

男性不妊と性染色質および性染色体異常にかんする研究

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

長 浜 通 正*

A STUDY OF MALE INFERTILITY WITH SPECIAL REFERENCE
TO SEX CHROMATIN AND SEX CHROMOSOME

Yukimasa NAGAHAMA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University**(Director: Prof. J. Ishigami, M.D.)*

Out of 682 patients who visited our male infertility clinic during two years from January of 1969 through December of 1970, 598 have received the sex chromatin test. Testicular biopsy, seminal vesiculography and determination of hormones in urine as well as chromosomal analysis were performed on chromatin-positive males.

1) Nineteen cases (3.2 %) of 598 who were recognized to have impaired spermatogenesis were found to be sex chromatin-positive males.

2) Sex chromatin-positive male was not found in oligozoospermia, but found in azoospermia only. Of 207 azoospermia, 19 (9.2 %) were found to be sex chromatin-positive males.

3) Seventy of 138 azoospermia showed germinal cell aplasia, and 16 (22.8 %) of these were found to be sex chromatin-positive males. In addition, the proliferation of Leydig cells was observed in all the sex chromatin-positive males.

4) Such findings that sex chromatin was found in 0 % to 6 % (at an average of 2.5 %) of Sertoli cells and in 5 % to 17 % (at an average of 11.0 %) of Leydig cells in testicular tissue became a useful index to make a differential diagnosis from Klinefelter's syndrome.

5) According to the classification by Ishigami and Mori, seminal vesiculograms of 19 sex chromatin-positive males were divided as follows: 2 (10.5 %) in type I, 9 (47.4 %) in type II, 5 (26.3 %) in type III and 3 (15.3 %) in type IV. The type II was the largest group in number.

6) Determination of fraction values of urinary 17-KS were performed on 19 sex chromatin-positive males and on 16 sex chromatin-negative males. As a result, no significant difference of the ratio of androsterone to etiocholanolone was observed between the two.

7) Chromosomal analysis was performed on 15 cases of sex chromatin-positive males, and 14 (93.3 %) of these were 47, XXY type. Only 1 case (6.7 %) revealed a mosaicism of 46, XY/47, XXY and spermatogenesis was, though very slightly, observed in the testicular tissue.

緒 言

男性不妊の病因としては、I. 造精機能の障害、II. 精子輸送路の障害、III. 精液の病的変化、IV. 付属性器の障害、V. 機能的不全の5つのものが考えられている^{1,2)}。この5つの病

因の中でも造精機能障害の占める割合が高く、約80%を占めていることは周知のごとくである³⁾。この造精機能障害には下垂体機能不全によるものと睪丸自体の疾患によるものとが考えられるが、いっぽう遺伝的性因子の異常によるKlinefelter 症候群も含まれる。このようなKlinefelter 症候群の中には性生活、性機能の

* 大学院学生

全く正常なものがあり、男性不妊の中に多分に見られるものと思われる。しかし男性不妊を対象とした細胞遺伝学的検索はまだ少ない。

そこで著者は神戸大学医学部附属病院泌尿器科不妊外来を受診した男性不妊患者を対象に sex chromatin (以下 SC と略す) test を施行し、SC 陽性 (以下 SC(+) と略す) 者の発見につとめ、SC(+) 者については睪丸組織学的検索、内分泌学的検索および白血球培養法による染色体分析をおこない、また sex chromatin 陰性 (以下 SC(-) と略す) の男性不妊とも比較検討し、若干の知見を得たので報告する。

研究対象および研究方法

a) 研究対象

1969年1月から1970年12月までの2年間に泌尿器科不妊外来を受診した男性不妊患者682例のうち、精子数 $30 \sim 60 \times 10^6/\text{ml}$ の比較的軽度の乏精子症19例、精子数 $30 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の高度な乏精子症372例および無精子症 (精子逆流症および二次的精管通過障害症を除く) 207例の合計598例を対象とした。

また、対照として正常男子 (精子数が $70 \times 10^6/\text{ml}$ 以上または妊孕性の認められた男子) 50名と正常女子 (月経周期の規則正しい成熟女子または妊娠経験の認められた女子) 50名を対象とした。なお参考例として女性乳房を主訴とした13才の養護学生1名についても検索した。

b) 研究方法

1) Sex chromatin test

SC 検査の対象としていちばん採取方法が容易な口腔粘膜剥離細胞 buccal smears と末梢静脈血塗抹標本 blood smears とした。

Buccal smears の採取方法：被検者の口腔内を水で洗浄後舌圧子で頬粘膜を軽く擦過する。擦過して得た唾液を、あらかじめ用意しておいた卵白アルブミンの被膜を施したスライドガラス上に、1～2滴のせ、その上からさらにもう1枚のスライドガラスを重ね軽く圧迫しながらはがし、直ちに固定液に浸す。固定液は95%アルコールとエーテルの等量混合液とし、使用直前に作製する。固定時間は5分以上とする。

染色方法^{4,5)}：固定後の標本を

- | | |
|---------------------------|-------|
| ① 100%エタノールに浸す | 3分間 |
| ② 0.2% Perlodion solution | 2 " |
| ③ 空気乾燥 | 20秒前後 |

- | | |
|----------------------|--------|
| ④ 70%アルコール | 5分間 |
| ⑤ 50% " | 5 " |
| ⑥ 蒸留水 | 5 " |
| ⑦ " | 5 " |
| ⑧ 0.1 N-HCl 56°C で | 4分間以内 |
| ⑨ 蒸留水 | 5分間 |
| ⑩ " | 5 " |
| ⑪ チオニン使用液 | 5～10 " |
| ⑫ 70%アルコール | 5 " |
| ⑬ 95% " | 5 " |
| ⑭ 100% " | 5 " |
| ⑮ キシロール | 5 " |
| ⑯ " | 5 " |
| ⑰ 乾燥しないうちにバルサムで封入する。 | |

チオニン使用液の作製法：チオニン1.0gを50%エタノール100ccに溶解しチオニン保存液(A)とする。酢酸ソーダ9.714gとバルビタール酸ソーダ14.714gを蒸留水500ccに溶解し保存緩衝液(B)とする。そして0.1 N-HCl 32.0ccと上記(A)40.0ccおよび(B)28.0ccを混合しチオニン使用液とした。また末梢血塗抹標本はふつうのギムザ染色をおこなった。

標本の検鏡にさいし、buccal smears の場合は核膜および核内構造に変形のない100または200個の細胞核を算定し、Barr 小体すなわち SC は核膜に接し大きさ 1μ 内外の小体^{6,7)}とした (Fig. 1)。blood smears の場合は核の濃縮、破壊などの変形のない好中球を選び、500個を算定し、SC としての drumstick は有茎性のパチ状の大きさ 1μ 内外の小突起⁸⁾とした (Fig. 2)。

2) 睪丸病理組織学的検索

睪丸生検は局所麻酔のもとに陰のう部に小切開を加え、睪丸固有膜を露出し、小切開創から睪丸組織の一部を採取した⁹⁾。採取された睪丸組織は直ちにブアン氏固定液に浸し、ヘマトキシリン・エオジン染色をおこなった。

睪丸組織所見の分類は当教室でおこなっている方法によって造精機能所見に基づき、i) germinal cell aplasia, ii) spermatogenic arrest, iii) hypospermatogenesis, iv) normal に分け、さらに基底膜の肥厚、硝子様変性、線維化の程度および間質組織についても間質細胞の動態について検討し、また Sertoli 細胞および Leydig 細胞における SC の出現頻度について検討した。

3) 精のう腺レ線学的検索

精のう腺造影は睪丸生検と同時にまたは単独におこ

ない，左右の陰のう皮膚に小切開を加え，精管を露出し静脈注射の要領で，造影剤としてエンドグラフィンを使用し，被検者が排尿感を覚えるまで平均 2.5 cc の造影剤を向精のう腺的に注入する．注入後は膀胱内部にはいった余分な造影剤を排尿させまたは導尿後にレ線撮影をおこなった．撮影方向は正面頭側に15度傾斜した位置から小骨盤を中心に向けおこなった．

精のう腺レ線像の分類は石神・森の分類法^{10,11)}により，主管の大きさおよび憩室の発育程度によってI型，II型，III型およびIV型に分類し，左右の主管の主軸のなす角度を年令角度 α とし， α の大きさにより幼若型(+)： $\alpha < 90^\circ$ ，成人型(+)： $90^\circ \leq \alpha < 115^\circ$ および老人型(+)： $\alpha \geq 115^\circ$ の3群に分け検討した．

4) 内分泌学的検査

被検者に正確に24時間尿を採取させ，尿中 gonadotropins 排泄値（以下 UG と略す）定量のために，全尿量が 1000 ml 以下なら全尿量を，1000 ml 以上ならば全尿量をよくかきまぜてからそのうちの 1000 ml を，尿中 17-KS 値およびその分画値定量のために 250 cc を，尿中 estrogens 値およびその分画値定量のために 250 cc を Biochemical Procedure の Los Angeles 検査センターに，採尿後96時間以内に検査を開始できるように空輸し，依頼したもので，UG 定量にはカオリン吸着法を用い，尿中 estrogens 定量およびその分画値には Brown 法を用いメチル化エストロゲンの chromatography をおこない，17-KS 分画値は chromatographic fractions によるものである．

5) 白血球培養法による染色体分析

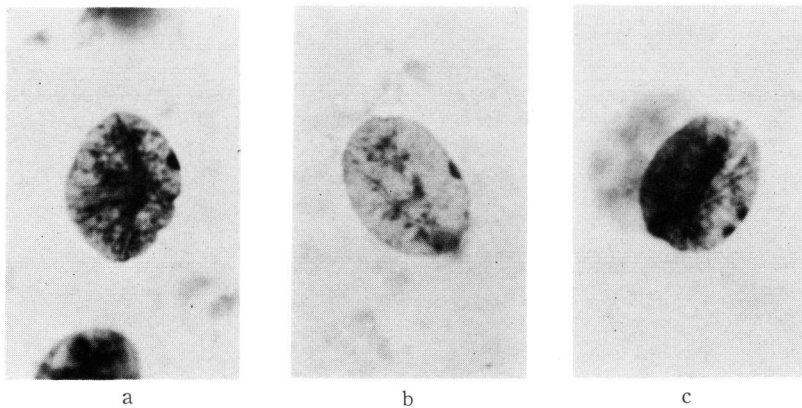


Fig. 1. Sex chromatin in buccal smears; a: typical chromatin-positive nucleus from a normal female, b: from Case 1, c: two Barr bodies nucleus from Case 15. (Thionin. $\times 1000$)

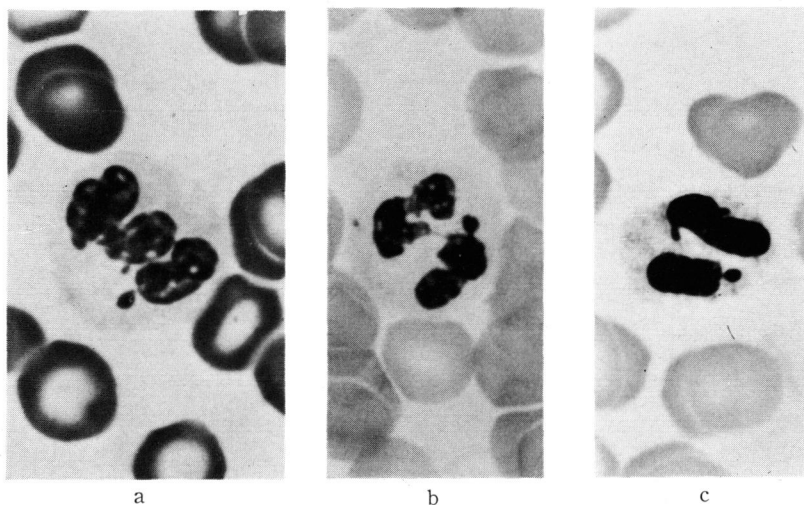


Fig. 2. Sex chromatin in neutrophil; a: typical drumstick from a normal female, b: from Case 8, c: from Case 20. (Giemsa. $\times 1000$)

末梢白血球の短期培養法^{4,12,13)} はつぎのとおりである。

- ① 無菌的へパリン採血 10~15 ml.
- ② 滅菌試験管に移し氷水中に放置 1~2時間.
- ③ 遠沈 300~400 rpm 5分間.
- ④ あらかじめ用意しておいた培養液 (Medium 199) 4 ml のはいった培養びんに、血漿 1~1.5 ml を入れる.
- ⑤ Phytohemagglutinin-M の 2~3 滴を加えよくピペッチングしてから密栓する.

⑥ 培養は 37°C で 68~72 時間おこなう。
培養から染色体標本作製はつぎのとおりおこなった。

⑦ 培養後コルヒチン (10 μ g/ml 水溶液) 2~3 滴を加えよく振盪してからふたたび 2~3 時間培養する。

⑧ 培養びんの底 および 壁についた細胞をピペットでよく混和してからハーベスト遠沈管に移し 1200 rpm で 5 分間遠沈する。

⑨ 上澄を捨て沈渣に 4~5 ml の生食を加えピペッチング後 1000 rpm で 5 分間遠沈。

⑩ 沈渣に 37°C に温めた低張液 (生食 1 : 蒸留水 3) 4~5 cc を加えピペッチング後 37°C で 10~15 分間 incubate する。

⑪ ピペッチング後 700 rpm で 5 分間遠沈。

⑫ 0.3~0.5 cc の沈渣が残るように上澄を静かに捨ててからカルノア液 (メチルアルコール 3 : 氷酢酸 1) 3 ml をゆっくり加え 20 分間静置。

⑬ ピペッチング後 1200~1500 rpm で 5 分間遠沈。

⑭ 沈渣に 3~4 ml のカルノア液を加えピペッチング後 1500 rpm で 5 分間遠沈。

⑮ 沈渣にカルノア液を加え全量を 0.3~0.6 ml の細胞浮遊液とする。

⑯ 50%アルコールに浸しておいたスライドガラス上に細胞浮遊液の 2~3 滴を滴下し、アルコールランプの火焰中をとおり乾燥させる。

⑰ ギムザ染色をおこなう。

⑱ 水洗、乾燥後キシロールで 5 分間 2 回透徹。

⑲ ぬれているうちにバルサムで封入する。

でき上った標本を 1000 倍の顕微鏡下で観察し、分裂中期細胞の染色体が比較的良好に分散した細胞を選び写真に撮り染色体数を算定するとともに Denver-London system に従って染色体分析をおこなった。

研究成績

1) 正常女子および正常男子における SC 出現頻度

について

正常女子の SC 出現頻度は、buccal smears の場合、7~33% 平均 21.3% であったが、正常男子では 50 名中 46 名の大部分に SC は認められずわずか 4 名に 0.5% 認められたにすぎない (Fig. 3). blood smears の場合、正常女子では好中球 500 個中 6~30 個平均 12.9 個の drumstick が認められ平均出現頻度 2.6% であった。しかし正常男子では drumstick は全く認められなかった (Fig. 4).

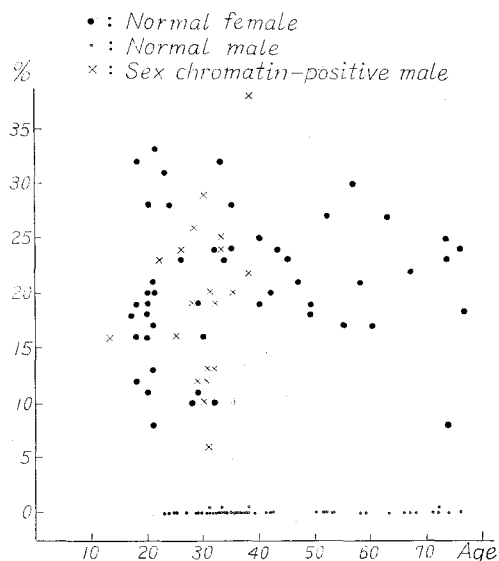


Fig. 3. Percentage of nuclei with sex chromatin; Barr body in buccal smears.

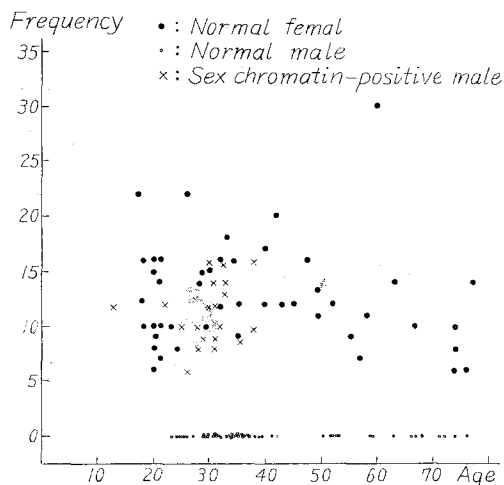


Fig. 4. Frequency of nuclei with sex chromatin; drumstick in 500 neutrophils.

以上の結果により SC test 陽性の判定基準は Barr 小体 7% 以上または drumstick 1.2% 以上とした。

2) 男性不妊における SC(+) 者の出現頻度について

研究対象の項で述べたごとく、男性不妊患者 682 例のうち造精機能の障害が考えられる精子数 $30 \sim 60 \times 10^6/\text{ml}$ の乏精子症 19 例、 $3 \times 10^3/\text{ml}$ 以下の高度な乏精子症 372 例 (54.5%) および無精子症 207 例 (30.2%) の合計 598 例 (87.3%) の男性不妊について SC test の結果、男性不妊患者 682 例中 19 例の 2.8% に、造精機能障害の考えられる 598 例中 19 例の 3.2% に SC(+) 者が見いだされた。また SC(+) 者は高度な乏精子症においてはみられず、無精子症にのみ認められた。無精子症における SC(+) 者の出現頻度は 207 例中 19 例の 9.2% であった (Table 1)。

Table 1. Male infertility and sex chromatin.

Sex chromatin test		Positive (+)	Negative (-)
Male infertility			
Oligozoospermia	391	0	391
Azoospermia	207	19 (9.2%)	188
	598	19 (3.2%)	579

3) SC(+) 者の代表 3 症例について

i) Case 1, I. T. 38 才, 工具。満期安産で当時母親は 32 才であった。同胞はなく、生来元気で性欲・勃起力・射精などの性生活は普通でとくに異常を認めない。不妊期間は 6 年 8 カ月、外見上体型は身長 183 cm, 体重 77 kg, 指極長 174 cm の細長型の男性であるが、ひげはほとんど認められず、腋毛・恥毛の発育

も悪く恥毛の発生状態は逆三角形の女性型である。女性乳房は認められない。陰茎は 8 cm と正常大であるが、睾丸は右 $27 \times 17 \times 6 \text{ mm}$, 左 $26 \times 12 \times 11 \text{ mm}$ と小さく、前立腺は直腸診で触知可能であるが小指頭大で小さい。精液検査では精液量約 4.0 cc, 再三の検鏡にもかかわらず精子は認められない。血液一般所見および血液化学所見に異常所見を認めない。トルコ鞍レ線像にも異常所見を認めない。

Sex chromatin test: Barr 小体 38%, drumstick 3.2%.

Karyotype: 47, XX-long Y

Y/F=1.1 (Fig.5).

尿中 gonadotropins 排泄値: 92 m.u./day

尿中 17-KS 値: 10.6 mg/day

尿中 estrogens 値: 23.5 mcg/day

睾丸組織像: 精細管は少なくそして小さい。精細管内には性細胞を欠き、Sertoli 細胞のみで占められ、Sertoli 細胞には 4.5% に Barr 小体が認められた。基底膜は軽度肥厚し硝子様変性が認められる。間質には Leydig 細胞が増生し集塊形成がみられる。Leydig 細胞には 13% の Barr 小体が認められた (Fig. 6-A)。

精のう腺レ線像: 主管の発達は中等度で長さ右 32 mm, 左 45 mm であるが、憩室の発達は貧である。年令角度は 98° で石神・森の分類では II 型の幼若型 (+) であった (Fig. 7-a)。

ii) Case 10. Y. K. 32 才, 母親 40 才のときの第 6 子として出生、同胞 5 人に奇形児を認めない。既往

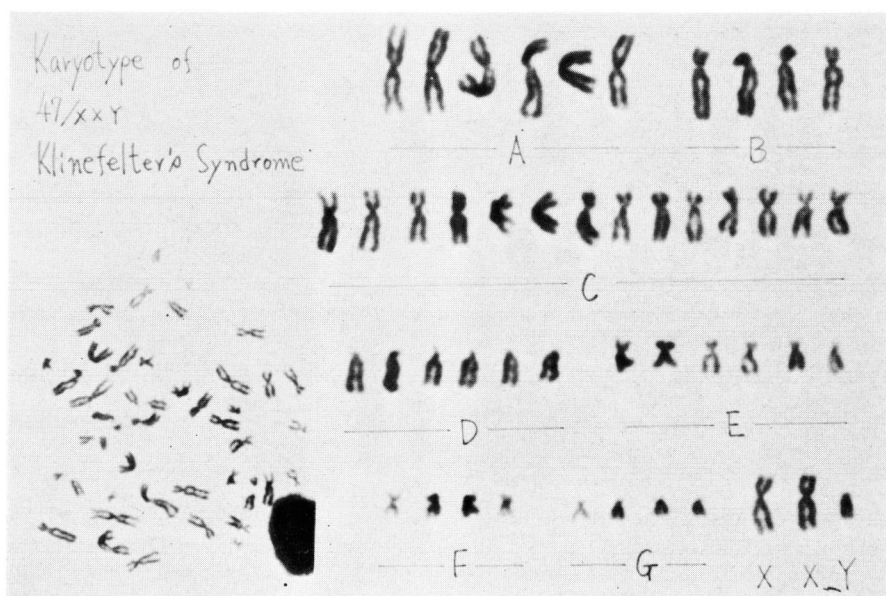


Fig. 5. Karyotype of Case 1. Y-chromosome is long (Y/F=1.1).

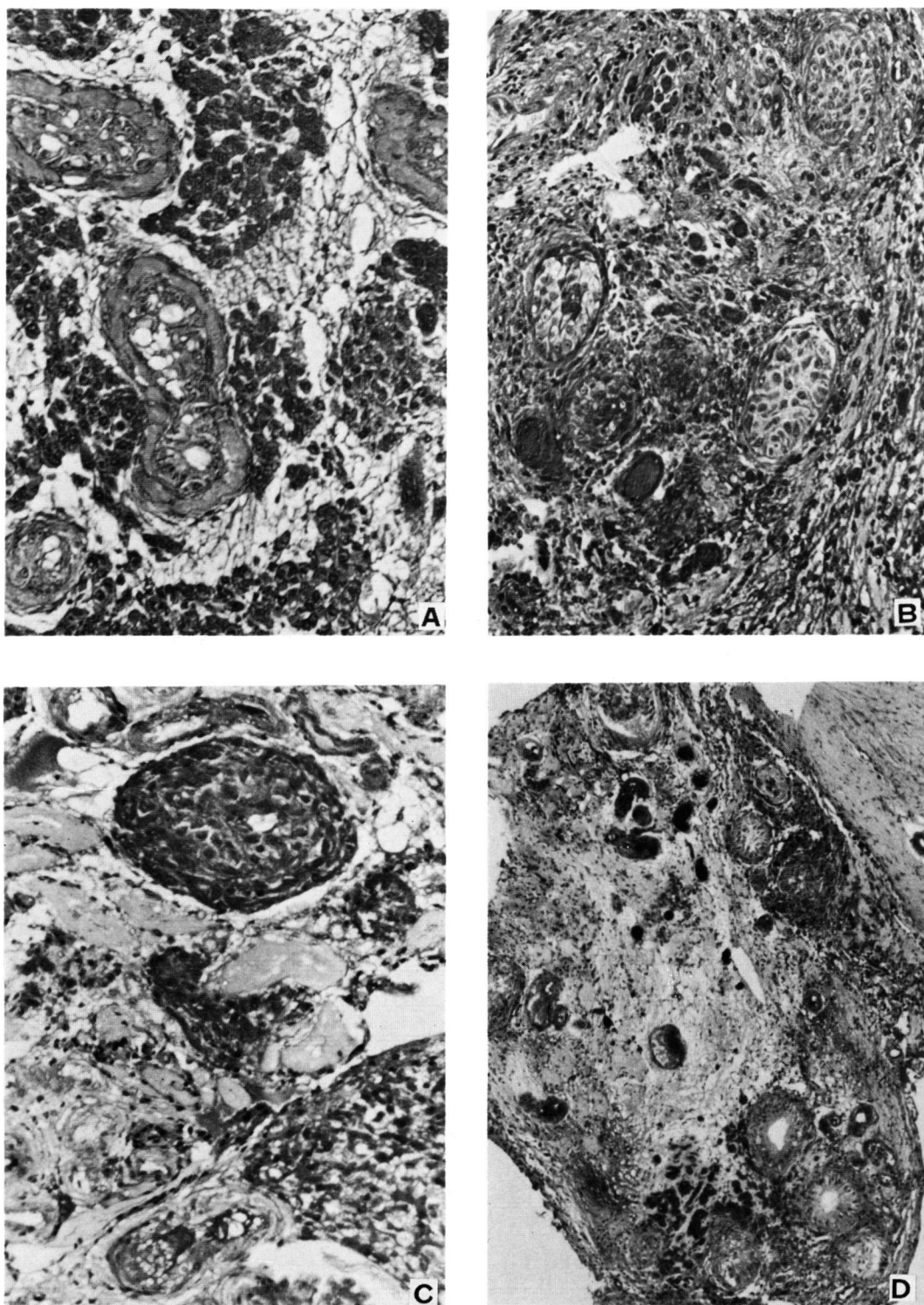


Fig. 6. Testicular biopsy; A: Case 1, tubule showing hyalinization and hypertrophy of the basal membranes, B: Case 2, C: Case 3, showing "ghost tubules" and nodular hyperplasia of Leydig cells, D: Case 4, a loose connective tissue is remarkable. (A, B, C: H.E. $\times 100$, C: $\times 40$)

歴，家族歴に特記すべきものはない。不妊期間3年，性生活はふつうであるが某医に無精子症を指摘され当科に紹介された。初診時所見：身長 171 cm，体重 72 kg，指極長 165 cm のやや肥満型の体格で皮下脂肪に富んでいるが女性乳房は認められない。ひげはなく，腋毛・恥毛ともに乏しく粗で，陰毛は上縁水平の逆三角形をなしている。陰茎の大きさは 7 cm とほぼ正常大であるが，睾丸の大きさは左右ともに $30 \times 20 \times 20$ mm とやや小さく，前立腺は小指頭大に触知された。精液検査では外観，粘稠度・臭気はいずれも正常，精液量は約 1.5 cc と少なく，精子は全く認められない。

Sex chromatin test: Barr 小体 6%
Drumstick 1.8%

Karyotype: 47, XXY (78.7%)
46, XY (19.7%)
Sex chromosomes: XY/XXY mosaic 型 (Fig. 8).

睾丸組織像：ほぼ正常大と思われる 3～4 コの精細管には精祖細胞から精子細胞，精子に至るまでの精子形成現象が認められたが，大半の小さな精細管内には性細胞は認められず Sertoli 細胞のみで占められ，精子様変性がみられ，基底膜は肥厚し，一部では細胞構成がみられず “ghost tubules” となっている。間質には Leydig 細胞の増生が認められる。germinal cell aplasia を示す精細管の Sertoli 細胞において SC は 1.3% に認められたが，spermatogenesis の精細管で

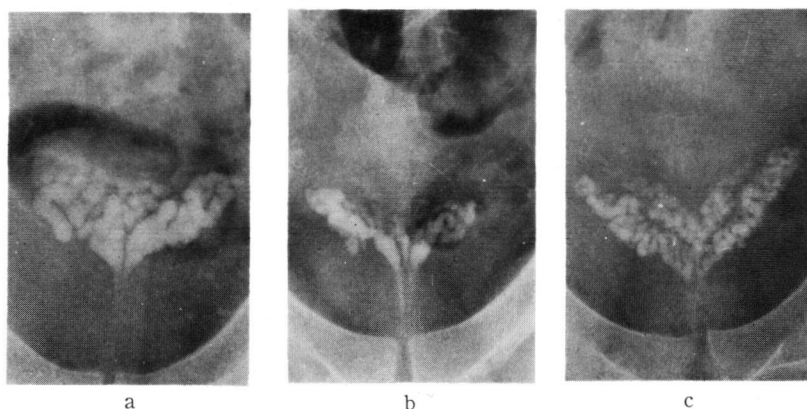


Fig. 7. Seminal vesiculograms; a: Case 1, b: Case 2 and c: Case 4.

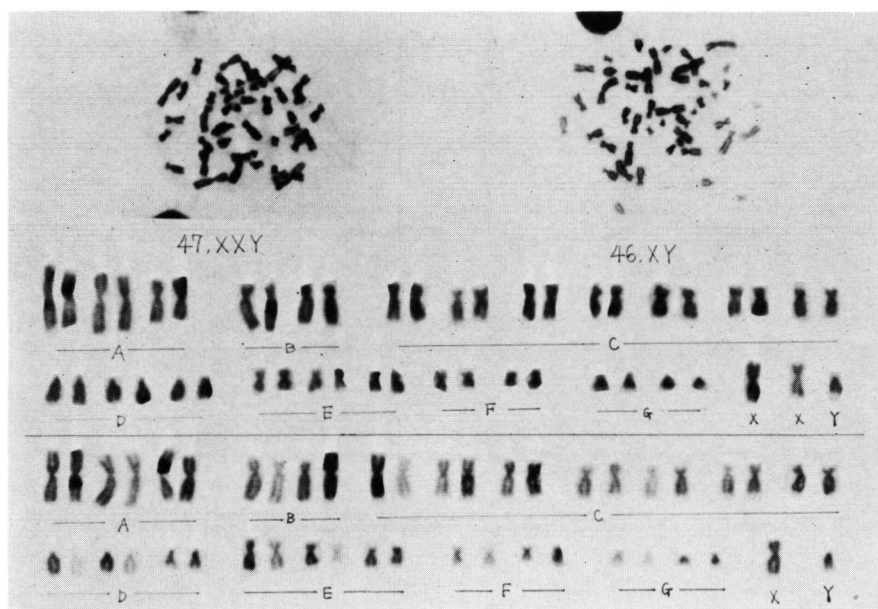


Fig. 8. Karyotype of Case 10. Sex-chromosome is XY/XXY mosaicism.

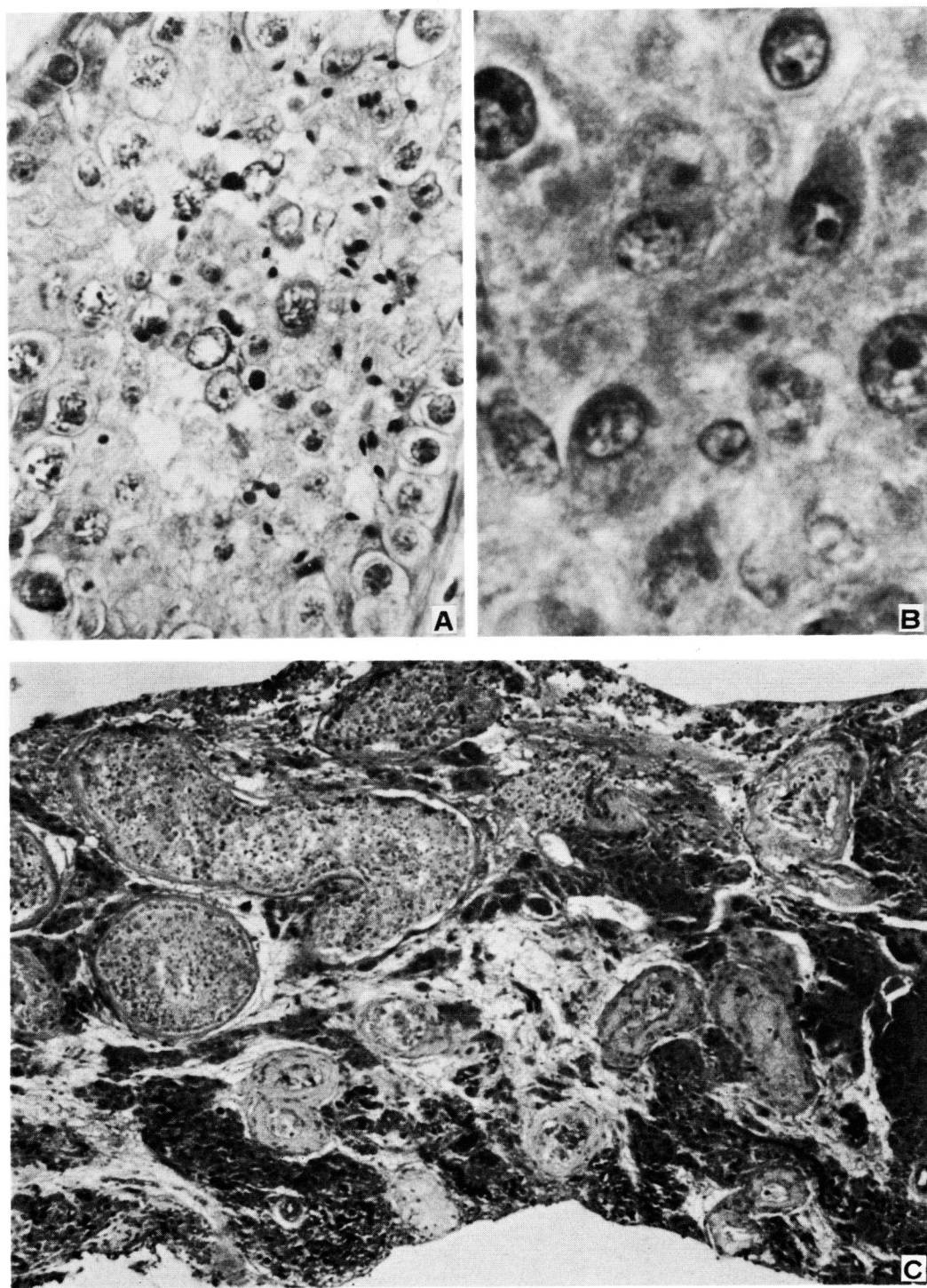


Fig. 9. Testicular histology in the sex chromatin-positive male of Case 10. A: tubule showing spermatogenesis through spermatids. B: Leydig cell with a sex chromatin, C: Hypospermatogenesis in upper side and germinal cell aplasia in the lower side. (H. E. A: $\times 400$, B: $\times 1000$, C: $\times 40$)

は SC は認められなかった。また、とくに germinal cell aplasia の精細管周辺の間質に存在する Leydig 細胞では 8% に Barr 小体が認められた (Fig. 9)。

精のう腺レ線像：右側は造影不良のため一見非対称となっているが、主管の長さは左右ともに 45 mm で中等度の発育を呈す。しかし憩室の発達は不良で、年令角度は 114° で分類では II 型成人型であった (Fig. 10)。

iii) Case 15. T.F. 33才。母親34才のときの第2子として出生、同胞は1人。既往歴と家族歴には特記すべきものなし。不妊期間は5年である。身長 176 cm, 体重 65 kg, 指極長 174 cm のふつうの男性型の体型であるがひげの発生をみない。腋毛は少なく、恥毛は乏しく粗で逆三角形の女性型の発生状態を呈している。女性乳房は認められない。陰茎は 7 cm で性生活は週2回の性交に何ら支障を認めない。しかし睾丸

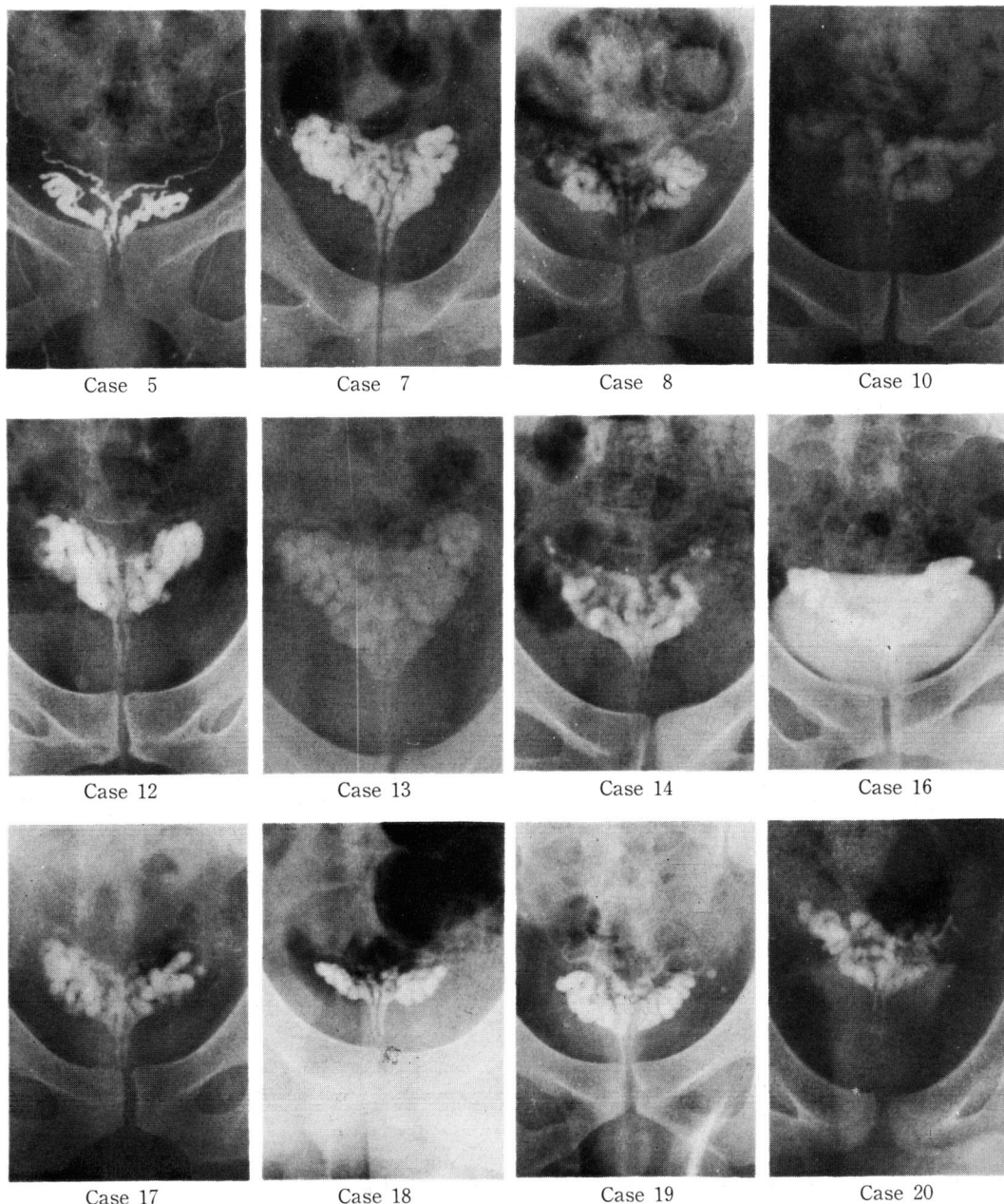


Fig. 10. Seminal vesiculograms.

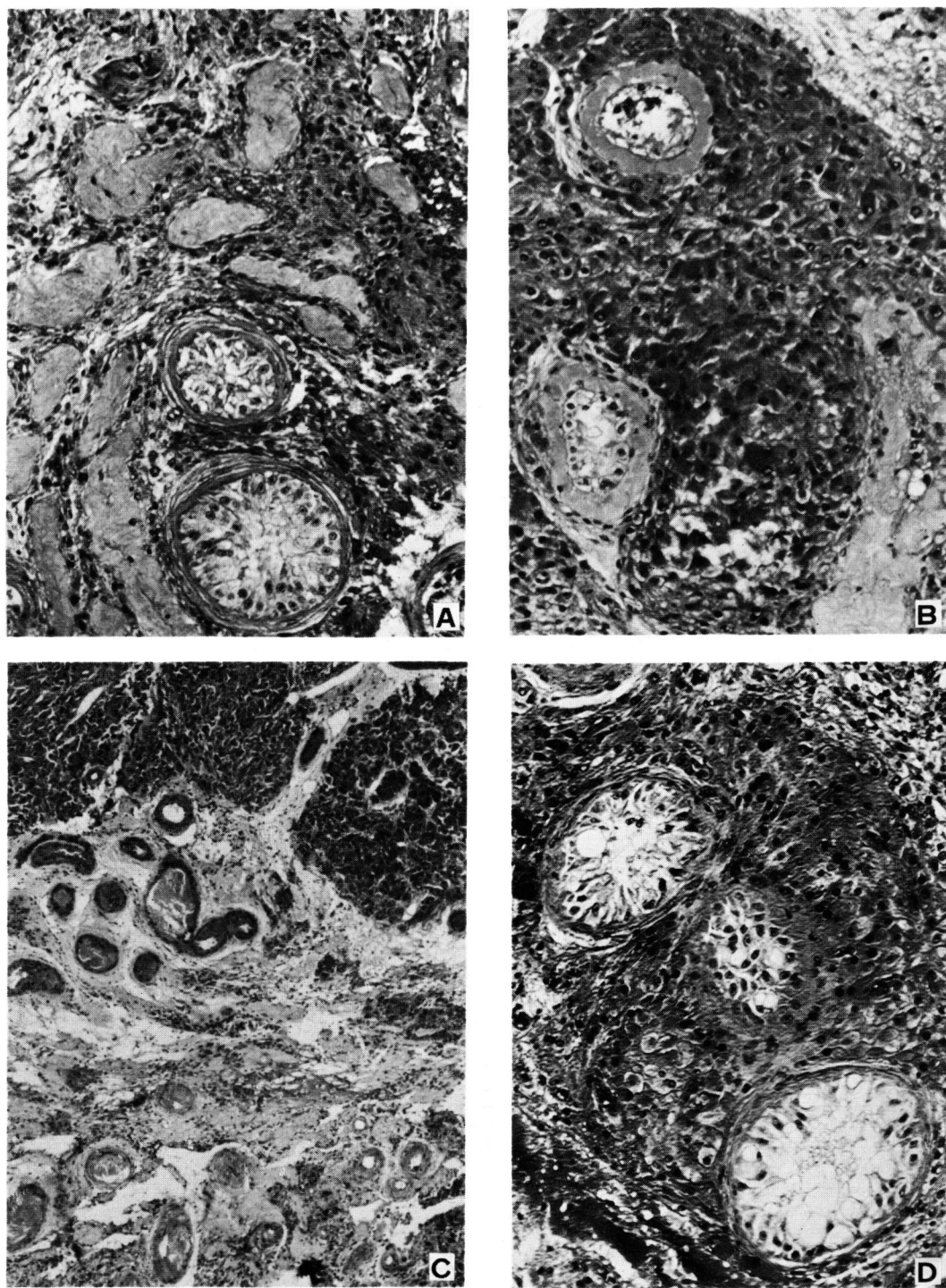


Fig. 11. Testicular histology; A: Case 12, B: Case 13, C: Case 14, D: Case 15. All cases show proliferation of Leydig cells and a sparse lining of the tubules and peritubular fibrosis in (A) and (D). (A- H.E. $\times 100$, B, C, D- H.E. $\times 40$)

の大きさは右 12×9 mm, 左 12×10 mm と小さく, また前立腺は触知されない. トルコ鞍のレ線像に異常所見はない. 精液検査では精液量 0.5 cc と少なく精子は全く認められない.

Sex chromatin test:

Barr 小体 25% $\left\{ \begin{array}{l} 18\% \text{ が one Barr body} \\ 7\% \text{ が two Barr bodies} \end{array} \right.$
(Fig. 1-c)

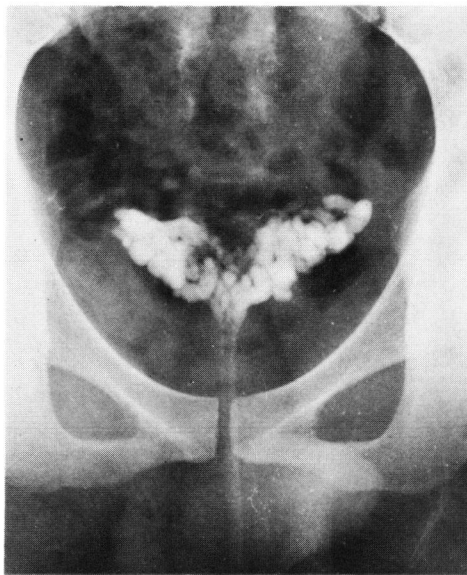
Drumstick 2.8%

尿中 gonadotropins 値: 20 m.u./day

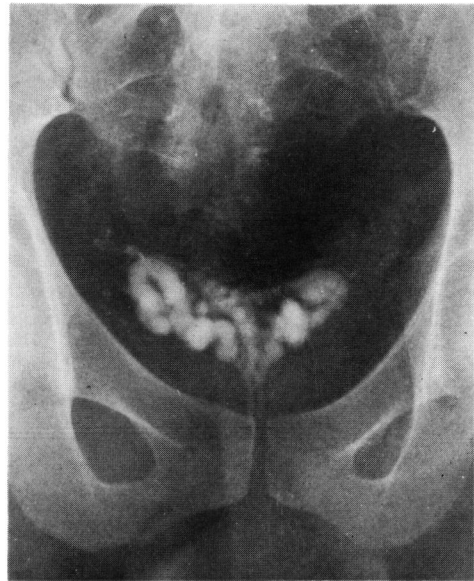
尿中 17-KS 値: 6.2 mg/day

尿中 estrogens 値: 11.4 mcg/day

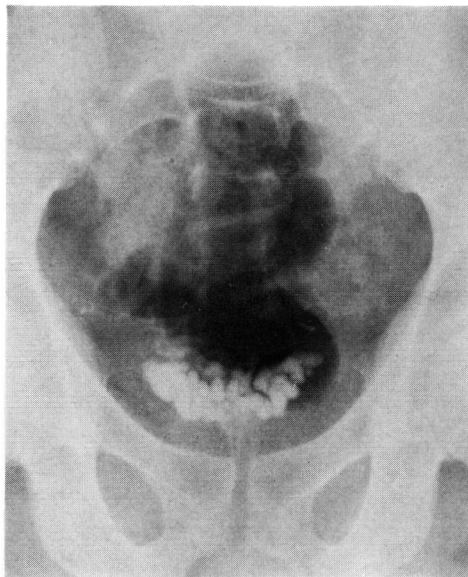
睾丸組織像: 精細管はまばらで精細管内は Sertoli 細胞のみで占められ, 一部の Sertoli 細胞には空胞形成がみられる. 基底膜は肥厚し, peritubular fibrosis が認められる. 間質には Leydig 細胞の増生が著明で nodular hyperplasia がみられる. Leydig 細胞における SC の出現頻度は 11% で, Sertoli 細胞では 3.7



a. type I (++)



b. type II (++)



c. type III (++)



d. type IV (+)

Fig. 12. Seminal vesiculograms: a: Case 9, b: Case 3, c: Case 11 and d: Case 15.

Table 2. Clinical features of 20 sex chromatin-positive males.

Case Number	Clinical Findings						Sex Chromatin		Sex Chromosome	Urinary Hormones				Testicular Histology									
	Age	Penis	Testes		Gynecomastia	Maternal Age at Birth	Barr Body	Drumstick		Gonadotropins	17-KS	17-OHCS	Estrogens	Seminiferous Tubules	Hyalinization	Sex Chromatin in Sertoli Cells	Peritubular Fibrosis	Leydig Cells	Nodular Hyperplasia	Sex Chromatin in Leydig Cells			
			Right	Left																	%	%	m. u./day
	years	cm	mm	mm	years	%	%	m. u./day		mg/day	mg/day	mcg/day	%	%									
1	38	8.0	27× 6	26×11	(-)	32	38	3.2	XXY	92	10.6	7.4	23.5	G. A.	(+)	4.5	(-)	↑	(+)	13			
2	35	7.5	27×16	20×10	(-)	38	20	1.8	XXY	114	12.2	1.9	7.7	G. A.	(+)	4.2	(-)	↑	(+)	10			
3	31	7.5	15× 7	12× 7	(-)	42	20	2.4	XXY	25	6.3	5.6	5.6	G. A.	(+)	2.0	(-)	↑	(+)	5			
4	28	7.0	20× 7	18× 7	(-)	34	19	2.0	XXY	51				G. A.	(+)	6.0	(-)	↑	(+)	12			
5	30	8.0	32×13	33×16	(-)	32	29	3.2						G. A.	(+)	0	(-)	↑	(-)	17			
6	38	6.0	21×11	23× 9	(-)	34	22	2.0						G. A.	(+)	0	(-)	↑	(+)	14			
7	22	6.5	19× 8	20× 9	(-)	38	23	2.4	XXY	58	10.8	13.5	G. A.		(+)	0	(+)	↑	(+)	9			
8	29	5.5	21× 8	19× 8	(-)	31	12	1.8					XY/XXY					H-S and G. A.	(+)	0	(+)	↑	(+)
9	28	6.0	25× 9	25×10	(-)	35	26	1.6						G. A.					(+)	0	(+)	↑	(+)
10	31	7.0	30×12	30×12	(-)	40	6	1.8	G. A.	(+)	1.3	(-)		↑					(+)	8			
11	32	7.0	27×12	26×12	(-)	38	13	2.0	XXY	11	8.8	23.5	18.2	G. A.	(+)	1.0	(+)	↑	(+)	7			
12	32	6.5	32×11	31×11	(-)	30	19	3.2	XXY	3	10.3	25.8		G. A.	(+)	3.0	(+)	↑	(+)	10			
13	26	7.0	25×10	25×10	(-)	36	24	1.2	XXY	30	7.1	17.1	9.4	G. A.	(+)	5.3	(-)	↑	(+)	17			
14	30	6.5	12× 8	15× 9	(-)	35	10	2.4	XXY	55	7.5	22.3	7.4	G. A.	(+)	—	(-)	↑	(+)	16			
15	33	7.0	12× 9	12×10	(-)	34	25	2.8	XXY	20	6.2	8.5	11.4	G. A.	(+)	3.7	(+)	↑	(+)	11			
16	33	6.5	23×11	23×12	(-)	37	24	2.6		4	7.7	17.9	10.3	G. A.	(+)	—	(-)	↑	(+)	5			
17	31	7.5	14× 9	14×10	(-)	31	13	1.8		XXY	G. A.	(+)	—	(-)	↑	(+)	9						
18	25	7.0	20×10	20×10	(-)	39	16	2.0	XXY	G. A.	(+)	1.8	(-)	↑	(+)	11							
19	31	6.0	23× 9	21×10	(-)	41	12	1.6	XXY	G. A.	(+)	—	(-)	↑	(+)	12							
20	13	5.5	21×10	16× 9	(+)	35	16	2.4	XXY	∠3	3.0	14.4	6.3	G. A.	(+)	1.5	(-)	↑	(-)	14			

G. A. : Germinal cell aplasia

S. A. : Spermatogenic arrest

H-S : Hypospermatogenesis

↑ : Increased

→ : Normal

↓ : Decreased

Table 3. Clinical features of 16 sex chromatin-negative males.

Case Number	Clinical Findings						Sex Chromatin Test	Sex Chromosome	Urinary Hormones				Testicular Histology				
	Age	Penis	Testes		Gynecomastia	Maternal Age at Birth			Gonadotropins	17-KS	17-OHCS	Estrogens	Seminiferous Tubules	Hyalinization	Peritubular Fibrosis	Leydig Cells	Nodular Hyperplasia
			Right	Left													
	years	cm	mm	mm		years											
21	36	8.0	38×15	40×16	(-)	28	(-)	X Y	25	9.2	25.3	14.6	G. A.	(-)	(+)	↑	(-)
22	25	7.5	29×11	29×11	(-)	40	(-)		30	12.6	14.0	9.5	G. A.	(-)	(+)	↑	(-)
23	31	8.0	32×20	30×16	(-)	38	(-)		14	3.0	9.5	3.8	G. A.	(-)	(-)	↑	(-)
24	33	8.0	34×18	40×20	(-)	27	(-)		10	7.4	14.1	5.7	G. A.	(-)	(+)	↑	(-)
25	33	7.5	40×20	36×17	(-)	26	(-)	X Y	34	5.6	14.1	4.7	G. A.	(-)	(+)	↑	(+)
26	34	8.0	27×13	27×13	(-)	34	(-)	X Y	3	6.3	9.0	15.0	G. A.	(-)	(+)	↑	(-)
27	29	7.5	34×25	32×20	(-)	26	(-)		7	15.2	34.8	19.4	G. A.	(-)	(+)	↑	(-)
28	30	7.5	46×20	42×16	(-)	23	(-)		12	7.0	16.2	2.1	G. A.	(-)	(+)	→	(-)
29	30	7.5	26×18	25×18	(-)	22	(-)		△3	6.0	11.9	4.8	G. A.	(-)	(+)	↑	(-)
30	37	8.0	40×19	40×18	(-)	21	(-)	X Y	24	14.4	29.8	16.8	G. A.	(-)	(+)	↓	(-)
31	23	8.0	43×28	42×22	(-)	27	(-)	X Y	6	8.1	16.9	12.4	S. A.	(-)	(+)	↓	(-)
32	28	7.5	40×16	41×17	(-)	24	(-)		11	11.5	20.8	11.8	H-S	(-)	(-)	↑	(-)
33	35	8.5	43×26	40×27	(-)	25	(-)		△3	5.0	11.9	4.6	S. A.	(-)	(-)	↓	(-)
34	26	8.0	50×25	46×20	(-)	26	(-)		7	7.7	21.9	8.1	H-S	(-)	(+)	→	(-)
35	32	7.5	43×23	36×19	(-)	31	(-)	X Y	26	12.9	9.3	13.3	H-S	(-)	(-)	→	(-)
36	35	8.0	34×26	35×23	(-)	28	(-)	X Y	△3	8.4	36.8	7.4	S. A.	(-)	(-)	↑	(-)

長浜：男性不妊・性染色質と性染色体異常

Table 4. Sex chromatin and histological findings of testis in 138 cases of azoospermia.

Seminiferous tubules	Leydig cells	Sex chromatin test			
		Positive		Negative	
Germinal cell aplasia	increased ↑	16 (43.2%)		21	
	normal →	0	16 (22.8%)	9	54
	decreased ↓	0		24	
Spermatogenic arrest	↑	0		4	
	→	0		4	28
	↓	0		20	
Hypospermatogenesis	↑	1 (25.0%)		3	
	→	0	1 (2.5%)	10	39
	↓	0		26	

%であった (Fig. 11-d).

精のう腺レ線像：精のう腺の発育は悪く、主管の長さは右 35 mm, 左 32 mm と小さく、また、年令角度も 88° で、石神・森の分類ではIV型の幼若型であった (Fig. 12-d).

4) 辜丸組織像と Sex chromatin

男性不妊のうち無精子症 138 症例について辜丸生検を実施し、その辜丸組織像は germinal cell aplasia 70例 (50.7%), spermatogenic arrest 28例 (20.3%), hypospermatogenesis 40例 (29.0%) であった。このうち SC(+) 17例の辜丸組織像は germinal cell aplasia 16例および hypospermatogenesis 1例で、germinal cell aplasia 70例中16例の22.8%に、hypospermatogenesis 40例中1例の2.5%に SC(+) 者が認められた。また Leydig 細胞の増生が認められる症例についてみれば、45例中17例の37.9%に、germinal cell aplasia に限定すれば37例中16例の43.2%の高率に SC(+) が認められた (Table 4).

SC(+) 者の辜丸組織像は全体的には間質組織が大部分を占め、精細管の数は少なく、精細管の大きさは大小不同でたがいに孤立し、その管径は小さい。精細管内には性細胞を欠き、Sertoli 細胞のみで占められ、また、基底膜の硝子様肥厚のため管腔は狭小となり強度な場合は全く細胞構造を示さず “ghost tubules” を呈し、peritubular fibrosis は Case 9, 11, 12 および15の4症例に認められた (Fig. 11-A, D, 13-C, D). しかし Case 10 の1例に germinal cell aplasia を呈する病変部のほかに spermatogonia から spermatozoa に至るまでのおのおのの精子形成現象が認められたことはすでにのべた (Fig. 9).

間質組織の Leydig 細胞には、大きな胞体に顆粒をもった円い核をした細胞と胞体の小さな細胞が認めら

れ、前者は集団形成 nodular hyperplasia を呈しあまたかも間質細胞腫のごとくであり、後者は全体にびまん性に増殖していた (Fig. 13-A, 15).

Sertoli 細胞における SC の出現頻度は0~6%, 平均2.5%の低率で、Leydig 細胞では5~17%, 平均11.0%とやや高くなるも buccal smears での出現頻度にはおよばない。

一方 SC(-) 例の辜丸組織像では、SC(+) 者に観察されるような精細管の著明な硝子様萎縮および Leydig 細胞の nodular hyperplasia はほとんど観察されない。ただ Case 25 の1例に Leydig 細胞の増生および nodular hyperplasia が認められたが、硝子様変性および SC は認められなかった (Fig. 16).

5) SC(+) 者の精のう腺レ線像

SC(+) 19例の精のう腺レ線像において、その主管の長さは左右ともに 32~60 mm の範囲内で、平均の長さは右 43.1 mm, 左 42.9 mm と左右大差なくほぼ左右対称的な発育が認められた。

石神・森の分類法によれば、II型が9例 (47.4%) で主体をなし、ついでIII型が5例 (26.3%), IV型が3例 (15.8%), そしてI型が2例 (10.5%) に認められた。また、年令角度は 67°~114° 平均92.3° で、19例中15例の79%は成人型 (卅) を呈し、4例21%に幼若型 (+) が認められたが老人型 (卅) は認められなかった (Table 5, 6).

6) SC(+) 者の内分泌学的所見

尿中 gonadotropins 排泄値に関しては、SC(+) 20例のうち12例に施行した。そのうち症例12, 16および20のごとく4ないしは 3 m.u./day 以下の低値を呈する症例も認められたが、SC(+) 男性不妊11例の平均値は 42.3 m.u./day と高値を示し、SC(-) 16例の平均値 9.0 m.u./day との間には明らかに有意な差が認

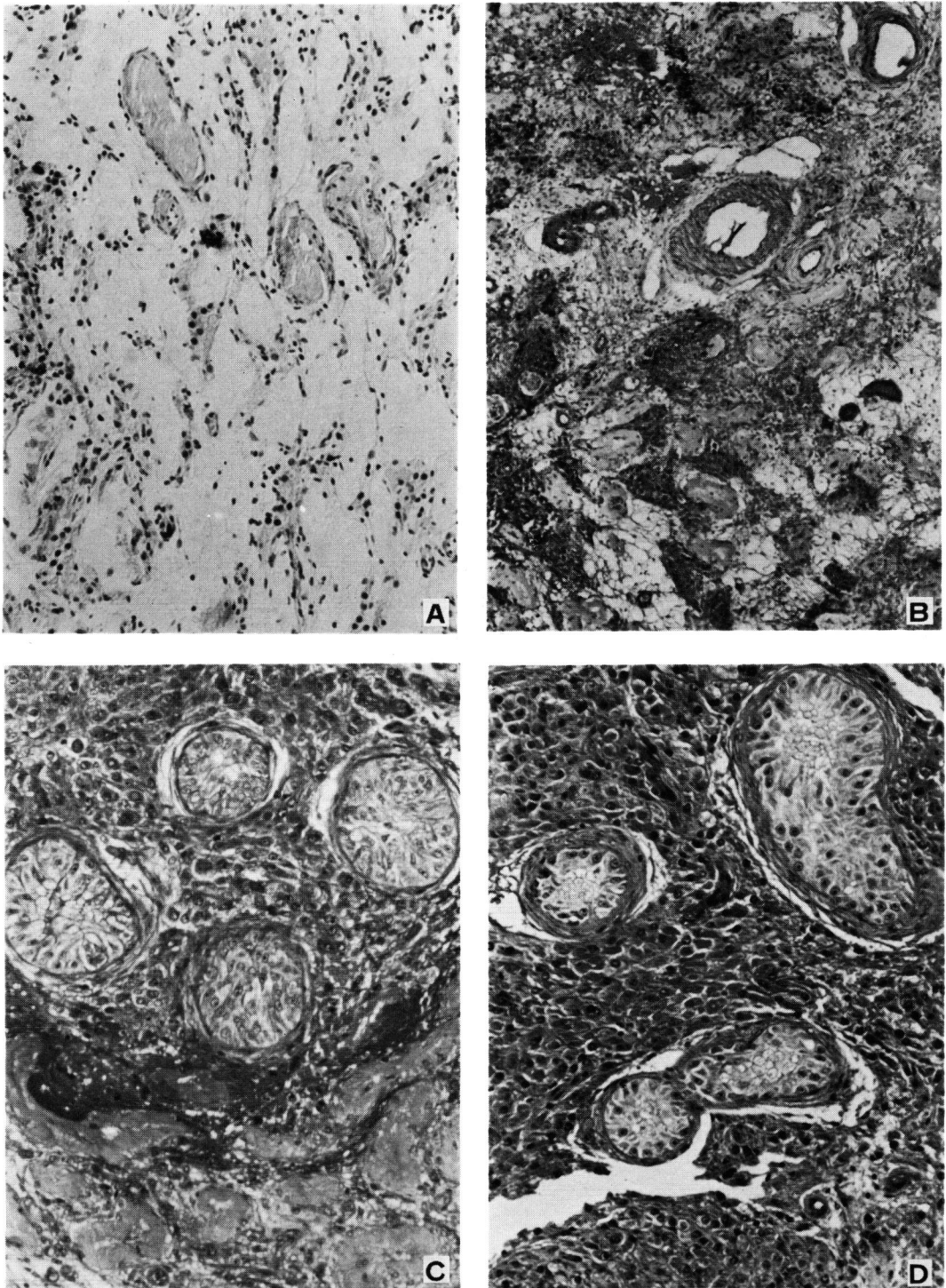


Fig. 13. Testicular histology ; A : Case 5, B : Case 7, C : Case 9, D : Case 11. A and B showing "ghost tubules", C and D showing nodular hyperplasia of Leydig cells and peritubular fibrosis. (A, B : H.E. $\times 40$, C, D : H.E. $\times 100$)

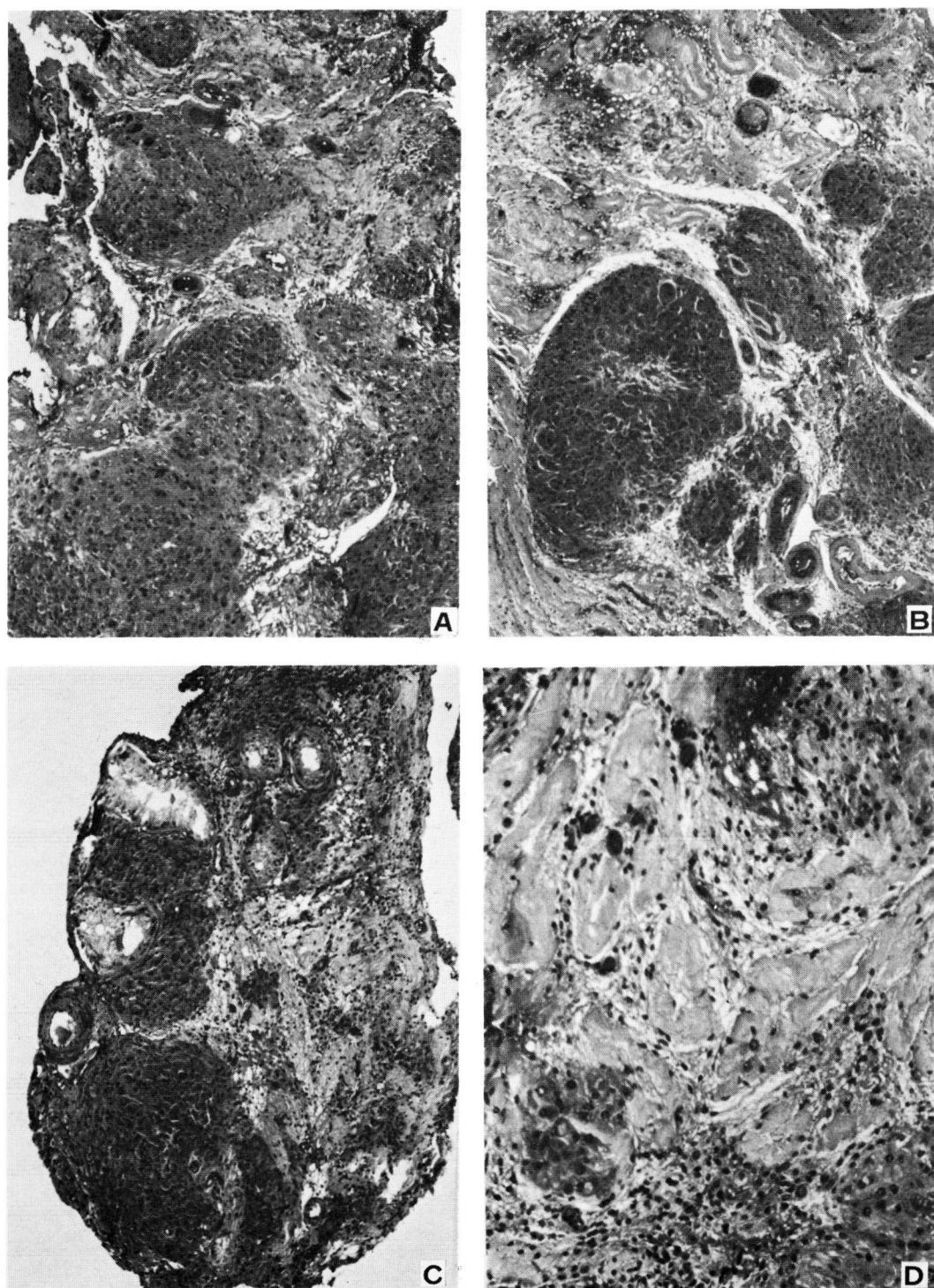


Fig. 14. Testicular histology ; A : Case 16, B : Case 17, C : Case 18, D : Case 19. All cases show nodular hyperplasia of Leydig cells and "ghost tubules". (A, B, C : H.E. $\times 40$, D : H.E. $\times 100$)

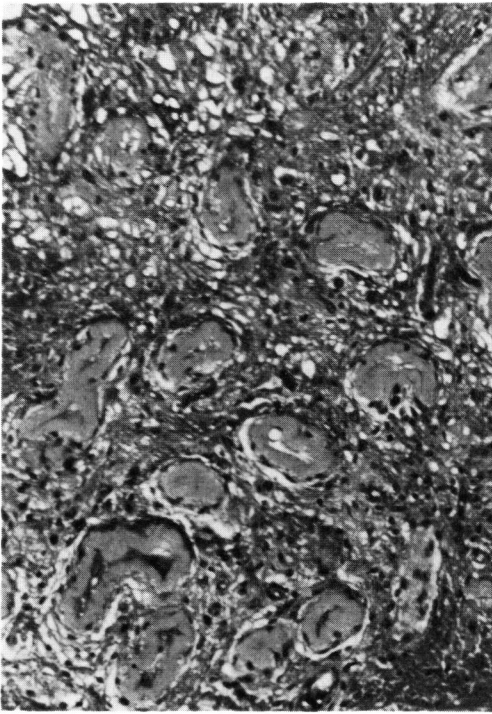


Fig. 15. Testicular histology of Case 20. The seminiferous tubules are small and their basal membranes are thickened. Diffuse Leydig-cell hyperplasia is found (H.E. $\times 100$).

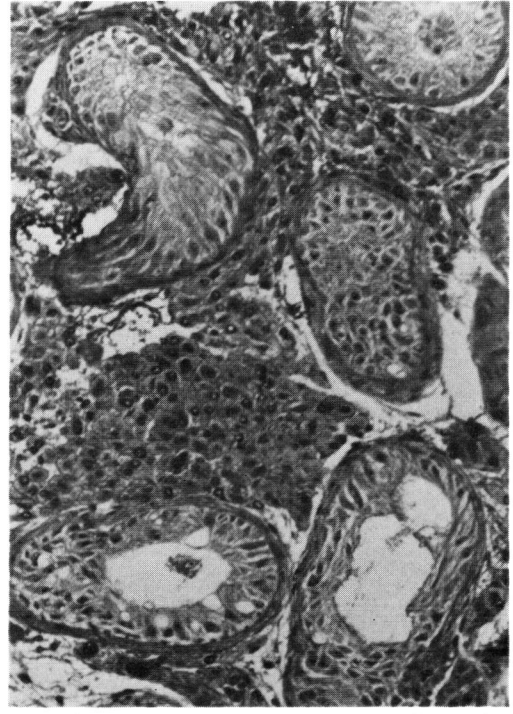


Fig. 16. Testicular histology of sex chromatin-negative male: Case 25. Numerous tubules lined by Sertoli cells and nodular hyperplasia of Leydig cells are found. But a sex chromatin is negative (H.E. $\times 100$).

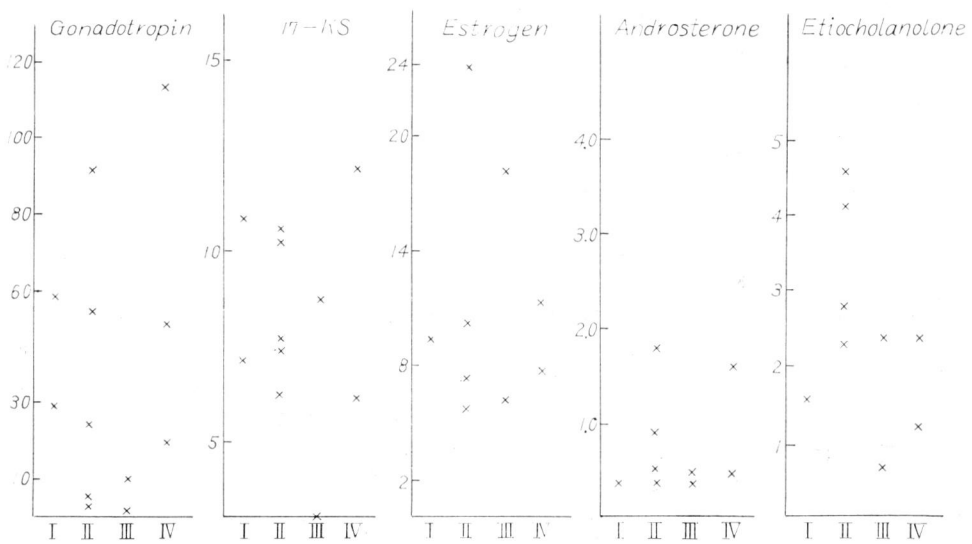


Fig. 17. Relationship between various urinary hormones and seminal vesiculogram.

Table 5. Seminal vesiculographic features of 19 sex chromatin-positive males.

Case Number	Size of main duct		Age angle	Seminal vesiculogram
	Right mm	Left mm		
1	32	45	98°	II type
2	38	32	90°	IV "
3	54	45	93°	II "
4	50	56	90°	II "
5	39	37	87°	IV "
7	45	40	85°	II "
8	32	37	90°	III "
9	53	62	112°	I "
10	45	45	114°	II "
11	34	37	100°	III "
12	45	43	78°	II "
13	60	62	67°	I "
14	45	32	90°	II "
15	35	32	88°	IV "
16	52	55	90°	II "
17	50	47	97°	II "
18	32	34	110°	III "
19	37	39	90°	III "
20	39	35	85°	III "

Table 6. Classification of seminal vesiculograms in 19 sex chromatin-positive males.

Type	Age angle			
	+	+	+	+
I	1	1	0	2(10.5%)
II	2	7	0	9(47.4%)
III	1	4	0	5(26.3%)
IV	0	3	0	3(15.3%)
	4	15	0	19

められた (Table 2, 3). 17-KS 値は正常値ないしは正常下限界値で, 参考例の症例20は 3.0 mg/day と低値であった. 17-KS 分画について SC(+) 19例および SC(-) 16例について測定した. SC(+) 者では, androsterone は症例1の 1.8 mg/day の正常値以外はすべて低値であった. etiocholanolone は症例20の 0.7 mg/day がやや低値であった以外はすべて正常値であった.

androsterone と etiocholanolone との分画比 (以下 A/E 比と略す) は, SC(+) 9例について0.09~1.33平均0.40で, 1.0以上の症例は症例15の1.33の1例に認められた. 一方, SC(-) 16例での A/E 比は0.10~1.70平均0.47で SC(+) と大差なく, 13例が1.0以下で, 1.0以上はわずか3例であった (Table

7).

尿中 estrogens 値は SC(+) 9例について施行し, すべて正常値であったが, 分画値の estrone 値は全般に低値で, 症例1の 4.1 mcg/day および症例11の 5.0 mcg/day の2例のみが正常値であった. estriol 値および estradiol 値は全例正常値であった. また, SC(-) との間に有意な差は認められなかった.

また, 尿中ホルモン値, おもに尿中 gonadotropins 値, 尿中 17-KS 値, 尿中 estrogens 値および 17-KS 分画値である androsterone 値および etiocholanolone 値と, SC(+) 例の精のう腺レ線像との間に有意な相関関係は認められなかった (Fig. 17).

7) SC(+) 者の染色体分析について

SC(+) 20例中15例について染色体分析を施行し, Table 8 のごとき結果を得た.

15例中14例 (93.3%) は染色体数47コで, 分析の結果, 核型はすべて 47, XXY 型であった.

症例10では染色体数46コの核板が61コ中12コ (19.7%) に, 染色体数47コの核板が61コ中48コ (78.7%) にみられるように, 2種類の核板が認められ, 前者は分析の結果核型 46, XY であり, 後者はC群に属するひとつの過剰染色体が認められ, 臨床所見よりX染色体と考えられ, 核型は 47, XXY であった. よって症例10は性染色体構成 XY/XXY mosaic 型 Klinefelter 症候群と診断された (Fig. 8).

また14例の XXY 型のうち1例に XY/XXY mosaic 型が疑われた. すなわち53核板中48コ (90.5%) が染色体数47で, 核型 47, XXY であったが, 残り4核板のうち3コ (5.7%) は 46, XY 型であった. また, Y染色体について Y/F が1.0以上の long Y が症例1, 2, 18および19の4症例 (26.7%) に認められたが long Y による特異な臨床所見は認められなかった (Fig. 5, Table 8).

総括ならびに考按

Klinefelter 症候群は1942年 Klinefelter ら¹⁵⁾によって報告された“gynecomastia, small testes, aspermatogenesis with a-Leydigism and increased excretion of FSH”の症状をもつ症例につけられた名称で, 1945年 Heller and Nelson¹⁶⁾ によって臨床的概念が確立された. しかし, 1949年 Barr ら¹⁷⁾による SC の発見を契機として細胞遺伝学の進歩により, これまで Klinefelter 症候群と呼ばれてきた症例のなかにも SC が陽性を示すものと陰性を示すものがあることが1956年 Nelson ら¹⁸⁾によって指摘され¹⁹⁻²²⁾, 一方1956年 Tjio & Levan²³⁾ によりヒトの正常染色体数は46

Table 7. Chromatographic fractions of urinary 17-KS and estrogens.

	Case number	17-KS total	(IV) Androsterone	(III) Dehydroepiandrosterone	(V) Etiocolanone	(VII) 11-hydroxyandrosterone	(VI) 11-ketoandrosterone	(VII) OH-etiochanolone	(VI) 11-ketoetiochanolone	(V) Andro. (IV)/Etioco.	IV + V / III + VI + VII	Estrogens total	Estrone	Estriol	Estradiol
Sex chromatin-positive	1	10.6	1.8	1.6	4.6	0.7	0.8	0.5	0.8	0.39	1.52	23.5	4.1	16.1	3.3
	2	12.2	0.4	4.9	2.4	1.6	1.6	0.4	0.9	0.17	0.30	7.7	1.0	6.1	0.6
	3	6.3	0.5	1.8	2.3	0.6	0.4	0.4	0.3	0.22	1.12	5.6	1.1	3.7	0.8
	11	8.8	0.5	2.8	2.3	1.6	0.9	0.4	0.3	0.22	0.47	18.2	5.0	9.3	3.9
	13	7.1	0.4	2.2	1.6	0.9	0.4	1.1	0.5	0.25	0.39	9.4	1.2	7.5	0.7
	14	7.5	0.9	2.0	2.8	0.6	0.6	0.2	0.4	0.32	0.98	7.4	2.7	3.3	1.4
	15	6.2	1.6	1.5	1.2	0.4	0.2	1.0	0.3	1.33	0.82	11.4	2.1	7.3	2.0
	16	7.7	0.4	1.9	4.1	0.2	0.4	0.2	0.5	0.09	1.41	10.3	1.6	6.0	2.7
	20	3.0	0.3	0.9	0.7	0.3	0.3	0.2	0.3	0.43	0.50	6.3	1.6	3.7	1.0
Sex chromatin-negative	21	9.2	0.2	2.9	1.6	2.6	1.0	0.4	0.5	0.13	0.24	14.6	4.4	7.8	2.4
	22	12.6	0.6	3.6	3.4	2.1	1.5	0.5	0.9	0.18	0.47	9.5	2.6	5.9	1.0
	23	3.0	0.1	1.2	1.0	0.2	0.2	0.2	0.1	0.10	0.58	3.8	1.5	1.9	0.4
	24	7.4	2.9	0.7	1.7	0.5	0.5	0.6	0.5	1.70	1.64	5.7	2.0	3.2	0.5
	25	5.6	0.7	1.4	1.3	1.0	0.6	0.3	0.3	0.54	0.56	4.7	0.3	4.2	0.2
	26	6.3	0.8	1.1	2.4	0.5	0.4	0.5	0.6	0.33	1.03	15.0	1.9	11.9	1.2
	27	15.2	0.9	5.6	2.8	3.1	1.1	0.9	0.8	0.32	0.32	19.4	0.9	16.3	2.2
	28	7.0	0.3	2.2	2.3	1.2	0.2	0.5	0.3	0.13	0.59	2.1	0.8	1.2	0.3
	29	6.0	0.2	2.1	0.9	1.1	0.4	0.3	1.0	0.22	0.22	4.8	1.4	3.0	0.4
	30	14.4	0.9	3.5	5.3	1.8	0.7	0.6	1.6	0.17	0.76	16.8	3.3	9.2	4.3
	31	8.1	0.6	2.4	2.7	1.1	0.5	0.2	0.6	0.22	0.69	12.4	1.2	10.5	0.7
	32	11.5	3.6	2.3	3.5	0.5	0.8	0.3	0.5	1.03	1.61	11.8	1.5	8.8	1.5
	33	5.0	0.8	1.2	0.6	0.9	0.7	0.2	0.6	1.33	0.39	4.6	1.5	2.7	0.4
	34	7.7	0.9	1.7	2.8	0.6	0.9	0.3	0.5	0.32	0.93	8.1	1.4	5.2	1.5
	35	12.9	2.1	3.5	3.6	0.9	1.4	0.3	1.1	0.58	0.79	13.3	1.5	10.3	1.5
	36	8.4	0.5	2.4	2.7	0.9	1.3	0.1	0.5	0.18	0.62	7.4	1.0	4.7	1.7

と確認され、1959年 Ford^{24,25)}の染色体分析により SC と sex chromosome との関係も明らかにされ、SC(+) と SC(-) とでは発生病理学的に明らかに別種のものと考えられ細胞遺伝学の立場より根本的に異なる両者をひとつにする Klinefelter 症候群なる名称は不適当で、最近では多くの学者が SC(+) 例のみを Klinefelter 症候群と呼称しているのが現状である。

1) SC(+) Klinefelter 症候群の出現頻度

一般男子出生にたいする本症候群の出現頻度に関しては、1959年 Moore²⁷⁾ が1911人中5例の SC(+) 者を報告して以来、Bergemann²⁸⁾ の 4/1890, Maclean

ら²⁹⁾ の 21/10725, Marden ら³⁰⁾ の 7/2206 といった報告にみられるように0.23%に本症候群の出生が認められている。また Züblin³¹⁾ や Ferguson-Smith ら³²⁾ によって Klinefelter 症候群と精神薄弱児との関連性が指摘され、おおよそ精薄男子100人に1人の割合で SC(+) 例が発見されている^{18,33~36)}。

一方 Klinefelter 症候群の多くは不妊であるが男性不妊を対象にした報告は少なく、1957年 Ferguson-Smith ら³⁷⁾ ははじめて精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の男性不妊322例中10例の3.0%に、無精子症50例中6例の12%に本症候群を認めたと述べている。また Jirasek and Raboch¹⁹⁾ は性腺発育不全症167例中31例の12.5

Table 8. Chromosome count distribution.

Case number	Tissue	≤45	46	47	48≤	Total	Karyotype	Remarks
1	Blood	1	1	55	1	58	47, XXY	Y/F=1.1
2	"	1	3	46	1	51	47, XXY	Y/F=1.02
3	"	1	2	48		55	47, XXY	
5	"		1	47		48	47, XXY	
9	"		1	45		46	47, XXY	
10	"	1	12	48		61	46, XY/47, XXY	XY/XXY mosaicism
11	"		1	49		50	47, XXY	
12	"		1	35		36	47, XXY	
13	"		1	24		25	47, XXY	
14	"	1	4*	48		53	47, XXY	*3 cells with a possible 46, XY karyotype
16	"		1	18		19	47, XXY	
17	"		1	23		24	47, XXY	
18	"		2	50		52	47, XXY	Y/F=1.04
19	"	1	1	49		51	47, XXY	Y/F=1.02
20	"	1	1	47		49	47, XXY	

％に、Nowakowsky ら³⁸⁾は hypogonadism 202 例中 40 例の 20％に、Overzier³⁹⁾は hypogonadism の 10％に本症候群を認めている。本邦では松本ら⁴⁰⁾は男性不妊 115 例中 5 例の 3.5％に、松下⁴¹⁾は男性不妊 105 例中 8 例の 7.6％に、うち無精子症 41 例中 8 例の 19.5％に、竹内ら⁴²⁾は男性不妊 148 例中 11 例の 7.4％に SC(+) 者を認め、これら 11 例の性染色体はすべて XXY 型であったと報告している。以上のように男性不妊または hypogonadism を主訴とする患者における本症候群の発生頻度は一般男子出生における頻度の約 10～30 倍の割合である。

著者の結果では、全男性不妊患者 682 例中 19 例の 2.8％に、造精機能障害の考えられる精子数 $60 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の男性不妊 598 例 (87.3％) 中 19 例の 3.2％に認められたが、SC(+) 者は乏精子症には認められず無精子症にのみみられ、207 例中 19 例の 9.2％に認められた。この率は前記の率より少々低率ではあるが、germinal cell aplasia においては 70 例中 16 例の 22.8％に、また Leydig 細胞の増生している 37 例についてみると 43.7％の高率に SC(+) 者が認められた。このことから睾丸生検のさいの睾丸組織所見で germinal cell aplasia および Leydig 細胞の増生とくに nodular hyperplasia の認められる場合には性染色体異常を考慮して SC test をはじめとする性染色体異常に関する諸検査が必要ではないと思われる。

2) 睾丸組織像について

男性不妊を含めたいわゆる男子性腺機能不全症の睾丸組織について種々の分類法⁴³⁻⁴⁶⁾がなされているが、睾丸は精細管の造精作用と間質細胞の男性ホルモン分

泌作用との異なった 2 つの組織より成り、したがって造精機能の立場より精細管組織所見を、1) germinal cell aplasia, 2) spermatogenic arrest, 3) hypospertogenesis, 4) normal の 4 型に分け、さらに基底膜の肥厚、硝子様変性、peritubular fibrosis の有無および間質組織については間質細胞の動態について分類し、自験例の無精子症 138 例を記載したものが Table 4 である。

Klinefelter 症候群の睾丸組織像には特徴的な所見がみられ、Overzier³⁹⁾によれば睾丸組織所見のみから本症候群を鑑別することが可能であるとまでいわれ、その特異所見として精細管の大小不同、著明な硝子様萎縮、基底膜での弾力線維の欠如および部分的に変化に陥った Leydig 細胞の集落状増殖であるとしている。自験例の思春期後の SC(+) 17 例についても Overzier の述べているごとく、散見される精細管はたがいに孤立し、その管径は大小不同で、精細管内には精祖細胞は認められず Sertoli 細胞のみで占められているかまたは硝子様変性のため萎縮硬化し“ghost tubules”と化していた。間質には変性を起こしたと思われる空胞形成あるいは色素沈着を伴った Leydig 細胞があたかも間質細胞腫のごとく集落形成をなし増生していた。SC は Sertoli 細胞において平均 2.5％に、Leydig 細胞において平均 11％に認められたことは組織での SC(+) 者の鑑別診断に有効な指標となった。

しかし Klinefelter 症候群のなかにはまれではあるが完全な造精機能の認められる症例があり^{20, 49-54, 58)}、Bunge & Bradbury^{47, 48)} ははじめて 19 才の症例で辜

丸表層部より深層部のほうがより造精機能が保持されており、1つの小さな組織片では造精機能が保持された所見を見落とす可能性のあることを指摘しているごとく、睾丸生検にあたってはじゅうぶん睾丸深層部まで採取することが必要である。Barr^{55,56)} および Steinberger ら⁵⁷⁾ は spermatogenesis の認められる場合には性染色体構成 XY/XXY の mosaic 型が考えられると指摘し、Steinberger らは spermatogenesis の認められる部分は XY の組織から成り、germinal cell aplasia の部分は XXY の組織から成っているのではないかと指摘している。自験例の1例に spermatogenesis が認められ、その性染色体構成は XY/XXY mosaic 型であり、spermatogenesis の認められる精細管では SC は認められなかったが、germinal cell aplasia の精細管の Sertoli 細胞では 1.3% に、Leydig 細胞においては 8% に SC が認められ、このことは Steinberger らの意見に一致する。

また Klinefelter 症候群に認められる特異な睾丸組織所見は、Overzier⁵⁸⁾ によれば精細管萎縮は gonadotropin 分泌増に伴うもので思春期前ではみられないと述べ、また Siebenmann and Prader⁵⁹⁾ は 13 才の症例ではまだ間質組織に Leydig 細胞の増殖を認めなかったと述べている。しかし自験参考例の 13 才の症例でまだ gonadotropin の分泌も低く UG は 3 m.u./day 以下であったが、睾丸組織像はすでに成人例にみられるような精細管の著明な硝子様変性がみられ、間質には Leydig 細胞の増生が認められた (Fig. 15)。また Mikamo⁶⁰⁾ は 3 カ月、4 カ月 および 12 カ月の Klinefelter 症候群の精細管の精祖細胞の数量について同年令層の正常男子のそれと比較し、24%, 18% および 0.1% のごとく加齢とともに精祖細胞の減少していることを報告している。以上のことから睾丸組織において生後 3 カ月ですでに精細管の精祖細胞に変化が認められることは、gonadotropin 分泌に関係なく先天的な性染色体異常に基づく X 染色体過剰による選択的精細管不全ではないかと考えられる。

3) 精のう腺レ線像について

著者は石神・森²⁾ の分類法によって SC(+) 19 例を記載したものが Table 6 である。これまで性腺機能失調症あるいは男性不妊における精のう腺レ線学的検索は森¹⁾、山本⁶¹⁾、美川⁶²⁾ および石神⁶³⁾ の文献にみられるが、SC(+) 者の精のう腺レ線像に関する文献は酒徳ら⁴⁵⁾ の 1 例 XX/XXY mosaic 型の Klinefelter 症候群について“両葉ともにやや小さく発育が不良である”という II 型と思われる報告に接するのみである。

自験例の SC(+) 19 例の精のう腺レ線像は I 型が 2 例 (10.5%)、II 型が 9 例 (47.4%) で大半を占め、III 型が 5 例 (26.3%) および IV 型が 3 例 (15.8%) であった。

II 型の内分泌学的説明として、森²⁾ は脳下垂体よりの各種内分泌物質がいちおう作用しても睾丸自体からの物質の作用がないかあるいは少なかった場合が想起されるとし、山本⁶¹⁾ も形態的に II 型が多く同様な推論を指摘している。しかし SC(+) 例における精のう腺レ線像と UG、17-KS 値、尿中 estrogens 値および 17-KS 分画値としての androsterone および etiocholanolone との関係について有意な相関関係が認められなかったことから、精のう腺は androgen 活性度に応じて機能的にも形態的にも可逆的な変化を示すとされているが、SC(+) 例の精のう腺は、たんに androgen のみによって変化するのではなく 2~3 の内分泌物質の相互作用あるいは組織そのものの androgen 感受性の低下によって種々の形態的な変化を呈したのではないかと思われる。

4) 内分泌学的所見について

Klinefelter 症候群の尿中 ホルモン排泄値に関し、Klinefelter ら¹⁵⁾ が UG の高値なることを本症の特徴のひとつであると報告して以来、思春期後の本症ではほとんど必発の所見とされてきた^{64,65)}。しかしこれに反し本症候群でも低値ないしは正常値を示す症例が報告されている⁶⁶⁻⁶⁸⁾。自験例の思春期後の 11 例の SC(+) 者について 5 例は 51~114 m.u./day と高値であったが、他の 6 例は 3~30 m.u./day の低値ないしは正常値であった。UG と Leydig 細胞の増生に関しては、SC(+) 11 例中 5 例は UG 高値とともに Leydig 細胞の増生を認めたが、UG が低値ないしは正常値を示す 6 例および参考症例においても Leydig 細胞の増生が認められたことから、両者の間には必ずしも有意な相関関係があるとは思われない。

つぎに尿中 17-KS 値に関して Klinefelter 症候群では従来から低値ないしは正常範囲の下限界値に近いとされている⁶⁹⁾。自験例では 5 例が低値を示し、5 例が正常下限界値であった。

水谷⁷⁰⁾ は 17-KS 分画値に着目し、わずか 1 例であるが陰茎は小児様に小さく女性乳房を合併した本症候群 (SC は不明) について、11-oxygenated 17-KS は正常またはやや高値を示す反面 etiocholanolone および androsterone が正常男子に比べ著しく低く、また A/E 比が 1.0 より小であることを報告し、その高井ら⁶⁹⁾ は本症候群の 2 症例 (XXY 型) について同様な結果を示している。しかし自験例の SC(+) 9 例

(このうち8例はXXY型)については1例がA/E比1.33を示し、8例が1.0より小であった。一方SC(一)16例では13例(81.2%)が1.0より小で、3例(18.8%)が1.0より大であった。したがってA/E比が1.0以下を示す症例はKlinefelter症候群のみならず睾丸組織に破壊像の認められる男性不妊のSC(一)例にも認められ、またKlinefelter症候群でも1.0以上を示す症例があり⁷¹⁾、このA/E比が1.0以下を示すことがKlinefelter症候群の特異所見とはみなされない。

5) 性染色体について

Jacobら^{24,25)}によりKlinefelter症候群の性染色体がXXY型あるいはmosaicismであることが報告されて以来、性染色体の数的異常および構造的異常はXXY型を最多とし、本症候群の基本型とされている。SCとsex chromosomeとの数的関係についてSCの最大出現数はX染色体数より1を減じたもの⁷²⁾で、SCの1細胞核における出現数から性染色体構成を推定することが可能であるが、SCの出現率が低率の場合および染色体分析にあたり染色体分布に10%以上を占めるものが2つ以上ある場合にはmosaic型を考慮する必要がある。

自験例のXY/XXY mosaic型ではSCの出現度は他のXXY型での出現頻度より低く、染色体数分布では染色体数46コのが61核板中12コ(19.8%)、47コのが61核板中46コ(78.7%)であった。性染色体の構造異常として大きいX染色体および小さいX染色体⁷³⁾そして異常に長いY染色体^{14,74,75,76,78)}が知られているが、性染色体の数的異常を含め、臨床症状との間にはあまり著明な変化は認められていない⁷⁹⁾。しかしX染色体数が増加するにつれ知能指数の低下することが知られている⁶⁶⁾。自験例の男性不妊に認められたSC(+)19例についてはさほど強い知能低下は臨床的には認められなかった。自験15例中4例の26.7%にlong Yを認めたが、それによる特異な臨床所見は認められなかった。

性染色体型と精子形成能^{80,81,82)}について自験の1症例XY/XXY mosaic型に微弱ながらspermatogenesisがみられたが臨床的には全く無精子症であった。またその他のXXY型14例においては全く精子形成能は認められなかった。

結 語

1) 男性不妊患者682例中19例の2.8%に、造精機能障害の考えられる精子数 $60 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の男性不妊598例(87.3%)中19例の3.2

%に性染色質陽性者が認められた。

2) 性染色質陽性者は乏精子症ではみられず、無精子症にのみ認められ、207例中19例の9.2%に認められた。

3) 睾丸生検を施行した無精子症138例において、germinal cell aplasiaを示すもの70例あり、そのうち性染色質陽性者は16例の22.8%に認められた。

4) 性染色質陽性者の睾丸組織所見において、Sertoli細胞では0~6%平均2.5%に、Leydig細胞では5~7%平均11.0%に性染色質が認められたことは、睾丸組織においてKlinefelter症候群の鑑別診断に有効な指標であった。

5) 性染色質陽性19例の精のう腺レ線像は石神・森の分類法によれば、I型は2例(10.5%)、II型は9例(47.4%)、III型は5例(26.3%)およびIV型は3例(15.3%)で明らかにII型が多かった。

6) 性染色質陽性の9例および陰性の16例について17-KS分画値を測定したが、androstosterone/etiocholanoloneについては、陽性例と陰性例との間にとくに有意な差は認められなかった。

7) 性染色質陽性15例について性染色体分析を施行した。そのうち14例(93.3%)がXXY型で、ただ1例(6.7%)にXY/XXY mosaic型が認められ、その睾丸組織では微弱ながらspermatogenesisが認められた。

稿を終るにあたり、ご懇篤なご指導とご校閲を賜わった恩師石神襄次教授に心から感謝の意を捧げ、また本研究にご助言をいただいた解剖学教室第II講座溝口史郎教授および元泌尿器科教室助教授の原信二博士に深く感謝の意を表します。また本研究にご協力いただいた泌尿器科教室の諸先生方に心から感謝いたします。

なお本論文の要旨は第58回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 石神襄次・ほか：日不妊会誌，7：17，1962。
- 2) 石神襄次：泌尿器科治療学，p.686，医学書院，東京，1970。

- 3) 山本 治：泌尿紀要，7：699，1961.
- 4) 渋谷喜守雄：外科，25：817，1963.
- 5) Klinger, H. P. and Ludwig, K. S.: Stain Technol., 32: 235, 1957.
- 6) Sohval, A. R. and Casselman, W. G. B.: Lancet, 2: 1386, 1961.
- 7) 玉田太朗：産婦の世界，21：265，1969.
- 8) 鈴木雅州・ほか：綜合臨床，18：80，1969.
- 9) 石神襄次：手術，4：40，1950.
- 10) 石神襄次：日不妊会誌，1：27，1957.
- 11) 森 昭：泌尿紀要，3：543，1957.
- 12) 加藤 禮：医人薬人，19：18，1970.
- 13) 古山順一：綜合臨床，18：41，1969.
- 14) 佐々木本道：綜合臨床，18：17，1969.
- 15) Klinefelter, H. F. et al.: J. Clin. Endocr., 2: 615, 1942.
- 16) Heller, C. G. and Nelson, W. O.: J. Clin. Endocr., 5: 1, 1945.
- 17) Barr, M. L. and Bertram, E. G.: Nature, 163: 676, 1949.
- 18) Nelson, W. O.: Acta Endocr. K'hvn, 23: 227, 1956.
- 19) Jirasek, J. E. and Raboch, J.: Endokrinologie, 35: 1, 1957.
- 20) Segal, S. J. and Nelson, W. O.: J. Clin. Endocr., 17: 676, 1957.
- 21) Greenblatt, R. B.: Recent. Progr. Hormone Res., 14: 335, 1958.
- 22) Shirren, C.: Arch. Klin. Exper. Dermat., 221: 134, 1960.
- 23) Tjio, J. H. and Levan, A.: Hereditas, 42: 6, 1956.
- 24) Ford, C. E. et al.: Nature, 183: 1030, 1959.
- 25) Jacobs, P. A. et al.: Nature, 183: 302, 1959.
- 26) 石神襄次：日本臨床，26：2914，1968.
- 27) Moore, K. L.: Lancet, 1: 217, 1959.
- 28) Bergemann, E.: Schweiz. Med. Wschr., 10: 292, 1961.
- 29) Maclean, N. et al.: Lancet, 1: 286, 1964.
- 30) Marden, P. M. et al.: J. Pediat., 64: 357, 1964.
- 31) Züblin, W.: Acta Endocr., 14: 137, 1953.
- 32) Ferguson-Smith, M. A.: Lancet, 3: 952, 1958.
- 33) Ferguson-Smith, M. A.: Lancet, 1: 219, 1959.
- 34) Mosier, H. D. et al.: Pediatrics, 59: 291, 1960.
- 35) 駒瀬元治：ホと臨，14：893，1966.
- 36) 松本英重・ほか：日泌尿会誌，61：922，1970.
- 37) Ferguson-Smith, M. A. et al.: Lancet, 2: 167, 1957.
- 38) Nowakowski, H. et al.: Acta Endocr., 30: 296, 1959.
- 39) Overzier, C.: Intersexuality, p. 227, Academic press, London & N. Y., 1963.
- 40) 松本英重・ほか：第15回日本不妊学会総会，演題31，1970.
- 41) 松下鉦三郎：日泌尿会誌，60：777，1969.
- 42) 竹内睦男・ほか：臨床泌尿，24：153，1970.
- 43) Nelson, W. O.: J.A.M.A., 151: 449, 1953.
- 44) 森 昭：泌尿紀要，3：687，1957.
- 45) 酒徳治三郎・ほか：泌尿紀要，4：610，1958.
- 46) 山本 治：泌尿紀要，9：229，1963.
- 47) Bunge, R. G. et al.: J. Urol., 76: 758, 1956.
- 48) Bunge, R. G. et al.: J. Urol., 78: 775, 1957.
- 49) Nelson, W. O.: Fert. & Steril., 8: 527, 1957.
- 50) Witschi, E. et al.: J. Clin. Endocr., 17: 737, 1957.
- 51) Harrer, G.: Wien. Klin. W'schr., 13: 280, 1958.
- 52) Holub, D. A. et al.: J. Clin. Endocr., 18: 1359, 1958.
- 53) Raboch, J. et al.: Endokrinologie, 39: 203, 1960.
- 54) Raboch, J.: Fert. & Steril., 15: 331, 1964.
- 55) Barr, M. L. et al.: J. Ment. Defic. Res., 6: 65, 1962.
- 56) Barr, M. L.: Fert. & Steril., 17: 429, 1966.
- 57) Steinberger, E. et al.: J. Clin. Endocr., 25: 1325, 1965.
- 58) Futterweit, W.: Fert. & Steril., 18: 492, 1967.
- 59) Siebermann, R. et al.: Schweiz. Med.

- Wschr, 88: 607, 1958.
- 60) Mikamo, K. et al.: Fertil. & Steril., 19: 731, 1968.
- 61) 山本 治：泌尿紀要, 9: 481, 1963.
- 62) 美川郁夫：日泌尿会誌, 58: 663, 1967.
- 63) Ford, C.E. et al.: Lancet, 1: 709, 1959.
- 64) Briggs, D.K. et al.: J. Urol., 80: 57, 1958.
- 65) Giorgi, E.P. et al.: J. Clin. Endocr., 23: 197, 1963.
- 66) 高井修道・ほか：ホと臨, 14: 870, 1966.
- 67) 川倉宏一：ホと臨, 16: 903, 1968.
- 68) 佐藤昭太郎・ほか：日泌尿会誌, 61: 740, 1970.
- 69) Stewart, J.S.S. et al.: Quart. J. Med., 28: 561, 1959.
- 70) 水谷修太郎：日泌尿会誌, 54: 706, 1963.
- 71) 酒徳治三郎・ほか：泌尿紀要, 13: 819, 1967.
- 72) Smith, A.: Lancet, 2: 318, 1960.
- 73) Valencia, J.I. et al.: Lancet, 1: 143, 1964.
- 74) Wijck, J.A.M. et al.: Lancet, 1: 218, 1962.
- 75) de la Chapelle, A. et al.: Acta Endocr., 44: 165, 1963.
- 76) Makino, S. et al.: Cytologica, 30: 274, 1965.

(1972年2月24日受付)