

不妊を主訴とした XX-male の1例

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室（主任：片山 喬教授）

笹川五十次・寺田 為義

風間 泰蔵・片山 喬

長谷川医院（院長：長谷川真常博士）

長谷川 真 常

兵庫医科大学遺伝学教室（主任：古山順一教授）

坂 本 博 三

XX-MALE IN A CASE OF MALE INFERTILITY

Isoji SASAGAWA, Tameyoshi TERADA, Taizo KAZAMA and Takashi KATAYAMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University**(Director: T. Katayama)*

Masatsune HASEGAWA

*From the Department of Urology, Hasegawa Hospital**(Director : M. Hasegawa)*

Hiromi SAKAMOTO

*From the Department of Genetics, Hyogo Medical College**(Director: J. Furuyama)*

A 26-year-old man with the chief complaint of male infertility for 3 years was referred to our clinic. Physical examination of the patient revealed normal male habitus except for a small testis. His semen analysis showed no sperm. Levels of plasma LH and FSH were high compared with normal ones but that of plasma testosterone was within the normal range. Histological examination of his testis showed no spermatogenesis. Chromosome analysis with peripheral blood revealed 46, XX. H-Y antigen could be detected by *in vitro* cytotoxicity tests. By the above findings, the diagnosis of XX-male was made. Literature dealing with this disease is scanty. Only 18 cases of XX-male including our case were collected in Japan. The etiology and clinical features of this disease are discussed in the present report.

Key words: XX-male, Male infertility, H-Y antigen, Azoospermia

緒 言

性染色体異常のなかで XX-male はきわめてまれな疾患である。最近、われわれは不妊を主訴とした本疾患の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：26歳・男性・会社員
初診：1984年1月18日
主訴：不妊
既往歴：17歳の時、右鎖骨骨折をした以外なし。
家族歴：特記すべきことなし。両親は近親結婚ではない。同胞2人中の第2子で、出生時の両親の年齢は

父親が26歳，母親が23歳であった。

現病歴：結婚後3年になるが，嫡子ができないため，1984年1月17日近医を受診し，無精子症と診断された。同年1月18日精査を目的として富山医科薬科大学泌尿器科を受診した。妻の妊娠歴はない。性欲・勃起・射精は正常である。

現症：身長 167 cm，体重 54 kg，指極 167.5 cm とやせ型で手足が長い。女性化乳房なし。胸部理学的に正常。腹部は平滑で肝・脾・腎を触知せず。陰茎は正常。精巣は両側 6 ml と小さい。精巣上体・精索は正常。前立腺はくるみ大，弾性硬。

入院時検査所見：

1) 血液生化学検査，一般検血，尿検査はいずれも正常。

2) 精液検査：精液量 1.8 ml，精子数 0/mm³，粘稠度は水様。

3) 内分泌学的検査：血漿 LH 63 mIU/ml，FSH 60 mIU/ml とともに高値を示し，testosterone 4.7 ng/ml，prolactin 15 ng/ml は正常であった。hCG 試験では血漿 testosterone 値は負荷前 4.6 ng/ml，負荷後4日目 8.6 ng/ml と反応低下を示した (Fig. 1)。LH-RH 負荷試験では，血漿 LH 値は負荷前 63

mIU/ml，負荷後30分 450 mIU/ml で，血漿 FSH 値は負荷前 60 mIU/ml，負荷後 30分 160 mIU/ml であった (Fig. 2)。

4) X線学的検査：尿道撮影では男性腔は描出されず (Fig. 3a, b)，精管精囊撮影では左精囊の拡張と右精囊の憩室の發育不全を認めた (Fig. 4)。

5) 超音波検査：経直腸的超音波断層では前立腺 17.8 g，精囊腺 20.7 ml と正常大であった。

6) 病理組織学的所見：精細管壁の肥厚，硝子化および精細管内腔の硝子化を認め，内腔に細胞が残存するものでも構成する細胞は Sertoli 細胞のみであった。また，間質には Leydig 細胞の増生を認めた (Fig. 5)。

7) 染色体検査：末梢血リンパ球培養を2回施行したが，いずれも 46,XX であった (Fig. 6)。

8) H-Y 抗原検索 (Fig. 7)：male pattern，つまり，抗原陽性であった。

以上の所見より XX-male と診断した。

考 察

XX-male は染色体構成が，46,XX で両側精巣を持ち，表現型が男子であり，外陰部は完全な男性型で

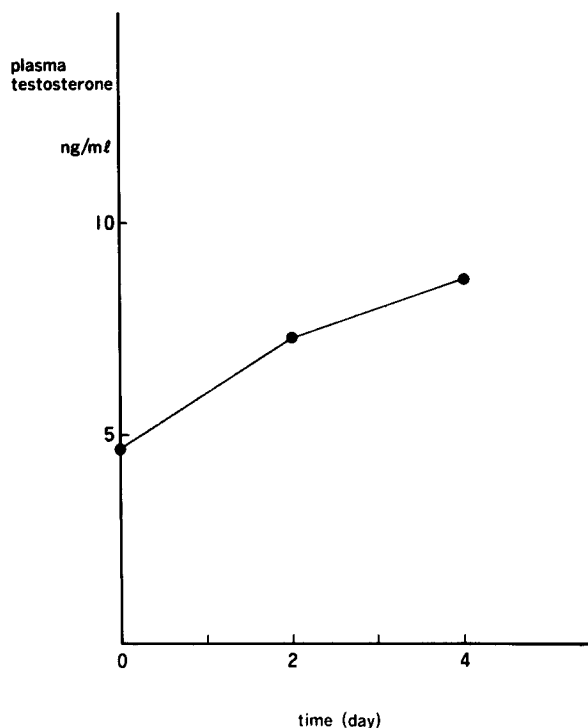


Fig. 1. hCG 試験 plasma testosterone 値の増加率は 1.9 倍と反応の低下を認める

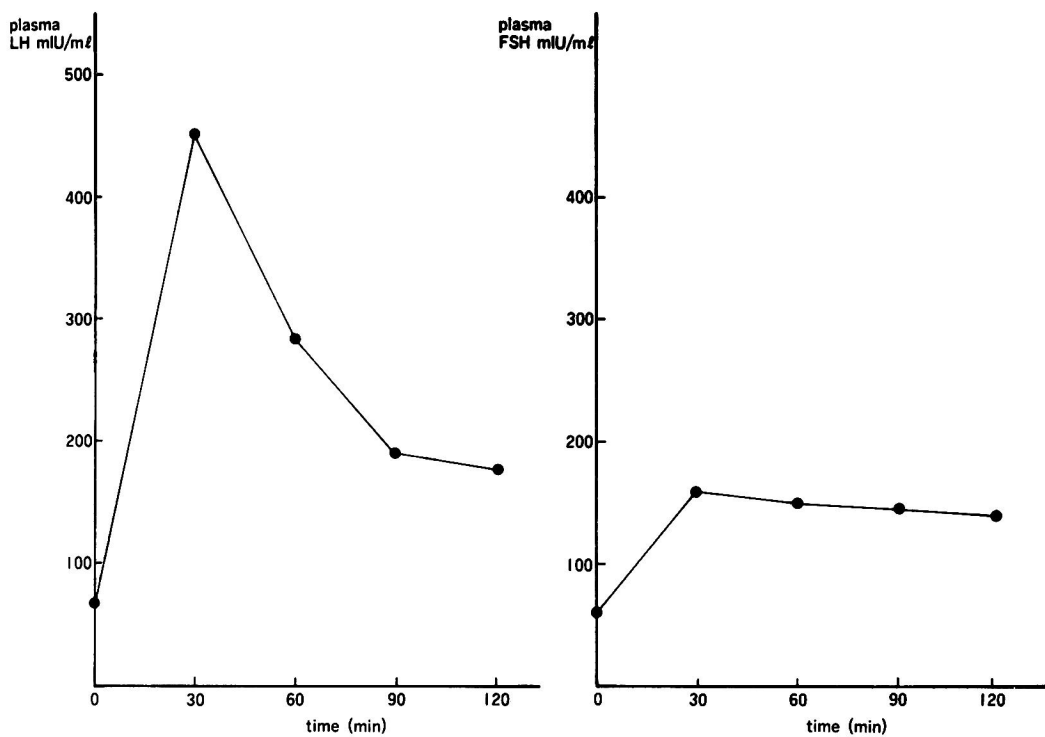


Fig. 2. LH-RH 負荷試験 原発性精巣障害型を示す

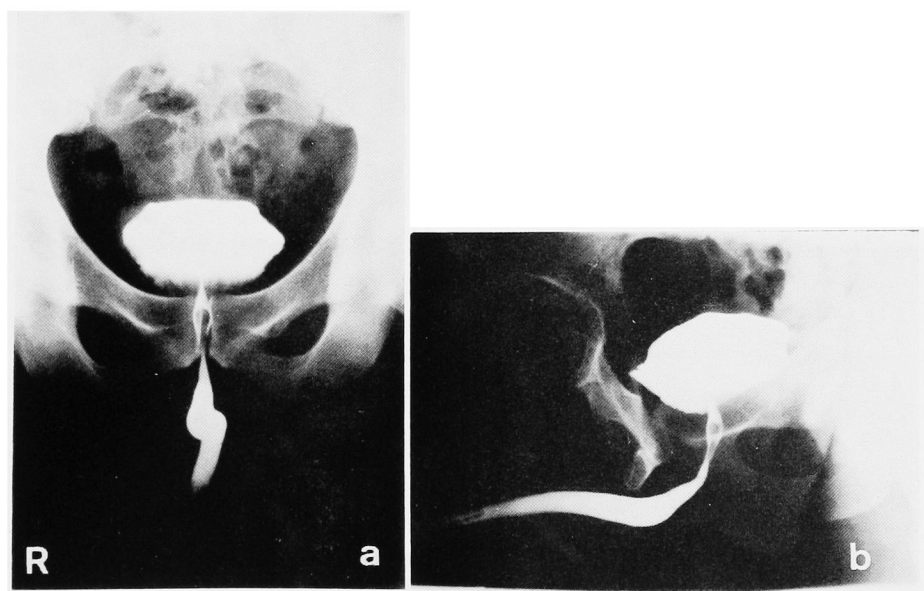


Fig. 3. a, b 尿道撮影 腔は描出されない

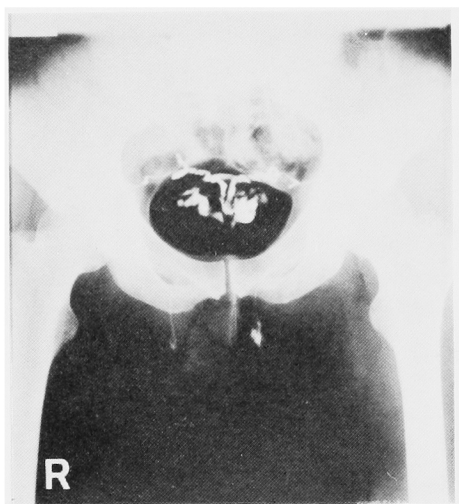


Fig. 4. 精管精嚢撮影 左精嚢の拡張と右精嚢の嚢室の發育不全を認める

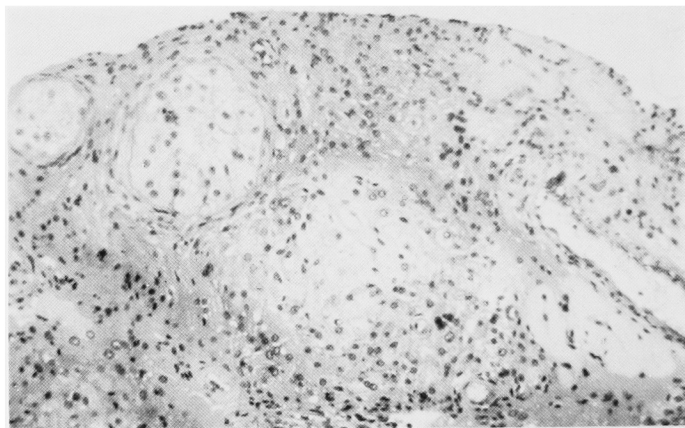


Fig. 5. 精巣組織像 精細管壁の肥厚、硝子化および精細管内腔の硝子化を認め、内腔に残存する細胞は Sertoli 細胞のみである。間質には Leydig 細胞の増生を認める

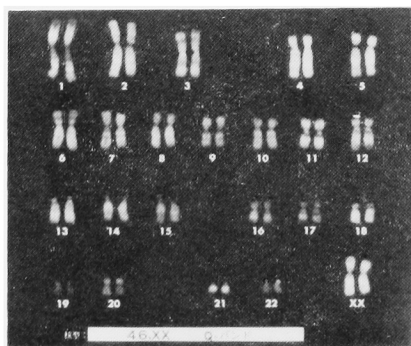


Fig. 6. 染色体検査 (Qバンド法) 46,XXである。Y 染色体の X 染色体および常染色体への転座は認められない

あるものをいう。

本疾患は1964年 De La Chapelle が初めて報告して以来、欧米では約 100 例の報告があるが、本邦では、われわれが調べたかぎり自験例を含めて18例の報告があるにすぎない (Table 1)。

本疾患の成因としては、さまざまな説があり、次のごとくなる。

1) 46, XX 細胞のほかに、きわめて少数の Y 染色体を持つ細胞が存在するが、見逃しているという説 (モザイク説¹⁷⁾)。

2) 受精後 Y 染色体が精巣を誘導した後に、Y 染色体を含む細胞が消失し、XX 細胞のみになってしまったという説 (cell selection 説¹⁸⁾)。

3) X 染色体および Y 染色体間の interchange, つまり、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 染色体上あるいは常染色体上に転座するという説 (転座説^{19,20)})。

4) 常染色体上の因子が精巣発生に関与するという説²¹⁾。

以上の4つの仮説が考えられている。

さらに、近年、精巣の発生には H-Y 抗原が必要であることがあきらかになっており^{22,23)}、この H-Y 抗原の発現とその遺伝的制御機構については3つの仮定より成り立っている²⁴⁾。それらは以下に述べるごとくである。

1) Y 染色体の短腕部 (Yq11) に制御遺伝子 (Y-linked regulatory gene) があり、誘発因子 (inducer) を産生する。

2) X 染色体の短腕部 (Xp223) に制御遺伝子 (X linked regulatory gene) があり、抑制因子

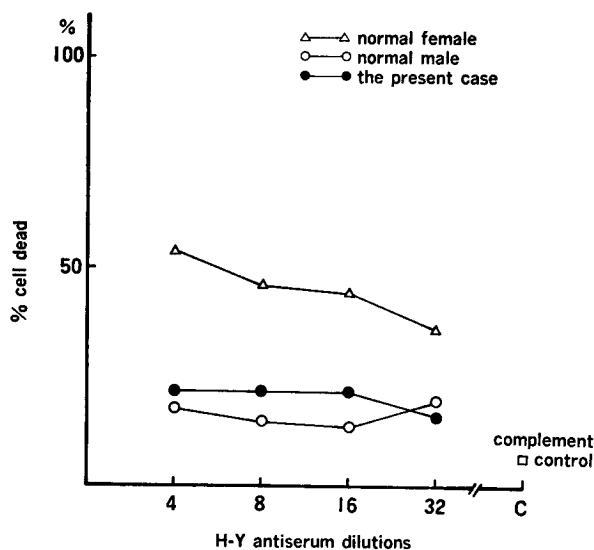


Fig. 7. 抗血清によるマウス殺精子試験 正常男性と類似の pattern を示し, H-Y 抗原陽性である

Table 1. XX-male の本邦報告例

No.	報告 年度	報告者	年齢	主 訴	H-Y 抗原	生下時年齢 父親 母親	身長 (cm)	体重 (kg)	女性化 乳房	恥 毛	辜 丸	陰 茎	合併奇型
1	1968	森・ほか ²⁾	25歳	勃起力の減退		29歳 27歳	154.0	50.0	-	女性型	2.0×1.5×1.5cm	正 常 大	-
2	1969	早 田・ほか ³⁾	25歳	尿 道 下 裂			167.0	63.0	-	男性型	右2.5×1.2×1.5cm 左2.5×1.7×1.5cm	5.5×7.0cm	尿道下裂
3	1972	宮 下・ほか ⁴⁾	1歳6ヵ月	外 陰 部 異 常		30歳 25歳			-	-	小		尿道下裂
4	1974	大 島・ほか ⁵⁾	34歳	不 妊		26歳 20歳	163.4		-	女性型	1.8ml	正 常 大	-
5	1975	高 橋・ほか ⁶⁾	10日	外 陰 部 異 常 性 別 不 明		36歳 34歳	47.0	2.8	-	-	1.1×0.7×0.6cm	3.0cm	尿道下裂 筋性斜頸
6	1975	兼 田・ほか ⁷⁾	4ヵ月	外 陰 部 異 常					-	-	正 常 大		尿道下裂 二分陰囊
7	1976	橋 本・ほか ⁸⁾	44歳	性腺発育不全 女性化乳房			160.0	55.0	+	女性型	発育不全		-
8	1976	内 島・ほか ⁹⁾	47歳	勃起力の減退		25歳 19歳	162.0	67.0	-	女性型	2.0ml	短 小	-
9	1977	小 池・ほか ¹⁰⁾	29歳	不 妊					-	男性型	小		-
10	1978	高 橋・ほか ¹¹⁾	30歳	不 妊					-				-
11	1978	箕和田・ほか ¹²⁾	4歳10ヵ月	尿 道 下 裂			103.0	18.0	-	-	正 常 大		尿道下裂
12	1978	箕和田・ほか ¹³⁾	1歳4ヵ月	尿 道 下 裂			75.0	10.4	-	-	正 常 大		尿道下裂
13	1978	大 野・ほか ¹⁴⁾	41歳	蛋白尿・顕微鏡 的血尿の精査 不 妊	+	36歳 33歳	164.0	66.0	-	男性型	小指頭大	正 常 大	-
14	1978	大 野・ほか ¹⁵⁾	35歳	不 妊	+	32歳 24歳	147.0	66.0	+	女性型	2.0ml	2.5×4.5cm	-
15	1980	布 施・ほか ¹⁶⁾	29歳	不 妊	+	28歳 24歳	154.0	63.0	-	男性型	右2.4×1.3×1.2cm 左2.3×1.3×1.1cm	3.5×6.5cm	-
16	1982	中 村・ほか ¹⁷⁾		外 性 器 異 常	+				-	-	正 常 大	正 常 大	尿道下裂 二分陰囊
17	1984	小 寺・ほか ¹⁸⁾	33歳	不 妊			162.0	54.0	-	女性型	1.0×1.0×0.8cm	小	-
18	1984	自 験 例	26歳	不 妊	+	26歳 23歳	167.0	57.0	-	女性型	6.0ml	正 常 大	-

Table 2. 主 訴

	20歳未満	20歳以上	計
不 妊	0 例	8 例	8 例
外陰部異常	6	2	8
勃起力減退	0	2	2
女性化乳房	0	1	1
そ の 他	0	1	1

Table 3. 身体所見 (初診時, 20歳以上)

身 長	160.0±2.0 (n=10)
体 重	60.1±2.1 (n=9)
恥 毛 { 男性型	4例 (36%)
女性型	7例 (64%)
女性化乳房 { 有	2例 (17%)
無	10例 (83%)

(repressor) を産生する。誘発因子は抑制因子に対して絶対優性である。

3) ある常染色体に構造遺伝子があり H-Y 抗原を産生する。H-Y 構造遺伝子は少なくとも次の3つの部分をコードする nucleotide sequences から成る。つまり、①X染色体性の抑制因子が結合する部位。②性腺原基の細胞膜表面に存在が想定される H-Y に抗原に対する 特異的な gonadal receptor との結合部位。③免疫学的な抗原決定基をコードする sequences を産生する。

以上のことから、本疾患における睾丸発生は、一部には Y-X 転座説やモザイク説も考えられるが、大半は常染色体性の H-Y 構造遺伝子の抑制因子との結合部位で突然変異がおき、抑制因子の作用が解除され H-Y 抗原を産生するようになったと考えられている。そして、本邦例において H-Y 抗原の検索をおこなったものはすべて陽性であったという事実と本疾患および真性半陰陽における H-Y 抗原価が正常男子のそれよりも低下していたという事実²⁵⁾はこの考えを支持するものと思われる。

次に本邦における本疾患の臨床的所見について述べる。初診時年齢は生後10日から47歳までで、平均(±標準誤差) 23.8±3.9 歳で、主訴は20歳以降に受診するものでは、不妊(8例)、勃起力減退(2例)が多く、それ以前に受診するものでは、全例外性器異常であった(Table 2)。また、合併奇形は、欧米では尿道下裂が9%に発生するといわれているが²⁶⁾、本邦では9例(50%)ともっとも多く、他には二分陰囊^{7,15)}、筋性斜頸⁹⁾がみられた。出生時の両親の年齢は、父親は36歳、母親は34歳が最高で、各々の平均年齢(±標準誤差)は30±1歳、25±2歳であり欧米例²⁶⁾と同様

に高齢の傾向はなかった。

身体所見(Table 3)では、身長は平均(±標準誤差) 160.0±2.0 cm、体重 60.1±2.1 kg で身長は低く、筋肉質のものが多かったが、自験例では身長 167.0 cm、体重 57.0 kg とやややせ型であった。低身長の原因として Y 染色体の長腕部(Yq 12)にある身長を促進させる因子²⁷⁾が、本疾患では存在しないことが考えられる。また、指極は身長より長いものでも 2 cm³⁾で、逆に短かいものもあり⁵⁾、類官宦症体型や Klinefelter 症候群の体型とは異なっていた。恥毛は女性型が11例中7例(64%)と女性型が多かったが、女性化乳房は12例中2例(17%)と De La Chapel-le²⁸⁾の32%に比べて低率であった。陰茎は正常人とあまり変わらないが、精巣は發育不全のものが多かった。自験例ではさらに前立腺および精囊腺を超音波断層下に観察計測したところ、前立腺 17.8 g、精囊腺 20.7 ml と正常人と差はなかった。

次に、本疾患の精巣組織像であるが、精細管内腔の狭小・閉塞・硝子化、精細管壁の肥厚および Leydig 細胞の増生を特徴とし、Klinefelter 症候群のそれと非常に類似している。自験例でも同様の所見が認められた。一般に思春期になると LH、FSH が分泌され、先天的な Leydig 細胞の機能不全や精細管障害が存在すると血中 LH、FSH 値が上昇する。この血中ゴナドトロピン値の上昇により精細管壁の肥厚や変性を起こし、精細管内細胞への栄養障害をきたし、最終的に硝子化変性を起こすと考えられている²⁸⁾。本疾患における精巣障害は Y 染色体の欠損が一因となっていると考えられるが、その詳細についてはいまだ不明な点が多い。

内分泌学的には、血中 LH、FSH 値の増加と testosterone 値の低下が特徴とされているが、自験例では血中 LH、FSH 値は高値を示したが、血中 testosterone 値は正常であった。hCG 試験では、自験例における血中 testosterone 値の増加率は負荷前値の1.9倍と反応が低下していた。これは、Leydig 細胞に機能的欠陥が存在するため、あるいは Leydig 細胞が極限近くまで機能した状態のため²⁹⁾に刺激に対する効果が低下しているためと考えられる。また LH-RH 負荷試験では、血中 LH、FSH 値が高値にもかかわらず、LH、FSH は各々負荷前値の7.1倍、2.7 倍の増加率で原発性精巣障害型を示した。

本疾患の造精機能障害に対する治療は、現在のところなく、テストステロン補充療法による身体的治療効果およびそれによる精神的治療効果に期待するしかない。本疾患は造精機能障害の他に特徴的な所見がない

ため、尿道下裂などの外性器異常がない場合は見逃されていることが多かった。しかし、染色体検査を積極的におこなうことにより、今後さらに多くの症例が発見されるものと思われる。

結 語

不妊を主訴とした XX-male の 1 例を経験したので、その成因および臨床的事項について若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) De La Chapelle A, Hortling H, Niemi M and Wennström J: XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta Med Scand Suppl* 412: 25~38, 1964
- 2) 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
- 3) Hayata I, Makino S and Sutou S: A preliminary note on a phenotypic male with an XX constitution. *Proc Japan Acad* 45: 303~307, 1969
- 4) Miyashita A, Isurugi K and Aoki H: Infantile XX male. A case report. *Clinical Genetics* 10: 208~213, 1976
- 5) 大島博幸・酒井邦彦・高木健太郎・池上 茂：真性半陰陽の細胞遺伝学的検索。性染色体構成と性腺および導管系の分化。日泌尿会誌 65: 732~740, 1974
- 6) 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
- 7) 兼田達夫・後藤俊明：XX-male の 1 例。日泌尿会誌 68: 697~698, 1977
- 8) 橋本琢磨・宮井 潔・熊原雄一・井上 雅・藤田弘子：XX male 症候群の 1 例。日内会誌 65: 196~197, 1976
- 9) 内島 豊・駒瀬元治・岡田耕市・大島博幸・根岸壮治・高木健太郎：XX 男性の 1 例。日泌不妊会誌 21: 551, 1976
- 10) 小池莊一・樋口 文・枝村節子・山本美樹・三村六郎・佐々木正道・高橋陽一：核型 XX で表現型男性の 1 症例。日赤医学 29: 10~11, 1977
- 11) 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
- 12) Minowada S, Kobayashi K, Isurugi K, Fukutani K, Ikeuchi H, Hasegawa T and Yamada K: Two XX male brothers. *Clinical Genetics* 15: 399~405, 1979
- 13) 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 46 XX male 2 症例。泌尿紀要 26: 571~578, 1980
- 14) 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
- 15) 中村祐子・松井忠孝・永田 忠・河原恒一：外性器異常を主訴とした XX-male の 1 例。日小児会誌 86: 502, 1982
- 16) 小寺重行・池本 庸・御厨裕治・町田豊平：XX-male の 1 例。第 3 回日本アンドロロジー学会講演抄録集, p 66, 1984
- 17) Lindsten J, Bergstrand CG, Tillinger KG, Schwarzacher HG, Tiepolo L, Muldal S and Hokfelt B: A clinical and cytogenetical study of three XX sex chromosome constitution. *Acta Endocr* 52: 91~112, 1966
- 18) Hecht F, Antonius JI, McGuire P and Hale CG: XXY cells in a predominantly XX human male. Evidence for cell selection. *Pediatrics* 38: 982~985, 1966
- 19) Ferguson-Smith MA: X-Y chromosomal interchange in the etiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2: 475~476, 1966
- 20) De La Chapelle A, Tippet PA, Wetterstrand G and Page D: Genetic evidence of X-Y interchange in a human XX male. *Nature* 307: 170~171, 1984
- 21) Hamerton JI: Handbook of molecular cytology, Lima de Farier, ed., p. 756, North-Holland Publishing Co. Amsterdam & London, 1969
- 22) Ohno S: Major regulatory genes for mammalian sexual development. *Cell* 7: 315~321, 1976
- 23) Eichwald EJ and Silmsker CR: Communication. *Transplant Bull* 2: 148~149, 1955
- 24) 山田清美・岩動孝一郎：性腺分化における H-Y 抗原の働き。性腺発生異常疾患における H-Y 抗原の表現型と発現の遺伝的制御機構。医学のあゆみ 119: 825~835, 1981

- 25) Wachtel SS, Koo GC, Berg WR, Thaler HT, Dillard GM, Rosenthal IM, Dosik H, Gerald PS, Saenger P, New M, Lieber E and Miller OJ : Serologic detection of a Y-linked gene in XX males and XX ture hermaphrodites. N Engl J Med 295: 750~754, 1976
- 26) De La Chapelle A: Analytic review. Nature and origin of males with XX sex chromosomes. Amer J Hum Genet 24: 71~105, 1972
- 27) Yamada K, Ohta M, Yoshimura K and Hasekura H : A possible association of Y chromosome heterochromatin with stature. Hum Genet 58: 268~270, 1981
- 28) Johnsen SG : The mechanism involved in testicular degeneration in man. Advanced of a theory of the pathogenesis in idiopathic hypospermatogenesis. Acta Endocrinol Suppl 124: 17, 1968
- 29) Ruder HJ, Loriaux DL, Sherins RJ and Lipsett MB : Leydig cell function in men with disorders of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab 38: 244~247, 1974

(1984年10月2日受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤 強力ネオミノファーゲンシー

●作用
抗アレルギー作用、抗炎症作用、解毒作用、インターフェロン誘起作用、および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量 1日1回、1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。
慢性肝疾患には、1日1回、40mlを静脈内に注射。年齢、症状により適宜増減。

●適応症
アレルギー性疾患(喘息、蕁麻疹、湿疹、ストロフルス、アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒、薬物過敏症、口内炎。
慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

健保略称 強ミノC

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管
※使用上の注意は、製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には **グリチロン** 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

山本製薬 山本製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7