

真性半陰陽の1例

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

渡 辺 秀 次
丸 山 良 夫
本 宮 善 恢
平 松 侃
岡 島 英 五 郎

TRUE HERMAPHRODITISM: REPORT OF A CASE

Shuji WATANABE, Yoshio MARUYAMA, Yoshihiro MOTOMIYA,
Tadashi HIRAMATSU and Eigoro OKAJIMA

From the Department of Urology, Nara Medical University

(Director: Prof. E. Okajima, M. D.)

A case of true hermaphroditism was reported. The patient of 4 year-old child who had been brought up as a boy, was admitted because of scrotal hypospadias and the bilateral cryptorchids.

The urinary excretions of gonadotropin, 17-KS and 17-OHCS were all within normal limit. Chromosomal analysis revealed a karyotype 46 XY and sex chromatin was negative.

At laparotomy, the right gonad of a little fingertip size was a testicular mass present in the right inguinal canal. The left gonad was found to be an ovary with oviduct which extended to a cordy substance suggesting a uterus and a vagina. Histologically, the left gonad revealed an ovary with primitive follicles and the right gonad relatively premature testis.

はじめに

性分化異常のうち、真性半陰陽は同一個体に卵巢および睾丸組織が共存している状態をいうものであって、きわめてまれな奇形である。文献上の報告例は古くからみられるが、近年性分化異常に関する認識がたかまるにつれその報告例も増加の傾向にあり、外国文献では1964年 Overzier¹⁾の171例の集計や、1969年 Butlerら²⁾が性染色体の明確な72例を集計して、詳細な報告を行なっている。本邦では、前田³⁾がその第1例を報告して以来、1976年竹崎ら⁴⁾の本邦文献上100例の集計報告がある。

われわれも最近真性半陰陽の1例を経験したので報告するとともに、自験例も含め1977年までの本邦における文獻上明らかな真性半陰陽105例を集計しえたので若干の文献的考察を加えてみた。

症 例

患者：4歳、戸籍上の男子。

初診：昭和51年4月19日。

主訴：両側陰囊内容欠損および外尿道口開口異常。

家族歴：母系側の祖父母はいとこ同志。両親は血族結婚ではなく健在で、その家系にも遺伝性疾患はない。同胞に5歳の兄、双子の1歳の妹があるが、奇形もなく健康である。

既往歴：母親31歳における満期分娩児、生下時3250gの安産であったが、妊娠3カ月のときに左卵巢腫瘍の診断のもとに、某医にて左卵巢摘除を受けている。

現病歴：生下時より主訴に気づいていたが2歳まで放置し、当科にて両側停睾丸、尿道下裂の診断を受け精査をうけるようにすすめられたが4歳時に再度外来受診するまで放置していた。

現症：入院時身長、97 cm、体重 16 kg、発育栄養と

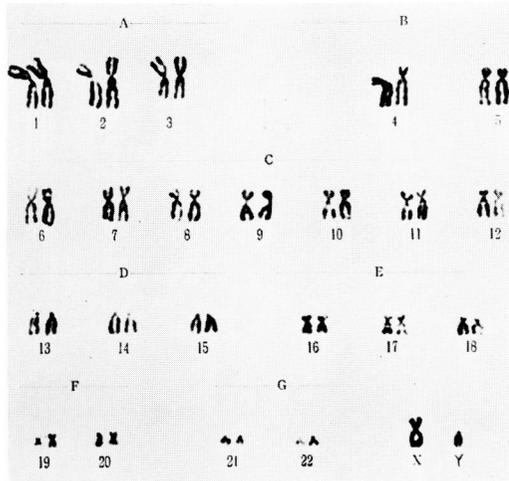


Fig. 1. Chromosomal analysis showing 46 XY pattern.

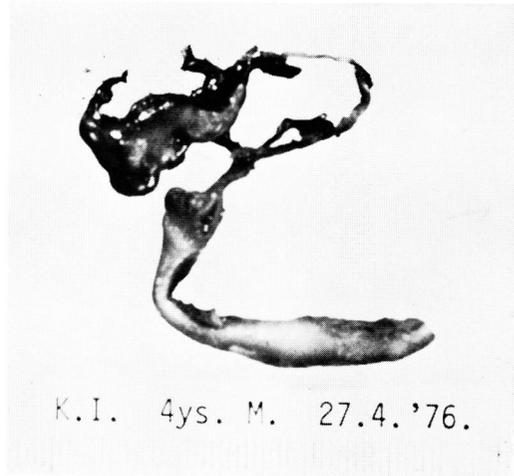


Fig. 2. Gross appearance of the left gonad.

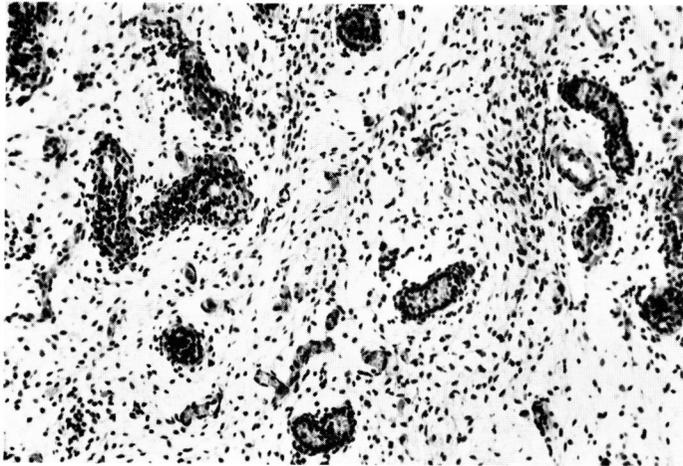


Fig. 3. A biopsy of the right gonad shows premature testicular tissue (H-E stain, $\times 200$).

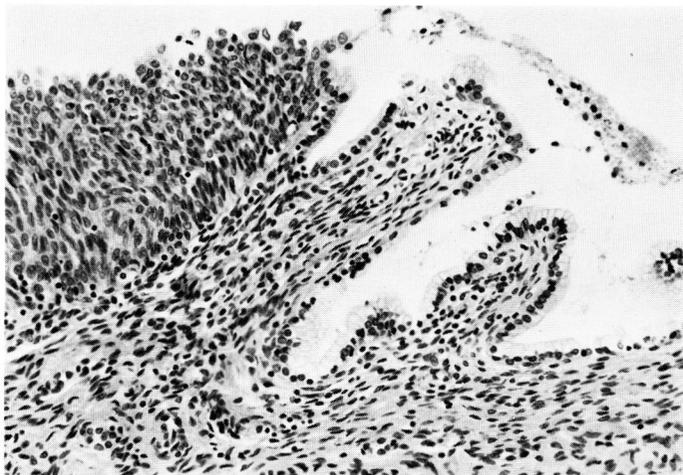


Fig. 4. Uterine and vaginal tissue are seen in the left gonad (H-E stain, $\times 50$).



Fig. 5. Fallopian tube in the left gonad (H-E stain, $\times 50$).

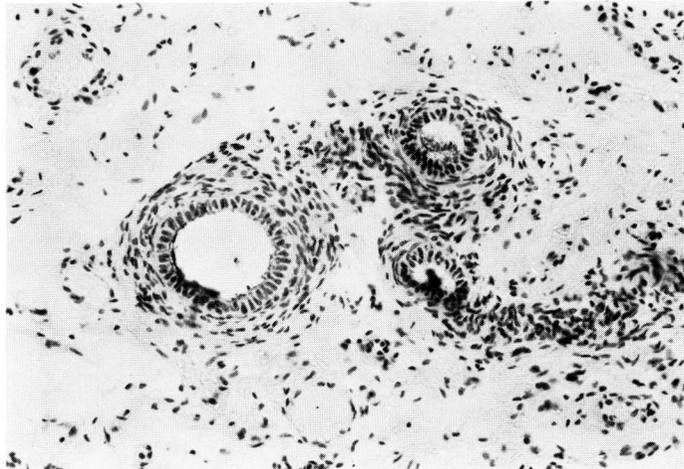


Fig. 6. Mesonephric duct in the left gonad (H-E stain, $\times 200$).

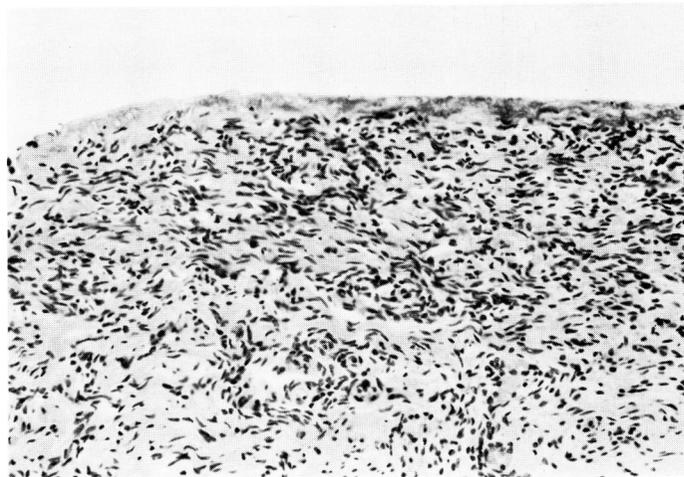


Fig. 7. Most parts of the left gonad show streak gonad (H-E stain, $\times 200$).

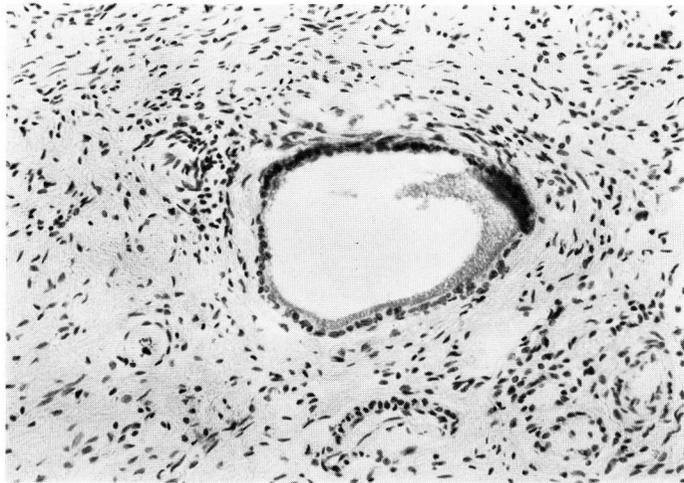


Fig. 8. A primitive follicle is found in the left gonad (PAS-alcian blue stain, $\times 200$)

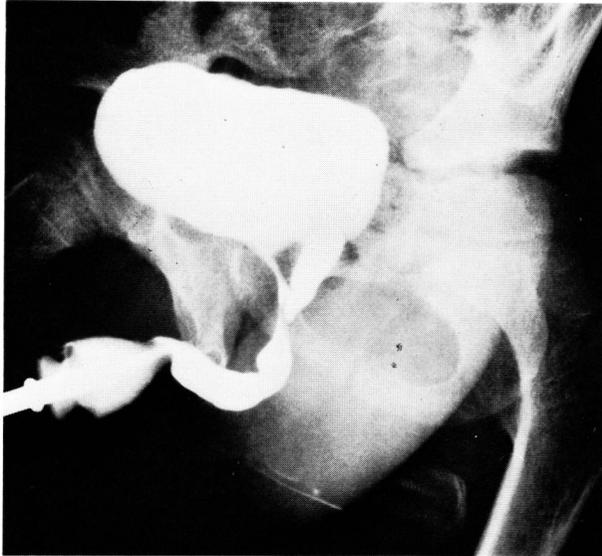


Fig. 9. UCG shows a masculine vagina.

もに良好。頭部、胸腹部、四肢、体表に理学的な異常所見はなく、身体的、精神的発育も年齢相応と思われた。外陰部は陰茎が強く陰茎腹側に屈曲し、陰茎陰囊部尿道下裂の状態を呈していたが、会陰部に隘口などは認められなかった。陰囊の発育は悪く、軽度の二分陰囊様で、両側陰囊内容はともに触知しなかった。右鼠径部には小指頭大の性腺様腫瘍を触知したが、左鼠径部には性腺様腫瘍は触知しなかった。

一般検査所見：胸部X線、ECGともに異常所見なし、赤血球数 $508 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素量 12.8 g/ml 、白血球数 $4600/\text{mm}^3$ 、白血球分画正常、血小板数 $330 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、止血検査、BUN、血液電解質、肝機能検査に

も異常はない。尿中ホルモンに関しては、17-KS 値 1.0 mg/day 、17-OHCS 値 1.7 mg/day 、下垂体性ゴナドトロピン値 6 IU/day 以上と4歳児として正常範囲であった。トルコ鞍X線像でトルコ鞍に著明な変化はなく、KUB、excretory urography で上部尿路、膀胱像ともに異常は認められなかった。

染色体構成：末梢血および頬部粘膜における染色体構成は 46 XY 、性染色質は陰性であった (Fig. 1)。なお fluorescent body の検索は行っていない。しかし、半陰陽の可能性もあるため、両側停留辜丸および尿道下裂の診断のもとに1976年4月27日、試験開腹をかねて手術を施行した。

手術所見：開腹手術により、右鼠径管内に直径約 1 cm の睾丸、副睾丸および精管などを確認したが、骨盤内左側においては小指頭大の卵巣と思わせる性腺組織がみられ、卵管、子宮および膣などと思われる管腔索状物が膀胱後部より会陰部に続いているのが認められた。なお左鼠径管内には索状物がみられるのみであった。したがって右睾丸の生検を行なったのち、副睾丸とともに右陰嚢内に固定し、左側性腺は子宮および膣などと思われる管腔索状物とともに摘出した (Fig. 2)。尿道下裂に対して第 1 期手術としての陰莖索切除術を施行した。

組織学的所見：右睾丸は、未発達な精細管が散在してみられ非常に粗な間質組織の増生がみられた (Fig.

3)。

骨盤内左側に存在した管腔索状物は、子宮、膣、卵管に相当することを確認した (Fig. 4, 5)。左性腺は HE 染色にて、卵巣基質様の結合織中に rete および mesonephric duct と思われる管腔が多数見られた (Fig. 6, 7)。連続切片の PAS-alcian blue 染色にて theca cell および granulosa cell に囲まれた明らかな原始卵胞が 1 個のみ発見され真性半陰陽の診断を確定しえた (Fig. 8)。なお、Fig. 9 は術後の UCG 像であるが、masculine vagina が描出されている。

経過：患児は 1976 年 10 月 12 日 Crawford 氏法による尿道形成術を受け、現在本来の戸籍上の男子として養育されており、経過観察中である。

Table 1. Reported cases of true hermaphroditism in Japan subsequent to Takezaki (1976)

Case No.	Reporter	Age	Phenotype	Sex Chromatin	Sex Chromosome	Gonad		
						Right	Left	
101	Matsumoto et al. ¹⁹⁾	1976	9M	F		XX	T	0
102	Matsumoto et al. ¹⁹⁾	1976	24	M	+	XY	OT T	0
103	Noutomi et al. ²⁰⁾	1976	14	M	+	XX	O	T
104	Kudo et al. ²¹⁾	1977	5	M	+	XX	OT	0
105	our case		4	M	-	XY	T	0

O: Ovary T: Testis OT: Ovotestis

Table 2. Histological classification of true hermaphrodites of 99 cases in Japanese literatures by Jones and Scott.

Group	Gonad (one side)	Gonad (opposite side)	No. of Cases	Phenotype		
				Male	Female	Unknown
Alternatine or lateral variety						
I	Ovary	Testis	35	28	6	1
Bilateral variety						
IIa	Ovotestis	Ovotestis	13	11	2	0
IIb	Ovary Testis	Testis Ovary	0	0	0	0
Unilateral variety						
IIIa	Ovary	Ovotestis	34	14	17	3
IIIb	Ovary	Ovary Testis	4	2	2	0
IIIc	Ovary	Ovotestis Ovotestis	0	0	0	0
IV	Testis	Ovotestis	10	6	4	0
V	Ovary Testis	No gonad	2	2	0	0
VI	Ovotestis	Not examined	1	1	0	0
Total			99	64	31	4

考 察

真性半陰陽の本邦報告例は1923年前田⁹⁾の第1例が最初で、1976年に竹崎⁴⁾が本邦報告例100例を集計しているが、その後1977年までわれわれの調べた範囲では、自験例を含めて105例となるので (Table 1) 統計的考察をおこなった。

これらの105例の真性半陰陽の性腺混在形式を Jones & Scott⁵⁾ の分類にしたがって分類すると Table 2 に示すごとくになり、1側が卵巢で他側が睾丸の I 型が35例と最も多く、ついで1側が卵巢で他側が ovotestis の III a 型が多い。

性腺混在の各形式による戸籍上の性についてみると、I 型では戸籍上の性は男性が圧倒的に多く、III a 型では女性が優位である。戸籍上の性は生下時の外陰部の形態によって決定されるが、真性半陰陽の症例においては完全女性型に近いものから、完全男性型に近いものまで種々の形がみられる。しかし完全女性型であったのは Butler ら²⁾によると O'Mahoney の1例のみであり、その他は陰核の肥大など何らかの男性化が認められており、また Jost⁶⁾ によると睾丸の存在は Müller 氏管の分化を抑制し、Wolff 氏管の分化を促進させて somatic sex を男性化するという結果からも、内外性器の分化は各症例の性腺中の睾丸要素の影響によってその形が決まってくるものであり、外性器の分化形成は I 型では男性優位となり、睾丸要素の影響の少ない III a 型では女性傾向がみられることになる。しかし睾丸要素がもっとも多いと考えられる IV 型においては戸籍上の性は男性と女性が約半数ずつみられているが、これは外性器の分化が内性器の分化ほど理論的にゆかず、また男性仮性半陰陽の場合と同じようにこれらの症例においても睾丸機能の障害があるものも多く、卵巢機能の影響がより強くでていることなどによるものであろうと考えられる。自験例は1側が睾丸、他側が卵巢であった I 型で外性器は尿道下裂を示す男性型であった。

真性半陰陽の性染色体構成は、基本的には XX と XY のモザイクが予想されるが一定の所見はないようで、本邦報告例105例中、性染色体構成の明らかなもの66例では XX が38例 57.6%、XY が13例 19.7%、モザイクは15例 22.7% で Butler ら²⁾ の72例のうち本邦6例を除外した66例での染色体構成は、XX が34例 51.5%、XY が8例 12.1%、モザイクが23例 34.8% となり、本邦例と外国例を比較してみるといづれも XX が約半数以上を占めていて、同じような結果であった。

本邦105例の性染色体構成を Jones & Scott の分類にしたがって性腺混在形式別にみみると Table 3 に示すごとくで、睾丸が独立して存在する I 型24例では XY 型が9例でモザイクを含め Y 染色体を有するものが16例66.7%と多いのに対して、II 型および III 型などの ovotestis を有するもの33例では XX 型が25例 75.8%、XY が1例 3%、モザイクが7例 21.2% で、モザイクを含め XX 型が25例 75.8% と圧倒的に多い。自験例においては染色体を探索したのは血液と頬粘膜のみで性腺については行なわなかったが、46 XY で染色性質が陰性であった。

Table 3. Sex chromosome types of 66 cases in Japan.

Histological classification (Jones & Scott)	Sex chromosome				Total
	XX	XY	XX/XY	Others	
I	8	9	2	5	24
II	7	0	2	1	10
III	18	1	2	2	23
IV	1	2	0	0	3
V	1	0	0	0	1
Others	3	1	1	0	5
Total	38	13	7	8	66

以上のごとく、真性半陰陽においてはその染色体構成はまちまちであり、一般に Y 染色体は睾丸分化の有力な因子であると考えられているにもかかわらず、Y 染色体が存在しないので多くの睾丸が発育分化しているが、この点に関しては次のようなことが推測されている。1) Y 染色体の1部が他の染色体に転座してこの転座があまりにも微小であるため現在の染色体検査では発見できない⁷⁾。2) 他の組織に Y 染色体を発見する可能性がある^{8,9)}。3) 常染色体上に性分化遺伝子が存在する^{10,11)}。4) X 染色体と Y 染色体の間の交叉現象。5) 本来 47 XXY の染色体構成で始まり、睾丸が分化しはじめてのちに Y 染色体が消失する¹²⁾。以上のごとく真性半陰陽における異常性腺発生の成因として種々の要素が考えられているが明確な結論を下しえないのが現状である。

真性半陰陽の診断に関しての外性器の形態は個々の症例でかなり異なり、男性半陰陽、女性半陰陽などにおける外性器所見と比較しても特徴的なものはなく、これらの疾患との鑑別診断において性染色体構成、性染色体質検査、尿道 X線造影、尿中 17-KS の定量および試験開腹などの検査が必要なことはいうまでもない。一般に高度の尿道下裂をとまなっていて、1側または両側の性腺が鼠径部または陰嚢、陰唇内に触知

できる場合には骨盤内から卵巣が下降する可能性はなく、下降した性腺は辜丸か ovotestis であって女性半陰陽は除外でき、また性染色質が陽性のときは真性半陰陽の疑いがある。一方性腺が触知できない場合で性染色質が陽性のときは女性半陰陽との鑑別が困難となる。したがって真性半陰陽の確定診断は試験開腹による内生殖器や性腺の病理組織学的探索によって可能となるのであり、ことに卵巣成分は卵巣基質組織のみでは卵巣といえず卵胞の証明によってはじめて卵巣といえる。自験例においては性染色質陰性、性染色体構成が XY で、尿道 X線造影で masculine vagina が証明され、試験開腹にて右側性腺は辜丸で左側性腺は卵管、子宮などの形式をとまなっており、連続切片による組織学的検索により原始卵胞を証明して真性半陰陽と診断したものである。しかし自験例の左側性腺については原始卵胞は容易に検出しえなかったために streak gonad と思われ、最初は mixed gonadal dysgenesis の疑いをもったこともあるので真性半陰陽と mixed gonadal dysgenesis について若干触れてみることにする。

mixed gonadal dysgenesis は外生殖器が男性中間型で女性内生殖器の発育を示し、1 側性腺が辜丸、他側が streak gonad という非対称的な性腺構造をもつのが特徴的でその染色体構成の基本型は XO/XY であるが、辜丸を有するので、従来は男性半陰陽の中に入れられ、Jones¹⁴⁾ の分類の A-2b 型すなわち男女中間型外生殖器を示し、子宮の発育良好で、片側辜丸のものに属しているが、1964年 Sohval¹⁵⁾ はこのような症例

を atypical or mixed gonadal dysgenesis と名づけて独立した疾患とみなすことを提唱している。

Hirschhorn ら¹⁶⁾ は mixed gonadal dysgenesis と鑑別困難であった真性半陰陽の 1 例を報告しているが、自験例も性腺の連続切片による組織学的検索で唯一の原始卵胞を証明しえたものであり、mixed gonadal dysgenesis の場合は streak gonad を示す性腺は卵巣基質様構造や若干の管腔構造がみられるが、原始卵胞は認められないものである。もし原始卵胞がごく少数でも証明されればこの性腺は卵巣で真性半陰陽の範疇に入るものであり、したがって真性半陰陽と mixed gonadal dysgenesis の移行性の存在が示唆されるものである。

性分化異常疾患の分類は性腺様式によるもの、染色体構成によるものなどが混在しているが、最近性腺様式が各分類形式の中間型と考えられているものも多くみられている。Davidoff ら¹⁷⁾ は mixed gonadal dysgenesis と他の性分化異常疾患の関係について Fig. 10 に示すようなシェーマで mixed gonadal dysgenesis の臨床所見、染色体構成、および性腺構造などの関連性から Turner 症候群、pure gonadal dysgenesis、真性半陰陽などへの移行性を示唆する説明をしており、性腺様式など各疾患の中間型と考えられるものの存在は充分考えられる。したがって intersex の診断に際しては徹底した各性腺の病理組織学的検索、多数の組織における染色体構成の検索、多数の組織における染色体構成の検索、fluorescent body の検索などが重要であることはいうまでもない。

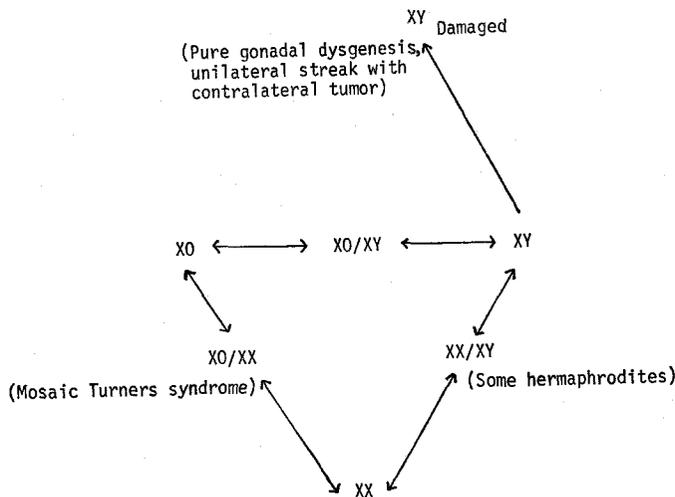


Fig. 10. Relationship of karyotypes and pathogenesis of mixed gonadal dysgenesis (by Davidoff F. et al.: Pediatrics, 52: 729, 1973.)

結 語

1) 4歳, 戸籍上男子, 染色体構成 46 XY の真性半陰陽の1例を報告した。

2) 右性腺は, 非常に未熟な辜丸で, 左性腺の大部分は, streak gonad を呈したが, 連続切片作製, PAS-alcian blue 染色などによって唯一の原始卵胞を確認した。

3) 真性半陰陽の本報告例 105 例を集計し文献の考察を行なった。

最後に, 病理組織学的検索に御協力を賜った大阪大学医学部第1病理学教室北村 且教授, 奈良県立医科大学第1病理学教室日浅義雄助教授, 産婦人科学教室西川義雄助教授および染色体分析に御協力いただいた奈良県立医科大学病態検査学喜多悦子博士に, 深甚なる謝意を表す。

本症例は, 1976年12月11日, 第77回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Overzier, C.: In *Intersexuality*. p. 182, Academic Press. London and New York, 1963.
- 2) Butler, L. J., Snodgrass, G. J. A. I., France, N. E., Russell, A. and Swain, V.A.J.: True hermaphroditism or gonadal intersexuality. *Arch. Dis. Childh.*, **44**: 666, 1969.
- 3) 前田安之助: 真性半陰陽ニ就キテ. *皮膚泌尿会誌*, **23**: 701, 1923.
- 4) 竹崎 徹・福井準之助・芝 伸彦: 真性半陰陽の2例一本邦100例の統計的観察一. *泌尿紀要*, **22**: 657, 1976.
- 5) Jones, H. W. and Scott, W. W.: *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*, Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1971.
- 6) Jost, A.: Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Rec. Prog. Hormone Res.*, **8**: 379, 1953.
- 7) Ferguson-Smith, M. A., Johnston, A. W., and

Weinberg, A. N.: The chromosome complement in true hermaphroditism. *Lancet*, **II**: 126, 1960.

- 8) Fraccaro, M., Taylor, A. I., Bodiam, M. and Newns, G. H.: A human intersex (true hermaphrodite) with XX/XXY/XXYYY sex chromosomes. *Cytogenetics*, **1**: 104, 1962.
- 9) Rosenberg, H. S., Clayton, G. W. and Hsu, T. C.: Familial true hermaphroditism. *J. Clin. Endocrinol.*, **23**: 203, 1963.
- 10) 森 義則・水谷修太郎: 同胞にみられた真性半陰陽. *日泌尿会誌*, **59**: 857, 1968.
- 11) Borges, W. H., and Wald N.: A diminutive satellited chromosome in a father and in one of two true hermaphrodite progeny. *J. Pediat.*, **63**: 474, 1963.
- 12) Ferguson-Smith, M. A.: X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter syndrome. *Lancet*, **II**: 475, 1966.
- 13) Dela, Chapella, A., Hortling, H., Niemi, M., and Wennström, J.: XX Sex chromosomes in a human male. First case. *Acta Med. Scand.*, **175**: Suppl., **472**: 25, 1964.
- 14) Jones, H. W., Jr.: *Encyclopedia of Urology*, Vol. VIII/I, p. 374, Springer-Verlag, Berlin, 1968.
- 15) Sohval, A. R.: Hermaphroditism with "Atypical" or "Mixed" gonadal dysgenesis. Relationship to gonadal neoplasm. *Am. J. Med.*, **36**: 281, 1964.
- 16) Hirschhorn, K., Decker, W. H., and Cooper, H. L.: Human intersex with chromosome mosaicism of type XY/XO. Report of a case. *New Engl. J. Med.*, **263**: 1044, 1960.
- 17) Davidoff, E. and Federman, D. D.: Mixed gonadal dysgenesis. *Pediatrics.*, **52**: 725, 1973.

(1979年2月19日受付)