

## H-Y 抗原陽性の 46XX male 2 症例

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明 教授）

大野 一 典・熊本 悦 明

札幌通信病院 泌尿器科

島 村 昭 吾・大 西 茂 樹\*

東京大学医学部産婦人科学教室

是 澤 光 彦

TWO CASES OF H-Y ANTIGEN POSITIVE  
46 XX MALE: CASE REPORT

Kazuhiro OHNO and Yoshiaki KUMAMOTO

*From the Department of Urology, Sapporo Medical College*

Shogo SHIMAMURA and Shigeki OHNISHI

*From the Division of Urology, Sapporo Teishin Hospital*

Mitsuhiko KORESAWA

*From the Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Tokyo University*

Two cases of phenotypic males with 46XX karyotype are reported. The first case is a 41-year-old married man. He complained of sterility and had hypoplastic testes without other clinical symptoms of abnormal sexual development.

The second case is a 35-year-old married man. He also complained of sterility. The external genitalia appeared normal in size, but small testes and gynecomastia were noted. In each case, pituitary gonadotropin excretion was elevated. Serum testosterone level was low in one case.

To certify the hypothesis that H-Y antigen is essential for testicular differentiation, we studied two our cases. H-Y antigen can be detected by the cytotoxicity test in vitro. Blood cells from two XX males (our cases) expressed H-Y antigen. The clinical features, etiology of XX male syndrome are discussed and the literature is reviewed.

男女の性腺の分化は、受精時の性染色体構成により決定されると考えられている。つまり、受精時 Y 染色体を有する場合、睪丸の発生が起こるとする考え方である。

しかし、1964年 De La Chapelle<sup>2)</sup> らが、染色体構成が 46XX で、性腺が睪丸組織から成り、顕微鏡的に卵巣組織を認めず、女性の内外性器を伴わない、46XX male を最初に報告するに至り、従来の性腺分化の考え方とは矛盾して、Y 染色体が存在しないにも

かかわらず睪丸を有するという点で、これまで種々の検討が行なわれてきており、ことに H-Y 抗原の存在が目ざされるようになってきた。

そこで、われわれも、一見正常男子を思わせた 1 例と、外見上 Klinefelter 症候群を思わせた、計 2 例の 46XX male を経験していたので、両症例について H-Y 抗原を検索したところ、陽性の結果を得た。その点を中心に自験 XX male 2 症例について報告する。

\* 現 札幌三樹会病院

## 症 例

症例1 (通信52-184, 小林, 41歳, 既婚)

主訴: 蛋白尿, 顕微鏡的血尿の精査, 不妊

初診: 1977年2月14日

家族歴: 両親は近親結婚なし, 父52歳時膀胱癌で死亡, 母49歳時子宮癌で死亡.

同胞は9人(男5人, 女4人)ですべて健在.

患者は父36歳, 母33歳時第7子として出生.

現病歴: 27歳で結婚(配偶者25歳)性生活は正常であった.

28歳時, 無精子症と診断されているが, その後不妊症については精査を受けていない.

健康診断の際, 蛋白尿, 顕微鏡的血尿を指摘され, 1977年2月14日, 札幌通信病院泌尿器科に紹介されたひげは週に2~3回剃る.

現症: 身長 164 cm, 体重, 66 kg.

外観は正常男子と変わらない(Fig. 1). 女性化乳房なく, 腋毛正常, 陰毛男性型, 陰茎は正常大である.

睾丸は両側陰のう内で, 小指頭大に触知可能, 前立腺は小さめであるが正常に触知できる.

検査所見: 血圧 134~90 mmHg,

血液像: RBC  $450 \times 10^4/\text{mm}^3$ , Ht 40.5%, Hb 14.4 g/dl, WBC  $5000/\text{mm}^3$ , platelet  $22 \times 10^4/\text{mm}^3$ .

血液化学: GOT 15u, GPT 8u, BUN 20 mg/dl, creatinine 1.4 mg/dl, cholesterol 214 mg/dl, Na 139 mEq/l, Ca 10 mg/dl, K 3.8 mEq/l, P 3.2 mg/dl, Cl 102 mEq/l.

尿所見: 正常, 腎機能; PSP 15.28%, 計 64% 甲状腺機能; BMR 9%, TBCindex 0.94. 糖負荷試験; 正常. 尿中 17-KS; 8.1~10.3 mg/day. 血中ホルモン値; LH 43mIU/ml, FSH 36mIU/ml, testosterone 5.13 ng/ml.

レ線学的所見; 排泄性尿路造影 正常, 逆行性尿道造影 正常.

睾丸組織所見: 精細管の萎縮を認め, 管内細胞はほとんど退化消失し, 間質細胞の増生を認める(Fig. 2).

染色体分析; 北海道大学動物染色体研究施設, スペシャルレファレンスラボラトリー(SRL)の両施設にて検索, 末梢血培養による染色体検査で 46XX であった(Fig. 3).

症例2 (札幌大 53-207, 木津, 35歳, 既婚)

主訴: 不妊,

初診: 1977年12月2日

家族歴: 両親は近親結婚なし, 父35歳時事故で死亡, 母59歳健在. 同胞は1人(女), 1歳時麻疹にて死亡.

父32歳, 母24歳時第1子として出生.

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 28歳で結婚(配偶者21歳). 性生活は正常であったにもかかわらず, 子供ができないということで1977年12月2日, 札幌大泌尿器科受診. ひげは月1回ぐらい剃る.

現症: 身長 147 cm, 体重 66 kg (Fig. 4). 女性化乳房があり, 腋毛はほとんどない. 陰毛は女性型で, 陰茎は  $2.5 \times 4.5$  cm.

睾丸は両側陰のう内に触れ容積 2.0 ml. 前立腺は触診上小さい.

検査所見: 血圧; 150~70 mmHg. 血液像; RBC  $428 \times 10^4/\text{mm}^3$ , Ht 36.4%, Hb 12.4 g/dl, WBC  $5600/\text{mm}^3$ , platelet  $20.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ . 血液生化学; GOT 60u, GPT 18u, BUN 20mg/dl, creatinine 1.4 mg/dl, cholesterol 195mg/dl, Na 143mEq/l, Ca 10.5 mg/dl, K 4.2 mEq/l, P 42 mg/dl, Cl 102 mEq/l, FBS 105 mg/dl.

尿所見: 正常. 腎機能; PSP 15' 41% 計80%. 甲状腺機能; BMR 7%,  $T_3$  レジン摂取率 30.5%,  $T_4$  7.8r/dl, 尿中 17-KS; 4.8~6.4 mg/day, 血中ホルモン値; LH 40.3 mIU/ml, FSH 34.1 mIU/ml, testosterone 0.51 ng/ml.

レ線学的所見: 排泄性尿路造影 正常, 逆行性尿道造影 正常.

睾丸組織所見: 精細管構造をなさず, 未分化細胞と Leydig cell のみで, 硝子化も認められる(Fig. 5).

染色体分析: 北海道大学動物染色体研究施設, スペシャルレファレンスラボラトリー(SRL)の両施設にて検索, 末梢血および皮膚の検査で 46XX であった(Fig. 6).

## H-Y 抗原に関する検討

1955年 Eichwald<sup>6)</sup>らが, 近交系のマウスの雄の皮膚を雌に移植したときのみ拒絶反応がおこることを報告して以来, 雄は雌に対して抗原を持ち, それに対して雌には抗体が生ずることが明らかにされた. 近交系のマウスの雄, 雌の違いが, Y染色体にのみ限られていることより, この抗原は, histocompatibility Y, H-Y 抗原と呼ばれた. そして現在までの研究で, この H-Y 抗原が Y染色体により作り出された, 精巢決定物質であることが明らかになってきた. そして特に 46XX male のように, Y染色体が存在しない個体でも睾丸を有する場合, H-Y 抗原陽性であったという報告<sup>7)</sup>もみられるようになっている.

そこでわれわれも, 自験 46XX male 2例に関し,



Fig. 1. 症例 1. 全身像.

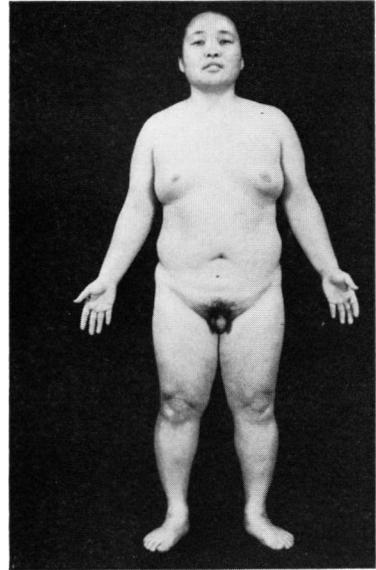


Fig. 4. 症例 2. 全身像.

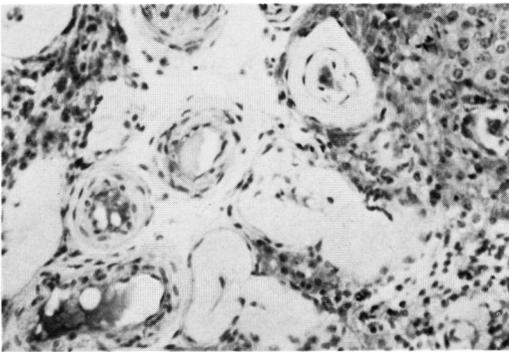


Fig. 2. 症例 1. 睾丸組織.  
精細管の萎縮を認め、管内細胞は退化消失している.

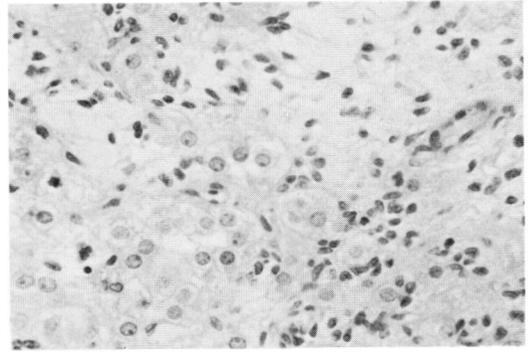


Fig. 5. 症例 2. 睾丸組織.  
精細管構造をなさず未分化細胞と Leydig Cell のみである.

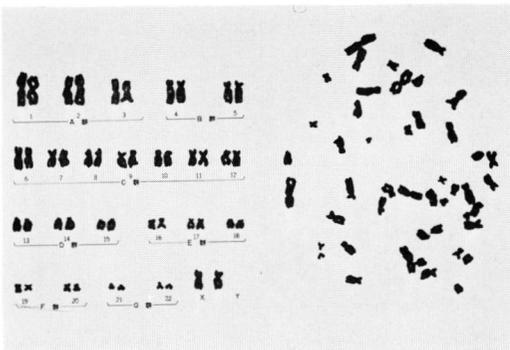


Fig. 3. 症例 1. 末梢血で46XXを呈す.



Fig. 6. 症例 2. 末梢血で46XXを呈す.

H-Y 抗原の測定を行なった(是澤が担当)。

方法は Table 1 に示す通りで、マウスの精子細胞に対し、H-Y 抗原に対する抗血清は家兔の補体の存

Table 1. Cytotoxicity test on mouse sperm procedures.

1. H-Y antiserum was obtained from female mice of C3H strain which were skin-grafted with the male skin of the same strain twice and were sacrificed after 14 day.
2. Absorption; H-Y antiserum was absorbed with male cells or female cells at 0°C for 30 min.
3. Sperm suspension was obtained by mincing the epididimis from the C3H strain in phosphate buffered saline containing 0.5% glucose and 5% inactivated Fetal Calf Serum.
4. Rabbit serum for complement was absorbed with the liver from C3H male mouse at 0°C for 30 min.
5. Cytotoxicity test; 0.1 ml of absorbed H-Y antiserum, absorbed rabbit serum, and sperm suspension were mixed and incubated for 45 min and stained by Trypan Blue (0.2%).
6. Percentage of the stained sperm was counted.

在のもとで、細胞障害性を示す。コントロールと患者の細胞で H-Y 抗原を吸収した後の cytotoxicity test で判定すると、正常男性の細胞では、吸収の段階で、すでに H-Y 抗体を消費してしまい、細胞障害が低下し、逆に雌の細胞では、H-Y 抗原が存在しないので、H-Y 抗体は消費されず男と女に間に差が生ずる。

Fig. 7 は、正常男子と女子の cytotoxicity test の

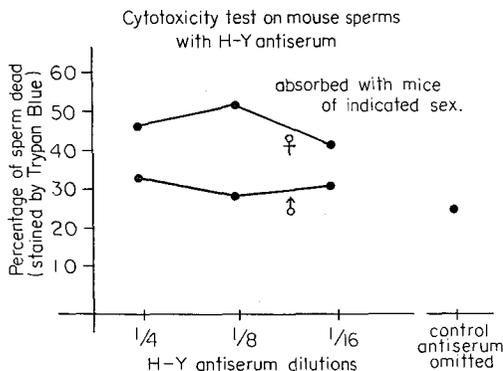


Fig. 7. 正常男子(♂)正常女子(♀)における cytotoxicity test H-Y 抗原 (+) の♂では♀に比べ H-Y 抗体を消費してしまい細胞障害性が低下している。

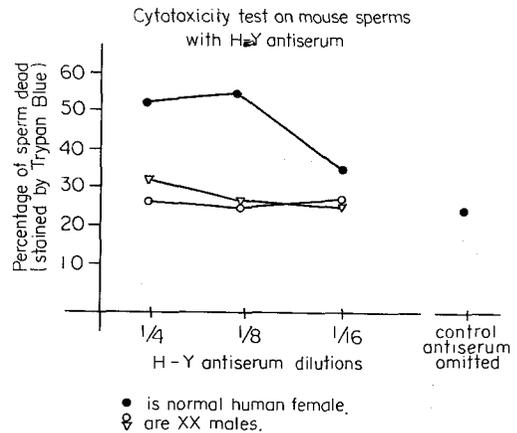


Fig. 8. 正常女子に比し、46XXmale では、Fig 7の正常男子(H-Y 抗原+)と類似の値をとり H-Y 抗原陽性であると判定。

結果を示し、Fig. 8 の○▽が 46 XX male の結果である。46 XX male では正常男子と類似の細胞障害を呈し、H-Y 抗原陽性と考えられる。

## 考 察

### 臨床的検討

1972年 De La Chapelle<sup>3)</sup>が45例の 46 XX male の集計を行ない、臨床所見に関し詳細に検討している、そのなかで強調されていることは、46 XX male は Klinefelter 症候群と類似の臨床所見であるが、46 XX male の方が Klinefelter 症候群に比し、低身長であることと、知能が良いということである。自験2例では症例1が 165 cm、症例2は 147 cm と、症例2で低身長であった。また IQ に関しては、症例1が IQ 85、症例2が IQ 115 といずれも知能レベルは保たれていると考えられる。

内分泌学的には、症例1、症例2とも血中 LH、FSH が高値で、症例2では、血中 testosterone が低値であり、46 XX male は、XXY およびその類似のパターンの性染色体構成をもつ Klinefelter 症候群と同様な原発性睾丸障害型のホルモン異常を呈している。

睾丸組織所見については、46 XX male 45例の集計にて検討した De La Chapelle<sup>3)</sup>らは、本症の睾丸組織の特徴として、XXY 型の Klinefelter 症候群と同様の、spermatogenesis の欠損、精細管内腔の狭小、硝子化、閉塞、また Leydig cell の増殖や多型化をあげている。自験2例でも、症例1で、精細管障害と間質の増生、症例2で、精細管構造を成さないなどの

所見が認められた。

以上より、46 XX male の場合、Klinefelter 症候群と同じように、染色体異常にもとづく、原発性睾丸障害により、内分泌学的異常がおこったという考え方を肯定する所見であったと言える。本症は、理論的には Klinefelter 症候群に入れても良い訳であるが、現在では、まだ YY 症候群などと同様 Klinefelter 症候群周辺疾患と扱っている研究者が多い。

さらに、自験 2 例はいずれも、不妊の訴えのある成人例であった。当科にて経験している Klinefelter 症候群の場合も、成人例では、不妊を主訴として発見されるものが多く、特にこれらの染色体異常症は、不妊症外来にてスクリーニングされる頻度が高くなるものと思われる。われわれの不妊外来の無精子症例の 6.6% (136 例中 27 例) に性染色体構成異常が発見されている。

#### 本邦報告例

欧米においては、現在まで 50 例を越える 46 XX male の報告例があると思われるが<sup>8)</sup>、本邦では Table 2 に示したごとく、自験例を含め 9 例集計した。思春期以後の報告例はいずれも、外陰部が正常性型を呈しているが、ほかは、思春期以前の発見例であり、尿道下裂を伴っている。De La Chapelle<sup>23)</sup>らの集計では、45 例中 4 例のみが尿道下裂の状態であり、頻度はそれほど高くないようである。

#### 46 XX male の成因

本症の発生機序に関しては、歴史的にみて種々の仮説があり、それらのおもなものをまとめると以下のごとくである。

① XX のほかに Y 染色体を有する細胞が 2 個体に存在するがそれを証明できない (モザイクの存在)。本症においてもモザイクを証明できた報告<sup>10,13)</sup>はある

が、数多くの細胞を調べるにも限度があると思われる。

②受精後 Y 染色体が睾丸を誘導した後に、Y 染色体を含む細胞が消失し、XX male として生まれる<sup>10)</sup>。

③ X 染色体および Y 染色体間の interchange<sup>7)</sup> すなわち、成熟分裂の交叉の結果、Y 染色体上に存在する雄性決定遺伝子が X 染色体上に転移する。また、X 染色体のみならず、常染色体上にも転移がおりうるという報告もある。

④常染色体上の因子が、睾丸の発生に関与する。ヤギでは常染色体が性腺分化に関与する<sup>9)</sup>と考えられている。

以上の説は、Y 染色体が睾丸発生に不可欠であるとする立場、Y 染色体が存在しなくとも睾丸の発生が起こるとする 2 つの立場から検討されてきた、今までの仮説である。

Y 染色体上の遺伝子が、X 染色体または常染色体へ転座し、精巢形成が起こるという考え方は、chromosome banding technique<sup>1,19)</sup>の導入により、cytologic に検討されている。

Wachtel ら<sup>23)</sup>は、X 染色体の一方の短腕に、additional band を有した症例を報告、Y 染色体から X 染色体へ雄性決定遺伝子が転座したものと考えている。しかし、De La Chapelle ら<sup>4)</sup>は、XX male につき、検討した結果、X 染色体上には異常がなく、転座は証明できないとしている。結局、従来より、Y 染色体から X 染色体、もしくは、常染色体への雄性決定遺伝子の転座は cytologic に証明されないまま、仮説の域を脱しえなかったと思われる。しかし現在では H-Y 抗原の概念により、性腺分化の考え方が確立されてきており、46 XX male を含めた、種々の性腺分化異常の研究が進歩してきた。Ohno<sup>17,22)</sup>らにより、

Table 2. 本邦報告例

報告年度	報告者	年齢	身長	女性化乳房	外性器	染色体検査
1	1968 森 <sup>14)</sup>	25歳	154 cm	-	正常男性型	末梢血, 皮膚, 睾丸
2	1972 宮下 <sup>16)</sup>	1歳6カ月	?	...	尿道下裂	末梢血, 皮膚, 睾丸, 精管
3	1975 高橋 <sup>20)</sup>	10日	47 cm	...	尿道下裂	末梢血
4	1975 兼田 <sup>11)</sup>	4カ月	?	...	尿道下裂 分裂陰のう	末梢血, 皮膚, 睾丸
5	1976 高橋 <sup>21)</sup>	30歳	?	?	正常男性型	末梢血
6	1978 簗和田 <sup>15)</sup>	4歳10カ月	103 cm	...	尿道下裂	末梢血, 皮膚, 睾丸
7	1978 簗和田 <sup>15)</sup>	1歳4カ月	75 cm	...	尿道下裂	末梢血, 皮膚, 睾丸
8	1978 自験例	41歳	164 cm	-	正常男性型	末梢血
9	1979 自験例	35歳	147 cm	+	正常男性型	末梢血, 皮膚

哺乳動物の場合、Y染色体には、精巣を形成させる遺伝子（精巣決定遺伝子）の存在が明らかにされ、この精巣決定遺伝子により、細胞質膜蛋白質である、H-Y抗原が産生されると考えられており、しかも最近そのH-Y抗原の構造も決定されたと伝えられている。その概念にもとづいて、Ohno<sup>17)</sup>はXX maleの精巣発生機序として Fig. 9 に示すとき考え方を報告している。XX male では、性腺に潜在して、XX/XY のモザイクが形成されており、H-Y 抗原とリセプターを有する X 細胞がお互いに精巣へと集合、組織化をおこす。XY細胞の組織化したものから、さらにH-Y 抗原が産生され、産生されたH-Y 抗原は、XX 細胞のリセプターと反応し、図のごとく、XY 細胞と同様の構造となり、XX 細胞が精巣形成に関与するという

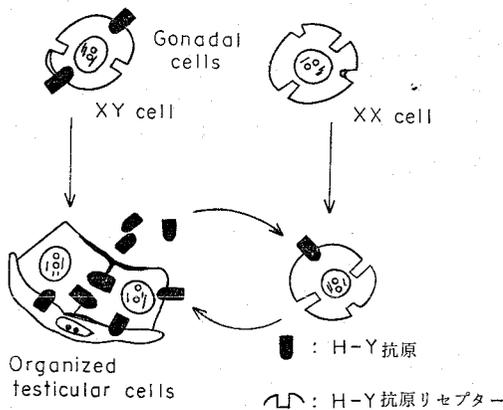


Fig. 9. XXmale の精巣発生  
H-Y 抗原、リセプター反応による XY 細胞の組織がさらに H-Y 抗原を産生、XX細胞に H-Y 抗原が付着、XX細胞の組織化がおこる。

ものである。XX 細胞自体は H-Y 抗原を産生する能力はないと考えられる。

一方、従来より、検討されてきた、染色体間の転座という観点から Wachtel<sup>23)</sup>は cytologic に Y染色体からX染色体への転座が明らかにできない、XX male の場合でも、H-Y 抗原が陽性であれば、精巣決定遺伝子が転座していると考えて良いと述べている。

以上が 46 XX male の成因に関する最近の考え方である。

ところで、現在 Wachtel<sup>8,24)</sup>は、未分化性腺が睾丸へと分化する機序には、3つの遺伝子が関与しているとし、その第1は H-Y 抗原を産生する Y染色体上の遺伝子、第2は H-Y 抗原の作用を活性化する X染色体上の遺伝子、第3が、細胞質膜上の H-Y 抗原に対するリセプターの構造を決定する常染色体または X染色体上にある遺伝子であると考えている (Fig. 10)。このような説によると、H-Y 抗原は、単一では性腺分化に作用するのではなく、それを活性化したり、調節したりする遺伝子の関与により、性腺分化にかかわると考えられる。このように新たな遺伝子の存在が示唆されてくると、H-Y 抗原の異常以外の因子による性腺分化異常の発生の可能性も考えられる。その点に立脚した研究により、今後各種 intersex の成因に関する新たな知見が得られるものと思われる。

結 語

1. 不妊症を主訴とした、41歳、35歳の男子について、それぞれ、末梢血、末梢血・皮膚の染色体検索を行なったところ、46 XXであった。いずれも睾丸が小さく尿道造影では正常男性所見を呈した。血中 LH、

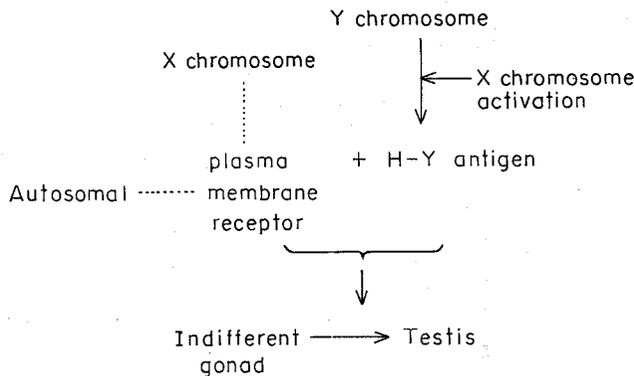


Fig. 10. 精巣発生に関する 3 遺伝子説 (Wachtel)

FSH は高値を示し、血中 testosterone 値は1例は正常、1例は低値であった。辜丸生検組織はいずれも原発性の辜丸障害を思わせる所見であった。さらに、cytotoxicity test により H-Y 抗原陽性の結果を得た。

2. 本邦では自験例を含め9例の46XX male の報告があり、46XX male 臨床像および成因に関し考察を加えた。

本論文の要旨は1979年3月日本泌尿器科学会北海道地方会において発表した。

## 文 献

- Caspersson, T., Zech, L., Johnsson, C. and Modest, E.: Identification of human chromosomes by DNA-binding agents. *Chromosoma*, **30**: 215, 1970a.
- De La Chapelle, A., Hortling, H., Niemi, M. and Wexnstrom, J.: XX sex chromosomes in a human male. First Case. *Acta Med. Scand. Suppl.*, **412**: 25, 1964.
- De La Chapelle, A.: Analytic Review; Nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Amer. J. Hum Genet.*, **24**: 71, 1972.
- De La Chapelle, A., Xchroder, J., Murros, J. and Tallquist, G.: Two XX males in one family and additional observations bearing on the etiology of XX males. *Clin. Genet.*, **11**: 91, 1977.
- Dosik, H., Watchtel, S. S., Khan, F., Sergel, G. and Koo, G. C.: Y-chromosomal genes in a phenotypic male with a 46 XX karyotype. *J.A.M.A.*, **236**: 2505, 1976.
- Eich Wald, E. J., Silmse, C. R.: *Transplant. Bull.*, **2**: 148, 1955.
- Ferguson-Smith, M. A.: X-Y chromosomal interchange in the etiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet*, **2**: 475, 1966.
- Goldberg, K. A., Rosenbaum, K. N., August, G. P. and Belman, A. B.: H-Y antigen and disorders of sexual differentiation. *Urology*, **13**: 139, 1979.
- Hamerton, J. I.: *Handbook of Molecular cytology*, Lima-de Farier, ed., p. 765, North-Holland Publishing Ca-Amsterdam & London, 1969.
- Hecht, F., Antonius, J. I., McGuire, P. and Hale, C. G.: XXY cells in a predominantly XX human male: Evidence for cell selection. *Pediatrics*, **38**: 982, 1966.
- 兼田達夫・後藤俊明：XX male の1例。日泌尿会誌, **68**: 697, 1977.
- Lamy, M., Growchy, J., Frenzal, J., Josso, M. and Feintuch, G.: Syndrome de klinefelter et hypospadias. Presence de deux chromosomes X. Rupture du chromosome Y et translocation de ses fragments. *Acad. Sci.*, **255**: 581, 1962.
- Lindsten, J., Bergstrand, C. G., Schwarzacher, H. G., Tiepolo, L., Muldal, S. and Hokfelt, B.: A clinical and cytogenetical study of three XX sex chromosome constitution. *Acta Endocr.*, **52**: 91, 1966.
- 森 義則・水谷修太郎・園田孝夫・古山順一：性染色体が XX 型を呈した男子の一例。日泌尿会誌, **60**: 279, 1969.
- 養和田滋・岩動孝一郎・小林克己：尿道下裂を伴った幼児 XX male の兄弟例。日泌尿会誌, **69**: 1199, 1978.
- 宮下 厚・徳江章彦・岩動孝一郎：尿道下裂を伴った XX-male 症候群の一幼児例。日泌尿会誌, **68**: 149, 1977.
- Ohno, S.: Major regulatory genes for mammalian sexual development. *Cell*, **7**: 315, 1976.
- Rios, M. E., Kaufman, R. L., Sekhon, G. S., Bucy, J. G., Bauman, J. E. and Jakobs, L. S.: An XX male; cytogenetics and endocrine studies. *Clin. Genet.*, **7**: 155, 1975.
- Seabright, M.: A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet*, **II**: 971, 1971.
- 高橋陽一・林正健二・山内民雄・真田俊吾・佐々木正道：XX-male の1例。日泌尿会誌, **69**: 954, 1978.
- 高橋 剛・寺島和光・黒木良和・高井修道：XX-male 症候群の一新生児例。日泌尿会誌, **67**: 136, 1976.
- Watchtel, S. S., Koo, G. C. and Ohno, S.: H-Y antigen and male development. *The Testis in Normal and Infertile Men*. p. 35, Raven Press, N. Y., 1977.

- 23) Wachtel, S. S., Koo, C. C., Breg, W. R., Thaler, H. T., Dhilard, G. M., Rosenthal, I. M., Dosik, H., Gerald, P. S., Saenger, P., New, M., Lieber, E. and Miller, O. J.: Serologic detection of a Y linked gene in XX males and XX true hermaphrodites. *New Engl. J. Med.*, **295**: 750, 1976.
- 24) Wachtel, S. S.: H-Y antigen and the genetics of sex determination. *Science*, **198**: 797, 1977.  
(1980年1月9日迅速掲載受付)