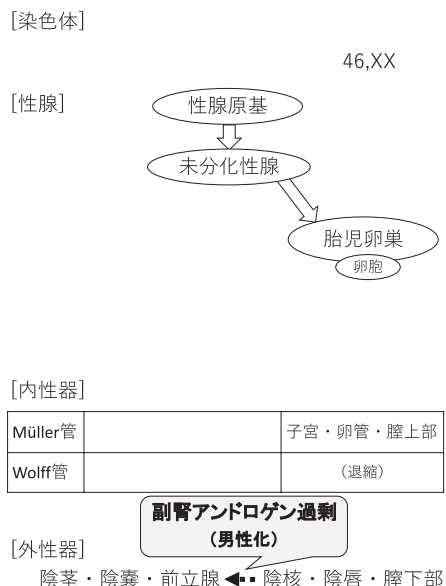


図2 21水酸化酵素欠損症の病態

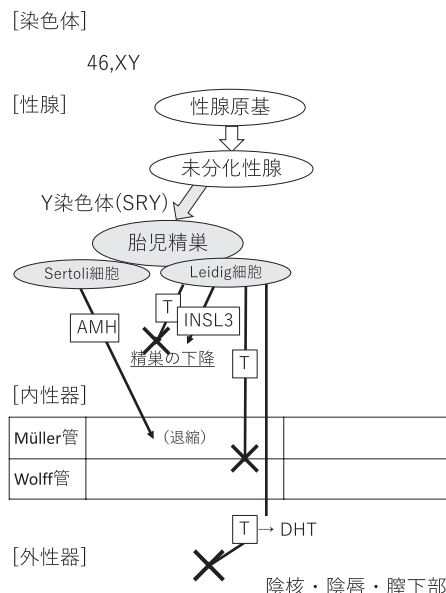


図3 アンドロゲン不応症 (完全型) の病態

3,000程度とされている^{5,7)}。また、性分化疾患は大きく、①性染色体異常に伴う性分化疾患、②46,XY 性分化疾患 (46,XY DSD)、③46,XX 性分化疾患 (46,XX DSD) に分類される (表3)^{8,9)}。

2. 性分化疾患の例

性分化のしくみ、および性分化疾患の理解のために、3つの疾患例を紹介する。

1) 21水酸化酵素欠損症 (図2)

本症は46,XX DSDの代表的疾患の1つである。21水酸化酵素遺伝子 (*CYP21A2*) の変異による疾患で、先天性副腎過形成症の中で最も高頻度の疾患である。

副腎におけるコルチゾール、アルドステロン産生障害による副腎不全と、副腎アンドロゲン産生過剰による新生児女児の外性器の男性化が問題となる。すなわち、本症の女児は、染色体は46,XX、性腺は卵巣、内性器は子宮、卵管、膈上部、外性器も陰核、陰唇、膈下部であるが、副腎由来のアンドロゲン過剰により外性器の男性化 (陰茎・陰囊様) が生じ、膈が外に開口しない状態になることもある (泌尿生殖洞)。gender identity (脳の性) については確定が困難であるが、一般的にはアンドロゲンの曝露が少なければ女性である可能性が高く、曝露量によっては男性化の可能性もあり得ると考える。しかし、46,XX DSDで、21水酸

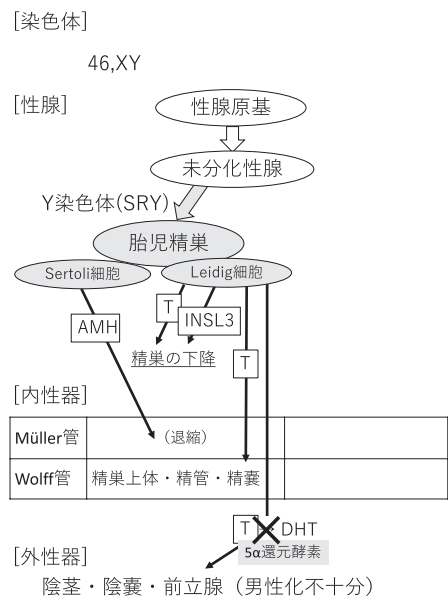


図4 5α還元酵素欠損症の病態

表4 性別違和の頻度¹⁰⁻¹²⁾

疾患	性染色体	型	頻度 (%)
21水酸化酵素欠損症	XX	FTM	5
		MTF	20
アンドロゲン不応症	XY	FTM	0
5α還元酵素欠損症	XY	FTM	12~60
		MTF	0

疾患で、染色体は46,XY、性腺は精巣であるが、TからDHTへの代謝に関わる5α還元酵素が欠損することによりDHTの産生が障害され、結果的にDHTの作用障害、すなわち、外性器の男性化が不十分な状態（二分陰嚢、尿道下裂、矮小陰茎など）になる。一方で、T、AMHの作用はあるため、内性器は精巣上体、精管、精嚢があるが、子宮はない状態となる。また、思春期になるとTが増加し、また5α還元酵素 type 1 の作用により男性化徴候が進行することが知られている。gender identity に関しては、胎児期にアンドロゲンが存在するために、男性化する可能性がある。

本症での性別違和の頻度を、先述の21水酸化酵素欠損症、およびアンドロゲン不応症とともに示す(表4)¹⁰⁻¹²⁾。5α還元酵素欠損症ではMTF（社会的性を男性から女性に変更）が0%であるのに対して、FTM（社会的性を女性から男性へ変更）の頻度が高いことから、脳の男性化は存在すると考える。こうしたgender identityの重要性、および外性器形成術などの外科的技術の進歩なども鑑み、近年、新生児期に本症と診断された場合には、社会的性を男性と決定することが一般的である。

3. 新生児における性分化疾患への対応の実態

性分化疾患における法律上の性決定については、心理社会的な救急疾患として対応する。可能な限り早く、その子どもの生殖予後を予測して両親へ情報提供を行う。性決定に関しても、「自己決定の支援」の原則があるが、本人（新生児）はその時点で自己決定をすることができないため、本人に代わって両親が選択することを支援する。

法律上の性決定に関するゴールドスタンダードはない。また性決定は、その子どもの一生に関わることであり、チーム医療（小児内分泌科医、小児泌尿器科医、遺伝科医、遺伝カウンセラーなど）によるプロセスが望ましいとされている。なお、わが国では日齢14ま

化酵素欠損症と診断されれば、通常、法律上の性（社会的性）は女性とすることが一般的である。

2) アンドロゲン不応症（図3）

本症は46,XY DSDの代表的疾患の1つである。アンドロゲン受容体遺伝子（AR）の変異による疾患で、アンドロゲン作用障害がその本態である。アンドロゲン不応症（完全型）では、染色体は46,XY、性腺は精巣で、AMH、T、INSL3も分泌されるが、そのうちアンドロゲン、すなわちTのみが作用しない状態になるため、内性器は原則存在せず（子宮の基となるMüller管は退縮）、外性器は完全女性型となる。また完全型では恥毛、腋毛も欠如する。gender identity については、胎児期にアンドロゲンは存在するが、作用しないため、女性と考えることができる。そのため、新生児期にアンドロゲン不応症（完全型）と診断された場合には、法律上の性（社会的性）は女性とすることが一般的である。なお、完全型の場合には外性器が完全女性型であることから、出生時に決定される法律上の性（社会的性）は通常、女性となり、新生児期に診断に至らないこともある。乳児期～小児期で両側鼠経ヘルニアをきっかけに、あるいは思春期で無月経により診断に至る。なお、思春期まで性腺（精巣）が温存された場合には、思春期に自然な乳房発育を得られる。

3) 5α還元酵素欠損症（図4）

本症も46,XY DSDの代表的疾患の1つである。5α還元酵素 type2遺伝子（SRD5A2）の変異による

でに名前と性別を届け出る義務があるが、一方で、もし確信を持てなければ保留（日齢15以降に決定）することもためらってはいけない。

性決定後の対応の原則は、選択された性別に不一致な構造は手術によって摘出、修正することが基本である。また、一般的に、外陰部形成術は精神的影響の出現を考慮し、1～2歳までに終了することが推奨されている。ただし最近では、特に性腺の除去などに関しては、本人の成熟を待ち、本人に選択させるオプションなども検討するほうがよいという意見もある。内科的治療（思春期まで）は男児の場合、矮小陰茎に対して男性ホルモン筋注を適宜行うが、女性の場合には思春期前にはホルモン療法は不要である^{2,5)}。

V. おわりに

性について、内分泌学的側面からもさまざまな研究が行われているが、未知のことが多いことも事実である。われわれ、内分泌学に携わる医療者は、常に新しい知見を学びながら、人の「からだの性」と「こころの性」を見つめ、それぞれの人が幸せな「性」で生きるための応援団であることを心掛けるべきだと考える。

文 献

- 1) Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci* 2010 ; 14 : 448-456.
- 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. 第1版. 2016" jspe.umin.jp/medical/files/webtext_170104.pdf (参照2019-12-14)
- 3) 日本精神神経学会 (監訳). DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 第1版. 東京 : 医学書院, 2014.
- 4) Drescher J, Cohen-Kettenis PT, Reed GM. Gender incongruence of childhood in the ICD-11 : controversies, proposal, and rationale. *Lancet Psychiatry* 2016 ; 3 : 297-304.
- 5) 石井智弘. 性分化疾患. *小児内科* 2018 ; 50 (増刊) : 230-231.
- 6) Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006 : perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr* 2016 ; 85 : 158-180.
- 7) 大山建司. 性分化疾患の実態調査結果. *日児誌* 2011 ; 115 : 1-4.
- 8) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 554-563.
- 9) 緒方 勤, 堀川玲子, 長谷川奉延, 他. 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. *日児誌* 2008 ; 122 : 565-578.
- 10) de Vries AL, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Disorders of sex development and gender identity outcome in adolescence and adulthood : understanding gender identity development and its clinical implications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007 ; 4 : 343-351.
- 11) Mendonca BB, Costa EM, Belgorosky A, et al. 46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 24 : 243-262.
- 12) Maimoun L, Philibert P, Cammas B, et al. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -reductase deficiency : an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 296-307.