

Klinefelter 症候群の1例

京都府立医科大学泌尿器科学教室

三 品 輝 男

京都府立医科大学第1病理学教室

阿 部 達 生

KLINEFELTER'S SYNDROME: REPORT OF A CASE

Teruo MISHINA

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Tatsuo ABE

From the First Department of Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine

This 49-year-old married businessman was seen with the chief complaints of small testes and decrease of libido.

Gynecomastia was observed. Axillary and pubic hair growth was poor, and the penis and both testes were small. Urinary 17-KS and 17-OHCS were low but gonadotropin was high.

Sex chromosome was revealed as XXY type with ^3H -thymidine autoradiography and sex chromatin was positive.

Interstitial cells were numerous but any tubular elements were not seen on the histological study of the testis.

Diagnosis of Klinefelter's syndrome was made and supplementary androgen therapy was instituted

緒 言

Klinefelter 症候群は1942年 Klinefelter, Reifstein および Albright らの報告にはじまり、今日まで数多くの報告がなされている。また近年、細胞遺伝学的研究の結果、本症候群の病因が性染色体構成の異常に基づくことが明らかにされた。

われわれも最近本症候群と考えられ、特異な睪丸組織像を呈した症例を経験し、autoradiography を用いその染色体分析を行なったので報告するとともに、いささか文献的考察を試みようと思う。

症 例

患者：棚田某，49才，会社員，既婚。

初診：1967年12月27日

主訴：矮小陰茎および性欲減退

家族歴：家系に遺伝性疾患および性器發育異常を示すものはいない。父親82才，母親75才とともに健在。同胞はなく，生下時の両親の年齢は父33才，母26才であった。

既往歴：10カ月満期安産。31才のとき肺結核および結核性腹膜炎に罹患。31才のとき工作中に右側頭部に強い打撲を受ける。32才のときてんかん発作を認め、以来てんかんとして治療を受けている。なお眼科で右外斜視および右中心性網膜炎のため加療中。

現病歴：15才ころまでは正常に發育したが、それ以後身体の成長が止まった。15～16才ごろに乳房が大きく女性とまちがわれたことがあり、乳房は現在でも大きい。15才ごろ陰毛および腋毛の発生をみ、そのころはじめて夢精を経験した。44才のとき結婚し、性交回数 は5～6回/1週と全く正常であったが、てんかん発作が頻発し、そのため離婚。なお学歴は専門学校を卒

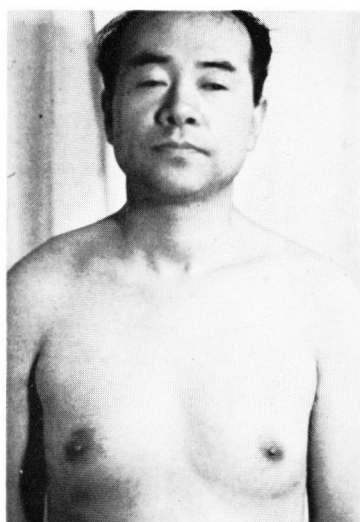


Fig. 1



Fig. 2

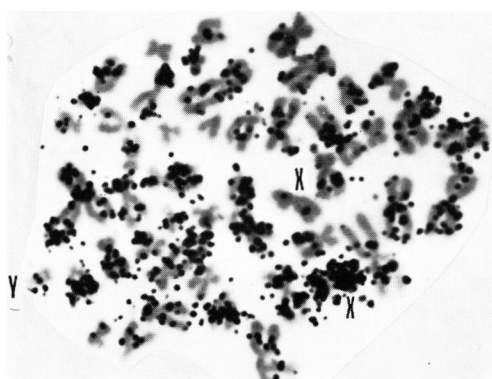


Fig. 3

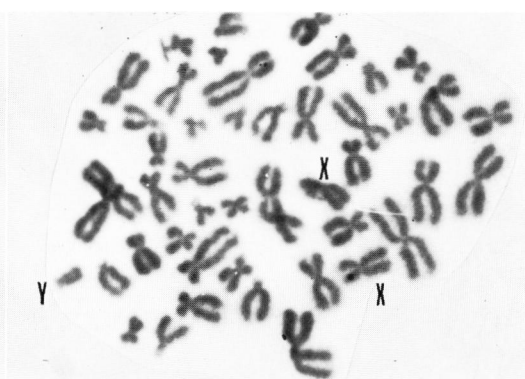


Fig. 4

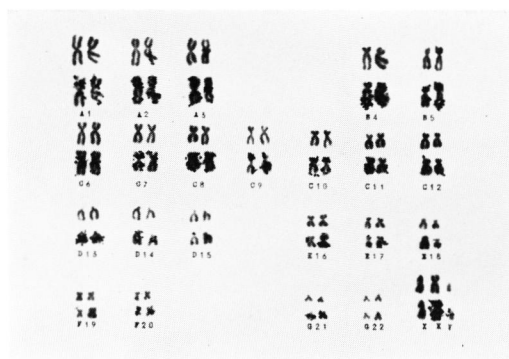


Fig. 5

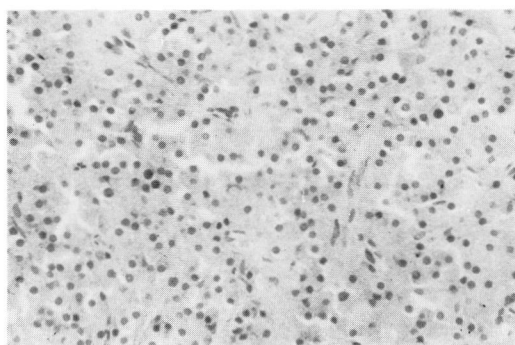


Fig. 6

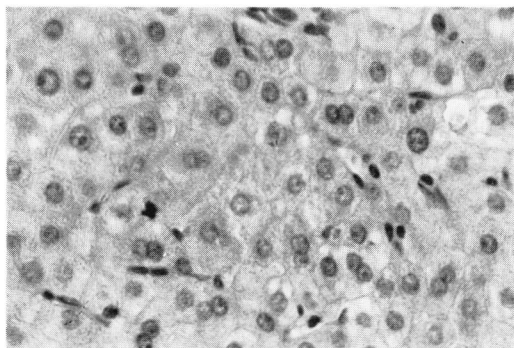


Fig. 7

業している。

最近矮小陰茎および性欲減退を訴え当科を訪れた。

現症：身長 161cm, 指極 161cm, 体重 59.5kg, 筋骨の発育はふつうで皮膚もなめらか, 皮下脂肪の発育も良好で一見女性的体軀を示し, ひげ, 腋毛, 陰毛はやや少ない。女性化乳房がみられる (Fig. 1, 2)。

陰茎は長さ 4.7cm, 周囲 7.0cm と小さく, 睪丸は両側とも $1.0 \times 1.0 \times 1.0$ cm と小さい。副睪丸の発育は正常であった。前立腺は鳩卵大で弾性軟であった。

検査成績

血液一般に異常なく, 血液化学および肝機能検査も正常。

ECG および胸部レ線に異常を認めない。

X線撮影にてトルコ鞍は正常であり, 長管骨骨端閉鎖は完成している。

甲状腺機能検査では $^{131}\text{I}\cdot\text{T}_3$ レジン摂取率 31%, $^{131}\text{I}\cdot\text{T}_3$ 赤血球摂取率 16% にて正常。なお BMR -16.5% とやや低値を示す。

尿中ホルモン定量では, 17KS 2.4mg/day, 17OHCS 1.0mg/day と低値を示し, gonadotropin は 48 単位以上/day と高値を示した。

精液検査では, 量は 2ml で乳白色, azoospermia の状態であった。

染色質検査：口腔粘膜塗沫による性染色質検査で性染色質は 1 個, その頻度は 62% で性クロマチン陽性と判定した。

染色体検査：患者の末梢血を Moorhead ら (1960) の方法によって培養し, 空気乾燥法 (Rothhells and Siminovitch 1958) で標本作成を行ない, Denver-London (1960, 1963) の分類に従い核型分析を行なった。分析可能な分裂中期細胞 32 個を検討したところ, mode は 47 にあり, diploid modality は 97% であった。分析の結果, C 群に相当する 1 個の過剰染色体を認め, それは外表所見より, X 染色体であることが判

明した (Fig. 3)。また一方 ^3H -thymidine autoradiography で, S 期の終わりにおける染色体での DNA 複製, ことに X および Y 染色体の複製を検討するため, 固定を終わる 5 時間前 ^3H -thymidine (総濃度/ $\mu\text{C}/\text{ml}$) で持続標識を行なった。

標識分裂中期細胞は Yunis ら (1965) やすでに著者の 1 人阿部ら (1967) が報告してきた DNA 複製 pattern による機能的分類法に従い, 銀粒子の数および分布をもとにして分類した。S 期の終わりにおける DNA 複製 pattern では, C 群に相当する 1 個の過剰染色体は Fig. 4 に示すごとく, 著明な後期複製をおこなうことが知られ, X 染色体であることが確認された。検討した 20 個の標識分裂中期細胞で 2 個の X 染色体のうち 1 個はすべて著明な後期複製をおこなうことが認められ, また細胞 1 個の総銀粒子数に対する X 染色体の銀粒子数の比は, 総銀粒子数に対し負の相関を示した。このことより本症例での 1 個の X 染色体は DNA 複製がいちばん遅延していることが確認された。Y 染色体も DNA 複製が遅れ, 後期複製をおこなうことが知られたが, 平均銀粒子濃度は X 染色体に比べ低く, また, 銀粒子数が比較的少なく $\text{G}_{21}(\text{G}_1)$ 染色体とはほぼ同等の標識率を示すものから, ほとんど標識されないもので, ばらつきが認められた。このような Y 染色体の DNA 複製は正常男子での Y 染色体の DNA 複製と比較して, 有意な差は認められなかった (Abe, 印刷中)。

以上の染色体分析より, 染色体構成は Fig. 5 のごとく $44+\text{XXY}$ であることが判明した。

睪丸組織像：Fig. 6, 7 に示すごとく, 大型の多形性細胞よりなる不規則な葉状の集塊がみられ, その原形質はところどころ空泡化がみられ, 褐色の色素をともなった顆粒もみられた。核は円形でややくらく偏在性である。間質は少なく, 線維性であり, 一見間質細胞腫を思わせた。精細管およびその退行変性像は数回の生検にもかかわらず証明できなかった。

以上の臨床症状および諸検査成績より, 本症は XXY 型 Klinefelter 症候群と診断された。

現在男性ホルモン療法中であるが, 自覚症はかなり改善されている。

考 按

1942 年 Klinefelter らにより “gynecomastia, small testes, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of FSH” の症状を伴う 9 症例がはじめて報告されて以来, かかる症例に対して Klinefelter 症候

群なる名称が用いられてきた。そのご 1945 年 Heller and Nelson は本症候群と考えられる 20 症例につき詳細な検討を加え、gynecomastia は必発の症状でなく、本症に特有なのは先天的精細管萎縮、硝子化および Leydig cell の集塊であるとした。さらに 1955 年 Moore and Barr により性染色質検査法が本症候群にも応用され、1956 年 Nelson により本症候群にも sex chromatin 陽性のものと陰性のものがあることが指摘され、前者は true Klinefelter 症候群、後者は false Klinefelter 症候群と呼ばれ、現在では前者のみを Klinefelter 症候群としている。

Jacobs and Strong (1959) らは、本症候群に染色体分析を応用し、性染色体の構成が XXY なることを発見した。そのご XXYY (Muldal and Ockey 1960), XXXY (Ferguson-Smith et al. 1960), XXXXY (Day et al. 1963) らの症例やモザイクの症例の報告もある。したがって現在では原発性の低男性ホルモンの症候群を呈する患者で性染色体に異常のあるものと定義されている。すなわち 1 個以上の Y 染色体と 2 個以上の X 染色体を有する個体（男子）を指すものと考えられる。

Klinefelter 症候群における gynecomastia など身体的特徴、尿中ホルモン定量および知能発育などについては多くの報告者が詳細に述べているので割愛し、自験例での染色体の autoradiography による分析および特異な睪丸組織像について述べ、いささか文献的考察を行なおうと思う。

すでに諸家が述べているごとく、本症候群における睪丸組織は精細管の大小不同、硝子化萎縮が著明で、Leydig's interstitial cell が大部分集団をなしていること、精細管の elastic membrane を欠くことが特徴とされている。Klinefelter 症候群においてはなぜこのような共通した睪丸組織像を呈するのであろうか。またこの組織像と性染色体構成異状とのあいだにはどのような関連があるのであろうか。本症例では性染色質は 1 個で、また ^3H -thymidine autoradiography でも 1 個の後期複製 X が認められた。性染色質形成にあずかるのは 1 個の X

染色体であり (Ohno ら 1959)、それゆえ Klinefelter 症候群でも性染色質は最高 X 染色体の数から 1 個減じた数だけみつき、また同数の後期複製 X が証明できる (Rocoley ら、1963)。

Lyon (1961) は哺乳類の雌性の 2 個の X 染色体のうち、これら性染色質 sex chromatin の形成にあずかる X 染色体（後期複製 X）は胎生期のはじめ遺伝的に不活性化され、機能性を保持せず、また父方由来の X、母方由来の X のいずれが不活性化されるかということは全く random に起こる現象であるという仮説を発表した。この仮説はたとえば X 染色体に座位を有するグルコース・6・リン酸脱水素酵素 glucose-6-phosphate dehydrogenase の正常 (X) あるいは異常遺伝子 ($\bar{X}$) の無作為な不活性化により本酵素欠乏症のヘテロの女性 ($X\bar{X}$) では、本酵素陽性の赤血球と陰性の赤血球からなるモザイクが証明される (Abe et al., Blut 1968, 日内会誌 56 巻, 1968) ことで高く評価されている。

Klinefelter 症候群で性腺に由来する畸形以外に身体に大きな異常の認められないことも、この Lyon の仮説から説明されよう。また本症候群ではすべてに睪丸の見いだされることから、Y 染色体は強い男性決定因子を有していることが考えられる。しかしながら XXY の性染色体構成を有する Klinefelter 症候群で、1 個の X 染色体が完全に不活性化し、その機能性を有していないとすれば、XY の性染色体構成をもつ正常男子と本質的に同じで、この両者で表現形質に差異が認められないはずという単純な疑問が生じる。この点に関して最近不活性化された X 染色体にも、一部遺伝的に活性な euchromatic band が存在するのではないかと考えられ (外村, 1966)、一次的に卵子形成作用 (Oogenesis) を支配する働きがあり、精細管の退化、精子形成不全をともしう睪丸の萎縮など、本症候群に特有な症状はこの不活性化された X (lyonized X) により卵子形成作用がしいられるためと考えられている。

また自験例の特異な組織像については、除睪術による連続切片標本の作成がなされていないゆえ、精細管の退行変性の部位が絶対ないとはいえない。Klinefelter ら (1942) が指摘する

ごとく、精細管萎縮高度のため、ときに正常睾丸の40倍もの間質細胞の増加を認めることがあるゆえ、2回の睾丸試切(0.2×0.2cm および0.3×0.3cm 大)にもかかわらず、たまたま精細管の部位に該当しなかったのかも知れない。

最後に本症候群の発生機序であるが、精子または卵子形成過程における不分離現象(meiotic non-dysjunction)と考えられる。

結 語

1. 矮小陰茎および性欲減退を主訴とした49才男子症例に各種検査を施行した。

2. 乳腺は女性化乳房を示し、腋毛および陰毛の発生は少なく、矮小陰茎で、両側睾丸の発育不全を呈し、全体として female type である。

3. 精液は azoospermia で尿中ゴナドトロピンは高値を示すも、17KS および 17-OHCS は低値を示した。

4. buccal smear test にて sex chromatin は陽性であった。

5. ³H-thymidine を用い autoradiography による分析により、性染色体構成 XXY であることを証明した。

6. 睾丸組織検査にては、数回の試切にもかかわらず、Leydig's cell の集塊のみを認め、精細管およびその退行変性像を全く含まない特異な所見を呈した。

7. 現在 Klinefelter 症候群として、男性ホルモン療法中である。

(本論文の要旨は第47回関西地方会において発表した。)

文 献

- 1) 阿部達生・久保雅子・井上幹茂・上田昌司・高藤 均・中島吉弥・谷口正美・滝野辰郎・藤木典生：日血会誌，30：600，1967。
- 2) Abe, T., Takafuji, H., Yamamoto, M., Daimon, S., Ogasawara, K., Takino, T., Fujiki, N., Nishina, T., and Miwa, S., : Blut, 17：143-151, 1968.
- 3) Abe, T., : Acta Haem. jap. (im Druck)
- 4) 新井尚賢：ホと臨，14：887，1966。
- 5) Achenbach, W. : Klin. Wschr., 35：380，

- 1957.
- 6) Barr, M. L. and Bertram, E. G.: Nature, 163：676, 1949.
- 7) Bradbury, J. T., Bunge, R. G. and Boccabella, R. A.: J. Clin. Endocrinol., 16：689, 1956.
- 8) Human chromosome study group: J. Hered., 51：214, 1960.
- 9) 疋田政博：日泌尿会誌，57：651，1966。
- 10) Jacobs, P. A. and Strong, J. A.: Nature, 183：302, 1959.
- 11) 木下健二・横山正夫・熊本悦明：ホと臨，14：881，1966。
- 12) Klinefelter, H. F., Reifenstein, E. C. and Albright, F.: J. Clin. Endocrinol., 2: 615, 1942.
- 13) Kvale, J. N. and Fishman, J. R.: JAMA, 193：567, 1965.
- 14) 駒瀬元治：ホと臨，14：893，1966。
- 15) Lyon, M. F.: Nature, 190：372, 1961.
- 16) The London conference on the normal human karyotype.: Ann. Hum. Genet. (Lond.), 27：295, 1964.
- 17) Lipsett, M. B., Danis, T. E., Wilson, H. and Canfield, C. J.: J. Clin. Endocrinol., 25：1027, 1965.
- 18) Melicow, M. M., Robinson, J. N., William, I., and Rainsfold, L. K.: J. Urol., 62：672, 1949.
- 19) Moorhead, P. S., Nowell, P. C., Mellman, W. J., Batlips, D. M., and Hungerford, P. A.: Exper. Cell Res., 20：613, 1960.
- 20) Nelson, W. O.: Acta Endocrinol., 23: 227, 1956.
- 21) 中込弥男：小児科診療，27：318，1964。
- 22) 中島博徳：ホと臨，14：895，1966。
- 23) Ohno, S., Kaplan, W. D., and Kinoshita, R.: Exper. Cell Res., 18：415, 1959.
- 24) Plunkett, E. R., and Barr, M. L.: J. Clin. Endocrinol., 16：829, 1956.
- 25) Rothfells, K. H. and Siminovitch, L.: Stain Technol., 33：73, 1958.
- 26) Rowley, J., Muldal, S., Gilbert, C. W., Lajtha, L. G., Lindsten, J., Fraccaro, M., and Kaljser, K.: Nature, 197: 251, 1963.
- 27) Ross, G. T. and Tijo, J. H.: JAMA,

- 192 : 977, 1965.
- 28) Stewart, J. S. S. : Lancet. 1: 1176. 1959.
- 29) 齊藤宗吾：ホと臨, 5 : 773, 1957.
- 30) Takai, S., Morita, T., Shimamura, S., Tonomura, A. and Matsunaga, E. : J. Urol., 88 : 533, 1962.
- 31) 清水直容・蔡 瑞熊・加藤達雄・吉利 和：ホと臨, 14 : 891, 1966.
- 32) 白井将文・松下鋤三郎・加賀山学・一条貞敏・竹内睦男：臨泌, 22 : 57, 1968.
- 33) 外村 晶：総合医学, 21 : 87, 1964.
- 34) 高井修道・佐々木恒臣・疋田政博：日泌尿会誌, 56 : 616, 1965.
- 35) 高井修道・佐々木恒臣・疋田政博・菅原剛太郎：ホと臨, 14 : 870, 1966.
- 36) 外村 晶：臨床血液, 7 : 154, 1966.
- 37) 外村 晶：ホと臨, 14 : 877, 1966.
- 38) 竹内睦男・松下鋤三郎・加賀山学・一条貞敏・白井将文：臨泌, 21 : 461, 1967.
- 39) Yunis, J. J., Hook, E. B., and Mayer, M.: Amer. J. Hum. Genet., 17: 191, 1965.

(1969年9月4日受付)