

男子不妊を主訴とした染色体異常患者の臨床的検討

湯村 寧¹, 斉藤 和男¹, 小川 毅彦¹, 鈴木康太郎¹佐藤 和彦¹, 窪田 吉信¹, 岩崎 皓²¹横浜市立大学医学部泌尿器科学教室, ²横浜市立みなと赤十字病院泌尿器科CLINICAL INVESTIGATION OF INFERTILE MALES
WITH CHROMOSOMAL ANOMALIESYasushi YUMURA¹, Kazuo SAITO¹, Takehiko OGAWA¹, Kotaro SUZUKI¹,
Kazuhiko SATO¹, Yoshinobu KUBOTA¹ and Akira IWASAKI²¹The Department of Urology, Yokohama City University, School of Medicine²The Department of Urology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

A chromosomal survey using the G-banding technique was performed on 87 subfertile male whose semen analysis demonstrated severe oligospermia and azoospermia at Yokohama City University Hospital between January 1990 and October 2002. Fourteen of these subjects demonstrated major chromosomal anomalies (16.1%). Semen analysis in these cases demonstrated azoospermia, except in one case of autosomal abnormality. Twelve patients showed sex chromosomal abnormalities including 8 Klinefelter syndrome (47XXY) and 2 XX males (46XX) and two patients had autosomal abnormalities. The follicle-stimulating hormone (FSH) value in these patients, except for the two cases of autosomal abnormality and one case of 46XYq-, was much higher than normal. Histological examination was performed in 7 cases. In these cases, intratesticular spermatozoa were seen in only two cases (Klinefelter syndrome case and ring chromosome 21 case). Chromosome studies are important in the evaluation of subfertile patients with azoospermia and severe oligospermia. Because the abnormal genotype could be transferred to the next generation, the importance of chromosome studies before ICSI should be emphasized.

(Hinyokika Kiyo 53 : 87-91, 2007)

Key words : Male infertility, Chromosomal anomaly

緒 言

男子不妊症患者における染色体異常の患者の占める割合は約2.7~12.6%といわれており^{1~4)}, 内訳は47XXYであるKlinefelter症候群が最も多く, ほかXX maleやY染色体の部分欠損・常染色体の異常などがみられる. 近年 assisted reproduction technology (ART), とくに intracytoplasmic sperm injection (ICSI) の普及により精巣内に精子があれば妊娠可能になったが, ICSIを行うに当たって染色体の情報, さらに詳しい遺伝子情報を患者に伝える必要性が生じてきた. 今回われわれは当院不妊外来を受診した染色体異常患者を集計し臨床的検討を行った. 結果に若干の考察を加え報告する.

患 者

1990年1月から2002年10月までの11年10カ月間に当院泌尿器科男子不妊外来を受診した724名の患者で, 無精子症・高度の乏精子症患者のうち, 明らかに閉塞性機序がないと考えられる患者87名に対し末梢リンパ

球72時間培養による染色体G band法を施行し, 症例によってさらに必要な場合にはQ-band, fluorescence in situ hybridization (FISH)法を併用した. 同時に, 身体所見(身長・体重・精巣容積など), 精液検査(無精子症の場合に精液に遠心はかけなかった), 血中ホルモン検査(FSH, LH, PRL, testosterone)を調べた. 当時はTESE-ICSIが普及する以前であり, 施行できる施設も限られていた. TESE-ICSIが可能な病院での治療を希望する患者に対しては希望があり, かつ同意が得られた場合には検査の目的で精巣生検を行った. なお精巣生検は精子の有無を確認することが目的であり, Microdissection TESEが普及する以前であり, 組織採取量はごく少量に止め, 精子の回収は行わなかった.

結 果

染色体異常が認められた患者は14名であった. これは当院の不妊外来患者総数の1.9%, 染色体検査を施行した患者の16.1%に相当した. 結果をTable 1に示す.

Table 1. Patient characteristics

No	Karyotype	Age		身長	体重	身体異常	精巣容積 (cc)		Se-men analysis	Endocrine examination					精巣組織像				治療	
		Pat	Wife				Rt	Lt		LH	FSH	Ts	PRL	生検	Tubule	Leydig cell	Gen-esis	精子		
1	47, XXY	37	34	177	65	none	1	1	azo	28.5	62.1	2.78	4.9	×						
2	47, XXY	31	30	184	93	none	6	6	azo	13.3	37.1	5.2	1.6	×						AID
3	47, XXY	32	31	186	80	none	2	2	azo	6.9	30.1	5.3	1.7	×						AID
4	47, XXY	27	27	173	62	none	2	2	azo	18.2	51.2	2.91	3.7	○	硝子化	増殖	一部あり	○	TESE-ICSI へ	
5	47, XXY	33	32	187	78	none	2	2	azo	12.0	29.0	7.71		×						
6	47, XXY	39	34	172	88	RT (L)*	2	1	azo	7.7	24.7	0.26	1.0	×						
7	47, XXY	30	28	181	110	none	1	1	azo		30.6	0.59	3.0	○	硝子化	増殖	なし	×		
8	47, XXY	30	28	169	74	none	2	2	azo	15.0	75.0		35.0	○	硝子化	増殖	なし	×		
9	46, XX	42	28	160	58	none	5	3	azo	17.0	46.6	4.46	1.9	○	見えず	過剰増殖	なし	×		
10	46, XX	29	28	167	61	none	5	5	azo	21.0	62.3	2.81	6.2	○	硝子化	増殖	なし	×	AID	
11	46, XYq-	34	34	167	70	none	12	15	azo	3.1	9.4	3.05	3.5	○	ほぼ正常	ほぼ正常	ar-rest			
12	46, X+mar	32	27	161	46	varix**	15	18	azo	6.8	54.5	4.13	11.8	×						
13	46, XY t (1; 10) (q 24; p 11.2)	42	39			none	12	12	oligo	2.0	6.9	2.77	3.5	×						IVF-ET
14	46, XY, r (21) (p 11.2; q 22.3)	32	36	168	60	none	18	18	azo	1.7	4.8	4.27	2.9	○	硝子化	やや増殖	ar-rest	○	内服治療	

*: retentio testis. **: varicocele.

14名は全例不妊を主訴として来院した。患者の平均年齢は33.5±4.6歳 (27~42歳), 配偶者の平均年齢は31.1±3.8歳 (27~39歳) であった。染色体異常の内訳は性染色体異常が12名で, うち Klinefelter 症候群 (47, XXY) 8例と全体の半数以上をしめ・XX male

(46, XX) 2例・Y染色体の部分欠損 (46, XY q-) 1例・マーカー染色体と思われる染色体をもつ症例 (46, X+mar) が1例であった。精液所見は全例無精子症であった。

常染色体異常は21番染色体短腕11.2と長腕22.3が接

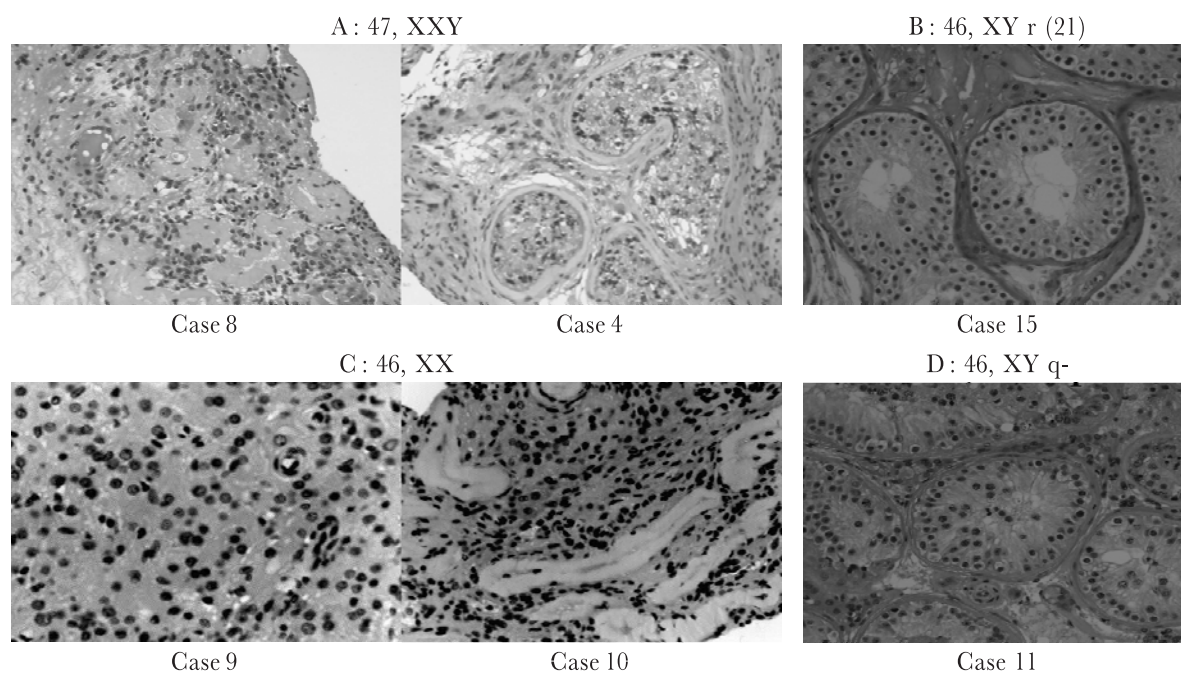


Fig. 1. Testicular histology of specific cases with chromosomal anomalies. A: 47, XXY showing hyalinized seminiferous tubules (Case 8: HE stain $\times 40$) and hypo spermatogenesis (Case 4: $\times 100$). B: 46, XY r (21) showing spermatogenic arrest (HE stain $\times 400$). C: 46, XX showing with proliferation of Leydig cells (Case 9: HE stain $\times 100$) and hyalinized seminiferous tubules (Case 10: HE stain $\times 40$). D: 46, XY q- showing spermatogenic arrest (HE stain $\times 400$).

合しリング状となった症例 (46, XY, r (21) (p11.2: q22.3)) と 1 番染色体と 10 番染色体に転座を認めた症例 (46, XY, t (1: 10) (q24: p11.2)) の 2 例であった。ring 染色体症例は無精子症であり、転座症例では精液中に精子を認めたが、精液所見は濃度 1,000 万/ml, 運動率 10% であった。

患者の身長は Klinefelter 症候群の 8 例は 1 例以外 170 cm 以上だったが、他の症例ではみな 170 cm 以下であった。なお、常染色体転座症例の身長は記載がなく不明であった。

外性器異常症例は Klinefelter 症候群の 1 例に左停留精巣を、マーカー染色体症例に左精索静脈瘤を認めたのみであった。内性器の検査に関してはいずれも informed consent を得て精管造影を XX male の 2 例と、46, XY q-症例に施行しており特に異常はなかった。

精巣容積は Klinefelter 症候群と XX male の症例において 1~6 cc と小さく他の症例ではおおむね正常の大きさを示した。血中 FSH は Y 染色体の部分欠損の 1 例と常染色体異常 2 例を除いてはみな高値を示しており造精機能の低下が見られた。

精巣生検は Klinefelter 症候群の 3 例、XX male の 2 例、Y 染色体部分欠損の 1 例、そしてリング状染色体の症例に施行した (Fig. 1)。Klinefelter 症候群の 3 例と XX male の 1 例はほぼ同様の所見で精細管の硝子化と Lydig 細胞の増殖、Germ cell の欠如を認めた。ただし Klinefelter 症候群のうち 1 例のみ、一部に精細管の構造が維持されており中に精子が存在していた。XX male のもう 1 例は精細管構造すらもみられず Lydig 細胞の過剰な増殖のみが認められた。FSH が正常だった Y 染色体部分欠損の 1 例、リング状染色体の症例はいずれも精細管の構造は良く保たれてはいるものの maturation arrest の所見であった。ただしリング状染色体の症例では一部精細管構造が保たれ、精巣内精子が見られていた。最終的に生検を 7 例に行い、精巣内精子を 2 例に認めた。

治療についても多くは当院で Simple TESE-ICSI が行われる以前の症例であり 1 例のみ TESE-ICSI を勧めたが患者の意志により施行しなかった。唯一、常染色体転座症例に IVF-ET を施行したが受精せず挙児は得られなかった。

考 察

われわれの調べる限り 1,000 例を超える染色体異常の集計は 4 報告があるが、その報告の中では染色体異常による男子不妊症の頻度は不妊患者全体の 2.7~12.6% である¹⁻⁴⁾。報告によって性染色体異常・常染色体異常の比率に差異があり、Nakamura らの報告では常染色体異常が多く¹⁾、松田らの報告では両者はほぼ同

数⁴⁾、他の 2 報告では性染色体異常は常染色体異常の約 1.5 倍の頻度であった^{2,3)}。Nakamura らの報告は 46, XY, 1 qh の頻度のみが他家の報告と比べ有意に高く (30 例, 松田らの集計⁴⁾では 1,001 例中 2 例)、そのため常染色体異常の比率が増加している。松田らはこの異常を正常変異 (Minor variants) として扱っており、精子形成に大きな影響は与えないとしている。しかし Nakamura らは 1 番染色体には精子形成に重要な遺伝子が多数存在することから、46, XY, 1 qh という異常は不妊症と関連がある可能性を示唆している。われわれの報告でも 1 番染色体転座例がみられるが、1 番染色体に障害を来たことが不妊と関連があるのかもしれない。また松田らの報告は常染色体転座症例が多く、性染色体異常症例との比率はほぼ 1:1 であったが他の 1,000 例以下の集計をみても性染色体異常は常染色体異常に比べ 3~4 倍の頻度であり^{5,6)}やはり性染色体異常の方が高頻度と思われる。

精子濃度でみると、いずれの報告でも無精子症症例は性染色体異常が多く¹⁻⁴⁾、性染色体、特に Y 染色体の精子形成への影響が大きいことが示唆された。松田らは精子濃度 2,000 万/ml 以下の症例で染色体異常の頻度は高くなるとのべ⁴⁾、吉田らによれば精子濃度 500 万/ml 以下ではその頻度は無精子症を含めると 18.4% である²⁾としている。自験例での染色体異常症例の頻度は全不妊患者の 1.9% と他科の報告に比べ低いこれは無精子症・精子濃度 100 万/ml 以下の高度の乏精子症患者を中心に染色体検査を行ったためであると考えており、染色体検査を行った患者中では 88 例中 17 例 (16.1%) とその頻度は吉田らの報告とほぼ一致する。また今回、染色体検査を施行しなかった中等度、軽度の乏精子症の患者や精液所見が正常の患者の中にも染色体異常症例が含まれる可能性があり、今後は不妊症症例に対し精子濃度にこだわらず、積極的に染色体検査を進めてゆくべきであると考えている。また自験例の精巣組織像に関して言えば、TESE-ICSI が普及する以前の症例であり、精子が認められたのは 2 例のみであった。しかし、いずれの症例も組織採取量は少量に留まっているため実際には精巣内精子が存在した可能性もあったかもしれない。

主な染色体異常の特徴 (Karyotype, 発生頻度, 身体所見, 内分泌, 精液所見, 精巣組織所見, 治療法) を他家の報告などを元に Table 2A, B にした¹⁻¹⁴⁾。現在 ART の普及にともない、以前は挙児を得ることが困難であった染色体異常症例も、精巣内精子が存在すれば挙児を得る可能性も出てきた反面、児へ染色体異常が遺伝する可能性も懸念される。常染色体異常のうち転座症例では不均衡型精子が高率に形成され、それ以外の異常でも高度乏精子症では精子の異数性染色体異常率も上昇している⁷⁾。一方、性染色体異常症例

Table 2A. Clinical feature of sex chromosomal abnormalities

	Klinefelter	XX male	47, XYY	46, XY q-	46, X, +mar
Karyotype	47, XXY, 48, XXXY など (2 個以上の X と 1 個以上の Y)	46, XX とそのモザイク	47, XYY	46, XY q-とそのモザイク	46, X, +mar とそのモザイク
発生頻度	一般男性の0.2%男子不妊患者の4~5%, 無精子症患者の10~20%といわれる.	9,000~20,000出生に一人. 男子不妊症の0.2%.	新生児での頻度は0.1%, 不妊男子1,000人に2.98人.	一般男子での頻度は不明, 無精子症症例の14~20%.	一般男子での頻度は不明だが男子不妊症では頻度は高いとされる.
発生頻度 (文献 1~4)	136 例 (不妊患者: 6,110 名, 性染色体異常患者: 201 名)	1 例	18 例	18 例だが small Y という記載の症例も含めれば19例	4 例
身体所見	高身長・小精巣・女性化乳房を認めるが多くは不妊症で発見される.	低身長・小精巣・女性化乳房であり成人例の多くは不妊で発見される.	高身長で反社会的行動をとるものが多いとされる. 精巣は正常の症例もあり.	低身長・精巣は正常, 一般男子と変わらない体型のものが多い.	多くは半陰陽だが正常の男子型もある.
内分泌所見	ゴナドトロピン高値, テストステロン低値	ゴナドトロピン高値, テストステロン低値	精液所見, 精巣のサイズにもよる.	おおむね正常	FSH が高値を呈するが他はおおむね正常
精液所見	多くは無精子症	無精子症	無精子症の症例もあるが多くは乏精子症である.	染色体欠損部位によるが本邦例はみな無精子症.	無精子症といわれるが稀に妊孕性を有するものもある.
精巣組織所見	精細管硝子化, Lydig cell 増殖, 精巣内に精子を認めることもある.	精細管硝子化し時に消失, Lydig cell 増殖, 精巣内に精子を認めるといった報告はない.	多くは maturation arrest か造精機能低下	本邦例の多くは maturation arrest	精細管硝子化, Lydig cell 増殖がみられるが, 稀に精巣内に精子を認めることもある.
治療	精子を認めることもあり TESE-ICSI により児を得ることも可能である.	現段階で治療はない. AID により児を得ている.	精液所見によっては自然妊娠も可能である.	精巣内精子があれば TESE-ICSI の適応であるが本邦での妊娠例はない.	精巣内精子があれば TESE-ICSI の適応となる. 妊孕性を有するものもある.
ART での問題点	異常精子の頻度は正常核型男性より高い.	現在のところ ART による治療はできない.	異常精子の頻度は正常核型男性より高い.	本邦での ART 妊娠例はないが男児の場合父親の遺伝子欠損が引き継がれる.	妊娠例が男児の場合父親の遺伝子が引き継がれる.

Table 2B. Clinical feature of autosomal abnormalities

	相互転座	Robertson 転座	リング状染色体	逆位
Karyotype	多様 (どの転座が多いということはない)	(45, XY, -13, -14+t (13 q; 14 q)	21 番染色体が不妊症では多い.	9 番染色体で多い.
発生頻度	男子新生児で0.92%, 不妊患者での発生率は9.93%	男子新生児で0.66%, 不妊患者での発生率は7.94%	Down 症との関連が報告されている.	不妊症では頻度は高いが不妊症との関連性はないという意見が多い.
発生頻度 (文献 1~4)	33 例	29 例	1 例	52 例 (うち 9 番染色体は 42 例)
身体所見	原則的には正常とされるが精巣容積の低下がみられることも.	原則的には正常とされるが精巣容積の低下がみられることも.	女性には妊孕性があるが男子は不妊となる. 表現型は正常.	多様であるが多くの正常.
内分泌所見	ゴナドトロピンは正常のことが多い.	ゴナドトロピンは正常のことが多い.	正 常	多くは正常
精液所見	乏精子症~正常	時に無精子症を呈するが多くの乏精子症	無精子症を呈する.	正常の精液所見のものもあるが無・乏精子症症例もみられる.
精巣組織所見	様々であるが造精機能障害が多くでみられる.	Primary arrest が多いとされるが比較的造精機能は維持されている.	最初の分裂時での arrest を呈する.	あまり特徴的な所見がない.
治療	精液所見によっては自然妊娠も可能であるが ART で治療可能	精液所見によっては自然妊娠も可能であるが ART で治療可能	精巣内精子があれば TESE-ICSI の適応である.	精液所見によっては自然妊娠も可能であるが ART で治療可能
ART での問題点	48~56%の精子が染色体不均衡といわれる.	不均衡型精子は2.7~26.5%	児が女性の場合妊孕性があるが男子では不妊となる.	腕間逆位保因者では平均 8.4%の精子が不均衡型

文献 1~14 を参考に作成した.

においても Klinefelter 症候群や XYY 症例で異常精子の頻度は正常人に比べ高いことが報告されている²⁾. また ICSI で妊娠した児の染色体異常率は 1~12.7%⁷⁾と差はあるものの新生児での発見率より高く, 親

の染色体異常をそのまま引き継いでいる可能性を示唆していると思われる. 今後, 染色体異常患者に対しては TESE-ICSI, IVF-ET といった ART による治療が主流になってゆくと思われるが ART を行った際のり

スクなどについて十分説明するためにも患者の遺伝情報を正確に把握することが必要であると考えられる。

文 献

- 1) Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, et al.: Chromosomal variants among 1790 infertile men. *Int J Urol* **8**: 49-52, 2001
- 2) 吉田 淳, 三浦一陽, 白井将文: 特集 不妊症と染色体異常: 男性不妊症と染色体異常. *産婦の世界* **50**: 393-402, 1998
- 3) Pandiyan N and Jequier AM: Mitotic chromosomal anomalies among 1210 infertile men. *Hum Reprod* **11**: 2604-2608, 1996
- 4) 松田公志, 堀井泰樹, 小倉啓司, ほか: 男子不妊症における染色体異常頻度と染色体異常症例の臨床的検討. *泌尿紀要* **38**: 803-809, 1992
- 5) 立木 仁, 熊本悦明, 斉藤誠一, ほか: 男性不妊症における染色体異常の検討. *日不妊会誌* **36**: 157-164, 1991
- 6) 近藤宣幸, 目黒則男, 清原久和, ほか: 男性不妊症における染色体異常の研究. *日泌尿会誌* **83**: 1442-1447, 1992
- 7) 三春範夫, 大濱紘三: ART とその応用 不妊症と染色体異常. *産婦の世界* **53**増刊号: 244-250, 2001
- 8) 寺田 央巳, 山口安三, 牛山知己, ほか: Klinefelter 症候群の臨床的検討. *日不妊会誌* **41**: 200-204, 1996
- 9) 湯村 寧, 菅野ひとみ, 小川毅彦, ほか: 男子不妊を主訴とした XX male の 2 例. *泌尿紀要* **49**: 727-734, 2003
- 10) 原 利夫, 木立晴美, 松峯寿美: 男性不妊症における染色体異常の検討. *日産婦東京会誌* **44**: 63-66, 1995
- 11) 湯村 寧, 菅野ひとみ, 小川毅彦, ほか: 男子不妊を主訴とした 46, XYq- の 1 例. *日不妊会誌* **48**: 81-86, 2003
- 12) 寺田 央巳, 山口安三, 牛山知己, ほか: 男子不妊を主訴とした 45, X/46, X+mar male の 1 例. *日泌尿会誌* **86**: 1294-1297, 1995
- 13) 松田公志, 六車光英: 特集 不妊治療の最前線: 男性不妊症と染色体異常. *日医師会誌* **120**: 733-736, 1998
- 14) Dallapiccola B, De Filippis V, Notarangelo A, et al.: Ring chromosome 21 in healthy persons: different consequences in females and in males. *Hum Genet* **73**: 218-220, 1986

(Received on April 19, 2006)
(Accepted on September 27, 2006)