

46XX male の 1 例

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 三宅弘治教授)

長井 辰哉, 高羽 秀典, 三宅 弘治

A CASE OF 46XX MALE

Tatsuya Nagai, Hidenori Takaba and Koji Miyake

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

A 37-year-old man consulted our hospital with a complaint of male infertility. He was muscular but 159.9 cm in height. His beard, axillary hair and pubic hair were all normal. The penis and scrotum were also normal, but bilateral testes were very small (1 ml, respectively). Semen analysis revealed azoospermia. Endocrinological examination showed elevated serum lactating hormone and follicle stimulating hormone level, and extremely low level of serum testosterone. Testicular biopsy disclosed severely hyalinized seminiferous tubules and hyperplasia of Leydig cells. No ovarian tissue could be detected. The chromosomal analysis revealed a karyotype of 46 XX. This case was diagnosed as a case of 46XX male. The Japanese literature of 46XX male is reviewed.

(Acta Urol. Jpn. 36: 91-95, 1990)

Key words: 46XX male, Male infertility

緒 言

46XX male は, de la Chapelle により1964年に最初の報告がなされた, 稀な性分化異常である¹⁾. 今回われわれは, 不妊を主訴とした 46XX male の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 37歳, 男性

主訴 : 不妊

家族歴 : 特記すべきことなし, 妻は24歳, 婦人科的には異常を認めない.

既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 1985年に結婚, 挙児希望するも, 妻が妊娠しないため近医にて精査をうけ, 無精子症と診断され当科を紹介, 1988年4月受診した. 勃起, 射精, 性交はともに可能であった.

現症 : 身長 159.9 cm, 指極長 160.2 cm, 女性化乳房なし. 男性的な体つき, ひげ, 腋毛正常, 恥毛男性型, 陰茎, 陰囊正常, 精巣容量両側 1 ml, 前立腺母指頭大.

精液検査 : 精液量 1.2 ml, 精子を認めず.

内分泌学的検査 : LH 36.3 mIU/ml, FSH 25.6 mIU/ml, PRL 4.4 ng/ml, testosterone 60 ng/dl

精巣生検 : 精細管の著明な硝子化と, ライディッヒ細胞, 間質の増生を認める. 一部にセルトリ細胞と思われる細胞を少数含む精細管も認められる. 卵巣組織は認められない (Fig. 1).

染色体検査 : 末梢白血球培養による染色体検査では染色体数46, 性染色体は XX でY染色体を認めない (Fig. 2).

以上より 46XX male と診断した. 患者の希望により, AID のため産婦人科を紹介した.

考 察

46XX male は, de la Chapelle により1964年に最初の報告がなされた稀な性分化異常であり, 男性の表現型, 男性としての psychosexual identification を示し, 性腺は精巣または精巣型で卵巣組織を含まないがその染色体が 46XX であるものとされ, その発生頻度は約20,000人から30,000人に1人とされる²⁾. de la Chapelle によれば 46XX male は身長 168.2 ± 1.5 cm と正常男性よりやや低いが正常女性よりは高く, 女性化乳房は32%に認められる. また陰茎および陰囊は正常のことが多いとされ, 尿道下裂は一部にみられるのみであるとしている. 精巣は径 1.2 cm と小さいことが多く, 一部は停留精巣である. またその組織は多くの場合精細管の萎縮および硝子化, 精祖

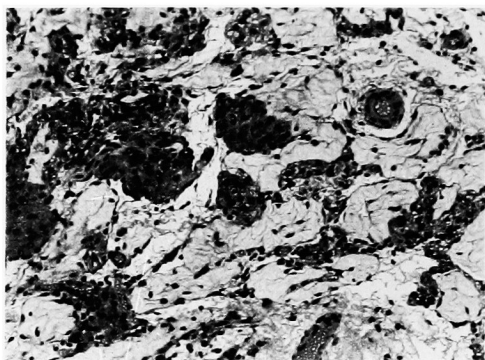


Fig. 1-a. Testicular biopsy showed severely hyalinized seminiferous tubules and hyperplasia of Leydig cells.



Fig. 1-b. Only a few tubules contain Sertoli cells.

細胞の消失、精細管周囲の線維化、ライディッヒ細胞の増生を示すとされる。ごく一部の症例では、del Castillo 症候群に似るもの、また反対に、全く精細管構造を示さないものもあるとされる³⁾。

わが国では、1968年の森ら⁴⁾の報告以来、自験例を含め31例（成人例18、小児例13）の 46XX male の報告がある⁵⁻¹³⁾。その特徴を、Table 1 に示す。成人例では主訴は不妊が最も多く12例（66%）、次いで勃起力の減退2例と、受診まで男性としての psychosexual identification に問題のなかったものが多いことが分かる。身長は 141~167 cm（平均 158.9 cm）であった。女性化乳房はありと記載されているのは2例に過ぎない。陰茎は尿道下裂が1例にみられる以外はほとんどの症例で正常と記載されている。また副性器にも明らかな異常の記載されている症例はない。精巣は全例で小さいとされ、その組織像としては、ほとんどの症例で精細管の萎縮硝子化と、間質細胞、ライディッヒ細胞の増生を認めるとされている。また2例においては精細管構造をなさないとされている。内分泌的には、検査された全例において血中 LH、FSH の著明な上昇を認め、また、testosterone は正常範囲内から低値を示すものまで認められた。

一方小児例13例についてみると、主訴は尿道下裂9例、外陰部異常による性別不明3例、停留精巣2例（内1例は尿道下裂と重複）と全例が外性器の異常により受診しているのが特徴的である。

46XX male の成因については性分化の機構ともからんで多くの説が提唱されている。代表的な説を以下に示す。

1) Autosomal mutation gene theory: 常染色体上の遺伝子が男性化遺伝子に突然変異することによるとするもので、Kadsan ら¹⁴⁾はメンデルの法則に基づ

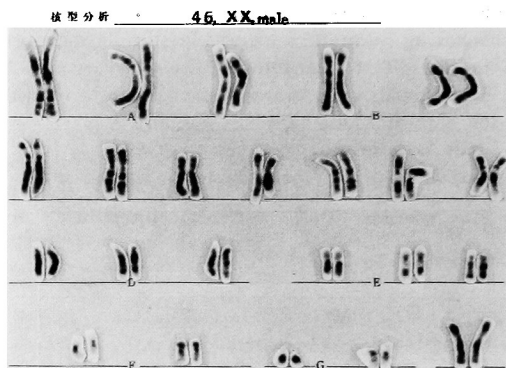


Fig. 2. Chromosomal analyses revealed his karyotype 46XX.

く XX male 出現の認められる家系を報告している。

2) Mosaic theory: Klinefelter 症候群と同様な染色体をもった zygote において、分裂時に XX と XY の2つの cell line ができ、XY の cell line が性腺を分化した後に消失または検出できない程度に減少するというもので de la Chapelle³⁾ らは1972年に6例の low grade mosaicism を報告している。

3) Translocation theory: 男性に分化させる遺伝子がY染色体から、常染色体またはX染色体上に転座することによるというものである。

1966年に Ferguson-Smith¹⁵⁾ がX染色体、Y染色体の交差による interchange の可能性を提唱した。最近になり in vitro hybridization technique の出現により、Y染色体由来の DNA sequence を証明することが可能となった。1984年、Guellaen¹⁶⁾ がまず Y specific DNA が何人かの XX male に認められることを証明し、さらに Vergnaud ら¹⁷⁾は1986年に19人の XX male 中12人において Y specific

Table 1. Japanese literatures of 46XX males are reviewed. 18 cases of adults and 13 case of children and infants have been reported.

報告者	報告年	年齢	主訴	身長 (cm)	女性化 乳房	陰莖	精果	精細管	精巣間質	副性器	ホルモン値
1 森ら	1968	25	勃起力の減退	154	なし	正常大	小指頭大	セルトリ細胞のみ 基底膜の肥厚	間質細胞の増生	精巣上体, 精管, 前立 腺, 正常	
2 Hayata ら	1969	25	尿道下裂 二分陰囊	167	なし	長さ 5.5 cm 周囲 7.7 cm	右 2.5×1.2×1.5 cm 左 2.5×1.7×1.5 cm	セルトリ細胞のみ 硝子化	ライディッヒ細胞 増生	精巣上体, 精管, 正常 前立腺, やや小さい	
3 Miyashita ら	1972	1 歳 6 ヶ月	尿道下裂 陰囊発育不良			小さい 下方に屈曲	右やや小 左年齢相応	未熟な精巣組織		精巣上体は精巣から離 れている	
4 高橋ら	1975	10日	外陰部異常 性別不明			長さ 3 cm 強く前屈	右 1.1×0.7×0.6 cm 左 1.1×0.7×0.6 cm	未熟な精巣組織		両側精巣上体发育可全	
5 兼田ら	1975	4 ヶ月	外陰部異常 性別不明							両側精巣上体正常	
6 高橋ら	1976	30	不妊					硝子化	間質細胞著大な 増生	精囊腺造影正常	
7 橋本ら	1976	44	性腺發育不全 女性化乳房	160	あり						
8 内島ら	1976	47	勃起力の減退	162	なし	長さ 3.5 cm	両側 2 ml	セルトリ細胞のみ 未熟精巢	間質細胞の増生	前立腺やや小	
9 Minowada ら	1978	2 歳 6 ヶ月	尿道下裂					未熟精巢			
10 Minowada ら	1978	1 歳 4 ヶ月	尿道下裂								
11 大野ら	1979	41	蛋白尿血尿 不妊	164	なし	正常大	小指頭大	萎縮硝子化	間質細胞の増生	前立腺正常大	FSH 36 mIU/ml LH 43 mIU/ml Testosterone 513 ng/dl
12 大野ら	1979	35	不妊	147	あり	4.5×2.5 cm	両側 2 ml	精細管構造を成さ ない	未分化細胞とライ ディッヒ細胞のみ	前立腺触診上平坦	
13 藤本ら	1980	53	排尿障害			小指頭大	右停留精巢				
14 Nanko ら	1981	67	頭痛	141		正常	小軟				
15 布施ら	1982	29	不妊	154	なし	6.5×3.5 cm	右 2.4×1.3×1.2 cm 左 2.3×1.3×1.1 cm	硝子化	ライディッヒ細胞 増生	精巣上体小さい, 前立 腺正常, 精囊腺造影正 常	FSH 46.3 mIU/ml LH 40.6 mIU/ml Testosterone 175 ng/dl
16 守屋ら	1982	3	尿道下裂 二分陰囊								
17 守屋ら	1982	1 歳 4 ヶ月	尿道下裂 二分陰囊								
18 内島ら	1983	29	不妊	167	なし	正常大	両側 8 ml	セルトリ細胞のみ 硝子化	間質細胞の増生	精巣上体, 前立腺, 精 囊腺造影正常	FSH 39 mIU/ml LH 47.9 mIU/ml Testosterone 298 ng/dl
19 東條ら	1983	28	不妊	163	なし	正常大	両側 1 ml	硝子化, 精細管内 に細胞を欠く	ライディッヒ細胞 増生	前立腺雀卵大, 精管精 囊腺正常	高ゴナドトロピン性腺 機能不全症
20 山本ら	1983	40	不妊				両側 1~2 g	精細管構造を成さ ない	ライディッヒ細胞 のみ		FSH 59.5 mIU/ml LH 57.8 mIU/ml Testosterone 492 ng/dl

21	笹川ら	1985	26	不妊	167	なし	正常大	両側 6 ml	精子化	ライデイッヒ細胞増生	FSH 60 mIU/ml LH 63 mIU/ml Testosterone 470 ng/dl
22	大橋ら	1985	39	不妊	153	なし	正常大	両側 4 ml	精子化	ライデイッヒ細胞増生	FSH 42 mIU/ml LH 50 mIU/ml Testosterone 409 ng/dl
23	橘ら	1985	28	不妊	166	なし		小指頭大	精細管萎縮	ライデイッヒ細胞増生	FSH LH 上昇 Testosterone 正常下限
24	Okuyamaら	1986	7	両側停留精果			正常大				
25	藪元ら	1986	5日	両性外陰部							
26	藪元ら	1986	1カ月	尿道下裂							
27	藪元ら	1986	6	尿道下裂							
28	藪元ら	1986	8	停留精果							
29	藪元ら	1986	5	尿道下裂							
30	藪元ら	1986	29	不妊							
31	自験例	1989	37	不妊	160	なし	正常大	両側 1 ml	精子化, ルトリ細胞一部にセ	ライデイッヒ細胞, 間質細胞の増生	FSH 52.1 mIU/ml LH 51.2 mIU/ml Testosterone 163 ng/dl FSH 25.6 mIU/ml LH 36.3 mIU/ml Testosterone 60 ng/dl

DNA restriction fragment を証明した。同様の報告は, Affara¹⁸⁾, Muller¹⁹⁾, Andurson ら²⁰⁾によってもなされており, この仮説が, XX male の成因の一つであることは確立されたといえる。しかし, Vergnand, Petit ら²¹⁾は, Y specific DNA を検出できない例を報告しており, XX male 全例がこの仮説で説明できるとは考えられない。

結 語

不妊を主訴とした XX male の一例を報告した。また, わが国の報告例31例について検討を加えた。

文 献

- 1) de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M and Wennstrom J: XX sex chromosomes in a human male. *Acta Med Scand Suppl* **412**: 25-38, 1964
- 2) de la Chapelle A: Etiology of maleness in XX men. *Hum Genet* **58**: 105-116, 1981
- 3) de la Chapelle A: Nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet* **24**: 71-105, 1972
- 4) 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1例. *日泌尿会誌* **60**: 279-285, 1969
- 5) Hayata I, Makino S and Sutou S: A preliminary note on a phenotypic male with an XX constitution. *Proc Jpn Acad* **45**: 303-307, 1969
- 6) Miyashita A, Isurugi K and Aoki H: Infantile XX male: a case report. *Clin Genet* **10**: 208-213, 1976
- 7) 高橋 剛, 寺島和光, 黒木良和, 高井修道: XX-male 症候群の1新生児例. *日泌尿会誌* **66**: 432-436, 1975
- 8) Minowada S, Kobayashi K, Isurugi K, Fukutani K, Ikeuchi H, Hasegawa T and Yamada K: Two XX male brothers. *Clin Genet* **15**: 399-405, 1979
- 9) 大野一典, 熊本悦明, 島村昭吾, 大西茂樹, 是沢光彦: H-Y 抗原陽性の 46XX male 2症例. *ホと臨床* **29**: 183-187, 1981
- 10) Nanko S: Schizophrenia-like psychosis in a 46, XX male. *Folia Psychiat Neurol Jpn* **35**: 461-464, 1981
- 11) 布施秀樹, 伊藤晴夫, 皆川秀夫, 島崎 淳, 早田勇: XX-male 症候群の1例. *日不妊会誌* **27**: 77-82, 1982
- 12) 内島 豊, 坂本修一, 平賀聖悟, 岡田耕市, 根岸壮治: XXmale の1例. *日泌尿会誌* **74**: 1057-1065, 1983
- 13) Okuyama A, Kondo N, Namiki M, Nakamura M, Sonoda T, Takasugi Y and Sakamoto H: 46XX male; report of case. *Acta*

- Urol Jpn 32: 1539-1542, 1986
- 14) Kadsan R, Nankin HR and Traen P: Paternal transmission of males in XX human being. N Engl J Med 288: 539-545, 1973
 - 15) Ferguson-Smith MA: X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. Lancet 2: 475-476, 1966
 - 16) Guellaen G, Casanova M, Bishop C, Geldwerth D, Andre G, Fellous M and Weissenbach J: Human XX males with Y single-copy DNA fragments. Nature 307: 172-173, 1984
 - 17) Vergnaud G, Page DC, Simmler MC, Brown L, Rouyer F, Noel B, Botstein D, de la Chapelle A and Weissenbach J: A defertion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization. Am J Hum Genet 38: 109-124, 1986
 - 18) Affara NA, Ferguson-Smith MA, Tolmie J, Kwok K, Mitchell M, Jamieson D, Cooke A and Florentin L: Variable transfer of Y-specific sequences in XX males. Nucleic Acids Res 14: 5375-5387, 1986
 - 19) Muller U, Donlon T, Schnid M, Fitch N, Richer C, Lalande M and Latt SA: Deletion mapping of the testis determining locus with DNA probes in 46 XX males and in 46 XY and 46 Xdic (Y) females. Nucleic Acids Res 14: 6489-6515, 1986
 - 20) Anderson M, Page DC 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
 - 21) Petit C, de la Chapelle A, Levilliers J, Castillo S, Noel B and Weissenbach J: An abnormal terminal X-Y interchange accounts for most but not all cases of human XX maleness. Cell 49: 595-602, 1987

(Received on April 8, 1989)
(Accepted on June 7, 1989)