

## リングY染色体と考えられた染色体異常を有する無精子症患者の1例

黒田晋之介<sup>1,2</sup>, 湯村 寧<sup>2</sup>, 浜之上はるか<sup>3</sup>, 保田 賢吾<sup>1,2</sup>  
 山中 弘行<sup>2</sup>, 三條 博之<sup>2</sup>, 竹島 徹平<sup>2</sup>, 小林 将貴<sup>2</sup>  
 加藤 喜健<sup>2</sup>, 岩崎 皓<sup>2</sup>, 野口 和美<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大口東総合病院泌尿器科

<sup>2</sup>横浜市立大学市民総合医療センター生殖医療センター泌尿器科

<sup>3</sup>横浜市立大学附属病院遺伝子診療部

### A CASE OF AZOOSPERMIA PATIENT WITH A CHROMOSOMAL ABNORMALITY CONSIDERED A RING Y CHROMOSOME

Shinnosuke KURODA<sup>1,2</sup>, Yasushi YUMURA<sup>2</sup>, Haruka HAMANOUE<sup>3</sup>, Kengo YASUDA<sup>1,2</sup>,  
 Hiroyuki YAMANAKA<sup>2</sup>, Hiroyuki SANJO<sup>2</sup>, Teppei TAKESHIMA<sup>2</sup>, Masataka KOBAYASHI<sup>2</sup>,  
 Yoshitake KATO<sup>2</sup>, Akira IWASAKI<sup>2</sup> and Kazumi NOGUCHI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Oguchi Higashi General Hospital

<sup>2</sup>The Reproduction Medical Center of Urology, Yokohama City University Medical Center

<sup>3</sup>The Division of Genetic Counseling, Yokohama City University Hospital

A 43-year-old man came to our clinic complaining of infertility and semen analysis showed azoospermia. Analysis of chromosomes showed a mosaic 45, XO/46, X, +mar1/46, X, +mar2 karyotype, and the marker chromosomes were considered to be two kinds of ring Y chromosomes. Y chromosome microdeletion analysis showed partial deletion of Azoospermic Factor (AZF) a, and complete deletion of AZFb and AZFc. The patient gave up having a child because these results indicated that no sperm would be collected even if Testicular Sperm Extraction (TESE) were performed.

(Hinyokika Kiyō 60 : 583-586, 2014)

**Key words :** Male infertility, Chromosomal abnormality, Ring Y

#### 緒 言

男性不妊症における染色体異常の頻度は3.6~12.6%と報告されている。今回われわれは無精子症で来院し、Y染色体由来と思われるマーカー染色体を有し、AZFaの部分欠失およびAZFb, cの完全欠失を認めた症例を経験したので報告する。

#### 症 例

患者：43歳，男性  
 主訴：不妊  
 既往歴・家族歴：特記すべき異常なし  
 発育歴・第2次性徴：特記すべき異常なし  
 現病歴：結婚後4年9カ月の不妊を主訴に近医不妊クリニック受診，精液検査にて無精子症であった。精液検査目的に当院生殖医療センター泌尿器科紹介受診。妻42歳は不妊症スクリーニング検査で異常なかった。明らかな性欲低下，勃起障害は認めていない。  
 現症：精巣体積は右10ml，左8mlと両側軽度萎縮あり。触診上精巣上体，精管は異常なく触知され，

精索静脈瘤は触知されなかった。陰茎はTanner分類grade 4，陰毛はTanner分類grade 5であった。

検査所見：血清FSH 27.0 mIU/ml (2.2~8.4 mIU/ml)と上昇を認め，LH 5.2 mIU/ml (1.8~12.0 mIU/ml)，PRL 7.6 ng/ml (5.0~20.0 ng/ml)は正常，testosterone 1.91 ng/ml (2.07~7.61 ng/ml)と軽度低値であった。精液検査では精液量3.5 ml，無精子症であった。染色体検査(G band法，リンパ球72時間培養)を行ったところ，Y染色体を持たず染色体が45本のもの(45, XO)と，Y染色体を持たず長さの異なる2種類の小型マーカー染色体を持つもの(46, X, +mar1/46, X, +mar2)の計3種類の染色体型が11:16:3でモザイクとなっていた。2種類のマーカー染色体の拡大像をFig. 1a, bに示す。FISH法による追加検査を行ったところ，マーカー染色体に一致してSRY領域プローブで1シグナル検出された細胞と，2シグナル検出された細胞の2種類が確認された(Fig. 2a, b)。以上よりY染色体の環状染色体の可能性が考えられた(核型：ish X (DXZ1x1), ?r (Y) (SRY+, DYZ1-)/X (DXZ1x1)/X (DXZ1x1), ?dic r



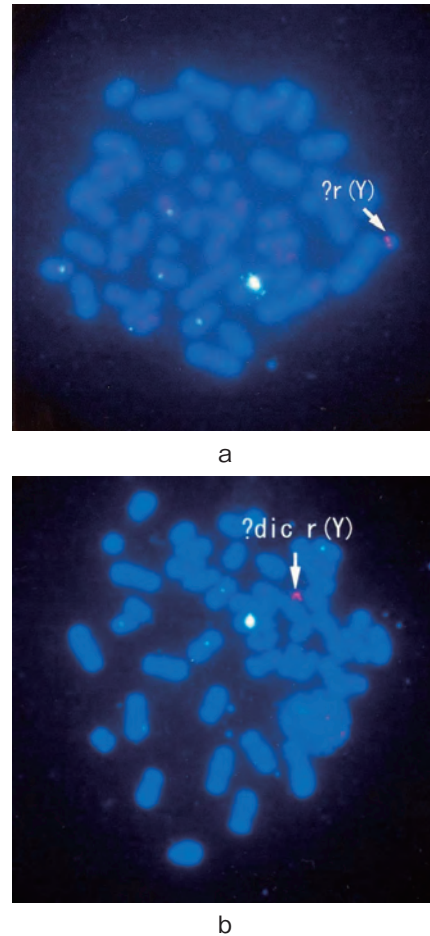
**Fig. 1.** Extended images of marker chromosomes are shown in Fig. 1a, b. The chromosomes seem to assume a ring structure. They are considered to be two kinds of ring Y chromosomes.

(Y) (SRY++, DYZ-). Y染色体微小欠失検査では AZFa 領域の部分欠失および AZFb, c 領域の完全欠失を認めた.

臨床経過：検査結果をお伝えし、染色体異常に関して遺伝カウンセリングを行った。AZFa~c 領域の欠失を認めることから顕微鏡下精巣内精子回収術 (microdessection-testicular sperm extraction: Micro-TESE) を行っても精子回収できる可能性はないことを説明した。AID (非配偶者間人工授精) についても提案したが希望なく、終診となった。

### 考 察

男性不妊症における染色体異常の頻度は3.6~12.6%と報告されており<sup>1-4)</sup>、男性不妊外来においては非常に稀な疾患というわけではない。特に無精子症および高度乏精子症ではその頻度は高くなり、当院では精子濃度1,000万/ml 以下では原則的に染色体検査を実施している。染色体異常は様々な種類があり、異常が見つかった場合は疾患についての説明、および疾患が児へ伝播する可能性についての説明も患者やその配偶者に対して十分に行う必要がある。以前は染色体異常がある場合は治療不可能であるとされていたが、



**Fig. 2.** Fluorescence in situ hybridization is shown in Fig. 2. One SRY signal is confirmed on the marker chromosome in some cells (Fig. 2a). Two signals are confirmed in the other cells (Fig. 2b).

現在は精巣内精子回収術 (testicular sperm extraction: TESE)、顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) をはじめとした生殖補助技術 (assisted reproductive technology: ART) の進歩により治療の可能性が出てきている。例を挙げると染色体異常の代表的な疾患である Klinefelter 症候群は、染色体正常の特発性男性不妊症患者よりも精子回収率が良好であることが知られており<sup>5)</sup>、治療できる可能性がある。現在、XXmale、一部のY染色体異常を除く染色体異常の多くは精巣内精子がいる可能性があるため TESE-ICSI の適応がある。

マーカー染色体 (mar) とは構造異常をもつ小型の染色体で、G-band 法で由来を同定できない染色体の事をさす。46, X, +mar とは常染色体およびX染色体、そしてマーカー染色体を有する核型である。本症例は表現型が男性であり、FISH 法で SRY シグナルがマーカー染色体から検出されていることから、Y染色体由来の可能性が高いと考えられた。また環状構造となっている可能性が示唆され、リングY染色体 (r

**Table 1.** Characteristics and treatments of previously-reported adult ring Y patients complaining of male infertility

No	Karyotype	Age	Semen analysis	AZF microdeletion	Year	Author
1	45, X/46, X, , r (Y)	30	Azo	na	1976	Maeda, et al.
2	46, X, r (Y)/45, X/46, X, ?dic r (Y)	31	Azo	na	1979	Steinbach, et al.
3	46, X, r (Y) [29]/45, X [12]/46, X, dic rY [9]	na	Azo	na	1990	Micic, et al.
4	45, X [9]/46, X, r (Y) (p11q11) [11]	38	Azo	AZFa, AZFb, AZFc	2004	Lin, et al.
5	46, X, r (Y) (p11p11)	40	Azo	AZFb, AZFc		
6	46, X, r (Y) [74]/45, X [30]	33	Oligo	Not available	2005	Amedo, et al.
7	46, X, r (Y) [92]/45, X [8]	38	Azo	Partially AZFb, AZFc	2005	Bertini, et al.
8	46, X, r (Y) [95]/45, X [5]	42	Azo	AZFa, AZFb, AZFc		
9	45, X [9]/46, X, r (Y) [41]	29	Azo	Not available	2009	Layman, et al.
10	45, X [14]/46, X, r (?Y) [36]	36	Azo	Not available		
11	45, X [13]/46, X, r (?Y) [37]	32	Oligo	None		
12	45, X/46, X, r (Y)/46, X, dic r (Y)	35	Azo	None	2013	Y Dong, et al.
13	45, X/46, X, ?r (Y)/46, X, ?dic r (Y)	43	Azo	Partially AZFa, AZFb, AZFc	2013	Present study

\* Azo: Azoospermia, Oligo: Oligozoospermia, na: not available.

(Y) の可能性が考えられた。リングY染色体は細胞分裂において不安定であることから、45, Xモザイクや double Y を伴うことが多いことが報告されている<sup>6)</sup>。表現型は性腺でのモザイク率とY染色体の欠失領域によって決まり、男性や半陰陽の場合まで幅があるとされている<sup>7)</sup>。表現型が男性であり、不妊を主訴に発見されたリングY染色体症例を Table 1 に示す(文献8より改変)。近年の報告ではリングY染色体症例は自験例を含め13例であった。精液所見は無精子症～乏精子症を呈していた。無精子症でも精巣内精子がいれば TESE-ICSI の適応があると考えられるが、次世代へ伝播した報告もあり、その可能性について十分にカウンセリングが必要と考えられる<sup>9)</sup>。また45, X/46, XY のモザイク染色体のようなY染色体関連性分化疾患では、gonadblastoma や dysgerminoma を発症するリスクが高いことが知られており、小児期に予防的性腺切除術を考慮すべきとの報告もある<sup>10)</sup>。しかし本症例のように精巣萎縮はあるものの、表現型が男性で明らかな低形成性腺を認めない場合、gonadoblastoma や dysgerminoma のリスクや発生率は明らかでない。

無精子症または高度乏精子症患者において、Y染色体微小欠失の頻度は6.4~12.8%と報告されている<sup>11-14)</sup>。Azoospermic-factor (AZF) 領域はY染色体長腕上に存在する遺伝子で、欠失により無精子症となることが知られている。AZFはAZFa, AZFb, AZFcの亜領域に分かれており、AZFcの欠失では精子回収率はむしろ高率であるとする報告もあり<sup>15)</sup>、TESE-ICSIの適応となる。しかし出生児が男児の場合はほぼ確実に伝播するため、その児も無精子症となる可能

性があり、十分なインフォームドコンセントが必要である。これに対してAZFa, AZFbの欠失では精子回収の可能性はほぼないと考えられているため、TESEの適応とならない。AZF検査は現在唯一有効な精子回収予測因子であり、非閉塞性無精子症が疑われる場合、検査は必須と考えられるようになっている。現在海外へ検査を依頼しているが、今後本邦でも検査可能となる予定であり、今後一層検査が普及すると思われる。本症例ではおそらくY染色体がリング状となりマーカー染色体として検出されており、SRY遺伝子は確認できるもののAZFaが部分欠失、AZFb, cは完全に欠失しており精子回収は不可能と予測された。

## 結 語

リングY染色体と思われるマーカー染色体を有する染色体異常を呈し、AZFaの部分欠失およびAZFb, cの完全欠失を認めた男性不妊症患者の1症例を経験した。

## 文 献

- 1) Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, et al.: Chromosomal variants among 1,790 infertile men. *Int J Urol* **8**: 49-52, 2001
- 2) 吉田 淳, 白井将文: 男性不妊症と染色体異常. *日産婦会誌* **50**: 654-665, 1998
- 3) Pandiyan N and Jequier AM: Mitotic chromosomal anomalies among 1,210 infertile men. *Hum Reprod* **11**: 2604-2608, 1996
- 4) 松田公志, 堀井泰樹, 小倉啓司, ほか: 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. *泌尿紀要* **38**: 803-809, 1992

- 5) Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A, et al.: Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labeled as infertile in 2009? *Hum reprod* **25**: 588-597, 2010
- 6) Hsu LY: Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med Genet* **53**: 108-140, 1994
- 7) 渡辺秀輝, 蜂須賀祐介, 渡瀬秀樹, ほか: Y染色体の構造異常 (ring Y) を伴った男性仮性半陰陽の1例. *泌尿紀要* **34**: 1469-1474, 1988
- 8) Dong Y, Yu XW, Wang RX, et al.: 45, X/46, X, r (Y)/46, X, dic r (Y) karyotype in an azoospermic male: a case report. *Cytogenet Genome Res* **142**: 140-144, 2014
- 9) Bofinger MK, Needham DF, Saldana LR, et al.: 45, X/46, X, r (Y) karyotype transmitted by father to son after intracytoplasmic sperm injection for oligospermia: a case report. *J Reprod Med* **44**: 645-648, 1999
- 10) 桑原 強, 河野美幸, 高橋貞佳, ほか: Y染色体関連性分化疾患での予防的性腺切除時期について, *日小外会誌* **49**: 969-974, 2013
- 11) Ng PP, Tang MH, Lau ET, et al.: Chromosomal anomalies and Y-microdeletions among Chinese subfertile men in Hong Kong. *Hong Kong Med J* **15**: 31-38, 2009
- 12) Martinez-Garza SG, Gallegos-Rivas MC, Vargas-Maciel M, et al.: Genetic screening in infertile Mexican men: chromosomal abnormalities, Y chromosome deletions, and androgen receptor CAG repeat length. *J Androl* **29**: 654-660, 2008
- 13) Kumtepe Y, Beyazyurek C, Cinar C, et al.: A genetic survey of 1935 Turkish men with severe male factor infertility. *Reprod Biomed Online* **18**: 465-474, 2009
- 14) Swarna M, Babu SR and Reddy PP: Y chromosome microdeletions in infertile males from Andhra Pradesh, South India. *Genet Test* **8**: 328-335, 2004
- 15) Stahl PJ, Masson P, Mielnik A, et al.: A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril* **94**: 1753-1756, 2010

(Received on March 31, 2014)  
(Accepted on June 17, 2014)