

46, XX 真性半陰陽の1例

—本邦例37例の集計と治療における若干の考察—

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

福田 百邦・公平 昭男

桜本 敏夫・大島 博幸

国立病院医療センター臨床研究部

山 田 清 美

46, XX TRUE HERMAPHRODITISM: A CASE REPORT WITH
A REVIEW OF 37 CASES REPORTED IN JAPAN

Momokuni FUKUDA, Teruo KOHDAIRA,

Toshio SAKURAMOTO and Hiroyuki OSHIMA

From the Department of Urology, School of Medicine, Yokohama City University

Kiyomi YAMADA

From the Department of Genetics, Clinical Research Institute, National Medical Center Hospital

The patient was a 17-year-old male who had undergone chordectomy at the age of 5 years. The patient visited us with the chief complaint of ectopic urethral opening and breast growth at the end of May, 1980.

Urethrography revealed a well developed vagina and a unicordial uterine. The upper portion of bilateral gonads were cystic and nodular by palpation. Sex chromatin examination using buccal smear revealed X chromatin positive and Y chromatin negative. Chromosomal constitution was 46, XX karyotype and H-Y antigen was positive.

Since the patient hoped to remain as male, he received gonadectomy, hysterectomy and implantation of thesis prosthesis into his scrotum.

Histopathologically, bilateral gonads were ovotestes and neither vas nor fallopian tube was present.

Postoperatively, he received supplement therapy with testosterone with successful results concerning his secondary sexual characters.

Key words: 46, XX true hermaphroditism, Bilateral ovotestis

はじめに

真性半陰陽は、比較的まれな疾患とされているが、竹崎ら¹⁾の集計によると本邦例は100例に達している。著者は今回、染色体構成 46,XX の真性半陰陽症例を経験したので報告し、若干の考察を加えた。

症 例

患 者：M.S. 17歳，戸籍上男性
初 診：1980年3月26日
主 訴：尿道開口異常
家族歴：両親は従兄妹結婚である。妊娠時の母親の年齢は24歳。第1子で妊娠中，ホルモン剤などの使用

はない。

現病歴：生後20日頃、両親が外陰部の異常に気づき、5歳時に某病院泌尿器科で、hypospadia penoscrotalisの診断にてchordectomyを施行。今回は、尿道形成を希望して来院した。

現 症：身長158 cm、体重42.0 kg。全体的にやや女性様の体型で両側乳房に軽度の発育を認めるが、変声は終了している。

局所所見・外陰部の発育は、Marshall-Tannerの分類²⁾で、genital stage IV、pubic hair stage IIIである。陰茎は約3.4 cm、軽度腹側に屈曲しているが、あきらかなchordeeはない。外尿道口は一次手術の結果、陰囊起始部に開口し、狭窄はない。陰囊内には両側とも上極が軽度結節状の母指頭大の腫瘤を触知する。

一般検査所見：末梢血、一般生化学、尿検査に異常を認めない。

内分泌学的検査所見：Table 1

細胞遺伝学的検査所見：Table 2 に示す通りである。細胞を培養しておこなう染色体検索では特定の細胞系列のみが増殖してモザイクを見落す危険性があるが、本症ではXクロマチンの出現頻度がやや低いこと、およびH-Y抗原陽性なことから、Yクロマチンの検索をとくに入念におこなった。頬粘膜上皮を用いた場合、細菌とYクロマチンを識別しがたい場合もあるが、明視できる焦点の位置の相違から識別した。

H-Y 抗原検査は、Table 3 に示す通りである。

尿路X線検査所見：IVPで左は、不完全重複腎盂尿管および下部腎のhydronephrosisを示した。同時に施行した逆行性尿道膀胱造影では、外尿道口より約2 cm 近位に開口した腔が造影された (Fig. 1)。

女子としての二次性徴の発現、発育した腔を持つことから性別の転換も考えられたが、患者の年齢、本人および両親の希望を考慮して、男子としての性別を維持することに決定し、それにそった治療方針をたてた。

疾患としては、生殖腺の分化発育障害をもつ疾患群、とくに真性半陰陽が疑われたので、上記の方針に基づいて、女子としての内生殖器を切除するとともに生殖腺の検索をおこなう目的で、1980年8月25日、開腹手術をおこなった。

手術所見・膀胱後方に単角子宮および腔と思われる組織があり、尿道に開口しているため、これらを摘出。両側陰囊内には、上極がcysticで下極が精巣様の組織があり卵精巣を疑わせたため、これらを摘出し、偽辜丸を挿入した。右30×18 mm、3.0 g、左31×18 mm、3.6 gで両側とも副辜丸は存在するが、精管はなく、卵管を思わせる組織も存在しなかった。

病理組織学的所見：両側摘出生殖腺の上2/5は卵胞を有する組織、すなわち卵巣であり (Fig. 2)、下3/5は精細管を有する組織、すなわち精巣であった (Fig. 3)。精細胞としては精祖細胞を思わせる少数の細胞の

Table 1. 内分泌学的検査所見

尿 中：	17-KS	5.5mg/day	LH-RH試験			
	17-OHCS	5.3mg/day	前 30' 60' 120'			
	Pregnanediol	0.1mg/day	LH 42 180 360 400			
血 中：	LH	19.0mIU/ml	FSH 20 38 60 110			
	FSH	9.0mIU/ml	(単位：mIU/ml)			
	Testosterone	201 ng/dl	HCG負荷試験			
	Estrogen		前 1日 2日 3日			
	E ₁	79.2pg/ml	Testosterone 165 502 604 531			
	E ₂	58.3pg/ml	(単位：ng/dl)			
	E ₃	< 5.0pg/ml	(4,000単位3日間筋注)			

Table 2. 細胞遺伝学的検査所見

X 染色質：	陽 性	(頬粘膜 19/100)
Y 染色質：	陰 性	(頬粘膜 0/100, 末梢培養リンパ球 0/100)
染色体分析：	46, XX	(末梢血細胞数 64/65 46, XX)
	46, XX	(精巣組織)
H-Y 抗原：	陽 性	

Table 3. H-Y 抗原検査 (精子毒性試験 sperm cytotoxicity test)

		マウス抗H-Y血清濃度			
		1/4	1/8	1/16	1/32
マウス死精子率 (%)	Control				
	正常男子	34	30	24	22
	正常女子	57	58	43	31
	自験例	32	31	25	21

H-Y抗原検査の概略：マウスに作らせた抗血清を患者の白血球で吸収し、補体源としてウサギ血清を加えてマウス精子と混合。37℃、50分間放置後、トリパンブルー染色により死精子率を算出する。

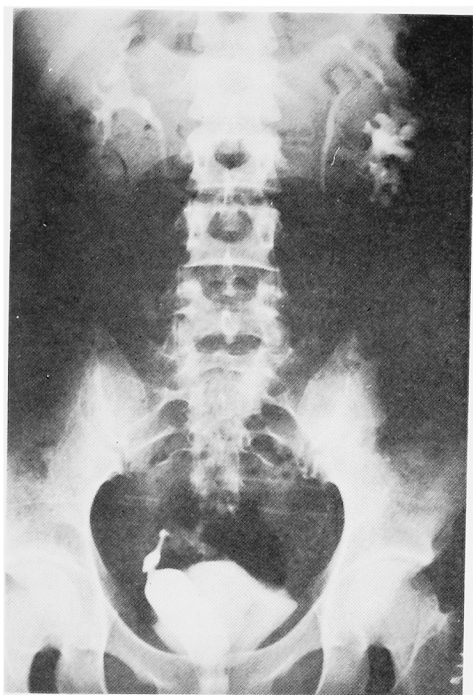


Fig. 1. 単角子宮と発達した腔および左重複腎盂尿管像

ほかは、Sertoli 細胞のみであった。間質の Leydig 細胞は過形成を示した。

1981年3月4日、尿道形成術施行。

術後経過は良好で、立位排尿が可能となった。二次性徴を完成させるため、術後よりエンタートテストステロン 250 mg を2週に1回筋注し、外観上、ほぼ正常成人男子と変わらない状態であり、現在経過観察中である。

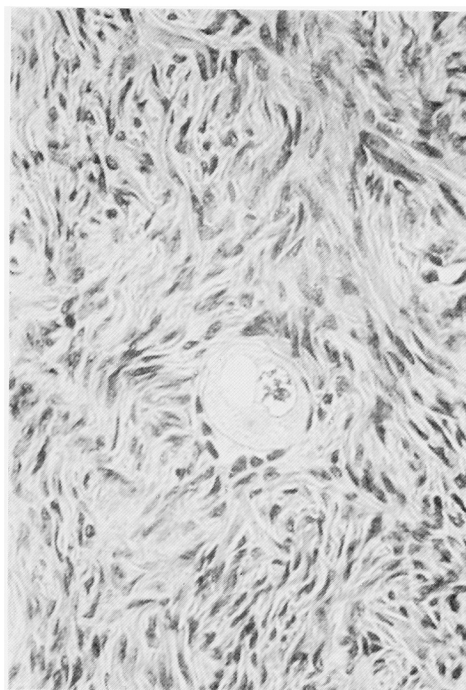


Fig. 2. 卵巢組織：卵胞が認められる (×400)



Fig. 3. 精巣組織：精細管壁は肥厚している。その内腔には少数の spermatogonia と、Sertoli 細胞のみ認められる。間質細胞の増殖が著明である (×400)

考 察

1) H-Y 抗原について

46,XX 真性半陰陽症例において、近年 H-Y 抗原が検索されるようになり、調べた範囲では、検索例は全例陽性であった³⁾。これによって Y 染色体が存在しなければ精巣が存在しないという、従来の概念に矛盾する症例の解決の糸口がなされるようになった。本症例でも、H-Y 抗原は正常男子レベルで陽性であった。しかし、本症や 46,XX male において Y 染色体が存在しないのに H-Y 抗原がなぜ陽性であるかについての説明には、現在諸説がある^{3,4)}。一般には、Y 染色体に存在するといわれる H-Y 抗原が、いずれかに転座したためと考えられているようである。大島⁵⁾も、46,XX 真性半陰陽と 46,XX male の同胞発生例とその家系に関する報告から、本症においては生殖腺を精巣に分化する遺伝子が Y 染色体以外にあり、それは父方に由来していると考えざるをえないと述べている。

さらに、H-Y 抗原があれば、末分化生殖腺は精巣へ分化するはずであるが、この H-Y 抗原が十分に生成されなくて、精巣への分化誘導が不十分である場合や、精巣への分化の時期が遅れると、生殖腺の一部が卵巣化してしまい、卵精巣ができることが考えられる。いずれの場合にしろ、このような精巣組織による性表現型の誘導は十分にはおこなわれない。そして、Müller 管抑制物質やアンドロゲン生成の時期が遅れるかあるいは十分におこなわれないため、本症のように卵管形成の抑制はおこっても子宮および膈上部は形成されてしまう一方、局所の Wolf 管が分化せず、外陰部も両性的になると考えられる。

2) 性決定に関する若干の統計的事項

本症では、生殖腺の存在様式に基づく性別は存在しない。したがって生殖器の形態、およびそれまで養育されてきた性別を考慮して、性別を決定する必要がある。そこで、a) 性別決定時における生殖腺摘除の問題、b) 性転換とその時期の関係、について本邦例の集計から検討をおこなった。

真性半陰陽は、本症例を含め、竹崎以後集計しえた文献上あきらかな症例を加えて、本邦 109 例に達する^{1,6~12)}。大島⁹⁾によれば、本症を呈する核型の主なものは、46,XX, 46,XY, および 46,XX/46,XY であり、46,XX は卵精巣が多く、46,XY および 46,XX/46,XY は、卵精巣が少なく、卵巣は精巣を持つ例が多いという臨床像の相違から、46,XX と後二者は発生メカニズムが異なるのではないかと推測してい

る。したがって、ここでは自験例とおなじ染色体構成をもつ、46,XX 37 症例とおなじ検討をおこなった。

a) 性別決定時における生殖腺摘除の問題

Table 4 は、生殖腺の存在様式および手術前後の性別と生殖腺摘除との関係を示したものである。生殖腺の存在様式をみると、大部分の症例は少なくとも一方に、卵精巣を有し (28 例 75.7%), 対側の生殖腺は卵巣である場合が多い (15 例, 53.6%)。性別については、戸籍上男性であった 26 例中 23 例は術後も男性とされている。このうちに精巣が摘出された症例はない。いっぽう、卵精巣は 15 例中 10 例、卵巣は 13 例全例で摘出されている。また術後女性とされた 12 例のうち、記述のあきらかな 10 例では卵精巣は全例で摘出、卵巣は摘出例 2 例、非摘出例 7 例である。以上より、おおむね術後の性に一致して性腺を残存させる傾向にあることがあきらかである。

しかし、真性半陰陽患者の生殖腺摘除の適応については慎重な配慮を要する。すなわち染色体構成が一定であっても、生殖腺の組み合わせが一定である保証はない。したがって、手術時に直視下あるいは一部分の生検だけで、そこにある生殖腺が精巣のみまたは卵巣のみであるとの正確な判断は難しい。また仮に、精巣のみあるいは卵巣のみが残存したとしても、真性半陰

Table 4. 46,XX 症例の戸籍上および手術後の性別

戸籍上の性	手術後の性	性 腺 摘 出 の 有 無			
		性腺 摘 出	非摘出	不 明	
男 性	男 性	T	0	9	1
	23 例	O T	15(5)*	0	7
	(88.5%)	O	13	0	0
26 例	女 性	T	0	0	0
	3 例	O T	3	0	0
	(11.5%)	O	0	3	0
女 性	男 性	T	0	1	0
	1 例	O T	1	0	0
	(10.0%)	O	0	0	0
10 例	女 性	T	0	0	1
	9 例	O T	7	0	2
	(90.0%)	O	2	4	1
不 明	男 性	T	0	0	0
	0 例	O T	0	0	0
	(0%)	O	0	0	0
1 例	女 性	T	1	0	0
	1 例	O T	1(1)**	0	0
	(100%)	O	0	0	0

* : 0 成分のみ摘出

** : T 成分のみ摘出

Table 5. 46, XX 症例の手術前後の性別と年齢との関係

年 齢	戸籍上の性	性転換した例数	性転換しない例数	合 計
0～10歳	男	3 (30%)	7 (70%)	10
	女	1 (12.5%)	7 (87.5%)	8
11歳～	男	0 (0%)	17 (100%)	17
	女	0 (0%)	1 (100%)	1

陽の生殖腺は、発育不全生殖腺 (dysgenetic gonad) であり、Y 染色体を有する場合は、悪性化の危険は高いと考えられている^{13,14)}。46,XX である本症では、Y 染色体はないものの、H-Y 抗原陽性であり、同様に考えたほうが安全であると思われる。

いっぽう、卵巣を残存せしめ、妊娠の成立をみたという報告もある¹⁾。しかし、その場合でもこの生殖腺が完全に卵巣よりなっておらず、精巣組織が存在している可能性があり、腫瘍化の危険性がある。少なくとも卵精巣の場合は、両者を完全に区別できない可能性もあるので、摘出したほうがよい。また、卵巣のみの場合は、悪性化の危険と機能面を考えあわせ、判断すべきであろう。しかし、精巣の場合、その妊孕性が期待できないとすれば、残存させる理由は、その内因性のホルモン効果を期待するだけであり、その理由だけで、悪性化の危険を無視してまで、生殖腺は残さないほうがよいとも考えられる。

いずれにしても、本症における生殖腺の悪性化については、まだ多数例の集計がなされておらず、最終的な結論はだせない。

b) 性転換とその時期の関係

Table 5 は、診断治療が思春期の前後で、性転換がどのように影響を受けるかを比較したものである。診断治療が思春期前の症例では、戸籍上男性10例中3例、戸籍上女性9例中1例が手術により性転換をしている。いっぽう、思春期以後の17例は全例が手術後も戸籍上の性に一致させており、いわゆる、genderrole が確立された思春期以後では、性転換が患者の立場から非常に困難であると多くの報告者が判断していることを示している。

以上から、本症の診断治療にあたって、より早期に適切な性を決定し、性腺摘除および適切な形成手術後必要な時期に適切な内分泌補充療法が必要であると考える。

結 語

17歳、戸籍上男性の両側卵巣精巢を有する、46, XX 真性半陰陽症例を報告し、あわせて本邦例、37例の集

計結果から、本症の早期診断の必要性、治療方針につき若干の私見を述べた。

なお、本症例は第406回、日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。

稿を終えるにあたり、性染色体および染色体分析を施行して下さった神奈川県立こども医療センター遺伝染色体科黒木良和先生に深謝の意を表します。

文 献

- 1) 竹崎 徹・福井準之助・芝 伸彦：真性半陰陽の2例—本邦報告100例の統計的考案—。泌尿紀要 22: 657, 1976
- 2) Marshall WA and Tanner JM: Variations in pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45: 13, 1970
- 3) 山田清美・岩動孝一郎：性腺分化における H-Y 抗原の働き。医学のあゆみ 119: 825, 1981
- 4) 木川源則：生殖腺分化機構(1)—性染色体をめぐって—。医学のあゆみ 116: H-4, 1981
- 5) 大島博幸：真性半陰陽。医学のあゆみ 117: H-74, 1981
- 6) 松本英亜：真性半陰陽の3例。日泌尿会誌 67: 219, 1976
- 7) 納富 寿・計屋絃信・金武 洋：矮小陰茎を伴う真性半陰陽の1例。臨泌 30: 1067, 1976
- 8) 工藤淳三・緒方二郎・池上奎一：真性半陰陽の1例。西日泌尿 39: 107, 1977
- 9) 後藤俊弘・大井好忠：真性半陰陽の1例。西日泌尿 40: 707, 1978
- 10) 渡辺秀次他：真性半陰陽の1例。泌尿紀要 25: 695, 1979
- 11) 草場泰之他：真性半陰陽の1例。西日泌尿 43: 1247, 1981
- 12) 出村孝義：46XX/48, XXYY モザイクの真性半陰陽の1例。臨泌 35: 803, 1981
- 13) 木川源則：生殖腺形成不全症。医学のあゆみ 117: H-60, 1980
- 14) Sucly RE: Gonadoblastoma. Cancer 25: 1340, 1970

(1984年10月15日受付)