

染色体 47, XXY の hypogonadotropic hypogonadism

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 加藤篤二教授)

小 松 洋 輔
友 吉 唯 夫
岡 田 謙 一 郎

HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM WITH 47, XXY KARYOTYPE: REPORT OF A CASE

Yosuke KOMATSU, Tadao TOMOYOSHI, and Ken-ichiro OKADA

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

(Chairman: prof. T. Kato, M.D.)

A 46-year-old man was seen with a chief complaint of underdeveloped external genitalia. He had an eunuchoidal figure with height of 171 cm. He had child-like penis and scrotum without any secondary sexual characteristics. No gynecomastia was seen. Semen could not be collected. There was no abnormalities in eyes, ears, nose and throat. His intelligence was normal. Both testes were quite small (approximately 1.0×1.0×1.0 cm) and biopsy showed immature seminiferous tubuli and the interstitial tissue without peritubular hyalinization. Seminiferous tubuli contained only the immature Sertoli cells and were devoid of cells of spermatogonial line.

Plasma FSH was 2.5 mIU/ml and LH 4 mIU/ml. Total urinary gonadotropin was less than 3 HMG unit per day, and total urinary 17-KS was 5.4~7.0 mg/day. Plasma testosterone was too low to be determined. Plasma HGH and ACTH were normal. He had normal thyroid function.

His karyotype was 47, XXY. Dermatoglyphic study showed total ridge count 119 and a-b total ridge count 65 which were subnormal. Height of axial triradius and total atd angle were normal.

Testosterone replacement therapy was instituted and the secondary sexual characteristics appeared, but he has remained azoospermic.

はじめに

male hypogonadism は睪丸原発性の障害によるものと、視床下部-下垂体系の障害による gonadotropin 分泌異常に基づく続発性の睪丸障害によるものに大別できる。

後者に属するものとしては、単独 gonadotropin 欠乏症, Kallmann 症候群¹⁾, Rosewater 症候群²⁾, fertile eunuch³⁾, Laurence-Moon-Biedle 症候群, 汎下垂体機能低下症などを挙げることができる。これらの多くは、一般に性染色質陰性とされており、性染色体異常を

伴わないと考えられている⁴⁾。わずかに, Nowakowski ら⁵⁾, Bowen ら⁶⁾によって、性染色体異常のある Laurence-Moon-Biedle 症候群の症例が報告されているに過ぎない。

以下に記載する症例は、染色体構成が 47, XXY という Klinefelter 型の性染色体異常があり、かつ単独 gonadotropin 欠乏症もあり、47, XXY Klinefelter 症候群とは、いささか異なった臨床所見を示す hypogonadism である。

症 例

患者：桜〇〇〇男 46才 戸籍上男子

初診：1970年6月11日

主訴：外性器の發育不良

家族歴：父44才，母32才のときに出生した。同胞6人中の第2子（姉1人，妹3人，弟1人）で，患者以外に同様の疾患をもつものはいない。

既往歴：1才6カ月 急性脊髄前角炎

18才 肺結核

現病歴：20才ごろから外性器の發育が不良であり，二次性徴の発現がないことを自覚するようになった。しかし，家庭内の事情で，医療をうけることなく放置していた。

これまで，夢精，自慰，性交などの性的経験は全くない。

小学校時代の身長は低いほうであったが，25才ご

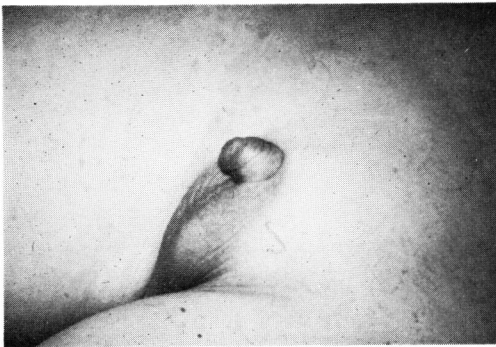


Fig. 1. 外陰部（初診時）

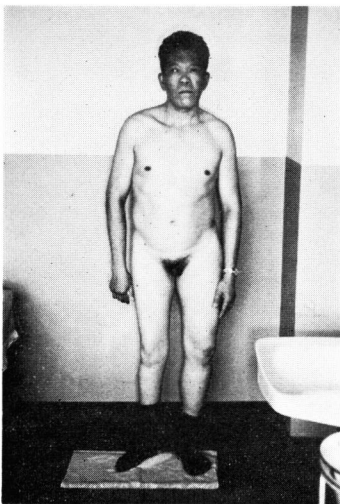


Fig. 2. 全身像
(testosterone 補償療法後)

ろから身長が伸びはじめたことに気づいた。

現症：体型やや肥満型。身長 171.0 cm，指極間距離 174.0 cm。顔貌は鞍鼻，眼球隔離の傾向がある。女性化乳房はない。ひげ，腋毛，恥毛の發育は認められない。陰茎，陰囊の發育は悪く，小児様である。両側の睪丸は非常に小さく，副睪丸を含めて，小指頭大以下の大きさに触れる。前立腺は触知しない。声音は高い (Fig. 1, 2)。

検査所見

i) 一般検査：Table 1 に示すごとくである。アルカリフォスファターゼ値がやや高いほかには異常を認めない。コレステロール値は正常である。

Table 1. 一般検査成績

血 圧	最高 132 mmHg	最低 78 mmHg
血 沈	1時間 11	2時間 24 平均 11.5
血液検査		
赤血球数	455×10 ⁴	Ht 値 40.5%
血色素量	13.1 g/dl	白血球数 7900
栓球数	24.0×10 ⁴	
血清生化学		
総蛋白	7.8 g/dl	アルブミン 4.8 g/dl
尿素窒素	12 mg/dl	尿酸 5.2 mg/dl
アルカリフォスファターゼ	130 mU/ml	
酸フォスファターゼ	1.6 K.A. 単位	
GOT	30 mU/ml	GPT 9 Karmen 単位
LDH	165 mU/ml	総コレステロール 180 mg/dl
Ca	8.7 mg/dl	P 5.1 mg/dl Na 143 mEq/L
K	4.3 mEq/L	Cl 119 mEq/L
肝機能		
黄疸指数	3	コバルト反応 4 カドミウム反応 8
チモール混濁反応	1~2 単位	
総ビリルビン	0.4 mg/dl	
心電図	正常	

ii) 内分泌学的検査：Table 2 に示すごとくである。血漿 FSH および LH，尿中総 gonadotropin 値は，いずれも低値を示した。インスリン負荷成長ホルモン分泌能試験では，やや反応は低いが，成長ホルモン分泌欠乏とはいえない。甲状腺機能は正常であり，空腹時血糖値，尿中 17OHCS 値，臨床症状より，ACTH の欠乏はないと考えられた。尿中総 17KS 値は正常の下限であり，その分画では 11-oxy-17KS が低値を示し，11-hydroxy-17KS は正常範囲であった。血漿 testosterone は低値で測定不能であった。

iii) レ線検査：トルコ鞍 (Fig. 3) の計測値は b~e 18.0 mm，c~e 13.0 mm，T 9.0 mm，t 8.0 mm で，やや小さい。前腕骨，手指骨で骨端線は閉鎖して

Table 2. 内分泌学的検査成績

尿中総ゴナドトロピン	3 HMG 単位以下
血漿 FSH	0~2.8 mIU/ml
血漿 LH	4.4 mIU/ml
血漿成長ホルモン (インスリン負荷成長ホルモン分泌能試験)	
インスリン 0.1 U/kg 静注	
分	0 30 45 60 90 120
m μ g/ml	0 2.5 1.3 2.9 7.3 0
PBI	5.7
トリオソルプレジン摂取率試験	27.7%
空腹時血糖値	95 mg/dl
尿中 17 OHCS	2.7 mg/day
尿中総 17 KS	5.4~7.0 mg/day
尿中 17 KS 分画……	
androsterone	0.3 mg/day
dehydroepiandrosterone	0.8 mg/day
etiocholanolone	1.2 mg/day
11-hydroxyandrosterone	1.1 mg/day
11-ketoandrosterone	0.7 mg/day
OH-etiocholanolone	0.5 mg/day
17-ketoetiocholanolone	0.8 mg/day
血漿テストステロン	低値 (測定不能)

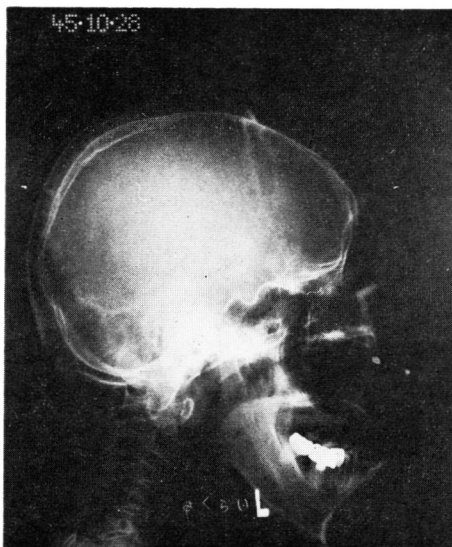


Fig. 3. 頭蓋骨側面トルコ鞍

いる。精囊腺造影で精囊腺の発育はきわめて不良である。

iv) 眼科学的所見：右眼斜視，両眼球振盪症，眼底には網膜の色素変性症などの異常を認めない。色神

Table 3 染色体分析

染色体数	≤45	46	47	48≤	計
観察細胞数		4	31		35



Fig. 4. 核型 47, XXY

正常。

v) 耳鼻科学的所見：嗅覚，その他に異常を認めない。

vi) 細胞遺伝学的検査：性染色質陽性。末梢リンパ球染色体，47, XXY. (Table 3, Fig. 4)

vii) 手掌，足趾紋理：指紋総隆線数，総 a-d 隆線数が少ない。総 atd 角度，腕三叉線の高さには異常はない (Table 4)。

viii) 睪丸組織学的所見：睪丸の分化発育はきわめて不良で，管径の小さい精細管より成り，間質には Leydig 細胞の発育は認められない (Fig. 5)。精細管壁はうすく，管腔内の細胞は，楕円形で，長軸を管壁に垂直方向に向けた核をもった，境界不鮮明な，細胞質に乏しい細胞から成り，これは未熟な Sertoli 細胞と考えられた (Fig. 6)。円形の核を持った胞体の明るく大きい精祖細胞系列の細胞は認められない。

組織切片の1カ所に，他の精細管に比べて，大きな管腔があり，その中心部に好酸性，卵形の，周縁部に輪状に濃染する部分をもった均一な小体で，いわゆる intratubular body と称せられるものが認められる。その周辺は，他の精細管内にも，みられる支持細胞が多層に存在する (Fig. 7)。

以上の所見から，本例は 47, XXY という Klinefelter 型の性染色体異常と単独 gonadotropin 欠乏症

Table 4. DERMATOGLYPHIC FINDINGS

1. Finger and palm finger pattern	left hand					right hand					
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	
	U	W	W	W	U	A	R	W	W	U	
	simian crease	(—)					(—)				
	axial triradius	t					t				
	height of triradius	9.7%					10.8%				
	max. a t d angle	44°					41°				
	hypothenar pattern	L ^r					L ^r				
	interdigital configuration	thenar/I ₁ I ₂ I ₃ I ₄					I ₁ I ₂ I ₃ I ₄				
		0 0 0 L					0 0 0 L				
	total ridge count	119									
	a-b total ridge count	65									
2. Sole	left sole					right sole					
	w					w					
	hallucal pattern					hallucal pattern					
	distal	proxymal				distal	proxymal				
hypothenar pattern					hypothenar pattern						
0		0			0		0				

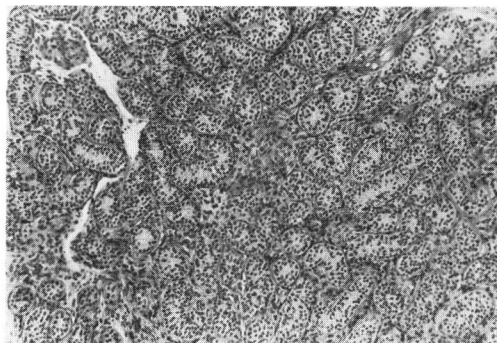


Fig. 5. 睪丸組織弱拡大

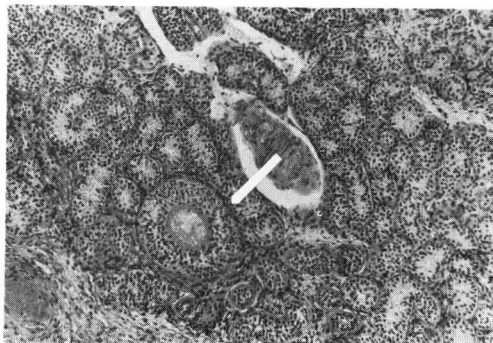


Fig. 7. Intratubular body (矢印)

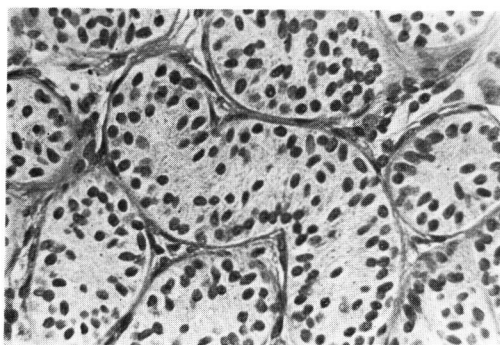


Fig. 6. 精細管

が併存するという特異な hypogonadism と考えられた。

治療は性染色体異常による Leydig 細胞機能不全があることを考慮し, gonadotropin 製剤を使用せず, testosterone 剤を投与し, 腋毛, 恥毛の発育, 陰茎増

大, 射精の出現, 声音の低音化などの二次性徴の発現をみた. testosterone 補償療法を継続中であるが, 精液所見は無精子症である。

考 察

47, XXY 型の性染色体異常は思春期後の症例では, 種々の程度の類官宦症, 倭小睪丸, 無精子症, 尿中, 血中 gonadotropin 値の上昇, とくに女性化乳房を伴った. いわゆる Klinefelter 症候群を呈するものが通常である. 睪丸の組織学的所見は, 典型的な場合には, 精細管の硝子化変性, 萎縮, Leydig 細胞の巣状集合が認められる。

いっぽう gonadotropin 欠乏に基づく続発性の hypogonadism は, 一般に高度の類官宦症を呈する. 二次性徴は欠如し, 内外性器の発育はきわめて不良である点, 思春期年令を経過しても, 睪丸は組織学的に

未熟な精細管と未分化の間質から成る点は、Klinefelter 症候群とは明らかに異なる。Klinefelter 症候群では正常に比較すると、不良ではあるが、ある程度、二次性徴の発現が認められ、陰茎、陰囊の発育は、ほぼ年齢に相当した発育を示している場合が多い(7, 8)。

本例は 47, XXY という Klinefelter 型の核型を示したが、gonadotropin 単独欠乏症があったため、二次性徴の発現状態、陰茎、陰囊の発育は hypogonadotropic hypogonadism の所見に該当した。このことは、XXY 個体の Leydig 細胞は、思春期における gonadotropin 分泌に反応し、ある時期までは、二次性徴を発現させる程度の androgen 分泌をしていることを示していると考えられる。

本例の睾丸組織像は、gonadotropin の影響をうけていない状態の Klinefelter 症候群の睾丸を示しているというみかたができる。

Klinefelter 症候群において、思春期後に急速におこる精細管の硝子化変性、萎縮の機序として、gonadotropin の分泌が亢進することが、その一つの原因であろうと推察されている。Leydig 細胞の遺伝学的な欠陥のため、思春期を経過すると、その機能不全が顕著となり、このため、下垂体よりの LH および FSH の分泌が増加し、精細管壁の硝子化、管腔内細胞の消失を促進し、精細管が萎縮に陥ると考えられている(3,7,10,12)。

本例では gonadotropin の分泌が欠乏しているため、精細管は未熟な状態にとどまり、管壁の硝子化変性と肥厚、管腔内細胞の脱落を全く認めなかったことは、上記の推論を支持する一つの所見であろう。

Klinefelter 症候群の睾丸のもう一つの特徴として、主として、XXY 症例の思春期前における睾丸組織の観察から、先天的に、精細管には精細胞が乏しいことが挙げられる(13~16)。自験例の精細管腔内細胞は、Mancini ら(17)の分類によれば、細胞質に乏しく、長

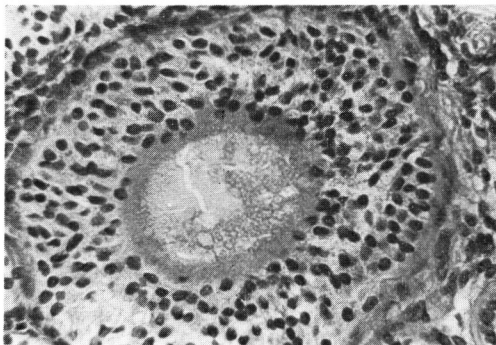


Fig. 8. Intratubular body 強拡大

軸を基底膜に向けた楕円形の核をもった "Sertolian line" の細胞であり、円形の核をもった、胞体の豊富な "spermatogonial line" の細胞は認められなかった。Fig. 8 は 32 才男子で 46, XY の核型を示す gonadotropin 単独欠乏症の睾丸組織である。精細管の発育は不良であるが、管腔内には、かなりの数の "Spermatogonial line" の細胞が認められる。加齢による精細管の変性、消失を考慮しても、32 才という年齢では、かなりの数の精細胞が管腔になお残っていることになる。しかるに、本症例の精細管には、精細胞が認められず、やはり、XXY という性染色体異常に基づく、先天性の精細胞の欠乏があると考えられる。

本例の睾丸組織にみられた intratubular body ("Ringtubuli") は、かなり以前に、未熟な睾丸に観察されることが、Blumensaat (1929)(18)、Oyie (1928)(19)によって記載されている。Bunge ら(20,21)は 3 例の停留睾丸と 1 例の両側の ovotestis、10 才の sex chromatin 陽性の、おそらく思春期前の Klinefelter 症候群と考えられる 1 例の睾丸に、intratubular body (以下、i. b. と略)を観察した。その本態については、核様の構造のあること、外層が Zona pellucida に、また、周囲の支持細胞の配列が Corona radiata に類似するなどのことから、i. b. を卵または、その変性したものと考えた。染色体異常のような遺伝学的な要因による性腺原基の皮質化傾向であるとした。Biegers ら(22)はこれに対して、12 例の停留睾丸と思春期前の XXY Klinefelter 症候群の 1 例に、i. b. を認めたが、染色体異常のない例にも、i. b. が観察され、逆に、他の思春期前の XXY 例で認めなかったことから、i. b. は必ずしも dysgenetic な睾丸の特徴ではないとし、本態は、精細管の中心部に移動した精祖細胞と精細管内分泌液に由来するもので、卵ではないと考えた。Huber ら(23)は 12 例の停留睾丸における i. b. の

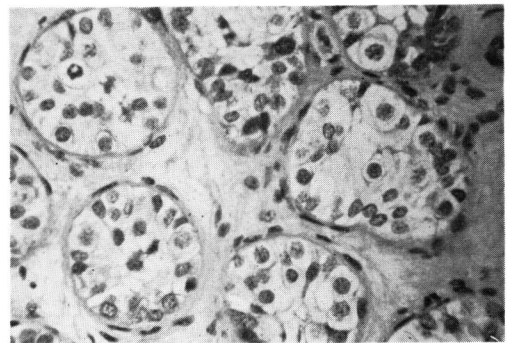


Fig. 9. 32才, 46, XY の hypogonadotropic hypogonadism の睾丸組織

観察から、その立体構造は精細管の盲端部、走行の途中、分岐点にできた球状あるいは卵形の膨みで、中心部に結石をもったもので、精細管の奇形と考えている。

自験例の i. b. は形態上、上述の記載のいずれともよく一致する。著者は、i. b. について、停留辜丸をも含めた、本例のような dysgenetic な辜丸にみられる、Huber らの指摘するような精細管の奇形で、膨大した管腔内に精細管分泌物が、停滞、貯留したものと考えたい。

おわりに

46才の染色体構成 47, XXY の hypogonadotropic hypogonadism の 1例を報告した。この症例は単独 gonadotropin 欠乏症のある XXY 症例と考えることができた。その辜丸組織像より、gonadotropin の影響下でない XXY 例の辜丸組織像を観察することができ、思春期後に顕著となる Klinefelter 症候群の精細管硝子化変性、萎縮の機序に関する、従来の推論を支持する所見を得た。また、この症例の辜丸組織に認められた intratubular body について若干の考察を加えた。

稿を終えるにあたり、加藤篤二教授の御校閲に深謝する。また、染色体検査をしていただいた本学放射能基礎医学教室土井田幸郎博士、壺井愛子嬢、血漿 FSH, LH の測定をしていただいた本学内科学教室第 2 講座永山洋一博士のご助力に謝意を表する。

本症例の要旨は第 60 回日本不妊学会関西支部集談会、第 59 回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) Kallmann, F. J., Schoenfeld, W. A., and Barrera, S. E. : *Am. J. Ment. Deficiency*, **48** : 203, 1944.
- 2) Rosewater, S., Gwinup, G., and Hamwi, G. J. : *Ann. Int. Med.*, **63** : 377, 1965.
- 3) McCullagh, E. P., Beck, J. C., and Schaffenburg, C. A. : *J. Clin. Endocrinol.*, **13** : 489, 1953.
- 4) Rimon, D. L., Borgaonkar, D. S., Asper, S. P., and Blizzard, R. M. : *Am. J. Med.*, **44** : 225, 1968.
- 5) Nowakowski, H., and Lenz, W. : *Rec. Prog. Hormone Rec.*, **17** : 53, 1961.
- 6) Bowen, P., Malcolm, A., Ferguson-Smith, M. A., Mosier, D., Lee, C. S. N., and Butler, H. G. : *Arch. Int. Med.*, **116** : 598, 1965.
- 7) Barr, M. L. : *Fertil. Steril.*, **17** : 429, 1966.
- 8) 高井修道・佐々木恒臣・疋田政博・菅原剛太郎：ホと臨, **14** : 870, 1966.
- 9) Ashley, D. J. B. : *Human Intersex*, E & S Livingstone LTD., 1962.
- 10) Ferguson-Smith, M. A. : *Mem. Soc. Endocrinol.*, **7** : 173, 1960.
- 11) 熊本悦明：医学のあゆみ, **61** : 713, 1967.
- 12) 熊本悦明：ホと臨, **18** : 167, 1970.
- 13) Mikamo, K., Aguercif, M., Hazechi, P., and Martin-Du Pan, R. : *Fertil. Steril.*, **19** : 731, 1968.
- 14) Ferguson-Smith, M. A. : *Lancet*, **1** : 219, 1959
- 15) Edlow, J. B., Shapino, L. R., Hsu, L. Y. F., and Hirschhorn, K. : *Am. J. Dis. Child.*, **118** : 788, 1969.
- 16) Caldwell, P. D., and Smith, D. W. : *J. Pediat.*, **80** : 250, 1972.
- 17) Mancini, R. E., Narbaitz, R., and Lavieri, J. C. : *Anat. Rec.*, **136** : 477, 1960.
- 18) Blumensaat, C. : *Virchow Arch. Path. Anat.*, **273** : 51, 1929.
- 19) Oiyé, T. : *Beitr. path. anat.*, **80** : 479, 1928.
- 20) Bunge, R. G., and Bradbury, J. T. : *J. Urol.*, **78** : 775, 1957.
- 21) Bunge, R. G., and Bradbury, J. T. : *J. Urol.*, **85** : 306, 1961.
- 22) Bieger, C. R., Passarge, E., and Mcadams, A. J. : *J. Clin. Endocr.*, **25** : 1340, 1965.
- 23) Huber, R., Weber, E., and Hedinger CHR. : *Virchow Arch. Abt. A Path. Anat.*, **344** : 40, 1968.

(1972年7月27日受付)