

腹腔鏡下に予防的性腺摘出術を施行した完全型アンドロゲン不応症の一例

篠崎真里奈・久保光太郎・楠元 理恵・檜野 千明
光井 崇・長谷川 徹・鎌田 泰彦・増山 寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

A case of complete androgen insensitivity treated with prophylactic gonadectomy under laparoscopy

Marina Shinozaki・Kotaro Kubo・Rie Kusumoto・Chiaki Kashino
Takashi Mitsui・Toru Hasegawa・Yasuhiko Kamada・Hisashi Masuyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

【緒言】 アンドロゲン不応症 (androgen insensitivity syndrome, AIS) はX染色体長腕上のAR遺伝子変異による46, XY性分化疾患である。アンドロゲン作用の障害の程度により表現型は完全女性型から様々な程度の男性型を呈する。また将来的な性腺の悪性化も知られている。完全型アンドロゲン不応症 (complete AIS, CAIS) と診断し、予防的性腺摘出術を施行した1例につき報告する。

【症例】 17歳, 0妊。初経遅延を主訴に前医を受診し、精査目的に紹介となった。身長162 cm, 体重59.7 kg。MRI検査で子宮は欠損し、膣は盲端に終わり、骨盤内に両側性腺を認めた。乳房TannerⅣ度、恥毛TannerⅠ度で腋毛を欠き男性型発毛は認めなかった。外性器は女性型で膣が存在した。血液検査にてエストラジオール23.3 pg/mLであったが、テストステロン5.67 ng/mLと異常高値であった。染色体検査は46, XYであったが、性自認は女性であった。CAISと診断し、高校卒業時に予防的性腺摘出術を腹腔鏡下に施行した。性腺は卵巣様であったが円靱帯に連続して内鼠径輪へと向かうように存在し、正常女性のみならず、Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) 症候群の骨盤解剖とも異なっていた。病理組織診断は、性腺は精巣であり卵管様構造も認めた。術後経過は良好で、現在エストロゲン補充療法を施行中である。

【考察】 AISでは将来的な性腺の悪性化が知られており、予防的性腺摘出術の検討が必要となる。しかし、患者、家族の精神的負担も大きく、診断の告知や予防的性腺摘出術の時期など、慎重に個別対応する必要がある。また、男性生殖器の解剖及び発生学の知識を要し、性腺摘出術の際には、通常の付属器切除術とは骨盤解剖を異にすることに留意すべきである。

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is a 46, XY disorder of sexual development. It is known to be associated with future gonadal malignancies. Here, we report a 17-year-old case of complete AIS (CAIS) in a patient who underwent prophylactic gonadectomy. She consulted with the scrutiny of delayed menarche. Her magnetic resonance imaging scans showed that her uterus was missing, a blind vagina, and the presence of bilateral gonads in her pelvis. Her external genitalia were female and contained a vagina. Blood tests showed estradiol was at 23.3 pg/mL and testosterone was at 5.67 ng/mL. Chromosomal examination revealed 46, XY, but the gender identity was female. She was diagnosed with CAIS and underwent laparoscopic prophylactic gonadectomy after graduating from high school. Ovarian-like gonads in the round ligament continuously toward the inner inguinal ring were present. Histopathological examination of the gonads revealed the testes and oviduct-like tubular structures. The postoperative course was good, and estrogen replacement therapy is currently being performed. In AIS, it is necessary to take careful individual measures such as notification and timing of prophylactic gonadectomy. Additionally, knowledge of male genital anatomy and embryology is required. During a gonadectomy, pelvic anatomy is different from normal adnexal resection.

キーワード：XY女性, 性分化疾患, 完全型アンドロゲン不応症, 腹腔鏡下予防的性腺摘出術

Key words：XY female, disorder of sex development, complete androgen insensitivity syndrome, laparoscopic prophylactic gonadectomy

緒 言

アンドロゲン不応症 (androgen insensitivity syndrome, AIS) は、X染色体長腕上のAR遺伝子変異による46, XY性分化疾患である。アンドロゲン受容体異

常によるアンドロゲン作用の障害の程度により、表現型は完全女性型から様々な程度の男性型を呈する疾患である^{1)・2)}。診断に関しては2次性徴遅延や原発性無月経を主訴に初診する 경우가ほとんどで身体所見や染色体検査などにより確定診断に至る。また、将来的な性腺の悪

性化についても知られており，原則として予防的性腺摘出術を行う³⁾。

今回，当院にて完全型アンドロゲン不応症（complete AIS, CAIS）と診断し，腹腔鏡下に予防的性腺摘出術を施行した1例について報告する。

症 例

患者：17歳 0妊

主訴：初経遅延

既往歴：鼠径ヘルニア 14歳時 手術

性交歴：なし

現病歴：

初経遅延のため前医を受診した。経腹超音波にて子宮同定困難であり，エストロゲン・プロゲステロン製剤を10日間投与するも消退出血認めず，中枢性無月経は否定的であった。さらにMRIで子宮が同定されなかったためMayer-Rokitansky-Küster-Hauser（MRKH）症候群が疑われ，精査加療目的に前医初診後4カ月で当院に紹介となった。

身長162 cm，体重59.7 kg，BMI 22.7，MRI検査にて子宮は欠損し，膣は盲端に終わり，骨盤内に両側性腺を認めた（図1）。身体所見は乳房TannerⅣ度，恥毛TannerⅠ度で腋毛を欠き，男性型発毛は認めなかった。外性器は女性型で膣が存在した（図2）。血液検査

にてエストラジオール23.3 pg/mLであったが，テストステロン5.67 ng/mL（正常値上限0.50 ng/mL）と異常高値であった。FSH 23.7 mIU/mL，LH 20.2 mIU/mLも生殖年齢女性の基礎値と比較し高値であった。染色体検査では46, XYであった。以上よりCAISと診断した。患者が未成年であることから，まず母親に診断名および今後の治療内容についての告知を行ったが，その際に患者の性自認が女性であることを確認した。患者には低エストロゲン血症に対して経口エストロゲン薬（プレマリン®0.625 mg/日）の投与を開始し，長期休暇の際には経腹超音波断層法で骨盤内腫瘍の有無を確認するようにした。進路決定にあわせて患者への告知を予定していたところ，思いがけず母親から患者本人への告知がなされていた。結果的に患者の受容は良好であり，高校卒業時に予防的性腺摘出術を腹腔鏡下に施行した。全身麻酔下で診察すると，Sクスコ挿入可能で経膣プローブが約12 cm挿入可能であった。

腹腔鏡手術所見：

臍中に12 mm trocarを挿入し，下腹部左右に5 mm trocarを挿入した。骨盤腔内観察すると，子宮はなく索状物が存在していた。左右の性腺は一見，正常卵巣様であった。また性腺の横には卵管様組織を両側ともに認めた（図3）。

正常女性では卵巣動静脈は外腸骨動静脈の軸から内側

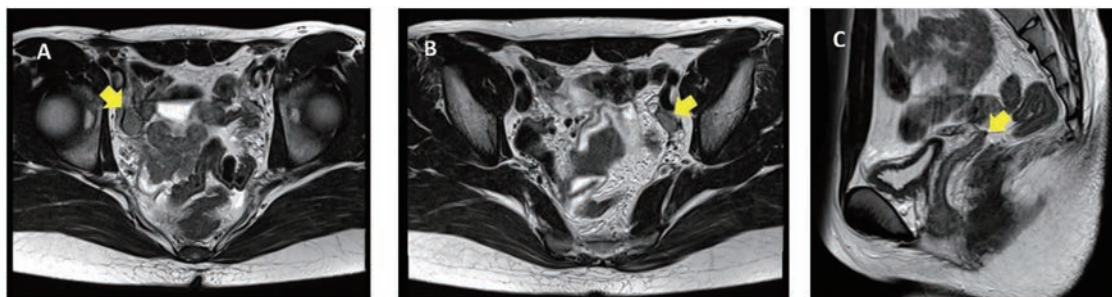


図1 造影MRI（T2強調画像）

- A. 横断像 右性腺（矢印），B. 横断像 左性腺（矢印）
C. 矢状断像 膣は盲端となり子宮欠損（矢印）

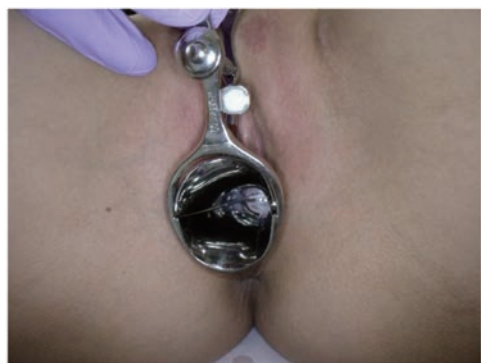


図2 膣鏡診
膣を認める。

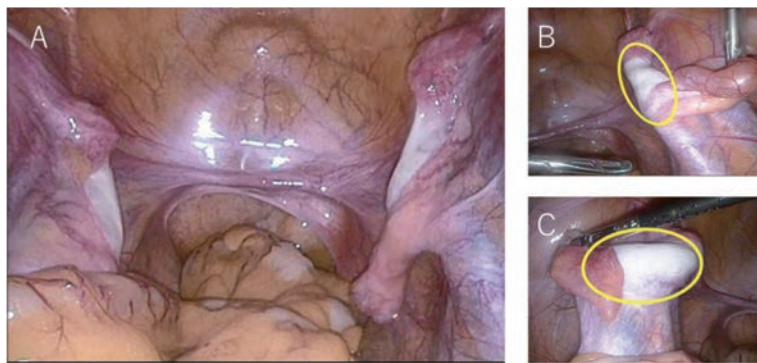


図3 術中所見

- A. 子宮は欠損しており索状物のみを認めた。
B. 右性腺 C. 左性腺

に向けて走行するが、本症例では生殖動静脈は外腸骨動静脈に並行して走行していた。骨盤漏斗靱帯の部位で、尿管に注意しながら生殖動静脈を1-0 Vicryl[®]糸で骨盤側2ヶ所、性腺側1ヶ所単結紮し、その間をバイポーラで凝固後に切断した。生殖動静脈は性腺の末梢側で2本に分岐しており、一方は右鼠径管に靱帯様構造とともに入っていた。鼠径管直近の部位を骨盤側で2箇所1-0 Vicryl[®]糸で単結紮し、その性腺側をバイポーラで凝固後に切断した(図4)。索状物と性腺の移行部を同様に尿管に注意しながら1-0 Vicryl[®]糸で結紮後、バイポーラで凝固切断して性腺を卵管様組織と共に切除した。左側の性腺も同様に切除した。手術時間は137分で出血量は少量であった。

病理診断：

左右性腺の肉眼的所見は長径約3 cm、白色調であった。病理所見は左右いずれも精巣、精巣網の形成を認め、精巣に未熟な精細管とライディッヒ細胞の形成がみられた。腫瘍性病変は認めなかった。精巣外に白色結節性病変の形成がみられ、紡錘形細胞が束状に増生しており、平滑筋細胞の過形成と考えられた。左右の卵管様組織は、鏡検上は卵管に類似した構造を認めた(図5)。

術後経過：

術後経過は良好で、術後3日目に退院した。テストステロン値は0.19 ng/mLと正常値まで低下した。現在エ

ストロゲン補充療法としてプレマリン[®]1.25 mg/日を内服中である。術中所見から性交可能と判断されたが、将来、性交困難があれば腔延長術も考慮する方針である。

考 案

性分化疾患(Disorder of Sex Development: DSD)とは2006年米小児科学会が提唱した疾患区分²⁾で卵巣・精巣や性器の発育が非典型的である状態と定義され、性分化機構のそれぞれの過程のどこかに異常が存在するときに生じる。DSDは46, XY DSD, 46, XX DSDに大別され、さらに発症原因により細かく分類されている⁴⁾。AISは46, XY DSDの一つでアンドロゲン受容体の機能異常による疾患である。アンドロゲン受容体遺伝子の変異でX連鎖劣性遺伝疾患であるが、突然変異による孤発例もある⁴⁾。染色体は46, XYで十分なアンドロゲン分泌があるにもかかわらず、さまざまな男性化障害をきたす。発生頻度はおよそ1/10,000であり⁵⁾、2次性徴遅延や原発性無月経を主訴に初診する場合が多くを占める³⁾。鼠径ヘルニアの合併も多く、幼児・学童期のヘルニア手術の際に診断される症例もある。CAISの症例において鼠径ヘルニアの合併は90%という報告もある⁶⁾。

一般的に性染色体がXYである場合にはsex-determining region Y (SRY)が発現し、未分化性腺が胎児精巣へと分化する。胎児精巣はホルモン産生能を有

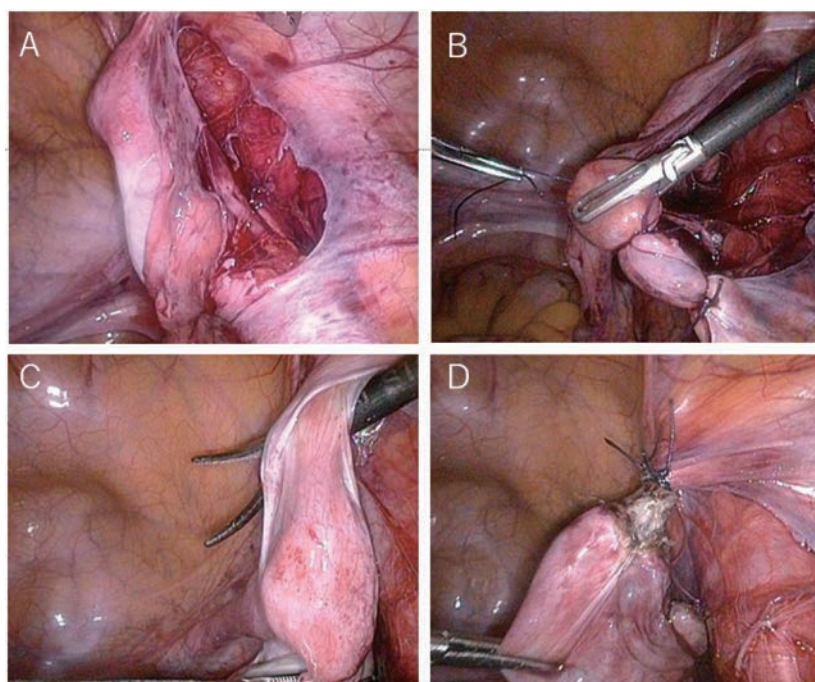


図4 術中所見

- A. 生殖動静脈は外腸骨動静脈に並行して走行していた。
- B. 生殖動静脈を3箇所1-0 Vicryl[®]で単結紮。バイポーラで凝固後に切断した。
- C. 生殖動静脈は性腺の末梢側で2本に分岐しており、一方は靱帯様構造とともに鼠径管へ入っていた。
- D. 鼠径管直近の部位を2箇所1-0 Vicryl[®]で単結紮し、性腺側をバイポーラで凝固後に切断した。

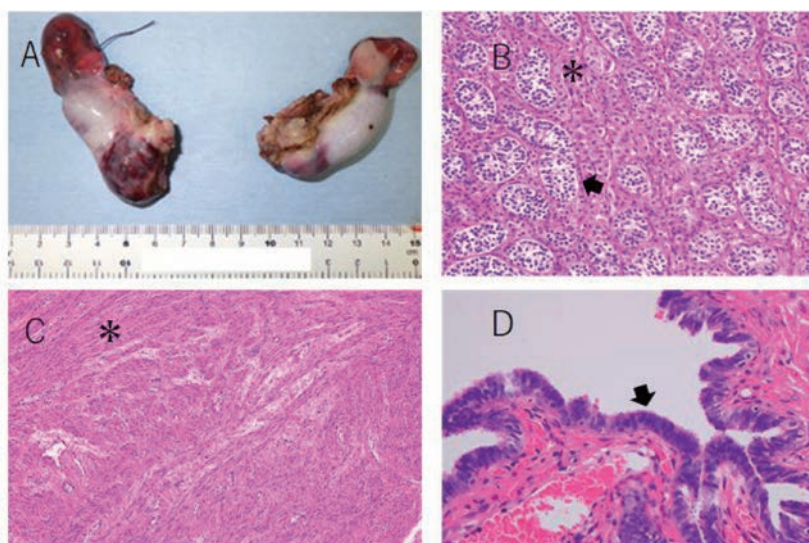


図5

- A. 摘出検体
左右性腺の肉眼的所見は長径約3 cm, 白色調であった。精巣外に白色結節性病変の形成を認めた。
- B. 摘出性腺の組織所見 (HE染色×400)
精巣網の形成を認め、精巣に未熟な精細管(→)とライディッヒ細胞の形成(*)を認めた。
- C. 精巣外の白色結節性病変の組織所見 (HE染色×400)
紡錘形細胞が束状に増生しており(*), 平滑筋細胞の過形成と考えられた。
- D. 精巣外の卵管様組織の組織所見 (HE染色×400)
線毛を伴う卵管様構造(→)を認めた。

し、ライディッヒ細胞はテストステロン、insulin-like3 (INSL3) を産生し、セルトリ細胞は抗ミュラー管ホルモン (AMH) を産生する。テストステロンは 5α -レダクターゼの作用により強力な男性ホルモンであるジヒドロテストステロン (DHT) に変換される。アンドロゲン不応症では性腺は精巣であるが、アンドロゲン作用が障害されているため、AMHの作用によってミュラー管が退縮するため卵巣、卵管、子宮、膈上部1/3が欠如し、テストステロン、DHTが作用しないため、ウォルフ管も退縮し、精巣上体・輸精管・精囊も存在しない。外性器は陰核・陰唇となる。

一般的にアンドロゲン不応の程度により完全型アンドロゲン不応症 (CAIS), 部分型アンドロゲン不応症 (partial AIS), 軽度アンドロゲン不応症 (mild AIS) に分類される¹⁾。CAISは、アンドロゲンから産生されたエストロゲンの作用により乳房の発育を認め、外性器は女性型だが、腋毛、陰毛は欠如している。内分泌検査ではテストステロン値、DHT値が正常男性相当であり、エストラジオール値が生殖年齢女性としては低値、LHおよびFSHは高値となる²⁾。本症例では、外性器が正常女性型であり、正常男性相当のテストステロン値であったこと、染色体検査の結果からCAISと診断した。

AISの性腺から胚細胞腫瘍やセミノーマが発生しうることが知られているため、原則として予防的性腺摘出術が施行される³⁾。AISの性腺の腫瘍化率は思春期から著

明に上昇し、50歳で33%に到達するとの報告がある。その一方で予防的性腺摘出術後の病理学的検討では、胚細胞腫瘍はCAISの0.8%, AIS全体の5.5%に認められ、他のDSDと比較して低値であった⁷⁾。そのためCAISでは2次性徴が完了する思春期年齢以降に予防的性腺摘出術を行い、手術は腹腔鏡下に施行するのが一般的である³⁾。したがって本症例でも高校卒業の際に性腺摘除術を施行した。

術中所見に関連して、胎児期における精巣の下降は腹腔内移動と鼠径部移動に大別される。腹腔内移動は大量のテストステロンによる腹膜鞘状突起の消失とINSL3による精巣導帯の発達によりもたらされ、鼠径部移動は少量のテストステロンの効果によりもたらされる⁴⁾。本症例での手術所見は、生殖動静脈は外腸骨動静脈にほぼ並行して走行していた。また性腺も外腸骨動静脈に沿って内鼠径輪に向かうように存在していた。これは上述した様に精巣の下降にはテストステロンとINSL3が関わるが、CAISではINSL3のみが機能しているため、下降が途中になったと考えられる。

病理学的には、AIS患者の精巣内の精細管は未熟で、精細管内胚細胞腫瘍が認められることもある。胚細胞は減少または消失し、間質はしばしば卵巣の間質に類似したパターンを示すとされている。ライディッヒ細胞の過形成も見られる。精巣外には子宮筋層を思わせる平滑筋細胞過形成や卵管様構造も認められる⁸⁾。AMH存在下

では卵管形成は起こらないが、なぜ卵管が認められるかは解明されていない。本症例においても未熟な精細管、平滑筋細胞の過形成、卵管様構造を認めた。

AISの患者は上述した様に、思春期・青年期に外科的治療が必要となり、以降は卵巣摘出後に相当したホルモン状態となるため、エストロゲン補充療法が必要となる。患者はAISと診断されるまで健常な女性として成長していることが多く、突然に染色体異常があることを知らされ、治療が必要であること、妊孕性の問題など様々な問題に直面することとなるため、本人はもちろん、家族にも衝撃が及ぶ。そのため確定診断に至った場合は、十分な準備の上で時間をかけて正確に説明を行う必要がある³⁾。不用意な告知により自殺に至った症例もあるため⁹⁾、とりわけ注意が必要である。診断後は、患者は表現型も性自認も女性であるため、染色体核型が46, XYの女性(XY女性)として対応する。診断の告知を殊更に急ぐ必要はないが、患者本人がインターネット等で容易に病名までたどり着ける現状を考えると、患者及び家族の受容状況を見ながら、時機を逸することなく告知のタイミングを計らなくてはならない。本症例では、患者が未成年であることから、まず母親に診断名および今後の治療内容についての告知を行った。その後暫くホルモン補充療法や超音波検査を行い、患者との関わりをもつようにしながら医師患者関係を構築していった。そして就学状況に合わせて告知を準備していたところ、思いがけず母親から患者本人への告知がなされていた。結果的に受容も良好であったため、その後の予防的性腺切除術にも寛容であった。

今回CAISの一例を経験した。AISの診断には理学所見、生化学検査、画像検査、遺伝学的検査による系統的なアプローチが必要であり、診断の後、告知や予防的性腺摘出術の時期など、慎重に個別対応する必要がある。また、性腺摘出術の際には、通常の付属器切除術とは骨盤解剖を異にすることに留意すべきである。

本論文にかかわる著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Williams DM, Patterson MN, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. Arch Dis Child 1993; 68(3): 343-344.
- 2) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF: LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006; 91: 554-563.
- 3) 公益財団法人日本産科婦人科学会, 公益財団法人日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020. 東京, 2020; 127-128.
- 4) 性分化異常症の管理に関する合意見解. 日小児会誌 2008; 113: 565-578.
- 5) Sarpel U, Palmer SK, Dolgin SE. The incidence of complete androgen insensitivity in girls with inguinal hernia and assessment of screening by vaginal length measurement. J Pediatr Surg 2005; 40: 133-137.
- 6) Viner RM, Teph Y, Williams DM, Patterson MN, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome: A survey of diagnostic procedures and management in the UK. Arch Dis Child 1997; 77: 305-309.
- 7) Cools M, Drop LSL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev 2006; 27: 468-484.
- 8) 深山正久, 森永正二郎, 小田義直, 坂元亨宇, 松野吉宏, 森谷卓也. 外科病理学Ⅱ, 第5版. 東京: 文光堂, 2020; 24: 1001-1003.
- 9) 磯崎由美. 境界を生きる: 性分化疾患/4 告知…娘は命を絶った. 毎日新聞. 2009, <http://mainichi.jp/select/opinion/hasshinbako/news/20091007k0000m070134000c.htm>. [2021.8.10]

【連絡先】

篠崎真里奈
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話: 086-235-7320 FAX: 086-225-9570
E-mail: sinoma.z.4922@gmail.com