

性腺形成不全をともなった 46, Xp+, Y の1例

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：多田 茂教授*）

堀 夏 樹
有 馬 公 伸
林 宣 男
山 本 逸 夫
多 田 茂

A CASE OF 46, Xp+, Y WITH GONADAL DYSGENESIS

Natsuki HORI, Kiminobu ARIMA, Norio HAYASHI,
Itsuo YAMAMOTO and Shigeru TADAFrom the Department of Urology Mie University School of Medicine
(Director: Prof. S.Tada)

A case of 46, Xp+, Y with gonadal dysgenesis is described. The patient was a 14-year-old boy with short status (129 cm) complaint of underdeveloped testicle. IVP and cystourethrogram showed no abnormality. Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes revealed 46, Xp+, Y. Histological examination of the specimen obtained by testicular biopsy revealed an immature tubule-like structure without spermatogenesis.

Chromosomal study on his mother who was also short status revealed a karyotype of 46, X, Xp+ in peripheral lymphocytes.

Key words: Gonadal dysgenesis, Xp+, Short status

緒 言

性染色体の異常は一般に数量的、構造的異常に分類することができる。前者はクラインフェルター症候群, XXmale, 大半の混合型性腺形成不全症 (MGD) などが知られており, なかでもクラインフェルター症候群がもっとも多いが¹⁾, 後二者はまれであり, 本邦の文献上, XXmale は20例²⁾, MGD は35例³⁾が報告されているにすぎない。これらの症例の検討から, 性染色体が性腺形成に果たす役割が研究されているが, 数量的異常のみからでは, その解明におのずと限界がある。そこで, 構造的異常のある症例の検討が望まれるが, それらはさらに少ないため, 性染色体の役割に關しての示唆を得るのが困難であった。1980年 Bernsstein らが Xp+ を保持する一家系を報告し, X連鎖の調節遺伝子が原始性腺の精巢化に重要な働きをなす可能性を示し⁴⁾, 遺伝学上の進歩をになった。本邦で

は, 1984年渡辺らが Xp+ をともなう MGD の1例として, 本邦第1例と思われる報告⁵⁾をしたが, 今回われわれは, 前二者とは異なり, 表現型男性の本症を経験したため, 文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例：14歳, 男児

主訴：精巢發育不全

家族歴：母（43歳）は低身長（132 cm）だが外反肘, 翼状頸は認めない。実姉（16歳）がいるが, 来院を拒否し詳細不明なるも, 低身長とのことである。

既往歴：生下時体重 1,900 g で, 約2カ月間保育器に収容されていた。この頃より両側停留精巢を指摘されていた。

5歳時右側, 6歳時左側の精巢固定術を受けた。両側とも發育が悪かったが, 生検は施行されていない。

現病歴：思春期を過ぎても第二次性徴が出現せず, 精巢の發育もみられないため来院し, 1981年検査のため入院した。

*現：川村寿一教授

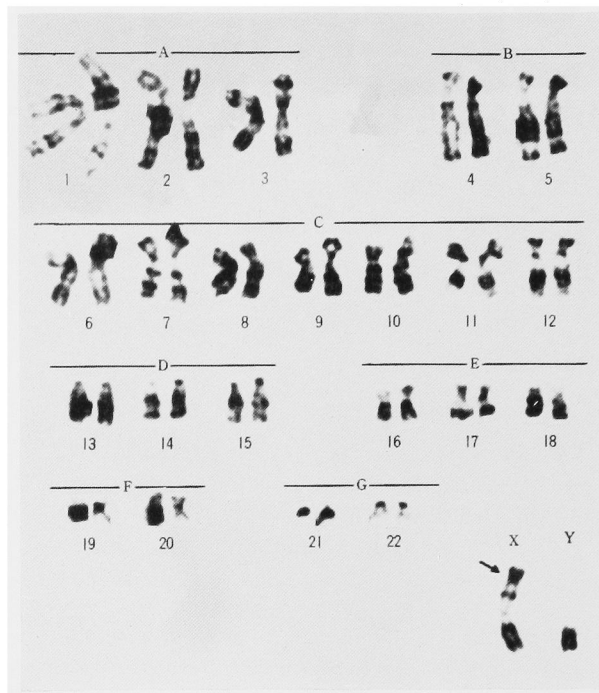


Fig. 1. Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes revealed karyotype of 46, Xp+, Y in G-band.

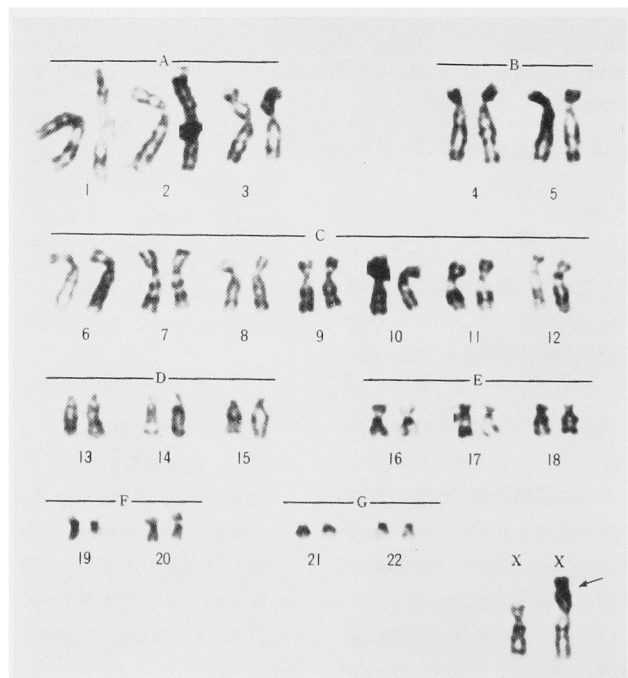


Fig. 2. Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes of the patient's mother revealed karyotype of 46, X, Xp+ in G-band.

現症ならびに検査結果：身長 129 cm, 体重 36 kg, 血圧 130/90 mmHg, 脈拍 80/分。性格は快活である

が、若干理解力が乏しいと思われ、また、学校の成績は下位である。

体毛はほとんど認めず、外性器は幼児様で、陰茎は長径 1.5 cm で仮性包茎、精巣は両側とも $6 \times 4 \times 3$ mm で柔らかく、亀甲状の小さな陰嚢内に触れた。

諸検査の結果は Table に示すように、血液一般、生化学上異常を認めなかったが、内分泌学的に、normogonadotropic hypogonadism であり、LH-RH 試験にも遅延が認められた。

IVP・CUG などレントゲン学的検査では尿路に異常を認めなかった。

末梢血リンパ球培養による染色体検査において、46, Xp+, Y と X 染色体の短腕過剰が認められた (Fig. 1)。この起源を調べる目的で両親の染色体検査を依頼したが、母親のみ来院したため、同様に末梢血を検査に供したところ、46, X, Xp+ であり (Fig. 2)、患者の異常 X 染色体は母親由来と考えられた。なお、姉も母親と同様の体型を示しているとのことで、染色体検査を受けるよう勧めたが、両親が拒否したため施行していない。

ついで、予後の判定と治療方針確立のため、両側精巣の生検を施行した。肉眼的に精巣と思われる部位は柔らかく、精巣上体との鑑別が困難で、組織学的検査の結果、得られた組織片は大部分が精巣上体で、精細管様構造はわずかに認めるものの、非常に未熟で spermatogenesis は見られなかった (Fig. 3)。

以上より、X 染色体の構造異常による性腺形成不全症と考え、両親と患児の今後につき相談したところ、

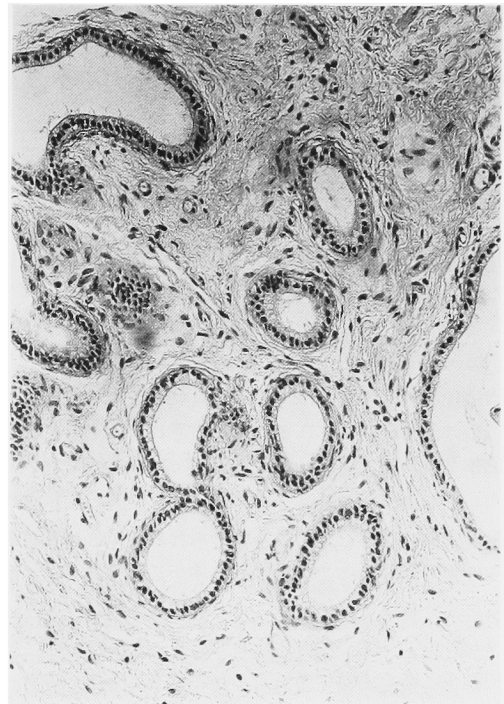


Fig. 3. Histological examination of gonad revealed no spermatogenesis and very few seminiferous tubules

このまま男性として育てたいとの希望があり、男性ホルモン補充療法を開始した。testosterone enanthate

Table : Results of Laboratory Examinations

Hematology		Blood chemistry			
WBC	8400/mm ³	TP	7.8mg/dl	A/G 1.6	
RBC	563×10 ⁴ /mm ³	BUN	11mg/dl	Crt. 0.7mg/dl	
Hb	16.1g/dl	UA	5.9mg/dl		
Hct	46.7%	Na	141mEq/L	K 4.6mEq/L	Cl 98mEq/L
Plt	24.7×10 ⁴ /mm ³	Ca	10.6mg/dl	P 4.8mg/dl	
Coagulation		GOT	28U/L	GPT19 U/L	Al.P 426U/L
APTT	30.3sec.	LDH	289U/L	γ-GTP 13U/L	
PT	11.2sec.(120%)	Ch-E	1.22U	Bil.(T/D)	0.5/0.1mg/dl
TT	over100%	T.Chol.	157mg/dl	Trig. 130mg/dl	
		FBS	90mg/dl	Osm. Pressure	271mOsm/L
Others					
ESR	6/18mm	Hbs-ag(-)	lues(-)	CRP(-)	ASLO(-) RA(-)
Urinary examination					
pH	6.0	Protein(-)	Glucose(-)	Sediment:clear	
Renal function					
PSP	52.3%(15min),89.9%(total)		CCr 87.3ml/min		
Endocrinology					
LH	5.2MIU/ml	FSH	3.9MIU/ml	testosterone 31ng/dl	
LH-RH load					
LH/FSH	5.2/3.9(0min)		14.3/8.7(45min)		11.6/8.9(90min)

125 mg を2週間に1回筋注し、約3ヵ月後より、陰毛の発育がみられ、陰茎も若干大きくなった。現在は fluoxymesteterone 4 mg/日の内服で経過観察中である。

考 察

性腺形成不全症とは生殖腺の分化異常により、卵巣化および精巣化の過程が障害され、生殖腺が痕跡化した状態であるとされている⁶⁾。

その代表としては、いわゆる Turner 症候群 (Turner's phenotype with streak) があげられる。当症候群の臨床症状は、卵巣が痕跡的にしか存在せぬための無月経、および短軀に代表されている。性腺形成不全は、45, X や 46, X, i (Xq) の核型においてみられるので、モノソミーあるいはX短腕の欠損が性腺の成熟に関与していると考えられる⁶⁾。この事実から性腺の成熟には2本のX染色体が必要であると示唆されている。また、症例により切断点が異なるX, Xp- では約25%に月経が発来するということから、X短腕上に卵巣成熟化遺伝子が存在することが示唆される^{6,7)}。そして、その短腕の重複は女性としての生殖機能にはなんら影響をおよぼしてはいないようである^{4,5)}。

核型上の男性においては、このような遺伝的活性をもった短腕の重複がなにゆえに性腺の異常をもたらすのであろうか。Bernstein ら⁴⁾はこの理由として、次のことをあげている。すなわち、Xp+, Y において、精巣成熟が障害されたこと、その原因として考えられる H-Y 抗原の活性低下の事実などより、X短腕上には調節遺伝子が存在し、通常これは H-Y 抗原の過剰産生を調整しているが、短腕の重複により、H-Y 抗原の活性が、原始性腺の精巣化に必要な critical threshold 以下に低下させられたことによるとされている⁴⁾。哺乳類の発生過程は、エストロゲン優位の母体内でおこなわれるため、性分化の基本は雌性化であると考えられるので⁶⁾ 上記のような雌性化への抑制は比較的容易に顕在化するのであろうと思われる。

また、Bernstein ら⁴⁾、渡辺ら⁵⁾の報告と異なり、本症例における表現型は男性であり、これはおそらく短腕の重複部位が異なる可能性が考えられた。

いっぽう、Turner 症候群における第2の代表的臨床症状である短軀は、XモノソミーおよびX, i (Xq), X, del (Xp) (p22) のほとんどすべてに出現するが、X, i (Xp) では短軀が認められないという事実から、成長にあずかる遺伝子はX短腕末端に位置しているといわれている⁷⁾。すでに報告されたXp+ を持つ症

結 語

46, Xp+, Y の1例を報告した。患者は14歳男児で、精巣の発育不全を主訴に来院した。

理学的には、低身長、幼児様外性器、軽度の知能発達遅延を認めた。内分泌学的には LH-RH 試験における遅延が認められた。精巣は組織学的に未熟であり、痕跡的であった。また、spermatogenesis は認められなかった。

この構造異常を持ったX染色体は母親由来と考えられた。母親もまた低身長であった。

染色体分析に御尽力いただいた本学附属病院中央検査室高橋勝美先生に深謝致します。

文 献

- 1) 木川源則・大島博幸: Klinefelter 症候群と XX male. 性の分化と異常, 第1版, 50~58, 医歯薬出版, 東京, 1983
- 2) Hori N, Arima K, Ogawa H, Hoshina A, Kinoshita N, Kato M, Tochigi H and Tada S: A case of XX male. *Mie Medical J* **34**: 123~126, 1984
- 3) Hori N, Tochigi H, Hoshina A, Kato M, Kinoshita N, Arima K and Tada S: A case of mixed gonadal dysgenesis. *Mie medical J* **34**: 151~156, 1984
- 4) Bernstein R, Koo GC and Wachtel SS: Abnormality of the X chromosome in human; 46, XY female siblings with dysgenetic ovaries. *Nature* **207**: 768~769, 1980
- 5) 渡辺秀輝・渡瀬秀樹・上田公介・大田黒和生: X染色体の構造異常 (Xp+) を伴った Mixed Gonadal Dysgenesis の1例. *日泌尿会誌* **75**: 1185~1186, 1984
- 6) 木川源則・大島博幸: 生殖腺形成不全症. 性の分化と異常, 第1版, 59~81, 医歯薬出版, 東京, 1983
- 7) Simpson JL: Genes, chromosomes and reproductive failure. *Fertil Steril* **33**: 107~116, 1980

(1985年4月24日受付)