

無精子症における染色体異常の検討

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：川村寿一教授）

堀 夏樹・山本 逸夫・林 宣男
杉村 芳樹・鈴木 泉・桜井 正樹
荒木 富雄・塚本 勝己・山川 謙輔
川 村 寿 一CHROMOSOMAL INVESTIGATION IN INFERTILE CASES
OF AZOOSPERMIANatsuki HORI, Itsuo YAMAMOTO, Norio HAYASHI,
Yoshiki SUGIMURA, Sen SUZUKI, Masaki SAKURAI,
Tomio ARAKI, Katsumi TSUKAMOTO, Kensuke YAMAKAWA
and Juichi KAWAMURA*From the Department of Urology, School of Medicine, Mie University
(Director: Prof. J. Kawamura)*

Chromosomal examination in 85 patients with azoospermia revealed 62 patients (73%) with the karyotype 46, XY and 23 patients (27%) with other abnormal karyotypes. In this population, there were 17 patients with 47, XXY. Other anomalies were: 46, XY_{p+}, 46, XX_{p+}, 46, XY_{q-}, 45, X, t (Ynf; 21), 45, XY, t (13q 15q), and 46, XY, r (18).

Serum LH and FSH levels were high and testosterone level was low in the patients with 47, XXY compared with the other 6 patients ($p < 0.01$). Also the mean value of testicular volume was low in the patients with 47, XXY ($p < 0.05$).

Key words: Azoospermia, Chromosomal abnormality, XX-male, Klinefelter's syndrome

緒 言 方 法

男子不妊症患者のうち、無精子症症例が占める比率はほぼ20%程度であるが、そのほとんどは妊娠にいたらしめることができず、不妊症治療の一番のネックになっている。なかでもクラインフェルター症候群などをはじめとする染色体異常例は絶対不妊として扱わざるを得ず、治療の面からは、問題となりにくい。しかし、こうした症例の解析こそアンドロロジーの基本を形造るのに必要な作業と考えられるので、本研究においては、これらの症例につき、臨床的検討を行なった。

1981年1月1日より1985年12月31日の間に、当科不妊外来を訪れた不妊症患者のうち85名の無精子症に対し末梢血リンパ球培養による染色体検査を施行した。また、同時に、血中 leutenizing hormone (以下 LH), follicle stimulating hormone (以下 FSH), testosterone (以下 T), prolactin (以下 Pr) を測定した。

結 果

85例の無精子症のうち62例は染色体検査の結果 46, XY の正常男性核型を示した。なんらかの異常を呈したのは23例 (27%) (以下異常群と略す) であり、

Table 1. 染色体異常例のまとめ

核型 (例数)	年齢	LH (MIU/ml)	FSH (MIU/ml)	T (ng/dl)	Pr (ng/ml)	身長/体重 (cm/kg)	精巣容積 (ml)
47,XXY*	(17) 31.2	67.1	61.0	224.6	13.8	171.3/67.7	3.9
46,XYp+	(1) 31	39.3	31.0	303	8.7	167/55	5
46,XXp+	(1) 31	57.4	66.1	362	16.8	164/68	3
46,XYq-	(1) 30	21.4	28.4	724	21.8	170/65	4
45,X,t(Ynf;21)	(1) 29	39.0	16.9	450	8.7	165/55	7
46,XY,r(18)	(1) 29	53.5	56.6	733	5.6	167/55	9
45,XY,t(13q 15q)	(1) 26	26.7	31.1	204	10.2	166/75	7
total*	(23) 30.9	59.5	56.9	289.6	13.3	170.0/65.2	4.6

* 各値は平均値を示す。

その内訳は 47,XXY のクラインフェルター症候群が最も多く、17例であった。他の6例は性染色体の構造異常 (46,XYp+, 46,XXp+, 46,XYq-) が3例、性染色体に関連した数量異常としての 45,X,t(Ynf;21), 常染色体の構造異常として 46,XY,r(18), および数量異常である 45,XY,t(13q 15q) がそれぞれ1例ずつであった。その他の諸所見とあわせて Table 1 に示す。

異常群の平均年齢は 30.9 ± 2.1 (m±sd) 歳で、他の無精子症症例との差を認めなかった。

内分泌学的に、異常群はほとんどすべて hypergonadotropic hypogonadism のパターンを呈しており、他の無精子症症例に比し、LH, FSH の高値、T の低値を示していた ($p < 0.05$)。異常群のなかでは、諸所見上、クラインフェルター症候群と他の染色体例との差が顕著であり、前者において、LH, FSH の高値、T の低値 ($p < 0.01$)、矮小精巣 ($P < 0.05$)、高身長 ($P < 0.05$) などが認められたが、Pr 値、体重には有意差がなかった。ただし、46,XXp+ (XX-male) の1例はクラインフェルター症候群と同様の臨床像を呈しており、染色体検査以外鑑別点はないものと思われた。

考 察

男子不妊症において最もよくみられる染色体異常はクラインフェルター症候群であり、外来において、無精子症、矮小精巣などが認められた場合、まず本症候

群を念頭において検査を進める必要がある。

理学的には体型上、肥満がよくみられるとされてきたが、Komatz ら¹⁾によれば、100例のクラインフェルター症候群を調査したところ、肥満は10%以下にしかみられず、むしろやせ型が大半をしめていたとされる。われわれが経験した17例の Broca's formula は平均 -4.8 ($-23.7 \sim 23.1$) であり、やはりやせ型の体型が多くみられた。また、いわゆる類宦官症体型としての長い指極長はみられず、下肢発育が著明とされている²⁾。

内分泌学的には、原発性性腺機能不全を反映し、hypergonadotropic hypogonadism の像を呈し、自験17例においては LH 67.1 ± 24.6 ($36.8 \sim 119.8$)、FSH 61.0 ± 18.5 ($35.1 \sim 113.0$) MIU/ml、T 225 ± 161 ($41 \sim 607$) ng/dl であった。ただし、T の個体差は大きく、4例 (23.5%) が正常範囲内にあった。文献的にも、正常範囲の取り扱いに差があって、そのまま比較することはできないが、Komatz ら¹⁾は約60%、笹川ら³⁾は10%に T が正常なクラインフェルター症候群を認めている。この原因としては T の反復性の変動が考えられている²⁾。また、Pr 値は 13.8 ± 10.4 ($5.1 \sim 46.5$) ng/ml と諸家の報告^{2,4)} 同様大きな変動は認められなかった。

XX male は現在のところ、本邦においては成人18例、小児11例の29例が報告されているにすぎない (Table 2)。成人例においてはほとんどが不妊を主訴とし、小児例では全例尿道下裂などの外性器異常を指

Table 2. XXmale の本邦報告例

No.年齢	主訴	身長cm/体重kg	精巣	陰茎	他 (掲載文献)	H-Y抗原
1. 25	勃起力の減少	154/50	2×1.5×1.5cm (森ら)	正常 日泌尿会誌 60:279,1969)		
2. 25	外陰部異常	167/63	r2.5×1.2×1.5cm 12.5×1.7×1.5cm (早田ら:Proc Japan Acad 45:303,1969)	5.5×7.7cm	尿道下裂	
3. 1.5	外陰部異常	年齢相応	やや小	小	尿道下裂 二分陰嚢 (宮下ら:Clin.Genet. 10:208,1976)	
4. 34	不妊	163.4	1.8ml (大島ら)	正常 日泌尿会誌 65:732,1974)		
5.10日	外陰部異常	47/2.8	1.1×0.7×0.6cm	正常	尿道下裂 二分陰嚢 (高橋ら 日泌尿会誌 66:432,1975)	
6. 4月	外陰部異常		正常		尿道下裂 二分陰嚢 (兼田ら:日泌尿会誌 68:697,1977)	
7. 30	不妊				(高橋ら:日泌尿会誌 69:954,1978)	
8. 47	勃起力の減少	162/67	2ml (内島ら:日不妊会誌 21:551,1976)	3.5cm		
9. 44	性腺発育不全	160/55	発育不全 (橋本ら:日内会誌 65:196,1976)		女性化乳房	
10. 29	不妊		小 (小池ら:日赤医学 29:10,1976)			
11. 4.8	尿道下裂	103/18	正常			
12. 1.3	尿道下裂	75/10.4	正常 (菱和田ら:Clinical Genetics 15:399,1979)			
13. 41	不妊	164/66	小指頭大	正常		HY(+)
14. 35	不妊	147/66	2ml	2.5×4.5cm (大野ら:泌尿紀要26:571,1980)		HY(+)
15. 29	不妊	154/63	r2.4×1.3×1.2cm 12.3×1.3×1.1cm (布施ら:日不妊会誌 27:77,1982)	6.5×3.5cm		
16. 3	尿道下裂				二分陰嚢	HY(+)
17. 1.3	尿道下裂				二分陰嚢 (守屋ら 日泌尿会誌 73:1638,1982)	HY(+)
18. 小児	外性器異常		正常	正常	尿道下裂 二分陰嚢 (中村ら 日小児会誌 86:502,1982)	HY(+)
19. 5日	外性器異常				子宮有	HY(+)
20. 6.6	尿道下裂				二分陰嚢 停留精巣	HY(+)
21. 29	不妊				(藪元ら・中部連合総会抄録:39,1982)	
22. 29	不妊	167/64	8ml (内島ら:日泌尿会誌 74:1057,1983)	正常		HY(+)
23. 60	陰嚢内腫瘍				(藤井ら:日泌尿会誌 75:1020,1984)	
24. 26	不妊	167/57	6ml (笹川ら:泌尿紀要 31:849,1985)	正常		HY(+)
25. 2	尿道下裂	88/12	4ml (堀ら:Mie Medical J. 34:123,1984)	2cm	停留精巣	

26. 33 不妊	162/54	1×1×0.8cm	短小	性欲減退
	(小寺ら:日本アンドロロジー学会抄録:65,1984)			
27. 31 不妊	158/82	r 6ml/l 8ml		女性化乳房 HY(+)
28. 32 不妊	165/60	3ml		46,XXp+ HY(+)
	(羽間ら:日本アンドロロジー学会抄録:74,1985)			
29. 32 不妊	162/64	r 2×1.2×1.2cm 4.2cm		HY(+)
		l 3×1.5×1.5cm		
		(武市ら 日不妊会誌 30,235,1985)		
30. 31 不妊	164/68	3:1	正常	46,XXp+ (自験例)

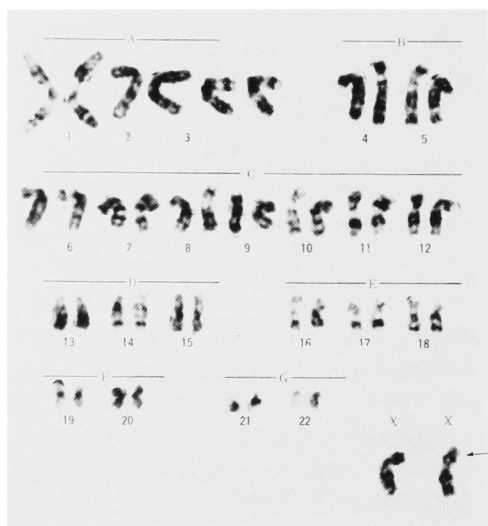


Fig. 1. 46, XXp+

摘されている。このうち成人例に限ってみると、臨床的にクラインフェルター症候群に酷似しており、同症候群との関連を考えさせられるが、いくつかの点から XX male をクラインフェルター症候群の亜型とするには無理があるようである²⁾。むしろ、クラインフェルター症候群においては、Xp+Y 症例⁵⁾で余剰の X 染色体の短腕の存在が性腺発育不全をもたらす可能性と同様、余剰 X 染色体が精巣の機能不全をもたらす一方、XX male においては、検索された全例に HY 抗原の陽性が証明されていることから、「染色体の性」上の雌が、「性腺の性」への分化に際して、HY 抗原の転座などにより不完全に雌性化した可能性もあるものと思われる。

XX male は核型 46,XX であるとされてきたが、羽間ら⁶⁾がその亜型として 46,XXp+ の第 1 例を報告した。われわれの経験した本邦 30 例目と思われる XX male も余剰の X 短腕を持ち、X クロマチンは 35% にみられた (Fig. 1)。前述したように、余剰の X

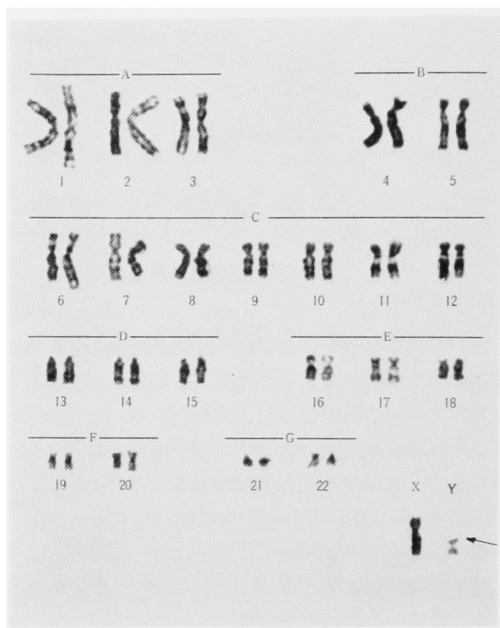


Fig. 2. 46, XYp+

短腕はなんらかの精巣の分化または発育を阻害する可能性があるが、XX male においては、すでにこの病態が存在しているためか、あきらかな余剰短腕のなす作用については不明であった。

その他の染色体異常として、性染色体の構造異常として、46,XYp+ と 46,XYq- という二種を経験した。前者 (Fig. 2) は HY 抗原が局在するといわれる短腕の重複であり、われわれが検索し得たかぎりでは、このような Y 染色体の構造異常の報告は見いだしえなかった。本例における無精子症の原因としての精巣発育を抑制する因子は考えにくく、今後の検索が待たれると考えられた。

また、後者 (Fig. 3) は長腕の失欠であり、gene map によれば、長腕には動原体付近にいわゆる SP3 (精子形成因子 3) が局在しており⁷⁾、このための精巣機能障害と考えられた。本邦文献上、自験例は 7 例

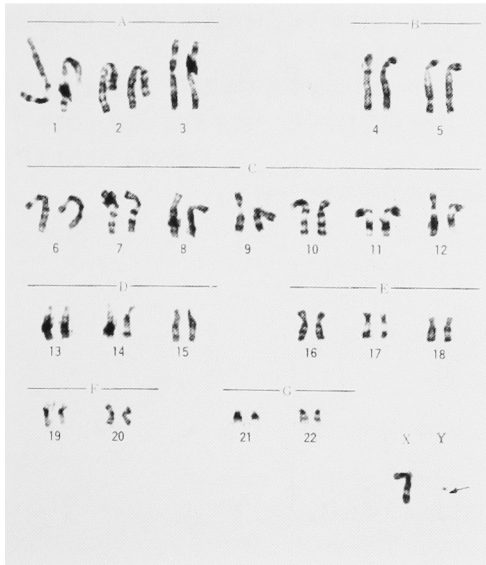


Fig. 3. 46, XYq-

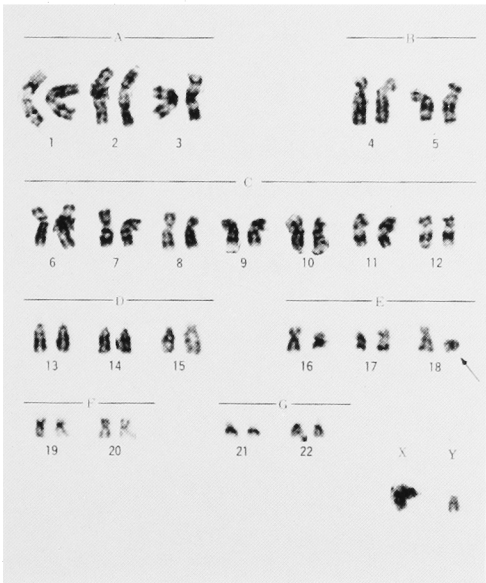


Fig. 4. 46, XY, r(18)

目と考えられた^{8,9)}。

無～乏精子症においては、性染色体異常ばかりでなく、常染色体異常にもしばしば遭遇するが¹⁰⁾、われわれは2例に転座を認め、1例にr(18)を認めた(Fig. 4)。後者は18p-と18q-の複合として理解されるが、リンク形成に関して個々の症例で失欠の程度が異なるため単純な複合状態を示すことはない¹¹⁾

自験例では18p-でみられる中枢神経系の奇形は認められず、18q-の性腺発育不全の徴候のみが確認された。若干、質問に対する反応の鈍さは感ぜられたが、知能障害と診断するにはいたらなかった。

結 語

無精子症85例に対し末梢血リンパ球培養による染色体検査を施行したところ、23例(27%)になんらかの異常をみとめた。最も多くみられたのが47,XXYのクラインフェルター症候群の17例であった。さらに希有な疾患として46,XXp+(XX maleとしては本邦30例目, XXp+としては2例目)、46,XYp+(既報告なし)、46,XYq-(7例目)などを認めた。また、常染色体異常としては、転座2例、r(18)が1例であった。

染色体検査に御尽力いただいた本学中校高橋勝美先生に感謝します

文 献

- 1) Komatz Y, Kiriya T, Tomoyoshi T and Yoshida O : Clinical observations in 100 cases of Klinefelter's syndrome. Jpn J Fertil Steril 28: 332~339, 1983
- 2) 木川源則・大島博幸: Klinefelter 症候群と XX male, 性の分化と異常, 1版, 50~58, 医歯薬出版, 東京, 1983
- 3) 笹川五十次・風間泰蔵・梅田慶一・寺田為義・片山 喬・柳 重行: Klinefelter 症候群の臨床的・内分泌学的検討. 西日泌尿 47: 687~694, 1985
- 4) 大橋輝久・森岡政明・武田克治・光畑直喜・赤枝輝明・大森弘之: Klinefelter 症候群19例における内分泌学的研究. 日不妊会誌 25: 235~241, 1980
- 5) 堀 夏樹・有馬公伸・林 宣男・山本逸夫・多田茂: 性腺形成不全をともなった 46, Xp+Y の1例. 泌尿紀要 32: 125~128, 1986
- 6) 羽間 稔・藤沢 正人・前田 浩志・岡本恭行・岡伸俊・浜口毅樹・山崎 浩・岡田 弘・松本 修・守殿貞男・富岡 収・石神穰次: XX male の2例. 日本アンドロロジー学会第4回学術大会講演抄録 74, 1985
- 7) 清水信義: ヒトの遺伝子地図. 最新医学 37 suppl: 55~70, 1982
- 8) 馬場義和・磯山理一郎・原田宏行・川井修一・藤沢章二・滝原博史・酒徳治三郎・村野一郎: 不妊

- を主訴とした 46,XYq- の 1 例. 日不妊会誌 **29**: 585, 1984
- 9) 笹川五十次・寺田為義・片山 喬: 不妊を主訴とした 46,XYq- の 1 例. 日不妊会誌 **30**: 114~118, 1985
- 10) 松田公志・大森孝平・堀井泰樹・真田俊吾・高橋陽一・枝村節子・小池莊一・佐々木正道: 男性不妊症における常染色体転座について. 日不妊会誌 **29**: 586, 1984
- 11) 松井一郎: E 群染色体の異常. 染色体異常. 外村晶編 1 版 144~151, 朝倉書店, 東京, 1978
(1986年 1 月27日受付)