

男子不妊を主訴とした XX male の 2 例

横浜市立大学医学部泌尿器科 (主任: 窪田吉信教授)

湯村 寧, 菅野ひとみ, 小川 毅彦

斎藤 和男, 佐藤 和彦, 窪田 吉信

横浜赤十字病院泌尿器科

岩崎 皓, 沢田 卓人

TWO CASES OF 46,XX MALE WITH CHIEF COMPLAINT OF INFERTILITY

Yasushi YUMURA, Hitomi KANNO, Takehiko OGAWA,

Kazuo SAITO, Kazuhiko SATO and Yoshinobu KUBOTA

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

Akira IWASAKI and Takuto SAWADA

From the Department of Urology, Yokohama Red Cross Hospital

We report two cases of XX male with chief complaints of infertility. Physical examination of both patients aged 42 and 29 demonstrated normal male habitus except for small testes. Semen analyses demonstrated no spermatozoa. Endocrinological examinations showed hypergonadotrophic hypogonadism. Vesiculograms demonstrated normal seminal tracts. Histological examination of their testes did not reveal germ cells; one case lacked seminiferous tubules and there was hyalinization in the seminiferous tubule in another case. Chromosomal analyses of peripheral blood demonstrated 46,XX. The sex-determining region Y gene was positive and DAZ (deleted in azoospermia) gene was negative in both cases.

(Acta Urol. Jpn. 49: 727-734, 2003)

Key words: XX male, Sex-determining region Y (SRY), Male infertility

緒 言

XX male は Chapelle らにより 1964 年に初の報告がなされた染色体異常による性分化異常であり¹⁾ 表現型は男性で性腺の障害のみ認められ成人になり男子不妊として見いだされる。その発生頻度は 9,000~20,000 出生に 1 人といわれ²⁾、男子不妊患者における頻度は 0.2% といわれている³⁾ 症例が少ないため病理、臨床像の全容はいまだ明らかにされていない。今回われわれは不妊を主訴とする本疾患 2 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 1 : 42 歳, 男性

主訴 : 不妊

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし。妻は 28 歳で産婦人科的に異常なし。

現病歴 : 5 年 5 カ月の不妊を主訴に当院産婦人科を受診し、無精子症を指摘され当科へ紹介された。性欲は正常で、性交も可能であった。

来院時現症 : 身長 160 cm, 体重 58 kg, 全身所見で異常は認めない。体型, 体毛, 陰毛は男子型で二次性徴発育は正常であった。陰茎の長さは正常だが精巣容積は右 5 ml, 左 3 ml であった。

血液生化学検査, 尿検査に異常は認めない。内分泌検査では FSH 46.6 mIU/ml (1.8~13.6), LH 17.0 mIU/ml (1.1~8), 血清 testosterone 4.46 ng/ml (2.7~10.7), プロラクチン 1.9 ng/ml (1.5~9.7) と FSH と LH の上昇を認めた。LH-RH test では LH-RH 100 µg 皮下注射後 1 時間で血中 LH は 15.4 mIU/ml から 100 mIU/ml と約 6.5 倍に上昇し、正常な反応であった。hCG test では hCG 6,000 単位筋肉注射後 3 日で血清 testosterone は 2.82 ng/ml から 3.48 ng/ml と約 1.2 倍の上昇であり、性腺の機能低下が示唆された (Fig. 1)。

精液検査所見 : 量は 3.0 ml, 無精子症であった。なお精液の遠心分離は施行しなかった。

染色体検査 : 末梢リンパ球培養 G band 法にて、細胞 20 個において検査を行ったところ 46,XX と女性の核型であった。また 2 番染色体短腕 p11, 長腕 q13 を切断点とする腕間逆位が認められた (Fig. 2A)。以

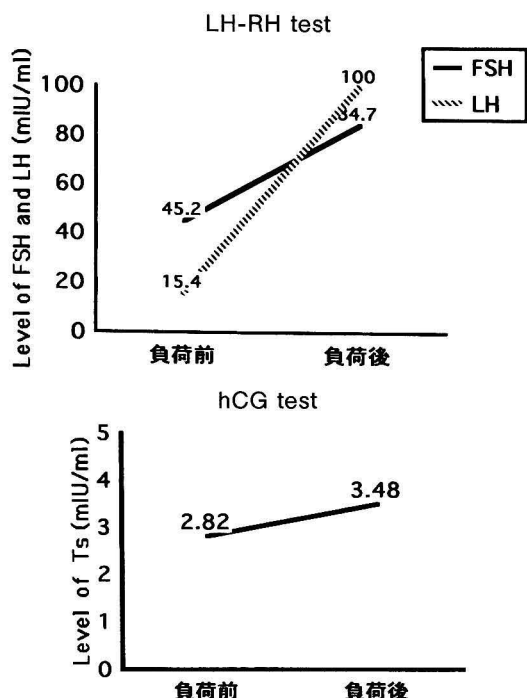


Fig. 1. Results of LH-RH test and hCG test in case 1: Blood sampling was performed within 60 min after LH-RH administration (LH-RH 100 μ g, sc) and 3 days after hCG administration (hCG 5,000 IU, im).

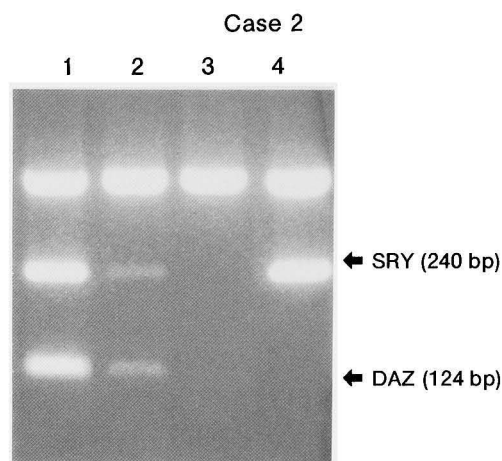
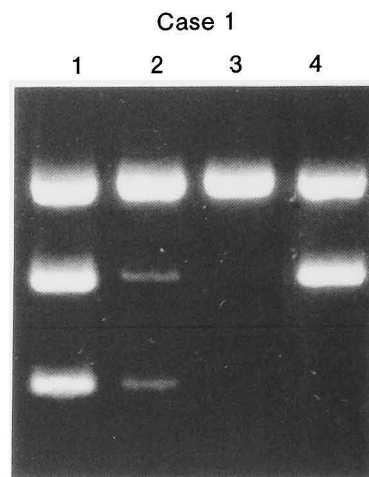


Fig. 2B. DNA analysis of peripheral lymphocytes using the polymerase chain reaction (PCR) method in which the sex-determining region Y (SRY) gene and deleted in azoospermia (DAZ) gene are used as probes. The SRY gene was identified in both cases, while the DAZ gene was not identified. 1: control male. 2: 0.1% control (male DNA/female DNA). 3: control female. 4: patient.

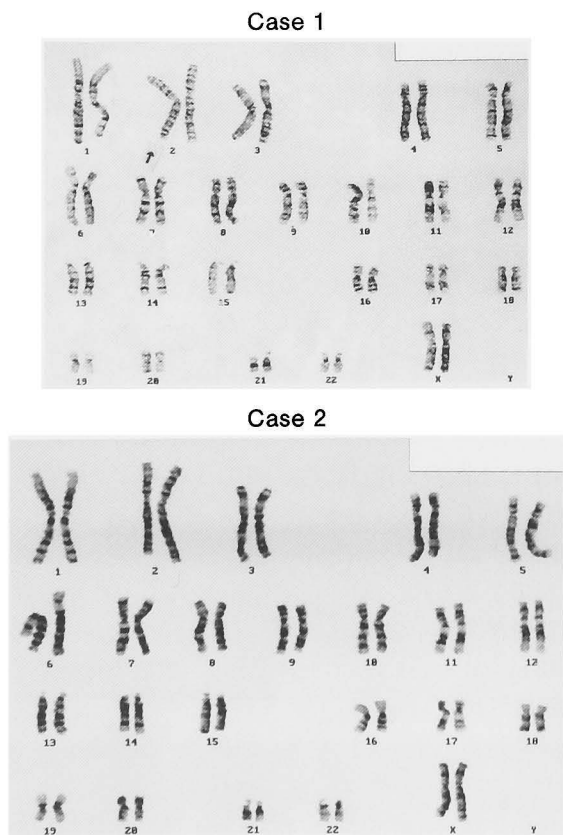
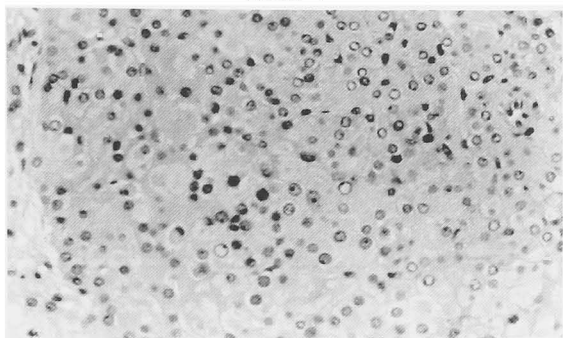


Fig. 2A. Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes using the G-banding method showed 46,XX karyotype in both cases.

上の所見より XX male 症例と診断したが、更に染色体上の性決定遺伝子の有無、ならびに精子形成に関与すると思われる遺伝子の有無についても詳しく調査したいと患者に話し、同意をえて polymerase chain reaction (以下 PCR) 法を用いた測定を行い、sex-determining region Y (以下 SRY) は陽性、deleted in azoospermia (以下 DAZ) は陰性だった (Fig. 2B)。

精巣生検、精嚢造影所見: XX male であり、精巣内精子のない可能性は非常に高いが、最終的に病理検査でそれを確認したいこと、また内性器異常の有無も確認したいことを説明し、患者の informed consent がえられた後、精巣の生検、ならびに精嚢造影を施行した。精巣内には両側ともに精細管は認められず、増殖した Leydig cell が集簇しているのが認められた

Case 1



Case 2

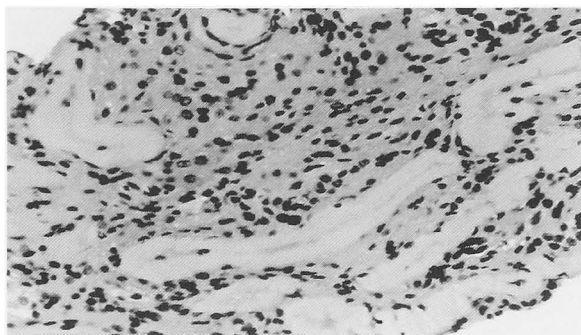


Fig. 3. Case 1: No seminiferous tubules were observed but proliferation of Leydig cells was seen. There were no Sertoli cells and no germ cells (HE stain $\times 100$). Case 2: Seminiferous tubules were hyalinized and no germ cells were seen (HE stain $\times 40$).

Case 1



Case 2



Fig. 4. Vesiculograms in both cases demonstrated normal seminal tracts.

(Fig. 3). germ cell は認められなかった。精管、精囊に異常は見られなかった (Fig. 4)。

臨床経過: 以上の結果を説明し患者と相談したところ、挙児は希望しなかった。現在も外来で経過観察している。

患者 2: 29歳, 男性

主訴: 不妊

既往歴: 17歳時, 流行性耳下腺炎性精巣炎

家族歴: 特記すべきことなし。妻は28歳で産婦人科的には基礎体温が低く内服治療を受けている。

現病歴: 1年3カ月の不妊を主訴として受診した近医にて無精子症を指摘され当科初診。性欲正常, 性交にも異常はみられなかった。

来院時現症: 身長 167 cm, 体重 61 kg。全身所見で異常は認めない。症例 1 と同様体型, 体毛, 陰毛は男子型。陰茎の長さは正常で精巣容積は左右とも 5 ml であった。

血液生化学検査, 尿検査に異常は認めない。内分泌学的検査では血中 FSH 62.3 mIU/ml, LH 21.0 mIU/ml, 血清 testosterone 2.81 ng/ml, プロラクチン 6.20 ng/ml と FSH と LH の高度上昇を認めた。

精液検査所見: 4.0 cc, 無精子症であった。精液の遠心分離は施行しなかった。

染色体検査: 症例 1 と同様に末梢リンパ球培養 G band 法にて, 細胞20個において検査を行ったところ 46, XX と女性の核型であり, 以上の所見より XX male 症例と診断した。症例 1 と同様, 性決定遺伝子の有無, ならびに精子形成に関与すると思われる遺伝子の有無を調べたいと話し, 同意をえて PCR 法を用いた測定を行い, SRY は陽性, DAZ は陰性だった (Fig. 2A, B)。

精巣組織, 精囊造影所見: 上記の結果をふまえ症例 1 と同様, 患者の informed consent がえられた後, 精巣生検ならびに精囊造影を施行した。精細管は存在したが硝子化しており内腔には細胞成分は認められなかった。間質内に明らかな Leydig cell の集塊はみられなかった (Fig. 3)。精囊の造影は症例 1 と同様に異常はなかった (Fig. 4)。

臨床経過: 以上の結果を説明したところ, 挙児希望があり, 非配偶者間人工授精により正常男子がえられている。

考 察

XX male は核型は 46, XX にもかかわらず性腺は精巣であり表現型は男性であるものを指す。その頻度は 9,000~20,000 人の出生男子に一人²⁾, 不妊患者の 0.2%³⁾ といわれ, 吉田らは無精子症患者 401 例中 4 例 (1%) に XX male を認めたと報告している⁴⁾。

その成因として, Y 染色体短腕に存在する SRY の

Table 1A. Adult cases of 46,XX male in Japanese literature

発表年	報告者	年齢	主訴	性行動			身体所見			外陰部所見			精液所見	内分泌所見				負荷テスト			Chromosome*				病理所見		
				性欲	射精	性交	身長	体重	身体異常	陰茎	右精巣	左精巣		LH	FSH	T	PRL	LH-Rh	hCG	クロミフェン	核形	HY	SRY	AZF	精細管	Leydig	副性器
1969	森	25	勃起力不全	正常		可	154	50	なし												46XX						
1969	早田	25	尿道下裂				167	63	尿道下裂												46XX						
1974	大島	34	不妊	正常	可	可	163						無精子症								46XX						
1974	高安	25					154		尿道下裂												46XX				硝子化	増殖	腫あり
1976	内島	47	不妊	正常	可	可	162	67	女性の毛分布	小さい	2	2	無精子症								46XX						
1976	橋本	44	性腺発育不全						女性化乳房				無精子症				正常	過剰反応	低反応		46XX				副睾丸みられた		
1977	小池	29	不妊	正常	可	可			なし		萎縮	萎縮	無精子症	高値	高値						46XX				硝子化	増殖	
1980	大野	41	不妊	正常	可	可	164	66	なし	正常	2	2	無精子症	43	36	5.1					46XX	positive			硝子化	増殖	正常
1980	大野	35	不妊	正常	可	可	147	66	乳房・毛が薄い	4.5	2	2	無精子症	40	34	0.51					46XX	positive			なし	増殖	正常
1982	布施	29	不妊	正常	可	可	154	63	なし	6.5	2	2	無精子症	41	46	1.75		低反応	正常		46XX	positive			硝子化	増殖	正常
1983	山本	40	不妊	正常	可	可			なし		小	小	無精子症	58	60	4.92					46XX	positive			なし	増殖	
1983	東條	28	不妊	正常	可	可	163	69	なし		1	1	無精子症								46XX				硝子化	増殖	
1983	藤本	53	排尿障害						恥毛少 右 RT	小指大											46XX						
1983	内島	29	不妊	正常	可	可	167	64	なし	正常	8	8	無精子症	48	39	2.98	15	低反応	正常		46XX	positive			Sertoliのみ	増殖	正常

Table 1B. 46,XX males in Japanese literature. Children and infant cases

発表年	報告者	年齢 (月)	主訴	身体所見		外陰部所見				内分泌所見			負荷テスト		Chromosome			病理 所見	副性 器
				身長 (cm)	体重 (g)	外陰部	陰茎	右精巣	左精巣	LH	FSH	T	LH-Rh	hCG	核形	HY	SRV		
1973	宮下	18	尿道下裂			陰嚢低形成									46XX			未熟な 精巣	正常
1975	高橋	0.3	外陰部異常	47	2,800	二分陰嚢	尿道下裂	1	1	0.6	1.3				46XX			未熟な 精巣	
1977	兼田	4	外陰部異常			二分陰嚢	尿道下裂			正常	正常	正常		正常	46XX			未熟な 精巣	
1979	養和田	56	尿道下裂	103	18,000		尿道下裂	正常	正常						46XX				
1979	養和田	15	尿道下裂	75	10,400		尿道下裂	正常	正常						46XX				
1982	守屋	36	尿道下裂			二分陰嚢	尿道下裂			正常	正常	正常	正常		46XX	positive		未熟な 精巣	子宮 あり
1982	守屋	15	尿道下裂			二分陰嚢	尿道下裂			正常	正常	正常	正常		46XX	positive		未熟な 精巣	
1982	中村		外陰部異常			二分陰嚢	尿道下裂	正常	正常						46XX	positive			
1982	藪元	0.15	外陰部異常												46XX	positive			
1982	藪元	78	尿道下裂			二分陰嚢		停留精巣	停留精巣						46XX	positive			
1984	堀	24	尿道下裂	88	12,000		尿道下裂	停留精巣	停留精巣						46XX			未熟な 精巣	正常
1986	奥山	84	停留精巣	117.6	19,400			1	1	正常	正常	正常	過剰反応	低反応	46XX	positive		未熟な 精巣	正常
1986	藪元	96													46XX				
1986	藪元	60													46XX				
1994	河村	72	低身長	107.8	18,600	異常なし	異常なし	正常	正常					正常	46XX		negative		

X染色体または常染色体上への転座により, SRY が性腺を精巣へ分化させるために正常の男子の表現型へ分化すると考えられている⁵⁾。しかし SRY が認められない XX male も存在しこれらの症例の表現型が男性へと分化するメカニズムは確定されずにいる。近年, これらの症例が男性化をすすめるために必要な遺伝子として常染色体上の「機能的精巣決定因子 (TDF) superfamily」が関与するという仮説が提唱されている⁶⁾。すなわち常染色体上にも男性化特異的遺伝子群の賦活化に関与する遺伝子が存在しこれらが SRY と共同で男性化をすすめてゆくというもので, SRY が存在しなくても男性化がおこるメカニズムを説明している。両者の頻度については約 2:1 程度とするものから⁷⁾ SRY を有するものが 80~90% をしめるとする報告もある⁸⁾。前者のタイプは内外性器の異常を伴うことは少なく, 小児期にも異常が少ないため, 成人し不妊を主訴に受診するものが多いが, 後者のタイプは性腺の精巣への分化は生じてても外性器の男性化は正常には起こらずいわゆる“ambiguous genitalia”を生じたり心臓の奇形などを伴うものが多い⁷⁾。小児期に発見されるものが多い。また文献上, SRY のみが転座するとは限らず, SRY 周辺の Y 染色体上の遺伝子転座も確認はされているが転座した遺伝子の量, 部位と発現する症状の差異は今のところあまり関連が認められていない⁷⁾。

本邦においてわれわれの調べたかぎりでは, 成人例は自験例を含め 30 例, 小児例 15 例の合わせて 45 例が報告されている。Table 1 に 45 例の概要を示す。成人例の 30 例のうち 23 例は不妊症で発見されている。多くの症例は性欲をとりめ性交渉も可能である。身体的異常として, 女性化乳房は 3 分の 1 に認められるといわれているが²⁾ 本邦報告例では成人 30 例のうち 5 例に認められている。他, 体毛の分布が女性型もしくは体毛が薄く男子の分布ではないと記載された症例も 5 例見られている。精巣はみな小さく内分泌検査でも多くは hypergonadotrophic hypogonadism であり, 負荷テストでは hCG test は低反応だが LH-RH test ではほぼ正常の反応であるなど Klinefelter 症候群と類似しているが, 低身長であることが鑑別点となる。羽間らは本邦報告の XX male 15 例と Klinefelter 症候群 31 例で平均身長は Klinefelter 173.6 cm に対して XX male は 160.4 cm と有意に低かったと述べている⁸⁾。これは Y 染色体短腕で SRY の上流に存在する身長に関与する遺伝子が欠損しているためではないかと考えられている⁹⁾。われわれの調べた成人例 30 例の身長は平均 162.8 cm であり, 170 cm を上まわる症例は 1 例しか見られなかった。

精管 精囊の造影所見の多くは正常である。外性器が男性型であることより, SRY によって性腺が精巣

へ分化, さらに精巣からの testosterone 分泌により内外性器へ分化するという過程までは正常に進んでいると考えられる。

精巣組織は Klinefelter 症候群と同様に精細管の硝子化, Leydig cell の増殖がみられ, germ cell は認められないとされるが, 症例 1 のように精細管は認めず Leydig cell の過剰な増殖のみをみとめる症例も 5 例認められた。このような所見は Klinefelter 症候群には認められない所見であるがその成因については言及した報告はなく不明のままである。

一方, 小児例は, 成人例と異なり, 多くが尿道下裂や二分精囊, 停留精巣といった外性器の異常を主訴に発見されている。本邦報告の小児例では, 海外で見られるような心血管系の異常を認める症例はなく, 発見時の年齢は生下時から 8 歳とばらついてはいるが, 精巣容積, ならびに内分泌所見, 負荷テストの結果も多くは, 同年齢の男児と変わりはない。精巣生検の所見でも sertoli cell は認められており, 精細管の硝子化などはみられなかったが germ cell の存在について言及した報告はなかった。染色体検査では 6 例で H-Y 抗原を, 1 例で SRY を調べており, H-Y 抗原は全例陽性であったが, SRY を調べた症例では SRY は negative であるにもかかわらず, ambiguous genitalia をきたしておらず¹⁰⁾, 必ずしも遺伝子型と表現型が一致するとは限らない。同じ XX male でありながら成人例と表現型が異なることを考えると, あくまで推測に過ぎないが, SRY (H-Y 抗原) や TDF superfamily の他に性分化にかかわる遺伝子が存在している可能性もあるのかもしれない。

近年の研究により, Y 染色体の長腕上には azoospermic factor (AZF) を含めた spermatogenesis に必要な遺伝子が多数存在することが明らかになっている¹¹⁾。XX male の精子形成障害の原因について, 吉田らは XX male は 47XXY から AZF 遺伝子を引いた状態であると述べた。すなわち, X 染色体が 2 本であることに加え, AZF 遺伝子の欠失の可能性を推測している⁴⁾。AZF は Y 染色体長腕 q11 に坐し, その候補としてはわれわれが今回検査し, 認められなかった deleted in azoospermia (DAZ)¹²⁾ も含まれており, DAZ を含む AZF の欠失が精子形成障害の一因である可能性は高い。転座した SRY や常染色体上の TDF superfamily により原始性腺が精巣に分化し, 妊娠時, 生下時, 幼少時に内外性器の男性化は生じる。しかし AZF などの精子形成に関与する遺伝子が存在しないために spermatogenesis は生じないことが成人例での病態と考えられる。

結 語

不妊を主訴とした XX male の成人例を 2 例経験し

た。両者とも外見上は男性で、SRY 陽性、DAZ 陰性であった。

本論文の要旨は第122回日本不妊学会関東地方部会にて発表いたしました。

文 献

- 1) de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, et al.: XX sex chromosomes in a human male First case. *Acta Med Scand Suppl* **412**: 25-38, 1964
- 2) Evans HJ, Buckton KE, Spowart G, et al.: Heterochromatic X-chromosomes in 46, XX males.: evidence for the involvement of X-Y interchange. *Hum Genet* **49**: 11-31, 1979
- 3) de la Chapelle A (1972) Analytic review. Nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet* **24**: 71-105, 1972
- 4) 吉田 淳, 三浦一陽, 原 啓, ほか: 無精子症における染色体異常の研究. *日不妊会誌* **41**: 164-169, 1996
- 5) Scinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al.: A gene from human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* **346**: 769-783, 1990
- 6) Shima H: Testis-determining factor and gonadal dysgenesis. *Int J Urol* **4**: 3-7, 1997
- 7) Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, et al.: The role of the sex determining region Y gene in the etiology of 46, XX maleness. *J Clin Endocrinol Metab* **76**: 690-695, 1993
- 8) 羽間 稔, 近藤兼安, 藤沢正人, ほか: 染色体異常をともなう男性不妊 第2報: XX male 症候群. *泌尿紀要* **33**: 193-203, 1987
- 9) Jopez M, Torres L, Mendez JP, et al.: SRY alone can induce normal male sexual differentiation. *Am J Med Genet* **55**: 356-358, 1995
- 10) 河村栄美子, 橋田哲夫, 大塚拓治: XX-male の1例. *小児診療* **12**: 2365-2368, 1994
- 11) 並木幹夫, 高 栄哲, 野田 透: 精子形成に関わるY染色体上の遺伝子 (AZF) について. *産婦の世界* **50**: 441-446, 1998
- 12) Reijo R, Lee TY, Salo P, et al.: Diverse spermatogenic defects in human caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nature Genet* **10**: 383-393, 1995

(Received on June 5, 2003)
(Accepted on August 14, 2003)