

## 男子不妊症における染色体異常頻度と 染色体異常症例の臨床的検討

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

松田 公志\*, 堀井 泰樹, 小倉 啓司

野々村光生\*\*, 岡田謙一郎\*\*\*, 吉田 修

### CHROMOSOMAL SURVEY OF 1001 SUBFERTILE MALES: INCIDENCE AND CLINICAL FEATURES OF MALES WITH CHROMOSOMAL ANOMALIES

Tadashi Matsuda, Yasuki Horii, Keiji Ogura,  
Mitsuo Nonomura, Kenichiro Okada and Osamu Yoshida

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

A chromosomal survey using the G-banding technique was performed on 1,001 subfertile males examined at Kyoto University Hospital between January, 1985 and April, 1991. Thirty-six of them had major chromosome anomalies (3.6%). The incidence of major anomalies for the 154 azoospermia patients, 326 oligozoospermia patients with a sperm density of less than  $20 \times 10^6/\text{ml}$ , and 521 patients with normal sperm density was 10.4, 4.6, and 1.0%, respectively. The major anomalies found in azoospermic patients were associated with the sex chromosome, whereas autosomal anomalies were found in patients with oligozoospermia. The incidence of anomalies for patients with azoo- or oligozoospermia was significantly higher than that for patients with normal sperm density ( $p=0.000003$ ). All of the 12 patients with Klinefelter syndrome were azoospermic. However, the serum testosterone levels were within normal range in 10 of these patients. Testicular biopsies showed spermatogenic arrest in 5 of the 12 azoo- or oligozoospermic patients with structural chromosomal anomalies. Except for one patient, treatments such as varicocelectomy or medication were not effective in the patients with structural chromosomal anomalies.

Chromosome studies are important in the evaluation of subfertile male patients with sperm densities less than  $20 \times 10^6/\text{ml}$ . Disorders of the spermatogenic process may be directly related structural chromosomal anomalies in some of the patients.

(Acta Urol. Jpn. 38: 803-809, 1992)

**Key words:** Male infertility, Chromosome anomaly

### 緒 言

染色体異常は男子不妊症の原因として重要であり、特に Klinefelter 症候群をはじめとする性染色体異常は無精子症をきたすことが古くから知られている。染色体構造異常<sup>1)</sup> や Y 染色体の部分的欠失<sup>2)</sup> についても精子形成障害との関連が明らかにされつつあり、不妊症男性の原因検索の一貫として、末梢血染色体検査

は不可欠である。われわれは、男子不妊症における染色体異常、なかでも常染色体転座について検討してきたが<sup>3-5)</sup>、今回、1,001例の不妊症患者の染色体検査を施行したので、男子不妊症での染色体異常の頻度および異常症例の臨床所見について報告し、不妊症男性での染色体検査の適応、染色体異常と精子形成障害との関連について述べる。

### 対象と方法

1985年1月10日から1991年4月25日までの6年4か月間に不妊症を主訴に京都大学医学部附属病院泌尿器科男子不妊外来を受診した1,181人のうち、精液検査

\* 現: 関西医科大学泌尿器科学教室

\*\* 現: 神戸中央市民病院泌尿器科

\*\*\* 現: 福井医科大学泌尿器科学教室

Table 1. Results of chromosomal analysis of 1,000 subfertile male patients

Sperm density	No. of pts.	Sex chromosome anomalies			Autosome anomalies				Minor variants	
		47, XXY	47, XYY	others	rec*	Rob**	inv***	others	inv 9****	others
Azoospermia	154	12 <sup>a</sup>	0	2 <sup>b</sup>	1	0	1	0	5	2 <sup>c</sup>
Oligozoospermia †	326	0	3	1 <sup>d</sup>	6	4	0	1 <sup>e</sup>	5	2 <sup>f</sup>
Normal	521	0	0	0	4	0	1	0	7	3 <sup>g</sup>
<b>Total</b>	<b>1001</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>7</b>

\* rec=reciprocal translocation, \*\* Rob=Robertsonian translocation, \*\*\* inv=inversion,

\*\*\*\* inv 9= pericentric inversion of chromosome 9, † Sperm count below  $20 \times 10^6/\text{ml}$

a: including a case with 47, XXY, inv(9), b: 46, X,t(Y; 3)(q12; p21), 46, Xi(Yp),

c: two cases with 46, XY, 9qh+,

d: 47, XY, +mar mar=i(Y)(pter→cen→q11.23::q11.23→pter),

e: 46, XY/47, XY, +mar mar=i dic (D or C) (pter→q11::q11→pter),

f: 46, XY, q+, 46, XY, lqh+,

g: 46, XY, lqh+, 46, XY, 16qh+, 46, XY, 16s+

および末梢血染色体検査を施行した1,001例を対象とした。年齢は21歳から51歳、大半は原発性不妊症で、続発性不妊症は36人であった。精液は3日以上禁欲の後に用手的に外来で採取し、検査は原則として2回施行、その平均値を解析の対象とした。精子濃度は白血球算定盤を用いて測定し、無精子症の診断は遠沈した精液の沈渣に精子を認めないこととした。精子運動率は採取後30分から90分の間に400倍顕微鏡下に肉眼的に判定した。精子奇形率は精液の塗抹標本にPapanicolaou染色を施し、100個以上の精子を観察して算出した。精液検査の結果は、精子濃度により、無精子症、乏精子症( $<20 \times 10^6/\text{ml}$ )、正常( $\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$ )の3群に分けた。また、精子運動率50%を基準に加え、精子濃度正常患者を無力精子症(精子濃度 $\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$ かつ運動率 $<50\%$ )、正常精子症(精子濃度 $\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$ かつ運動率 $\geq 50\%$ )に分けても異常核型の頻度を検討した。

発見された染色体異常例のうち15例に精巣生検を施行した。精巣生検は、局所麻酔下に陰囊部小切開にて採取した精巣組織をブアン液にて固定し、H-E染色に供した。精巣容積は山口式オーキドメーターを用いて計測した。血清テストステロンはテストステロンI-125キット(double antibody radioimmunoassay)(ミドリ十字)を用いて測定し、正常値は2.8~8.2 ng/mlとした。黄体刺激ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)は、それぞれLHキット「第一」、FSHキット「第一」(double antibody radioimmunoassay)(第一ラジオアイソトープ研究所)を用いて測定し、その正常値は、それぞれ4.8~25.2 mIU/ml, 3.0~17.6 mIU/mlとした。なお、テストステロンの測定は1988年9月からトータルテストステロン

(RIA tube solid phase method)(日本DPC)に変更し、正常値は2.7~10.7 ng/mlとした。LH, FSHの測定は、1989年1月から、それぞれスバック-S, LH, スバック-S FSH (immunoradiometric assay)(第一ラジオアイソトープ研究所)に変更、正常値は、それぞれ1.1~9.8 mIU/ml, 1.6~14.9 mIU/mlとした。

## 結 果

1,001症例の染色体検査結果をTable 1に示す。無精子症154例では、正常変異(minor variant)を除く染色体異常(以下major anomaly)は性染色体、常染色体あわせて16例10.4%を占めたが、そのうちKlinefelter症候群が12例7.8%と多数を占めた。その他に、稀な異常として、Y染色体-常染色体転座<sup>6)</sup>、Yの同腕染色体(i(Yp))を認めたが、i(Yp)はY染色体のDNAプローブを用いて同定された。逆位の1例は6番染色体腕間逆位(inv(6))で、精巣容積、血清FSH値、精巣生検から閉塞性無精子症と診断したが、患者がそれ以上の精査治療を拒否したため閉塞の原因は不明である。乏精子症326例でのmajor anomalyは15例4.6%で、常染色体転座が10例3.1%と多数を占めた。精子数正常の521例では、major anomalyは5例1.0%と少数であった。major anomalyの頻度は無および乏精子症480例では6.5%を占め、精子濃度正常群に比べ有意に高率であった(chi-square test:  $p=0.000003$ )。

精子数正常の521例のうち、精子運動率50%以下の無力精子症177例ではmajor anomalyは2例1.1%にすぎず、正常精子症344例での頻度0.87%(3例)と有意の差を認めなかった。

Table 2. Clinical features of patients with chromosomal aberrations: karyotype, results of seminal and hormonal analyses, and testicular histology

Pt. No. - Age	Karyotype	Testes volume (ml)		Semen analysis				Hormonal analysis			Testicular biopsy Johansen's score Mean (Range)	Comment
		Rt.	Lt.	Volume (ml)	Sperm count ( $\times 10^6$ /ml)	Motility (%)	Normal morphology (%)	LH (U/L)	FSH (U/L)	Testosterone (ng/ml)		
<b>Sex chromosome anomalies</b>												
1-35	47, XYY	10	6	2.8	0.3	0	NE*	17.3	23.4	4.9	3.1 (1-6)	
2-35	47, XYY	SM**	SM	3.2	0.5	50	NE	29.8	38.0	2.5	NE	
3-29	47, XYY	12	12	4.5	4.0	40	NE	18.2	10.9	4.0	NE	
4-34	46, X, t (Y; 3) (q12; p211)	14	14	3.6	0		-	37.8	21.8	7.1	5.0 (5)	L-varicocele
5-38	46, X, i (Yp)	12	14	4.0	0			20.0	23.2	2.8	1.7 (1-2)	Height: 153 cm
6-29	47, XY, +mar***	14	16	3.1	1.6	45	75	6.4#	13.4#	4.7	4.8 (1-10)	Maternally inherited
<b>Autosome anomalies</b>												
7-34	45, XY, t (13q14q)	12	12	4.4	1.4	75	2	7.5#	6.1#	4.7	NE	
8-31	45, XY, t (13q14q)	22	20	4.5	2.8	23	32	3.7#	7.9#	4.5	5.2 (3-9)	
9-31	45, XY, t (13q15q) / 46, XY	16	14	3.5	6.5	15	12	13.2	5.3	5.0	7.2 (3-9)	de novo
10-36	45, XY, t (13q14q)	26	22	5.1	10.0	85	42	14.1	11.4	4.5	8.4 (1-10)	L-varicocele
11-36	46, XY, t (1; 16) (q23; p13)	18	18	3.1	0			11.8	7.6	4.1	NE	L-varicocele
12-32	46, XY, t (15; 16) (q26.3; q13)	18	16	5.6	0.3	25	NE	3.0#	10.8#	7.8	5.3 (4-8)	
13-33	46, XY, t (5; 13) (q15; p12)	26	26	3.6	3.0	8	31	3.4#	4.6#	3.6	7.2 (4-10)	
14-32	46, XY, t (3; 14) (q27; q11)	26	26	4.0	3.7	60	6	16.4	12.8	6.3	6.8 (3-9)	Maternally inherited
15-34	46, XY, t (13; 17) (q12.3; p13.3)	18	17	4.0	5.7	60	30	4.0#	4.8#	9.8	7.2 (3-10)	
16-37	46, XY, t (1; 18) (q31.2; q23)	12	14	4.3	10.0	40	14	8.0	4.1	3.6	6.8 (3-10)	
17-31	46, XY, t (1; 3) (q21.1; q21)	11	12	2.5	19.0	35	44	2.7#	5.1#	4.4	NE	
18-32	46, XY, t (19; 22) (q13; q12)	14	14	2.5	20.0	35	39	17.4	10.3	3.7	NE	L-hydrocele testis
19-34	46, XY, t (4; 6) (q21.3; p21)	26	24	3.5	23.0	10	16	9.5	7.9	2.9	NE	
20-35	46, XY, t (3; 4) (p25; q21.3)	16	15	4.7	32.0	58	67	7.0	4.1	3.3	8.7 (4-10)	L-varicocele
21-28	46, XY, t (1; 9) (p32.1; q34.3)	20	18	3.6	51.5	60	24	7.0	4.1	3.3	8.7 (5-10)	L-varicocele
22-34	46, XY, inv (6) (p21q21)	16	16	2.8	0			13.6	6.2	7.2	9.0 (4-10)	Obstructed azoospermia
23-38	46, XY, inv (7) (q22.1q31.2)	18	16	5.8	32.0	70	88	9.2	6.2	3.5	NE	Paternally inherited
24-31	46, XY/47, XY, +mar****	12	14	5.4	3.6	60	60	1.3#	5.0#	6.2	NE	

# Measured by radioimmunoassay. Normal values were 1.1 to 9.8 IU/L for LH and 1.6 to 14.9 IU/L for FSH. Other gonadotropin levels were measured by double antibody radioimmunoassay with normal values of 4.8 to 25.2 IU/L for LH and 3.0 to 17.6 IU/L for FSH

\* Not evaluated

\*\* Small size

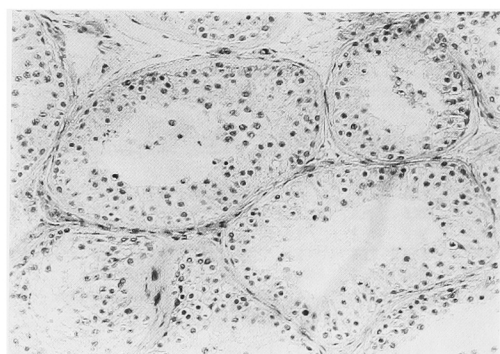
\*\*\* mar=i(Y) (pter→cen→q11.23::q11.23→pter)

\*\*\*\* mar=i dic (D or G) (pter→q11::q11→pter)

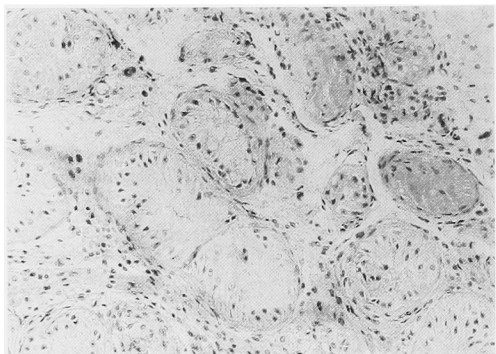
正常変異は計24例に認めたが、無精子症、乏精子症、精子数正常の各群での頻度はそれぞれ4.5%、2.1%、1.9%であった。無精子症での頻度は無精子症でない847例での頻度2.0%に比べて高率であったが、推計学的に有意ではなかった。(chi-square test:  $p=0.058201$ )。正常変異のうち多数を占めた9番染色体腕間逆位(inv(9))の頻度は、無精子症、乏精子症、精子数正常の各群でそれぞれ3.2%、1.5%、1.3%であり、無精子症での頻度は無精子症でない847例での頻度に比べて有意の差を認めなかった(chi-square test:  $p=0.105930$ )。

Klinefelter 症候群12例では、全例で血清ゴナドトロピンが高値を示したが、血清テストステロンは10例で正常下限以上であり、テストステロン補充療法を行った症例はなかった。Klinefelter 症候群を除く major anomaly 24例の臨床所見を Table 2 に示す。両側精巣容積が 14 ml 以下であったのは5例で、血清FSH が異常高値を示したのは性染色体異常の4例のみであった。なお、精子数正常の症例21, 23は続発性

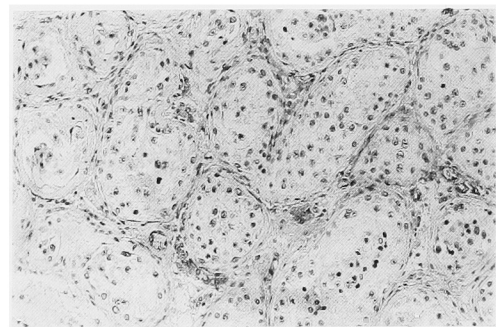
不妊症で、症例21の娘は父親と同じ核型を示した。15例に精巣生検を施行した。染色体構造異常12例のうち1例(症例4)は maturation arrest<sup>6)</sup>、4例(症例9, 12, 13, 14)は多くの精細管において精母細胞での arrest を示し (Fig. 1A 症例12)、3例(症例8, 15, 16)では精細管により種々の程度の精子形成障害を認める hypospermatogenesis であり、4例(症例10, 20, 21, 22)は normospermatogenesis であった。症例22(inv(6))は精子形成正常で閉塞性無精子症が疑われた。一方、i(Yq)(症例5)では精細胞を認めず (Fig. 1B)、47,XYY (症例1)と47,XY,+mar (症例6)は hypospermatogenesis であった (Fig. 1C: 症例6)。妻に流産の既往のあったのは症例24のみであった。major anomaly 13例(47,XYY 2例, Y-常染色体転座, 47,XY,+mar, 常染色体転座9例)に対し、精索静脈瘤手術4例のほか、clomiphen citrate, methylcobalamine 投与などの内服治療を行ったが、精液所見の改善をみたのは、続発性不妊症で顕著な左精索静脈瘤に対し内精静



A



B



C

Fig. 1. Testicular histology of specific cases with chromosomal anomalies. (H. & E., reduced from  $\times 200$ ) A: Case 12 with 46,XY,t(15;16)(q26.3;q13) showing spermatogenic arrest at the spermatocyte stage. B: Case 5 with 46,X,i(Yp) showing germ cell aplasia. C: Case 6 with 47,XY,+mar showing hypospermatogenesis.

脈高位結紮術を行った症例21と、内服治療の症例3の2例のみであった。妊娠が成立したのは症例9と21の2例であった。

正常変異のうち多数を占めた inv(9)は、すでに報告したように<sup>7)</sup>一定の特徴を示さなかった。無精子症

5例で精巣生検を施行したが、すべて germ cell aplasia または severe hypospermatogenesis で、臨床所見も通常の特異性 hypergonadotropic hypogonadism の症例と同様であった。Klinefelter 症候群の1例は 47,XXY, inv(9)であったが、47,XXY の症例と比べて臨床的に異なった所見はなかった。

## 考 察

一般新生児男子における染色体異常の頻度は、欧米各国からの報告の集計によると、XXY, XYY, Robertson 型常染色体転座、常染色体相互転座および逆位、21 trisomy がそれぞれ約0.1%、全体では 0.56%<sup>8)</sup>である。本邦での報告は症例数が少ないが、ほぼ同じ頻度と考えられている<sup>9)</sup>。一般新生児男子に比べ男子不妊症での染色体異常の頻度はあきらかに高率である。不妊症患者での異常頻度は、欧米では、それぞれ患者背景は異なるものの 2.2%<sup>1)</sup>~10.3%<sup>10)</sup>と報告されており、われわれの結果と比べ、その頻度種類ともに差を認めなかった。立木らの報告でも 4.3%<sup>11)</sup>と、われわれとほぼ同じ頻度である。当初われわれは、500例の時点で集計したとき、乏精子症と精子数正常の間で染色体異常の頻度に差を認めなかったが<sup>12)</sup>、その後症例を加えるにつれ2群間に有意の差を認めるようになった (chi-square test:  $p=0.000684$ )。すなわち、不妊症男子のうち精子数 2,000万/ml 以上の症例では、性染色体異常、常染色体異常ともに頻度が少なく、流産歴のある症例など特殊な症例を除いては染色体検査の適応はないと考えられる。一方、2,000万/ml 以下の乏精子症では常染色体異常の頻度が高く、また無精子症では性染色体異常が多数認められ、染色体検査は精子形成障害の原因検索のために不可欠と考えられる。なお、精子数に運動率を加味して検討してみたが、精子数 2,000万/ml 以上で運動率が低い無力精子症では major anomaly の頻度はさほど高くなく、精子数を基準に染色体検査の適応を判断するのが適切と考えられた。

染色体異常は、通常、性染色体異常と常染色体異常、数的異常と構造異常に分けて分類されるが、男子不妊症に関連する染色体異常は、Klinefelter 症候群、Y染色体の部分的欠失、染色体構造異常の3つに大別できよう。

無精子症と低アンドロゲンを主徴とする Klinefelter 症候群は、男子不妊症の中で最も頻度が高く無精子症の約10%<sup>10)</sup>と報告されているが、われわれの結果も 7.8%とほぼ近い頻度であった。X染色体の過剰は精子形成を常に障害するが、アンドロゲン分泌能につ

いては、テストステロン値は、半数以上の症例で正常に近い値を示すと報告されており<sup>13)</sup>、われわれの症例でも83%が正常域であった。テストステロン値が異常低値を示す症例に対してはテストステロンデポ剤の筋注による男性ホルモン補充療法が広く行われているが、2次性徴や勃起能への効果だけでなく、意欲、活動性、社会性など、精神的な面への好影響も指摘されている<sup>14)</sup>。

Y染色体の過剰も一般集団での頻度は高く、精巣組織所見の検討から妊孕性に対する影響も指摘されている<sup>15)</sup>。しかし、男子不妊症患者での頻度は高くはないことが知られており、われわれの検討でも全体で0.3%、無または乏精子症では0.6%で、一般集団と差がなかった。XYY症例は犯罪者、知能障害など社会に適合しにくい集団での頻度が高いことも知られており<sup>16)</sup>、不妊症患者で頻度が高くない一因として、XYY症例の婚姻率が低い可能性もある。しかし、われわれが経験した3例は臨床所見も特徴的な所見はなく、1例でホルモン療法で精液所見の改善をみたことから、Y染色体の過剰が直接精子形成を障害しているとは考えにくい。

Y染色体の部分的欠失は稀な異常であるが、del(Yq)<sup>17)</sup>、dic(Y)<sup>18)</sup>などが不妊症を主訴に発見されている。Y染色体短腕上には精巣決定因子(testis determining factor)が存在することが明らかにされ<sup>19)</sup>、この部分の欠失は半陰陽となるため不妊症で発見されることは少ない。稀に報告のあるXX maleや45,X maleなどY染色体全体の欠失症例では、精巣決定因子がX染色体など他の染色体上に転座している症例のあることが明らかにされている<sup>20,21)</sup>。一方、Y染色体長腕の欠失は男性化には障害がないもののgerm cell aplasiaによる無精子症をきたすことから、Y染色体短腕Yq11に精子形成を司る遺伝子が存在すると考えられてきた<sup>2)</sup>。近年、正常核型を持つgerm cell aplasiaの症例でYq11に相当する部位の微小な欠失が報告され<sup>22)</sup>、また45,X maleの検討でもYq11と精子形成の関連が指摘されている<sup>20)</sup>。われわれのi(Yp)症例でも精巣組織はgerm cell aplasiaを示し、DNAプローベを用いた検討により、Y染色体長腕のプローベ87-28aは遠は存在せず、Y染色体長腕の大半が欠失していた。この症例は身長153 cmと低身長であり、精子形成にかかわる遺伝子の着糸点より存在する身長に関連する遺伝子も欠失していると考えられる。

染色体構造異常は、一般集団で最も頻度の高い異常であるが、男子不妊症ではその10倍以上の高頻度で発

見される。われわれは18例の構造異常を経験したが、そのうち15例は均衡型常染色体転座であった。転座に関連する染色体および切断点と精液所見には一定の傾向がなかったが、相互転座11例のうち6例で第1または第3染色体が関与していること、Robertson転座4例はすべて乏精子症であったことなどが注目される。常染色体転座症例は無精子症より乏精子症のことが多く、その臨床所見では、精巣容積、血清テストステロン、LH、FSH値が正常のことが多い。転座症例の精巣組織は、無精子症や高度乏精子症の症例ではmaturation arrestのことが多い。われわれは精巣組織の精細胞を定量的に検討した結果、精子形成の障害された転座症例では、精祖細胞と精母細胞の数は正常対照と変わらないが精子細胞の激減した症例が多く、転座が減数分裂の進行を障害していると考えられた<sup>4)</sup>。常染色体転座9例に対して精索静脈瘤手術や内服治療を行ったが、精液所見に効果のみられたのは続発性不妊症の1例のみで、他の症例では効果を示さなかった。これらの症例の精子形成障害が減数分裂そのものの障害によるためと考えている。また、転座症例の精子形態について、年齢、精子濃度などの各種条件をマッチさせた正常核型対照群と検討したが、転座症例の精子奇形率は対照に比べて高くなく、形態異常のパターンにも特徴的な所見はなく、染色体構造異常は精子細胞が形成された後のspermiogenesisには影響しないものと考えられた<sup>5)</sup>。

性染色体の関連した構造異常はきわめて稀なものであるが、精子形成におよぼす影響はさらに明瞭である。Y-常染色体転座は、Y染色体長腕末端の異染色体部位が端着糸型染色体短腕上に転座する不均衡型転座と均衡型相互転座とに分けられ、前者では妊孕性に影響せず数世代にわたって引き継がれるが、後者では例外なく精子形成が障害されることが知られている<sup>23)</sup>。その精巣組織は、われわれの症例と同様にspermatogenic arrestで、多くは無精子症である<sup>6)</sup>。そのほかに、X-常染色体転座<sup>24)</sup>やX染色体-Y染色体転座<sup>25)</sup>などの報告もあるが、やはりarrestによる無精子症であり、性染色体の関与した構造異常は例外なく精子形成を強く障害する。

染色体構造異常が精子形成を障害する機序は、減数分裂時の染色体の詳細な検討から、①第一減数分裂における転座染色体と相同染色体とのpairingが不十分で、減数分裂が進行しない<sup>26)</sup>、②第一減数分裂において性染色体と転座染色体が近接し、X染色体の不活性化が障害される<sup>27)</sup>、などの説があるが、完全には解明されていない。常染色体構造異常では、精子形成に

影響なく子供のある症例もあり、どのような転座で妊孕性が障害されるのかもあきらかではない。また、転座のために形成された染色体不均衡な配偶子が授精して造られた胎児は流産をきたしやすく、染色体構造異常が妊孕性を障害する一因となる。われわれの症例では、流産の既往があるのは1例のみであったが、早期の流産は妊娠として認識されないことも多く、精液所見がさほど悪くない症例では、早期流産が転座による不妊症の原因である可能性も否定できない。

そのほかの稀な異常として、マーカー染色体を2例経験した。マーカー染色体は男子不妊症で一般新生児に比べて高率に発見され、精子形成障害との関連が示唆されるが、妊孕性のある症例もある<sup>28)</sup>。精巣組織は種々の程度の精子形成障害を示すと報告されている<sup>29)</sup>。

多数の正常変異を認めたが、男子不妊症との関連は否定的である。最も多くみられた inv (9) は、当初無精子症で有意に高率に発見されたが<sup>7)</sup>、1,001例での集計では  $p=0.105930$  と、有意差がなかった。inv (9) の症例では、転座の症例と異なり、精巣組織は germ cell aplasia や hypospermatogenesis を呈し、spermatogenic arrest の症例はなかった<sup>7)</sup>。精子形成障害との関連はないと考えている。

以上、男子不妊症1,001症例の染色体検査の結果と染色体異常症例について述べた。男子不妊症のうち精子濃度 2,000万/ml 以下の症例では、染色体異常の頻度は高く、精子形成障害の原因を明らかにし、効果のない治療を継続しないためにも、染色体検査は重要と考える。また、常染色体転座症例では、妊娠挙児をみることも少なくないが、転座に伴う不均衡型配偶子による先天奇形児の可能性もあり、羊水による胎児染色体検査の適応と思われる。

## 結 語

1985年1月から1991年4月までの6年4カ月間に男子不妊症1,001例の末梢血染色体検査を行い、以下の結果をえた。

- 1) 無精子症 154例では正常変異を除く染色体異常の頻度は10.4%で、Klinefelter 症候群が7.8%と多数を占めた。精子濃度2,000万/ml 以下の乏精子症326例では、染色体異常は4.6%に認められ、常染色体転座が3.1%と多数を占めた。無および乏精子症では、精子数正常群に比べて染色体異常の頻度は有意に高く、染色体検査の適応と考えられる。
- 2) Klinefelter 症候群12例はすべて無精子症であったが、血清テストステロン値は正常の症例が多く、男性ホルモン補充療法を行った症例はなかった。

- 3) 染色体構造異常18例のうち、精巣生検により5例で spermatogenic arrest が認められ、染色体構造異常が減数分裂を障害していることが示唆された。

46, X, i (Yp) 症例の Y 染色体 DNA プロローブによる検索は、国立小児病院小児医療研究センター中堀 豊先生により行われた。また、全症例において精子運動率は京都大学医学部泌尿器科学教室樋口房 子技官が測定した。ここに深謝する。

## 文 献

- 1) Chandley AC, Edmond P, Christie S, et al.: Cytogenetic and infertility in man. I. Karyotype and seminal analysis. *Ann Hum Genet* **39**: 231-254, 1975
- 2) Tiepolo L and Zuffardi O: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* **34**: 119-124, 1976
- 3) 松田公志, 真田俊吾, 大森孝平, ほか: 男子不妊症における常染色体転座. *泌尿紀要* **32**: 809-818, 1986
- 4) Matsuda T, Horii Y, Hayashi K, et al.: Quantitative analysis of seminiferous epithelium in subfertile carriers of chromosomal translocations. *Int J Fertil* **36**: 344-351, 1991
- 5) Matsuda T, Nonomura M, Yamamoto S, et al.: Sperm morphology in subfertile carriers of autosomal translocations. *Int J Fertil* **36**: 178-182, 1991
- 6) Matsuda T, Hayashi K, Nonomura M, et al.: Azoospermic male with a balanced Y-autosome translocation. *Urol Int* **44**: 43-46, 1989
- 7) Matsuda T, Horii Y, Nonomura M, et al.: Pericentric inversion of chromosome 9 in male infertility. *Jpn J Fertil Steril* **36**: 666-671, 1991
- 8) Hamerton JL, Canning N, Ray M, et al.: A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. *Clin Genet* **8**: 223-243, 1975
- 9) Maeda T, Ohno M, Takada M, et al.: A cytogenetic survey of consecutive liveborn infants: incidence and type of chromosome abnormalities. *Jpn J Hum Genet* **23**: 217-224, 1978
- 10) Bourrouillou G, Dastugue N and Colombies P: Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* **71**: 366-367, 1985
- 11) 立木 仁, 熊本悦明, 斎藤誠一, ほか: 男性不妊症における染色体異常の検討. *日不妊会誌* **36**:

- 157-164, 1991
- 12) Matsuda T, Nonomura M, Okada K, et al.: Cytogenetic survey of subfertile males in Japan. *Urol Int* **44**: 194-197, 1989
  - 13) Komatz Y, Kiriya T, Tomoyoshi T, et al.: Clinical observation in 100 cases of Klinefelter's syndrome. *Jpn J Fertil Steril* **28**: 332-339, 1983
  - 14) Nielsen J, Pelsen B and Sorensen K: Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet* **33**: 262-269, 1988
  - 15) Skakkebaek NE, Hultén MAJ, Jacobsen P, et al.: Quantification of human seminiferous epithelium. 2. Histological studies in eight 47, XYY men. *J Reprod Fertil* **32**: 391-401, 1973
  - 16) Jacobs PA, Brunton M, Melville MM, et al.: Aggressive behavior, mental subnormality and the XYY male. *Nature* **208**: 1351-1352, 1965
  - 17) Martin MJ, Rodriguez MT, Aller V, et al.: Yq deletion (q11.21) in a H-Y<sup>+</sup> azoospermic male. *Clin Genet* **28**: 80-83, 1985
  - 18) Taniguchi I, Mizutani S, Namiki M, et al.: Short arm dicentric Y chromosome in a sterile man: a case report. *J Urol* **146**: 415-416, 1991
  - 19) Koopman P, Gubbay J, Vivian N, et al.: Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* **351**: 117-121, 1991
  - 20) Andersson M, Page DC, Pettay D, et al.: Y; autosome translocations and mosaicism in the aetiology of 45,X maleness: assignment of fertility to distal Yq11. *Hum Genet* **79**: 2-7, 1988
  - 21) Andersson M, Page PC and de la Chapelle A: Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human XX males. *Science* **233**: 786-788, 1986
  - 22) Johnson MD, Tho SPT, Behzadian A, et al.: Molecular scanning of Yq11 (interval 6) in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **161**: 1732-1737, 1989
  - 23) Smith A, Fraser IS and Elliott G: An infertile male with balanced Y; 19 translocation. Review of Y; autosome translocations. *Ann Genet* **22**: 189-194, 1979
  - 24) Quack B, Speed RM, Luciani JM, et al.: Meiotic analysis of two human reciprocal X-autosome translocations. *Cytogenet Cell Genet* **48**: 43-47, 1988
  - 25) Gabriel-Robez O, Rumpfer Y, Ratomponirina C, et al.: Deletion of the pseudoautosomal region and lack of sex-chromosome pairing at pachytene in two infertile men carrying an X;Y translocation. *Cytogenet Cell Genet* **54**: 38-42, 1990
  - 26) Chandley AC, Speed RM, McBeath S, et al.: A human 9;20 reciprocal translocation associated with male infertility analyzed at prophase and metaphase I of meiosis. *Cytogenet Cell Genet* **41**: 145-153, 1986
  - 27) Luciani JM, Guichaoua MR, Mattei A, et al.: Pachytene analysis of a man with a 13q; 14q translocation and infertility. *Cytogenet Cell Genet* **38**: 14-22, 1984
  - 28) Buckton KE, Spowart G, Newton MS, et al.: Forty-four probands with an additional "marker" chromosome. *Hum Genet* **69**: 353-370, 1985
  - 29) Skakkebaek NE, Hultén M and Philip J: Quantification of human seminiferous epithelium. 4. Histological studies in 17 men with numerical and structural autosomal aberrations. *Acta Pathol Microbiol Scand, Section A* **81**: 112-124, 1973

(Received on October 21, 1991)  
(Accepted on December 18, 1991)