

不完全型精巢性女性化症候群を呈した男性仮性半陰陽

大阪市立大学泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

坂本 亘, 岸本 武利, 仲谷 達也, 後藤 毅
河野 学, 飴野 靖, 前川 正信A CASE OF MALE PSEUDOHERMAPHRODITISM WITH
INCOMPLETE OF TESTICULAR FEMINIZATION SYNDROMEWataru Sakamoto, Taketoshi Kishimoto, Tatsuya Nakatani,
Atsushi Gotou, Manabu Kawano, Yasushi Ameno
and Masanobu Maekawa

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

A 19-year-old female visited our hospital because of primary amenorrhea. She was genetically (46XY) male. Her breasts were poorly developed. She had no pubic or axillary hair. The phenotype was female, and the vagina had a short and closed end. Plasma testosterone (T) and 5- α dihydrotestosterone (DHT) were low. However, DHT was elevated by ex vivo T load. The testis, which was atrophic, epididymis and vas deferens, which were well developed, were found and resected by operation. The amount of androgen receptors of the skin tissue of the external genitalia was normal.

These findings suggested that male pseudohermaphroditism with incomplete testicular feminization syndrome may have been caused by androgen resistance syndrome due to the disorder of androgen receptor complex, genetic information or post receptor.

(Acta Urol. Jpn. 38: 233-236, 1992)

Key words: Incomplete testicular feminization, Androgen receptor

緒 言

男性仮性半陰陽 (MPH) は, 性染色体が 46XY で, 両側性腺が精巢に分化しているにもかかわらず, 内外性器の男性化障害を示すものと定義され, 半陰陽のなかでは病因の解釈が最も難しいとされている^{1,2)}. われわれは臨床的に不完全型精巢性女性化症候群を呈した MPH の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 19歳, 戸籍上女子
主訴: 無月経
家族歴: 兄, 外性器奇形にて幼少児手術 (詳細不明).
既往歴: 13歳時, 右鼠径ヘルニア根治術
現病歴: 無月経のため, 近医の婦人科受診. 乳房, 陰毛未発達, 染色体検査 46XY にて, 当院婦人科を紹

介され, 泌尿器科共観のもと, 平成 1 年 8 月 8 日入院となる.

入院時現症: 身長 161 cm, 体重 59 kg. 音声はやや低く, 軽度肥満, 骨盤は男性型. 乳房の発育は不良. 恥毛, 腋毛は認めない. 外陰部は女性型で大陰唇, 小陰唇の発育は不良. 軽度の陰核肥大および盲端に終る腔を持つ. 外尿道口は, この腔口の直上に開口 (Fig. 1). 陰唇部に腫瘍は触知しない.

内分泌検査: 低テストステロン (T), 低 5 α -ジヒドロテストステロン (DHT), 高 FSH 血症を認めた (Table 1). HCG 5,000 単位 3 日間負荷試験では, T, DHT は低反応であった. 外因性エナント酸テストステロン 125 mg 筋注による T 負荷試験では, T の増加に伴い, DHT は著増した (Table 2).

以上より MPH を疑い, 8 月 15 日試験開腹を施行した. 子宮, 卵管は認めず, 精巢様組織塊を, 右側は腹腔内に, 左側は鼠径部に認め, これらを切除した. 摘出物は両側共萎縮した精巢で, 精細管の密度は低

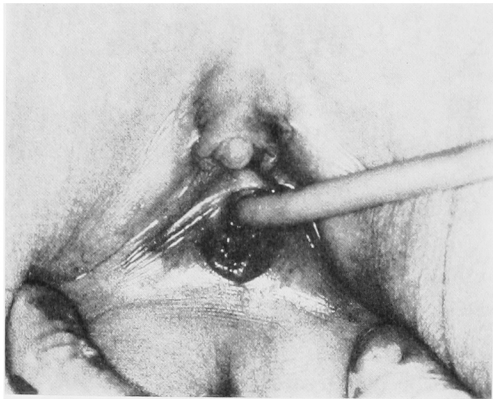


Fig. 1. Appearance of external genitalia

Table 1. Endocrinological data I

エストラジオール	10 pg/ml
エストリオール	2 pg/ml
テストステロン	0.8 ng/ml
5 α -ジヒドロテストステロン	0.12 ng/ml
LH	13.8 mIU/ml
FSH	34.6 mIU/ml
ACTH	60 pg/ml (10-100)
コルチゾール	7.2 μ g/dl (2.7-18.3)
アルドステロン	80 pg/ml (0.28-0.87)
アンドロステンジオン	1.5 ng/ml (0.6-2.5)
DHEA	4.2 ng/ml (3.5-7.0)
尿中 17OHCS	6.5 mg/day (2.7-9.8)
尿中 17KS	3.2 mg/day (5.8-21.3)

Table 2. Endocrinological data II

	テストステロン	5 α -ジヒドロテストステロン	T/DHT
正常男性 (N=10)	4.7 $\pm$ 1.2 ng/ml	0.78 $\pm$ 0.21 ng/ml	5.6 $\pm$ 0.4
正常女性 (N=10)	0.4 $\pm$ 0.1 ng/ml	0.32 $\pm$ 0.07 ng/ml	1.2 $\pm$ 0.4
患者基礎値	0.8 ng/ml	0.12 ng/ml	6.7
HCG 負荷後	1.7 ng/ml	0.18 ng/ml	9.4
テストステロン筋注後	9.2 ng/ml	0.81 ng/ml	11.4

く、精上皮も未熟であり、Leydig 細胞も部分的にしに認められなかった。精巣上体、精管の発育は良好であった (Fig. 2)。

アンドロゲンレセプター (AR) の測定: 手術時に採取、凍結保存していた外陰部皮膚を細切し、サッカコース、モリブデン酸含有 buffer を加え、homogenate, 遠心, 沈澱にてえられた上清を cytosol 分画とした。AR は、 $[^3\text{H}]$ R1881 を用いた radio receptor assay で測定し、Scatchard Plot で解析し、最大結合部位数 (Bmax) および解離定数 (Kd) を求めた。本例には、Bmax 10 fmol/mg protein, Kd 1.5×10^{-10} mol/l の AR が認められた。

考 察

染色体が男性型で、精巣が存在し、また精巣からの T 分泌が正常にあるにもかかわらず、ほぼ完全な女性型の外形を呈する疾患は、androgen が標的臓器に到達しても、その作用過程での障害により、T の生理作用が発現しないことによると (androgen insensitivity syndrome; AIS)^{1,2)} 考えられている。

本例は、精巣は萎縮し、T 分泌の低下が認められるが、ミューラー管は完全に抑制されウオルフ管由来の精巣上体と精管がよく発達していることより、胎児精巣よりのミューラー管抑制物質や T の分泌には異常が

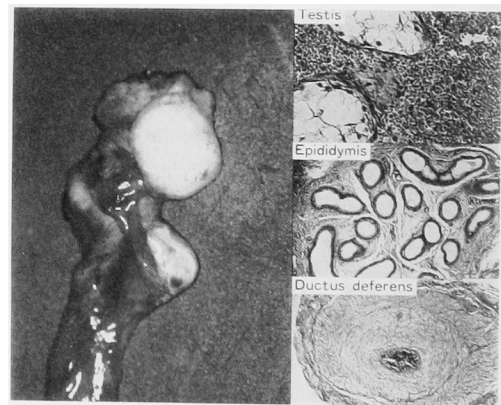


Fig. 2. Macro and pathology of testis, epididymis and vas deferens

なかったと考えられる。以下、本例の原因と思われる AIS につき考察する。

AIS の中で 5 α -reductase 欠損症は、局所での T から DHT への先天的転換酵素欠損によって生ずる疾患で、遺伝的または地域的に多発する傾向がある³⁾。本例では DHT がきわめて低値であった。末梢組織中における 5 α -reductase 活性は測定できなかったが、外因性の T 負荷による DHT の上昇反応は良好で、本酵素活性は正常に保たれていると考えられた。

AR 異常による AIS の中で、最も代表的な testi-

cular feminization syndrome (TFS) は, 1953 年 Morris⁴⁾ によって最初に報告され, その後, まったく男性化の認められない完全型と部分的な男性化を伴う不完全型に分類されている⁵⁾. 本疾の AR に関して 1974 年 Keenan⁶⁾ が, TFS 患者では AR がほとんど欠損していることを, また Griffin⁷⁾ は, 完全型では AR がまったく認められないのに対し, 不完全型では正常の半分位の receptor が認められることを報告した. しかしこのような AR 量の多寡が, 必ずしも AIS の症状の強さと比例するとはかぎらず, 完全型であっても, 不完全型や正常とは変わらない AR を持つ症例の存在が明らかにされた⁸⁾. Griffin⁹⁾ は, AR 陽性の TFS のなかで, androgen の AR への結合能が温度によって大きく変化 (thermolability) する症例を報告した. 一般に酵素やタンパクの反応に thermolability があるということは, 酵素やタンパクに構造異常があることを示すことから, AR 陽性の TFS の中に receptor の構造異常が原因となっている症例が存在する可能性を示唆した.

本例の外陰部皮膚には 10 fmol/mg protein の AR が認められ, これは正常男性の思春期以降のレベルとほぼ同程度と考えられた¹⁰⁾. 今回, われわれが用いた標識 R1881 を使用した radio receptor assay 法は, R1881 がテストステロングロブリンと結合しないこと, TA を添加することでプロゲステロンレセプターとの反応を抑制すること等で¹¹⁾, 外陰部皮膚^{10,12)}, 前立腺^{13,14)}, 癌組織¹⁵⁾ 中の AR 測定法として広く用いられている. しかし組織内 AR は微量で安定性が悪く, 測定法に関してはまだ多くの問題点がある. 最近, AR のポリクロナール, モノクロナール抗体による測定が可能^{16,17)}になり, この分野におけるより正確な結果が判明するものと思われる.

以上, 本例は, 陰核肥大およびよく発達した精巣上体と精管を認めることで臨床的には ITF と診断した. また AR 測定法には問題があるが, 正常の AR 量を有し, 現段階としては AR の構造異常によるものか, あるいは未知の分野だが, 遺伝情報の読み取りや転写の異常, receptor 後の異常による AIS ではないかと推測された.

稿を終るにあたり, 貴重な御助言を頂いた関西医科大学泌尿器科小松洋輔教授に感謝致します.

本論文は第 9 回日本アンドロロジー学会において発表した.

文 献

1) Imperato-MaGinley J and Peterson RE: Ma-

lepsydohermaphroditism: The complexities of male phenotypic development. *Am J Med* **61**: 251-272, 1976

- 2) Griffin JE, Leshin M and Wilson JD: Androgen resistance syndromes. *Am J Physiol* **243**: E81-E87, 1982
- 3) Peterson RE, Imperato-McGinley J, Gautier T, et al: Male pseudohermaphroditism due to steroid-reductase deficiency. *Am J Med* **62**: 170-191, 1977
- 4) Morris JM: The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* **65**: 1192-1196, 1953
- 5) Morris JM and Mahesh VB: Further observations of the syndrome, "testicular feminization". *Am J Obstet Gynecol* **87**: 731-748, 1963
- 6) Keenan BS, Meyer WJ, Hadjian AJ, et al: Syndrome of androgen insensitivity in man; Absence of 5-dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblast. *J Clin Endocrinol Metab* **38**: 1143-1147, 1974
- 7) Griffin JE, Punyashtthiti K and Wilson JD: Dihydrotestosterone binding by cultured human fibroblast, comparison of cells from control subjects and from patients with hereditary male pseudohermaphroditism due to androgen resistance. *J Clin Invest* **57**: 1342-1351, 1976
- 8) Amrhein JA, Meyer WJ, Jones HW, et al.: Androgen insensitivity in man; evidence for genitic heterogeneity. *Proc Nat Acad Sci USA* **73**: 891-894, 1976
- 9) Griffin JE: Testicular feminization associated with a thermolabile androgen receptor in cultured human fibroblasts. *J Clin Invest* **64**: 1624-1631, 1979
- 10) 梅原次男, 熊本悦明, 大野一典: 外性器奇形および発育異常症例における外陰部皮膚組織中 androgen receptor の研究. *日泌尿会誌* **77**: 379-391, 1986
- 11) Zava DT, Landrum B, Horwitz KB, et al.: Androgen receptor assay with [³H] Methyltrienolone (R1881) in the presence of progesterone receptors. *Endocrinology* **104**: 1007-1012, 1979
- 12) 武田克治, 大橋洋三, 東條俊司, ほか: 性分化異常におけるヒト外陰部皮膚 androgen receptor の検討. *日泌尿会誌* **78**: 477-483, 1987
- 13) 大男一典, 梅原次男, 熊本悦明: 前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の治療効果と前立腺組織内 androgen receptor content との相関性に関する研究. *日泌尿会誌* **75**: 1212-1224, 1984
- 14) 三木仁司, 大下和司, 井上洋行: ヒト前立腺組織を用いた androgen receptor 測定用リガンド, mibolerone と R1881 の比較検討. *日内分泌会*

- 誌 64 : 655-665, 1988
- 15) Ochi H, Hayashi T, Nakao K, et al.. Estrogen, progesteron, and androgen receptors in breast cancer in the Japanese: brief communication. J Natl Cancer Inst 60: 291-293, 1978
- 16) Demura T, Kuzumaki N, Oda A, et al. Establishment of monoclonal antibody to human androgen receptor and its clinical application for prostatic cancers. Am J Clin Oncol 11: 23-26, 1988
- 17) Sar M, Lubahn DB, rench FS, et al.: Immunohistochemical localization of the androgen receptor in rat and human tissues. Endocrinol 127: 3180-3186, 1990
- (Received on April 15, 1991)
(Accepted on September 2, 1991)